



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**GAMA PROB İLE İNTRAOPERATİF PARATİROİD ADENOMU
LOKALİZASYONUNDA DÜŞÜK DOZ VE YÜKSEK DOZ Tc-99m
MİBİ UYGULAMASININ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ARAS

ANKARA 2007



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**GAMA PROB İLE İNTRAOPERATİF PARATİROİD ADENOMU
LOKALİZASYONUNDA DÜŞÜK DOZ VE YÜKSEK DOZ Tc-99m
MİBİ UYGULAMASININ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ARAS

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. E. Arzu GENÇOĞLU

ANKARA 2007

TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp ihtisasımı beklentilerim doğrultusunda en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için tanımış oldukları imkan ve yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof.Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof.Dr. Faik Sarıalioğlu'na, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr. Ayşe Aktaş'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşmasında ve her aşamasında çok emeği olan, sağladığı yardım ve dayanışmadan dolayı tez danışmanım Sayın Doç.Dr. E. Arzu Gençoğlu'na, çok değerli katkılarından dolayı Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof.Dr. Gökhan Moray'a, Sayın Doç.Dr. Mahmut Can Yağmurdur'a, Sayın Yard.Doç.Dr. Feza Karakayalı'ya, Biyoistatistik Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Yard.Doç.Dr. Ersin Öğüş ve Sayın Dr. Ayşe Canan Yazıcı'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, eğitimimin tamamlanmasında önemli katkıları olan tüm asistan arkadaşlarıma ve teknisyenlerimize, desteklerini hep yanımda hissettiğim eşim Serap'a ve aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Murat Aras

ÖZET

Bu çalışmada, klinik ve biyokimyasal olarak primer hiperparatiroidizm saptanmış ve cerrahi tedavileri planlanmış hastalarda, gama prob ile intraoperatif paratiroid adenomu lokalizasyonunda, düşük doz ve yüksek doz Tc-99m-MIBI uygulamasının etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya, primer hiperparatiroidizimli 31 hasta dahil edildi ve hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup I'deki 15 hastaya (11K, 4E, yaş ortalaması: 59.46 ± 15.30 yıl) operasyondan yaklaşık 10 dakika önce 1 mCi Tc-99m-MIBI, Grup II'deki 16 hastaya (10K, 6E, yaş ortalaması: 57.00 ± 14.01 yıl) ise operasyondan 2 saat önce 15 mCi Tc-99m-MIBI i.v. olarak verildi ve gama prob yardımı ile intraoperatif olarak paratiroid adenomu lokalizasyonu yapıldı. Tüm hastaların operasyondan önceki ve sonraki paratiroid hormon (PTH) değerleri ve eksise edilen dokulara ait patoloji sonuçları incelendi. Hem Grup I'deki hem de Grup II'deki hastaların tümünde operasyon sırasında bütün paratiroid adenomları (toplam 32 adenom) lokalize edilip çıkarıldı ve patoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında, çıkarılan dokuların tümünün (%100) paratiroid adenomu ile uyumlu olduğu görüldü.

Grup I'deki hastalarda, operasyon öncesi ortalama PTH 380.00 ± 79.87 pg/ml iken operasyon sonrası bu değer 76.68 ± 33.81 pg/ml'ye düştüğü saptandı. Grup II'deki hastalarda ise bu rakamlar sırasıyla 209.49 ± 23.61 pg/ml ve 33.19 ± 8.19 pg/ml olarak bulundu. Operasyon süresi, Grup I'de ortalama 69.6 ± 18.7 dakika, Grup II'de ortalama 62.8 ± 20.2 dakikaydı. Yapılan istatistiksel analizde, iki grup arasında hastaların özellikleri ve operasyon süreleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, primer hiperparatiroidizimli hastalarda, gama prob ile intraoperatif paratiroid adenomu lokalizasyonunda, düşük doz Tc-99m-MIBI uygulamasının, yüksek doz uygulaması kadar etkin olması, enjeksiyon sonrası bekleme periyodu gerektirmemesi, ameliyathane personeli ile hastanın aldığı radyasyon dozunun daha düşük olması gibi avantajları nedeniyle tercih edilebileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Tc-99m-MIBI, gama prob, primer hiperparatiroidizm, adenom, düşük doz MIBI.

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the efficiency of low dose to high dose Tc-99m-MIBI administration for intraoperative localization of parathyroid adenomas with gamma probe in patients with primary hyperparathyroidism.

We included 31 patients with clinical, laboratory and scintigraphic findings of primary hyperparathyroidism. These patients were divided into 2 groups. Group I consisted of 15 cases (11 women, 4 men; mean age: 59.46 ± 15.30 years) whom 1 mCi Tc-99m-MIBI was injected in the operating room 10 minutes before the start of the surgery. Group II included 16 patients (10 women, 6 men; mean age: 57.00 ± 14.01 years) whom 15 mCi Tc-99m-MIBI was administrated intravenously 2 hours before the operation. Aided by gamma probe, parathyroid adenoma localization was carried out during the operation. The patients underwent surgical resection of the parathyroid glands which were then evaluated pathologically.

All parathyroid adenomas were identified (total 32 parathyroid adenomas) and excised in both Group I patients (100%) and Group II patients (100%). When we compared the result of gamma probe application and the results of histopathologic examination, we found that the results of these two methods correlated. In Group I, the mean preoperative levels of PTH was 380.00 ± 79.87 pg/ml, however, the mean value of PTH after the operation was 76.68 ± 33.81 pg/ml. In Group II these values were 209.49 ± 23.61 pg/ml, 33.19 ± 8.19 pg/ml, respectively. The mean operation time was 69.6 ± 18.7 minutes in Group I and 62.8 ± 20.2 minutes in Group II. There was not statistically difference of the operation time between two groups ($p > 0.05$).

We conclude that low dose Tc-99m-MIBI application may be preferred to intraoperative identification of parathyroid adenomas with gamma probe in primary hyperparathyroidism patients. Because it appears to be as effective as high dose Tc-99m-MIBI application. In addition, in contrast to high dose, low dose Tc-99m-MIBI application doesn't require long waiting period after radiopharmaceutical injection and with this method radiation exposure of the patient, surgeon and operation team is much lower.

Key Words: Tc-99m-MIBI, gamma probe, primary hyperparathyroidism, adenoma, low dose MIBI.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Paratiroid Bezi	2
2.1.1 Anatomi ve Embriyoloji	2
2.1.2. Histoloji	3
2.1.3. Fizyoloji	4
2.2. Paratiroid Bezi Hastalıkları	7
2.2.1. Pirmer Hiperparatiroidizm	7
2.2.2. Sekonder Hiperparatiroidizm	10
2.2.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm	11
2.2.4. Persistan ve Rekürren Hiperparatiroidizm	11
2.3. Paratiroid Bezi Hastalıklarında Kullanılan Tanı Yöntemleri	12
2.3.1. Fizik Muayene	12
2.3.2. Laboratuvar ve Radyografi Bulguları	12
2.3.3. Hiperparatiroidizmde Preoperatif Patolojik Paratiroid Bezi Lokalizasyonu	13
2.3.4. Hiperparatiroidizmde İntraoperatif Patolojik Paratiroid Bezi Lokalizasyonu	19
2.4. Paratiroid Patolojisinde Tedavi	21
2.4.1. Konvansiyonel Cerrahi Yaklaşım	21
2.4.2. Minimal İnvaziv Paratiroidektomi	22
2.4.3. İntraoperatif Gama Prob	23
2.4.4. İntraoperatif Gama Prob Klavuzluğunda Paratiroidektomi Uygulanmasında Radyasyon Güvenliği	25
2.5. Gama Prob Kalite Kontrol Testleri	26
2.5.1. CdTe veya CdZnTe (yarı iletken) Detektörlü Problemlerin Kalibrasyonu	27

2.5.2. CsI Detektörlü (sintilasyon) Problarının Kalibrasyonu	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Paratiroid Sintigrafisi	29
3.2. Paratiroid Ultrasonografisi	31
3.3. Gama Prob Klavuzluğunda Paratiroidektomi	31
3.4. Histopatolojik İnceleme	34
3.5. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	36
4.1. Paratiroid Lezyonlarının Yerleşim Yerlerine Göre Analizi	37
4.2. USG, Sintigrafi ve İntraoperatif Gama Prob Yöntemlerinin Korelasyonu ile İlgili Analizler	44
4.3. Operasyon Süresi ile İlgili Analizler	46
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR ve SİMGELER

ark.	Arkadaşları
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C-11	Karbon-11
Ca ⁺²	Kalsiyum
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CdTe	Kadmiyum Tellürid
CdZnTe	Kadmiyum Çinko Tellürid
cm	santimetre
Co-57	Kobalt-57
Cs-137	Sezyum-137
CsI	Sezyum İyodür
E/Z	Ex-vivo sayımın zemin aktivite sayımına oranı
FDG	Florodeoksiglukoz
HgI ₂	Civa İyodür
I-123	İyot-123
I-125	İyot-125
I-131	İyot-131
IGP	İntraoperatif Gama Prob
In-111	İndium-111
i.v.	intravenöz
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KClO ₄	Potasyum Perklorat
keV	kiloelektronvolt
MBq	megabekerel (megaBecquerel)
mCi	miliküri (miliCurie)
MEN	Multipl Endokrin Neoplazi
mg	miligram
mg/dl	miligram/desilitre
Mg ⁺²	Magnezyum
mGy	miligray

MHz	megahertz
MIP	Minimal İnvaziv Paratiroidektomi
ml	mililitre
mR/hr	miliRöntgen/saat
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
μ Sv/saat	mikrosivert/saat (mikro Sievert/saat)
mSv	milisivert (miliSievert)
μ Ci	mikroküri (mikroCurie)
Na ⁺	Sodyum
NaI(Tl)	Talyum' la aktive edilmiş Sodyum iyodür
NRC	Nuclear Regulatory Commission
P ⁻³	Fosfat
P-32	Fosfor-32
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
Pg/ml	pikogram/mililitre
PHPT	Primer Hiperparatiroidizm
PTH	Paratiroid Hormon (Parathormon)
Rad	Alınan Radyasyon Dozu (Radiation Absorbed Dose)
Rem	Röntgenin insan için eşdeğeri (Radiation Equivalent Man)
Se-75	Selenyum-75
SHPT	Sekonder Hiperparatiroidizm
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
Tc-99m-MIBI	Teknesyum-99m-Metoksiizobütizonitril
THPT	Tersiyer Hiperparatiroidizm
Tl-201	Talyum-201
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1A: Paratiroid bezlerinin posterior pozisyonundan görüntüsü	3
Şekil 2.1B: Paratiroid bezinin normal histolojik yapısı	4
Şekil 2.2A: Paratiroid adenomu; normal paratiroid dokusunun kenarları yağ dokusu ile karışık olarak bulunuyor ve buralar adenom nedeniyle sağda ve altta sıkışmış bir biçimde görülüyor	8
Şekil 2.2B: Paratiroid hiperplazisi; adipoz doku yok denecek kadar az ancak normal paratiroid hücrelerinin bir kısmı duruyor, oksifil hücreler pembeye boyanmış	9
Şekil 2.2C: Solda orta büyütmeye, sağda büyük büyütmeye paratiroid karsinomu; fibröz bant ile çevrili neoplastik hücre kümeleri fazlaca pleomorfik değiller	10
Şekil 3.1: 77 yaşındaki kadın hastada (Grup I, hasta no. 6), 15 mCi Tc-99m MIBI'nin i.v. olarak verilmesinden 15. ve 120. dakika sonra boyun bölgesinden alınan statik görüntülerde, sol tiroid lobu inferioruna uyan alanda paratiroid patolojisi ile uyumlu fokal aktivite tutulumu	30
Şekil 3.2: 69 yaşındaki kadın hastada (Grup I, hasta no. 3), 15 mCi Tc-99m MIBI'nin i.v. olarak verilmesinden 15 dakika ve 2 saat sonra boyun bölgesinden alınan statik görüntülerde, sağ tiroid lobu inferiorunda alanda paratiroid patolojisi ile uyumlu belirgin fokal aktivite tutulumu	30
Şekil 3.3: Çalışmamızda kullandığımız gama prob (Europrobe)	31
Şekil 3.3A: Şekil 3.1' deki hastanın insizyondan hemen önce boyun bölgesinden dört kadrandan alınan cilt üstü sayımları	32
Şekil 3.3B: İnsizyon sonrası gama prob ile cilt altı dokulardan sayım alınması	33
Şekil 3.3C: Patolojik paratiroid dokusu açısından pozitif olarak kabul edilen dokunun eksizyon sırasındaki görüntüsü	33
Şekil 3.3D: Çıkarılan dokunun ex-vivo makroskopik görünümü	34

TABLÖLAR

Tablo 2.1: İntrevenöz Tc-99m-MIBI enjeksiyonu sonrası hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu	26
Tablo 4.1: Grup I hastalarının demografik özellikleri ve preoperatif laboratuvar bulguları	35
Tablo 4.2: Grup II hastalarının demografik özellikleri ve preoperatif laboratuvar Bulguları	36
Tablo 4.3: Grup I hastalarında paratiroid lezyonlarının USG, Sintigrafi ve Gama Prob ile lokalizasyonlarının dağılımı	38
Tablo 4.4: Grup II hastalarında paratiroid lezyonlarının USG, Sintigrafi ve Gama Prob ile lokalizasyonlarının dağılımı	38
Tablo 4.5: Grup I hastalarında intraoperatif gama prob ile lokalize edilen lezyonların, lezyon dışı diğer bölgelerin ortalaması ve eksize edilen lezyonların ex-vivo sayım/zemin sayım oranları	39
Tablo 4.6: Grup II hastalarında intraoperatif gama prob ile lokalize edilen lezyonların, lezyon dışı diğer bölgelerin ortalaması ve eksize edilen lezyonların ex-vivo sayım/zemin sayım oranları	40
Tablo 4.7: Grup I hastalarının postoperatif laboratuvar bulguları	41
Tablo 4.8: Grup II hastalarının postoperatif laboratuvar bulguları	42
Tablo 4.9: Grup I ve II' nin preoperatif ve postoperatif laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	43
Tablo 4.10: Grup I hastalarında USG, Sintigrafi ve İntrooperatif gama probun paratiroid patolojisi lokalizasyonlarının karşılaştırılması	44
Tablo 4.11: Grup II hastalarında USG, Sintigrafi ve İntrooperatif gama probun paratiroid patolojisi lokalizasyonlarının karşılaştırılması	45
Tablo 4.12: Grup I hastalarının operasyon süreleri	46
Tablo 4.13: Grup II hastalarının operasyon süreleri	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT); paratiroid bezinde kendiliğinden ortaya çıkan hiperfonksiyone bir durumdur. Olguların %85'inde nedeni, soliter paratiroid adenomudur. Daha az oranda olmak üzere primer hiperplazi, paratiroid karsinomu, ektopik parathormon salgılanması da bu tabloya neden olabilir.

PHPT'nin tedavisi cerrahidir. Önceki yıllarda, bu olgulara ameliyat öncesi herhangi bir lokalizasyon çalışması yapılmaksızın bilateral boyun eksplorasyonu uygulanmaktaydı ve bu şekilde patolojik bez bulunup eksize edilmekteydi. Ancak, bu yöntemin çok invaziv olması, geniş eksplorasyon ve deneyim gerektirmesi, ameliyatın uzun sürmesi ve yüksek morbiditeye sebep olması gibi dezavantajları nedeniyle son yıllarda, paratiroid cerrahisinde daha az invaziv, daha düşük morbiditeye sahip ve maliyeti de daha düşük olan minimal invaziv yaklaşımlar tercih edilmektedir.

Minimal invaziv paratiroid cerrahisinin uygulanabilmesi için adenomun, ameliyat öncesi dönemde doğru olarak lokalize edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla en çok ultrasonografi (USG) ve paratiroid sintigrafisinden yararlanılmaktadır. Paratiroid sintigrafisi için günümüzde en çok tercih edilen yöntem, Tc-99m-MIBI (Teknesyum-99m-Metoksiizobütilizonitri) dual faz paratiroid sintigrafisi tekniğidir. Yapılan çalışmalarda, Tc-99m-MIBI ile dual faz paratiroid sintigrafisinin, paratiroid adenomunu tespit etmedeki başarısı ortalama %90 olarak bulunmuştur.

Son yıllarda, ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarına ilaveten gama prob ile ameliyat sırasında lokalizasyon da yaygın olarak kullanılmaktadır. Ameliyat sırasında adenom lokalizasyonu için operasyon öncesi hastaya yüksek doz (15-25 mCi) Tc-99m-MIBI intravenöz (i.v.) olarak enjekte edilerek gama prob ile dedeksiyon yapılmaktadır. Bu yöntemde adenom tespit oranı oldukça yüksektir (yaklaşık %90-95). Ancak, yüksek doz Tc-99m-MIBI uygulamasının, enjeksiyon ile operasyona başlanması arasında 2-3 saatlik bir bekleme periyodu gerektirmesi, hastanın ve ameliyathane personelinin aldığı radyasyon dozunun kabul edilebilir sınırlarda olmakla birlikte rölatif olarak daha yüksek olması gibi dezavantajları nedeniyle, gama prob ile operasyon sırasında paratiroid adenomu lokalizasyonunda düşük miktarda radyoaktif madde verilmesi konusu gündeme gelmiştir.

Bu çalışmada, klinik ve biyokimyasal olarak PHPT saptanmış ve cerrahi tedavileri planlanmış olgularda, gama prob ile intraoperatif adenom tespitinde düşük ve yüksek doz Tc-99m-MIBI uygulamasının dedeksiyon etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARATIROID BEZİ

2.1.1. Anatomi ve Embriyoloji

Normal bir erişkinde 4 adet paratiroid bezi mevcuttur. Her bir bez yaklaşık olarak 5-6 mm uzunluğunda, 3-4 mm genişliğinde ve 1-2 mm kalınlığında, yaklaşık 30-50 mg ağırlığında olup ovoid biçimli ve multilobule görünümlüdür (1,2).

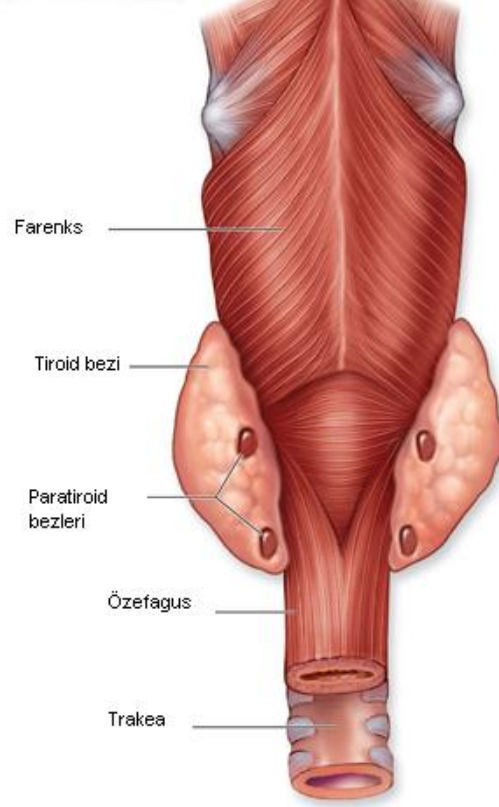
Genellikle, paratiroid bezlerinin ikisi tiroid bezi posterior yüzünde üst kesimde (glandula parathyroidea superior) ve ikisi tiroid loblarının alt kesiminde (glandula parathyroidea inferior) yer alır (Şekil 2.1A). Üst paratiroidler, %99 oranında tiroidin üst polünün arkasında veya krikoid kırıkdağa komşu olarak bulunurlar ve genellikle yerleşim yerleri değişkenlik göstermez. Alt paratiroidlerin yerleşimi ise çok daha değişken olup %57'si tiroidin alt polünde, %39'u timusun alt polünde, %2'si mediastende, %2'si ise diğer ektoptik yerlerde olabilir.

Yapılan geniş kapsamlı otopsi çalışmalarında, insanların yaklaşık %13'ünde dörtten fazla normal ve/veya ektoptik yerleşimli paratiroid bezlerinin varlığı gösterilmiştir. Ortalama %1 insanda ise dörtten az sayıda paratiroid bezi bulunmaktadır (2,3).

Süperior paratiroid bezleri 4. farengeal kese endoderminden, inferior paratiroid bezleri 3. farengeal kese endoderminden köken alırlar. İnférieur paratiroid bezleri; başlangıçta timusun inişini izler ve son lokalizasyon olarak tiroidin alt loblarının posterolateral yüzeyine ulaşırlar. Süperior paratiroid bezleri ise tiroid bezinin embriyolojik yapısı ile sıkı sıkıya birleşmiştir, boyuna kadar olan inişini tiroid bezi ile birlikte ayrılmadan sürdürür ve tiroid loblarının üst pollerinde posterolateral yüzeyde pozisyonunu alır.

Paratiroid bezlerinin kanlanması arteria thyroidea süperior ve inferior arası anastomozlardan çıkan dallar aracılığıyla olur. Venöz dolaşım, tiroid bezi venleri aracılığıyla sağlanır. Paratiroid bezinin lenfatikleri ise tiroid lenfatikleri ile birleşir (2).

Paratiroid bezlerinin innervasyonu, servikal sempatik ganglionlardan gelen lifler aracılığıyla sağlanır.



Şekil 2.1A: Paratiroid bezlerinin posterior pozisyondan görüntüsü

2.1.2. Histoloji

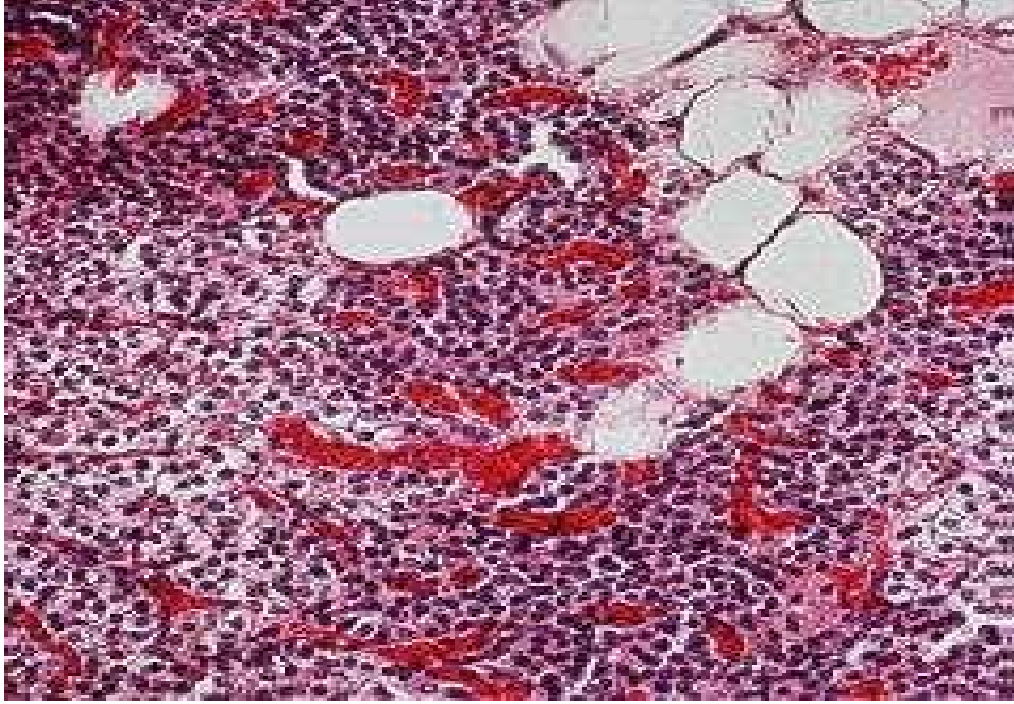
Paratiroid bezleri histolojik olarak ince fibröz stroma içinde solid organlardır. Her bez bir bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır. Bu kapsülden bez parankimine septumlar ilerler. Hücreleri destekleyen retiküler lifler bu septumlarla birleşir. Yaşla birlikte fibröz septasyonlar artar ve bez nodüler-lobuler görünüm alır (Şekil 2.1B). Paratiroid bezi şu hücrelerden oluşur;

Esas hücreler: Paratiroid bezinde fonksiyondan primer sorumlu ve sayıca en fazla bulunan hücrelerdir. Sitoplazmasında yağ damlacıkları ve salgı granülleri bulunur. Parathormon (PTH) salgırlarlar (2,3).

Oksifil hücreler: Yaşla birlikte sayıları artan hücrelerdir. Yetişkinlerde tüm parankim hücrelerinin %6' sını oluştururlar. PTH salgılayabilirler. Bu hücreler nodül oluşturmaya eğilimlidirler. Histopatolojik olarak tiroid bezindeki Hürtle hücreleri gibi oksifilik boyanırlar (2,3).

Şeffaf hücreler: Çok geniş, şeffaf sitoplazmalı inaktif hücrelerdir. PTH salgılama kapasiteleri yoktur (2,3).

Transizyonel hücreler: Paratiroid bezinde hücre oluşum sürecinde oksifil veya esas hücelere farklılaşabilen geçiş dönemi hücreleri olup PTH salgılayabilirler (2,3).



Şekil 2.1B: Paratiroid bezinin normal histolojik yapısı

2.1.3. Fizyoloji

Paratiroid bezlerinden, PTH salgılanarak kalsiyum (Ca^{+2}) metabolizması düzenlenmektedir. PTH; 84 amino asitten oluşan tek zincir polipeptid yapıda, molekül ağırlığı 9500 dalton olan, ekstraselüler sıvıdaki ve kandaki iyonize Ca^{+2} seviyesini kontrol eden bir hormondur.

Katekolaminler, magnezyum (Mg^{+2}) ve diğer stimülanlar; PTH sekresyonunu etkiler. Fakat PTH sekresyonunu major etkileyen durum kandaki iyonize Ca^{+2} seviyesidir. Ekstraselüler Ca^{+2} konsantrasyonunda küçük azalmalar sonucu; normokalsemi oluşturmak üzere PTH sekresyonu artar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, paratiroid parankim hücrelerinin membranlarında serum Ca^{+2} düzeyine duyarlı, glikoprotein yapıda “katyon sensitif reseptör” bulunduğu ve bu reseptör aracılığıyla hücrelerden PTH salgısının kontrolünün yapıldığı kanıtlanmıştır (4). Bu regülasyonda PTH etkisinden başka; ilk olarak böbrekte Ca^{+2} , un tübüler reabsorbsiyonunda ve fosfat (P^{-3}) sekresyonunda artış, D vitamininin aktif formunun transformasyonunda artış gözlenir (1).

PTH sekresyonu ile ekstraselüler Ca^{+2} konsantrasyonu arasında ters bir ilişki vardır. Ca^{+2} seviyesinde küçük bir artma olduğu zaman, PTH seviyesinde büyük bir düşme olmaktadır (sigmoidal ilişki).

Sekrete edilen PTH' nın %70'i karaciğerde, %20'si ise böbreklerde hızlı bir şekilde metabolize olarak sirkülasyondan kaybolur. PTH'un biyolojik yarı ömrü yaklaşık 2-3 dakikadır (1).

PTH' nun böbrek üzerine etkisi:

PTH ve Ca^{+2} reseptörlerinin dağılımı distal nefronda üst üste binmiştir. Bu durum Ca^{+2} 'un, Ca^{+2} reseptörleri üzerinden doğrudan, PTH plazma konsantrasyonlarının modülasyonu ile dolaylı olarak, kalsiyum homeostazının renal komponentini etkilemesine yol açar. PTH için intraselüler mediatör, siklik adenosin monofosfattır (cAMP). PTH böbreklerde;

- 1- Ca^{+2} 'un glomerüler filtrata atılımını artırır. Böbreklerde PTH'nun major fizyolojik etkisi, Ca^{+2} reabsorbsiyonunu artırmaktır. Bunu, Henle kulpunun asendan kolunda transepitelial voltaj gradyanını artırarak, Ca^{+2} pasif transfüzyonu yoluyla, distal tübülüsün granüler kısmında Ca^{+2} kanallarının hücre yüzeyine ulaşımını sağlayıp lümendeki Ca^{+2} geçişini sağlayarak ve toplayıcı tübüllerde sodyum (Na^{+}) / Ca^{+2} değişimini çoğaltarak yapmaktadır. PTH'nun böbreklerde reabsorbsiyonu artırıcı etkisine rağmen, aşırı PTH hormon salgısı, idrar Ca^{+2} miktarını, oluşan hiperkalsemi nedeniyle fazla miktarda olan glomerular filtrasyon yükü yüzünden, artırmaktadır.
- 2- P^{-3} sekresyonunu artırır; PTH proksimal ve distal tübülüsleri etkileyerek Na^{+} bağımlı P^{-3} transportunu inhibe eder.
- 3- Bikarbonat klerensini artırır; idrarın alkalileşmesi proksimal tübülüsde bikarbonat reabsorbsiyonunun azalmasına sebep olur. PHPT'i olan olgularda PTH aşırı salgılanması renal tübüler tip asidoza yol açar.
- 4- Serbest su klerensini ve üriner akımı artırır. Proksimal tübülüsde Na^{+} reabsorbsiyonunun inhibisyonu, distal tübülüsde Na^{+} yükünün artmasına neden olur. Bu noktada Na^{+} reabsorbsiyonu suya oranla daha fazladır, bu nedenle daha fazla serbest su idrara geçer.
- 5- Vitamin D 1α -hidroksilaz aktivitesini artırır.

6- PHPT'de PTH'nun renal etkileri, hiperkalsüri, hipofosfatemi, hiperkloremik asidoz, poliüri, poldipsi ve cAMP nin nefrojen fraksiyonunun artmış ekskresyonudur.

PTH' nun kemikler üzerine etkisi

PTH kemikler üzerinde hem anabolik hem de katabolik etkiler üretir. Bunlar, erken ve geç fazlar olarak ikiye ayrılır. Erken fazda, Ca^{+2} 'nin kemiklerden mobilizasyonu ile ekstrasellüler sıvılarda dengelenmesine, geç fazda ise kemiklerde lizozomal enzimler gibi enzimlerin sentezinin arttırılarak reabsorbsiyona ve kemiğin tekrar modellenmesine yardımcı olur (5).

Osteoblastlar PTH ile doğrudan ilişkili primer kemik hücreleri iken, osteoklastlar PTH reseptörlerinden yoksun gibidirler. PTH, osteoblastları inhibe eder ve osteoklast aracılı kemik resorbsiyonunu stimüle eder. Alkalen fosfataz ve idrar hidroksiprolininin (kemik matriksin yıkımını gösteren bir göstergedir) artımına neden olur. PHPT'de alkalen fosfataz ve idrar hidroksiprolinindeki değişimler kemik hastalığının göstergeleridir (5).

PTH' nun barsaklar üzerine etkisi

PTH'un, Ca^{+2} 'un barsaklardan doğrudan emilimi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Etkisini böbreklerde $1,25(OH)_2D_3$ (vitD₃) sentezini regüle ederek indirekt yoldan gösterir.

Kalsitonin

Kalsitonin tiroidin parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitli bir proteindir. Ca^{+2} 'un kanda artışına yanıt olarak salgılanır. Serum Ca^{+2} 'unu, osteoklast aktivitesini inhibe ederek ve idrar Ca^{+2} itrahını arttırarak azaltır. PTH'na antagonist olarak yanıt verir. Kemik resorbsiyonunu inhibe ederek kan Ca^{+2} düzeyini geçici olarak azaltır. Ancak insanlarda gerçek fizyolojik etkileri belirsizdir. Serum Ca^{+2} 'u üzerine etkisi görülmemektedir. Total tiroidektomi yapılmış hastalarda replasmanı gerekmediği gibi, parafoliküler C hücre tümörü olan, tiroidin medüller karsinomlu olgularında, kalsitonin yüksekliğine rağmen kalsiyum metabolizması ile ilgili patolojiye rastlanmamaktadır.

2.2. PARATIROID BEZİ HASTALIKLARI

2.2.1. Primer Hiperparatiroidizm

PHPT; paratiroid bezlerinde kendiliğinden ortaya çıkan hiperfonksiyone bir durumdur. Olguların %85'inde neden soliter paratiroid adenomudur. Daha az oranda olmak üzere primer hiperplazi (%15), paratiroid karsinomu (<%1), ektopik PTH salgılanması da (sıklıkla akciğer bronkojenik kanser ve renal hücreli kanser) bu tabloya neden olabilir (2,4).

PHPT; ekstraselüler Ca^{+2} konsantrasyonu bakımından PTH sekresyonunda uygunsuzluk ile karakterize bir durumdur. Paratiroid hücreleri; hem proliferatif aktivitede artışı (bezlerin büyümesi sonucu) hem de PTH sekresyonunda Ca^{+2} konsantrasyonunda artışın inhibe edici etkisinin sensitivitesinde azalmayı sergiler.

Hiperplazi nedeniyle ortaya çıkan hiperparatiroidizm; familial sendromun (MEN-I %87-97, MEN-II %5-20) bir komponenti olabilir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, hiperparatiroidizm-jaw-tümör sendromu ve ailesel izole hiperparatiroidizm kaynaklı olabilir. Non-familyal hastalıkta; moleküler biyoloji araştırmaları, sporadik paratiroid tümörlerinde hem onkojenlerin aktivasyonunu hem de tümör supresör genlerin inaktive olduklarını göstermişlerdir. Paratiroid adenomu nedeniyle gelişen PHPT'nin %23-40'ında; PRAD1 overexpression, cyclin D1 onkojen üretiminin mevcut olduğu bulunmuştur.

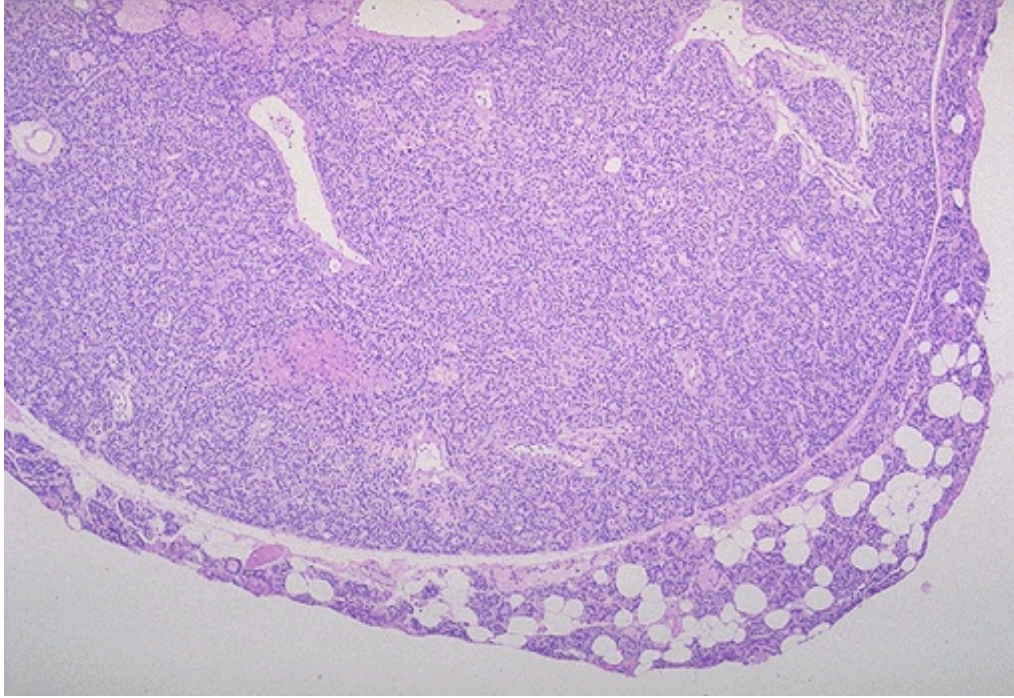
Paratiroid Adenomu: Paratiroid adenomu, PHPT'in en sık nedenidir. Ağırlığı genellikle 300-1000 mg arasındadır. Daha küçük adenomların da (100 mg'ın altında) bazı vakalarda hiperparatiroidizme yol açtığı bildirilmiştir (6). Adenomların büyüklüğü ile hiperkalsemi arasında ilişkiyi ortaya koyan bazı çalışmalar da bulunmaktadır (7).

Adenomların yaklaşık %75'i inferior paratiroid bezlerinden, %15'i süperior bezlerden ve %10'u da ektopik paratiroid bezlerinden gelişir. Ektopik adenomların genellikle %70'i mediastende, %20'si tiroid dokusu içinde ve geri kalanı da çevre yumuşak dokularda veya özefagus komşuluğunda bulunmaktadır (8).

Paratiroid adenomları, histopatolojik olarak çoğunlukla esas hücrelerden oluşur. Oksifil ve transizyonel hücreler de esas hücrelere eşlik eder. Adenomu çevreleyen kapsül etrafında halka tarzındaki normal paratiroid dokusunun varlığı, onu paratiroid kanserinden ayıran tipik bir özelliktir (Şekil 2.2A). Adenomdaki esas hücreler, genellikle normalden büyük boyutlu ve değişik şekilli olup, nükleusları geniştir. Paratiroid adenomlarında

nükleer pleomorfizm de gözlenebilir ve bu malignite kriteri olarak kabul edilmez. Ancak, adenomu hiperplaziden ayırmada önemli bir kriterdir (2,6,8,9).

Elektron mikroskopi çalışmalarında, paratiroid adenomunu oluşturan parankim hücrelerinin sekresyon açısından son derece aktif olduğu, diğer yandan normal paratiroid dokusu hücrelerinin supresyona bağlı olarak inaktif hücre görünümünde olabileceği bilinmektedir (10).

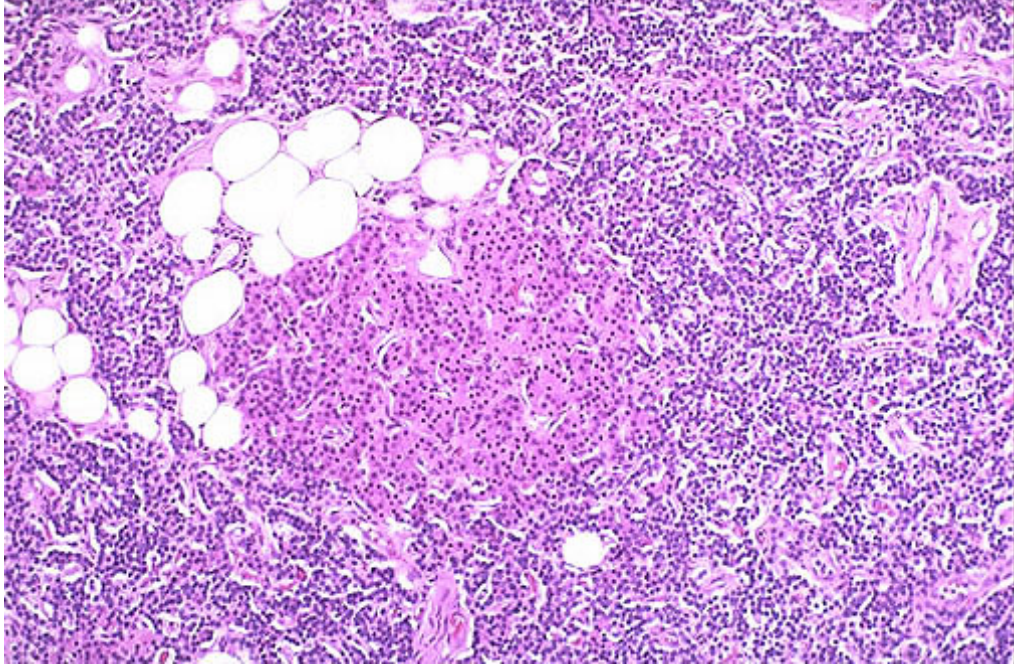


Şekil 2.2A: Paratiroid adenomu; normal paratiroid dokusunun kenarları yağ dokusu ile karışık olarak bulunuyor ve buralar adenom nedeniyle sağda ve altta sıkışmış bir biçimde görülüyor.

Paratiroid Hiperplazisi: Paratiroid hiperplazisinde, en sık esas hücrenin hakim olduğu hiperplazi görülür. Ancak oksifil ve transizyonel hücreler de esas hücrelerle birlikte bulunabilir (Şekil 2.2B). Hücreler diffüz, nodüler veya mikst tip hiperplazi geliştirebilirler. Genellikle yaşla birlikte nodüler hiperplazi görülme olasılığı artar. Şeffaf hücreli paratiroid hiperplazisi çok nadir gözlenir ve diffüz tarzdadır (2,4,6,7).

Primer paratiroid hiperplazisinde asimetric büyüme görülür. Bir veya iki paratiroid bezini ilgilendirdiği için paratiroid adenomundan ayırılması zor olabilmektedir (2,4,6,7,8,10). Hücre tipi olarak bakıldığında, adenomlarda olduğu gibi hiperplazilerde de en sık esas hücre hakimiyeti görüldüğünden, ayırıcı tanı yapılabilmesi için son yıllarda değişik yöntemler denenmektedir. Bunlardan en önemlisi moleküler biyoloji teknikleridir.

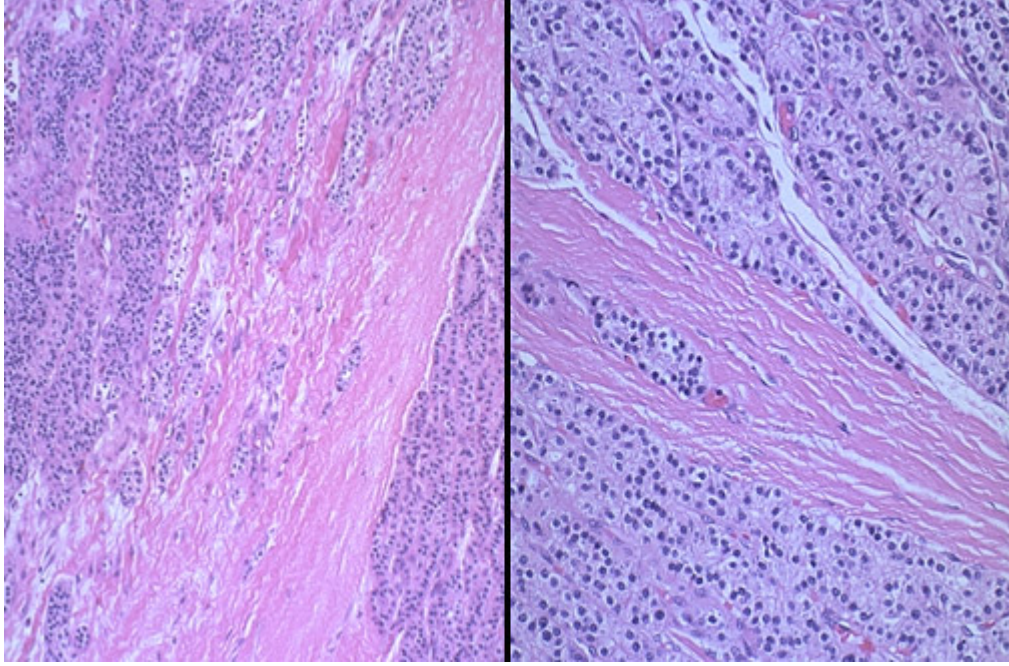
Moleküler biyoloji araştırmaları ve gen analizleri ile adenomların çoğunun monoklonal olduğu, buna karşılık hiperplazilerin poliklonal orijinli olduğu bildirilmiştir (11).



şekil 2.2B: Paratiroid hiperplazisi; adipoz doku yok denecek kadar az ancak normal paratiroid hücrelerinin bir kısmı duruyor, oksifil hücreler pembeye boyanmış.

Paratiroid Karsinomu: Hiperparatiroidizmin nadir bir nedeni olan paratiroid karsinomu cinsiyet farkı gözetmeyen ve genellikle 30-60 yaşları arasında gözlenen bir malignitedir. Genellikle normal paratiroid bezi lokalizasyonundan gelişir. Adenomlardan büyük boyutlu olmaları, lobüle, sert, çevreye yapışık kapsülsüz kitle görünümü vermeleri nedeniyle cerrahi olarak tanı konabilir. Temel kriter, histopatolojik olarak kapsül ve/veya damar invazyonu (şekil 2.2C) görülmesidir (2,6).

Bazı adenomlarda kapsül ve damar invazyonu olmaksızın desmoplazi, artmış mitoz, nükleer atipi ve nekroz gibi paratiroid karsinomunda gözlenmesi beklenen değişiklikler saptanabilir. Bunlara “atipik adenomlar” denir. Atipik adenomların paratiroid karsinomundan ayırıcı tanısı ancak metastazların varlığı ile gösterilebilir (12).



Şekil 2.2C: Solda orta büyütmeye, sağda büyük büyütmede paratiroid karsinomu; fibröz bant ile çevrili neoplastik hücre kümeleri fazlaca pleomorfik değiller.

2.2.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder Hiperparatiroidizmin (SHPT) en sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir (KBY). KBY nedeniyle böbreklerde aktif form olan vitamin D 1,25 dihidroksikolekalsiferol yapımı azalır. Barsaklardan Ca^{+2} absorpsiyonu azalır. Bunlara bağlı olarak renal tübüllerden P^{-3} atılımı azalır ve hiperfosfatemi gözlenir. Bu durum paratiroid bezlerini aşırı PTH salgılaması için uyarır ve bundan dolayı paratiroid bezlerinde hiperfonksiyon ile birlikte kompansatris hiperplazi gözlenir (1,2,4,6,7).

Bunun dışında SHPT'e neden olan sebepler, idiyopatik hiperkalsiüri, hipermagnezemi, rikets, osteomalazi, malnütrisyon, düşük aktif vitamin D [1,25(OH) vit.D] düzeyi ile birlikte osteoporozdur.

Rikets (osteomalazi); D vitamini, Ca^{+2} ve P^{-3} alımındaki bozukluk nedeniyle oluşan ve kendini kemiklerde yumuşama ve zayıflama ile gösteren bir çocukluk çağı hastalığıdır (vitamin D yetmezliği, vitamin D'ye direnç sendromları, P^{-3} kaybettiren renal tübüler hastalıklar). Diyetle yetersiz alım dışında, laktoz intoleransı ve malabsorpsiyon sendromları hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu olgularda kemik ağrıları ve çarpık bacaklar, pelvis deformiteleri, asimetrik kafatası yapısı gibi kemik deformiteleri ile dış çürükleri görülür.

2.2.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm (THPT); paratiroid hiperplazisinin, otonom hipersekresyona ilerlemesi, altta yatan renal hastalığın düzeltilmiş olmasına rağmen aşırı PTH sekresyonunun devam etmesi durumudur. Böbrek naklinden sonra Ca^{+2} konsantrasyonuna dayanarak yapılan araştırmalarda olguların %25-50'sinde görüldüğü öne sürülürken, PTH düzeyi ve kemik biyopsilerine dayandırılan araştırmalarda %70 oranında bir prevalansa sahip olduğu düşünülmektedir. Bunların çok azı cerrahi girişim gerektirir. Olguların %60'ı böbrek nakli sonrası 12 ay içinde normokalsemik olurlar.

Cerrahi endikasyon ortaya çıkarsa, renal hiperparatiroidizmin kontrolü için yapılan cerrahi girişimlerden gerek total paratiroidektomi ve ototransplantasyon gerek subtotal paratiroidektomi çok iyi sonuçlar vermektedir.

2.2.4. Persistan ve Rekürren Hiperparatiroidizm

PHPT için cerrahi işlem uygulanmış tüm hastaların %5-10'unda persistan veya rekürren hiperparatiroidizm meydana gelmektedir. Persistan hiperparatiroidizm yaygın olan durumdur (%75) ve preoperatif dönemde devam eden anormal Ca^{+2} metabolizmasının postoperatif dönemde de belirlenmesi ile kendini gösterir. Hatalı adenom lokalizasyonunda, multigland hastalığı tanımlanmamışlarda, yetersiz rezeksiyon ve metastatik paratiroid karsinomu varlığında veya başarısız cerrahi tedaviye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Başarısızlığa katkıda bulunan faktörler arasında; cerrahların tecrübesizliği ve patoloğların intraoperatif frozen kesit örneklerini yanlış yorumlamaları gelir. Cerrahi sonrası persistan hiperparatiroidizm özellikle ailesel hiperparatiroidizmi olan MEN tip I sendromlu hastalarda sık görülen bir durumdur (13).

Cerrahi sonrası normokalsemik olup daha sonra 6 aydan uzun süren hiperparatiroidizmin devam etmesine ise rekürren hiperparatiroidizm adı verilir ve bu genellikle arta kalan paratiroid dokusunun büyümeye devam etmesine bağlıdır.

Rekürren veya persistan hiperparatiroidizmin nadir görülen bir formuna "paratiromatozis" adı verilir ve bu boyunda veya üst mediasten boyunca dağılım gösteren multipl bakiye hiperfonksiyone paratiroid dokusunu gösterir. Bu durum belki de, istemeyerek de olsa hem paratiroidektomi yaparken paratiroid dokusunun implantasyonuna bağlı hem de paratiroid bezlerinin embriyolojik gelişimi esnasında, bezlerin iniş yolu boyunca paratiroid dokusu yatağından ayrılmasına bağlıdır.

2.3. PARATIROID BEZİ HASTALIKLARINDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

2.3.1. Fizik Muayene

Paratiroid bezi hastalıklarında, bezlerin hemen hemen hiçbirisi palpe edilemez. Semptom ve klinik bulgular, PHPT'li olgularda, daha önce etkin hiperkalsemisi olanlar dışında, kalsiyum değerleri ile korelasyon göstermez. Klasik semptomlar; ağrılı kemikler, böbrek taşları, psişik yakınmalar ve aşırı yorgunluk hissidir. Ancak çoğunluk hastada daha az dramatik belirtiler vardır. Daha sık ortaya çıkan belirti ve bulgular; zayıflık, bitkinlik, polidipsi, poliüri, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, konstipasyon, 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.

2.3.2. Laboratuvar ve Radyografi Bulguları

Ca⁺² düzeyini yükselten birçok patoloji olmasına rağmen, PHPT tanısı doğrudan konulabilen bir tanıdır. Çünkü; tam parathormon molekülünün, yeni geliştirilmiş 1-84 amino asidini ölçebilen immunoradyometrik analizi, PTH ilişkili protein salgılayan malignitelere bile doğru sonuç vermektedir. Ca⁺² düzeyini arttıran diğer nedenlerde, kan kalsiyum düzeyi yüksek iken, PTH baskılanmış durumdadır. İkisinin bir arada artmış olması primer hiperparatiroidi lehine yorumlanır. Fakat ayırıcı tanıda yine de PTH ve Ca⁺² birlikte yükseltebilecek patolojiler aranmalıdır. Lityum ya da tiyazid diüretiklerin kullanımı ilaçla ortaya çıkabilecek hiperparatiroidi araştırması için hikayede sorgulanmalıdır. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide PTH yükselmiş olabilir. Aile anamnezi ile bu araştırılmalıdır. 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 antikör oluşturan ayrı bir varyant da tanımlanmıştır.

Bazen PHPT olgularında normal Ca⁺² düzeyi ile karşılaşılabılır. PTH düzeyi yüksekliği ile keşfedilirler. Bu durumda ilk akla gelen düşük Ca⁺² uyarısına uygun PTH düzeyi ile yanıt verilen SHPT' dir. Ancak kan 25-hidroksi vitamin-D düzeyinin 20 ng/mL den yüksek bulunması bu ayrımı yapmada önemlidir. Bu olgular PHPT'nin erken bulgularını veren olgular olarak nitelendirilmektedir. Osteoporoz riski olan kadınlarda, bu nedenle sadece kemik yoğunluğu ölçmek yeterli olmaz, aynı zamanda kalsitrofik hormon ölçümlerine de bakmak gerekir. Bu olgularda PHPT kliniği zaten bulunmaktadır.

Hiperkalsemi ve hiperparatiroidi geliştiğinde kemik bulguları ile birlikte PHPT çoktan yerleşmiş olur. Bu tip olguların ileri izlemleri hangi sıklıkta PHPT geliştireceklerini de gösterecektir. Hiperkalseminin bulunmadığı durumda artmış PTH düzeyinin varlığının, bu hastalığın erken safhasını gösterdiğini kabul etmek gerekir. Sessiz hastalık döneminde hasta klinik olarak dikkati çekmez, çünkü serum Ca^{+2} düzeyi normaldir.

PHPT; iskelet ve radyolojik değişikliklerden karakteristik lezyonu olan “osteitis fibrosa cystica”; osteoklastlar tarafından kemik resorpsiyonu yapılarak yerine lakunaların içerisinde fibroz doku ile dolması sonucu gelişir. En sık mandibulada yerleşir. Klinik bulgu olarak kemik ağrısı, hassasiyet, kırık ve kemik deformiteleri mevcuttur. Psödokırıklar nadiren görülür ancak patognomoniktir. Eklem kırıklarında kalsiyum pirofosfat kristallerinin depozisyonuna bağlı kondrokalsinoz görülür.

PHPT'nin klasik nefrolitiazis 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.

Direkt grafide erken evrelerde demineralizasyon ve falankslarda subperiostal erazyonlar görülür. En belirgin olarak orta falanksların radyal kenarında görülür. Terminal falankslarda da resorpsiyon görülür. Lateral kafa grafilerinde tuz-biber görünümü gelişebilir.

Kronik renal yetmezliğin oluşturduğu SHPT'de aktif vitamin D yetmezliği, paratiroid glandında vitamin D reseptör yoğunluğunda azalma ile normo veya hipokalsemi, hiperfosfatemi ve iskelette PTH etkisine rezistans oluşmuştur. Artmış alkalen fosfataz düzeyi kemik hastalığının önemli göstergesidir. Kemiklerdeki ilk radyolojik bulgu, ikinci parmağın orta falanksının radyal tarafında irregüleritedir.

Tersiyer hiperparatiroidizmde, Ca^{+2} seviyesi yükselmiş, buna mukabil PTH baskılanmamıştır.

2.3.3. Hiperparatiroidizmde Preoperatif Patolojik Paratiroid Bezi Lokalizasyonu

Ultrasonografi (USG):

Paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde en sık kullanılan radyolojik yöntem USG' dir. USG, noninvaziv olması, maliyetinin düşük olması, noniyonize bir prosedür olmasına karşılık şu bir gerçek ki son derece operatör bağımlı bir tekniktir. USG ile paratiroid tümörlerinin lokalizasyonunun doğruluğu; adenomun lokalizasyonu ve

büyükliğünden dolayı değişkenlik gösterir, substernal, retrotrakeal ve retroözefageal bölgelerdeki lokalizasyon, kemik veya havanın akustik gölgesinden dolayı düşük sensitiviteye yol açar. USG'nin paratiroid patolojilerini lokalize etmedeki sensitivitesi %70-80 (14,15) olmakla birlikte değişik çalışmalarda bu oran %30 ile %90 arasında değişkenlik göstermektedir (15-17).

Tiroid bezinin arkasında veya inferior kutbu hizasında paratiroid adenomlarının gösterilmesinde USG'nin sensitivitesi yüksektir. Buna karşılık; üst paratiroid bezleri mediale lokalize ise (larinks ve trakea kapattığı için), parafarengial veya retrofarengial derin yerleşimli, karotid bifurkasyonunun kapattığı bölgede yerleşimli paratiroid adenomlarında vizüalizasyon zor olup, tespit başarısı düşüktür (18-20).

Yapılan çalışmalarda, USG'nin paratiroid patolojisi saptamadaki yanlış pozitiflik oranı %40-100 olarak bildirilmiştir (14,15,17,19,21-24). Tiroid nodüllerini büyümüş paratiroid bezlerinden ayırmada, USG ile tiroid sintigrafisi kombinasyonu yararlı olmakla birlikte (17,22,25) intratiroidal paratiroid adenomlarında sınırlamaları vardır (20). Tiroid nodülleri ile büyümüş paratiroid bezlerini ayırt etmede; USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi de kullanılmaktadır (20).

Bununla beraber gerçek şudur ki; paratiroid patolojilerinin gösterilmesinde USG, sintigrafiden daha düşük sensitivite ve doğruluğa sahiptir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

BT ve MRG; preoperatif dönemde paratiroid hastalarının değerlendirilmesinde, özellikle rekürren ve persistan hiperparatiroidizmde olduğu gibi ektopik bez olasılığının yüksek olduğu durumlarda sıklıkla kullanılır. Mediastinal, retroözefageal, retrotrakeal bölgelerdeki paratiroid adenomlarının lokalizasyonlarında; lokalize etme konusunda BT, USG'den daha başarılıyken, tiroid bezinin içinde veya yakınındaki lezyonlarda, omuz seviyesindeki alt boyun bölgesinde bulunan ektopik lezyonlarda, hatta alt paratiroid bezlerini üst paratiroid bezlerinden ayırmada başarısı düşüktür (26-29).

BT'nin preoperatif hiperplazik paratiroid bezlerini bulmadaki sensitivitesi %46-80 arasındadır. Daha önceki boyuna uygulanan cerrahi girişimler BT'nin sensitivitesini etkilemektedir. Önceki cerrahiden kalan metalik klipslere bağlı artefaktlar, BT'nin sensitivitesini %46-58'e düşürmektedir (28-30).

MRG'nin bu alandaki duyarlılığı aynı hasta grubu üzerinde yapılan karşılaştırma çalışmalarında sintigrafîye eşit veya daha düşük bulunmuştur (%50-90) (18). Ancak, özgüllüğünün, tüm çalışmalarda sintigrafiden daha düşük olduğu bildirilmiştir (18,31-34).

Bazı araştırmacılar; paratiroid lezyonlarının lokalizasyonunda ve preoperatif gösterilmesinde sistematik olarak MRG ve paratiroid sintigrafisini, yüksek güvenilirlik ve artan doğruluk oranıyla kombine kullanmayı önermektedir (34,35). Ancak, tiroid nodülleri ve büyümüş lenf nodları, paratiroid adenomları ile aynı özellikte görüntü verebildiğinden (35), hastanın solunum ve yutkunma hareketleri MRG'de artefakta neden olduğundan (31), patolojik paratiroid bezlerinin görüntülenmesi her zaman mümkün olmamaktadır (36).

Paratiroid Sintigrafisi:

Paratiroid patolojilerinin sintigrafik olarak görüntülenmesi 1960'lı yıllara dayanmaktadır. İlk kullanılan teknik; Selenyum-75-(Se75)-methionin/ İyot-131 (I-131) çıkartma sintigrafisidir. Se-75-methionin; yüksek metabolik aktiviteden dolayı hem tiroid hem de paratiroid dokusunda aktif bir şekilde konsantre olmaktadır. Eş zamanlı I-131 uygulanması sonucunda, I-131 tiroide lokalize olmaktadır. Tiroid dokusu görüntüleri, tiroid + paratiroid dokusu görüntülerinden çıkartıldığı zaman arta kalan bölgedeki radyoaktivite konsantrasyonu, anormal paratiroid dokusunu göstermektedir. Ancak teknik sınırlamalardan dolayı, bu yöntem rutin kullanıma girememiştir (37).

Çıkartma tekniğı daha sonraları Ferlin ve ark'ları (38) tarafından; Se-75-methionin yerine Talyum-201 (Tl-201)-chlorid ve I-131 yerine Tc-99m-perteknetat yer değişikliği yapılarak geliştirilmiştir. Tl-201 / Tc-99m-perteknetat çıkartma sintigrafisinin lezyon belirleme duyarlılığının, hasta grubuna bağlı olarak %27-95 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (39-41). Bu yöntemin, noninvaziv oluşu, kolay uygulanabilirliği ve ektopik paratiroid lezyonlarının kolay saptanabilmesi gibi avantajları olduğu gibi tekrarlanabilirlik olasılığının düşük olması, hastaların daha fazla radyasyona maruz kalması, hastanın uzun süre hareketsiz kalmasını gerektirmesi, çekim masasındaki kalış süresinin uzun olması ve elde edilen görüntülerin proses işlemlerinin uzun sürmesi gibi dezavantajları da vardır (42,43).

Son zamanlarda özellikle nükleer onkoloji alanında çok çalışılan 2-18F-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemeleri paratiroid patolojilerinde de başarılı bulunmaktadır (44). FDG-PET' in maliyetinin daha düşük düzeye ulaşması ve erişilebilirliğinin artması durumunda bu çalışmaların daha da artacağı düşünülmektedir. Ayrıca bir başka pozitron yayıcı PET ajanı olan Karbon-11-(C-11)-methionin kullanılarak da paratiroid adenomlarının başarılı bir şekilde görüntülenebileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (45).

Tc-99m MIBI Paratiroid sintigrafisi: İlk kez 1989 yılında Coakley ve ark.'ları; rastlantısal olarak, bir myokard perfüzyon ajanı olan Tc-99m-MIBI'nin PHPT'li hastalarda anormal paratiroid bezlerinde retansiyona uğradığı ve anlamlı tutulum gösterdiğini bulmuşlardır (46).

Tc-99m-MIBI, paratiroid dokusunda mitokondride akümüle olmaktadır. Adenomatöz paratiroid bezi veya hiperplazik paratiroid bezinde toplam uptake; mitokondri aktivitesine, bezin büyüklüğüne ve kan akımına bağlıdır (47). Tc-99m-MIBI intravenöz enjeksiyondan sonra dakikalar içerisinde hem paratiroid hem de tiroid dokusunda akümüle olmaktadır. Tc-99m-MIBI'nin tiroid dokusundan atılımı, paratiroid dokusundan atılımından daha hızlı olduğundan, iki doku arasında farklı temizlenme oranları nedeniyle özellikle paratiroidin görüntülemesinde bu ajan yararlıdır. Bu farklı temizlenme hızı mekanizması belki de paratiroid dokusundaki P-glikoprotein sistemlerindeki bazı downregülasyonlara benzemektedir (48-51).

Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisinde farklı protokoller uygulanmaktadır. Bunlar;

Tek ajan, dual-faz sintigrafisi: Bu prosedür, başlangıçta Tallefer ve ark.'larının (52) tarif etmiş olduğu, 15-25 mCi Tc-99m-MIBI'nin i.v. enjeksiyonu sonrası erken dönemde normal tiroid, paratiroid, hiperplazik ve adenomatöz tiroid ve paratiroid dokularının tümünde tutulmasına rağmen, 2-3 saat sonraki geç dönemde radyofarmasötüğün çeşitli dokulardan farklı temizlenme hızına bağlı olarak, normal tiroid ve paratiroid dokusundan atılırken, patolojik paratiroid dokusundan atılamayıp retansiyona uğramasına dayanmaktadır (52).

Dual-faz görüntüleme tekniği; kolay uygulanan ve özellikle primer hiperparatiroidizmlili hastalarda yüksek spesifite ve sensitivitesi kanıtlanmış bir tekniktir (53). Yapılan çalışmalarda, dual faz Tc-99m-MIBI sintigrafisinin, primer hiperparatiroidizmlili hastalarda paratiroid adenomlarını doğru lokalize etme oranı %85-95 arasında bulunmuştur. Ancak tiroid nodüllerinde de Tc-99m-MIBI retansiyonu görülebilmesi tekniğin duyarlılığını sınırlayan bir faktördür. Aynı zamanda tek izotop tekniği, yalancı negatif sonuçlar doğurabilir. Bazı paratiroid adenomlarında geç görüntüde anormal tutulumun bulunmayışı, tiroid dokusuna benzer şekilde hızlı Tc-99m-MIBI washoutunu açıklar (54,55).

Çift radyonüklid çıkartma sintigrafisi: Uygulanan ikinci radyofarmasötüğün paratiroid dokusunda tutulmayıp, tiroid dokusunda akümüle olması ile Tc-99m-MIBI görüntülemesine kombine edilerek kullanılan bir tekniktir. Görüntülerin birbirinden çıkartılması ile anormal paratiroid dokusuna ait spesifik fokal uptakein bulunmasına olanak

tanır. Farklı tiroid görüntüleme ajanları kullanılarak, değişik çekim protokolleri tanımlanmıştır.

İlk kullanılan teknik, iyot-123 (I-123) / Tc-99m-MIBI protokolüdür. Hastalara, 10-25 Tc-99m-MIBI enjeksiyonundan 2-4 saat önce 30 mikroCi (μ Ci) I-123 uygulanmaktadır. Görüntüler farklı zamanlarda veya eş zamanlı 2 ayrı enerji penceresinde alınır (Tc-99m için 140 keV, I-123 için 159 keV) (56). I-123 ile alınan tiroid görüntüleri, Tc-99m-MIBI kombine tiroid-paratiroid görüntülerinden çıkartılır. Ancak bu prosedür, yüksek maliyetinden ve I-123'ün bulunabilirliğinin zorluğundan dolayı geniş bir uygulama alanı bulamamıştır.

Bir diğer kullanışlı görüntüleme tekniği; Tc-99m-perteknetat / Tc-99m-MIBI çıkartma tekniğidir. Bu yöntemde hastalara önce 5 mCi Tc-99m-perteknetat enjekte edilir ve 20 dakika sonra görüntüler alınır. Perteknetat görüntülerinin bitiminden hemen sonra, hastaların pozisyonu değiştirilmeden 8-10 mCi Tc-99m-MIBI i.v. olarak enjekte edilir ve 20 dakika dinamik görüntüler kayıt edilir. Alınan görüntüler bilgisayar yardımı ile çıkartılarak değerlendirme yapılır. Yapılan çalışmalarda bu tekniğin sensitivitesinin %89, spesifitesinin %98 olduğu bildirilmiştir (57). Ancak bu yöntemle tiroid konturlarının gerisindeki paratiroid adenomlarının lokalizasyonunu yapmak mümkün olmayabilir. Geatti ve ark. bu tekniği modifiye ederek; Tc-99m-perteknetat dozunu 1 mCi' ye indirmişler, Tc-99m-MIBI dozunu 10-15 mCi' ye çıkartmışlardır. Böylelikle tiroid nodülünden dolayı herhangi bir yalancı pozitif sonuç olmadan, primer hiperparatiroidizmli hastalarda bu yöntemin sensitivitesini %95 olarak bildirmişlerdir (15).

Tc-99m-perteknetat / Tc-99m-MIBI protokolünde potasyum perklorat ($KClO_4$) kullanıldığı zaman, tiroid dokusundan perteknetatın hızlı temizlenmesi sağlanmış olur (58). Bu teknikte önce 5 mCi Tc-99m-perteknetat i.v. enjekte edilir, 20 dakika sonra, hasta önceki pozisyonundayken gama kamera altında 400 mg $KClO_4$ oral olarak verilir. 5 dakikalık tiroid görüntüsü alınır, sonrasında hastanın pozisyonu değiştirilmeden i.v. yolla 15 mCi Tc-99m-MIBI enjekte edilir. Tüm mediasten ve boyun bölgesini kapsayan alanda 5 dakikalık 7 frame dinamik planar görüntüler alınır. 5 dakikalık görüntüler seçilir ve perteknetat görüntüsünden, statik görüntüleri çıkarmak için kullanılır. Hareket artefaktını azaltmak için frame seçimi yardımcı olur. Casara ve ark.; soliter paratiroid adenomundan dolayı primer hiperparatiroidizm olan 115 hastalık grupta bu protokolü uygulamışlar ve yalancı pozitif sonuç olmadan, yöntemin sensitivitesini %94 olarak bildirmişlerdir (17).

Üçüncü kullanışlı yöntem; Tc-99m-MIBI / Tc-99m-Perteknetat çift radyonüklid çıkartma tekniğidir. Bu teknikte 10-15 mCi Tc-99m-MIBI i.v. verildikten 15 dakika sonra

erken ve 2-3 saat sonra geç görüntüler alınır. Geç Tc-99m-MIBI görüntüleri tamamlandıktan sonra, 5 mCi tiroid görüntüleme ajanı Tc-99m-Perteknetat i.v. olarak verilir ve 20 dakika sonra görüntüler alınır. Geç Tc-99m-MIBI görüntüleri, Tc-99m-Perteknetat görüntülerinden çıkartılarak anormal MIBI tutulumunun yeri gösterilmiş olur.

Tc-99m-MIBI görüntülemesinin tanısallık doğruluğunu etkileyen faktörler; paratiroid bezlerinin bölgesel kan akımı, bezin büyüklüğü ve fonksiyonel aktivitesi, hücre döngü fazı ve mitokondriden zengin oksifil hücrelerinin yaygınlığını içerir (59,60). 100 mg' a kadar küçük hiperfonksiyone paratiroid bezleri bile uygun protokol ve teknik kullanılarak bulunabilir (17,61-64). Boyun bölgesinde pinhol kolimatör kullanımı ile görüntüleme rezolüsyonu artırılır. Göğüs bölgesinin paralel hol kolimatör ile en iyi şekilde değerlendirilmesi, hem planar hem de SPECT (single photon emission computerized tomography) görüntüleri bize diğer anatomik yapıların topografik korelasyonu ve lezyonun derinliği hakkında bilgi verir.

SPECT; paratiroid dokusu ve tiroid nodüllerinde fokal MIBI retansiyonunun daha iyi ayırımını yaparak avantaj sağlar. SPECT; daha ziyade mediasten bölgesindeki ektopik paratiroid bezlerinin değerlendirilmesinde özellikle cerraha preoperatif planlama yaparken daha iyi yol göstermesi açısından yararlıdır. Ektopik lokalizasyonlu paratiroid tümörleri, genellikle tiroid bezine yakın olmadığından lokalizasyona engel olmaz ve MIBI enjeksiyonundan kısa bir süre sonra 30-40 dakika içinde yeterli istatistiksel sayım ile SPECT bunu kolaylıkla gösterebilir. SPECT ile paratiroid adenomlarının toplam bulma oranında marjinal gelişmeler olduğu rapor edilmiştir (65,66). Günümüzde birçok yazar, bu görüntüleme modelinin daha kapsamlı uygulamasını, özellikle bir önceki cerrahiden sonra rekürren hiperparatiroidizmi olan hastalarda tercih etmektedirler (19,22,60,66-70).

Birkaç çalışmada; paratiroid sintigrafisinde Tc-99m-MIBI' ye alternatif olarak Tc-99m-Tetrofosmin kullanımı önerilmektedir. Tetrofosmin'in hücre içinde birikimi ve tutulumu oldukça farklıdır. MIBI'nin akümüasyonu başlıca mitokondride olmaktadır, Tetrofosmin başlıca sitozolde tutulur. Bu iki ajan; nonspesifik tümör ajanı ve myokardial perfüzyon ajanı olarak hemen hemen birbirinin yerine geçebilecek şekilde kullanılır.

Bununla beraber, Tetrofosmin'in tiroid parankiminden temizlenmesi, MIBI'den oldukça yavaştır. Tek ajan kullanıldığından, dual faz prosedüründe Tetrofosmin her zaman güvenilir değildir (71-74). İkinci ajan kullanıldığında, boyun bölgesinde tiroid veya paratiroid alanlarında fokal tutulumu daha iyi ayırmak için tiroide afinitesi olan ajan kullanmak gereklidir. Sonuçta; Tetrofosmin, çift radyonüklid çıkartma protokolünde kullanılmak şartıyla paratiroid sintigrafisinde kullanılabilir (73).

2.3.4. Hiperparatiroidizmde İntrooperatif Patolojik Paratiroid Bezi Lokalizasyonu

Cerrahi Vital Boyalar: Paratiroid patolojilerinin lokalizasyonunda cerrahi vital boyalar uzun zaman önce kullanıma sunulmuştur. Bunların arasında en bilineni, paratiroid patolojilerini spesifik olarak boyayan Toluidine-Blue-o boyasıdır. Toluidine-Blue-o ile anormal paratiroid dokusu mavi-mor boyanırken, normal paratiroid lacivert, tiroid dokusu ise açık mavi olarak boyanır. Ayrıca, paratiroid patolojilerinde boya 30 dakikadan daha fazla bir süre dokuda kalırken, normal tiroid ve paratiroid dokusundan kısa sürede temizlenir. Bu boya, ilk başlarda cerrahi sırasında dokuya doğrudan verilmekteyken, I-125 ya da I-131 radyoizotopları ile işaretlenip, sistemik yoldan verilip, görüntü alınabilmesi de denenmiştir. Bu yöntemle yapılan lokalizasyon çalışmalarında 1978 yıllarında duyarlılık %66-80 (75) bulunurken, 1987 yılında Zwas ve ark. (76) tarafından tetkikin duyarlılığı %93 olarak bildirilmiştir. Ancak bu boya, sistemik yoldan verildiğinde ciddi toksik etkilere yol açabildiğinden, paratiroid patolojisi lokalizasyonunda rutin kullanıma girememiştir (77).

Paratiroid patolojilerinin lokalizasyonu amacıyla kullanımı gündeme gelen bir başka vital boya da Metilen Mavisi' dir. Metilen Mavisi, Toluidine-Blue-o gibi tek başına sadece vital boya olarak intraoperatif veya I-123 radyoizotopu ile bağlanarak preoperatif dönemde verilebilir. Literatürde, paratiroid patolojisi lokalizasyonunda Metilen Mavisi ile ilgili başarılı yayınlar bulunsa da (78,79), henüz rutin kullanıma girmemiştir.

Tc-99m-MIBI ile Gama Prob Kullanılarak İntrooperatif Paratiroid Dedeksiyonu: Paratiroid patolojilerinde intraoperatif gama prob kullanımının temel mantığı; lezyonun insizyon öncesinde lokalize edilebilmesi, insizyon bölgesinin seçilmesine yön verilmesi ve böylece patolojik paratiroid dokusunun eksizyonunun kolaylaştırılması ve cerrahi işlemin daha az invaziv hale getirilmesinin sağlanması esaslarına dayanmaktadır. İlk kez 1984 yılında Ubhi ve ark. (80) tarafından gama prob klavuzluğunda paratiroidektomi uygulaması literatüre sunulmuştur.

Günümüzde intraoperatif olarak patolojik paratiroid bezinin yerini belirlemede en çok kullanılan radyofarmasötik Tc-99m-MIBI'dir. Bu ajan ile gama prob kullanılarak lezyon saptamanın başarısı, tiroid ve paratiroid bezlerinde Tc-99m-MIBI'nin farklı kinetiklerine bağlıdır.

Tc-99m-MIBI ile gama prob kullanılarak operasyon sırasında patolojik paratiroid bezi dedeksiyonunda farklı protokoller uygulanmaktadır. Bunların içinde en çok kullanılanı, Norman ve ark.'nın ilk kez 1997 yılında tarif ettikleri protokoldür (81). Buna göre preoperatif paratiroid sintigrafisi cerrahi ile aynı günde, 20 mCi Tc-99m-MIBI'nin enjeksiyonunu takiben dual faz görüntüleme yöntemi ile yapılmaktadır. Erken faz görüntüleme enjeksiyon sonrası 15. dakikada, geç faz görüntüleme ise 1-2. saatlerde yapılmaktadır. Sintigrafik görüntülemeleri tamamlanan hastalar aynı gün içinde enjeksiyonu takiben ortalama 3. saatte ameliyata alınmaktadır. Sintigrafide izlenen patolojik aktivite tutulumu ile aynı taraftan küçük bir insizyon yapıp, intraoperatif gama prob yardımıyla lezyon lokalize edilmektedir. Eksize edilen lezyonun ex-vivo sayımı zemin aktivitenin %20' si kadar veya daha fazla miktarda bulunduğu, doğru lezyonun çıkartıldığı doğrulanmakta yine de olası multiglandüler hastalığa karşı boyunda 4 kadrandan gama prob sayımları alınıp, bu sayımlar eşitlendiğinde cerrahi işleme son verilmektedir (81). Bu yöntemde adenom tespit oranı yaklaşık %90-95 oranında olup oldukça yüksektir (82,83).

Ancak bu yöntemin bazı dezavantajları vardır. Bu dezavantajların başında enjeksiyon ile operasyona başlanması arasında 2-3 saatlik uzun bir bekleme periyodunun gerekmesi gelir. Bu durum, özellikle hasta sayısının fazla olduğu, yoğun çalışılan ameliyathanelerde günlük ameliyat programının uygulanması açısından sorun oluşturabilir. Ayrıca, bu yöntemde hastanın ve ameliyathane personelinin aldığı radyasyon dozu kabul edilebilir sınırlarda olmakla birlikte rölatif olarak daha yüksektir. Yüksek doz (15 mCi) Tc-99m-MIBI enjeksiyonundan sonra cerrahın aldığı radyasyon dozu yaklaşık 3 mRad, hastanın aldığı radyasyon dozu ise 250 mRad'dır (81). Bu yöntemin diğer dezavantajı, yüksek doz 15 mCi Tc-99m-MIBI enjeksiyonundan sonra 2-3 saatlik bekleme periyodunun gerekmesinden dolayı, hızlı MIBI wash-out' una uğrayan bazı karakteristik paratiroid adenomlarının tespit edilmesinde de güçlüklerle karşılaşılmasıdır (84,85).

Yüksek doz uygulamasının yukarıda bahsedilen dezavantajları nedeniyle, gama prob ile ameliyat sırasında paratiroid adenomu araştırmasında, düşük miktarda radyoaktif madde verilmesi konusu gündeme gelmiştir. Ancak düşük doz uygulaması ile ilgili literatürde sadece bir araştırma grubunun çalışmaları mevcuttur. Mevcut olan bu birkaç araştırmada da sadece düşük radyoaktif madde dozu uygulanmış, yüksek dozla adenomu tespit edebilme etkinlikleri yönünden karşılaştırmalı bir çalışma yapılmamıştır (86,87).

İtalya'da Casara ve ark. tarafından paratiroid adenomlarının cerrahisinde intraoperatif gama prob, hastalara düşük doz radyoaktivite verilerek uygulanmaktadır

(87,88). Bu protokolde cerrahiden hemen önce hastaya 1 mCi Tc-99m-MIBI enjekte edilmekte ve intraoperatif olarak gama prob yardımıyla lezyon lokalize edilmeye çalışılmaktadır. Bunun gerekçesinin de aktiviteden hızlı temizlenme gösteren adenomların kaçırılmasının önlenmesi olduğu bildirilmekte ve düşük doz aktivitenin cerrahi personel için dozimetrik olarak daha uygun olacağı iddia edilmektedir.

2.4. PARATIROID PATOLOJİLERİNDE TEDAVİ

2.4.1. Konvansiyonel Cerrahi Yaklaşım

İlk başarılı paratiroidektomi 1925’de bilateral boyun eksplorasyonu (89) şeklinde yapılmış ve o zamandan sonra PHPT’nin standart tedavisi olarak kalmıştır (90). Bu tarihi yaklaşım, tecrübeli bir cerrahın ellerinde gross olarak büyümüş bezin biyopsisi ile ya da biyopsi yapılmadan kalan bezlerin çıkarılmasına dayanan, 4 bez hiperplazisinde bile minimal morbidite ile %95 başarı oranına sahiptir (91,92). Birden fazla bez büyüdüğünde, ameliyat teknikleri 3 ½ bez rezeksiyonunu içermektedir (en çok normal görünen bezin yaklaşık 50-100 mg’ını bırakarak) ve eksplorasyonda sadece gross büyümüş olanları eksize ederek, daha az sıklıkla sonradan otoplastasyon ile 4 bez paratiroidektomi yapılır. Bu yaklaşımla, normal kalsiyum seviyelerine dönüş ile ölçülen başarı, her ne kadar paratiroid bezinin büyüklüğü her zaman PTH sekresyonu ile korele olmasa da, öncelikle cerrahın büyümüş ya da normal büyüklükteki bezler arasındaki farkı tanımasındaki karara ve tecrübeye bağlıdır.

Preoperatif görüntüleme yapılmadığı durumlarda, bilateral eksplorasyon yapma zorunluluğu vardı, çünkü tek bez veya multipl bez hastalığının tespiti tüm bezlerin makroskopik görüntüsüne dayanıyordu. Görüntüleme tekniklerinin kullanılmaya başlandığı erken dönemde (USG ve Tl-201/ Tc-99m-perteknetat çıkartma sintigrafisi), bu yöntemler özellikle ilk ameliyat durumunda cerrahi stratejiyi gerçekten etkilemedi. Çünkü bu teknikler multipl bez hastalığını saptamada güvenilir değildi. PHPT için paratiroidektomi ile ilgili zorluklar; paratiroid bezlerin sayısındaki değişkenliğe, normal ve anormal bezlerin farklı lokalizasyonlarına ve normal bezleri sinsi hastalıklardan ayırmadaki problemlere dayanmaktadır.

Paratiroid cerrahisinin özellikle zor bir yanı da adenomu hiperplaziden ayırt etmektir. Zor olan bu özellik sadece intraoperatif değil, aynı zamanda histopatolojik olarak da söz konusudur. Genel olarak en tecrübeli cerrahların inancı, cerrahide paratiroid bezlerin boyut, biçim ve rengini değerlendirerek normal bezleri anormal olanlardan

ayırabilirler. Eğer bir bez büyüyse ve diğerleri vizüel olarak kesinlikle normale, teşhis bir adenomdur. Bazı cerrahlar bu ön teşhisi, normal bezin biyopsisinin frozen örneklemesini elde ederek doğrulamaya çalışırlar. Diğer taraftan, hiperplazi (multipl bez hastalığı) 4 bezinde büyümesiyle sonuçlanmalıdır. Bununla birlikte, asemptomatik hiperplazi bir ya da iki normal büyüklükte bezle görülebilir ve hatta biyopsi ile bile teşhisi şüphede bırakabilir. Anormal paratiroid bezlerini lokalize etmek ya da tanımlamak için güvenilir preoperatif ya da intraoperatif görüntüleme çalışması eksikliğinde, konvansiyonel 4 bez eksplorasyonu zorunludur.

2.4.2. Minimal İnvaziv Paratiroidektomi (MIP)

Preoperatif olarak paratiroid adenomunu bulma ve lokalize etmede Tc-99m-MIBI sintigrafisinin tanımlanması, odaklanmış eksplorasyonu ve minimal invaziv paratiroidektomiye başlatmıştır (81,93,94). MIP aşamalı olarak geleneksel 4 bez eksplorasyonu ile yer değiştirerek, karşılaştırılabilen tedavi oranlarıyla birçok enstitüde tercih edilen bir işlem olmuştur (94,95). Odaklanmış eksplorasyon ya da MIP ile ilgili farklı teknikler gama prob klavuzluğunda eksplorasyon ve yeni endoskopik teknikleri içermektedir.

PHPT için cerrahinin amacı; her ne kadar başarılı paratiroid cerrahisinin tek indeksi olmamalı ise de hastanın kalsiyum seviyelerini normale döndürmektir. Cerrahi; mortalite olmadan, minimal morbidite, az rekürrens oranları ve uygun maliyet ile tamamlanmalıdır. Cerrahi tedavinin başarısı anormal bezlerin tanımlanması ve lokalizasyonundaki başarıya dayanmaktadır. Bu bağlamda, paratiroid görüntülemenin artmış sensitivitesi, hastalığın tek odağını çıkarmak için hazırlanan lokalize eksplorasyonun planlanmasına izin verir. İnsizyon küçüktür, diseksiyon minimaldir, postoperatif ağrı daha azdır ve hastanede kalış süresi daha kısadır. Bu işlemler, poliklinik cerrahisi olarak, hatta lokal anesteziyle bile yapılabilir.

Uluslararası Endokrin Cerrahlar Birliği Üyelerinin yeni bir araştırmasında, 2000 yılında Tc-99m-MIBI bazlı MIP tüm dünyadaki cerrahların %50'sinden fazlası tarafından uygulanmıştır (Amerika'da %59, Avustralya'da %56 ve Avrupa ve Orta Doğu'da %49) (95).

MIP sadece 6-7 yıldır kullanılmaktadır. Geniş skalalı, uzun dönem takip verileri henüz yoktur. Bununla birlikte, birçok yazar tarafından rapor edilen %95' den fazla başarı oranı, başarılı MIP sonuçları için uzun dönemde konvansiyonel cerrahi yaklaşım ile

tecrübe edilenlerle benzer olarak, postoperatif serum kalsiyum ve PTH düzeylerinin normalizasyonu temel oluşturmaktadır.

MIP Ameliyat Tekniği: Kabul edilen spesifik protokol; Tc-99m-MIBI verilmesinden 2- 3 saat sonra gama prob eşliğinde minimal invaziv paratiroid cerrahisinin başlamasıdır. Anestezi indüksiyonundan sonra (lokal, bölgesel veya genel), sıcak noktanın yerini öğrenmek için cilt üstünden gama prob ile tarama yapılır. Sıcak nokta bulunduğu zaman cilt üzerinden işaretleme yapılarak küçük bir insizyon uygulanır ve strap kasların altından yeri deklare edilir. Prob; maksimum 1-2 cm' lik cilt insizyonunun içine sokulduktan sonrasayımlar alınır. Gama prob rehberliğinde yüksek düzeyde sinyallerin elde edilmesi, cerraha doğru lokalizasyonu gösterir. Paratiroid / tiroid oranının 1,5'dan yüksek ve paratiroid / zemin aktivite oranının (tiroid dokusu haricinde) 2,5-4,5 arasında olması durumu, paratiroid adenomu olduğunun kuvvetli göstergesidir. Paratiroid lezyonları çıkarıldıktan sonra, ex-vivo sayımların adenom / tiroid zemin aktivitesine oranı en az %20 ve çoğunlukla %50' den fazla olmaktadır (96).

Yeni zemin aktivite seviyelerini tespit ederek adenomun çıkarılma işleminin tamamlandığını kesinleştirmek için cerrahi yatağın tekrar sayımları yapılır. Ex-vivo lezyon sayımları ile rezidüel zemin aktivite sayımları arasındaki oranın 1,2' den büyük olması, anormal bezin başarılı bir şekilde çıkarıldığını gösteren bir başka kriterdir (96).

Çelişkili durumlardan veya yanlış pozitif taramadan dolayı ortaya çıkan hatalar, intraoperatif gama prob kullanımını sınırlar. Dört kadrandaki radyoaktivitenin değerlendirilmesi sonucu, cerrahların paratiroidektominin eksiksiz tamamlandığına güvenleri artar ve cerrahi işleme son verilir.

Gama prob klavuzluğu, cerraha oldukça küçük insizyon yapmasına olanak verir ve iyi bir kozmetik sonuç sağlar. Bu teknik lokal anestezi altında da yapılabilir. Bu teknik ile operasyon zamanı azalır ve hastalar hastaneden daha kısa sürede taburcu olurlar (81,97,98).

Diğer gama prob klavuzluğundaki cerrahi prosedürler de dahil (sentinel lenf nodu biyopsisi gibi), klinik başarıya ulaşmak için nükleer tıp doktoru, cerrah ve patolog arasında iyi bir koordinasyona gerek duyulur.

2.4.3. İntraoperatif Gama Prob (İGP)

İGP, cerrahi sırasında hasta üzerinden radyoaktivite sayımı yapan ve fazla radyoaktivite tutulumu gösteren dokuların yerini belirleme amacıyla kullanılan taşınabilir

radyasyon dedektörüdür. İGP, hedef dokudan gelen gama ışınlarını tespit eden dedektör sistemidir. Ayrıca beta ışınlarını detekte eden sistemler de geliştirilmiştir (99-101).

Tarihsel gelişim süreci içinde, rektilineer tarayıcılar ve sintilasyon kameraları tasarlanmadan önce, taşınabilir probalar ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. İlk olarak 1942 yılında Marinelli ve ark. çeşitli tümörlerde Fosfor-32 (P-32) fosfat tutulumunu Geiger-Müller iğne problemleri kullanılarak araştırmışlardır (102). Daha sonraki yıllarda, Selverstone ve ark. tarafından yine aynı tip prob kullanılarak beyin tümörlerinin lokalize edilmesine yönelik bir çalışma yapılmıştır (103,104). Bu araştırmacılar, yüksek dereceli astrositomlu hastalara, beta ışını yayan P-32'yi intravenöz olarak enjekte etmişler ve lezyonun cerrahi sınırlarını belirlemek için iğne probu kullanmışlardır. Bu şekilde P-32'den gelen beta ışınları nedeniyle yüksek dedeksiyon etkinliği bulunmuş, tümör/zemin aktivite oranı yüksek olarak saptanmış ve tümörün cerrahi sınırının çizilmesi mümkün olmuştur. Fakat P-32'nin verdiği yüksek radyasyon dozu nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır.

Gama ışınlarını dedekte edebilen ilk dedektör 1956'da Harris ve ark. tarafından geliştirilmiştir (105). Bu araştırmacılar, tiroidektomiden sonra hastaya I-131 vererek nükseden tiroid kanserinin lokalizasyonunu yapmışlar ve tiroidin I-131'i fizyolojik olarak yoğun bir şekilde tutması nedeniyle prob ile yüksek sayım elde etmişlerdir.

Küçük boyutlarda taşınabilir ilk prob 1960'ların sonlarında geliştirilmiştir. Bu probun ilk kullanımı Morris ve arkadaşları tarafından tiroid kanserinde rezidü taramasında 1971 yılında yapılmıştır (106). Daha sonrasında, osteosarkomlu hastalarda teknesyumla işaretli fosfonatı kullanan Harvey ve Lancaster, sintilasyon dedektörünü kullanmışlardır (107). Gelişmiş dedektör sisteminin kullanıma girmesi, Szpryt ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (108). Bu araştırmacılar intraoperatif cadmium telluride dedektörleri kullanmışlardır.

IGP'lar semikondüktör ve sintilasyon dedektörleri olmak üzere iki gruba toplanabilirler. Bu iki dedektör grubu arasındaki en önemli fark sayım etkinlikleri ve enerji rezolüsyonlarıdır. Her iki grup da puls sayımı için elektronik devre gerektirmektedir. Bunlar preamplifier, lineer amplifier, digital sayım yapan tek veya çok kanallı analizatörlerdir.

Sintilasyon dedektörleri, sintilasyon materyalinden yapılmış tek bir kristalden oluşur. Bunlarda gama ışını dedeksiyonunda kullanılan materyal talyum (Tl) ile aktive edilmiş sodyum iyodür (NaI), Tl ile aktive edilmiş sezyum iyodür (CsI) veya Na ile aktive

edilmiş CsI'dır. Na ve Tl ile aktive edilmiş CsI kristali, NaI(Tl)'den daha iyi gama ışını absorpsiyonu yapar. CsI(Tl) ya da NaI(Tl) sintilasyon dedektörü en iyi 1.0 MeV fotona kadar yüksek enerji alanlarında çalışır (In-111, I-131 gibi). Aynı zamanda yüksek hassasiyet gerektiren Tc-99m dedeksiyonunda da kullanılabilir. Dedektör ve gürültüyü önleyici preamplifiyer, 16 mm çap ve 10 mm uzunluğundaki proba monte edilir.

Semikondüktör dedektörler yarı iletken kristallerden yapılmıştır. Bu dedektörler oda ısısında kullanılabilen kadmiyum tellürid (CdTe), kadmiyum çinko tellürid (CdZnTe) veya civa iyodür (HgI₂)'den yapılmıştır. CdTe intraoperatif çalışmalarda ilk kullanılan semikondüktör materyaldir. Semikondüktör dedektörlerde kullanılan bu materyallerin enerji rezolüsyonu sintilasyon dedektörlerinden daha iyidir. İyi enerji rezolüsyonu, kompton saçılma etkisiyle oluşan gürültüyü suprese eder. Ancak, semikondüktör tip dedektörler sintilasyon dedektörlerine göre daha düşük sayım istatistiği sağlamaktadır. Özellikle 200 keV üzerinde enerjisi olan gama fotonlar için sayım istatistiği daha düşüktür. CdTe dedektörü, küçükten orta enerjiye kadar olan radyasyonun tespitinde (I-125, Tc-99m) kullanılmaktadır. CdTe dedektörü, preamplifiyer ile beraber proba yerleştirilir. Prob 11 mm çapında ve 105 mm uzunluğundadır. Kollimatör probun ayrılmaz bir parçasıdır (109-114).

Pratikte IGP için en önemli performans karakteri overal sensitivite, enerji rezolüsyonu ve uzaysal rezolüsyondur. Bu nedenle tercih edilecek probun yüksek sensitivitede ve düşük enerji rezolüsyonunda, en iyi scatter rejeksiyonu ve en düşük uzaysal rezolüsyonda olması gerekir. Ancak tüm bu özellikleri taşıyan tek bir prob mevcut değildir. Bu nedenle kullanım alanı ve kullanılacak radyoaktif ajan tespit edilerek ona uygun prob seçimi yapılmalıdır (115)

2.4.4. İntraoperatif Gama Prob Klavuzluğunda Paratiroidektomi Uygulamasında Radyasyon Güvenliği

Tc-99m-MIBI, 5-25 mCi dozlarda kullanıldığında; cerrah, ameliyathane personeli ve patolog için herhangi bir risk oluşturmayacak düzeyde radyasyon maruziyetine sebep olmaktadır (Tablo 2.1) (116).

Tablo 2.1: İntravenöz Tc-99m-MIBI enjeksiyonu sonrası hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu.

Verilen Doz (MBq/ mCi)	En yüksek radyasyon dozuna maruz kalan organ (mGy/ rad)	Efektif doz (mSv/ rem)
185-925 / 5-25	0,039 / 0,14 (Safra kesesi)	0,0085 / 0,03

İntraoperatif gama prob klavuzluğunda paratiroidektomi uygulamasında, Norman ve ark. yapmış oldukları radyasyon güvenliği ile ilgili çalışmalarında (81) ameliyathanenin, çıkarılan dokuların, hasta kanı ile kontamine olmuş spanç ve steril örtülerin yaydıkları radyasyon düzeylerini ölçmüşlerdir. Aynı zamanda, ameliyatı yapan cerrahın radyasyon maruziyeti parmak ve göğüse yerleştirilen ölçüm cihazları ile belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre, 15-25 mCi Tc-99m-MIBI enjeksiyonundan 1.5-3 saat sonra uygulanan paratiroidektomi işleminde cerrahın radyasyon maruziyeti 15 vaka için kümülatif olarak 0.05 Rem değerinde bulunmuştur. Bu değer, NRC (Nuclear Regulatory Commission) tarafından belirlenen yıllık kabul edilebilir radyasyon maruziyetinin (5 Rem) %1' ine karşılık gelmekte olup, ek bir radyasyon alımı riski oluşturmayacak düzeyde olduğu bildirilmiş ve resmi olarak (State of Florida Office of Radiation Control) onaylanmıştır.

Çıkarılan paratiroid adenomlarında ölçülen radyasyon miktarı ortalama 0.06 ± 0.01 mR/ hr olarak tespit edilmiş olup frozen kesit alan personel ve patologlar için herhangi bir ek radyasyon riski oluşturmadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda, frozen işleminde kullanılan cryostat ve diğer cihazlarda ölçülebilir düzeyde radyoaktif kontaminasyon saptanmamıştır. Aynı şekilde, ameliyat esnasında kullanılan hasta kanıyla kontamine olmuş eldiven, spanç ve örtülerin ameliyathanenin zemin radyasyon ölçümünü önemli oranda arttırmadığı gösterilmiştir.

2.5. Gama Prob Kalite Kontrol Testleri

Prob elektroniği bakım gerektirmez. Kalibrasyon kontrolü üretici firmanın önerdiği şekilde ve standart kaynak kullanılarak yapılır.

Kalibrasyon işlemine başlamadan önce prob ve kablo nemli temiz bir bez ile temizlenir. Nemlendirme işlemi için % 70' lik etil veya propil alkol kullanılır. Gama prob

kalibrasyon işlemi detektörün yapıldığı materyale göre (CdTe veya CdZnTe, CsI detektörleri) kısmen farklılık gösterir. Buna göre;

2.5.1. CdTe veya CdZnTe (yarı iletken) detektörlü problemlerin kalibrasyonu:

Radyoaktif kaynak tutucusu olan tipler

İzotop seçim butonlarından Tc-99m seçilir. 10 μ Ci Co-57 kaynak tutucuya yerleştirilir. Sayıcı çalıştırılarak 1000 sayım toplanır. Bu sayım için gerekli süre kayıt edilir. Klinik uygulamadan önce bu işlem yinelenir. Elde edilen sayım değeri ile radyoaktif kaynak aktivitesi karşılaştırılır. Hesaplanan sayım değeri 75 sayım/ saniye/ μ Ci olmalıdır.

Radyoaktif kaynak tutucusu olmayan tipler

İzotop seçim butonlarından total sayım pozisyonu seçilir. İkinci adımda Tc-99m butonu seçilir. Ratemeter moda 4 saniye ortalama sayım zamanı ayarlanır. 0.81 μ Ci aktiviteli Co-57 nokta kaynağı detektörden 10 mm uzağa yerleştirilir. Total sayım pozisyonunda elde edilen sayım > 150 sayım/ saniye, Tc-99m pozisyonunda elde edilen sayım > 60 sayım/ saniye olmalıdır. Farklı aktivite miktarlarında ise referans aktivitesinden hesaplanan sayım miktarları dikkate alınır.

2.5.2. CsI detektörlü (sintilasyon) problemlerin kalibrasyonu:

Radyoaktif kaynak tutucusu olan tipler

İzotop seçim butonlarından Tc-99m seçilir. 10 μ Ci Co-57 kaynak tutucuya yerleştirilir. Sayıcı çalıştırılarak 1000 sayım toplanır. Bu sayım için gerekli süre kayıt edilir. Klinik uygulamadan önce bu işlem tekrarlanır. Elde edilen sayım değeri ile radyoaktif kaynak aktivitesi karşılaştırılır. Hesaplanan sayım değeri 150 sayım/ saniye/ μ Ci olmalıdır.

Radyoaktif kaynak tutucusu olmayan tipler

İzotop seçim butonlarından Tc-99m sayım pozisyonu seçilir. İkinci adımda In-111 butonu seçilir. Ratemeter modda 4 saniye ortalama sayım zamanı ayarlanır. 0.81 μ Ci Co-57 nokta kaynağı detektörden 10 mm uzağa yerleştirilir. Elde edilen sayım > 120 sayım/ saniye olmalıdır. In-111 butonunda 1.17 μ Ci aktiviteli Cs-137 referans kaynak sayılır. Elde

edilen sayım > 10 sayım/ saniye olmalıdır. Farklı aktivite miktarlarında ise referans aktivitesinden hesaplanan sayım miktarları dikkate alınır.

Sıklık: Kalite kontrol işlemi her klinik uygulamadan önce yapılır. Ayrıca sistem uzun zaman kullanılmamış ya da teknik bakım-onarımdan çıkmış ise tekrarlanır (117).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Nisan 2006 – Ekim 2007 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından değerlendirilip klinik ve biyokimyasal olarak PHPT tanısı almış, Tc-99m-MIBI ile yapılmış olan dual fazlı paratiroid sintigrafisinde tek odakta paratiroid patolojisini düşündürür fokal aktivite tutulumu izlenmiş olan, hiçbir tiroid patolojisi bulunmayan, minimal invaziv paratiroidektomi yapılması planlanmış, 21’ i kadın 10’ u erkek toplam 31 hasta dahil edildi.

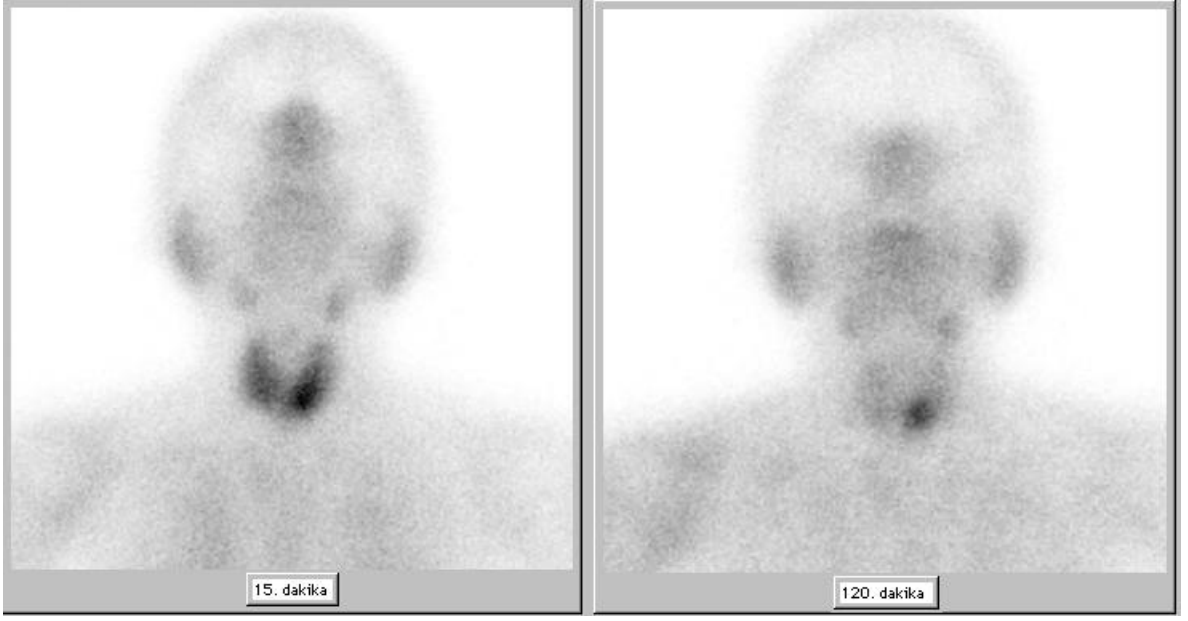
Prospektif olarak yapılan bu çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 11 Nisan 2006 tarihinde KA06/85 karar no ile yapılması uygun bulunup onay alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar, çalışma hakkında önceden bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

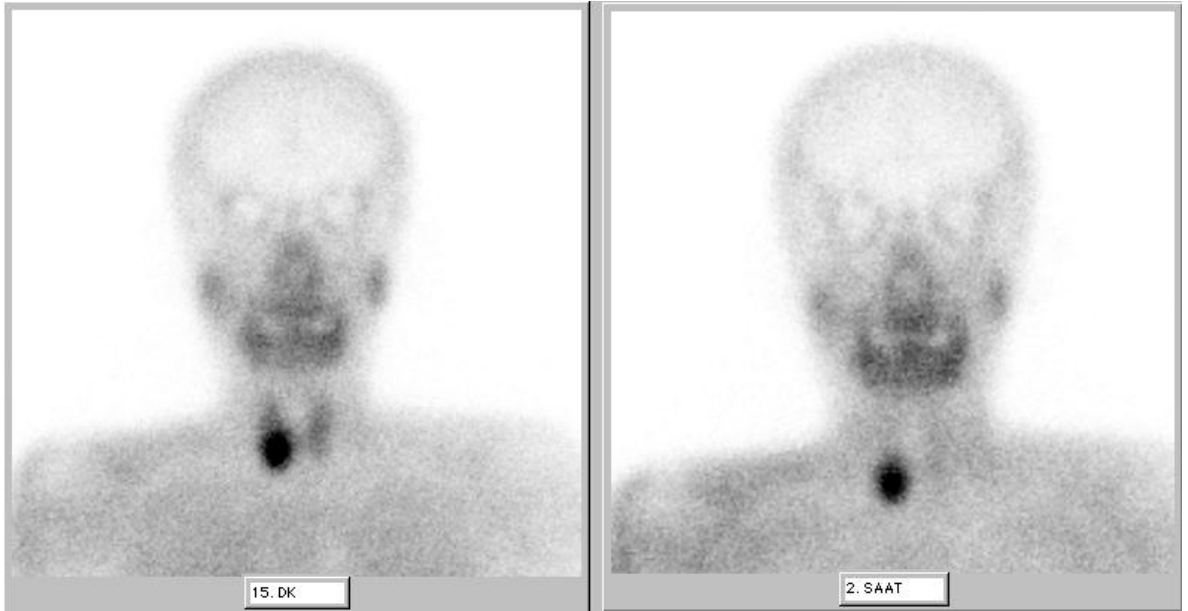
3.1. Paratiroid Sintigrafisi

Hastalara, operasyondan 7-10 gün önce Tc-99m-MIBI (Mon. MIBI. KIT, Monrol A.Ş., Kocaeli, Türkiye) ile dual faz paratiroid sintigrafisi uygulandı. Bu amaçla 15 mCi Tc-99m-MIBI i.v. olarak enjekte edildi ve takiben 15 dakika ve 2-2.5 saat sonra çift dedektörlü (E-Cam, Siemens, Almanya) gama kamera ile düşük enerjili genel amaçlı (LEAP) kolimatör kullanılarak ve Tc-99m’ in 140 kiloelektronvolt (keV) fotopikine ayarlı %20’lik enerji penceresi seçilerek 256X256 matrikste, anterior projeksiyonda boyun bölgesinden ve mediastenden 1.000.000’er sayımlık statik görüntüleme yapıldı (Şekil 3.1 ve 3.2).

Geç faz görüntüler erken faz görüntüleme bulgularıyla karşılaştırılarak vizüel olarak değerlendirilip, paratiroid patolojisi ile uyumlu radyoaktivite retansiyonu izlenen odaklar kayıt edildi.



Şekil 3.1: 77 yaşındaki kadın hastada (Grup I, hasta no. 6), 15 mCi Tc-99m MIBI'nin i.v. olarak verilmesinden 15. ve 120. dakika sonra boyun bölgesinden alınan statik görüntülerde, sol tiroid lobu inferioruna uyan alanda paratiroid patolojisi ile uyumlu fokal aktivite tutulumu.



Şekil 3.2: 69 yaşındaki kadın hastada (Grup I, hasta no. 3), 15 mCi Tc-99m MIBI'nin i.v. olarak verilmesinden 15 dakika ve 2 saat sonra boyun bölgesinden alınan statik görüntülerde, sağ tiroid lobu inferiorunda paratiroid patolojisi ile uyumlu, belirgin fokal aktivite tutulumu.

3.2. Paratiroid Ultrasonografisi

Çalışma grubundaki 31 hastanın tümüne Başkent Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 9-4 MHz ve 13-5 MHz problar (Siemens, Sonoline Antares, Germany) kullanarak boyun ultrasonografisi uygulandı.

3.3. Gama Prob Klavuzluğunda Paratiroidektomi

Operasyon günü, 15 hastaya (Grup I), ameliyathane ortamında, insizyondan yaklaşık 10 dakika önce 1 mCi Tc-99m-MIBI i.v. olarak verildi. 16 hastaya (Grup II) ise operasyondan yaklaşık 2 saat önce 15 mCi Tc-99m-MIBI i.v. olarak uygulandı. Düşük doz ve yüksek doz uygulaması yapılacak olan hastalar randomize olarak seçildi.

Tüm hastalarda, gerekli cerrahi hazırlığı takiben insizyondan hemen önce, yarı iletken (CdZnTe) detektörlü, 11 mm çaplı gama prob (Europrobe, Fransa) (Şekil 3.3) Tc-99m' in 140 keV fotopikinde, % 20 pencere aralığında, 150 sayım/saniye/ μ Ci sensitivitede olacak şekilde ayarlandı ve çevresine steril kılıf geçirilerek, boyun bölgesinde 4 kadrandan (sağ ve sol üst/alt) 10' ar saniyelik cilt sayımları alındı (Şekil 3.3A).



Şekil 3.3: Çalışmamızda kullandığımız gama prob (Europrobe)

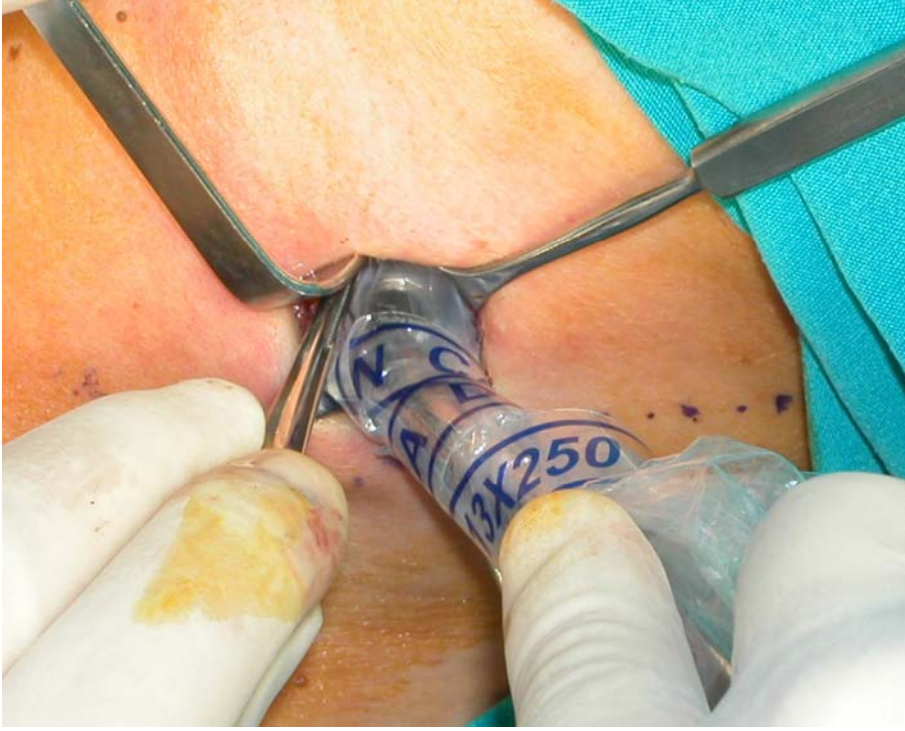


7

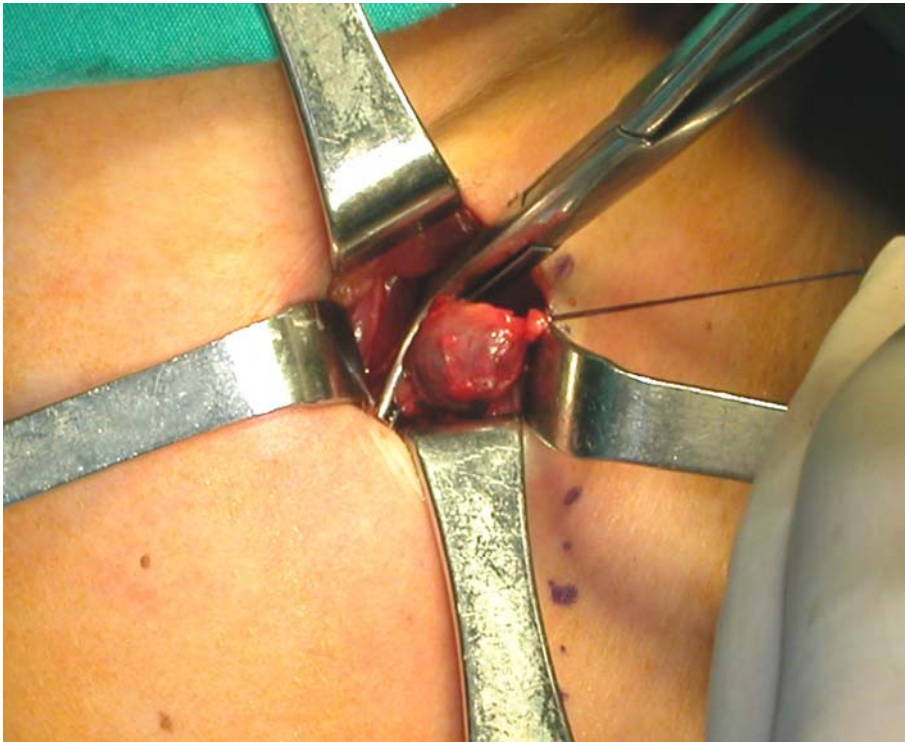
Şekil 3.3A: Şekil 3.1' deki hastanın insizyondan hemen önce boyun bölgesinden dört kadrandan alınan cilt üstü sayımları

Olguların tümüne minimal invaziv paratiroidektomi uygulandı. Bu amaçla, preoperatif dönemde yapılan paratiroid sintigrafisinde ve operasyondan hemen önce gama prob ile alınan cilt sayımlarında maksimum uptake gösteren bölgeden yaklaşık 2 cm'lik insizyon uygulandı. İnsizyon sonrası cilt altı dokulardan gama prob ölçümleri yapıldı (Şekil 3.3B) , paratiroid adenomu şüphesi bulunan dokuların eksizyon öncesi (in-vivo) ve eksizyon sonrası (ex-vivo) sayımları kaydedildi (Şekil 3.3C ve 3.3D). İn-vivo sayımda, paratiroid/tiroid zemin oranının 1.5, tiroid harici bölgelerde 2.5-4.5 ve üstünde olması, paratiroid lezyonun ex-vivo sayımının lezyonun çıkarıldığı bölgedeki zemin sayımına oranının %20 ve üzerinde bulunması durumunda, çıkarılan lezyonun patolojik paratiroid dokusu olduğu düşünüldü (96).

Eksize edilen tüm dokular frozen kesit incelemesi yapılmak üzere patoloji bölümüne gönderildi. Frozen incelemesi sonucu, çıkarılan dokunun paratiroid dokusu olduğu doğrulandıktan sonra ve gama prob ile boyunda 4 kadrandan alınan sayımlar eşitlendikten sonra cerrahi işleme son verildi. Eksize edilen dokular histopatolojik incelemeye alındı.



Şekil 3.3B: İnsizyon sonrası gama prob ile cilt altı dokulardan sayım alınması



Şekil 3.3C: Patolojik paratiroid dokusu açısından pozitif olarak kabul edilen dokunun eksizyon sırasındaki görüntüsü



Şekil 3.3D: Çıkarılan dokunun ex-vivo makroskopik görünümü

Operasyon sonrasında, tüm hastaların serum Ca^{+2} , P^{-3} ve PTH değerleri ölçüldü, preoperatif değerlerle karşılaştırıldı.

3.4. Histopatolojik inceleme

Ameliyat esnasında, çıkarılan tüm doku örnekleri frozen kesit yöntemi ile değerlendirildi. Ameliyat sonrası dönemde de doku örnekleri formalinle fikse edilip parafin bloklara gömüldü, hemotoksilen-eozin ile boyanarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Düşük doz verilen Grup I ve yüksek doz verilen Grup II' de, varyantların normal dağılıma uygunluk ve varyansların homojenliği testi yapılarak duruma göre, Wilcoxon sign ve paired t-test (eş yapma t testi) kullanıldı. Kullanılan tüm istatistiksel testler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Grup I ve Grup II değişkenlerinin karşılaştırılmasında, varyantların normal dağılıma uygunluk ve varyansların homojenliği testi yapılarak duruma göre, t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tüm istatistiksel testler SPSS 13.0 paket programı (SPSS 13.0 for Windows, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) kullanılarak uygulandı.

Ölçüm değerleri aritmetik ortalama±standart sapma veya ortanca (alt değer-üst değer) olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

Hastaların özellikleri:

Bu çalışmaya, PHPT'li toplam 31 hasta dahil edildi. Hastalar uygulanacak protokole göre iki gruba ayrıldı.

Grup I'deki 11'i (%73) kadın, 4'ü (%26) erkek olmak üzere toplam 15 hastaya, ameliyathane ortamında, insizyondan yaklaşık 10 dakika önce 1 mCi Tc-99m-MIBI i.v. olarak verildi ve operasyon sırasında gama prob ile patolojik paratiroid bezi dedeksiyonu yapıldı. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 59.46±15.30 yıldır (yaş aralığı: 25-81 yıl). Grup I' deki hastaların cerrahi öncesi ortalama serum PTH düzeyi 380±79.87 pg/ml (normal değer: 12-72 pg/ml), ortalama serum kalsiyum düzeyi 11±0.82mg/dl (normal değer: 8.5-10.5 mg/dl), ortalama serum fosfor düzeyi 2.68±0.56 mg/dl (normal değer: 2.5-4.5 mg/dl) olarak saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Grup I'deki hastaların demografik özellikleri ve preoperatif laboratuvar bulguları.

Hasta no Adı	Yaş Cinsiyet	PTH (pg/ml)	Ca ⁺² (mg/dl)	P ⁻³ (mg/dl)
1, N.Ç.	49,k	158	10,4	2,9
2, S.Ö.	57,k	160	10,7	2,7
3, M.T.	69,k	154	11,0	2,7
4, R.Ö.	81,k	177	10,9	2,7
5, S.T.	25,k	734	10,5	2,2
6, M.V.	77,k	370	11,3	2,6
7, A.A.	68,e	237	11,5	1,9
8, H.R.G.	72,e	170	11,7	2,7
9, N.A.	58,k	180	10,5	3,2
10, F.K.	41,k	150	10,8	3,1
11, M.G.	47,k	902	9,1	4,2
12, N.E.	74,k	797	12,2	2,2
13, N.E.	66,k	273	11,2	2,8
14, O.B.	60,e	1003	12,2	2,0
15, E.S.	48,e	235	12,1	2,4

Grup II'deki 10' u (%62) kadın, 6'sı (%38) erkek olmak üzere toplam 16 hastaya ise operasyondan yaklaşık 2 saat önce 15 mCi Tc-99m-MIBI i.v. olarak uygulandı ve daha sonra gama prob yardımı ile paratiroid lezyonu dedeksiyonu yapıldı. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 57.00±14.01 yıldır (yaş aralığı: 23-77 yıl). Grup II' deki hastaların cerrahi

öncesi ortalama serum PTH düzeyi 209.49 ± 23.61 pg/ml, ortalama serum kalsiyum düzeyi 11.06 ± 0.66 mg/dl, ortalama serum fosfor düzeyi 2.64 ± 0.64 mg/dl olarak tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Grup II'deki hastaların demografik özellikleri ve preoperatif laboratuvar bulguları.

Hasta no Adı	Yaş Cinsiyet	PTH (pg/ml)	Ca ⁺² (mg/dl)	P ⁻³ (mg/dl)
1, B.Ö.	23, e	192	10,8	2,9
2, N.C.	61, k	316	11,3	1,5
3, Ş.Ö.	75, k	162	11,4	2,0
4, H.G.	63, k	148	10,8	4,2
5, E.H.	77, e	210	10,0	2,5
6, N.S.	47, e	238	10,6	3,0
7, Ş.T.	50, k	208	10,5	3,1
8, N.E.	57, k	234	10,9	2,6
9, L.E.	64, k	198	11,3	2,1
10, F.Y.	59, e	262	11,6	2,1
11, C.U.	76, k	151	11,4	2,9
12, A.Y.	61, k	97,9	10,7	2,9
13, F.B.	59, k	119	10,8	3,5
14, H.E.	51, e	493	12,4	2,4
15, K.Ö.	51, e	124	10,3	2,5
16, A.Y.	38, k	199	12,3	2,2

Yapılan istatistiksel analizde, Grup I ve Grup II'deki hastaların demografik özellikleri ve preoperatif laboratuvar bulguları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

4.1. Paratiroid Lezyonlarının Yerleşim Yerlerine Göre Analizi

Hem Grup I hemde Grup II'deki hastaların tümüne operasyon öncesinde eş zamanlı olarak yüksek rezolüsyonlu boyun USG ve dual fazlı Tc-99m-MIBI paratiroid sintigrafisi yapıldı. Daha sonra tüm olgulara intraoperatif gama prob eşliğinde minimal invaziv paratiroidektomi uygulandı.

USG bulguları

Grup I hastalarına uygulanan USG sonucu; 5 (%33) hastada sol tiroid lobu alt kesiminde, 1 (%7) hastada sol üst, 2 (%13) hastada sol orta, 3 (%20) hastada sağ alt, 1 (%7)

hastada sağ orta, 1 (%7) hastada sağ ve sol tiroid lobu alt kesiminde paratiroid patolojisi ile uyumlu bulgu izlendi. İki (%13) hastada ise USG normal olarak rapor edildi (Tablo 4.3).

Grup II'deki hastalara uygulanan USG sonucunda, 8 (%50) hastada sol tiroid lobu alt kesiminde, 1 (%6) hastada sol üst, 1 (%6) hastada sağ alt, 1 (%6) hastada sağ tiroid lobu alt-üst ve sol tiroid lobu üst kesiminde paratiroid patolojisi rapor edildi. Beş (%32) hastada USG normal olarak değerlendirildi (Tablo 4.4).

Tc-99m-MIBI paratiroid sintigrafisi bulguları:

Grup I hastalarında sintigrafi ile; 6 (%40) hastada sol tiroid lobu alt kesiminde, 2 (%13) hastada sol üst, 1 (%7) hastada sol orta, 3 (%20) hastada sağ alt, 1 (%7) hastada sağ üst, 2 (%13) hastada sağ tiroid lobu orta kesiminde paratiroid patolojisi ile uyumlu aktivite tutulumu izlendi (Tablo 4.3).

Grup II hastalarında ise sintigrafi ile; 9 (%53) hastada sol tiroid lobu alt kesiminde, 1 (%6) hastada sol üst, 6 (%35) hastada sağ tiroid lobu alt kesiminde, 1 (%6) hastada sağ submandibuler bölgede paratiroid patolojisi ile uyumlu olduğu düşünölen fokal aktivite retansiyonu saptandı (Tablo 4.4).

Gama prob bulguları:

İntraoperatif gama prob ile Grup I hastalarında; 7 (%47) hastada sol tiroid lobu alt kesiminde, 2 (%13) hastada sol üst, 2 (%13) hastada sağ alt, 2 (%13) hastada sağ üst, 2 (%13) hastada sağ tiroid lobu orta kesiminde paratiroid patolojisi lokalize edildi (Tablo 4.3).

İntraoperatif gama prob ile Grup II hastalarında; 8 (%47) hastada sol tiroid lobu alt kesiminde, 2 (%12) hastada sol üst, 6 (%35) hastada sağ alt, 1 (%6) hastada sağ tiroid lobu üst kesiminde paratiroid patolojisi tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.3: Grup I hastalarında paratiroid lezyonlarının USG, sintigrafi ve gama prob ile lokalizasyonlarının dağılımı.

	USG	Sintigrafi	Gama Prob
Sol tiroid lobu alt	5	6	7
Sol tiroid lobu üst	1	2	2
Sol tiroid lobu orta	2	1	-
Sağ tiroid lobu alt	3	3	2
Sağ tiroid lobu üst	-	1	2
Sağ tiroid lobu orta	1	2	2
Diğer	1*	-	-
Toplam	13	15	15

* Sağ ve sol tiroid lobu alt kesimde

Tablo 4.4: Grup II hastalarında paratiroid lezyonlarının USG, sintigrafi ve gama prob ile lokalizasyonlarının dağılımı.

	USG	Sintigrafi	Gama Prob
Sol tiroid lobu alt	8	9	8
Sol tiroid lobu üst	1	1	2
Sağ tiroid lobu alt	1	6	6
Sağ tiroid lobu üst	-	-	1
Diğer	1*	1**	-
Toplam	11	17	17

* Sağ tiroid lobu alt ve üst ve sol tiroid lobu alt kesimde

** Sağ submandibuler bölgede

Lezyon bölgesinden gama prob ile insizyon öncesi alınan cilt üstü sayım ortalaması Grup I için 410.73 ± 208.21 sayım/sn, lezyon bulunmayan diğer bölgelerin ortalaması ise 310.27 ± 148.09 sayım/sn olarak hesaplandı (Tablo 4.5). Grup II' de ise bu değerler sırasıyla 4211.31 ± 899.63 sayım/sn ve 3534.38 ± 869.41 sayım/sn olarak bulundu (Tablo 4.6). Paratiroid adenomu saptanan bölgenin cilt sayımları ile diğer bölgelerin cilt sayımları arasında her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.0001$).

İnsizyon sonrası; paratiroid adenomu bulunan bölgeden in-vivo olarak alınan sayımlar ile tiroid lojundan alınan zemin aktivite sayımlarının oranı, düşük doz (1 mCi) Tc-99m-MIBI verilen Grup I için 1.5-4.1, yüksek doz aktivite verilen Grup II için 1.8-3.8 olarak hesaplandı.

Lezyonların ex-vivo gama prob sayımları, çıkarıldıkları bölgedeki zemin aktivite sayımlarına oranlandığında, Grup I için ortalama değer %138±80, Grup II için ortalama değer %88±31 olarak bulundu.

Tablo 4.5: Grup I hastalarında intraoperatif gama prob ile lokalize edilen lezyonların, lezyon dışı diğer bölgelerin sayım ortalaması ve eksize edilen lezyonların ex-vivo sayım/zemin sayım oranları

Hasta no Adı	Lezyon sayım (sayım/sn)	Diğer bölgelerin ortalama sayımı (sayım/sn)	E/Z değeri* (sayım/sn)
1, N.Ç.	377	289	168
2, S.Ö.	516	340	358
3, M.T.	389	352	97
4, R.Ö.	669	508	57
5, S.T.	544	362	180
6, M.V.	761	575	164
7, A.A.	134	124	59
8, H.R.G.	350	327	150
9, N.A.	329	263	132
10, F.K.	269	188	131
11, M.G.	336	268	64
12, N.E.	351	263	107
13, N.E.	96	54	90
14, O.B.	248	193	241
15, E.S.	792	548	76

* Yüzde olarak verilmiştir.

Tablo 4.6: Grup II hastalarında intraoperatif gama prob ile lokalize edilen lezyonların, lezyon dışı diğer bölgelerin sayım ortalaması ve eksize edilen lezyonların ex-vivo sayım/zemin sayım oranları

Hasta no Adı	Lezyon sayım (sayım/sn)	Diğer bölgelerin ortalama sayımı (sayım/sn)	E/Z değeri* (sayım/sn)
1,B.Ö.	4030	3203	57
2,N.C.	3675	3273	83
3,Ş.Ö.	5068	3684	59
4,H.G.	4457	4252	134
5,E.H.	2105	1901	107
6,N.S.	4087	3048	165
7,Ş.T.	5011	3652	88
8,N.E.	4513	3934	86
9,L.E.	4415	4046	113
10,F.Y.	5098	4795	65
11,C.U.	4775	4166	56
12,A.Y.	3259	2259	68
13,F.B.	3340	2979	119
14,H.E.	5811	5180	93
15,K.Ö.	3524	2732	56
16,A.Y.	4213	3446	67

* Yüzde olarak verilmiştir.

Her iki gruptaki tüm hastalarda cerrahi alanda, paratiroid lezyonu çıkartıldıktan sonra gama prob sayımları alındığında, boyunda 4 kadranda da sayımların eşitlendiği saptandı ve cerrahi işleme son verildi.

Histopatoloji bulguları

İntraoperatif gama prob eşliğinde yapılan cerrahi sonucunda Grup I' deki 15 hastadan toplam 15 adet paratiroid lezyonu eksize edildi. Histopatolojik değerlendirme sonucunda, çıkartılan 15 lezyonun tümü (%100) paratiroid adenomu olarak rapor edildi.

Grup II' de ise 16 hastadan toplam 17 adet paratiroid lezyonu eksize edilmiş olup,

histopatolojik değerlendirme sonucunda, çıkartılan 17 lezyonun tümünün (%100) paratiroid adenomu olduğu tespit edildi.

Postoperatif Laboratuvar bulguları

Grup I' deki hastalarda, operasyon öncesi ortalama PTH değeri 380 ± 79.87 pg/ml (normal değer: 12-72 pg/ml) iken operasyon sonrası bu değer 76.68 pg/ml'ye düştüğü saptandı ($p < 0.001$). Bu grupta, operasyon öncesi ortalama serum kalsiyum değeri 11.07 ± 0.82 mg/dl (normal değer: 8.5-10.5 mg/dl) olarak bulunmuşken operasyon sonrası 9.28 ± 0.80 mg/dl olarak tespit edildi ($p < 0.0001$). Serum fosfor değeri ise operasyon öncesi ortalama 2.68 ± 0.56 mg/dl (normal değer: 2.5-4.5 mg/dl) iken operasyon sonrası 3.13 ± 0.77 mg/dl olarak hesaplandı ($p < 0.0001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Grup I hastalarının postoperatif laboratuvar bulguları

Hasta no Adı	PTH (pg/ml)	Ca ⁺² (mg/dl)	P ⁻³ (mg/dl)
1, N.Ç.	23,5	8,3	3,1
2, S.Ö.	58,8	9,1	3,0
3, M.T.	10,0	9,6	3,3
4, R.Ö.	68,8	9,6	3,2
5, S.T.	12,0	8,7	2,9
6, M.V.	25,2	8,4	2,7
7, A.A.	6,8	9,8	2,7
8, H.R.G.	3,0	9,7	3,4
9, N.A.	5,9	8,3	3,3
10, F.K.	42,9	8,9	3,3
11, M.G.	474,0	8,5	5,7
12, N.E.	3,0	8,9	2,5
13, N.E.	132,0	10,5	2,9
14, O.B.	273,0	10,7	2,3
15, E.S.	11,3	10,3	2,9

Grup II' deki hastalarda ise operasyon öncesi ortalama PTH değeri 209.49 ± 23.61 pg/ml iken operasyon sonrası 33.19 ± 8.19 pg/ml olarak bulundu ($p < 0.001$). Bu grupta, operasyon öncesi ortalama serum kalsiyum değeri 11.06 ± 0.66 mg/dl olarak saptanmışken operasyon sonrası 9.03 ± 0.66 mg/dl olarak hesaplandı ($p < 0.0001$). Serum fosfor için ise bu değerler sırasıyla 2.64 ± 0.64 mg/dl ve 2.98 ± 0.63 mg/dl olarak saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Grup II hastalarının postoperatif laboratuvar bulguları

Hasta no Adı	PTH (pg/ml)	Ca ⁺² (mg/dl)	P ⁻³ (mg/dl)
1,B.Ö.	6,9	10,2	2,9
2,N.C.	21,9	8,6	2,1
3,Ş.Ö.	38,6	10,3	2,7
4,H.G.	27,1	9,3	3,2
5,E.H.	24,3	8,2	3,2
6,N.S.	94,0	9,0	3,4
7,Ş.T.	34,1	8,3	4,1
8,N.E.	18,7	8,3	1,9
9,L.E.	4,0	8,7	3,3
10,F.Y.	8,8	9,3	2,9
11,C.U.	20,5	8,8	3,1
12,A.Y.	9,8	9,3	3,2
13,F.B.	29,3	9,1	2,7
14,H.E.	123,0	8,2	2,1
15,K.Ö.	12,6	9,8	3,0
16,A.Y.	57,5	9,2	4,2

Grup II'deki olgularda, ameliyat öncesine göre serum fosfor değeri ameliyat sonrasında artmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Grup I ve II' nin preoperatif ve postoperatif laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	PTH		Ca ⁺²		P ⁻³	
	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.
Grup I	380±79.87	76.68±33.81	11.07±0,82	9,28±0,80	2,68±0,56	3,13±0,77
	(p<0.001)		(p<0.0001)		(p<0.0001)	
Grup II	209.49±23,61	33.19±8.19	11.06±0,66	9.03±0,66	2,64±0,64	2,98±0,63
	(p<0.001)		(p<0.0001)		(p>0.05)	

4.2. USG, Sintigrafi ve İntrooperatif Gama Prob Yöntemlerinin Korelasyonu ile İlgili Analizler

Grup I:

USG ile Grup I' deki 15 hastanın 8' inde (%53), sintigrafi ile 13 (%87) hastada patolojik paratiroid dokusu doğru bir şekilde lokalize edildi.

Ultrasonografik olarak normal rapor edilen 2 (%13) hastadan birinde sintigrafi ve cerrahi gama prob sayımları ile patolojik paratiroid dokusu saptandı. Diğer hastada ise sintigrafi yanlış pozitif iken gama prob ile patolojik paratiroid dokusu doğru olarak lokalize edildi.

Beş (%33) hastada (hasta no. 1, 8, 10, 11 ve 14) USG yalancı pozitif sonuç vermiş olup, bu hastalarda sintigrafi ile paratiroid lezyonları doğru bir şekilde tespit edildi.

Sintigrafi; 2 (%13) hastada (hasta no. 5 ve 13) yanlış pozitif sonuç vermiş olup, bu hastalardan birinde (hasta no.13) USG ile paratiroid lezyonu doğru bir şekilde lokalize edilebildi, diğer hastada ise USG normal olarak rapor edildi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Grup I hastalarında USG, sintigrafi ve intraoperatif gama probun paratiroid patolojisi lokalizasyonlarının karşılaştırılması.

Hasta no Adı	USG	Sintigrafi	Gama Prob
1, N.Ç.	Sol orta	Sol üst	Sol üst
2, S.Ö.	Sağ orta	Sağ orta	Sağ orta
3, M.T.	Sağ alt	Sağ alt	Sağ alt
4, R.Ö.	Sol alt	Sol alt	Sol alt
5, S.T.	Normal	Sağ alt	Sağ üst
6, M.V.	Sol alt	Sol alt	Sol alt
7, A.A.	Sağ alt	Sağ alt	Sağ alt
8, H.R.G.	Sol orta	Sol alt	Sol alt
9, N.A.	Sol üst	Sol üst	Sol üst
10, F.K.	Sol alt	Sağ üst	Sağ üst
11, M.G.	Sağ alt,sol alt	Sol alt	Sol alt
12, N.E.	Normal	Sol alt	Sol alt
13, N.E.	Sol alt	Sol orta	Sol alt
14, O.B.	Sağ alt	Sağ orta	Sağ orta
15, E.S.	Sol alt	Sol alt	Sol alt

İntrooperatif gama prob sayımları ile Grup I'deki 15 hastanın tümünde paratiroid patolojisi doğru bir şekilde lokalize edilmiş olup, histopatolojik değerlendirme sonucunda çıkartılan 15 lezyonun tümü (%100) adenom olarak rapor edildi. Histopatolojik sonuçlar ve

operasyon sonrası laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, düşük doz Tc-99m MIBI verilmesinden sonra operasyon sırasında gama prob ile patolojik paratiroid dokusunun tespit başarısı %100 olarak hesaplandı.

Grup II:

Grup II' de, 16 hastadan bulunan 17 adenomun USG ile 9' unda (%56), sintigrafisi ile 15' inde (%88) patolojik paratiroid dokusu doğru bir şekilde lokalize edildi.

USG ile 5 (%31) hasta normal rapor edildi. Bu 5 hastadan toplam 6 paratiroid adenomu çıkartılmış olup, bu hastaların tümünde sintigrafisi ve cerrahi gama prob sayımları ile patolojik paratiroid dokusu doğru olarak saptandı.

İki (%13) hastada (hasta no. 1 ve 13) USG yanlış pozitif sonuç vermiş olup, bu hastalarda sintigrafide de yanlış pozitif sonuç verdi (Tablo 4.11). Bu hastalardan birinde (hasta no. 1), gama prob ile patolojik paratiroid lezyonu sol tiroid lobu üst kesiminde lokalize edilirken, hem USG'de hem de sintigrafide sol tiroid lobu alt kesiminde lezyon rapor edildi. Diğer hastada ise (hasta no. 13), gama prob ile patolojik paratiroid lezyonu sağ tiroid lobu üst kesiminde lokalize edilirken, USG ile sağ tiroid lobu üst-alt ve sol tiroid lobu alt kesiminde, sintigrafisi ile ise sağ submandibuler bölgede patolojik paratiroid lezyonu olduğunu rapor edildi.

Tablo 4.11: Grup II hastalarında USG, sintigrafisi ve intraoperatif gama probun paratiroid patolojisi lokalizasyonlarının karşılaştırılması.

Hasta no Adı	USG	Sintigrafisi	Gama Prob
1, B.Ö.	Sol alt	Sol alt	Sol üst
2, N.C.	Normal	Sağ alt	Sağ alt
3, Ş.Ö.	Normal	Sağ alt	Sağ alt
4, H.G.	Normal	Sağ alt	Sağ alt
5, E.H.	Sol alt	Sol alt	Sol alt
6, N.S.	Sol üst	Sol üst	Sol üst
7, Ş.T.	Normal	Sağ alt, sol alt	Sağ alt, sol alt
8, N.E.	Sağ alt	Sağ alt	Sağ alt
9, L.E.	Sol alt	Sol alt	Sol alt
10, F.Y.	Normal	Sağ alt	Sağ alt
11, C.U.	Sol alt	Sol alt	Sol alt
12, A.Y.	Sol alt	Sol alt	Sol alt
13, F.B.	Sağ üst ve alt, sol alt	Sağ submandibuler	Sağ üst
14, H.E.	Sol alt	Sol alt	Sol alt
15, K.Ö.	Sol alt	Sol alt	Sol alt
16, A.Y.	Sol alt	Sol alt	Sol alt

İntraoperatif gama prob sayımları ile Grup II'deki 16 hastanın tümünde paratiroid patolojisi doğru bir şekilde lokalize edilmiş olup, histopatolojik değerlendirme sonucunda çıkartılan 17 lezyonun tümü (%100) adenom olarak rapor edildi. Histopatolojik sonuçlar ve operasyon sonrası laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, yüksek doz Tc-99m MIBI verilmesinden sonra operasyon sırasında gama prob ile patolojik paratiroid dokusunun tespit başarısı %100 olarak tespit edildi.

4.3. Operasyon Süresi ile İlgili Analizler

Çalışmaya dahil edilen her bir hasta için, cerrahi insizyonun başlangıcından cerrahiye son verilip insizyon bölgesinin kapatılmasına kadar geçen toplam cerrahi süresi kaydedilmiş olup, Grup I için ortalama değeri 69.6 ± 18.7 dakika (35-100 dakika) olarak tespit edildi (Tablo 4.12). Grup II' de ise bu süre 62.8 ± 20.2 dakika (30-100 dakika) olarak saptandı (Tablo 4.13). Yapılan istatistiksel analizde, iki grup arasında operasyon süreleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 4.12: Grup I hastalarının operasyon süreleri.

Hasta no Adı	Operasyon Süresi (dakika)
1, N.Ç.	80
2, S.Ö.	70
3, M.T.	65
4, R.Ö.	40
5, S.T.	75
6, M.V.	100
7, A.A.	85
8, H.R.G.	80
9, N.A.	90
10, F.K.	35
11, M.G.	90
12, N.E.	60
13, N.E.	65
14, O.B.	60
15, E.S.	50

Tablo 4.13: Grup II hastalarının operasyon süreleri.

Hasta no Adı	Operasyon Süresi (dakika)
1,B.Ö.	50
2,N.C.	100
3,Ş.Ö.	60
4,H.G.	60
5,E.H.	50
6,N.S.	80
7,Ş.T.	60
8,N.E.	35
9,L.E.	80
10,F.Y.	45
11,C.U.	60
12,A.Y.	80
13,F.B.	80
14,H.E.	90
15,K.Ö.	30
16,A.Y.	45

5. TARTIŞMA

PHPT'li olguların %85'inde hastalığın kaynağı soliter paratiroid adenomudur. Bu olguların tedavisi, cerrahi olarak patolojik paratiroid bezinin çıkartılmasıyla mümkün olur (17, 81, 87, 88, 97, 118-121). Önceki yıllarda, PHPT olgularına ameliyat öncesi herhangi bir lokalizasyon çalışması yapılmaksızın bilateral geniş boyun eksplorasyonu uygulanmakta ve bu şekilde patolojik bez bulunup eksize edilmekteydi (1). Ancak, bu yöntemin çok invaziv olması, geniş eksplorasyon ve deneyim gerektirmesi, ameliyatın uzun sürmesi ve yüksek morbiditeye sebep olması gibi dezavantajları nedeniyle son yıllarda, paratiroid cerrahisinde minimal invaziv yaklaşımlar tercih edilmektedir (97). Gama prob klavuzluğunda minimal invaziv paratiroid cerrahisinin avantajları; daha küçük insizyon bölgesi gerektirmesi, daha az cerrahi travmaya neden olması, daha iyi kozmetik görünüm sağlaması, cerrahi, anestezi ve hastahanedeki kalma süresinin kısa olması, cerrahi sonrası daha az ağrı olması ve toplam maliyetin çok daha düşük olması şeklindedir (64, 81, 82, 87, 88, 122, 123).

Minimal invaziv paratiroid cerrahisinin uygulanabilmesi için adenomun, ameliyat öncesi dönemde doğru olarak lokalize edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, cerrahi öncesinde USG, BT, MRG ve paratiroid sintigrafisi gibi tanısal görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, BT ve MRG'nin preoperatif patolojik paratiroid bezlerini bulmadaki sensitivitesi %50-90 olarak bildirilmiştir (18, 31). Ancak, bu yöntemlerin maliyetlerinin yüksek olması ve USG ile sintigrafiye göre bir üstünlüklerinin bulunmaması nedeniyle, lokalizasyon çalışmaları için ilk tercih edilecek yöntem olarak kullanılmaları önerilmemektedir.

Paratiroid lezyonu lokalizasyonu amacıyla en çok tercih edilen yöntem USG ve paratiroid sintigrafisidir (15, 88, 123, 124). Yapılan çalışmalarda USG'nin adenomu lokalize etmedeki duyarlılığı %30-90 arasında bulunmuştur. Ancak, bu yöntemin intratiroidal, derin yerleşimli veya ektopik lokalizasyondaki adenomları saptamadaki başarısının çok düşük olduğu tespit edilmiştir (15-16).

Paratiroid sintigrafisi için bir çok radyofarmasötik ve çekim protokolu kullanılmıştır (56-58, 125). Günümüzde en çok tercih edilen yöntem Tc-99m-MIBI ile dual faz paratiroid sintigrafisidir (125). Bu yöntem, Tc-99m-MIBI'nin enjeksiyon sonrası erken dönemde tiroid, normal paratiroid, patolojik paratiroid dokularında tutulması, geç dönemde ise tiroid ve normal paratiroid dokusundan atılırken, patolojik paratiroid

dokusundan atılmayıp, retansiyona uğramasına dayanır (126, 127). Yapılan çalışmalarda, Tc-99m-MIBI ile dual faz paratiroid sintigrafisinin, paratiroid adenomunu tespit etmedeki başarısı ortalama %90 olarak bulunmuştur (15, 46, 52, 56, 61, 128-136).

Rubello ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada (64), gama prob klavuzluğunda minimal invaziv paratiroidektomi uygulanması düşünülen PHPT' li 102 hastada, operasyon öncesi patolojik paratiroid bezlerini tespit etmek amacıyla Tc-99m-perteknetat/Tc-99m-MIBI çıkartma sintigrafisi yapılmıştır. Sintigrafi ile patolojik paratiroid bezi, 24 hastada tiroid bezinin arkasında, 66 hastada tiroid konturunda, 1 hastada karotid bifurkasyonunda, 11 hastada üst mediastende tespit edilmiştir. USG, 76 hastada (%74.5) patolojik paratiroid bezleri tiroid yakınlarında olması nedeniyle sintigrafik bulguları konfirme etmiştir. Hastaların 11' inde patolojik paratiroid bezinin mediastinal bölgede, 1'inde karotid bifurkasyonunda, 8 hastada boyun bölgesinde derinlerde (para-trakeal/para-özefageal bölgede), 5 hastada ise ortotopik bölgede olmasından dolayı USG negatif olarak sonuçlanmıştır. Patolojik paratiroid bezini bulmada sintigrafi ile karşılaştırıldığında, USG' nin sensitivitesi düşük bulunmuştur. Rubello ve ark.'larının yapmış olduğu bir başka çalışmada (86), PHPT' li 277 hastanın 199' unda (%71.8), sintigrafi bulguları ile USG uyumlu bulunmuş, 78 hastada (%28.2) hiperfonksiyone paratiroid bezi sadece sintigrafi ile bulunabilmiştir.

Klinik ve biyokimyasal olarak PHPT saptanmış ve cerrahi tedavileri planlanmış olgularda, gama prob ile intraoperatif adenom tespitinde düşük ve yüksek doz Tc-99m-MIBI uygulamasının dedeksiyon etkinliğinin karşılaştırılmasını amaçladığımız çalışmamızda, tüm olgulara operasyon öncesi dönemde USG ve Tc-99m MIBI ile dual faz paratiroid sintigrafisi yapıldı. Grup I' deki 15 hastada yapmış olduğumuz dual faz paratiroid sintigrafisi sonuçlarının literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu gözlenmiş olup, dual faz paratiroid sintigrafisinin paratiroid adenomunu bulmadaki başarısı, çalışmamızda %87 olarak saptandı. Sintigrafi; 2 (%13) hastada yanlış pozitif sonuç vermiş olup (lokalizasyon hatasından dolayı), bu hastalardan birinde USG ile paratiroid lezyonu doğru bir şekilde lokalize edildi, diğer hastada ise USG normal olarak rapor edildi. Aynı hasta grubunda (Grup I) USG' nin başarı oranı ise diğer çalışmalarla uyumlu şekilde %53 olarak tespit edildi. USG; 5 (%33) hastada yanlış pozitif sonuç vermiş olup, bu hastaların hepsinde sintigrafi ile paratiroid lezyonları doğru bir şekilde saptandı. Ultrasonografik olarak normal rapor edilen 2 (%13) hastadan birinde sintigrafi ile patolojik paratiroid dokusu gözlendi, diğer hastada ise sintigrafi yanlış pozitif sonuçlandı.

Grup II' deki 16 hastada (17 paratiroid adenomu) operasyon öncesi yapmış olduğumuz dual faz paratiroid sintigrafisinin adenomu tespit etmedeki başarıları %88 olarak bulundu. Sintigrafinin başarı oranı Grup I'deki sonuçlarla ve diğer çalışmaların sonuçları ile uyumluydu. Sintigrafi; 2 (%12) hastada yanlış pozitif sonuç vermiş olup (visüel değerlendirmede lokalizasyon hatası nedeniyle), bu hastalarda USG' de yanlış pozitif sonuç verdi. Grup II' de USG' nin başarı oranı ise %56 olarak tespit edildi. Bu sonuç Grup I'deki ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile uyumluydu. USG ile 5 (%31) hasta normal rapor edilmiş olup, bu 5 hastadan toplam 6 paratiroid adenomu çıkartıldı. Bu hastaların tümünde sintigrafi ile patolojik paratiroid dokusu doğru lokalize edildi.

Çalışmamıza dahil olan tüm hastalar bazında (31 hastadan çıkartılan 32 adenom bazında), paratiroid sintigrafisinin ortalama başarı oranı %87.5, USG'nin %54.5 olarak hesaplandı.

Son yıllarda, ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarına ilaveten gama prob ile ameliyat sırasında lokalizasyon da yaygın olarak kullanılmaktadır (137, 138). Bu yöntemde hasta üzerinden, taşınabilir bir sayıcı ile radyoaktivite sayımı yapılarak hedeflenen odağın (adenomun) lokalizasyonu belirlenmekte ve bu sayede cerrahiye yön verilmektedir. Böylece hem paratiroid adenomunun ve insizyona başlama yerinin belirlenmesi konusunda cerraha yardımcı olunarak patolojik paratiroid dokusunun eksizyonu kolaylaştırılmış olur, hem de cerrahi işlem daha kısa sürede (özellikle ektopik ve boyunda derin yerleşimli lokalizasyonlarda) ve daha az invaziv olarak gerçekleştirilmiş olur (64,139). Ayrıca, bu yöntem patolojik paratiroid dokusunun eksiksiz çıkartıldığını değerlendirme konusunda da yararlıdır. Çıkartılan lezyonda radyoaktivitenin ex-vivo ölçümleri, patolojik paratiroid dokusunun efektif olarak çıkartıldığını ve cerrahi işlemin başarılı olduğunu doğrular (64, 81, 96, 139).

Ameliyat sırasında lokalizasyon çalışmasının sintigrafiye göre bazı avantajları vardır. Sintigrafi ile adenomun tespiti için adenomun en az 300 mg ağırlığına ulaşması gereklidir. Bu ağırlıktan küçük adenomlar, ayrıca derin yerleşimli adenomlar, radyoaktif maddenin hızlı temizlendiği adenomlar sintigrafik olarak yanlış negatif olarak değerlendirilebilir. Oysa, gama prob ile insizyon sonrası sayım yapıldığı için çok az aktivite tutan küçük adenomlar bile kolayca saptanabilmektedir. Probun ameliyat sahasında istenen yönlere hareket ettirilmesi ile derin yerleşimli adenomlar kısa sürede tespit edilir (140).

Ameliyat sırasında adenom lokalizasyonu için genellikle operasyon öncesi hastaya yüksek doz (15-25 mCi) Tc-99m-MIBI i.v. olarak enjekte edilerek gama prob ile

dedeksiyon yapılmaktadır. Bu yöntemde adenom tespit oranı oldukça yüksektir (yaklaşık %90-95) (81-83).

Norman ve ark.'nın 1997 yılında yapmış olduğu (81) bir çalışmada, PHPT' li 15 hastaya operasyondan yaklaşık 2 saat önce 15-20 mCi Tc-99m-MIBI i.v. olarak verilerek minimal invaziv cerrahi uygulanmıştır. Sintigrafi ile 15 hastanın 12' sinde (%80) adenom tespit edilmişken gama prob ile 15 hastanın 14' ünde (%93) paratiroid adenomu dedekte edilmiş ve çıkarılmıştır. Yine Norman ve ark.'nın 1998 yılında yapmış oldukları bir başka çalışmada (82), PHPT' li 21 hastaya ameliyattan yaklaşık 2 saat önce 18-25 mCi Tc-99m-MIBI verilerek gama prob eşliğinde minimal invaziv paratiroidektomi uygulanmıştır. Sintigrafi ile 21 hastanın tümünde paratiroid adenomu tespit edilmiş olup yöntemin spesifisitesi %100 olarak saptanmıştır. Gama prob ile de 21 hastanın tümünde (%100) paratiroid adenomunun dedekte edildiği rapor edilmiştir.

Bozkurt ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada (140), PHPT' li 15 hastaya 15-20 mCi Tc-99m-MIBI verilerek dual faz paratiroid sintigrafisi uygulanmıştır. Sintigrafi ile 15 hastanın 12'sinde (%80) paratiroid patolojisi lokalize edilmiş, 3 hastanın 2'sinde multinodüler tiroid hastalığı nedeniyle sintigrafi başarısız olmuştur. Diğer hastada ise daha önceden bilateral subtotal tiroidektomi uygulandığından, boyun bölgesi orta hatta minimal aktivite tutulumu gözlenmiş olup sintigrafide negatif olarak rapor edilmiştir. İntraoperatif gama prob ile 15 hastanın 15' inde (%100) paratiroid patolojisi doğru bir şekilde lokalize edilmiştir.

Ancak, yukardaki bahsedilen yüksek doz uygulamasının her ne kadar başarı oranı yüksekse de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bu yöntemde enjeksiyon ile operasyona başlanması arasında 2-3 saatlik bir bekleme periyodu gereklidir. Bu süre hasta yoğunluğu fazla olan ameliyathanelerde çalışma düzenini olumsuz etkiler. Ayrıca, uzun bekleme süresi özellikle hızlı washouta uğrayan adenomların tespitini güçleştirir. Bunun dışında, bu uygulamada, hastanın ve ameliyathane personelinin aldığı radyasyon dozu kabul edilebilir sınırlarda olmakla birlikte rölatif olarak daha yüksektir.

Yüksek doz uygulamasının bu dezavantajları nedeniyle, gama prob ile ameliyat sırasında paratiroid adenomu araştırmasında, düşük miktarda radyoaktif madde verilmesi konusu gündeme gelmiştir (86,87).

Düşük doz (1 mCi) Tc-99m-MIBI uygulamasının en önemli üstünlüğü, yüksek doz uygulamasından farklı olarak, enjeksiyon sonrası uzun bir bekleme periyodu gerektirmemesidir. Bu, özellikle yoğun çalışılan hastanelerde zaman kaybını ortadan kaldıran önemli bir faktördür. Ayrıca, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, paratiroid

adenomlarının yaklaşık %40'ı oksifilik hücre sayısının az olması nedeniyle, hızlı washouta uğramaktadır (141). Bu nedenle, yükek doz Tc-99m-MIBI uygulamasıyla, enjeksiyon sonrası 2-3 saatlik bekleme süresi sonunda, tiroid ve paratiroid dokusu arasında benzer washout oranı olacağından, bu olgularda intraopeartif lokalizasyon, yüksek doz ile mümkün değildir. Oysa, düşük doz protokolünde, böyle bir bekleme periodu gerekmediğinden hızlı washouta uğrayan adenomlar da intraoperatif olarak gama prob yardımıyla kolayca saptanabilmektedir.

Düşük doz Tc-99m-MIBI uygulamasının diğer bir avantajı hastanın ve ameliyathane personelinin daha düşük miktarda radyasyona maruz kalmasıdır. Yapılan araştırmalarda gösterilmiştir ki, 1 mCi Tc-99m-MIBI ile intraoperatif paratiroid adenomu lokalizasyonunda, cerrahın radyasyona maruz kalma dozu 1.2 µSv/saat, diğer ameliyathane personelinin ise 1 µSv/saat'ten düşüktür (142). Yüksek doz uygulamasında alınan radyasyon miktarı ile karşılaştırıldığında, düşük doz uygulaması ile hastanın ve ameliyathane personelinin aldığı radyasyon miktarı 20 kat daha düşük olmaktadır.

Literatürde PHPT'li olgularda operasyon sırasında gama prob ile paratiroid adenomunun lokalizasyonunda düşük doz Tc-99m-MIBI uygulaması ile ilgili “ Italian Study Group on Radioguided Surgery and Immunoscintigraphy” (GISCRIS)'nin yaptığı birkaç çalışma mevcuttur (86,87). Bu çalışmalarda düşük doz 1 mCi Tc-99m-MIBI uygulaması sonrası gama prob ile intraoperatif lokalizasyon başarısı %96-98 olarak bulunmuştur. Ancak, bu araştırmalarda sadece düşük radyoaktif madde dozu uygulanmış, yüksek dozla adenomu tespit edebilme etkinlikleri yönünden karşılaştırmalı bir çalışma yapılmamıştır

PHPT'li olgularda düşük doz (1 mCi) Tc-99m-MIBI uygulamasının etkinliğinin yüksek doz (15 mCi) Tc-99m-MIBI uygulamasının etkinliği ile karşılaştırdığımız çalışmamızda, intraoperatif gama prob ile paratiroid patolojisini lokalize etme başarı oranı laboratuvar değerleri ve histopatolojik sonuçlar ile birlikte değerlendirildi. Düşük doz verilen Grup I hastalarında intraoperatif gama prob sayımları ile 15 hastanın tümünde paratiroid patolojisi doğru bir şekilde lokalize edilmiş olup, histopatolojik değerlendirme sonucunda çıkartılan 15 lezyonun tümü adenom olarak rapor edildi. Gama probun düşük doz verilen Grup I' de paratiroid lezyonu saptamadaki başarısı %100 olarak bulundu. Bu sonuçlar yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçları ile uyumluydu. Yüksek doz verilen Grup II' de ise intraoperatif gama prob sayımları ile 16 hastanın tümünde paratiroid patolojisi doğru bir şekilde lokalize edilmiş olup, histopatolojik değerlendirme sonucunda çıkartılan 17 lezyonun (hasta no. 7' de çift adenom, her iki tiroid lobu alt komşuluğunda)

tümü adenom olarak rapor edildi. Gama probun Grup II' de paratiroid lezyonu saptamadaki başarısı %100 olarak tespit edildi. Bu sonucun hem Grup I'deki olguların sonuçlarıyla hem de yüksek doz uygulaması yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda, her iki hasta grubunda da serum Ca^{+2} ve PTH düzeyi operasyondan sonra operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi (her iki grupta Ca^{+2} için $p<0.0001$, PTH için $p<0.001$). Serum P^{3} düzeyinin Grup I'deki hastalarda operasyon sonrasında anlamlı oranda arttığı saptandı ($p<0.0001$). Ancak, Grup II'deki hastalarda serum P^{3} seviyesi operasyondan sonra minimal artış göstermekle birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bunun, Grup II'deki hastaların daha uzun hastalık süresine sahip olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Gama prob ile intraoperatif olarak patolojik paratiroid dokusunun tespiti ile ilgili araştırmalarda, insizyon öncesi gama prob ile cilt üstü aktivite sayımlarının alınması, insizyonun başlatılacağı bölgenin belirlenmesi ve insizyona yön verilmesi açısından yarar sağlayacağı için önerilmektedir (140). Bizim çalışmamızda, lezyon bölgesinde ciltten alınan sayım ortalaması Grup I için 410.73 ± 208.21 sayım/sn (en düşük 96 sayım/sn, en yüksek 792 sayım/sn), lezyon bulunmayan diğer bölgelerin sayım ortalaması ise 310.27 ± 148.09 sayım/sn (en düşük 54 sayım/sn, en yüksek 575 sayım/sn) olarak hesaplandı. Grup II' de ise bu değerler sırasıyla 4211.31 ± 899.63 sayım/sn (en düşük 2105 sayım/sn, en yüksek 5811 sayım/sn), lezyon bulunmayan diğer bölgelerin sayım ortalaması ise 3534.38 ± 869.41 sayım/sn (en düşük 1901 sayım/sn, en yüksek 5180 sayım/sn) olarak bulundu. Konu ile ilgili diğer araştırmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak, çalışmamızda, paratiroid adenomu saptanan bölgenin cilt sayımları ile diğer bölgelerin cilt sayımları arasında her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.0001$).

Gama prob klavuzluğunda yapılan minimal invaziv paratiroid adenomu cerrahisi için, adenom olduğundan şüphe edilen lezyonun gama prob ile *in vivo* sayımının tiroid sayımına oranının 1,5'dan yüksek ve paratiroid / zemin aktivite oranının (tiroid dokusu haricinde) 2,5-4,5 arasında olması ve lezyonun *ex-vivo* sayımının lezyonun çıkarıldığı bölgedeki zemin aktivite sayımına oranının %20 ve üzerinde bulunması durumunun, çıkarılan lezyonun patolojik paratiroid dokusu olduğunun güvenilir bir göstergesi olabileceğini bildirmiştir. Murphy ve Norman'ın yapmış oldukları çalışmalarında (96), PHPT' li 345 hastalık geniş bir grupta yüksek doz 15-25 mCi Tc-99m-MIBI verilmiş ve %20 kuralı uygulanmıştır. Bu çalışmada yöntemin doğruluk oranını %100 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada, McGreal ve ark. (143)., PHPT' li 75 hastadan oluşan bir grupta yüksek doz (20 mCi) Tc-99m-MIBI ile, %20 kuralını 73 hastada (%97)

gözlemlemişler, 1 hastada hiperplaziden dolayı yanıltıcı sonuç bildirmişlerdir. Bonjer ve ark. yapmış olduğu çalışmada (121), hastalara yüksek doz (10 mCi) Tc-99m-MIBI uygulanmış, in-vivo paratiroid lezyonun, tiroid zemin aktivitesine oranı ortalama 2.0 (1.2-5.1) olarak saptanmıştır.

Düşük doz aktivitenin uygulandığı birkaç çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rubello ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada (64), 102 hastaya düşük doz (1 mCi) Tc-99m-MIBI verilip, intraoperatif gama prob ile minimal invaziv paratiroidektomi uygulanmış, kendi hasta gruplarında lezyonun ex-vivo sayımının, lezyonun çıkarıldığı bölgedeki zemin aktivite sayımına oranını %40'ın üzerinde bulmuşlardır. Aynı çalışmada, in-vivo paratiroid lezyonun, tiroid zemin aktivitesine oranı ortalama 2.6 (1.6-4.8) olarak hesaplanmıştır. Casara ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada (17), 91 hastaya 1 mCi Tc-99m-MIBI uygulanmış, in-vivo paratiroid lezyonun, tiroid zemin aktivitesine oranı ortalama 2.5 (1.6-4.0) olarak tespit etmişlerdir. Rubello ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada (86), 277 hastaya düşük doz (1-3 mCi) Tc-99m-MIBI verilmiş, in-vivo paratiroid lezyonun, tiroid zemin aktivitesine oranı ortalama 2.8 (1.5-6.7) olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, insizyon sonrası paratiroid adenomu saptanan bölgeden in-vivo olarak alınan sayımlar ile tiroid zemin aktivitesinden alınan sayımların oranı, düşük doz (1 mCi) Tc-99m-MIBI verilen Grup I için 1.5-4.1 arasında, yüksek doz verilen Grup II için ise 1.8-3.8 arasında bulundu. Her iki grup için bulduğumuz in-vivo sayım sonuçları, yukarıdaki düşük doz ve yüksek doz çalışmaları ile ve birbirleri ile uyumluydu. Çalışmamızda, lezyonların ex-vivo gama prob sayımları, çıkarıldıkları bölgedeki zemin aktivite sayımlarına oranlandığında, düşük doz verdiğimiz Grup I için ortalama değer 138 ± 80 (en düşük %57, en yüksek %358), Grup II için bu değer 88 ± 31 (en düşük %56, en yüksek %165) olarak hesaplandı. Çalışmamızda yukardaki çalışmaları destekler nitelikte, çıkarılan lezyonlarda ex-vivo/zemin aktivite oranının normal paratiroid dokusundan belirgin olarak daha fazla olduğu bulundu.

Beklenildiği üzere, standart bilateral boyun eksplorasyonu uygulanan hastalarda operasyon süresi, gama prob klavuzluğunda minimal invaziv paratiroidektomi uygulanan hasta grubuna göre daha uzun olacaktır. Rubello ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada (64), PHPT'li 102 hastaya, 1 mCi Tc-99m-MIBI i.v. olarak verilmiş ve gama prob eşliğinde standart bilateral boyun eksplorasyonu uygulanmış, bu hastalarda ortalama operasyon süresi 123.3 ± 36.7 dakika olarak bulunmuştur. Rubella ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada (86), 277 hastaya düşük doz Tc-99m-MIBI verilmiş, gama

prob eşliğinde bilateral boyun eksplorasyonu yapılmış, ortalama operasyon süresi 80 ± 26 dakika (en düşük 32, en yüksek 145 dakika) olarak hesaplanmıştır.

McGreal ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada (143), PHPT' li 75 hastadan oluşan, yüksek doz (20 mCi) Tc-99m-MIBI uygulanan, gama prob klavuzluğunda minimal invaziv paratiroidektomi yapılan hasta grubunda ortalama operasyon süresi 48 dakika (en düşük 15, en yüksek 125 dakika) olarak bulunmuştur. Yüksek doz uygulaması yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (81,82).

Rubello ve ark.'larının yapmış oldukları bir çalışmada (64), düşük doz Tc-99m MIBI ile gama prob eşliğinde minimal invaziv paratiroidektomi uygulanmış grupta ortalama operasyon süresi 38.0 ± 14.6 dakika (en düşük 15, en yüksek 58 dakika) olarak bulunmuştur. Bu araştırma grubunun yapmış olduğu bir diğer çalışmada (86), 277 hastaya düşük doz 1-3 mCi Tc-99m-MIBI verilmiş, gama prob eşliğinde minimal invaziv paratiroidektomi uygulanmış ve ortalama operasyon süresi 37 ± 14 dakika (en düşük 15, en yüksek 70 dakika) olarak saptanmıştır. Rubello ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada (142), PHPT' li 320 hastanın 309' una düşük doz 1 mCi Tc-99m-MIBI verilip minimal invaziv paratiroidektomi uygulanmış ve operasyon süresi ortalama 32 dakika (en düşük 15, en yüksek 64 dakika) olarak bulunmuştur.

. Bizim çalışmamızda ortalama operasyon süresi düşük doz uygulanan Grup I' de 69.6 ± 18.7 dakika (en düşük 35, en yüksek 100 dakika) olarak saptandı. Bu süre yüksek doz uygulaması yapılan Grup II' deki ortalama operasyon süresine benzerdi (ortalama 62.8 ± 20.2 dakika, en düşük 30, en yüksek 100 dakika). Çalışmamızda iki hasta grubu arasında operasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Diğer araştırmacıların yapmış olduğu çalışmalara göre bizim çalışmamızda ameliyat süresinin daha uzun olmasının nedeni, hastanemizde tüm PHPT'li vakalarda çıkarılan dokuların frozen incelemesine gönderilmesi ve patolojiden, çıkarılan dokunun paratiroid dokusu ile uyumlu olduğu bilgisi gelmeden (yaklaşık 20-40 dakika) operasyonun sona erdirilmemesiydi.

Sonuç olarak, PHPT'li hastalarda, gama prob ile intraoperatif paratiroid adenomu lokalizasyonunda, düşük doz Tc-99m MIBI uygulamasının, hem yüksek doz uygulaması kadar etkin olması, hem de enjeksiyon sonrası bekleme periyodu gerektirmemesi, ameliyathane personeli ile hastanın aldığı radyasyon dozunun daha düşük olması nedeniyle tercih edilebileceği düşünüldü.

6. SONUÇLAR

1. PHPT'li hastalarda, gama prob ile intraoperatif paratiroid adenomu lokalizasyonunda, düşük doz Tc-99m-MIBI uygulaması, yüksek doz uygulaması kadar etkindir.

2. Düşük doz Tc-99m-MIBI uygulamasından hemen sonra operasyon başlamış, böylece enjeksiyon sonrası bekleme periyodu gerekmemiştir. Bu uygulama, hasta yoğunluğunun fazla olduğu ameliyathanelerde çalışma düzenini olumlu yönde etkileyebilir.

3. Düşük doz Tc-99m-MIBI uygulamasında, bekleme periyodu gerekmediğinden, hızlı washouta uğrayan paratiroid adenomları intraoperatif olarak gama prob yardımıyla kolayca saptanabilir.

4. Yüksek doz Tc-99m-MIBI uygulamasında alınan radyasyon miktarı ile karşılaştırıldığında, düşük doz uygulaması ile hastanın ve ameliyathane personelinin aldığı radyasyon miktarı 20 kat daha düşük olmaktadır.

5. Hem düşük doz, hemde yüksek doz Tc-99m-MIBI uygulaması ile gama prob klavuzluğunda minimal invaziv paratiroidektomideki operasyon süreleri, geleneksel bilateral boyun eksplorasyonundaki operasyon sürelerinden anlamlı ölçüde kısa olması avantaj sağlar.

7. KAYNAKLAR

1. Mariani G, Gulec SA, Rubello D et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nuc Med* 44: 1443-1458, 2003.
2. Juan Rosai, Mosby M.D. Ackerman' s Surgical Pathology. 8th editioin, 569-588, 1996.
3. Akerstrom G, Grimelius L, Johansson H, et al. The parenchymal cell mass in normal human parathyroid glands. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 89(A): 367, 1981.
4. Rosenblatt M, Kronenberg HM, Potts JT. Parathyroid Hormone. Physiology, Chemistry, Biosynthesis, Secretion, Metabolism and mode of Action. *Endocrinology (DeGroot LJ)*. Vol.2. Philadelphia, Saunders, 848-891, 1989.
5. Khan A, Bilezikian J.: Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 163(2): 184-187, 2000.
6. Grimelius L, Akerstrom G, Bondesan L, et al. The role of pathologist in diagnosis and surgical decision making in hyperparathyroidism. *World J Surg* 15: 698-705, 1991.
7. Walfet C, Ljunghall S, Borgstram R, Rastad J, Akerstron G. Clinical characteristics and surgical treatment of sporadic primary hyperparathyroidism with emphasis on chief cell hyperplasia. *Surgery* 107: 13-19, 1990.
8. Norris EH. Parathyroid adenoma. *Int Abstr Surg* 84:1-41, 1947.
9. Debruyne F, Ostyn F, Delaere P. Distribution of solitary adenoma over the parathyroid glands. *J Laryngol Otol* 111: 459-460, 1997.
10. Johannessen JV. Parathyroid glands. *Electron microscopy in human medicine (Johannessen JV)*. 3th edition, Vol.10. New York, McGraw-Hill, 1981.
11. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. *N Eng J Med* 318: 658-662, 1988.
12. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L. Histopathological variable and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 17: 820-829, 1993.
13. Metz D, Jensen R, Allen B, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and management. *The Parathyroids (Bilezikian J, Levine M, Marcus R)*. New York, Raven Pres, 591-647, 1994.
14. Ammori BJ, Madan M, Gopichandran TD, et al. Ultrasound guided unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism: is it worthwhile? *Ann R Coll Surg Engl* 80: 433-437, 1998.
15. Geatti O, Shapiro B, Orsolon P, et al. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium 99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasound and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 21: 17-23, 1994.
16. Francis IS, Loney EL, Buscombe JR, et al. Tc-99m-sestamibi dual-phase SPECT imaging: concordance with ultrasonography. *Nuc Med Commun* 20: 487-488, 1999.
17. Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B. Clinical role of 99mTcO4/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 28: 135-1359, 2001.
18. Tomasella G. Diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism. *Radiological Techniques: US-CAT-MR. Minerca Endocrinol* 26: 3-12, 2001.
19. Lloyd MN, Lees WR, Milroy EJG. Preoperative localisation in primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 41: 239-243, 1990.

20. Beierwaltes WH. Endocrine imaging: parathyroid, adrenal cortex and medulla, and other endocrine tumors-Part 2. *J Nucl Med* 32: 1627-1639, 1991.
21. Miller DL, Doppman MD, Shawker MD, et al. Localization of parathyroid adenomas in patients who have undergone surgery. *Radiology* 162: 133-137, 1987.
22. Uden P, Aspelin P, Berglund J. Preoperative localization in unilateral parathyroid surgery: a cost-benefit study on ultrasound, computed tomography and scintigraphy. *Acta Chir Scand* 156: 29-35, 1990.
23. Gofrit ON, Labensart PD, Pikarsky A, Lackstein D, Gross DJ, Shiloni E. High-resolution ultrasonography: highly sensitive, specific technique for preoperative localization of parathyroid adenoma in the absence of multinodular thyroid disease. *World J Surg* 21: 287-290, 1997.
24. Tomasella G. Diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism radiological techniques: US-CAT-MR [in Italian]. *Minerva Endocrinol* 26: 3-12, 2001.
25. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, et al. Parathyroid glands: combination of ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 214: 393-402, 2000.
26. Eisenberg H, Pallotta J, Sacks B, Brickman AS. Parathyroid localization, three-dimensional modeling, and percutaneous ablation techniques. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18: 659-700, 1989.
27. Mitchell BK, Merrel RC, Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 75: 483-498, 1995.
28. Koong HN, Choong LH, Soo KC. The role of preoperative localisation techniques in surgery for hyperparathyroidism. *Ann Acad Med Singapore* 27: 192-195, 1998.
29. Levin KE, Clark OH. Localization of parathyroid glands. *Annu Rev Med* 39: 29-40, 1988.
30. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands: CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 38: 1105-1129, 2000.
31. Lee VS, Spritzer CE. MR imaging of abnormal parathyroid glands. *Am J Roentgenol* 170: 1097-1103, 1998.
32. Hishibashi 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* 39: 320-324, 1988.
33. Fayet P, Hoeffel C, Fulla Y, et al. Technetium-^{99m}-sestamibi, magnetic resonance imaging and venous blood sampling in persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Br J Radiol* 70: 459-464, 1997.
34. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 218: 783-790, 2001.
35. Lee VS, Spritzer CE, Coleman RE, et al. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase Tc-^{99m}-MIBI scintigraphy for localization of hyperplastic parathyroid glands. *Am J Roentgenol* 167: 1555-1562, 1996.
36. McDermott VG, Mendez Fernandez RJ, Meaken TJ, et al. Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism: results and factors affecting parathyroid detection. *Am J Roentgenol* 166: 705-710, 1996.
37. Waldorf JC, van Heerden JA, Gorman CA, Grant CS, Wahner HW. [⁷⁵Se]Selenomethionine scanning for parathyroid localization should be abandoned. *Mayo Clin Proc* 59: 534-537, 1984.

38. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med* 24: 438-441, 1983.
39. Sandrock D, Merino MJ, Norton Ja, Neumann RD. Parathyroid imaging by Tc/Tl scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 16: 607-613, 1990.
40. Fine E. Parathyroid imaging: its current status and future role. *Semin Nucl Med* 17: 350-359, 1987.
41. Hauty M, Swartz K, McClung M, et al. Technetium-Thallium scintiscanning for localization of parathyroid adenomas and hyperplasia, a reappraisal. *Am J Surg* 153: 479-486, 1987.
42. Samanta A, Wilson B, Iqbal J, Burden AC, Walls J, Cosgriff P. A clinical audit of thallium-technetium subtraction parathyroid scans. *Postgrad Med J* 66: 441-445, 1990.
43. Nicholson DA, Dawson P, Lavender JP. Imaging of the parathyroids. *Surgical Endocrinology*(Lynn J, Bloom SR). Oxford, U.K., Butterworth Heinemann, 351-361,1993.
44. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, et al. Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 37: 1809-1815, 1996.
45. Sundin A, Johansson C, Hellman P, et al. PET and parathyroid L-(C-11)-Methionine accumulation in hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 37: 1766-1770, 1996.
46. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. Tc99m-sestamibi: A new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 10: 791-794, 1989.
47. Hetrakul N, Civelek AC, Stag CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery* 130: 1011-1018, 2001.
48. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug resistant P-glycoprotein with organotechnetium complex. *Cancer Res* 53: 977-984, 1993.
49. Mitchell BK, Cornelius EA, Zoghbi S, et al. Mechanism of technetium 99m sestamibi parathyroid imaging and possible role of p-glycoprotein. *Surgery* 120: 1039-1045, 1996.
50. Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, et al. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med* 39: 1617-1620, 1998.
51. Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H, et al. Relation between technetium 99m methoxyisobutylisonitrile accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. *World J Surg* 26: 29-34, 2002.
52. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, et al. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double phase study). *J Nucl Med* 33: 1801-1807, 1992.
53. Taillefer R. 99mTc sestamibi parathyroid scintigraphy. *Nuclear Medicine Annual* (Freeman L, ed). New York, Raven Pres, 51-79, 1995.
54. Be'nard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois MF, Bisson G. Rapid wash-out of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 36: 241-243, 1995.
55. Leslie WD, Riese KT, Dupont JO, Teterdy AE. Parathyroid adenomas without sestamibi retention. *Clin Nucl Med* 20: 699-702,1995.

56. Weber CJ, Vansant J, Alazraki N, et al. Value of technetium 99m sestamibi iodine imaging in reoperative parathyroid surgery. *Surgery* 114: 1011-1018, 1993.
57. Casara D, Rubello D, Saladini G, Piotto A, Toniato A, Pelizzo MR. Imaging procedures in the evaluation of hyperparathyroidism: the role of scintigraphy with 99mTc-MIBI [in Italian]. *Primary and Secondary Hyperparathyroidism* [in Italian]. (Rovelli E, Samori G, eds). Milan, Italy, Wichtig Editore, 133-136, 1992.
58. Rubello D, Saladini G, Casara D, et al. Parathyroid imaging with pertechnetate plus perchlorate/MIBI subtraction scintigraphy: a fast and effective technique. *Clin Nucl Med* 25: 527-531, 2000.
59. Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99m-MIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med* 39: 1441-1444, 1998.
60. Torregrosa JV, Fernandez-Cruz L, Canaleyo A, et al. 99mTc-Sestamibi scintigraphy and cell cycle in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 24: 1386-1390, 2000.
61. Sfakianakis GN, Irvin GL, Foss J, et al. Efficient parathyroidectomy guided by SPECT-MIBI and hormonal measurements. *J Nucl Med* 37: 798-804, 1996.
62. Hindie E, Melliere D, Jeanguillame C, Perlemuter L, Chehade F, Galle P. Parathyroid imaging using simultaneous double window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine-123. *J Nucl Med* 39: 1100-1105, 1998.
63. Moka D, Eschner W, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Iterative reconstruction: an improvement of technetium-99m-MIBI SPECT for the detection of parathyroid adenoma? *Eur J Nucl Med* 27: 485-489, 2000.
64. Rubello D, Casara D, Giannini S, et al. Importance of radio-guide minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low 99mTc-MIBI dose: technical considerations and long-term clinical results. *Q J Nucl Med* 47: 129-138, 2003.
65. McHenry CR, Lee K, Saadey J, Neuman DR, Esselstyn CB Jr. Parathyroid localization with technetium-99m-MIBI scintigraphy to identify functional anatomy in secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 37: 565-569, 1996.
66. Pattou F, Huglo D, Proye C. Radionuclide scanning in parathyroid disease. *Br J Surg* 85: 1605-1616, 1998.
67. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, et al. Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 37: 1773-1778, 1996.
68. Francis IS, Loney EL, Buscombe JR, Thakrar DS, Berger L, Hilson AJW. Technetium-99m-sestamibi dual-phase SPECT imaging: concordance with ultrasound. *Nucl Med Commun* 20: 487-488, 1999.
69. Loney EL, Buscombe JR, Hilson AJW, Davenport A, Francis IS. Preoperative imaging of parathyroid glands. *Lancet* 354: 1819-1820, 1999.
70. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 128: 29-35, 2000.
71. Fjeld JG, Erichsen K, Pfeffer PF, Ole PF, Rootwelt C, Rootwelt K. Technetium-99m-tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a comparison with sestamibi. *J Nucl Med* 38: 831-834, 1997.
72. O'Doherty MJ. Radionuclide parathyroid imaging. *J Nucl Med* 38: 840-841, 1997.
73. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Lind P. Comparison between 99mTc-tetrofosmin/pertechnetate subtraction scintigraphy and 99mTc tetrofosmin SPECT for preoperative localization of parathyroid adenoma in an endemic goiter area. *Invest Radiol* 35: 453-459, 2000.

74. Froeberg AC, Valkema R, Bonjer HJ, Krenning EP. ^{99m}Tc -tetrofosmin or ^{99m}Tc -sestamibi for double-phase parathyroid scintigraphy? *Eur J Nucl Med* 30: 193-196, 2003.
75. Skretting A, Aas M, Normann E, Sodal G, Lindegaard MW. Clinical results with ^{131}I -toluidine blue and triple radionuclide subtraction for preoperative localization of enlarged parathyroid glands. *Eur J Nucl Med* 3: 5-9, 1978.
76. Zwas ST, Czerniak A, Boruchowsky S, Avigad I, Wolfstein I. Preoperative parathyroid localization by superimposed iodine-131 toluidine blue and technetium- 99m pertechnetate imaging. *J Nucl Med* 28: 298-307, 1987.
77. Czerniak A, Zwas ST, Shustik O, et al. The use of radioiodinated toluidine blue for preoperative localization of parathyroid pathology. *Surgery* 110: 832-838, 1991.
78. Blower PJ, Carter NJ. Rapid preparation of ^{123}I -labelled methylene blue and toluidine blue: potential new agents for parathyroid scintigraphy. *Nucl Med Commun* 11: 413-420, 1990.
79. Orloff LA. Methylene blue and sestamibi: complementary tools for localizing parathyroids. *Laryngoscope* 111: 1901-1904, 2001.
80. Ubhi CS, Hardy JG, Pegg CA. Mediastinal parathyroid adenoma: a new method of localization. *Br J Surg* 71: 859-860, 1984.
81. Norman JG, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 122: 998-1004, 1997.
82. Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery* 124: 1088-1093, 1998.
83. Baskies AM, Mayer P, Holaday WJ, et al. Intraoperative radio-guided identification of parathyroid adenomas with the gamma probe: initial experience in a community hospital. *The American Surgeon* 65: 766-769, 1999.
84. Leslie WD, Reise KT, Dupont JO, Peterdy AE. Parathyroid adenomas without sestamibi retention. *Clin Nucl Med* 20: 699-702, 1995.
85. Benard F, Lefebvre B, Beuvon F, et al. Rapid washout ^{99m}Tc -MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 36: 241-243, 1995.
86. Rubello D, Pelizzo MR, Boni G et al. Radioguided surgery of primary hyperparathyroidism using the low-dose ^{99m}Tc -sestamibi protocol: multi-institutional experience from the Italian Study Group on Radioguided Surgery and Immunoscintigraphy (GISCRIS). *J Nuc Med* 46: 198-199, 2005.
87. Casara D, Rubello D, Cauzzo C, Pelizzo MR. ^{99m}Tc -MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiters. *Thyroid* 12: 53-61, 2002.
88. Casara D, Rubello D, Piotta A, Pelizzo MR. ^{99m}Tc -MIBI radio-guided minimally invasive parathyroid surgery planned on the basis of a preoperative combined ^{99m}Tc -pertechnetate/ ^{99m}Tc -MIBI and ultrasound imaging protocol. *Eur J Nucl Med* 27: 1300-1304, 2000.
89. Mandl F. Therapeutic attempt of osteitis fibrosa generalisata by excision of an epithelial-corpuscle tumors [in German]. *Wien Klin Wochenschr* 195: 1343-1344, 1925.
90. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s: choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 215: 301-317, 1992.
91. Rose MD, Wood TF, Van Herle AJ, et al. Long term management and outcome of parathyroidectomy for sporadic primary multiple gland disease. *Arch Surg* 136: 621-626, 2001.
92. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 235: 665-672, 2002.

93. Sofferman RA, Nathan MH, Fairbank JT, Foster RS Jr, Krag DN. Preoperative technetium 99m sestamibi imaging: paving the way to minimal-access parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 369-374, 1996.
94. Rubello D, Pelizzo MR, Casara D. Nuclear medicine and minimally invasive surgery of parathyroid adenomas: a fair marriage [editorial]. *Eur J Nucl Med* 30: 189-192, 2003.
95. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 137: 1055-1059, 2002.
96. Murphy C, Norman J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 126: 1023-1029, 1999.
97. Flynn MB, Bumpous JM, Schill K, McMasters KM. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 191: 24-31, 2000.
98. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 231: 732-742, 2000.
99. Raylman RR, Wahl RL. A fiber-optically coupled positron-sensitive probe. *J Nucl Med* 35: 909-913, 1994.
100. Raylman RR, Fisher SJ, Brown RS, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose-guided breast cancer surgery with a positron-sensitive probe: Validation in preclinical studies. *J Nucl Med* 36: 1860-1874, 1995.
101. Daghighian F, Mazziotta JC, Hoffman EJ, et al. Intraoperative beta probe: A device for detecting tissue labeled with positron or electron emitting isotopes during surgery. *Med Phys* 21: 153-157, 1994.
102. Marielli LD, Goldschmidt B. The concentration of P-32 in some superficial tissues of living patients. *Radiology* 39: 454-463, 1942.
103. Selverstone B, Sweet WH, Robinson CV. The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors. *Ann Surg* 136: 643-651, 1949.
104. Selverstone B, Solomon AK, Sweet WH. Location of brain tumors by means of radioactive phosphorus. *JAMA* 140: 277-278, 1949.
105. Harris CC, Bigelow RR, Francis JE, Kelley GG, Bell PR. A CsI (TI)-Crystal Surgical Scintillation Probe. *Nucleonics* 14: 102-108, 1956.
106. Morris AC, Barclay TR, Tanida TR, Nemcek JV. Aminiatirized probe for detecting radioactivity at thyroid surgery. *Physics in Medicine and Biology* 16: 397-404, 1971.
107. Harvey WC, Lancaster JL. Technical and clinical characteristics of a surgical biopsy probe. *J Nucl Med* 22: 184-186, 1981.
108. Szypryt EP, Hardy JG, Colton CL. An improved technique of intra-operative bone scanning. *J Bone Joint Surg (Br)* 68: 643-646, 1986.
109. Schebier C, Chambron J. CdTe detectors in medicine: a review of current applications and future perspectives. *Nucl Instrum Methods A322*: 604-614, 1992.
110. Eisen Y. Current state-of-the-art applications utilizing CdTe detectors. *Nucl Instr Meth A322*: 596-603, 1992.
111. Squillante MR, Entine G. New applications of CdTe nuclear detectors. *Nucl Instr Meth A322*: 569-574, 1992.
112. Waddington WA, Davidson BR, Todd-Pokropek A, Boulos PB, Short MD. Evaluation of a technique for the intraoperative detection of a radiolabelled monoclonal antibody against colorectal cancer. *Eur J Nucl Med* 18: 964-972, 1991.

113. Barber HB, Barrett HB, Hickernell TS, Kwo DP, Woolfenden JM, Entine G, Ortale Baccash C. Comparison of NaI (TI), CdTe, and Hgl, surgical probes: physical characterization. *Med Phys* 18: 373-381, 1991.
114. Roncari G, Benevento A, Bianchi L, Ceriani L, Garancini S, Lovisolò J, Dionigi R. Performance evaluation of a hand-held gamma detector probe, used for radioimmunoguided surgery. *J Nucl Biol Med* 37: 21-25, 1993.
115. Zanzonico P, Heller S. The intraoperative gamma robe: basic principles and choices available. *Seminars in Nuclear Medicine* 30: 33-38, 2000.
116. Varoğlu E, Bayraktar R, Argon M ve ark. Paratiroid Sintigrafisi Uygulama Klavuzu. Türkiye Nükleer Tıp Derneği Endokrinoloji ve Radyonüklid Tedavi Çalışma Grubu. *Türk J Nucl Med* 10: 33-39, 2001.
117. Surgical probe. Europrobe system. Operation manuel. 1999.
118. Ryan Ja, Eisenberger B, Pado KM, Lee F. Efficacy of selective unilateral exploration in hyperparathyroidism based on localization tests. *Arch Surg* 132: 886-891, 1997.
119. Borley NR, Collins REC, O'Doherty M, Coakley A. Technetium-99m-sestamibi parathyroid localization is accurate enough for scan-direct unilateral neck exploration. *Br J Surg* 83: 989-991, 1996.
120. Song AU, Phillips TE, Edmond CV, et al. Success of preoperative imaging and unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Orolaryngol Head Neck Surg* 121: 393-397, 1999.
121. Bonjer HJ, Bruining HA, Pols HAP, et al. Intraoperative nuclear guidance in benign hyperparathyroidism and parathyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 24: 246-251, 1997.
122. Norman J. The technique of intraoperativenuclear mapping to facilitate minimally invasive parathyroidectomy. *Cancer Control* 4: 500-504, 1997.
123. Norman JG, Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: an endocrine surgeon's perspective. *J Nucl Med* 39: 24, 1998.
124. Tibblin S, Bondeson AG, Bondeson L, Ljunberg O. Surgical strategy in hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Am Surg* 200: 776-784, 2000.
125. Taillefer R. 99mTc sestamibi parathyroid scintigraphy. *Nuclear Medicine Annual* (Freeman L, ed). New York, Raven Pres, 51-79, 1995.
126. Dackiw APB, Susman JJ, Fritsche HA, et al. Relative contributions of Tc99m sestamibi scintigraphy, intraoperative gamma probe detection, and the rapid parathyroid hormone assay to the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch Surg* 136: 550-557, 2000.
127. Siegel A, Alvarado M, Barth JR, et al. Parameters in the prediction of the sensitivity of parathyroid scanning. *Clin Nuc Med* 31: 679-682, 2006.
128. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 35: 266-276, 2005.
129. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, et al. Parathyroid imaging with technetium-99m-Sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* 33: 313-318, 1992.
130. Wei JP, Burke GJ, Mansburger AR. Prospective evaluation of the efficacy of 99m technetium sestamibi and iodine 123 radionuclide imaging of abnormal parathyroid glands. *Surgery* 112: 1111-1117, 1992.
131. Casas AT, Burke GJ, Mansberg AR, Wei JP. Impact of technetium-sestamibi localization on operative time and success of operations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 60: 12-17, 1994.

132. Hindie E, Mellièrè D, Simon D, Perlemuter L, Galle P. Primary hyperparathyroidism: is technetium/iodine-123 subtraction scanning the best procedure to locate enlarged glands before surgery? *J Clin Endocrinol Metab* 80: 302-307, 1995.
133. Johnston B, Carroll MJ, Britton KE, Lowe DG, et al. The accuracy of parathyroid gland localization in primary hyperparathyroidism using sestamibi radionuclide imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 346-352, 1996.
134. Caixas A, Berna L, Hernandez A, Tebar FJ, et al. Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of technetium 99m-sestamibi scintigraphy. A fast and effective technique. *Clin Nucl Med* 25: 527-531, 2000.
135. Rubello D, Saladini G, Casara D. The role of scintigraphy with dual tracer and potassium perchlorate (Tc-99m-O₄&KClO₄/MIBI) in primary hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 26: 13-22, 2001.
136. Giordano A, Rubello D, Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 28: 1409-1420, 2001.
137. Schachter PP, Issa N, Shiminov M, Czerniak A, Lorberboym M. Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 139: 433-437, 2004.
138. David R. Farley. Technetium-99m 2-methoxyisobutyl isonitrile-scintigraphy: Preoperative and intraoperative guidance for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 28: 1207-1211, 2004.
139. Rubello D, Casara D, Pelizzo MR. Symposium on parathyroid localization: optimization of preoperative procedures. *Nucl Med Commun* 24: 133-140, 2003.
140. Bozkurt MF, Ugur O, Hamaloğlu E, ve ark. Optimization of the gamma probe-guided parathyroidectomy. *The American Surgeon* 69: 720-725, 2003.
141. Lorberboym M, Minski I, Macadziob S ve ark. Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nuc Med* 44: 904-908, 2003.
142. Rubello D, Al-Nahhas A, Mariani G, et al. Feasibility and long-term results of focused radioguided parathyroidectomy using a low 37 MBq (1 mCi) Tc 99m MIBI protocol. *Int Semin Surg Oncol* 15: 30, 2006.
143. McGreal G, Winter DC, Sookhai S, Evoy D, Ryan M, O' Sullivan GC, et al. Minimally invasive, radioguided surgery for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 8: 856-860, 2001.