

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ali SARIKAYA

**NORMAL VE EKTOPIK YERLEŞİMLİ PARATİROİD
ADENOMLARININ TEK FOTON EMİSYON
TOMOGRAFİSİ VE PLANAR GÖRÜNTÜLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ülkü KORKMAZ

EDİRNE- 2011

TEŐEKKÜR

Tez hocam ve eğitim danıőmanım Prof.Dr. Ali SARIKAYA'ya, asistanlığım boyunca yanımda olan, her zaman öğrencileri olmaktan gurur duyduğum, benden emeğini ve desteğini esirgemeyen, kendilerinden çok Őey öğrendiğim sayın hocalarım Prof.Dr. Őakir BERKARDA'ya, Prof.Dr.Ömer Necmi YIĐITBAŐI'na, Doç.Dr.Gülay ALTUN'a, Doç.Dr.Mahmut Yüksel, Doç.Dr.Meryem KAYA, Doç.Dr.Tevfik Fikret ÇERMİK, Yrd.Doç.Dr.Funda ÜSTÜN'e, değerli iŐ arkadaŐım fizikçimiz Alev ERGÜLEN'e, kıdemlim ve uzmanım olarak çalıŐmaktan zevk duyduğum Uzm.Dr.NeŐe TORUN'a katkıları ve yardımlarından ötürü teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| ANATOMİ VE HİSTOLOJİ | 4 |
| EMBRİYOLOJİ | 5 |
| PATOFİZYOLOJİ | 9 |
| PARATİROİD HASTALIKLARI | 19 |
| PARATİROİD BEZLERİ İÇİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ | 20 |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER | 33 |
| BULGULAR | 36 |
| TARTIŞMA | 43 |
| SONUÇLAR | 47 |
| ÖZET | 49 |
| SUMMARY | 51 |
| KAYNAKLAR | 53 |
| EKLER | |

SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|------------------------|--|
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| C-11 | : Karbon 11 |
| Ca⁺² | : İyonize Kalsiyum |
| ÇBE | : Çift Taraflı Boyun Eksplozasyonu |
| E/G | : Erken / Geç Oranı |
| EANM | : European Association of Nuclear Medicine |
| Erk PT/T | : Erken Paratiroid/ Tiroid oranı |
| F-18 | : Flor 18 |
| FDG | : 18-floro-2-deoxy-D-glucose |
| Geç PT/T | : Geç Paratiroid/ Tiroid oranı |
| HPT | : Hiperparatiroidizm |
| İİAB | : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi |
| MDR | : Multi Drug Resistance |
| MEN | : Multiple Endokrin Neoplazi |
| Mg⁺² | : Magnezyum |
| MIBI | : Hexakis 2-metoksiizobütizonitrit |
| MR | : Manyetik Rezonans |
| mRNA | : Mesajcı Ribonükleik asit |
| N-13 | : Azot 13 |
| O 15 | : Oksijen 15 |
| P | : Fosfor |
| PT/T | : Paratiroid/ Tiroid oranı |

| | |
|--------------------------|--|
| PCNA | : Proliferating Cell Nuclear Antigen |
| PET | : Pozitron Emisyon Tomografisi |
| PGP | : P- glikoprotein |
| PHPT | : Primer Hiperparatiroidizm |
| PRAD-1 | : Paratiroid adenom1 onkogeni |
| PTH | : Parathormon |
| RB | : Retinoblastom |
| RI | : Retansiyon indeksi |
| ROI | : Lezyon İlgi Alanı |
| Se | : Selenyum |
| SHPT | : Sekonder Hiperparatiroidizm |
| SPECT | : Single Photon Emission Computed Tomography |
| TBE | : Tek Taraflı Boyun Eksplozasyonu |
| Tc^{99m} | : Teknesyum 99m |
| THPT | : Tersiyer Hiperparatiroidizm |
| Tl²⁰¹ | : Talyum 201 |
| TÜTF | : Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi |
| USG | : Ultrasonografi |
| 123-I | : İyot 123 |
| Vit D₃ | : 1-25 dihidroksi vitamin D ₃ |

GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperparatiroidizm (HPT) toplumda sık görülen bir endokrin bozukluk olup, bir veya daha fazla bezde şef hücrelerden parathormon (PTH) sentez ve salınmasında artışla karakterizedir. Klinik tablosu asemptomatik PTH yüksekliğinden, ağır hiperkalsemi ve buna bağlı ikincil bozukluklara kadar değişebilir. Örneğin: Belirgin kemik hastalığı, böbrek taşları, nonspesifik gastrointestinal, kardiyovasküler ve nöromusküler disfonksiyon gibi.

Klinik tablonun ağırlaşabilmesi ve hastanın metabolik olarak sabit hale getirilebilmesi için gereken tedaviler nedeniyle semptomatik hastalarda etiyojinin belirlenmesi yanında medikal tedavi ile düzeltilemeyen hastalarda aşırı PTH salgılanmasına neden olan odağın doğru biçimde belirlenerek cerrahi olarak çıkartılması da önem taşımaktadır. Primer, sekonder ve tersiyer olarak üç etiyojik sınıfa ayrılmaktadır.

Daha önceleri primer hiperparatiroidinin (PHPT) seyrek görülen bir hastalık olduğu düşünülürken, günümüzde poliklinikte tespit edilen hiperkalsemilerin en sık sebebi olduğu bilinmektedir (1). Hayatın beşinci, altıncı ve yedinci dekatlarında yıllık insidansı yaklaşık kadınlar için 1/500 ve erkekler için 1/2000 olarak bildirilmektedir (2,3). PHPT' de standart yaklaşım çift taraflı boyun eksplorasyonudur (ÇBE). Ancak son yıllarda tanı yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak daha değişik yaklaşımlar geliştirilmiştir. İlk olarak 1979 yılında ilk kez tek taraflı eksplorasyon (TBE) Stevens (4) tarafından tek taraflı paratiroid hastalığı olanlarda uygulanmıştır. Daha sonra küçük insizyon, daha az laryngeal sinir hasarı, operasyon süresini kısaltmak ve genel anesteziden kaçınmak gibi nedenlerle yeni yöntemler denenmeye başlanmıştır. Minimal invazif *radio-guided* paratiroidektomi 1996 yılında Norman ve Chheda tarafından geliştirilmiştir (5). Bu minimal invaziv cerrahinin başarısı hastalığa sebep olan paratiroid bezinin yerleşiminin doğru biçimde tespit edilmesine bağlıdır.

Preoperatif paratiroid adenomu görüntülemesinde kullanılan yöntemler bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), arteriografi, seçici venöz örnekleme ve nükleer görüntülemedir (Tc^{99m} sestamibi (MIBI) ve Tc^{99m} tetrafosmin, Talyum²⁰¹ - Tc^{99m} perteknetat çıkartma, F-18 florodeoksiglukoz (FDG) ve C-11 metionin PET vs). Günümüzde paratiroid görüntülemesinde kullanılan ana nükleer tıp yöntemi dual faz Tc^{99m} sestamibi (MIBI) görüntülemesidir (6). Yapılan çalışmalarda sestamibi sintigrafisinin preoperatif olarak paratiroid adenomlarının yerleşiminin belirlenmesinde seçkin yöntem olduğunu ve standart radyolojik yöntemlerle saptanamayan adenomların yeri hakkında cerraha kesin bilgi vereceği sonucuna ulaşılmıştır (7).

Biz de normal ve ektopik yerleşimli paratiroid adenomlarının saptanmasında bu tekniğin tanımlama özelliklerini ve kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Paratiroid bezi ilk kez Sir Richard Owen tarafından 1850 yılında, bir Hint gergedanında yapılan otopside tanımlanmıştır. 1880 yılında Uppsala Üniversitesinde bir tıp öğrencisi olan Ivar Sandström, insanlarda ve hayvanlardaki varlığını anatomik ve histolojik olarak ortaya koymuş ve bu bezlere yerleşimi nedeniyle “Paratiroid” adını vererek İsveç tıp literatüründe yayınlamıştır (8).

Hiperparatiroidizm toplumda sık görülen bir endokrin bozukluk olup, bir veya daha fazla bezde şef hücrelerden PTH sentez ve salınmasında artışla karakterizedir. Klinik tablosu asemptomatik PTH yüksekliğinden, ağır hiperkalsemi ve buna bağlı ikincil bozukluklara kadar değişebilir. Örneğin: Belirgin kemik hastalığı, böbrek taşları, nonspesifik gastrointestinal, kardiyovasküler ve nöromusküler disfonksiyon gibi. Klinik tablonun ağırlaşabilmesi ve hastanın metabolik olarak sabit hale getirilebilmesi için gereken tedaviler nedeniyle semptomatik hastalarda etiyolojinin belirlenmesi yanında medikal tedavi ile düzeltilemeyen hastalarda aşırı PTH salgılanmasına neden olan odağın doğru biçimde belirlenerek cerrahi olarak çıkartılması da önem taşımaktadır. Primer, sekonder ve tersiyer olarak üç etiyolojik sınıfa ayrılmaktadır.

Primer hiperparatiroidizm, PTH'nın bir veya daha fazla paratiroid bezinden otonom olarak aşırı salgılanmaya başlamasıdır. Paratiroid bezlerin en sık görülen hastalığıdır. Hayatın beşinci, altıncı ve yedinci dekatlarında yıllık insidansı yaklaşık kadınlar için 1/500 ve erkekler için 1/2000 olarak bildirilmektedir(2,9). Hastaların %80-90'ında tek adenom izlenirken, %5-10 hastada çift adenom ve %10-15 hastada ise dört bez hiperplazisi bulunmaktadır (10). PHPT nadiren MEN tip I ve tip 2A ve paratiroid kanserine bağlı olabilir.

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) de ise böbrek yetmezliği veya nadir olarak da Ca^{+2} emilimindeki bozukluğuna bağlı olarak kanda Ca^{+2} azalır ve bunu kompanse etmek için paratiroid bezleri aşırı çalışarak kan Ca^{+2} düzeyini normal düzeye getirirler. Bu da paratiroid bezlerin büyümesine ve aşırı miktarda PTH salgılanmasına yol açar. Uzun süre SHPT etkisinde kalan hastaların bazılarında bezler otonomi kazanırlar ve kan Ca^{+2} düzeylerinden bağımsız olarak aşırı PTH salgılanması devam eder. Bu durumda hastalık tersiyer hipetparatiroidi (THPT) adını alır. THPT'de ise çoğu hastada dört bezde de hiperplazi görülmektedir (11).

Hastalığın tanısı serum PTH, Ca^{+2} ve fosfor (P) seviyelerine bakılarak klinik olarak konulur. Tanı konma aşamasında görüntüleme tekniklerinin yeri yoktur.

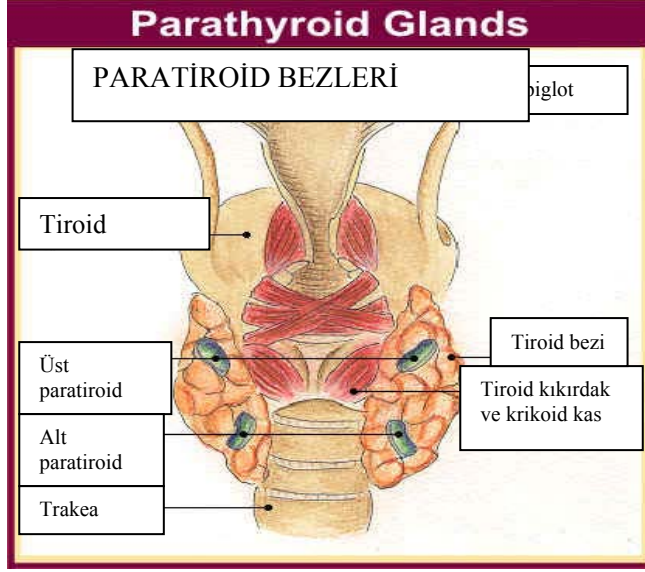
Tedavide asemptomatik hastalar medikal olarak takip edilirken semptomatik hastalarda, erken cerrahi rezeksiyon gittikçe yaygınlaşan bir uygulamadır. Daha önceleri HPT cerrahi tedavisi ÇBE yapılmakta iken minimal invazif ve odaklanmış eksplorasyonun gelişmesiyle, son on yılda HPT hastalarına cerrahi yaklaşım oldukça değişmiştir. HPT hastalarına yaklaşımdaki bu değişiklikler, hastalığa sebep olan paratiroid bezlerinin sayı ve yerleşiminin belirlenmesini oldukça önemli hale getirmektedir. Cerrahi sonrası tekrarlama oranı yaklaşık %5-10 olarak bildirilmektedir (12).

Moure ve ark. (13) TBE sonuçlarını ÇBE ile karşılaştırdıkları bir çalışmada TBE yapılan hastalarda uzun dönemli takip sonucunda kür oranını %98 olarak bildirmişlerdir. 1907 yılında Halsted ve Evans paratiroidlerin cerrahi anatomisini detaylı biçimde yayınlamışlardır. Bu makalede paratiroidlerin end arterle beslendikleri ve tiroit operasyonlarında paratiroid infarktının, hipokalsemi için potansiyel risk olduğunu ilk kez bildirmişlerdir (14). İlk paratiroidektomi ise 1925 yılında Felix Mandl tarafından Viyana'da gerçekleştirmiştir (8). HPT'nin cerrahi tedavisinde başarılı olmak için bu bezlerin makroskopik özellikleri ve yerleşimlerinin çok iyi bilinmesi gerekir.

ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

İnsanlarda ikisi altta, ikisi de üstte olmak üzere dört adet paratiroid bezi bulunur. Nadiren beş veya daha fazla (% 0,6), veya dörtten az sayıda olabilmektedir. Ayrıca mediasten gibi ektopik yerleşimde görülebilir (15).

Paratiroid bezleri boyut, şekil ve renk açısından değişiklikler gösterebilir. Üst paratiroidler tiroid lobunun arka-iç tarafında trakeo-özefagial oluğa yakın olarak, alt paratiroid bezler ise alt tiroid arterinin aşağı tarafında daha geniş bir alanda yerleşmişlerdir.



Şekil 1. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (16)

Küresel, yassı veya ovoid şekillerde bulunabilir. Ortalama bir paratiroid bezlerin boyutu 5x3x1 mm kadardır. Ağırlıkları 10 -70 mg arasında değişir. Ortalama ağırlık bir bez için 35-40 mg kadardır. Çocuklarda açık pembe renkli görülen bezler, yaşlandıkça yağ miktarındaki artış nedeniyle daha koyulaşır. Paratiroid bezleri bu halleriyle yağ lobları, tiroid dokusu ve lenf bezleri ile karıştırılabilirler. Yağ dokusu paratiroidden daha kırılmalıdır ve kanamaması ile de ayrılır. Tiroid lobları ve lenf bezleri ise paratiroidde göre daha sert yapılardır.

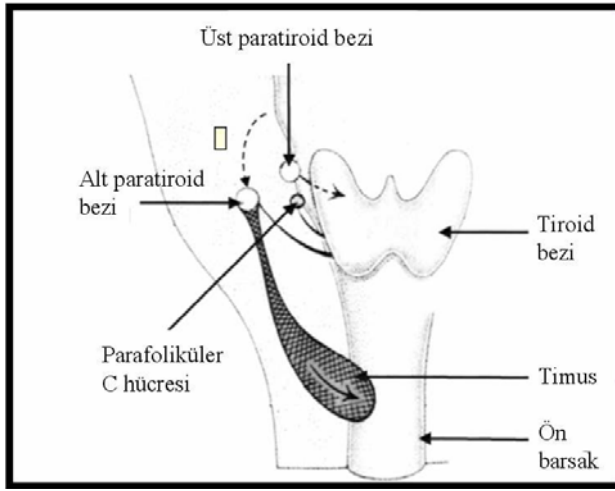
Paratiroid bezleri ile rekürren sinir arasındaki komşuluk ilişkisi önemlidir. Tiroid lobu mediale devrildikten sonra üst sınırı tiroidin üst ucu, alt sınırı trakea üzerinde tiroid alt polünden 4 cm uzakta bir nokta, arkada özefagus, önde tiroid lobu olan hayali bir üçgen oluşturulduğunda rekürren sinir bu üçgeni iki eşit parçaya böler. Üst paratiroid bezleri sinirin üst-arkasında, alt paratiroidler de sinirin önünde yer alırlar (17). Paratiroid bezleri arteriyel kanlanmalarını alt tiroid arterinden sağlarlar. Özellikle olarak %15 oranında üst paratiroidler üst tiroid arterinden ya da %5 oranında bu iki arterin anastomozlarından kan sağlar. Eğer üst tiroid arteri, üst paratiroidin kanlanmasını sağlarsa mutlaka bezin arkasından giriş yapan bir arter şeklindedir. Venöz drenajları üst, orta ve alt tiroid venlerine olur. Bu venlerde derin juguler vene dökülürler (17).

EMBRİYOLOJİ

Paratiroid bezleri embriyolojik olarak fareneal poş endoderminden köken alırlar. Timus çekirdeğinin 3. fareneal poşta ortaya çıkmasından hemen önce, poş epitelyumu

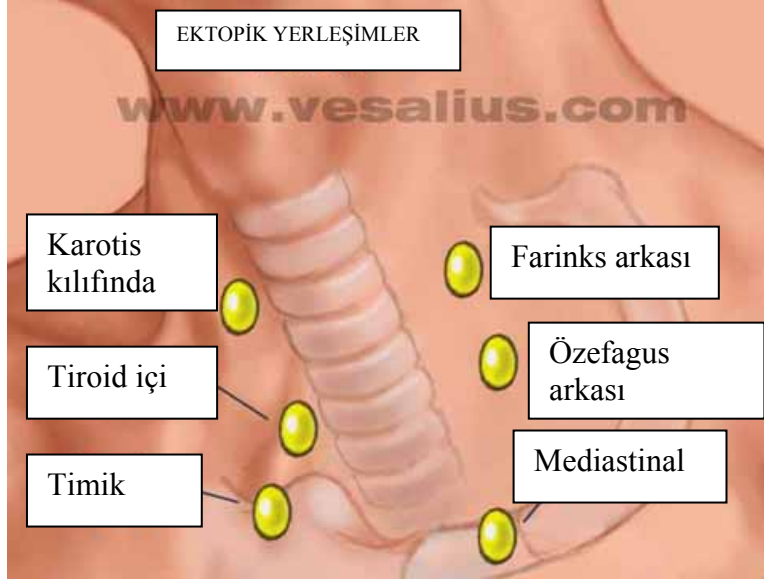
inferiyor paratiroid olarak kendini gösterir. Üçüncü poştaki ilk paratiroid tomurcukları timusa bağlı olarak kalırlar ve timusla birlikte kaudal olarak hareket ederek alt tiroid kutbuna yerleşirler. Fakat bazen timusla birlikte harekete devam ederek toraks içine uzanabilir veya göç etmeyip karotis kılıfı içerisinde kalabilirler (18).

Üst paratiroid bezleri 4. farengeal poştan tomurcuklanırlar. Genellikle tiroid bezinin loblarına tutunmuşlardır. Bu nedenle, alt paratiroidlere göre daha kraniyal yerleşimlidirler ve lokalizasyonları da alt paratiroidlere göre daha sabittir. Alt tiroid arterinin tiroid bezine doğru seyri sırasında, alt laringeal sinir (rekürren sinir) kesiştiği yerin kraniyalinde yer alırlar (17) (Şekil 2).

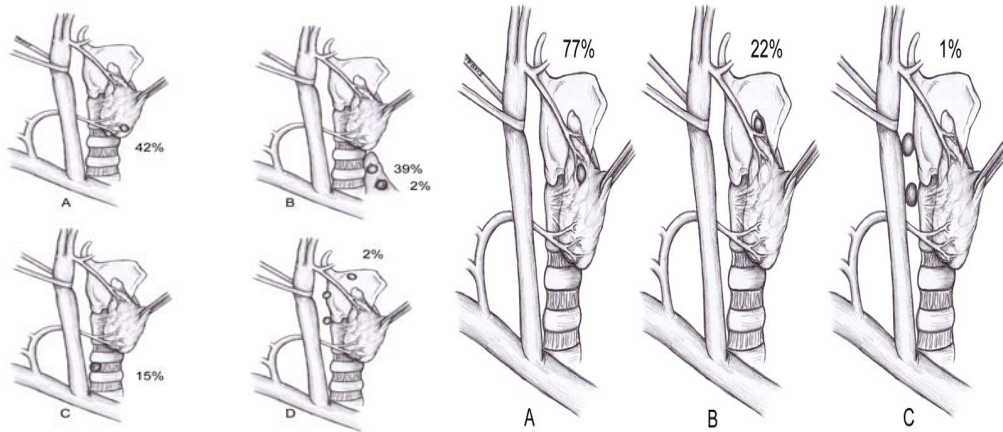


Şekil 2. Paratiroid bezlerinin embriyolojik göçü (18)

Genel olarak paratiroid bezlerinin % 15-20'sinin ektopik yerleşimli olduğu bildirilmektedir (19). Ektopinin embriyogenez sırasındaki normal olmayan göç nedeniyle oluştuğu sanılmaktadır. Alt paratiroid bezleri daha sık ektopiktir ve genellikle üst mediastende, timusun yanında veya içinde yerleşimlidirler. Buna karşılık üst bezler daha durağan yerleşimlidir; ektopik bezler karotis kılıfı boyunca, retrofaringeal veya retroözefageal boşlukta yerleşimli olabilir (Şekil 3). Ektopik bezin tespitindeki yetersizlik operatif yetersizliğin önemli bir nedenidir ve sıklıkla re-operasyona ve buna bağlı artmış morbiditeye yol açar (11). Paratiroid bezlerinin olası ektopik yerleşim alanlarının görülme sıklığı şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 3. Ektopik paratiroid bezlerinin olası yerleşim yerleri (20)



Şekil 4. Alt ve üst paratiroid bezlerinin olası ektopik yerleşim alanlarının sıklık şeması (21)

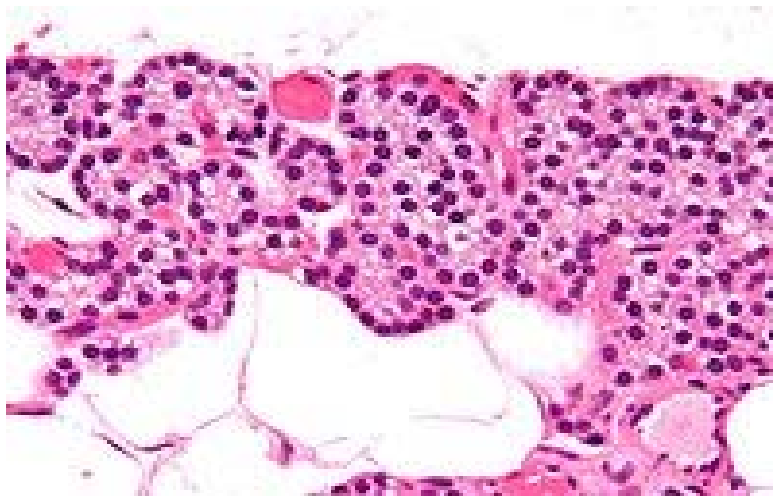
Literatürdeki ektopik bezlerle ilgili verilerin çoğu PHPT'dedir; SHPT veya THPT'li hastalarla ilgili yayınlar az sayıdadır. PHPT vakalarında ektopik paratiroid bezi insidansı % 6-18 arasındadır (11). Sekonder ve tersiyer hastalıkla ilgili eldeki veriler bu ektopik bez insidansının primer hastalığa göre daha yüksek olabileceğini desteklemektedir. Örneğin Kebebeve ve ark. (22) tarafından bildirilen THPT hastalarından oluşan bir seride 4 hastanın 11 tanesinde (%32) ektopik bez vardı.

Klasik embriyoloji bilgileri paratiroid bezlerinin multiendokrin neoplazi (MEN) sendromlarının içinde yer almasını açıklayamamaktadır. Çünkü tiroidin medüller kanserini oluşturan C hücreleri ve adrenal medulla tümörü olan feokromasitoma hücreleri,

nöroektodermal kaynaklıdır. Ancak, belki de paratiroid hücreleri başlangıçta endodermal ve ektodermal bileşenleri bir arada bulundurmakta ama hücrelerin fonksiyonel duruma geçişi ile birlikte endodermal bileşen baskın çıkmaktadır. Herkes tarafından kabul görmemekle beraber paratiroid bezlerinin mezenkimal bileşenleri (hipofiz, tiroid, tükürük bezleri benzeri) ektodermal kaynaklıdır (17). Daha da ileri gidilecek olursa paratiroidlerin morfolojik karakteristiklerinin daha çok ektodermal kökeni desteklediği görülür. İmmunohistokimyasal olarak, normal ve neoplastik insan paratiroid hücrelerinin, nöroendokrin işareti olan, nöronspesifik enolaz, kromogranin ve dopa dekarboksilaz boyanması göstermesi bunu destekler niteliktedir (17). Somatostatin, gastrin ve pankreatik polipeptidin, insan paratiroidlerinde bulunduğunu gösteren bulgular da göz önüne alınırsa, insan paratiroidlerinin nöral tomurcuk elemanları bulundurduğu gerçek olarak kabul edilebilir.

Paratiroid bezleri şef, oksifil hücreler, fibrovasküler stroma ve yağ dokusundan oluşmuştur. Şef hücreler çocuk ve erişkinlerde görülürken, oksifil hücreler erişkinlerde görülür. Şeffaf hücreler ise histolojik işlemler sırasında glikojen kaybıyla ortaya çıkan optik şeffaf sitoplazmalı şef hücreleridir. Erişkin yaşlarda görülen oksifil hücreler şef hücrelerden türemiştir ve sekretuar fonksiyonları vardır (17).

Normal erişkin paratiroidinde mitoz görülmez. Esas hücrelerin sitoplazmaları genellikle eozinofilikten amfolik'e doğru görünüm sergiler ve değişik miktarlarda nötral lipid içerdiklerinden her hücrede 2 veya 3 sudanofilik yağ damlacıkları şeklinde bir görünüme sahiptirler. Paratiroidin stromal içeriği olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarlarda bağ dokusudur (23-25). Normal paratiroid bezinin histolojik bileşenlerinin hematoxilen & eozin ile boyanmış görüntüsü şekil 5'te verilmiştir.



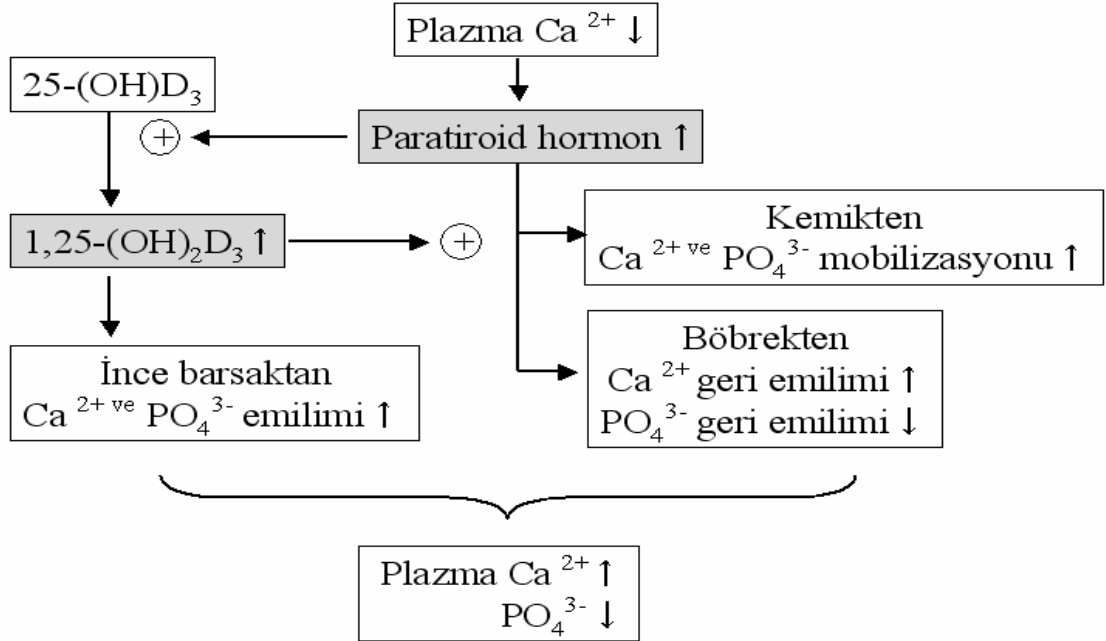
Şekil 5. Paratiroid bezinin mikroskopik görüntüsü. Hematoxilen&Eozin (H & E) boyama (26)

PATOFİZYOLOJİ

Parathormon

Parathormon ilk olarak 110 aminoasit zincirinden ibaret bir polipeptid olan preprohormon halinde ribozomlarda sentez edilir. Preprohormon endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciginde önce “pre” kısmı ayrılarak 90 aminoasitlik prohormona, sonra da 84 amino asitlik hormona parçalanır ve daha sonra hücrenin sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir. PTH son haliyle yaklaşık 9500 molekül ağırlığında 84 aminoasitten oluşan bir yapı gösterir. Paratiroid bezlerinden, molekülün N terminal ucuna yakın 34 aminoasitlik daha küçük bileşikler de izole edilmiştir ve bunlar da tüm PTH aktivitesine sahiptirler. Böbrekler 84 aminoasitlik büyük moleküllü hormonu dakikalar içinde kandan uzaklaştırabilirken, bu küçük moleküllü bileşikleri uzaklaştırmaları saatler almaktadır. Bu nedenle, hormonal aktivitenin büyük bölümünden bu küçük moleküller sorumludur (27).

Parathormon, böbreklerde glomerüler filtrattan Ca^{+2} emilimini artırıp P emilimini azaltır. Aynı zamanda vitamin D'nin aktif şekli olan vit D_3 sentezini de artırır. 1,25 dihidroksikolalkalsiferol Ca^{+2} 'nin kemiklerden salınmasını uyarır ve ince barsak lümeninden kana Ca^{+2} aktif transportunu artırır (28). Şekil 6, PTH'nın fizyolojik etkilerini özetlemektedir.



Şekil 6. Parathormon ve fizyolojik etkileri

Ca^{+2} = serum kalsiyumu, PO_4^{-3} = serum fosfatı, (OH)D₃= Vitamin D₃

Parathormonun ana etkisi serum Ca^{+2} seviyeleri üzerinedir. Ca^{+2} , vücut sıvılarında bulunur ve koagülasyon, kemik şekillenmesi, kas kasılması nöronal ileti, hücre membran reseptör işleyişi, hücre içi haberci mekanizmaları gibi pek çok fizyolojik olaya yapıtaş ve düzenleyici olarak katılır. Ca^{+2} miktar olarak vücut ağırlığının yaklaşık %2'sine denk gelmektedir ve tama yakını kemik yapıda bulunur.

Normal plazma Ca^{+2} düzeyi 8,5-10,5 mg/dl olup bunun yarısı iyonize yarısı da proteine bağlı şekildedir. %5'i organik anyonlara, %80'i albümine bağlıdır.

Kalsiyum metabolizmasının iki ana bileşeni tanımlanmıştır. İlk kısım; hücrelerdeki Ca^{+2} reseptörleridir. Bunlar Ca^{+2} miktarındaki en küçük değişimleri bile algılayarak hücre sel fonksiyonu açısından uygun değişimlerin ortaya çıkmasını sağlarlar. Örneğin; hiperkalsemiye yanıt olarak paratiroid hücrelerinden daha az PTH salgılayan, tiroidin C hücreleri daha fazla kalsitonin salgılar. İyonize Ca^{+2} 'daki ufak değişiklikler bile ciddi sekretuar yanıt oluşturabilir. Örneğin serum Ca^{+2} 'daki 0.04 mmol/L düşüş PTH miktarını %100 arttırabilir. İkinci kısım; etkili dokuların (kemik, barsak ve böbrek) kalsitrofik hormonlara, iyon transportundaki geçişi değiştirerek serum Ca^{+2} miktarını normale döndürecek biçimde yanıt vermesidir. Ca^{+2} 'nin vücutta dağılım ve fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. İnsanda kalsiyumun dağılım ve fonksiyonları (29)

| Biçim | Yerleşim | Kütle (% total) | Fonksiyonlar |
|----------------------------------|---|----------------------------|--|
| <i>Hücre içi (eriyik)</i> | Sitosol, nukleus, endoplasmik retikulum, mitokondri | 0.2 mg | Hücre içi ikincil mesajcı, aksiyon potansiyelleri, sinir iletisi, kontraksiyon, motilite, metabolik regülasyon, sitoskeletal fonksiyon, hücre bölünmesi, sekresyon |
| <i>Hücre içi (sekestre)</i> | Sitosol, nukleus, endoplasmik retikulum, mitokondri | 9 g | Yapısal bütünlük, depo |
| <i>Hücre dışı (eriyik)</i> | Ekstrasellüler sıvılar | 1g | Kan pıhtılaşması, ekzositoz, kontraksiyon, intersellüler adezyon |
| <i>Hücre dışı (erimemiş)</i> | Kemikler ve dişler | ≈ 1kg | Koruma, lökomosyon, mineral deposu |

mg: miligram, g: gram, kg: kilogram.

Parathormon salınımının kontrolü: Kan PTH seviyesini belirleyen esas etmen serum Ca^{+2} miktarıdır, bununla birlikte Ca^{+2} seviyelerine etki eden serum magnezyumu (Mg^{+2}) ve Vit D₃ düzeyleri de PTH üretim ve salgılanmasını etkilemektedir.

Ekstrasellüler kalsiyum: Daha önce de bahsedildiği gibi serum Ca^{+2} seviyesi PTH sekresyon hızını etkileyen en önemli belirleyicidir. Ca^{+2} düzeyindeki hafif düşmeler hemen bu hızı arttırıcı etki gösterir. Homeostatik sistemin davranış şekli hipokalsemi şiddeti ve hipokalsemiye maruz kalınan süre ile doğrudan ilişkilidir. Düşük Ca^{+2} düzeyine başlangıç yanıtı olarak birkaç saniye içinde depo granüllerdeki preforme PTH salınır, 15-30 dakika içinde de PTH sentez hızında artış olur. Eğer hipokalsemik uyarı devam edecek olursa, PTH mRNA miktarında ortalama bir artış gözlenir. Bu olay türler arasındaki farka bağlı olarak saatler ya da günler içinde gerçekleşir. Paratiroid hücrelerinde uzamış hipokalsemiye yanıt olarak, günler ve haftalar içinde proliferasyon ve hipertrofiyi başlar. PTH sekresyonu üzerindeki etkileri dışında Ca^{+2} , PTH'un intrasellüler degradasyonunda da rol alır.

İnsan Ca^{+2} reseptörü, 3q13-21 kromozomu üzerindeki bir gen tarafından kodlanmıştır ve 1078 aminoasit bulundurur. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi genetiği olanlarda bu genle ilgili 30 un üzerinde mutasyon saptanmıştır. İyonize kalsiyum reseptörü, Ca^{+2} kontrolü ile ilişkili hücrelerde (örn; paratiroid, kalsitonin salgılayan hücreler ve kemik hücrelerinde) bulunduğu gibi Ca^{+2} homeostazı ile ilişkili olmayan hücrelerde de (örn.; hipofiz, plasenta, keratinositler, gastrin salgılayan hücreler) geniş oranda kendini gösterir.

Magnezyum: İn vitro ve in vivo akut çalışmalarda, ekstrasellüler Mg^{+2} konsantrasyonundaki değişikliklerin, Ca^{+2} değişikliklerine benzer etkiler oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak Mg^{+2} 'un düşük potansiyelli Ca^{+2} reseptör agonisti olması ve kan düzeyinin Ca^{+2} 'dan düşük olması nedeniyle Mg^{+2} düzeyindeki fizyolojik değişiklikler PTH salınmasına çok az etki gösterir. Renal yetmezlikte yüksek Mg^{+2} düzeyi PTH salınımını inhibe edebilirken, kronik hipomagnezemi halinde paradoks bir hipoparathormonemi olur. Bu durum intrasellüler Mg^{+2} eksikliğinin, sekretuar mekanizmalarla ilişkili olarak, PTH salınımını bloke ettiğini düşündürmektedir.

D vitamini: D vitamini ya prekürsör formda sindirim yoluyla alınır ya da deri altı yağ dokusunda ultraviyole etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Yağda erir vitaminlerdendir. Molekülün Ca^{+2} konsantrasyonları üzerinde etkili olabilmesi için iki

hidroksilasyon basamağından geçmesi gerekmektedir. Birinci hidroksilasyon karaciğerde 25. karbon üzerinde, ikinci hidroksilasyon ise artmış PTH yanıtı olarak böbreklerde 1. karbon üzerinde olur. Ortaya çıkan vit D₃, Ca⁺² ve P'un gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik resorpsiyonunu uyurarak Ca⁺² konsantrasyonlarını hızlı bir biçimde artırır.

PARATİROİD HASTALIKLARI

Hipoparatiroidi

Hiperparatiroidi

- Primer hiperparatiroidi
- Sekonder hiperparatiroidi
- Tersiyer hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi: PHPT sık rastlanan bir hastalıktır. Hayatın beşinci, altıncı ve yedinci dekatlarında yıllık insidansı yaklaşık kadınlar için 1/500 ve erkekler için 1/2000 olarak bildirilmektedir (2,9,30). PHPT MEN sendromu tip I ve IIA'nın bileşenlerinden biridir. Nadir olarak tipIIB'de de görülebilir. Yenidoğan dönemi hiperparatiroidisi ise benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemili ailelerde rastlanan bir durumdur. Çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon maruziyeti bulunan kişilerde de bu yaş grubunda olgular bildirilmiştir.

Hastaların %80-90'ında tek adenom izlenirken, %5-10 hastada çift adenom ve %10-15 hastada ise dört bez hiperplazisi bulunmaktadır (10). Çoklu bez hastalığına genelde 60 yaş üstü olgularda ve ailesel HPT ve MEN tipI, MEN tipIIA' da rastlanır.

Hiperplastik bez ile adenomu, normal paratiroidi görmeden ayırmak zordur. Adenom ile hiperplaziyi birbirinden ayırmak için pek çok makroskopik ve histolojik kriter ortaya konmuştur (Tablo 3.). Son yıllarda bu karmaşıklığı ortadan kaldırmak için moleküler biyoloji teknikleri geliştirilmiştir. Paratiroid adenomunun DNA düzeni çalışmaları sırasında "cyclin D1" tarafından kodlanan PRAD-1 (paratiroid adenom1) onkogeni bulunmuştur. "cyclin D1" proteinin hücre siklusunda önemli rolü vardır ve adenomların yaklaşık %18-39 unda PRAD-1'in aşırı oranda kendini göstermesine rastlandığı bildirilmektedir. MEN-1 gibi tümör supresör genlerin heterozigot formunu kaybetmesine sporadik adenomların %25-40'ında rastlanılmıştır. Fakat ne PRAD-1'in ortaya çıkışı ne de MEN-1 mutasyonlarının gösterilmesi adenom ile hiperplaziyi birbirinden ayırmada yeterli olmamaktadır. Bu nedenle Lal ve Clark, adenom ile hiperplaziyi ayırt etmenin en iyi yolunun cerrah tarafından dört bezin tümünün ameliyat sırasında incelenmesi sonucu verilebilecek kıyaslamalı bir karar olacağını

savunmaktadır (30). Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırt edici özellikleri tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırıcı özellikleri (31)

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

Paratiroid karsinomuna rastlanma sıklığı <%1 civarındadır (32). Karsinomdan etkileyici düzeyde artmış PTH ve Ca^{+2} düzeyi, palpe edilebilen bezin ve lenf bezlerinin varlığı ile ameliyat öncesi şüphelenilir. Rekürren sinir invazyonu ile ses kısıklığı görülmesi nadirdir. Karsinoma aynı zamanda ailesel HPT ile birlikte çene kemiği tümörü sendromu olgularında rastlanır. Karsinomlar ameliyat sırasında daha gri beyaz renkte, sert, yüzeylelerinin düzensiz olmaları ve etraf dokulara daha yapışık ve invazif olmaları ile ayırt edilebilirler. Bununla birlikte kesin karsinom tanısını koyduran, patolojik incelemede kapsüller veya vasküler invazyonun gösterilmesidir (33). Paratiroid karsinomlarında retinoblastom (RB) gen kaybı veya inaktivasyonuna rastlanması malign-benign ayrımını yaptırmada yardımcı olmaktadır.

Büyük boyutlarda paratiroid tümörü ve vit D₃ yetmezliği ile birlikte seyreden kemik hastalığına az gelişmiş ülkeler dışında artık sık rastlanmamaktadır. Kronik yavaş ilerleyen hiperkalsemi semptomlar $Ca^{+2} >13\text{mg/dL}$ olana kadar ortaya çıkmaz, hafif orta derecede yakınmalar şeklindedir. Semptom ve klinik bulgular, PHPT olgularında, daha önce etkin hiperkalsemisi olanlar dışında, Ca^{+2} değerleri ile korelasyon göstermez. Klasik semptom beşlisi; ağırlı kemikler, böbrek taşları, abdominal gurultu, psişik yakınmalar ve aşırı yorgunluk hissidir. Ancak çoğunluk hastada daha az belirgin semptomlar vardır. Daha sık ortaya çıkan belirti ve semptomlar ise zayıflık, bitkinlik, polidipsi, poliüri, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, kabızlık, iştah azalması, bulantı, göğüs yangısı, kaşıntı, depresyon ve hafıza kaybıdır. Olgularda kemik kırığı, adale güçsüzlüğü ve kardiyovasküler hastalık insidansında artış vardır. Asemptomatik hastaların oranı %5 dir.

Tablo 3. Primer hiperparatiroidinin kimyasal profili (31)

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

Ca⁺²=Kalsiyum, 1,25(OH) vit.D= vit D₃

Kalsiyum düzeyini yükselten pek çok sebep bulunur fakat immunoradyometrik analiz sayesinde PHPT tanısı doğrudan konabilmektedir. Bu teknikle PTH molekülünün 84 amino-asiti ölçülerek PTH ilişkili protein salgılayan malignitelerden dahi ayırım yapılabilmektedir. Ca⁺² düzeyini arttıran diğer nedenlerde, kan Ca⁺² düzeyi yüksek iken, PTH baskılanmış durumdadır. İkisinin bir arada artmış olması PHPT lehine yorumlanır. Fakat ayırıcı tanıda yine de PTH ve Ca⁺²u birlikte yükseltebilecek patolojiler aranmalıdır. Lityum ya da tiyazid grubu diüretik kullanımı ilaca bağlı HPT oluşturabilir. Bu yüzden hasta öyküsü sorgulanırken dikkat edilmelidir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi de PTH yükselmiş olabilir. Bu olguların idrarında Ca⁺² fazlasıyla düşüktür ve Ca⁺² reseptörü ile ilgili spesifik gen anomalisi vardır. Son yıllarda bu olgularda Ca⁺² duyarlı reseptörlere karşı antikor oluşturan ayrı bir varyant da tanımlanmıştır.

Bazen PHPT olgularında normal Ca⁺² düzeyi ile karşılaşılabilir. Bu hastalar PTH düzeyindeki yükseklik nedeniyle takibe alınırlar. Bu durumda ilk akla gelen düşük Ca⁺² uyarısına uygun PTH düzeyi ile yanıt verilen SHPT'dir. Ancak kan vit D₃ düzeyinin 20ng/ml'den yüksek bulunması bu ayrımı yapmada önemlidir. Bu olgular PHPT'nin erken bulgularını veren olgular olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle osteoporoz riski olan kadınlarda, sadece kemik yoğunluğu ölçmek yerine aynı zamanda kalsitrofik hormonların değerlerine de bakmak gerekir. Bu olgularda PHPT kliniği zaten bulunmaktadır. Hiperkalsemi ve HPT geliştiğinde kemik bulguları ile birlikte PHPT çoktan yerleşmiş olur. Hiperkalseminin bulunmadığı durumda artmış PTH düzeyinin varlığının, hastalığın erken safhasına işaret

ettiğini kabul etmek gerekir. Sessiz hastalık döneminde hasta klinik dikkati çekmez, çünkü serum Ca^{+2} düzeyi normaldir.

“Osteitis fibrosa cystica”nın klasik radyolojik bulgularını düzenli olarak görmediğimiz halde, PHPT’de kemik bozulması oldukça sıktır. Çift enerjili x-ışını taramasında, kortikal kemiğin temsilcisi olarak radiusun distal 1/3 ünün resorbsiyona uğradığı görülür. Aksine çoğunlukla süngersi yapıdan oluşan lomber vertebra kemik yoğunluğu bu olaya katılmaz. Kalça kemiklerinde kortikal ve süngersi alanlar eşit bir karışım halinde bulunması sebebiyle yoğunluk olarak orta düzeyde bir değişim gösterir. Postmenapozal kadınlarda da aynı görünüm vardır. Bu dansitometrik profil tüm hiperparatiroidi olgularında aynı şekilde gözlenmez. Bazı olgularda vertebral osteopeni ilk başvuruda karşımıza çıkabilir. Kemik biyopsilerinin histomorfometrik analizi PHPT olgularında, kortikal incelme, süngersi kemik yapısının korunması ve kemiğin yeniden modellenmesinde hızlanma gösterir. Aynı zamanda trabeküler bağlantı beklenenden fazladır. Dansitometrik verilere dayanılacak olursa kortikal kemiğin süngersi kemiğe göre daha fazla kırık riski altında olduğu kabul edilebilir. Mayo Kliniğin 28 yıllık araştırmasında kalça kemiği dışında tüm kemiklerin kırık riskinin artmış olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışma kemik yoğunluğu ile arada bağlantı kurulmayan bir bildirimdir (34).

Primer HPT’de kemik yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak kemik kırığı beklentisi altında olmaksızın, PTH’un kemik üzerinde oluşturduğu diğer etkileri göz önüne almak daha anlamlıdır. Eğer kemik yoğunluğu kırık gelişmesinde anlamlı faktörse ön kolun en fazla risk altında olması gerekir. Oysa kırık gelişmesinde kemik yoğunluğu dışında faktörlerde söz konusudur. Örneğin kemik boyutu bunlardan bir tanesidir. PTH tarafından yönlendirilen endostal resorbsiyon, kortikal incelme oluştururken, periostal yeniden şekillenme kemiğin kesit çapının artmasına sebep olur. Dolayısıyla, bir etkinin kemik kırığı riskini arttıran, diğerinin kemik kırığı riskini azaltmaya yönelik bir etki olduğu görülür. Bu nedenle PHPT’de yerine özel, kemik kırığı riski üzerinde daha çok çalışma yapılması gerektiği öne sürülmektedir.

Primer HPT’nin klasik nefrolithiazis şeklinde kendini göstermesine daha az rastlanılmasına rağmen, böbrek taşları en sık rastlanılan bulgu olmayı sürdürmektedir. Böbrek taşı görülme oranı %15-20 arasındadır. Hiperkalsiüri görülme sıklığı ise %40 oranındadır.

Primer HPT’nin en fazla rastlanılan semptomu, güçsüzlük ve çabuk yorulmadır. Bu nöromusküler bir bozukluğun belirtisi değildir ancak hastalardaki bu yönde bir yakınmaya dikkat edilmelidir. Hastalar aynı zamanda davranışsal ve/veya psikiyatrik semptomlar

gösterebilir. Bu tip nonspesifik semptomatoloji bir kısım olgularda paratiroidektomi ile düzelebilirken, bazılarında ise düzelme sağlanamaz.

Primer HPT'nin kardiyovasküler belirtileri, hiperkalseminin fizyopatolojisinden köken alır. Bunlar hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmilerdir. Günümüzün PHPT olgularında gerçek kardiyovasküler semptomatoloji açık değildir. Hipertansiyon açısından değerlendirilecek olursa, bunun istisnası feokromasitoma veya hiperaldosteronizmin eşlik ettiği MEN sendromudur. Bunların dışında PHPT'yi tedavi etmek hastanın hipertansif semptomlarını geriletmemektedir.

Sekonder hiperparatiroidi: SHPT, hipokalsemi ile sonuçlanan herhangi bir durumda görülen kompensatuar PTH artışıdır. En sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir. Fosfor retansiyonu, böbrek parankiminin ve kemik dokunun PTH'ya cevapsızlığı patogeneizde suçlanan bazı mekanizmalardır. Ayrıca rasitizm, osteomalazi, intestinal malabsorbsiyon durumlarında, fankoni sendromu ve renal tubüler asidozda da SHPT görülür.

Tersiyer hiperparatiroidi: SHPT başarılı renal transplantasyondan sonra kontrol altına alınabilmektedir. Bazı vakalarda hiperplaziye uğrayan paratiroid bezlerin otonom bir biçimde fazla PTH salgılanması sonucu HPT devam etmektedir ve bu durum THPT olarak adlandırılır. Diğer bir klinik durum olan "refrakter SHPT" ise normokalsemi ile birlikte görülen, baskılanamayan PTH artışı için kullanılan bir terimdir.

Hiperparatiroidi Tedavisi

Primer HPT'de, klasik "osteitis fibrosa cystica", nefrolithiazis, nefrokalsinozis, nöromusküler hastalık, patolojik kırıklar ve hiperkalsemik kriz gösteren olgularda, genel kabul gören tedavi paratiroidektomidir. Semptomsuz ya da minimal semptomları olan olgularda cerrahi ya da medikal tedavi yapılmasının gerekip gerekmediği ise tartışmalıdır.

Tedavi olmamış asemptomatik PHPT olgularının prospektif olarak izlendiği çalışmalarda belirgin komplikasyonların nadiren ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu olguların çoğunluğunda Ca^{+2} , PTH, alkalen fosfataz ve vit D metabolit düzeyleri stabil iken, %20 civarında olguda progresif hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye rastlanmıştır. Genç hastalarda hastalığın kötüleşebildiği görülmektedir fakat bunu önceden kestirebilecek tutarlı veri yoktur. Yaşam ve ölüm oranı verileri de birbirini tutmamaktadır. Avrupa'dan yapılan bildirilerde ölüm oranındaki artış kardiyovasküler hastalık ve kansere bağlanırken, Kuzey Amerika'da

böyle bir gözlem bulunmamaktadır. Dolayısıyla hastalığa bağlı ölüm oranı ne kesin ne de yaklaşık olarak sayısal bir veriye dönüştürülemez. Bu nedenle asemptomatik olgularda görülen hiperkalsemi, hiperkalsiüri endişe doğurmaktadır. Benzer olarak kemik dansitometresi çalışmalarında herhangi bir alanda görülen yoğunluk azalması kırık riski yönünde değerlendirilerek ameliyat önerilmektedir.

Bu konuyla ilgili olarak 1990, 2002 ve 2008 yıllarında üç ortak karar toplantısı düzenlenmiştir. Bu toplantılarda asemptomatik olgularda cerrahi karar için kriterler belirlenmiştir (Tablo 4)(35).

Buna göre: Bütün semptomatik vakalar cerrahi paratiroidektomi adaydır. Asemptomatik vakalardan;

- (1) Serum kalsiyum düzeyi normal üst limitten $>1\text{mg/dl}$ olanlar,
- (2) Kreatinin klerensinin 60 ml/dk 'nın altına düşmesi
- (3) Kemik yoğunluğunda azalma saptanan T değerinin (herhangi bir alanda) -2.5 'tan az olması ve/veya kırık riski
- (4) 50 yaşından genç olgular ve
- (5) Medikal gözlemin zor veya imkansız olduğu olgulara cerrahi önerilir.

Cerrahi kriterlere uymayan vakalar Amerika Birleşik Devletlerinde olguların %40-50'sini oluşturmaktadır. Ortak karar rehberlerinde bu olgular için izlem protokolleri oluşturulmuştur (Tablo 5). Düzenli idrar kalsiyumu ölçmelerine gerek olmaksızın bu olguların 6 ayda bir serum kalsiyum düzeylerine bakılmalıdır. Lomber omurga, kalça kemiği ve radiusun distal 1/3 ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir. Hastalardan tiyazid grubu diüretikler kesilmeli ve hidrasyonlarına dikkat etmeleri için yeterli su almaları gerektiği söylenmelidir. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi arttırabilecek olan uzun süreli hareketsizlik durumundan kaçınılmalıdır.

Tablo 4. 1990, 2002 ve 2008 ortak karar rehberlerinin kıyaslanması (35)

| Ölçüm | 1990 rehberi | 2002 rehberi | 2008 rehberi |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---|
| Serum Ca^{+2} | 1,0 – 1,6 mg/dl | 1,0 mg/dl | 1,0 mg/dl |
| (normal üstü) | | | |
| 24 saatlik idrarda kalsiyum | $> 400\text{ mg}$ | $> 400\text{ mg}$ | Endikasyon olmaktan çıktı |
| Kreatinin klerensi | %30 azalma | %30 azalma | 60 ml/dk 'nın altına düşme |
| Kemik mineral yoğunluğu | Z değeri < -2.0 (ön kol) | T değeri < -2.5 (herhangi alan) | T değeri < -2.5 (herhangi alan) ve/veya daha önceki kırık frajilitesi |
| Yaş (yıl) | < 50 | < 50 | < 50 |

Ca^{+2} : Kalsiyum, **mg/dl**: miligram/desilitre.

Tablo 5. Paratiroidektomi uygulanmayan primer hiperparatiroidi olgularında izlem rehberlerinin kıyaslanması (35)

| Ölçüm | 1990 | 2002 | 2008 |
|-------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|
| Serum kalsiyumu | Altı ayda bir | Altı ayda bir | Altı ayda bir |
| 24 saat idrar kalsiyumu | Yılda bir | Önerilmez | Önerilmez |
| Kreatinin klirensi | Yılda bir | Önerilmez | Önerilmez |
| Serum kreatinin | Yılda bir | Yılda bir | Yılda bir |
| Kemik mineral yoğunluğu | Yılda bir (ön kol) | Yılda bir (üç alan) | Her 1-2 yılda bir (üç alan) |
| Abdominal radyoloji | Yılda bir | Önerilmez | Önerilmez |

Diyette Ca^{+2} kısıtlanmasına gidilmesi PTH sentezini uyaracaktır. Kalsiyumlu diyet alınması ile hiperkalsemi gelişmesi Vit D₃ düzeyi ile bağlantılı bir olaydır. O nedenle Vit D₃ düzeyi artmış olgularda Ca^{+2} alınması sakıncalıdır. HPT'yi kötüleştirir. Vit D₃ düzeyi artmamış olguların diyetinde günde 1000 mg Ca^{+2} a izin verilebilirken, artmış olanlarda sıkı Ca^{+2} kısıtlamasına gitmek gerekir.

Hormon replasman tedavisi, bifosfonatlar (alendronate, risendronate) veya kalsimimetik ajanlar (Cinacalcet) gibi deneysel medikal tedaviler umut verici görünmesine rağmen henüz bunların rutin kullanımıyla ilgili yeterli veri toplanmamıştır. Paratiroidektomi deneyimli bir cerrah tarafından minimal morbidite ve %95 başarı ile oluşturulabilen bir girişimdir.

Başarılı yapılmış bir paratiroidektomi sonrası, “osteitis fibrosa cystica” ve böbrek taşı oluşumunu %90 olguda düzelir. Kemik mineral yoğunluğu birinci yıl içinde %6-8, on yıl içinde %12-14 artmaktadır. Ayrıca paratiroidektomi peptik ülser hastalığında %25 düzelme oluşturur, kemik kırığı riskini, adale gücünü, sol ventrikül hipertrofisi ve daha az fark edilen bir çok şikayeti de düzeltir.

Primer HPT hastalarında geleneksel altın standart tedavi yöntemi ÇBD'udur (31). Fakat son on yıldaki cerrahi öncesi görüntüleme tekniklerindeki iyileşme ve cerrahi sırasındaki hızlı hormon ölçümünün gelişmesi, tedavide minimal invazif cerrahi tekniklerin ön plana çıkmasına sebep olmuştur (36-38). Bununla birlikte minimal invazif tekniklerin başarısı, yerleşimin cerrahi öncesinde doğru olarak saptanmasına bağlıdır (37,38). Cerrahi öncesi yerleşim belirlemede kullanılan yöntemler invazif ve noninvazif olmak üzere iki sınıfta incelenir (Tablo 6)(31). Lokalizasyon çalışmaları sonucu yapılan minimal invazif girişimler boyun eksplorasyonu sonucu elde edilen başarıyı ve düşük morbidite oranını (rekürren sinir

hasarı ve hipoparatiroidi), iyi kozmetik sonuç kısalmış ameliyat ve hastanede yatış süresini sağlamaktadır (39).

Tablo 6. Paratiroid lokalizasyon çalışmaları (31)

| Non-invaziv | İnvaziv | İntraoperatif |
|--------------------|------------------------------|----------------------|
| Sestamibi | İİAB ± PTH | PTH |
| Ultrasonografi | Anjiyografi | |
| BT inceleme | PTH selektif venöz örnekleme | |
| MRG | | |

BT: bilgisayarlı tomografi, **MRG:** manyetik rezonans görüntüleme, **İİAB:** ince iğne aspirasyon biyopsisi, **PTH:** parathormon.

PARATIROID BEZLERİ İÇİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Hiperparatiroidi tanısı biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi ile konulur. Görüntüleme yöntemleri HPT tanısı konulmuş hastalarda odak saptanması için kullanılırlar, tanı ya da tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Cerrahi tedavi planlanmayan HPT hastalarına paratiroid görüntülemesi yapılması tartışmalıdır. Bununla birlikte Salti ve ark. ustalıkli bir cerrahinin PHPT hastalarında %90-95 oranında kür sağladığını bildirmiştir (40). Başarılı cerrahi girişimin sağladığı bu yüksek kür oranı ve cerrahi başarı ile cerrahi öncesinde hastalığa neden olan bezin yerleşiminin doğru saptanması arasındaki doğrusal ilişki, görüntüleme tekniklerini de oldukça önemli hale getirmektedir.

Lokalizasyon amacıyla uygulanan teknikler invazif ve invazif olmayan şekilde iki grupta sınıflandırılabilir:

İnvazif Olmayan Teknikler

- a) Ultrasonografi (USG)
- b) Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- c) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)
- d) Radyoizotop Görüntüleme:
 - Paratiroid Çıkarma Sintigrafisi (Talyum - Teknesyum)
 - Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi
 - Tek foton yayılımı tomografisi [*Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT)]

- Pozitron yayılımı tomografisi [(*Pozitron Emission Tomography*- Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)]

İnvazif Teknikler:

- a) Selektif venöz kataterizasyon ve PTH tayini
- b) Anjiyografi

Paratiroid adenomu görüntüleme yöntemleri arasında en yaygın kullanılanlar USG ve MIBI sintigrafisidir.

Ultrasonografi ve MIBI'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılıkları %70 ve %90 arasında değişmektedir (41,42). Değişik çalışmalarda ektopik paratiroid adenomunu saptamada MIBI'nin USG'den daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bildirmektedir (43-45). Hem USG hem de MIBI'nin duyarlılığı soliter paratiroid adenomlarında yüksektir, gene de kaçınılmaz olarak negatif görüntüleme çalışmaları da olabilmektedir (46). Negatif görüntüleme sonuçlarının sebeplerinden bazıları paratiroid adenomunun ağırlığı, yerleşimi, P-glikoprotein (PGP) üretimi ve oksifil hücre içeriğidir (45,47-50). İnvazif olmayan görüntüleme tekniklerinin duyarlılıkları tablo 7'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 7. Paratiroid görüntülemesinde kullanılan farklı yöntemlerin duyarlılık oranları (51)

| | Tc^{99m} sestamibi | USG | BT | MR |
|----------------------|-----------------------------------|------------|-----------|-----------|
| İlk operasyon | %70–100 | %65–88 | %58–76 | %70–95 |
| Reoperasyon | %50–88 | %36–76 | %42–68 | %50–94 |

USG: Ultrasonografi, **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **MR:** Manyetik rezonans, **Tc^{99m}:** Teknesyum 99m

Noninvazif Radyolojik Yöntemler

Ultrasonografi: Yüksek çözünürlüklü USG, çözünürlük olarak MR ve BT'den üstündür. Yüksek çözünürlük elde edilmesi için yüksek frekanslı transdüserler (10-15 MHz)

kullanılmalıdır. Doppler USG'nin paratiroid patolojisini göstermede rutin gerçek zamanlı USG'ye göre üstünlüğü kanıtlanmamış olduğu için kullanımı tartışmalı bir konudur (52). Normal boyuttaki paratiroid bezleri genellikle USG'de görülmez. Gri skala görüntülerinde paratiroid adenomları tiroid bezinin posteriorunda, longus colli kası ve sıklıkla ana karotis arter medialinde ayrı ayrı yerleşmiş, oval, anekoik veya hipoekoik kitlelerdir. Değişik yazarlar USG'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılığını % 55-83 arasında bildirmiştir. USG'nin duyarlılığı özellikle mediastende sınırlıdır. Bu bölgede, duyarlılığı %29'dan azdır (53). USG'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki özgünlüğü ise yine birkaç yazar tarafından %40-98 olarak bildirilmektedir. Yalancı negatiflik sebepleri olarak Hopkins ve Reading tarafından; küçük paratiroid bezi, ektopik yerleşim (özellikle mediastinal bezler), geçirilmiş cerrahiye bağlı olarak boyun yapılarının net değerlendirilememesi, tiroid bezi büyüklüğü veya hastanın boyun postürü bildirilmiştir (54).

Avantajları ucuz, uygulama süresi kısa, sık tekrarlanabilir ve radyasyon maruziyeti olmayan bir yöntem olmasıdır.

Dezavantajları ise şunlardır; tanısal doğruluğu kullanıcıya bağımlıdır. Hiperplazi-adenom ayrımı yapmakta yetersizdir. Derin yerleşimli ve küçük (özellikle 1cm'den küçük) paratiroid bezlerini kaçıır. Ektopik yerleşimleri saptamada yetersizdir. Ultrasonografi'de paratiroid adenomunun ayırıcı tanıları; tiroid nodülleri, hiperplastik paratiroid bezi, paratiroid karsinomu, büyümüş lenf nodları, sarkoid granülomlar, nörofibromlar ve diğer boyun kitleleridir.

Bilgisayarlı tomografi: BT özellikle ektopik paratiroid adenomu şüphesi olan reküren hiperparatiroidili olgularda kullanılır. Tetkik hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda iken ve kontraendikasyon yoksa iyotlu kontrast kullanılarak yapılır. USG ile karşılaştırıldığında özellikle mediastinal, retroözefageal ve retrotrakeal lezyonlarda daha duyarlıdır. Paratiroid adenomlarının saptanması tümörün büyüklüğüne bağlıdır. Adenomlar 1cm'den küçükse vasküler yapılardan ve lenf bezlerinden ayrılması güçtür (55). Kontrast kullanıldıysa paratiroid adenomu hızlı kontrastlanma gösterir. Bilgisayarlı tomografi'nin temel dezavantajı ise metal klips taşıyan hastalarda istenmeyen artefaktlardır.

Manyetik rezonans: İyonizan radyasyon veya intravenöz kontrast madde kullanımına gerek olmadan yumuşak dokuyu çok iyi gösterdiği için boyunda yerleşik lezyonların değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılır. Boyutu 0,5'cm den daha küçük olan paratiroid

lezyonlarını saptayabilmektedir. MR hasta supin pozisyonda ve boyun ekstansiyonda iken yapılır. Kontrast madde olarak “gadolinium” kullanılması önerilir. Normal paratiroid bezleri T1 ağırlıklı sekanslarda tiroid ve kas dokusuna benzer intensitede, T2 ağırlıklı sekanslarda ise tiroidden yüksek intensitede izlenir (56). Ancak T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde paratiroid lezyonlarının tiroid, lenf nodları ve çeşitli boyun patolojilerinden ayrılabilmesi MR’ın kullanımını sınırlamaktadır (57). MR’ın özellikle mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid adenomlarını kontrastlı ve yağlı baskılı sekanslarda yüksek doğrulukla saptadığı bildirilmiştir (57).

Manyetik rezonans’ın preoperatif olarak lezyon saptamadaki duyarlılığı sintigrafi ile benzerdir (%50-%90), ancak özgünlüğü sintigrafie göre daha düşüktür (58). Lee ve ark.(59)’nın yaptığı bir çalışmada MR ve çift fazlı MIBI duyarlılık ve özgünlük bakımından karşılaştırılmış ve sonuçta duyarlılık sintigrafi için %68 MR için %74 ve özgünlük ise sintigrafi için %94 MR içinse %74 olarak bulunmuştur.

Radyoizotop Görüntüleme Teknikleri

Paratiroid sintigrafileri: Radyonüklid görüntüleme paratiroid hiperplazisi ve adenomunda yerleşimin tespiti için oldukça kesin ve kabul gören bir yöntemdir. (13,60). Hastalığa sebep olan paratiroid bezini ortaya çıkarmak için birden fazla yöntem geliştirilmiştir. Bazı araştırmacılar çift fazlı MIBI sintigrafisine ek olarak lateral görüntüleme yapılmasının etkilenen bezin yerleşimini daha iyi saptamada önemli olduğuna vurgu yapmıştır (61). Sintigrafie ek olarak SPECT çalışması yapılması da duyarlılığı ve anormal bezin yerleşimini saptamadaki doğruluğu artırmaktadır (62-64). Birkaç araştırma grubu bez yerleşiminin daha iyi ortaya çıkarılabilmesi için statik ve SPECT görüntülemenin beraber yapılmasını ve “pinhole” kolimatör kullanımını önermektedir (65).

Paratiroid sintigrafisi sırasında pek çok farklı protokol ve radyoaktif işaretleyici kullanılır. Ana sintigrafik görüntüleme yöntemi olarak; paratiroid yerleşimini saptamak için talyum 201 (Tl^{201}), teknesyum 99m(Tc^{99m}) -sestamibi veya Tc^{99m} -tetrofosmin, tiroidi ayırmak için de Tc^{99m} pertknetat ve iyot 123 (I^{123}) kullanılır, PET ile paratiroid görüntülemesinde ise karbon 11-methionine (C^{11}) veya F^{18} -florodeoksiglukoz (FDG) kullanılır (6).

Paratiroid sintigrafisi için kullanılan ilk radyofarmasötik 1965’te kullanılmaya başlayan selenyum (Se)75-selenometionindir. Metionin analogu bir aminoasit olması nedeniyle bu molekül protein sentezlenen alanlarda birikmektedir (12). Se -75 yarı ömrü 119.7 gün olan, 279 keV’lik γ enerjisine sahip bir radyoizotoptur. Hem paratiroid hem de tiroid dokusunda

tutulması nedeniyle tiroid dokusunun ayırt edilmesi için I-131 çıkarma sintigrafisi ile birlikte kullanılmıştır. Görüntü kalitesinin kötü olması gibi nedenlerle kullanımdan kısa zamanda kalkmıştır. Sonraki yıllarda paratiroid görüntüleme Cobalt 57-vitamin B12, Cesium-131 gibi radyofarmasötikler de denenmiştir ancak benzer nedenlerle kullanımları yaygınlaşmamıştır. Halen de sadece paratiroid bezlerinde tutulan bir radyofarmasötik geliştirilememiştir. Bu nedenle paratiroid bezlerinde tutulum gösteren radyofarmasötikler görüntüleme ya tek başına veya tiroid bezinde de tutulan bir radyofarmasötikle birlikte kullanılmaktadır.

Talyum 201 klorid, 1980'lerden itibaren paratiroid bezinin başarılı bir şekilde görüntülenmesinde kullanılan ilk ajandır.

Talyum 201 sintigrafisi: Talyum 201, 1970'lerden beri miyokardial sintigrafi için kullanılan bir radyofarmasötik olmasının yanında hem benign hem de malign tümörler tarafından tutulan nonspesifik bir tümör görüntüleme ajanıdır. Bir kan akımı ajanı olması sebebiyle tiroid tarafından da tutulmaktadır bu nedenle sadece tiroid tarafından tutulan Tc^{99m}perteknetat ile birlikte kullanılır (12).

Talyum 201 siklotron ürünü bir potasyum analogudur. Fiziksel yarı ömrü 73, biyolojik yarı ömrü ise 40 saattir. Elektron yakalama ile civaya dönüşerek bozunur. Bozunma sırasında 69 ve 83 keV'lik X ışını (%94 abundans) ile 167 keV(% 10 abundans) ve 135 keV(% 3 abundans) olmak üzere iki γ ışını yayar. İnorganik potasyum analogudur. Biyokinetik özellikleri potasyuma benzer. Hücre membranından Na-K ATPaz pompası yoluyla aktif transport mekanizması ile hücre içine taşınır ve potasyum havuzuna yerleşir. Uygulama dozu genelde 3 mCi'dir. Hücrede tutulumuna etki eden faktörler; kan akımı, artmış membran geçirgenliği, metabolik aktivite artışı ve anjiogenezdır. Vücuttan ana atılım yolu böbreklerdir, daha az oranda ince bağırsaklardan da atılır (66).

Enjekte edilen dozun % 3-5'i kalp tarafından alınır. Karaciğer %15, böbrekler ise %3,5 oranında doz alırlar. Kritik organ böbrekler olup 0,39 ile 1,17 rad/mCi radyasyona maruz kalır (67,68). Potasyum analogu olması sebebiyle yüksek dozlarda böbrekten potasyum atılımını etkileyebilir. Glomerüler filtrasyon oranı ve idrar miktarı azalırken, proteinüri ortaya çıkar (69). Tanısal dozlarda yapılan hayvan deneyleri 400 rad radyasyona maruz kalan böbreklerde uzun dönemde fonksiyonel hasar ve anatomik değişiklik olduğunu göstermiştir (68).

Talyum 201 / Teknesyum-99m perteknetat çıkarma sintigrafisi: Çıkarma sintigrafisi, farklı biyolojik ve farmakokinetik özellik gösteren birden fazla ajanın birlikte kullanılmasıyla yakın komşuluktaki farklı fizyolojik ve biyolojik özellikli dokuların birbirinden ayrılmasının amaçlandığı bir radyonüklid görüntüleme tekniğidir. Radyonüklid ajanlar sırayla enjekte edilir ve her birinden sonra görüntüleme yapılır. Alınan iki görüntü bilgisayar programıyla birbirinden çıkartılarak kalan görüntü hedeflenen dokuya ait kabul edilir.

Paratiroid görüntülemesinde Tl^{201} / Tc^{99m} perteknetat çıkarma sintigrafisi ilk defa 1983 yılında tanımlanmıştır (70). Burada kullanılan Tl^{201} hem tiroid hem de paratiroid bezi tarafından, Tc^{99m} perteknetat ise sadece tiroid tarafından tutulur. Hastaya önce 74-130 MBq (2-3,5 mCi) Tl^{201} verilerek boyun ve mediastenden 10'ar dakikalık anterior statik görüntüler alınır. Ardından hasta hiç hareket ettirilmeden 75-150 MBq Tc^{99m} perteknetat enjeksiyonu yapılır ve 10 dakika sonra 5 dakikalık statik anterior boyun görüntüsü alınır. Görüntüleme 128x128 matrikste ve yüksek çözünürlüklü paralel delikli kolimatör kullanılarak alınır. Bilgisayar yardımıyla Tc^{99m} görüntüsü Tl^{201} görüntüsünden çıkarılır ve kalan görüntü paratiroid olarak kabul edilir.

Bu yöntemin, Tl^{201} 'in fiziksel özelliklerinden kaynaklanan bazı dezavantajları vardır. Örneğin; ürettiği X ışınları (69 keV ve 83 keV) nedeniyle görüntüleme suboptimal olarak gerçekleştirilir ve görüntü kalitesi düşer. Ayrıca Tl^{201} 'in yarı ömrünün Tc^{99m} 'e göre uzun olması nedeniyle hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu teknesyumlu ajanlarla yapılan sintigrafilere göre daha yüksek olur. Tl^{201} ve Tc^{99m} den hangisinin ilk uygulanacak radyonüklid olması gerektiğine dair bir fikir birliği yoktur. Tl^{201} , Tc^{99m} 'e göre daha düşük enerjili bir ajan olduğu için ilk olarak Tl^{201} uygulanması Tc^{99m} saçılmasını önler ve mediasteninin net olarak değerlendirilebilmesine olanak verir fakat bu sefer de hastanın uzun süre hareketsiz kalmasına bağlı problemler ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan ilk olarak Tc^{99m} perteknetat enjeksiyonunun yapılması yatakta kalma süresini kısaltır fakat bu sefer de zemindeki Tc^{99m} aktivitesine bağlı olarak oluşan saçılma nedeniyle mediasten incelemesi sağlıklı yapılamaz (19).

Paratiroid hiperplazileri için Tl^{201} 'in duyarlılığı %48 olarak bildirilmiştir (71). Tl^{201} - Tc^{99m} çıkarma sintigrafisinin paratiroid adenomu saptamadaki duyarlılığı ise %82 olarak bildirilmiştir (72). Aynı çalışmada yöntemin doğruluk oranı %78 ve pozitif öngörü değeri ise %94 olarak bulunmuştur. Bu yöntemde yanlış pozitif sonuçlardan esas sorumlu olan hasta

hareketidir. Diğer nedenler ise tiroide ait kitleler (nodül, kolloid kist, adenom, karsinom), haşımato tiroiditi, sarkoidoz ve lenfomalardır (71,73).

Teknesyum 99m MIBI paratiroid sintigrafisi: Tc^{99m} MIBI (cardiolite) de tıpkı Tl²⁰¹ gibi bir kardiyak görüntüleme ajanıdır. Coakley ve ark. (74) tarafından anormal paratiroid bezlerinde de tutulduğunun gösterilmesinin ardından ilk kez 1989 yılında paratiroid sintigrafisi ajanı olarak tanımlanmıştır. Günümüzde paratiroid sintigrafisinde kullanılan standart radyofarmasötiktir. PHPT’de duyarlılığı % 90 olmasına karşın SHPT’de bu oran belirgin olarak düşer (75). Ruddy ve ark. (10) tarafından PHPT üzerine 1995-2003 yılları arasında yayınlanmış bildirilerin Medline’den taranması yoluyla yapılan çalışmada da hastalıklı paratiroid bezi sayısı ile Tc^{99m} MIBI paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı arasındaki ilişki incelenmiştir. MIBI duyarlılığının adenom sayısı ve neoplazi derecesiyle değişimi tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 8. Teknesyum 99m sestamibi duyarlılığının paratiroid adenom sayısı ile değişimi (76)

| Tc ^{99m} -Sestamibi | Duyarlılık (%) |
|------------------------------|----------------|
| Soliter adenom | 88,44 |
| Multipl gland hiperplazisi | 44,46 |
| Double adenom | 29,95 |
| Karsinom | 33 |

Tc^{99m}: Teknesyum 99m.

Lipofilik bir katyon olan ve isonitril ailesinin bir üyesi olan Hexakis 2-metoksiizobütizonitril (MIBI)’nin tutulum mekanizması muhtemelen yüksek sellülarite ve tümör vaskülaritesi ile ilgilidir. Elektrik potansiyeli nedeniyle pasif difüzyonla hücre içine girerek sitoplazma ve mitokondrilerde yerleşir. Paratiroid adenomlarında çevre dokudan çok daha yoğun şekilde tutulmasından da bu lezyonların yoğun oksifilik hücre içeriği sorumludur (12). Hücre tarafından tutulan mibinin yaklaşık %90’ı mitokondride yerleşir. Bir hücre zarı glikoproteini PGP diğer katyonik ve lipofilik maddeleri hücre dışına pompaladığı gibi MIBI’yi de pompalar (66).

Teknesyum 99m MIBI paratiroid dokusu tarafından Tl^{201} 'den daha fazla tutulur, daha iyi görüntü kalitesi sağlar ve daha az radyasyon maruziyeti oluşturur. Birikimi 3 ila 5 dakikalık bir sürede tepe noktasına ulaşır ve 60 dakikada yaklaşık yarısı temizlenmiş olur. Molekül ilginç bir şekilde tiroid dokusu ve paratiroid adenomunda farklı atılım davranışı sergilemektedir. Erken fazda hem tiroid hem de paratiroid dokusu tarafından tutulan radyofarmasötik, geç fazda tiroidden atılmış olup sadece paratiroid dokusunda bulunur. Bu davranış modeli sayesinde erken (10 dakika) ve geç (2 saat) görüntülemesiyle paratiroid adenomunun komşu tiroid dokusundan ayrılabilmesine olanak tanımaktadır (12).

Görüntüleme amacıyla intravenöz olarak enjekte edilen doz 185-925 MBq (5-25 mCi'dir) ancak genel olarak önerilen doz 740 MBq'dir (20 mCi). Enjekte edilen dozun %33'ü safra yoluyla, % 25'i ise böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Sestamibi için radyasyon dozimetrisi açısından kritik organ kolondur ve 30 mCi'de hasta yaklaşık 5,4 rad doza maruz kalır. Tüm vücut dozu ise yaklaşık 500 mrad'dır (73). Sintigrafik görüntüleme ajanlarının uygulama dozları ve oluşturdukları radyasyon maruziyeti değerleri tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Farklı paratiroid görüntüleme ajanları için uygulama dozu ve buna bağlı maruziyet değerleri (6)

| Radyofarmasötik | Efektif doz (mSv/MBq) | Standart uygulama dozu (MBq) | Efektif doz (mSv) | Dozimetri referansı |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------|---------------------|
| $Iyot^{123}$ (tiroid tutulumu 35%) | 2.2×10^{-1} | 10-20 | 2.2-4.4 | ICRP 80 |
| Tc^{99m} -perteknetat | 1.3×10^{-2} | 75-150 | 1.0-2.0 | ICRP 80 |
| Tc^{99m} -sestamibi | 9.0×10^{-3} | 200-740 | 1.8-6.7 | ICRP 80 |
| Tc^{99m} -tetrafosmin | 7.6×10^{-3} | 200-740 | 1.5-5.6 | ICRP 80 |
| Tl^{201} -klorid | 1.7×10^{-1} | 80 | 13.6 | ICRP 53' e ek 4 |
| C^{11} -metionin | 7.4×10^{-3} | 400-800 | 3-5.9 | ICRP 53'e ek 5 |
| F^{18} -FDG | 1.9×10^{-2} | 400 | 7.6 | ICRP 80 |

Tc^{99m} :Teknesyum 99m, Tl^{201} : Talyum 201, C^{11} : Karbon 11, F^{18} -FDG: Flor 18 florodeoksiglukoz, mSv: milisivert, MBq: Mega bekerel, ICRP: International Commission on Radiological Protection.

Tiroid nodülleri, metastatik lenf düğümleri, otoimmün tiroidit ve "hurtle" hücreli tiroid patolojileri gibi durumlar paratiroid sintigrafisinin değerlendirilmesinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (19). Bunların dışında tiroid karsinomları, lenfadenopatiler, sarkoidoz, metastatik hastalıklar ve enflamasyon da yalancı pozitiflik nedenleri arasındadır. Düşük bez ağırlığı, oksifil hücre yoğunluğunun az olması, yüksek PGP ekspresyonu ve MDR gen pozitifliği ise yanlış negatiflik nedenleridir (66). Erbil ve ark. (76) 600 mg ağırlığından daha hafif ve oksifil hücre içeriği %20'den az olan paratiroid patolojilerinde yanlış negatif sonuçlar anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

“Proliferating cell nuclear antigen” (PCNA), hücre siklusunun geç G1 ve S fazlarında sentezlenen, DNA polimeraza yardımcı bir proteindir. Bu proteinin üretilmesi hücrenin çoğalma fazında, dokunun da hızlı büyüyen bir doku olduğunun göstergesidir. Custodio ve ark.(77) 2005’te yayınladıkları çalışmada, paratiroid hücrelerinin proliferatif aktivitesini miktarını immünolojik olarak ölçerek değerlendirmişlerdir. Daha sonra da MIBI tutulumuyla bez ağırlığı, PCNA seviyeleri ve histolojik bulgular arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Nodüler hiperplazi olan bezlerde diffüz büyüme olan bezlerle karşılaştırıldığında oksifil hücreler baskındı, bezlerde ağırlık daha fazlaydı ve PCNA ya göre değerlendirilen hücresel proliferasyon oranı nodüler hiperplazilerde daha yüksekti (P<0.01). Nodüler hiperplazide yüksek MIBI tutulumu ve artmış PCNA ekspresyonunun pozitif yönde korelasyon göstermesi nedeniyle bu araştırmacılar, MIBI nin klinik uygulamada tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olacağını öne sürmüştür.

Teknesyum 99m MIBI ile paratiroid sintigrafisi için iki farklı yöntem kullanılmaktadır.

- Çift faz Tc^{99m} sestamibi ve
- Tc^{99m} MIBI çıkarma sintigrafisi (iyot¹²³ veya Tc^{99m} perteknetat ile)

Çift faz sestamibi tekniği: Çift faz sestamibi tekniği ilk defa 1992 yılında Taillefer ve ark. (78) tarafından tanımlanmıştır.

Özel bir hasta hazırlığı gerektirmez. 16-24 mCi (600–900 MBq) Tc^{99m}-MIBI intravenöz (i.v.) olarak enjekte edilir. Enjeksiyonu takiben tiroid fazı olarak adlandırılan erken (10-15 dakika sonra) ve paratiroid fazı olarak adlandırılan geç (1,5-2,5 saat sonra) planar görüntüleme yapılır. Tiroid fazında radyofarmasötik hem tiroid hem de paratiroid dokusunda tutulmuşken paratiroid fazında tiroid radyofarmasötikten arınmış olduğu için sadece paratiroid görüntülenir. Eğer radyofarmasötiğin tiroidden atılımı kötü ise daha geç (4.saat) görüntüleme de yapılır.

Tüm planar görüntüler hasta supin pozisyonda ve kolları aşağıda yatarken düşük enerjili paralel delikli kolimatör kullanılarak, 128x128 veya daha yüksek matriksle alınır. Planar görüntülemeye tüm hastalarda boyun ve üst torax mutlaka görüntüleme alanına girmelidir. Opsiyonel olarak oblik açılı görüntüler de alınabilir. Görüntü başına süre en az 600 saniye olmalıdır (6).

Tek enjeksiyon yapılması ve hasta hareketinden etkilenmemesi yöntemin avantajlarındandır. Türkiye Nükleer Tıp Derneği endokrin ve radyonüklid tedavi çalışma

grubunun 2001 yılında yayınladığı kılavuzda çift faz sestamibi görüntülemenin duyarlılığı % 45-90 (ortalama % 73) ve pozitif öngörü gücü ise %97 olarak bildirilmiştir (81).

Paratiroid bezlerinin anatomik yerleşimi ve komşulukları nedeniyle özellikle nodüler tiroid patolojilerinin eşlik ettiği durumlarda paratiroid lezyonlarının tespit edilmesi güçleşmektedir. Bazen de paratiroid bezleri ektopik yerleşimli olmakta ve bu durumda da planar görüntüleme yetersiz kalmaktadır. SPECT duyarlılığı artırarak ve daha iyi anatomik oryantasyon sağlayarak özellikle ektopik lezyonların yerleşiminin daha iyi saptanmasını sağlar. Bazen radyofarmasötiği hızlı atan paratiroid adenomlarına bağlı yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir. SPECT çalışmasının erken fazı takiben alınması bunu önleyebilmektedir (6).

Literatür verileri dual faz MIBI sintigrafisinin paratiroid adenomunu saptamada hiperplaziyi saptamaya oranla daha başarılı olduğu yönündedir (58). Soliter adenomlu hastalarda Tc^{99m} MIBI paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı %62-%90 olarak bildirilirken, multiglandüler hastalarda duyarlılık %15-%50 düzeyindedir (77).

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

Sestamibi ile yapılan paratiroid sintigrafisinde en sık yalancı pozitiflik nedeni multinodüler guatr ve tiroid nodülleridir. Bunların dışında tiroid karsinomları, lenfadenopatiler, sarkoidoz, metastatik hastalıklar ve enflamasyon da yalancı pozitiflik nedenleri arasındadır.

Teknesyum $99m$ sestamibi çıkarma sintigrafisi: Tc^{99m} sestamibi paratiroid adenomlarında yüksek yoğunlukta tutulmasının yanında tiroid lezyonları tarafından da tutulmaktadır. Bu nedenle sadece tiroid tarafından tutulan başka bir ajanla da görüntüleme yapıp, MIBI görüntüsü içinde tiroide ait olan kısmın çıkarılarak net paratiroid görüntüsü elde edilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla tiroid ajanı olarak I^{123} ve Tc^{99m} perteknetat kullanılmaktadır. Çalışma öncesinde Tc^{99m} perteknetat veya I^{123} moleküllerinin tiroide tutulumunu etkileyen ilaç kullanımları sorgulanmalıdır (örneğin: Tiroksin, iyotlu kontrast maddeler vs.) (73).

Görüntüler 128x128 matrixte, yüksek rezolusyonlu paralel delikli kolimatörle kaydedilir. İsteğe bağlı olarak “pinhole” kolimatör de kullanılabilir.

Teknesyum 99m sestamibi – İyot 123 çıkarma sintigrafisi: I^{123} tiroid bezi tarafından tutularak organifiye edilen bir radyonükliddir. Fizyolojik süreçlerin içerisine doğrudan katıldığı için spesifik olarak tiroid bezinin görüntülenmesini sağlar. Fiziksel yarı ömrü 13,2 saattir, saf γ yayıcısıdır, ana enerjisi 159 keV olmasına karşın küçük miktarda yüksek enerjili fotonlar da yaymaktadır (%2,4 oranında 440-625 keV ve 0,15 oranında 625-784 keV). Pratik olarak sadece tiroide tutulur. Bu nedenle retrosternal tiroid dokusunun saptanması için idealdir. 200 μ Ci için tiroidin aldığı doz 1,5-2,5 raddır (12).

Tetkikten önce hasta iyottan fakir diyetle sokulmuş olmalıdır. Ajanın tiroid tarafından tutulması ve atılması yavaştır. Çekim süresinin uzun oluşu dışında I^{123} kullanımını kısıtlayan bir diğer neden de pahalı oluşudur.

Görüntüleme için hastaya sestamibi (740 MBq-20 mCi) enjeksiyonu yapıldıktan 10 dakika sonra boyun ve mediasten bölgesinden 10'ar dakikalık statik kayıt alınır. Ardından hastaya oral yolla 7,5- 20 MBq (200-550 mCi) I^{123} verilir ve 30 dakika ile 4 saatlik bir zaman dilimi içerisinde 10 dakikalık statik boyun görüntüsü alınır (79). Tc^{99m} sestamibi- I^{123} çıkarma sintigrafisinin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılığı Avrupa Nükleer Tıp Birliği (EANM) kılavuzunda Hindie ve ark. (6) tarafından %94 olarak bildirilmiştir.

Teknesyum 99m sestamibi– Tc^{99m} perteknetat çıkarma sintigrafisi: Tc^{99m} molekülünün jeneratörden sağılan formu olan perteknetat kolay elde edilen ve ucuz bir ajandır. 140 keV'luk enerjisi gamma kameralarda kullanım için idealdir. Fiziksel yarı ömrü 6 saattir ve tiroideki tutulum değeri enjeksiyondan sonraki 20-30 dakikada pik yapar. Tiroid bezi tarafından iyota benzer şekilde yakalanır fakat organifiye edilmez. Doz maruziyetinin düşük olması nedeniyle I^{123} 'e göre daha yüksek dozda uygulanabilir, bu da görüntü kalitesini artırır (12).

Perteknetat görüntüsü MIBI'den önce veya sonra alınabilir (19). Hastaya 185-370 MBq (5-10 mCi) Tc^{99m} perteknetat i.v. olarak enjekte edildikten 15-30 dakika sonra 10 dakikalık boyun statik görüntüsü alınır. Ardından hasta hareket ettirilmeden 740 MBq (20 mCi) enjeksiyonu yapılarak 10'ar dakikalık boyun ve mediasten statik görüntüleri alınır. Bu tekniğin duyarlılığı paratiroid adenomları için %89 iken paratiroid hiperplazileri için %55-79 arasındadır (80).

Teknesyum 99m tetrafosmin paratiroid sintigrafisi: Tetrafosmin, difosfin yapısında lipofilik, kationik bir moleküldür. Hücre içerisine negatif membran potansiyeli sayesinde pasif difüzyonla girer. Sestamibiye benzer şekilde sitozol ve mitokondri membranında birikir (81). Aslında Tl^{201} ve MIBI gibi kardiak görüntüleme ajanıdır. Paratiroid sintigrafisi için kullanımı ilk defa 1997'de Ishibashi ve ark. (82) tarafından önerilmiştir. Bu çalışmada

tetrofosmin için paratiroid adenomlarının saptanmasında duyarlılık %77,3 olarak bildirilmiştir. Görüntüleme protokolü MIBI gibidir.

Paratiroid sintigrafisinde kullanımı denenen diğer ajanlar: Paratiroid görüntülemesinde Tl^{201} ve teknesyumlu bileşiklere alternatif olarak yeni yöntem arayışları devam etmektedir. Bu amaçla kullanıma giren ajanlardan birisi “Paratiroide Spesifik Antikor”lardır. Hayvan deneylerinde paratiroid hücre yüzey antijeni BB5’e karşı geliştirilmiş olan bu antikorların paratiroid bezinde tutulduğu gösterilmiş olmakla birlikte henüz insan deneyleri yapılmamıştır (71,73,83,84).

İyot 131’e bağlı “toluidine blue” da paratiroid görüntülemeye başarılı bir ajan olarak bildirilirken benzer yapıya sahip olan I^{123} “methylene blue” başarılı olamamıştır (73).

Pozitron emisyon tomografisi: PET, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel nitelikli γ ışınlarını saptayarak vücut içindeki dağılımlarını belirleyen, daha sonra da bunu üç farklı uzaysal düzlemde kesitsel görüntülere çeviren nükleer tıp yöntemidir. Kullanılan radyofarmasötiğin türüne göre değişik metabolik parametrelerin invivo olarak görüntülenmesini sağlar.

Pozitron emisyon tomografisi radyonüklidleri, pozitron yayan maddelerdir. Yüksek enerjili γ fotonları vardır. PET’te insan çalışmalarında pozitron kaynağı olarak kullanılan başlıca radyonüklidler F 18, C 11, O 15 ve N13’ tür.

Bu maddeler çekirdeklerinden, pozitif yüklü bir elektron (pozitron) fırlatarak kararlı hale geçer (çekirdeklerinde proton fazlalığı vardır) ve siklotronlarda üretilirler. Pozitron, partiküllü ortamda kısa bir mesafe ilerledikten sonra başka bir atomun gerçek (negatif yüklü) elektronu ile çarpışır. İki kütle de yok olur ve enerjiye dönüşerek birbirine zıt yönlerde hareket eden 511 keV sabit enerjili iki gama ışını oluşur. Bu olaya “pozitron yokolması” veya “çift oluşumu” denir.

Karbon 11, N 13 ve O 15 radyonüklidleri çok kısa yarı ömürlüdür (taşınıp dağıtılamaz) fakat F 18 ve bununla işaretlenmiş radyofarmasötikler nispeten daha uzun ömürlü olduğu için (110 dk) belirli mesafelere dağıtılması mümkündür.

Pozitron yayıcı izotoplar: Kısa yarı ömürlüdür. Biyojenik niteliktedirler. Kararlı halleri pek çok biyolojik molekülün yapısında bulunmaktadır. Bu yüzden değişik biyokimyasal ve metabolik olayların izlenebilmesini sağlayan radyofarmasötiklerin üretilmesine olanak verirler.

“18-floro-2-deoxy-D-glucose” (FDG)’un paratiroid adenomlarını ayırmada başarılı olduğu bildirilmiştir. C 11 metionin görüntülemeleri de umut vaat etmektedir (73). Pozitron emisyon tomografisi ajanlarıyla görüntüleme henüz yeterli tecrübenin olmayışı ve oldukça pahalı bir tetkik olması sebebiyle sadece diğer görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan paratiroid lezyonlarının aranması ve başarısız paratiroidektomi yapılan hastalarda son seçenek olarak kullanılmalıdır.

“18-floro-2-deoxy-D-glucose” PET: F 18 ile işaretli bir glukoz analogu olan FDG paratiroid sintigrafisi için ilk defa Neumann ve ark. (84) tarafından önerilmiştir. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikoliziste artışa sebep olan durumlarda FDG tutulumu da artmaktadır. Bu değişiklikler görüntüleme FDG PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur (85).

“18-floro-2-deoxy-D-glucose” vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer ve heksokinaz enzimi ile FDG-6-P’a dönüştürülmesine rağmen, glikolizin daha ileri aşamalarına geçemediği için hücre içerisinde birikir. FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden oldukça etkilenmekte olup yüksek kan glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir. FDG tutulumunun glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dl altında glisemi düzeyi gereklidir. Myokardiyal aktivitenin minimum olması ve mediastinal lezyonların yüksek duyarlılıkla dedeksiyonu için ise 12 saat açlık önerilmektedir. Glukoz kullanımı artmış olan sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve abse gibi pekçok enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkta da artmış FDG tutulumu görülmektedir. Tiroidit, tiroid adenomu, tiroid karsinomu ve boyun ve üst mediasten yerleşimli diğer maligniteler de yanlış pozitiflik nedenlerindedir. Neumann ve ark. (84) tarafından 1994 yılında yapılan çalışmada F18 FDG-PET’in paratiroid adenomlarındaki duyarlılığı %94 ve hiperplazik dokuda %50 olarak bildirilmiştir.

Karbon 11-metionin PET: C11-metionin aminoasit analogu bir PET ajanıdır. Aminoasit kullanımı artmış hücreler tarafından hücre içine alınarak dokuda yerleşir. Özellikle alt mediasten yerleşimli paratiroid adenomlarını saptamada yüksek güvenilirlik ve doğruluğa sahiptir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar persistan veya rekürren hiperfonksiyone tiroid nodüllerinin saptanmasında faydalı olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmalar sadece küçük bir hasta gurubunda olmakla birlikte sonuçlar C11 metionin PET’in bu grup hastalarda sestamibi sintigrafisine göre daha avantajlı olduğu yönündedir (86). Başka bir çalışmada da PET’in bu

lezyonları saptamadaki duyarlılığı % 83, özgünlüğü %100 ve doğruluğu % 88 olarak bildirilmiştir (87).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için 1 Ocak 2002-30 Ağustos 2010 tarihleri arasında PHPT tanısıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na Tc^{99m} MIBI ile paratiroid sintigrafisi için gönderilmiş, dual faz-dual izotop tekniği ile görüntüleme yapılmış ve paratiroid adenomu olarak raporlanmış hastaların görüntüleri Nükleer Tıp Anabilim Dalı arşivinden bulundu. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi hasta kayıt ve otomasyon sisteminden (AVICENNA) tüm hastaların sintigrafi yapılan dönemdeki PTH, Ca^{+2} , P, üre, kreatinin ve USG'lerine ulaşıldı. Ek olarak dört hastanın BT ve dört hastanın da MR görüntülemelerine ulaşıldı. Görüntüleme sonrasında TÜTF'de paratiroidektomi yapılan hastaların ameliyat notları ve patoloji sonuçlarına da gene AVICENNA üzerinden ulaşılarak çalışmaya eklendi.

Görüntüler Türkiye Nükleer Tıp Derneği paratiroid sintigrafisi uyulama kılavuzu ve Avrupa Nükleer Tıp Topluluğu (EANM) standart görüntüleme protokolüne uygunluğu yönünden değerlendirildi. Görüntüleme protokolüne uymayan, hasta hareketi veya başka nedenlerle optimal olmayan ve şüpheli olarak raporlanan görüntüler çalışmadan çıkartıldı. Sonuçta kalan hastalara ait görüntüler değerlendirilmek üzere arşivleme sisteminde aynı klasör altında sıralı olarak toplandı.

Tüm çalışmalarda hastaya 20-25 mCi Tc^{99m} MIBI verildikten sonra 15. dk ve 2. saatte planar görüntüleme yapılmış ve ardından 5 mCi $Tc^{99m}O_4^-$ verilerek tiroid sintigrafisi çekilmişti. Gerekli hastalara, ek olarak erken (1. saat) SPECT ve 4. saat planar MIBI çekimi yapılmışti. Yaşları 20-82 arasında değişen (ortalama= 53,3; median yaş=48), 14'ü (%24) erkek ve 45'i (%76) kadın olmak üzere 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 59 hastanın 55'inde tek adenom, üçünde çift adenom ve bir hastada ise üç adet

paratiroid adenomu (%93,3, %5, %1,7) vardı. Her bir görüntülemeledeki lezyonlar ektopik ve normal yerleşimli olarak ikiye ayrıldı ve yerleşimlerine göre çalışmaya tek tek dahil edildi (n_{ektopik}= 28, n_{normal}= 37). Ektopik grupta ortalama yaş 55,43 ± 15.23 ve normal grupta ortalama yaş 51,62 ± 11,33 idi. Ortalama Ca⁺² ve PTH düzeyleri ektopik grup için 10,53 ± 1,51 ve 466,73 ± 609; normal grup için 10,68 ± 0,998 ve 264,72 ± 262 idi. Anatomik tanımlamaya uygun olarak, bilateral alt ve üst tiroid lobu posteriorunda tiroide bitişik olarak izlenen adenomlar normal; bunun dışındaki alanlarda izlenen adenomlar (Boyun, mediasten ve intratiroidal). Tüm tiroid içi lezyonların paratiroid adenomu olduğu patolojik olarak ispatlanmıştır) ektopik olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen 65 lezyondan 28'i (% 43) ektopik, 37'si (%57) normal yerleşimliydi.

Dual faz görüntüleme protokolünün erken ve geç aşamalarındaki radyofarmasötik tutulum ve atılım karakteristiğinin belirlenebilmesi amacıyla tüm lezyonların erken ve geç görüntülerinden her bir faz için eş büyüklükte olmak üzere lezyon etrafından ilgi alanı (ROI) çizilerek sayım alındı (15. dakika ve 2. saat). Zemin aktivite sayımları, tek adenom olan vakalar için ayna simetriği olan dokudan, bilateral adenomu olan vakalar için ise her adenomun kendi tarafındaki uzak tiroid dokusundan ROI büyüklüğü değiştirilmeden alındı. Ektopik ve normal yerleşimli lezyonlar için erken paratiroid/tiroid oranı (erk PT/T), geç paratiroid/tiroid oranı (geç PT/T), erken/geç oranı (E/G) ve radyofarmasötik retansiyon indeksi (RI)'nden oluşan dört sintigrafik parametre hesaplandı. RI hesaplanmasında şu formül kullanıldı:

$$RI= \frac{[(\text{Geç Paratiroid} / \text{Tiroid}) - (\text{Erken Paratiroid} / \text{Tiroid})]}{(\text{Erken Paratiroid} / \text{Tiroid})} \times 100$$

Sintigrafik parametreler ile serum PTH, kalsiyum ve fosfor değerlerinden oluşan üç biyokimyasal parametre arasında istatistiksel olarak korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Ektopik ve normal yerleşimli lezyonlar açısından bu parametreler için istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı test edildi. Sintigrafik parametrelerin biyokimyasal parametrelerle korelasyonuna bakılırken biyokimyasal verilerinde eksiklik olan vakalar hesaplama dışı bırakıldı.

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım göstermediği için gruplar arası kıyaslamalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler

arası ilişki değerlendirilmesinde Spearman rho korelasyon analizi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak Median (Min-Max) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Ektopik ve normal yerleşimli gruplar için RI ortalama değeri sırasıyla $17,888 \pm 17,518$ ve $20,296 \pm 24,941$ olarak hesaplandı ve farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Ektopik grup için erken ve geç PT/T oranlarının ortalama değeri sırasıyla $1,103 \pm 0,458$ ve $1,273 \pm 0,462$; normal yerleşimli grup için erken ve geç PT/T oranlarının ortalama değeri sırasıyla $1,116 \pm 0,221$ ve $1,33 \pm 0,350$ olarak hesaplandı ve farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Her bir gurup için erken ve geç PT/T değerlerini kendi içinde kıyasladığımızda hem ektopik hem de normal yerleşimli gurupta erken ve geç PT/T oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p= 0,0001$) bir fark olup geç fazda oran belirgin olarak artmaktadır.

Ektopik ve normal yerleşimli gruplar için E/G oranı ortalama değeri sırasıyla $0,865 \pm 0,123$ ve $0,852 \pm 0,113$ olarak hesaplandı ve farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Ektopik ve normal yerleşimli gruplar için PTH ortalama değeri sırasıyla $528 \pm 616,825$ ve $264 \pm 262,829$ olarak hesaplandı ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ektopik ve normal yerleşimli gruplar için Ca^{+2} ortalama değeri sırasıyla $10,53 \pm 1,51$ ve $10,68 \pm 0,998$ olarak hesaplandı ve farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Ektopik ve normal yerleşimli gruplar için P ortalama değeri sırasıyla $2,632 \pm 0,882$ ve $3 \pm 0,892$ olarak hesaplandı ve farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Ektopik ve normal yerleşimli gruplarda sintigrafik ve biyokimyasal parametrelerin dağılımı tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Ektopik ve Normal yerleşimli gruplarda sintigrafik ve biyokimyasal parametrelerin dağılımı

| | | Minimum | Maksimum | Ortalama | Standart sapma |
|------------------|----------------|---------|----------|----------|----------------|
| RI | <i>Ektopik</i> | -7,33 | 52,83 | 17,89 | 17,51 |
| | <i>Normal</i> | -2,71 | 148,61 | 20,30 | 24,94 |
| E/G | <i>Ektopik</i> | 0,66 | 1,08 | 0,87 | 0,12 |
| | <i>Normal</i> | 0,40 | 1,03 | 0,85 | 0,11 |
| Erken PT/T | <i>Ektopik</i> | 0,56 | 3,10 | 1,10 | 0,46 |
| | <i>Normal</i> | 0,67 | 1,66 | 1,12 | 0,22 |
| Geç PT/T | <i>Ektopik</i> | 0,73 | 3,24 | 1,27 | 0,46 |
| | <i>Normal</i> | 0,91 | 2,26 | 1,34 | 0,35 |
| PTH | <i>Ektopik</i> | 65 | 2500 | 528,50 | 616,83 |
| | <i>Normal</i> | 73 | 1222 | 264,72 | 262,83 |
| Ca ⁺² | <i>Ektopik</i> | 6 | 13 | 10,53 | 1,519 |
| | <i>Normal</i> | 9 | 13 | 10,68 | 0,99 |
| P | <i>Ektopik</i> | 1,2 | 4,3 | 2,63 | 0,88 |
| | <i>Normal</i> | 1,8 | 5,9 | 3 | 0,892 |

RI: Retansiyon indeksi, E/G: erken/geç oranı, Erken PT/T: erken paratiroid/tiroid oranı, Geç PT/T: geç paratiroid/tiroid oranı, PTH: parathormon, Ca⁺²: serum kalsiyumu, P: serum fosforu.

Sintigrafik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiye baktığımızda:

Ektopik yerleşimli grupta:

Retansiyon indeksi ile;

Ca⁺² arasında pozitif yönde orta şiddette ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (r=0,325, p= 0,013).

P arasında pozitif yönde orta şiddette ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (r=0,410, p= 0,003).

PTH düzeyi arasında pozitif yönde zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = 0,143, p= 0,272).

Erken paratiroid/tiroid oranı ile;

Ca⁺² arasında negatif yönde orta şiddette ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (r = -0,403, p= 0,002).

P arasında negatif yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = -0,268, p= 0,058).

PTH düzeyi arasında negatif yönde çok zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = -0,126, p= 0,332).

Geç paratiroid/tiroid oranı ile;

Ca⁺² arasında negatif yönde zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = -0,188, p= 0,158).

P arasında negatif yönde çok zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = -0,085, p= 0,555).

PTH düzeyi arasında negatif yönde çok zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = -0,077, p= 0,556).

Erken/geç oranı ile;

Ca⁺² arasında negatif yönde orta şiddette, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (r=-0,311, p= 0,017).

P arasında negatif yönde orta şiddette, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (r=0,318, p= 0,023).

PTH düzeyi arasında negatif yönde çok zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = -0,058, p= 0,658).

Normal yerleşimli grupta:

Retansiyon indeksi ile;

Ca⁺² arasında pozitif yönde zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = 0,200, p= 0,131).

P arasında pozitif yönde zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = 0,101, p= 0,480).

PTH düzeyi arasında pozitif yönde çok zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = 0,065, p= 0,618).

Erken paratiroid/tiroid oranı ile;

Ca⁺² arasında negatif yönde çok zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır (r = -0,074, p= 0,580).

P arasında negatif yönde zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır ($r = -0,267$, $p = 0,058$).

PTH düzeyi arasında pozitif yönde çok zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır ($r = -0,072$, $p = 0,584$).

Geç paratiroid/tiroid oranı ile;

Ca^{+2} arasında pozitif yönde zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır ($r = 0,145$, $p = 0,279$).

P arasında negatif yönde zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır ($r = -0,240$, $p = 0,090$).

PTH düzeyi arasında pozitif yönde çok zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır ($r = 0,012$, $p = 0,929$).

Erken/geç oranı ile;

Ca^{+2} arasında negatif yönde zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır ($r = -0,200$, $p = 0,131$).

P arasında negatif yönde çok zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır ($r = 0,101$, $p = 0,480$).

PTH düzeyi arasında negatif yönde çok zayıf, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır ($r = -0,065$, $p = 0,618$).

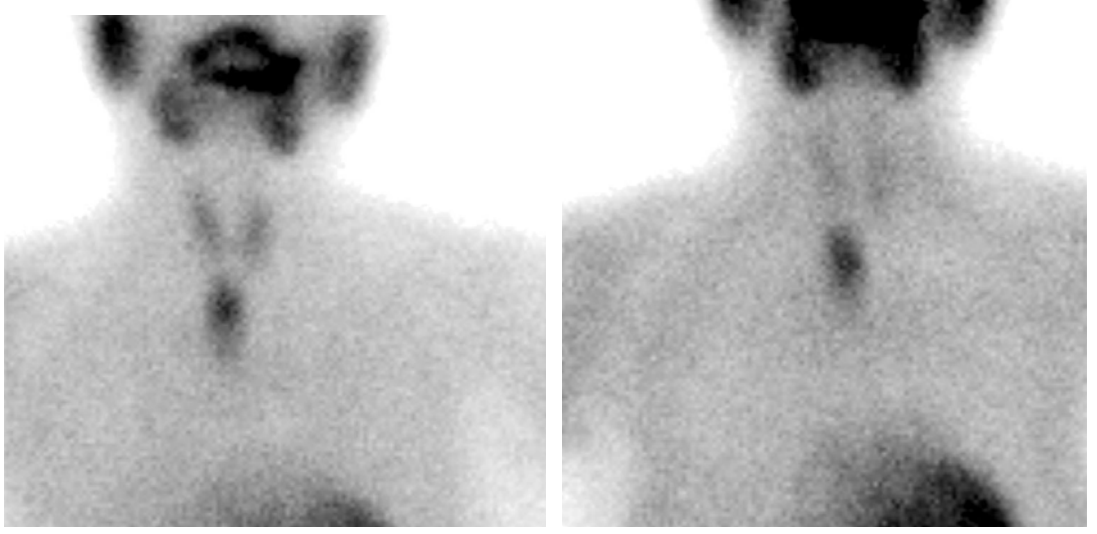
Sintigrafik ve biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle ilişkileri tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Sintigrafik parametrelerin biyokimyasal parametrelerle ilişkisi

| | | PTH (r;p) | Ca⁺² (r;p) | P (r;p) |
|-----------------|----------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| RI | Ektopik | $r = 0,143$, $p = 0,272$ | $r = 0,325$, $p = 0,013$ | $r = 0,410$, $p = 0,003$ |
| | Normal | $r = 0,065$, $p = 0,618$ | $r = 0,200$, $p = 0,131$ | $r = 0,101$, $p = 0,480$ |
| Erk PT/T | Ektopik | $r = 0,143$, $p = 0,272$ | $r = -0,403$, $p = 0,002$ | $r = -0,268$, $p = 0,058$ |
| | Normal | $r = -0,072$, $p = 0,584$ | $r = -0,074$, $p = 0,580$ | $r = -0,267$, $p = 0,058$ |
| Geç PT/T | Ektopik | $r = -0,077$, $p = 0,556$ | $r = -0,188$, $p = 0,158$ | $r = -0,085$, $p = 0,555$ |
| | Normal | $r = 0,012$, $p = 0,929$ | $r = 0,145$, $p = 0,279$ | $r = -0,240$, $p = 0,090$ |
| E/G | Ektopik | $r = -0,058$, $p = 0,658$ | $r = -0,311$, $p = 0,017$ | $r = -0,318$, $p = 0,023$ |
| | Normal | $r = -0,065$, $p = 0,618$ | $r = -0,200$, $p = 0,131$ | $r = 0,101$, $p = 0,480$ |

RI: Retansiyon indeksi, **E/G:** erken/geç oranı, **Erk PT/T:** erken paratiroid/tiroid oranı, **Geç PT/T:** geç paratiroid/tiroid oranı.

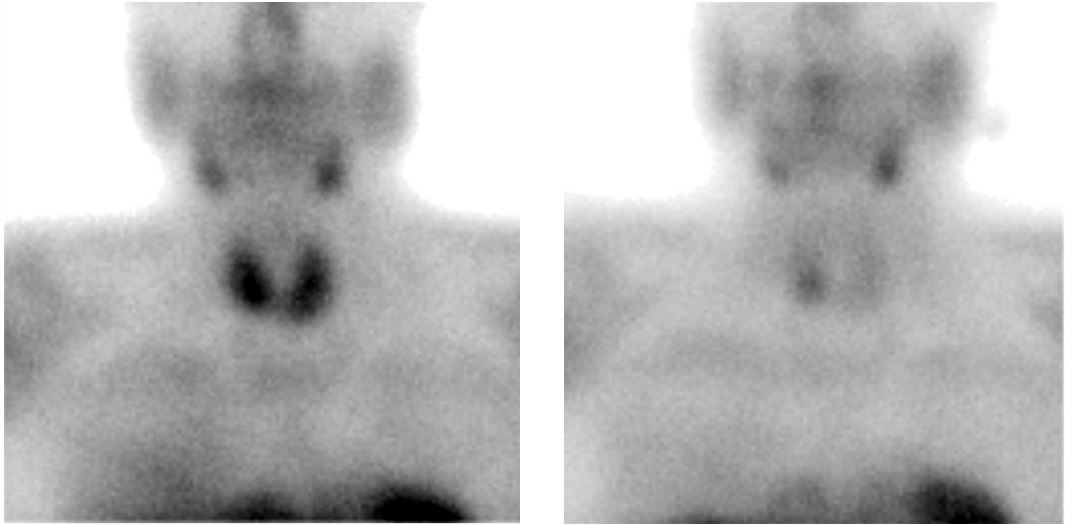
Her iki gruba ait erken ve geç sintigrafik görüntü örnekleri şekil 7 ve 8’de verilmiştir.



15. dakika

2. saat

Şekil 7. Ektopik yerleşimli lezyona ait vaka örneği (19.vaka)



15. dakika

2.saatt

Şekil 8. Normal yerleşimli bir lezyona ait vaka örneği (16.vaka)

Hastaların sintigrafik, biyokimyasal ve demografik verileri Tablo 12’de gösterilmektedir.

Tablo 12. Hastalara ait sintigrafik ve biyokimyasal parametrelerin toplu halde gösterimi

| <i>Vaka/ Prot. No</i> | <i>Adı</i> | <i>Yaş</i> | <i>RI</i> | <i>Erk PT/T</i> | <i>Geç PT/T</i> | <i>PTH</i> | <i>Ca</i> | <i>P</i> |
|-----------------------|------------|------------|-----------|-----------------|-----------------|------------|-----------|----------|
| 1/ 193325 | Ş.G | 73 | 9,99 | 0,95 | 1,045 | 191 | 11 | 4 |
| 2/ 133701 | N.Ç | 29 | 9,40 | 1,03 | 1,13 | 1452 | 9 | - |
| 3/ 123162 | A.A | 54 | 24,86 | 0,79 | 0,97 | 117,1 | 11 | 3 |
| 4/ 121893 | N.K | 33 | -7,2 | 1,15 | 1,06 | 2500 | 10 | - |
| 5/ 33432 | M.Y | 82 | 31,94 | 0,72 | 0,94 | 65 | 9,1 | 4 |
| 6/ 208386 | C.B | 80 | 23,44 | 1,10 | 1,37 | 512 | 11 | 2 |
| 7/ 210118 | R.B | 48 | -0,39 | 1,09 | 1,09 | 356 | 12 | 4 |
| 8/ 215516 | A.A | 78 | 16,69 | 1,39 | 1,62 | 106 | 11 | - |
| 9/ 156093 | M.T | 42 | 22,72 | 1,25 | 1,54 | - | - | - |
| 10/ 156093 | M.T | 42 | -2,01 | 0,96 | 0,94 | - | - | - |
| 11/ 237506 | H.Ö | 47 | 8,34 | 1,01 | 1,10 | 225 | 11 | 2 |
| 12/ 190852 | H.K | 55 | 10,60 | 1,25 | 1,38 | 1851 | 8 | 1 |
| 13/ 6833 | Ü.U | 52 | 40,21 | 1,06 | 1,50 | 201 | 11 | 2 |
| 14/ 116548 | H.T | 37 | 36,05 | 1 | 1,36 | 428 | 12 | 2 |
| 15/ 253751 | Ş.S | 64 | 14,24 | 1,03 | 1,18 | 80,7 | 12 | 4 |
| 16/ 285224 | A.K | 61 | 2,79 | 1,20 | 1,24 | 159 | 11 | - |
| 17/ 206865 | A.A | 57 | 1,65 | 1,50 | 1,52 | 415 | 12 | 2 |
| 18/ 109663 | F.A | 65 | 14,48 | 1,01 | 1,16 | 211 | 12 | 2 |
| 19/ 302729 | R.A | 48 | 11,25 | 1,48 | 1,64 | 88,5 | 9,4 | 3 |
| 20/ 327038 | N.G | 39 | 4,32 | 3,10 | 3,29 | 218,8 | 6 | 2 |
| 21/ 94485 | N.Ç | 65 | 9,50 | 0,66 | 0,73 | 145,6 | 11 | 2 |
| 22/ 361218 | S.K | 56 | -7,33 | 0,79 | 0,73 | 161,7 | 8,8 | 3 |
| 23/ 384749 | S.Ö | 30 | 2,07 | 1,33 | 1,36 | 144,7 | 11 | 2 |
| 24/ 388506 | M.K | 81 | 52,83 | 0,92 | 1,41 | 633 | 13 | 3 |
| 25/ 400762 | A.Ç | 48 | 46,57 | 0,91 | 1,34 | 197 | 11 | ? |
| 26/ 431646 | F.C | 60 | 41,16 | 0,69 | 0,97 | 1222 | 9,7 | 5 |
| 27/ 431646 | F.C | 60 | 48,62 | 0,56 | 0,83 | 1222 | 9,7 | 5 |
| 28/ 228260 | G.B | 57 | 23,57 | 0,74 | 0,92 | 577 | 11 | 2 |
| 29/ 217364 | G.V | 63 | 35,35 | 0,99 | 1,33 | 378 | 11 | 3 |
| 30/ 64975 | M.H | 53 | 25,76 | 1,13 | 1,42 | 131 | 12 | 2 |
| 31/ 28279 | E.K | 49 | 10,75 | 1,55 | 1,72 | 330 | 13 | 2 |
| 32/ 126863 | A.T | 67 | 11,95 | 1,36 | 1,52 | 143 | 11 | 2 |
| 33/ 127133 | H.A | 70 | -2,71 | 1,35 | 1,31 | 112 | 8,7 | 4 |
| 34/ 334095 | S.D | 54 | 23,96 | 0,86 | 1,06 | 121 | 9,9 | 3 |
| 35/ 58260 | S.S | 62 | 0,46 | 1,18 | 1,18 | 171 | 10 | 4 |
| 36/ 13996 | Ş.E | 57 | 46,25 | 1,49 | 2,18 | 164 | 9,5 | 3 |
| 37/ 891 | R.K | 48 | 12,16 | 0,95 | 1,06 | 85,7 | 9,3 | 3 |
| 38/ 33495 | S.D | 55 | 11,88 | 0,89 | 0,10 | 151 | 11 | 3 |
| 39/ 24811 | E.K | 51 | 23,70 | 0,99 | 1,22 | 228 | - | - |

RI: Retansiyon indeksi, **E/G:** erken/geç oranı, **Erken PT/T:** erken paratiroid/tiroid oranı, **Geç PT/T:** geç paratiroid/tiroid oranı, **PTH:** parathormon, **Ca⁺²:** serum kalsiyumu, **P:** serum fosforu.

Tablo 12. (devam) Hastalara ait sintigrafik ve biyokimyasal parametrelerin toplu halde gösterimi

| <i>Vaka/ Prot. No</i> | <i>Adı</i> | <i>Yaş</i> | <i>RI</i> | <i>Erk PT/T</i> | <i>Geç PT/T</i> | <i>PTH</i> | <i>Ca</i> | <i>P</i> |
|-----------------------|------------|------------|-----------|-----------------|-----------------|------------|-----------|----------|
| 40/ 118212 | M.K | 44 | 14,10 | 1,30 | 1,48 | 122 | 10 | 3 |
| 41/ 15875 | N.G | 65 | 6,66 | 0,98 | 1,05 | 259 | - | - |
| 42/ 145395 | S.E | 45 | 19,65 | 1,05 | 1,26 | 72,6 | 10 | 3 |
| 43/ 106919 | S.G | 38 | 5,48 | 1,15 | 1,21 | 136 | 10 | 4 |
| 44/ 106919 | S.G | 38 | 4,11 | 0,99 | 1,03 | 136 | 10 | 4 |
| 45/ 225640 | Z.K | 46 | 148,61 | 0,89 | 2,23 | 1079 | 13 | 6 |
| 46/ 33984 | N.T | 50 | 3,80 | 1,15 | 1,19 | 206 | 10 | 2 |
| 47/ 275989 | N.D | 55 | 41,03 | 1,25 | 1,76 | 295 | 12 | 3 |
| 48/ 31830 | S.K | 61 | 12,60 | 1,47 | 1,66 | 238 | 11 | - |
| 49/ 36372 | C.E | 56 | 26,30 | 0,99 | 1,26 | 119,5 | 9,9 | 3 |
| 50/ 64925 | S.D | 48 | 17,49 | 0,94 | 1,10 | 113,3 | 11 | 2 |
| 51/ 188438 | E.E | 52 | 14,58 | 1,05 | 1,21 | 119,2 | 10 | 3 |
| 52/ 254955 | H.E | 43 | 36,16 | 1,66 | 2,26 | 149,6 | 11 | 3 |
| 53/ 382595 | N.K | 35 | 7,85 | 1,09 | 1,18 | 367,7 | 11 | 2 |
| 54/ 293886 | Ş.K | 35 | 8,42 | 1,45 | 1,58 | 82 | 9,8 | 3 |
| 55/ 211095 | N.B | 55 | 9,71 | 1,03 | 1,13 | 100,5 | 9,9 | 3 |
| 56/ 85110 | K.B | 53 | 35,04 | 0,67 | 0,91 | 146 | 11 | 3 |
| 57/ 15875 | N.G | 69 | 7,60 | 1,00 | 1,08 | 332 | 12 | 3 |
| 58/ 431646 | F.C | 60 | 18,05 | 0,89 | 1,05 | 1222 | 9,7 | 5 |
| 59/ 369991 | Z.S | 63 | 50,28 | 1,23 | 1,84 | 311 | 11 | - |
| 60/ 125533 | N.A | 45 | 14,67 | 1,07 | 1,22 | 555 | 12 | 3 |
| 61/ 125533 | N.A | 45 | 5,78 | 1,02 | 1,08 | 555 | 12 | 3 |
| 62/ 405795 | M.U | 73 | 17,37 | 1,20 | 1,41 | 180 | 13 | 2 |
| 63/ 139532 | M.U | 20 | 15,40 | 0,98 | 1,13 | 171 | 13 | 2 |
| 64/ 291120 | İ.K | 35 | 8,26 | 1,20 | 1,30 | 652 | 12 | 2 |
| 65/ 119 | Z.K | 61 | 12,99 | 1,09 | 1,23 | 103 | 11 | 3 |

RI: Retansiyon indeksi, **E/G:** erken/geç oranı, **Erken PT/T:** erken paratiroid/tiroid oranı, **Geç PT/T:** geç paratiroid/tiroid oranı, **PTH:** parathormon, **Ca⁺²:** serum kalsiyumu, **P:** serum fosforu.

TARTIŞMA

Hiperfonksiyone paratiroid bezlerinin preoperatif olarak saptanması için yıllardır yayınlarda pek çok sintigrafik metod tanımlanmıştır. Tıbbi literatürde sestamibi paratiroid sintigrafisi için net bir protokol tanımlaması yapılmamıştır çünkü farklı metotların doğruluklarını direkt olarak karşılaştıran sadece birkaç araştırmacı vardır. Yapılan karşılaştırmalarda da bir metodun diğerine karşı istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermesi nadirdir.

Paratiroid sintigrafisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu SPECT ve planar görüntülemeler duyarlılıklarını karşılaştırmak üzerinedir. Çoğu çalışmada SPECT'in duyarlılığı planar görüntülemeden daha yüksek (%11 ila %18) bulunmakla birlikte hiçbir çalışmada fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. İki çalışmada ise SPECT görüntülemenin Planar görüntülemeye üstünlük sağlamadığı sonucuna varılmıştır.

Araştırmacıların üzerinde çalıştıkları konulardan birisi de pozitif tutulum paternleri ve biyokimyasal aynı zamanda da patolojik süreçlerle doğrusallık gösterecek bir sintigrafik değer araştırılmasıdır. Biz de çalışmamızda iki ana hedef üzerine yoğunlaştık. Birincisi ektopik ve normal yerleşimli paratiroid adenomları arasında erken ve geç görüntülemelerdeki radyofarmasötik tutulum ve atılım karakteristikleri açısından fark olup olmadığını ortaya koyarak, her bir hasta için en uygun görüntüleme protokolünün seçiminde kullanılacak kolay elde edilebilir ve tekrarlanabilir bir parametre belirlemek. İkincisi ise gene ektopik ve normal yerleşimli gruplar arasında MIBI paratiroid sintigrafisinden elde edilebilen sintigrafik parametrelerle, aynı hasta gurubu için rutinde kullanılan biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi ve bu parametrelerin lezyon lokalizasyonuna göre (ektopik veya normal yerleşimde) farklılık gösterip göstermediğini araştırmak.

MIBI paratiroid görüntülemesinin temel mekanizması paratiroid ve tiroid dokusunun radyofarmasötiği tutma miktarının ve süresinin farklı olmasına dayanmaktadır. Gene paratiroid dokusu tarafından tutulan radyofarmasötik miktarı da bezin ağırlığı ve fonksiyon miktarı ile doğru orantılıdır.

Dolayısıyla adenom ve komşu normal dokudan çizilecek ilgi alanları ile elde edilecek olan PT/T oranları, bize lezyonun radyofarmasötiği ne oranda tuttuğunu gösterecektir. Bizim çalışmamız da bu öngörüğü destekleyecek şekilde hem ektopik hem de normal yerleşimli paratiroid adenomları için erken dönemdeki PT/T oranları ile geç dönemdeki PT/T oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu ve geç dönemde oranın belirgin olarak yükseldiğini göstermiştir. Bu nedenle geç (2. saat, özel durumlarda 4. saat) çekimlerinin paratiroid adenomunun saptanabilirliğini ve tiroid nodüllerinden ayrılabilirliğini artırarak çalışmanın duyalılığına ve özgüllüğüne olumlu yönde katkı yapacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte MDR gen bulundurması nedeniyle PGP üreten ve bu sebeple de MİBİ'yi erken atacak paratiroid adenomlarının atlanmaması için erken (15. dk) görüntülemenin de vazgeçilmez olduğu unutulmamalıdır. Bizim görüşümüz ideal görüntüleme protokolünün çift zamanlı (erken ve geç) olması gerektiği şeklindedir.

İntakt PTH düzeyi paratiroid bezinin fonksiyonel durumunu yansıtmaktadır. Paratiroid adenomundaki MIBI tutulumu mitokondriden zengin olan oksifil hücre miktarı ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bu oksifil hücreler aynı zamanda parathormonu salgılayan hücrelerdir ve hiperparatiroidizmin patofizyolojisinde rol oynar. Bu nedenle MIBI tutulumu ile PTH düzeyleri arasında ilişki olabileceği düşünülebilir.

Biz çalışmamızda ne ektopik yerleşimli ne de normal yerleşimli grupta RI, Erk PT/Tve Geç PT/T ortalama değerleriyle PTH değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Aynı sintigrafik parametreler (RI, Erk PT/Tve Geç PT/T) açısından yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına baktığımızda da ise paratiroid adenomlarında MIBI tutulumu ile PTH düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik farklı sonuçların bildirildiğini görmekteyiz.

Schachter ve ark. (88) 2004 yılında yaptıkları çalışmada serum PTH düzeyleri ile MIBI pozitifliği arasında doğru ilişki olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde Hung ve ark. (89) serum intakt PTH seviyesi 200 pg/ml nin üzerine çıktığında duyarlılığın % 100 e ulaştığını göstermiştir. Serum PTH seviyesinin bez ağırlığı ile orantılı olduğunu kabul eden Siegel ve ark. (90) 2006 yılında yaptıkları çalışmayla pozitif görüntüleme için bir eşik PTH düzeyi araştırmıştır. Bu çalışmada gerçek pozitif görüntüleme için ortalama PTH seviyesi 367 pg/ml (normal aralığı, 46–3231 pg/ml) ve yalancı negatif ve yalancı pozitif görüntülemeler içinse

ortalama PTH seviyesi 148 pg/m (normal aralığı, 46–390 pg/ml) olarak hesaplanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Buna karşın, örneğin Melloul ve ark. (91) adenomda MIBI tutulumu ile PTH düzeyleri arasında ilişki olmadığını ileri sürmektedirler. Bizse PTH ve biyokimyasal parametreler arasında bir korelasyon bulamazken ektopik ve normal yerleşimli grupların ortalama PTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuştuk.

Retansiyon indeksi, PT/T oranları ve E/G oranının, Ca^{+2} ve P düzeyleriyle ilişkisine baktığımızda ise daha ilginç sonuçlara ulaştık. Ektopik yerleşimli adenom grubunda, RI ve E/G oranı ile Ca^{+2} ve P seviyeleri arasında pozitif yönde orta şiddette ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki varken, erk PT/T oranı ile sadece Ca^{+2} seviyesi arasında orta derecede pozitif ve anlamlı ilişki vardı. Geç PT/T oranı ise ne Ca^{+2} ne de P seviyesiyle ilişkili değildi. Daha dikkat çekici olansa normal yerleşimli adenom grubunda bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olmasıdır ki bu da bize ektopik grupta Ca^{+2} ve P düzeylerinin MIBI tutulumunu PTH dan bağımsız olarak etkilediğini ve sintigrafik görüntüleme öncesinde dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Literatürde Ca^{+2} ve P düzeyleri ile MIBI pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma mevcuttur. Erbil ve ark. (92) tarafından 2008’de yayınlanan ve paratiroid adenomu lokalizasyonu ile bez ağırlığı ve cerrahi öncesi PTH değerleri arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmada, PTH ve Ca^{+2} değerleri ve bez ağırlığıyla ektopik yerleşim arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Buna karşılık çalışmanın sonuçları bez ağırlığı ile USG ve MIBI pozitifliği arasında korelasyon olduğunu desteklemektedir. Gene USG ve MIBI’nin negatif veya pozitif sonuçları için ne ektopik ne de normal yerleşimli lezyonlarda serum Ca^{+2} ve PTH değerleriyle korelasyon bulunamazken bez ağırlığıyla doğrusal ilişki saptanmıştır (93). Çermik ve ark. (93) ise MIBI tutulumuyla; tümör volümü ve biyokimyasal belirteçler (PTH, Ca^{+2} , P) arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada MIBI tutulum oranının geç fazda erken faza göre yüksek olduğunu göstermiştir. Gene tüm adenomlarda bez ağırlığının ve serum PTH seviyelerinin normalden fazla olduğu görülmüş fakat görüntü fazı, lezyon hacmi, Ca^{+2} ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Bu çalışmada ayrıca oksifil hücre içeriğinin her zaman MIBI tutulumuyla korelasyon göstermediği ve MIBI tutulumunda etkili tek faktörün oksifil hücre miktarı olmadığı ortaya konmuştur.

Çalışmamızın ikinci araştırma alanında dört sintigrafik ve üç biyokimyasal parametre açısından ektopik ve normal yerleşimli adenomları karşılaştırarak herhangi biri açısından gruplar arasında fark olup olmadığını ve bu parametrelerden herhangi birinin ektopik

yerleşimi öngörerek görüntüleme protokolünde buna yoğunlaşmak için yol gösterici olup olamayacağını saptamaktı.

Sonuçlarımızı incelediğimizde toplam yedi parametre arasından sadece bir tanesinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark taşıdığını gördük: PTH (p= 0,027). Bu bulgu da lezyon yerleşimi bakımından farklılığı araştıran diğer çalışma olan Erbil ve ark.'nın çalışmasıyla Ca^{+2} açısından benzerlik, PTH açısından ise farklılık göstermektedir. Biz bu farklılığı çalışmaya alınan hasta popülasyonunun farklılığına bağlamaktayız. Erbil ve ark.'nın çalışmasındaki popülasyon cerrahi kararı verilmiş hastalardan oluşmaktaydı, bizim popülasyonumuz ise rastgele olarak PHPT nedeniyle adenom araştırılan bir hasta grubu olup, cerrahi endikasyonu olan ve olmayan hastalar birlikte değerlendirilmiştir. İki hasta grubu arasındaki yaş, metabolik durum ve PTH düzeyi farklılıkları bu duruma sebep olmuş olabilir.

Nitekim Richerta ve ark. (94) İsviçre hasta popülasyonu temel alınarak yaptıkları, Avrupa'da PHPT ve paratiroidektomi insidansı ve PHPT'nin yaş ve cinsiyetle ilişkisini araştıran çalışmalarında PHPT insidansının yaşla birlikte belirgin olarak arttığını ve cinsler arasındaki farkın da yaş ilerledikçe belirginleştiğini bulmuşlardır. Kırk yaş sonrasında artmaya başlayan insidans 65 yaştan sonra oldukça belirgin bir artış hızı yakalamakta ve 80 yaşından sonra pik yapmaktadır. Elli yaş altı hasta grubunda daha çok cerrahi tedavi tercih edilirken ileri yaş grubunda cerrahi oranı düşmektedir (%81'e karşılık %41). İlginç olarak bu çalışmada paratiroidektomi sayısı PHPT insidansı ile birlikte yaşla orantılı olarak artarken 70-74 yaşları arasında pik yapmakta ve bundan sonra PHPT artmaya devam etmesine karşın operasyon oranı düşmektedir ki; araştırmacılar bunu ileri yaşlarda ortaya çıkan komorbid durumlar nedeniyle operasyondan kaçınılmasına bağlamışlardır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD'ında yapılan çalışmada şu sonuçlara ulaşıldı:

1) Diğer pek çok çalışmanın gösterdiği gibi paratiroid adenomu ve normal tiroid dokusu arasındaki MIBI tutulum miktarı oranı zaman içinde değişmektedir. Radyofarmasötüğün fizyolojik tutulum mekanizmaları düşünüldüğünde bu şaşılacak bir sonuç değildir ve sadece bu açıdan bakıldığında geç görüntüleme yapmanın kontrastı artırarak lezyonu en iyi saptayacağı düşünülebilir fakat adenom hücreleri arasındaki bazı genetik ve fizyolojik farklılıklar böyle bir sabit protokolün başarısını düşürmektedir. Çok sayıdaki geniş çaplı araştırma göstermiştir ki bazı adenom hücreleri bazı iyonların ve kemoterapötiklerin hücre dışına atılmasından sorumlu olan ve MDR tarafından sentezlenen PGP açısından zengindir. Bu protein kemoterapötiklerle aynı yoldan MIBI'yi de hücre dışına atmaktadır. Dolayısıyla yoğun olarak PGP üreten hücreler radyofarmasötikten çok erken temizlenmektedirler. Bu da geç görüntüleme yapmanın MDR pozitif adenomları kaçırarak yalancı negatifliği kaçırması anlamına gelir. Gene bu genin fazla üretilmesi, söz konusu adenomun medikal tedaviden faydalanamayacağını da göstermektedir, öyleyse en akıllıca olan bu adenomların sintigrafi ile saptanıp alternatif tedavilere yönelmesidir. Diğer bir deyişle erken görüntüleme yapmak, bu tür adenomları saptamak için kaçınılmazdır.

Tüm bu bilgiler ışığında biz, MIBI görüntülemenin paratiroid adenomlarını saptamada en etkili yöntem olduğunu ve ideal görüntüleme protokolünün erken ve geç planar (15. dakika ve 2. saat) görüntülemeye ek olarak birinci saati geçmeyecek SPECT çalışmasından oluşacağını düşünmekteyiz.

2) MIBI pozitifliği ile doğrudan ilişkili tek biyokimyasal parametrenin PTH olduğu ve sadece ektopik yerleşimli olgularda E/G oranının Ca^{+2} ve P ile negatif yönde buna karşılık RI'nin ise pozitif yönde korelasyon gösterdiği görüldü. Daha önce yapılan pek çok çalışma da göstermiştir ki MIBI tutulumundan sorumlu olduğu düşünülen oksifil hücre içeriği aslında tek ve en önemli sebep değildir ve PTH dahil biyokimyasal parametrelerin sintigrafî sonucu ve adenom yerleşimine dair kesin ve yol gösterici bilgiler vermemektedir. Buna karşılık ektopik yerleşimli adenomlar için serum Ca^{+2} ve P değerlerinin sintigrafik görüntüleme öncesinde dikkate alınması gerekmektedir.

Yıllar içinde paratiroid görüntülemeye kullanılan radyonüklidler ve görüntüleme protokolleri değişmiş, farklı araştırmacılar farklı protokoller ortaya koymuşlardır. Bu gün için dünya çapında kabul gören radyofarmasötik olarak Tc^{99m} MIBI öne çıkmakla birlikte, görüntüleme protokolü için hala kesin bir yöntem belirlenememiştir. Her ne kadar standart görüntüleme için fikir birliği oluşmamış olsa da çoklu planar görüntüleme ve SPECT'in birlikte kullanımının en iyi sonucu vereceğine dair kanı yaygınlaşmaktadır. Paratiroid ve tiroid dokularının radyofarmasötiği farklı mekanizma ve miktarda tutması ve aynı zamanda atılım sürelerindeki farklılık görüntülemenin esasını oluşturduğundan, planar ve SPECT görüntüleme tekniklerinin hangisinin ne zaman uygulanacağına karar vermek, işlemi yöneten ve sonuçları yorumlayacak olan nükleer tıp uzmanının dikkatle karar vermesi gereken bir konudur.

ÖZET

Hiperparatiroidizm toplumda sık görülen bir endokrin bozukluk olup, parathormon sentez ve salınmasında artışla karakterizedir. Asemptomatik hastaların tedavisi medikaldir fakat semptomatik hastalar erken cerrahi rezeksiyona ihtiyaç duymaktadırlar. Cerrahi için tek taraflı boyun diseksiyonu gittikçe yaygınlaşan bir uygulamadır. Radyonüklid sintigrafisi, paratiroid adenomunu saptamada kesinliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Günümüzde paratiroid görüntülemesinde kullanılan ana nükleer tıp yöntemi dual faz Tc^{99m} sestamibi görüntülemesidir. Paratiroid bezlerinin normal yerleşim yeri tiroid bezinin arkasıdır. Bununla birlikte farklı lokalizasyonlarda da yerleşebilirler. Bez ağırlığı, oksifilik hücre içeriği, P- glikoprotein üretimi gibi farklı faktörler adenomların Tc^{99m} sestamibi'yi tutma miktarını etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı ektopik ve normal yerleşimli gruplar arasında sintigrafik ve biyokimyasal veriler (erken paratiroid/tiroid oranı, geç paratiroid/tiroid oranı, erken/geç oranı, retansiyon indeksi, serum intakt parathormon, kalsiyum ve fosfor seviyeleri) açısından fark olup olmadığını ve bu verilerin korelasyon gösterip göstermediğini araştırmaktır.

Yaşları 20-82 arasında değişen (ortalama= 53.3), 14'ü erkek ve 45'i kadın olmak üzere toplam 59 hasta bu retrospektif çalışmamıza dahil edildi. Bu 59 hastanın 55'inde tek adenom, üçünde çift adenom ve birinde ise üç adet paratiroid adenomu vardı (%93, %5, %1.7). Her bir görüntülemedeki lezyonlar ektopik ve normal yerleşimli olarak ikiye ayrıldı (n_{ektopik}= 28, n_{normal}= 37). Ektopik grupta ortalama yaş 55.43 ± 15.23 ve normal grupta ortalama yaş 51.62 ± 11.33 idi.

Retansiyon indeksi, erken paratiroid/tiroid oranı, geç paratiroid/tiroid oranı ve erken/geç oranı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (ektopik

yerleşimli grup için 17.88±17.51, 1.10±0.45±0.4, 0.86±0.12; normal yerleşimli grup için 20.29±24.94, 1.16±0.22, 1.33±0.35, 0.85±0.11).

Diğer yandan hem ektopik grup hem de normal grup için erken PT/T oranı ve geç PT/T oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Normal yerleşimli grupta sintigrafik parametreler, serum kalsiyum, fosfor ve PTH değerleri ile korele değildi. Buna karşılık ektopik yerleşimli grupta RI ile serum kalsiyum ve fosfor değerleri arasında önemli pozitif korelasyon vardı. Ayrıca erken PT/T ve kalsiyum arasında da tıpkı erken/geç oranıyla kalsiyum ve fosfor arasında olduğu gibi zıt yönde önemli korelasyon vardı.

Çalışmamızın sonuçları intravenöz sestamibi enjeksiyonundan sonra ideal görüntüleme zamanının her iki grup için de 2.-3. saat olduğunu göstermektedir. Ektopik grupta kalsiyum, fosfor ve sestamibi retansiyonu arasındaki ilişki olması, sestamibi görüntülemesi öncesinde serum kalsiyum ve fosfor seviyelerinin göz önünde bulundurulması gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Ektopik paratiroid adenomu, Sintigrafî, Tc^{99m} sestamibi.

RETROSPECTIVE EVALUATION OF SPECT AND PLANAR IMAGES OF NORMAL AND ECTOPIC LOCALIZED PARATHYROID ADENOMAS

SUMMARY

Hyperparathyroidism is a common endocrine disorder of general population and characterized by excessive secretion of parathyroid hormone by parathyroid glands. Treatment of asymptomatic patients is medical but symptomatic patients needs early surgical treatment. Unilateral neck exploration is becoming most popular surgical method. Radionuclide scintigraphy has proved to be a reasonably accurate method for locating parathyroid adenoma or hyperplasia. Dual phase Tc^{99m} sestamibi imaging is main nuclear medicine method at present day. Normal localization of parathyroid glands is the side posterior of thyroid gland. However, sometimes placed different localization. Different factors such as gland weight, oxyphil cell content and P-glycoprotein expression effect sestamibi uptake of parathyroid adenomas. The aim of this study was to evaluate the difference of scintigraphic and biochemical parameters between ectopic and normal localized adenomas and to evaluate correlation of these parameters (early parathyroid/thyroid ratio, late parathyroid/thyroid ratio, early/late ratio, retention index, serum intact parthormone, calcium and phosphorus values). Our retrospective study population consisted of 59 patients (14 M, 45 F) whose age at the time of study ranged from 20 to 82 years (mean 53.3y). Of the total 59 patients , 55 had single adenoma, 3 had double adenoma and one had three adenomas (93%, 5% and 1.7%).The lesions in each image were divided into two groups according to adenoma location as normal

and ectopic ($n_{\text{ectopic}} = 28$, $n_{\text{normal}} = 37$). Mean ages were 55.43 ± 15.23 and 51.62 ± 11.33 in ectopic and normal location groups, respectively.

Statistically significant differences were not seen between retention index, early parathyroid/thyroid ratio, late parathyroid/thyroid ratio and early/late ratio for both groups (17.88 ± 17.51 , $1.10 \pm 0.45 \pm 0.4$, 0.86 ± 0.12 for ectopic group; 20.29 ± 24.94 , 1.16 ± 0.22 , 1.33 ± 0.35 , 0.85 ± 0.11 for normal location group). Otherwise, for both ectopic and normal location groups, there was significant difference between the early parathyroid/thyroid ratio and late parathyroid/thyroid ratio. Scintigraphic parameters of normal location group did not correlate with serum calcium, phosphorus and parathyroid hormone values. However, in the ectopic location group, there was significant positive correlation between retention index and serum calcium and phosphorus values. Besides, there was a significant adverse correlation between early parathyroid/thyroid ratio and calcium values, as well as between early/late ratio and serum calcium and phosphorus values.

The results of our study show that the optimal imaging times after intravenous injection of sestamibi are 15 min and 2 hour for both groups. The fact of a relation between calcium, phosphorus and sestamibi retention in ectopic location group suggests that calcium and phosphorus levels should be considered prior to sestamibi imaging.

Key words: Ectopic parathyroid adenoma, scintigraphy, $\text{Tc}^{99\text{m}}$ sestamibi

KAYNAKLAR

1. Makras P, Papapoulos S.E. Medical treatment of hypercalcaemia(Review), HORMONES 2009;8(2):83-95.
2. Overholt SM, Primary Hyperparathyroidism. January 20,1994
<http://www.bcm.edu/oto/grand/12094.html>
3. Sharma PK, Barr L. Complications of thyroid surgery.
<http://emedicine.medscape.com/article/852184-overview>
4. Stevens JC. Lateral approach for exploration of the parathyroid gland. Surg Gynecol Obstet 1979;148:431.
5. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. Surgery 1997;122:998-1004.
6. Hindié E, Ugur Ö, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P et al. EANM parathyroid guidelines, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36:1201–1216
7. Anderson SR, Vaughn A, Karakla D, Wadsworth JT. Effectiveness of surgeon interpretation of technetium tc 99m sestamibi scans in localizing parathyroid adenomas, Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(9):953-7.
8. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. J R Soc Med 2004 Oct;97(10):494-5.
9. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism, American Roentgen Ray Society AJR 2007;188:1706–15.
10. Ruda JM, Hollenbeak C, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132:359–72.

11. Loftus KA, Anderson S, Mulloy AL, Terris DJ. Value of sestamibi scans in tertiary hyperparathyroidism. *Laryngoscope* December 2007:117
12. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Endocrine system. In: Thrall JH (Ed). *Nuclear medicine "The Requisites"*, 3th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; p.71-105.
13. Moure D, Larran~ E, Domi'nguez-Gadea L, Luque-Ram' rez M, Nattero L, Go'mez-Pan A et al. Tc99m-Sestamibi as sole technique in selection of primary hyperparathyroidism patients for unilateral neck exploration. *Surgery* 2008;144:454-9.
14. Halsted WS, Evans HM. The parathyroid glandules, their blood supply and their preservation in operation upon the thyroid gland. *Annals Of Surgery* 1907; 46(4):489-506.
15. Özarmagan S, Tezelman S. Paratiroid hastalıkları. G. Kalaycı (editör). *Genel Cerrahi'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.467-80*
16. <http://www.becomehealthynow.com/popups/parathyroid.htm>
17. Korun N, Paratiroid glandin cerrahi hastalıkları:
www.uludaggenelcerrahi.com/dersnot/paratiroid_cerrahisi.doc
18. Sadler TW. Endokrin sistem. Basaklar A (Editör). *Langman's Medikal Embriyoloji'de. 7. İstanbul: Palme yayıncılık;1995.s.305-9.*
19. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands, *Sem Nucl Med* 2005; 35: 266-76
20. Vesalius Clinical Folios: Parathyroid Ebryology And Anatomy:7.
http://www.vesalius.com/cfoli_frms.asp?VID=221&StartFrame=7&tnVID=381
21. Kebebew E, Quan-Yang D, Clark O. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004;139:974-7.
22. De Lellis RA. *Atlas of Tumor Pathology:Tumors of The Parathyroid Gland. Washington DC: American Registry of Pathology Pres;1993. 3(6). p 95-8.*
23. De Lellis RA, Williams ED. Thyroid And Parathyroid Tumours. In: De Lellis RA (Ed). *Pathology And Genetics Of Tumours Of Endocrin Organs. Lyon: World Health Organization. Iarc Pres; 2004. p 124-33.*
24. Maitra A, Abbas AK. The Endocrine System. In: , Kumar V(Ed). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2005 p.1183-9.*
25. Rosai J. Parathyroid Glands. In: Rosai J(Ed). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Philadelphia: Mosby Company; 2004. p.595-608.*
26. Guyton C, Hall JE. Endokrin sistem. (Çeviri: Çavuşoğlu H.). *Tıbbi Fizyoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 9.baskı; 1996. s.979-92.*
27. Champe PC, Harvey RA. Parathormon. (Çevri: Tokullugil A.). *Biyokimya'da. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997. s.310.*

28. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth.* 2000;85:29-43.
29. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:237-45.
30. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends in End. Metab* 2003;14(3):417-22.
31. Givi B, Shah J.P. Parathyroid carcinoma. *Clinical Oncology* 2010;22:498-507.
32. Johnson SJ. Changing clinicopathological practice in parathyroid disease, *Histopathology.* 2010;56(7):835-51.
33. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:87-91
34. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT.Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 335-339
35. Usmani S, Khan HA, Mohannadi S. Minimally invasive radionuclide-guided parathyroidectomy using 99m tc-sestamibi in patients with primary hyperparathyroidism: a single-institution experience. *Med Princ Pract* 2009;18:373-7.
36. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002;137:1055-9.
37. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;136:872-80.
38. Reeve TS, Babidge WJ, Parkyn RF, Edis AJ, Delbridge LW, Devitt PG et al. Minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism: systematic review. *Arch Surg* 2000;135:481-7.
39. Salti GI, Fedorak I, Yashiro T, Fulton N, Hara H, Yousefzadeh D et al. Continuing evolution in the operative management of primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* Jul 1992;127(7):831-6,836-7.
40. Smith J.R, Oates M.E. Radionuclide imaging of the parathyroid glands: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 2004;24:110-5.
41. Huppert BJ, Reading CC. Parathyroid sonography: imaging and intervention. *J Clin Ultrasound* 2007;35:144-55.
42. Lo CY, Lang BH, Chan WF. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2007;193:155-9.

43. Haber RS, Chun K, Kim CK. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with 99m technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:241–9.
44. N’Guyen H. Parathyroid Imaging with Tc-99m Sestamibi Planar and SPECT Scintigraphy, *Radiographics* 1999;19:601-14.
45. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP, Surg G. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg* 2006;30:697–704.
46. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:493–8.
47. Pattou F, Torres G, Mondragon-Sanchez A, Huglo D, N’Guyen H, Carnaille B et al. Correlation of parathyroid scanning and anatomy in 261 unselected patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126:1123–31.
48. Phitayakorn R, McHenry C.R. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006;191:418–23.
49. Lumachi F, Zucchetta P, Varotto S, Polistina F, Favia G, D’Amico D. Noninvasive localization procedures in ectopic hyperfunctioning parathyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:123–5.
50. Freitas JE, Seitz JP, Vickery KR, Salomon CG. Parathyroid scintigraphy and correlative endocrine imaging. In: Henkin RE (Ed.). *Nuclear Medicine*. 2nd editions. Missouri: Mosby-Year Book Inc; 2006. volume-I chp;52-53. p.845-89
51. Meilstrup JW. Ultrasound examination of the parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(4):763-78.
52. Rodriguez JM, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Higgins C, Morita E et al. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg*. Aug; 1994;129(8):870-5.
53. Hopkins CR, Reading C.C. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995 Aug;16(4):279-95.
54. Engin G. Paratiroid görüntüleme yöntemleri Bilgisayarlı Tomografi Bülteni, 1999;5(3);154-9.
55. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR et al. Preopr. locazation and radioguided parathyroid surgery, *J Nucl Med* 2003;44:1443–58.
56. Gotway M, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Head and neck imaging “comparison between mr imaging and tc99m-sestamibi scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism”, *Radiology* 2001;783-90.

57. Ugur O, Bozkurt MF, Rubello D. Nuclear medicine techniques for radio-guided surgery of hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(2):95-104.
58. Lee VS, Spritzer CE, Colman RE, Wilkisson RH Jr, Coogan AC, Leight GS Jr. Complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase Tc99m-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands, *AJR*, 1996;167:1555-62.
59. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med.* 1998;39:320-4.
60. Clark PB, Case D, Watson NE, Morton KA, Perrier ND, Morton KA. Enhanced scintigraphic protocol required for optimal preoperative localization before targeted minimally invasive parathyroidectomy. *Clin Nucl Med.* 2003;28:955-60.
61. Lorberboym M, Minski I, Macadziob S, Nikolov G, Schachter P. Incremental diagnostic value of preoperative 99m-Tc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nucl Med.* 2003;44:904-8.
62. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, Duet M, Mündler O, Toubert ME. Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med.* 1996;37:1773-8.
63. Staudenherz A, Abela C, Niederle B, Steiner E, Helbich T, Puig S. Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant thyroid diseases. *Eur J Nucl Med.* 1997;24:143-9.
64. Arveschoug AK, Bertelsen H, Vammen B. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of Tc-99m sestamibi: comparison of high-resolution parallel-hole and pinhole collimators, and interobserver and intraobserver variation. *Clin Nucl Med.* 2002;27:249-54.
65. Spanu A, Falchi A, Manca A, Marongiu P, Cossu A, Pisu N et al. The usefulness of neck pinhole SPECT as a complementary tool to planar scintigraphy in primary and secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2004;45:40-8.
66. Moore PRB, Lebowitz E, Grene MW, Atkins HL, Ansari AN. Thallium-201 for medical use II: Biologic Behavior. *The Journal of Nuclear Medicine* 1975: 16(2):156-60.
67. McKillop HJ. "Thallium 201 scintigraphy (medical progress)", *The Western Journal of Medicine*, 1980;133:26-43.
68. Appenroth D, Gambaryan S, Winnefeld K, Leiterer M, Fleck C, Braunlich H. Functional and morphological aspects of thallium induced nephrotoxicity in rats (Abstract), *Toxicology* 1995;96(3):203-15.
69. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med.* 1983;24(5):438-41.

70. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Th Wockers FJ, Gottschac A. Diagnostic Nuclear Medicine. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996: volum II. section VIII. 671-96.
71. Swartz K, McClung M, Lowe DK. Technetium-thallium scintiscanning for localization of parathyroid adenomas and hyperplasia. *The American Journal of Surgery* 1987;153(5):479-86.
72. Ell PJ, Gambhir SS, O'Doherty MJ, Coakley TJ. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 3th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004: 35-45
73. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. sestamibi-a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun.* 1989;10(11):791-4
74. Mettler FA Jr, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine Imaging. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:96-5.
75. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-72.
76. Erbil Y, Kapran Y, İssever H, Barbaros U, Adalet I, Dizdaroğlu F et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2008;195(1):34-9.
77. Custodio MR, Montenegro F, Costa AFP, Reis LM, Buchpiguel CA, Oliveira S et al. MIBI scintigraphy, indicators of cell proliferation and histology of parathyroid glands in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1898–903.
78. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992;33:1801–7.
79. Greenspan BS, Brown ML, Dillehay GL, McBiles M, Sandler MP, Seabold JE et al. The society of nuclear medicine procedure guideline for parathyroid scintigraphy version 3.0, Society Of Nuclear Medicine, 2004.
80. Turkish Society of Nuclear Medicine Endocrinology and Radionuclide Treatment Task Group. Guidline for Parathyroid Scintigraphy. *TJNM* 2001; Vol. 10.
81. Ell PJ, Gambhir SS, O'Doherty MJ, Coakley TJ. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 3th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004:2(5)1016-7.
82. Ishibashi M, Nishida H, Strauss HW, Fujito H, Watanabe J, Hiromatsu Y et all. Localization of Parathyroid Glands Using Technetium- 99m-Tetrofosmin Imaging. *J Nucl Med*1997;38:706-715.
83. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Nuclear medicine “The Requisites”. 3th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 203-7.

84. Cance WG, Wells SA, Dilley WG, Welch MJ, Otsuka FL, Davie JM. Human parathyroid antigen: Characterization and localization with monoklonal antibodies, PNAS, 1986;83(16):6112-6.
85. Neumann DR, Esselsty CB Jr, Macintyre WJ, Chen EQ, Go RT, Kohse LM et al. Primary Hyperparathyroidism, preoperative parathyroid imaging with regional body FDG-PET, RSNA: 1994;192(2):509-12
86. Beggs AD, Hain SF. Lokalization of parathyroid adenomas using C11-methionine positron emission tomography. Nucl Med Commun.2005;26(2):133-6
87. Cook GJR, Wong JCH, Smellie WJB, Young AE, Maisey MN, Fogelman I. C11 Methionine positron emission tomography for patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism after surgery. European Journal of Endocrinology 1998;139:195–197
88. Schachter PP, Issa N, Shimonov M, Czerniak A, Lorberboym M. Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy. Arch Surg. 2004;139:433–7.
89. Hung GU, Wang SJ, Lin WY (2003) Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy and intact parathyroid hormone levels in hyperparathyroidism. Clin Nucl Med 28:180–185
90. Siegel A, Alvarado M, Barth RJ Jr, Brady M, Lewis J. Parameters in the Prediction of the Sensitivity of Parathyroid Scanning. Clinical Nuclear Medicine 2006;31 Suppl 11:679-82
91. Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser R, Gal R. 99mTc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. Eur J Nucl Med 2001;28:209-13.
92. Erbil Y, Barbaros U, Tukenmez M, Issever H, Salmaslioglu A, Adalet I et al. Impact of Adenoma Weight and Ectopic Location of Parathyroid Adenoma on Localization Study Results. World Journal of Surgery 2008;32 Suppl 4:566-71
93. Cermik TF, Öz-Puyan F, Sezer A, Firat M.F, Berkarda S. Relation between Tc-99m sestamibi uptake and biological factors in hyperparathyroidism Annals of Nuclear Medicine: 2005;19(5):387–92.
94. Richerta L, Trombettia A, Herrmanna FR, Triponezb F, Meierc C, Robertb JH et al. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy. Swiss Medical Weekly 2009;139:400-4.
95. Ho Shona IA, Yana W, Roacha PJ, Bernarda E, Shields M, Sywak M et al. Comparison of pinhole and SPECT 99mTc-MIBI imaging in primary hyperparathyroidism: Nuclear Medicine Communications 2008;29:11.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

| | | |
|--------------------------|-------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | PROTOKOL KODU | TÜTFEK 2009 / 139 |
| | PROTOKOL ADI | Normal ve Ektopik Yerleşimli Paratiroid Adenomlarının SPECT ve Planar Görüntülerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi |
| | SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI | Prof. Dr. Ali SARIKAYA |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİ | T.Ü.T.F. Nükleer Tıp Anabilim Dalı |
| | BAŞVURULAN ETİK KURUL | T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu |
| | DESTEKLEYİCİ FİRMA | Araştırmacıların Kendileri |
| | FAZİ | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | <input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası |

| İNCELENEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Değişiklik No.su | Dili | |
|---------------------------|--|------------|------------------|--|------------------------------------|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 04.06.2009 | | <input checked="" type="checkbox"/> Türkçe | <input type="checkbox"/> İngilizce |
| | ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ | | | <input type="checkbox"/> Türkçe | <input type="checkbox"/> İngilizce |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ | 04.06.2009 | | <input checked="" type="checkbox"/> Türkçe | <input type="checkbox"/> İngilizce |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | <input type="checkbox"/> Türkçe | <input type="checkbox"/> İngilizce |

| | | |
|------------------------|--|--------------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 11 / 15 | Tarih: 11.06.2009 |
| | <p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ali SARIKAYA'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Ülkü KORKMAZ'ın tezini araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkat alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığını mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.</p> | |

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

ÜYELER

| Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği | Uzmanlık Dalı | Kurumu | Cinsiyeti | İlişki (*) | Katılım (**) | İmza |
|---|--------------------------|--|-----------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan | Farmakoloji | T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D. | K | E <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı | Çocuk Cerrahisi | T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D. | E | E <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye | Çocuk Sağ. ve Hst. | T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D. | K | E <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye | Anesteziyoloji | T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D. | K | E <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye | Romatoloji | T.Ü.T.F. İç Hst. A.D. | E | E <input type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> H | İzini |
| Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye | Biyokimya | T.Ü.T.F. Biyokimya A.D. | E | E <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye | Patoloji | T.Ü.T.F. Patoloji A.D. | E | E <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye | Deontoloji ve Tıp Tarihi | T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D. | K | E <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Ecz. Emine SAKMAN Üye | Eczacı | T.Ü.T.F. Başhekimliği | K | E <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> H | |
| Avukat Barış DEMİREL Üye | Hukuk | T.Ü. Rektörlüğü | E | E <input type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> H | Katılmadı |

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENLİ
Dekan