

Primer Hiperparatiroidide Tc-99m MİBİ ile Yapılan Sintigrafik Görüntüleme Sonuçlarının İncelenmesi ve Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Association of Tc99m-MIBI Scintigraphy and Biochemical Parameters in Primary Hyperparathyroidism

¹Seda Turgut, ²Ezgi Başak Erdoğan

¹Bakırköy Dr. Said Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma

Hastalıkları Bölümü, ,
Bakırköy, İstanbul

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul

Özet

Yeni tanı primer hiperparatiroidili (PHPT) hastalarda Teknesyum-99m MIBI ile yapılan sintigrafik görüntüleme yöntemi ile klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiş, biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerin sintigrafik lezyon tespitindeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2012-2018 yılları arasında paratiroid sintigrafisi için başvurmuş 516 hiperparatiroidili hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. Hastalardan PHPT tanısı almış ve ilk defa paratiroidektomi uygulanmış 105 (94 kadın, 11 erkek) hasta dosyası çalışmaya dahil edilerek laboratuvar, ultrason (USG) ve klinik bulgular kaydedildi. Sintigrafik olarak paratiroid dokusu lokalize edilebilenler MIBI-pozitif (n=92) ve edilemeyenler MIBI-negatif (n=13) olarak iki grupta incelendi. USG ve sintigrafi yönteminin ve kombinasyonlarının duyarlılıkları ve tanısallığı değerlendirildi. MIBI-pozitif hastalarda kalsiyum değeri (11,48±0,75 mg/dl), MIBI-negatif olan gruba göre (11±0,68 mg/dl) anlamlı olarak yüksekti (p=0,047). USG'nin lezyon saptamadaki duyarlılığı %60,2, sintigrafinin %89,1 iken iki yöntemin kombinasyonunda duyarlılık %91,9 olarak saptandı. Sintigrafi tek başına kullanıldığında tanısallık %87,6 iken USG+sintigrafide %92 olarak saptandı. Paratiroid adenom boyutu ile PTH ve ALP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla, p<0,001 r=0,572; p=0,003 r=0,424). Çalışmamızda paratiroid sintigrafisinin kalsiyumun yüksek olduğu durumlarda bir paratiroid patolojisi tanımlamasının daha olası olduğu ve PTH düzeyi arttıkça adenom boyutunun arttığı gösterilmiştir. PHPT'de preoperatif lokalizasyon için sintigrafi USG'den çok daha etkili olmakla beraber USG ile kombinasyonu sintigrafinin etkinliğine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: paratiroid adenom, primer hiperparatiroidi, sestamibi sintigrafisi

Abstract

It was aimed to evaluate the relationship between clinical, laboratory, and histopathological findings with the scintigraphy performed with Technetium-99m MIBI in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). 516 patients who applied for parathyroid scintigraphy between 2012-2018 were retrospectively scanned. Files of 105(94 female, 11 male) patients, which were diagnosed as PHPT, were included in the study and laboratory, ultrasonography (USG), and findings were recorded. The scintigraphically parathyroid tissues that can be localized were examined in two groups as MIBI-positive(n=92) and those that could not be MIBI-negative (n=13). Sensitivity and diagnostic accuracy of USG and scintigraphy and combinations were evaluated. The calcium value (11.48±0.75 mg/dl) in MIBI-positive group was higher than MIBI-negative group (11±0.68 mg/dl) (p=0.047). While the sensitivity of USG in lesion detection was 60.2%, and scintigraphy was 89.1%, the sensitivity in the combination of the those was 91.9%. Diagnostic acuity of scintigraphy was 87.6%, USG+scintigraphy was 92%. A positive correlation was found between parathyroid adenoma size and PTH and ALP (p<0.001 r=0.572; p=0.003 r=0.424, respectively). Parathyroid scintigraphy is more likely to define a parathyroid pathology when calcium is high, and the adenoma size increases consistent with increasing PTH. Although scintigraphy is much more effective than USG for preoperative localization in PHPT, its combination with USG contributes to the localization of PHPT.

Keywords: parathyroid adenoma, primary hyperparathyroidism, sestamibi scintigraphy

Correspondence:

Seda TURGUT - Bakırköy Dr. Said Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Bakırköy, İstanbul
e-mail: seda.dr@gmail.com
gokcen3@hotmail.com

Received 31.08.2020 Accepted 02.11.2020 Online published 04.11.2020

Cite this article as:
Turgut S, Erdoğan EB, Association of Tc99m-MIBI Scintigraphy and Biochemical Parameters in Primary Hyperparathyroidism
Osmangazi Journal of Medicine, 2021 Doi: 10.20515 /otd.787841

1. Giriş

Paratiroid hormonunun (PTH) otonom olarak aşırı üretiminin neden olduğu primer hiperparatiroidizm (PHPT) sık rastlanan endokrin bozukluklardan biridir. Serum kalsiyum ölçümlerinin rutin olarak yapılmaya başlanmasıyla çoğunlukla asemptomatik seyreden PHPT insidansında belirgin bir artış izlenmiş olup, bu artışa kemik yoğunluk ölçümü ve taramalarının yaygınlaşması da katkı sağlamıştır (1, 2). Günümüzde PHPT insidansı yıllık yaklaşık her 100.000 kişide 50 vaka olarak belirlenmiştir (3). PHPT'de vakaların yaklaşık %85-90'ını solid paratiroid adenomu oluştururken, %6'sını paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünü çoklu paratiroid adenomu, %1'ini paratiroid karsinomlar ve nadir bir kısmını da ektopik yerleşimli adenomlar oluşturmaktadır (4). PHPT her yaşta olabilir ancak vakaların büyük kısmını 50-65 yaş arası hastalar oluşturmaktadır. Kadınlar muhtemelen menopoz sonrası artan kemik rezorpsiyonunun paratiroid bez hiperaktivitesini maskeleyememesi nedeniyle erkeklerden 2 kat daha fazla etkilenmektedir (1, 3). Semptomatik paratiroid adenomu için paratiroidektomi standart tedavi şeklidir ve etkili bir cerrahi ile kırık veya böbrek taşı gibi komplikasyonların riski azaltılabileceğinden cerrahi tedavi endikasyonlarını taşıyan asemptomatik hastalar için de sıklıkla tavsiye edilir (5).

Yeni tanı primer hiperparatiroidi hastalarında lezyon yeri belirlenmesinde paratiroid sintigrafisi yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasötik Teknesyum-99m metoksiizobutilizonitril'dir (Tc99m-MIBI). Adenom cerrahisinde, günümüzde kullanılan minimal invaziv paratiroidektomi prosedüründe, cerrahın lezyonu lokalize etmesine yardımcı olarak, işlemin süresini kısaltması ve/veya kapsamını azaltması mümkün olmaktadır. Ayrıca, operasyon öyküsü olan, kalıcı ya da nüks hiperparatiroidi vakalarında intraoperatif gama prob uygulaması ile, teknik olarak daha zor olan mükerrer cerrahi işlemlerde lokalizasyon tespiti açısından önemli kolaylık sağlamaktadır (6). Yöntemin temelinde, mitokondriden zengin paratiroid adenom hücrelerinin, normal paratiroid dokusuna

oranla, oldukça yüksek düzeyde Tc99m-MIBI alımı göstermesi prensibi yatmaktadır (7). Tc99m-MIBI normal tiroid dokusunda da tutulur; ancak hiperfonksiyone paratiroid dokusuna göre, tiroid dokusundan ve normal paratiroid dokusundan atılımı daha hızlıdır. Planar dual faz, SPECT/BT ve perteknetat çıkarma görüntülerinin birlikte değerlendirilmesi tetkikin duyarlılığını arttırmaktadır. Genel olarak, 500 mg'dan büyük paratiroid adenomları sintigrafik olarak tespit edilebilir. Paratiroid hiperplazisinde, Tc99m-MIBI atılımı adenoma göre daha hızlıdır ve duyarlılığı adenomlardan daha düşük olmakla beraber hiperplazik paratiroid bezi sintigrafik olarak tespit edilebilir (8).

Günümüzde giderek saptanma sıklığı artan ve önemli morbiditelere yol açan PHPT'nin etkin tedavisi için lokalizasyon çalışmalarını destekleyecek bulguların önemi göz önüne alınarak, bu çalışmada yeni tanı konmuş PHPT hastalarında Tc99m-MIBI-SPECT/BT (Tc99m-MIBI-Single Photon Emission Computed Tomography/Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme yöntemi ile klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişkinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Yöntemler

Bu çalışmada 2012-2018 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi nükleer tıp anabilim dalına paratiroid sintigrafisi istemi ile başvurmuş 516 hasta dosyası lokal etik kurul onayı alınarak retrospektif tarandı. Bu hastalardan PHPT tanısı almış ve ilk defa paratiroidektomi uygulanmış olan 105 (94 kadın, 11 erkek) hasta dosyası çalışmaya dahil edildi. Hastaların cerrahi endikasyonları için uluslararası paratiroid çalışma grubunun yayımlanan ve güncellenen kılavuzları göz önünde bulunduruldu (5, 9, 10).

Tc99m-MIBI-SPECT/BT sintigrafisi ile paratiroid dokusu lokalize edilebilen olgular MIBI-pozitif (n=92) ve edilemeyenler MIBI-negatif (n=13) olarak tüm hastalar iki gruba ayrıldı ve klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular açısından karşılaştırıldı.

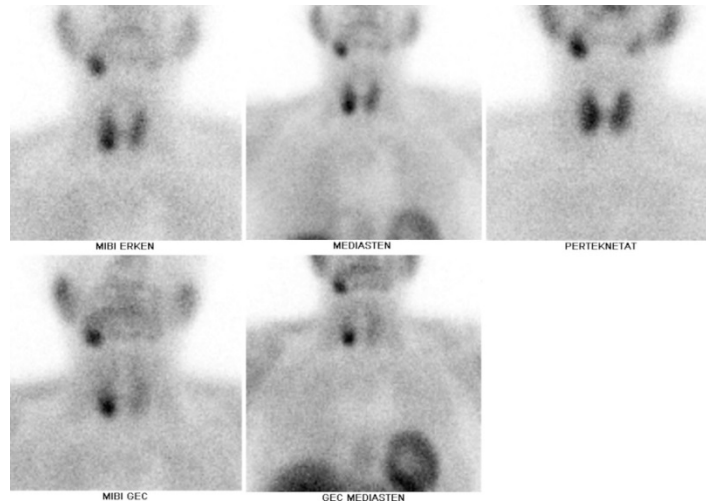
Tc99m-MIBI Sintigrafisi ve Ultrasonografi

Tüm hastalara 15-20 mCi (555-740 MBq) Tc99m-MIBI intravenöz olarak enjekte edildikten yaklaşık 15 dakika sonra anterior pozisyonda, boyun ve mediasten bölgeleri görüntü alanına girecek şekilde erken faz planar görüntüleme yapıldı. Bunun ardından, baş-boyun-toraks bölgesini içerecek şekilde, SPECT yöntemi ile üç boyutlu kesitsel tomografik görüntüler ve aynı pozisyonda düşük dozda BT (bilgisayarlı tomografi) görüntüleri elde edilerek, SPECT ve BT görüntüleri iş istasyonunda manüel olarak füzyon edildi (Siemens, Syngo). Enjeksiyondan yaklaşık 120 dakika sonra boyun-mediasten bölgesi geç faz planar görüntüleme yapıldı (dual-faz görüntüleme). Ek olarak, her hastaya tiroid sintigrafisi çekildi; 5-8 mCi intravenöz Teknesyum-99m-perteknetat (Tc-99m-perteknetat) verildikten 10 dk sonra boyun bölgesinden planar görüntü alındı. Tüm sintigrafik görüntülemeler, Siemens Symbia çift başlı gama kamera ile elde edilirken, BT görüntüleme için Siemens Biograph 16 PET-BT cihazı kullanıldı.

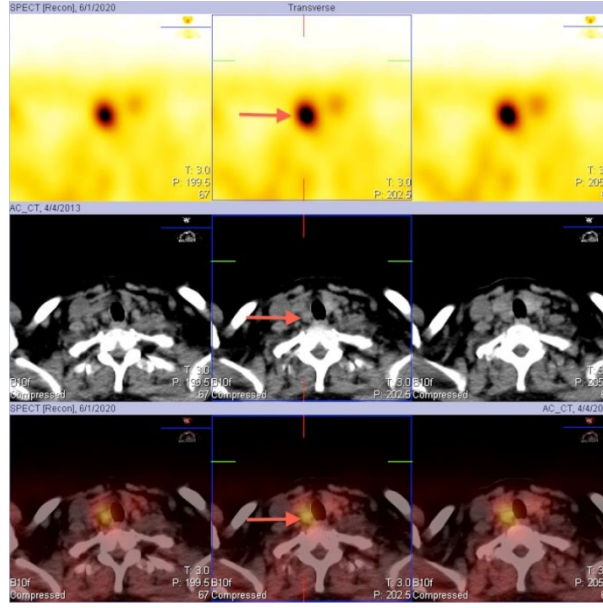
Görüntülerin yorumlanmasında; erken-geç faz Tc99m-MIBI planar ve SPECT görüntüleri, BT ve SPECT-BT füzyon görüntüleri, Tc-99m-perteknetat görüntüsü her hasta için değerlendirildi. Görsel değerlendirmenin yanı

sıra, yazılımsal olarak MIBI-perteknetat çıkarma işlemi yapıldı. Tiroid dokusundan daha fazla olan, geç fazda retansiyon gösteren, eşlik eden BT füzyon görüntüsünde lezyon karşılığı izlenen görsel olarak geri plan aktivitesinin üzerinde olan, fokal asimetric aktivite tutulum odakları gözlemlendiğinde, olgu "lezyon pozitif" olarak tanımlandı. Planar ve SPECT-BT görüntüleri ile hiperfonksiyone paratiroid dokusu lokalize edilebilen hastalarda odaklar, sağ üst, sağ alt, sol üst, sol alt, orta hat ve ektopik yerleşim olarak lokalize edilerek gruplandı. Ayrıca sintigrafik bulguları pozitif olan olgularda, odaklar lezyon sayısına göre de değerlendirildi. Buna göre unifokal, multifokal, multisentrik ve ektopik yerleşimli olarak tanımlandı (11). Şekil 1 ve 2, hiperparatiroidi ile başvuran paratiroid adenomu saptanan 70 yaşında kadın hastada Tc99m-MIBI planar sintigrafisi + SPECT-BT görüntüleri sunulmuştur.

Sintigrafik görüntüleme öncesinde mevcut olan ultrasonografik rapor bilgileri retrospektif olarak taranarak, lezyon pozitifliği, sayısı, boyutu ve lokalizasyonu kaydedildi. Daha sonra bu bulgular, sintigrafi sonuçları ve diğer klinik-laboratuvar parametreler ile karşılaştırıldı.



Şekil 1. Planar Tc-99m MIBI ve perteknetat görüntüleri izlenmektedir. Üst sırada erken boyun-mediasten Tc-99m MIBI ve perteknetat görüntüleri ile, alt sırada geç boyun-mediasten Tc-99m MIBI görüntüleri sunulmuştur. Tiroid glandı sağ lob alt pol inferiorunda paratiroid adenomu lehine değerlendirilen fokal artmış aktivite tutulumu izlenmiştir.



Şekil 2. Resim 1’de sunulan hastanın SPECT-BT görüntüleri izlenmektedir. Üst sırada SPECT, orta sırada BT ve alt sırada SPECT-BT füzyon görüntüleri izlenmektedir. Planar görüntüler ile uyumlu olarak, BT kesitlerinde tiroid glandı sağ lob alt pol inferior komşuluğunda izlenen nodüler lezyonda fokal yoğun aktivite tutulumu gözlenmiş ve paratiroid adenomu ile uyumlu bulunmuştur. Cerrahi sonrası histopatolojik olarak adenom doğrulanmıştır.

Cerrahi Prosedür

Tüm işlemler genel anestezi altında yapıldı. Adenomun ameliyat öncesi USG ve Tc99m-MIBI’de belirtilen lokalizasyonuna uygun olarak cilt üzerine yaklaşık 2-3 cm’lik enine bir insizyon hattı yerleştirilerek operasyona başlandı. Soliter paratiroid adenomu ve ek tiroid patolojisi olmayan hastalar minimal invaziv paratiroidektomi ile opere edildi. Eşlik eden tiroid hastalıkları için endikasyon varsa veya hastalık çok odaklı ise tiroidektomi ve daha geniş boyun eksplorasyonu yapıldı. Operasyonun başarısında intraoperatif PTH düzeylerinin ölçülmesi ve intraoperatif alınan örneğin frozen inceleme sonucu paratiroid dokusu olarak belirlenmesi göz önünde bulunduruldu (12).

Laboratuvar ve Patoloji

Paratiroidektomiden önce yapılmış olan laboratuvar analizlerinden kalsiyum (8,4-10,2 mg/dl), fosfor (2,3-4,7 mg/dl), PTH (15-68,3 pg/ml), D vitamini (20-70 ng/ml), 24 saatlik idrar kalsiyumu (mg/24s) ölçümleri kaydedildi. Nefrolitiazis, hastaların öyküsü veya mevcut görüntüleme verileri taranarak tespit edildi. Hastaların kemik mineral dansitometresi (KMD), L1 – L4 omurga,

femur ve önkolda dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA, Discovery-W; Hologic, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak ölçüldü ve herhangi bir alanda T skoru < -2,5 olanlar osteoporotik olarak kabul edildi.

Operasyon sonrasında spesmenler patolojik olarak incelendi ve bulgular adenom, hiperplazi ve paratiroid dokusu olarak raporlandı. Maksimum lezyon çapı adenom boyutu olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS statistics 20.0 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken dağılıma göre tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, median, minimum-maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin değerlendirilmesinde yine değişkenlerin dağılımına göre 2 grup arası karşılaştırmalarda Student T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmalarında Ki-kare testi, veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Ek olarak, sintigrafi

pozitifliğini predikte edebilecek değerlerin saptanması için ROC ve regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi <0,05 olarak belirlendi.

USG ve ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisinin duyarlılığı ve tanısal doğruluk değeri, cerrahi patolojiyi her iki yöntem için de referans olarak kabul ederek hesaplandı. USG ve sintigrafi için lezyon saptanan taraf veya kadranda intraoperatif tek adenom saptanması, sintigrafi veya USG'de çoklu bezle ilgili bulgu saptanan ve aynı lokalizasyonlarda intraoperatif doğrulanan çoklu bez hastalığı olması doğru pozitif (DP) olarak kabul edildi. Cerrahi ve histopatolojik incelemede normal olduğu teyit edilen bir paratiroid bezinde görüntüleme bulgusu olmaması da doğru negatif (DN) olarak sınıflandırıldı. Preoperatif görüntülemelerle farklı lokalizasyonlarda lezyon tanımlandığında veya görüntülemelerde tek odak belirlenmesine rağmen, cerrahi sonucu çoklu bez hastalığı saptandığında ise vakalar yanlış pozitif (YP) olarak kabul edildi. Cerrahi olarak tekli veya çoklu bez hastalığı için görüntüleme bulgusu olmaması yanlış negatif (YN) olarak değerlendirildi. Hesaplamalarda; duyarlılık için DP / (DP + DN); ve tanısal doğruluk için (DP + DN) / (DP + DN + YP + YN) formülleri kullanıldı.

3. Bulgular

Çalışmaya katılan 105 (94 kadın / 11 erkek) hastanın yaş ortalaması 55,45 ± 12,86 yıl saptandı. Hastalar MIBI-pozitif (n=92) ve MIBI-negatif (n=13) olarak iki gruba ayrıldı, gruplara göre demografik özellikler ve biyokimyasal sonuçlar Tablo 1'de özetlendi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmada erkeklerde kalsiyum düzeyi (12,02 ± 1,06 mg/dl) kadınlara göre (11,37 ± 0,68 mg/dl) anlamlı olarak yüksek saptanırken (p=0,029), fosfor düzeyi erkeklerde (2,11 ± 0,37 mg/dl) kadınlara göre (2,60 ± 0,67 mg/dl) anlamlı olarak düşük saptandı. Ancak PTH ve D vitamini açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

MIBI-pozitif olanlarda kalsiyum değeri (11,48 ± 0,75 mg/dl), MIBI-negatif olan gruba göre (11 ± 0,68 mg/dl) anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,047). Diğer bulgularda anlamlı bir farklılık izlenmedi. MIBI pozitif olan grupta %4,4 (n=4) hastada kalsiyum düzeyleri normal saptanırken, MIBI-negatif grupta %15,4 (n=2) hastada kalsiyum düzeyi normal saptandı, geriye kalan hastaların hepsinde hiperkalsemi tespit edildi. Adenom boyutu MIBI-pozitif olgularda median 16 (8-37) mm saptanırken MIBI-negatif olgularda Median 14 (9-25) mm saptandı (p>0,05). Gruplar arası cerrahi lokalizasyon bulgularının dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler ile preoperatif biyokimyasal bulguların gruplara göre karşılaştırılması

	MIBI-pozitif (n= 92)	MIBI-negatif (n= 13)	p
Yaş (yıl)	55,23 ± 12,64	57 ± 14,76	N.S
Cinsiyet (n) (Kadın/Erkek)	83/9	11/2	N.S
Kalsiyum (mg/dl)	11,48 ± 0,75	11 ± 0,68	0,047
Fosfor (mg/dl)	2,51 ± 0,65	2,72 ± 0,71	N.S
Kalsiyum / Fosfor	4,90 ± 1,51	4,32 ± 1,08	N.S
PTH* (pg/ml)	230 (81,5 – 798)	185 (112 – 287)	N.S
D vitamini (ng/ml)	23,04 ± 19,87	18,3 ± 14,66	N.S
ALP* (U/L)	91 (22 – 867)	88 (52 – 180)	N.S
İdrar kalsiyumu*(mg/24s)	349 (39 – 855)	262 (50,7 – 655)	N.S
Nefrolitiazis n (%)	17 (18,7)	3 (21,4)	N.S
Osteoporoz (n) (var/yok)	7/15	1/5	N.A
Patoloji n, (%)			
Adenom	78 (84,7)	11 (84,6)	N.A
Hiperplazi	4 (4,4)	0 (0)	

Paratiroid Dokusu	10 (10,9)	2 (15,4)
Numerik değişkenler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.		
*Median (minimum – maksimum) olarak verilmiştir.		
PTH: Parathormon, ALP: Alkalen Fosfataz, N.S: no significance N.A: not available		

Tablo 2. Cerrahi lokalizasyon bulgularının gruplara göre dağılımı

		MIBI-pozitif (n= 92)	MIBI-negatif (n= 13)
Multisentrik Hastalık (n)		2	1
Ektopik Paratiroid Adenomu (n)		5	0
Tek Adenom Lokasyonu			
Sağ (n=47)	Üst	2	0
	Orta	8	1
	Alt	32	4
Sol (n=47)	Üst	9	0
	Orta	4	1
	Alt	30	3

Tablo 3. Görüntüleme yöntemlerinin preoperatif lokalizasyon duyarlılığı ve tanısal keskinliği

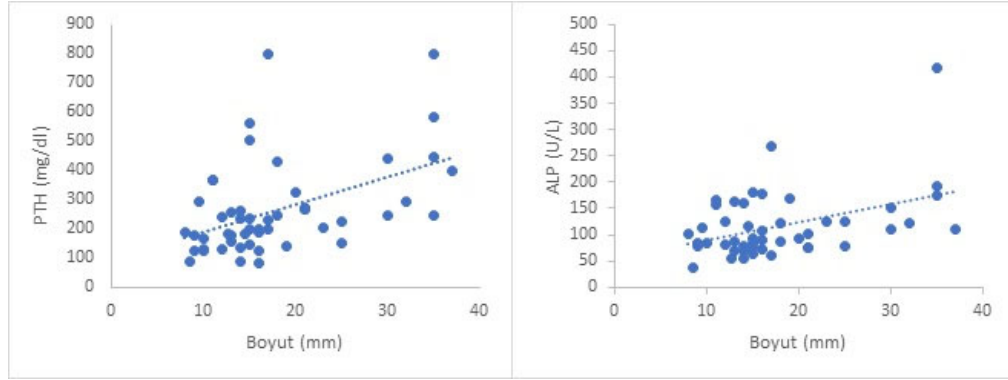
	USG (n=75)	Sintigrafi (n=105)	USG ve Sintigrafi (n=75)
DP	44	90	68
DN	1	2	1
YP	1	2	0
YN	29	11	6
Duyarlılık (%)	60,2	89,1	91,9
Tanısal Doğruluk (%)	60	87,6	92
DP: Doğru Pozitif, DN: Doğru Negatif, YP: Yanlış Pozitif, YN: Yanlış Negatif, USG: Ultrasonografi			

USG ile yapılan değerlendirmede MIBI-negatif 13 olgunun 8'inde sintigrafiye benzer şekilde adenom saptanamadı. Kalan 5 olgunun 1'inde USG incelemeye ulaşılamadı. Dört olguda ultrasonografide, cerrahi sonrası tespit edilen adenom bölgesi ile uyumlu şüpheli nodüller lezyon tanımlanmıştı. USG'nin lezyon saptamadaki duyarlılığı %60,2, sintigrafinin %89,1 iken iki yöntemin kombine kullanılmasında duyarlılık %91,9 olarak saptandı. Tanısal doğruluğuna bakıldığında sintigrafinin tek başına kullanımında %87,6 iken USG ve sintigrafi

kombinasyonunda tanısal doğruluk %92 olarak saptandı (Tablo 3).

Yapılan korelasyon analizlerinde paratiroid adenom boyutu ile PTH ve ALP arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla, $p < 0,001$ $r = 0,572$; $p = 0,003$ $r = 0,424$) (Şekil 1).

Çalışmada sintigrafi sonucunu predikte edebilecek PTH, kalsiyum, fosfor, kalsiyum/fosfor oranı ve olası eşik değerleri tespiti için ROC ve regresyon analizleri yapıldı ancak anlamlı sonuç tespit edilemedi.



Şekil 3. Paratiroid adenom boyutu ile PTH ve ALP arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla, $p < 0,001$ $r = 0,572$; $p = 0,003$ $r = 0,424$).

4. Tartışma

Bu çalışmada yeni tanı konmuş PHPT hastalarında Tc99m-MIBI paratiroid sintigrafisinin klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla ilişkisi incelenmiş ve sintigrafisi pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre kalsiyum değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, görüntüleme yöntemlerinden 99mTc-MIBI'nin USG'den çok daha duyarlı bir yöntem olduğu ancak bu iki yöntemin kombine kullanılmasının lezyon tespitindeki duyarlılığı ve tanı keskinliğini artırdığı ve adenom çapıyla PTH ve ALP'nin pozitif yönde anlamlı korele olduğu gösterilmiştir.

Paratiroid adenomunun tanısında Tc99m-MIBI paratiroid sintigrafisinin lezyonun saptanmasında kullanılan en yaygın ve etkili yöntemlerden biridir. Bir meta-analizde, PHPT taramasında Tc99m-MIBI'nin birleştirilmiş duyarlılığının % 90 olduğu bildirilmiştir (13). Aygün ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada USG duyarlılığı %56, sintigrafinin %85 gösterilirken USG + sintigrafinin duyarlılığı %89 olarak bildirilmiştir (14). Bir diğer çalışmada Tc99m-MIBI-SPECT/BT'nin paratiroid lezyon belirlenmesinde USG ile karşılaştırıldığında daha iyi duyarlılığa (% 91,5'e karşı % 88,1) ve tanısal kesinliğe (% 90'a karşı % 86,6) sahip olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamız da USG ile duyarlılık %60,2, benzer şekilde Tc99m-MIBI-SPECT/BT %89,1 ve USG + sintigrafi %91,9 olarak tespit edilmiştir. Tanıda keskinlik ise

uyumlu olarak USG'de %60, Tc99m-MIBI-SPECT/BT'de %87,6, USG + sintigrafide %92 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki duyarlılık ve tanısal keskinlik sonuçları Tc99m-MIBI-SPECT/BT ve kombine yöntemlerde literatür ile uyumlu iken USG duyarlılık ve tanısal keskinliği literatür değerleri ile çelişebilmektedir. Bunun da öncelikli nedenlerinin USG'nin operatör bağımlı bir işlem olması, tecrübenin sonuçlarla direkt ilişkili olması ve üniversite hastanemizde USG işleminin eğitim almakta olan daha az tecrübeli radyologlar tarafından da yapılabiliyor olması gösterilebilir. Ayrıca USG sonuçlarının yine ülkemizde yapılan bir çalışmayla benzerlik göstermesinin ülkemizde USG'ye ayrılabilen sürelerin diğer ülkelere göre daha kısıtlı olması ile de ilgili olabileceği düşünülmüştür (14).

Paratiroid sintigrafisi ve adenom boyutu, ağırlığı ve volümü ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan birinde maksimum tümör boyutu 1,03 cm altı adenomların %82,85 oranında sintigrafide gösterilemediği belirtilmiştir (16). Ciappuccini ve ark. yaptığı bir çalışmada da adenom boyutunun hem sintigrafi pozitifliğinde katkı sağladığı hem de PTH ve kalsiyum düzeyiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da adenom boyutu MIBI-pozitif olan grupta yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel bir anlama ulaşmamıştır. Ancak bahsi geçen çalışmaya benzer şekilde adenom boyutu ile

PTH arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Adenomların lokalizasyonları arasında ise anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Kalsiyum değerleri de paratiroid sintigrafisinde prediktif belirteç olarak tartışılmış ve çeşitli çalışmalarda hem kalsiyum yüksekliği ile sintigrafi pozitifliği arasında ilişki gösterilmiş hem de sintigrafik pozitifliği predikte eden bazı kalsiyum eşik değerleri öne sürülmüştür. Parikshak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kalsiyum düzeyi 11,3 mg/dl altındaki hastalarda %60 sintigrafi pozitifliği saptanırken, kalsiyum düzeyi 11,3'ün üzerinde olan hastalarda %95 sintigrafi pozitifliği saptanmıştır (18). Başka bir çalışmada da hem kalsiyum hem de PTH yüksekliğinin adenom fonksiyonelliğini gösterdiği ve böylece adenomunun tanımlanması ve lokalize edilmesinin bu hastalarda daha muhtemel olduğu gösterilmiştir (19). Literatüre uyumlu olarak bizim çalışmamızda da MIBI-pozitif olan grupta kalsiyum değerleri MIBI-negatif gruba göre anlamlı yüksek bulunmuş ancak herhangi bir eşik değeri saptanamamıştır.

Kalsiyum ve PTH dışı parametrelerin de PHPT'de önemi ve sintigrafik görüntülemeye olası etkileri araştırılmıştır. Kreatinin klerensi, idrar kalsiyumu, fosfor, D vitamini ve ALP çeşitli çalışmalarda incelenmiş özellikle tek başlarına belirgin etkileri gösterilemese de tüm faktörler göz önüne alınarak belirlenen şiddetli hastalıkta sintigrafi daha çok pozitif saptanmış, bu durum da paratiroid sintigrafisinin fonksiyonel hastalığı gösterebilme etkisi ile ilişkilendirilmiştir (20-22). ALP'nin PHPT'deki yeri daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olup yerleşik hastalık ve özellikle osteoblastik aktivitenin PTH tarafından uyarılmasıyla salınımının arttığı bildirilmiştir (23, 24). Ancak paratiroid adenomlarının hiperfonksiyonu ile boyutu arasında kesin bir ilişki bilinmemektedir. Lo ve ark. yaptığı bir prospektif çalışmada kalsiyum, PTH, idrar kalsiyum ve ALP ile paratiroid sintigrafi veya USG'deki bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (25). Benzer şekilde Hwang-Bo ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada da biyokimyasal parametreler ile adenom volümü arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (26). Bizim

çalışmamızda da ALP ile adenom boyutu arasında anlamlı korelasyon saptanmış ancak bu belirteçlerin PHPT lokalizasyonundaki rolünün anlaşılması için yapılacak büyük gruplu ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda De Lucia ve ark. ve M. Cordes ve ark. çalışmalarına benzer şekilde PHPT olan erkeklerde kalsiyum düzeyinin kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. De.Lucia ve ark. tarafından yapılan çalışmada cinsiyetler arası PTH düzeyleri arasında da anlamlı fark bulunurken M.Cordes ve ark. böyle bir fark saptanmamıştır (27, 28). Bizim çalışmamızda ise ek olarak fosfor düzeyinin de erkeklerde kadınlara göre anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir. Bu farkların nedeninin anlaşılması, takip ve tedavideki rolünün belirlenmesi için PHPT'nin kemik ve böbrek üzerindeki olası farklı etkilerinin etnik ve cinsiyetler açısından araştırılması gerekmektedir.

Paratiroid adenomunun tespitinde, SPECT/BT görüntülemenin, standart planar görüntüleme modalitesine eklenmesinin, tek başına yapılan planar sintigrafiden daha iyi sonuçlar sağladığı kanıtlanmış olmakla beraber, SPECT/BT ile bile vakaların %30'unda hiperfonksiyone paratiroid dokusu tespit edilememektedir (17). Bu nedenle Tc-99m MIBI sintigrafisi ve ultrasonografi adenom tespitinde başarısız olduğunda, daha etkili bir görüntüleme tekniği geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. PET'in SPECT görüntülemeye kıyasla daha yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüğü, daha küçük patolojik bezlerin saptanmasına olanak tanıyacağından, C-11 metiyonin, F-18 DOPA, F-18 FET veya F-18 FDG gibi çeşitli PET radyofarmasetikleri bu alanda kullanılmıştır. Ancak son yıllarda özellikle F-18 işaretli kolin (F-18 FCH) PET/BT paratiroid adenomlarının tespitinde literatürde öne çıkmaktadır (29). Görüntülemenin temelinde, adenomda artan hücre proliferasyonu/metabolizması nedeniyle, fosfatidilkolin adı verilen büyük bir membran fosfolipidi oluşturmak üzere, kolin kinaz ile fosforilasyon yoluyla kolin alımının artması prensibi yatmaktadır. Kolin kinaz aktivitesinin artması, artmış kolin alımına yol

açar. Bu mekanizma nedeniyle, F-18 FCH ile paratiroid adenomunun değerlendirilmesi için bir kolin analogu kullanılır (30). Paratiroid adenomlarının lokalize edilmesinde, F-18 kolin PET/BT'nin, Tc-99m MIBI sintigrafisine göre daha üstün olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (31).

Bu çalışmanın tek bir kurumda yapılan retrospektif bir çalışma olması ve nispeten az sayıda hastaya ulaşılmış olması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Ayrıca her hastanın kemik ölçüm değerlerine ve nefrolitiazis öyküsüne ulaşılamamış bu nedenle elde edilebilen veriler sadece demografik olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ, 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015;73:1-7.
2. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2006;21:171-7.
3. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98:1122-9.
4. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;132:359-72.
5. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28:1-19.
6. Sullivan DP, Scharf SC, Komisar A. Intraoperative gamma probe localization of parathyroid adenomas. *The Laryngoscope*. 2001;111:912-7.
7. Wojtczak B, Syrycka J, Kaliszewski K, Rudnicki J, Bolanowski M, Barczynski M. Surgical implications of recent modalities for parathyroid imaging. *Gland surgery*. 2020;9:S86-S94.
8. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, et al. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *Journal of nuclear medicine technology*. 2012;40:111-8.
9. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Annals of internal medicine*. 1991;114:593-7.
10. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99:3561-9.
11. Hindie E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Urena P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36:1201-16.

5. Sonuç

Çalışmamız MIBI-pozitif PHPT'li hastalarda kalsiyum değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu yani Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisinin kalsiyum yükseldiği durumlarda bir paratiroid patolojisi tanımlamasının daha çok mümkün olduğunu ve maksimum adenom boyutu ile PTH'nın korele olduğunu göstermiştir. PHPT'de preoperatif lokalizasyon için sintigrafi operatör bağımlı USG'den daha etkili olmakla beraber USG ile kombinasyonu sintigrafinin etkinliğine katkı sağlamaktadır. PHPT'in fonksiyonel olarak değerlendirmesinde paratiroid sintigrafisi için etkinliğin ve olası prediktif laboratuvar değerlerinin belirlenmesinde daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

12. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *Jama surgery*. 2016;151:959-68.
13. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2015;36:363-75.
14. Aygün N İA, Uludağ M. Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Preoperatif Ultrasonografi ve Sintigrafinin İlk Görüntüleme Patolojik Bezin Lokalizasyonunda Etkinliği. *The Medical Bulletin Of Sıslı Etfal Hospital*. 2019;4:379-84.
15. Çolakoğlu B AD. Diagnostic Value of Ultrasound and Tc-99m MIBI scintigraphy and SPECT/CT for Pre-operative Localization of Parathyroid Adenoma in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Single-Center Comparative Study. *Jarem*. 2019;3:115-20.
16. Qiu ZL, Wu B, Shen CT, Zhu RS, Luo QY. Dual-phase(99m)Tc-MIBIscintigraphywithdelayed neck and thorax SPECT/CT and bone scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: correlation with clinical or pathological variables. *Annals of nuclear medicine*. 2014;28:725-35.
17. Ciappuccini R, Morera J, Pascal P, Rame JP, Heutte N, Aide N, et al. Dual-phase 99mTc sestamibi scintigraphy with neck and thorax SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: a single-institution experience. *Clinical nuclear medicine*. 2012;37:223-8.
18. Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF, Talpos GB. Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *The American surgeon*. 2003;69:393-8; discussion 9.
19. Mshelia DS, Hatutale AN, Mokgoro NP, Nchabaleng ME, Buscombe JR, Sathekge MM. Correlation between serum calcium levels and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *Clinical physiology and functional imaging*. 2012;32:19-24.
20. Im HJ, Lee IK, Paeng JC, Lee KE, Cheon GJ, Kang KW, et al. Functional evaluation of parathyroid adenoma using 99mTc-MIBI parathyroid SPECT/CT: correlation with functional markers and disease severity. *Nuclear medicine communications*. 2014;35:649-54.
21. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *The New England journal of medicine*. 1999;341:1249-55.
22. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Koike E, Murakami T, et al. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: seasonal changes and effect on clinical presentation. *World journal of surgery*. 2002;26:937-41.
23. Einollahi B TM, Motalebi M, Ramezani-Binabaj M. Normal alkaline phosphatase level in a patient with primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma. *Journal of parathyroid disease*. 2014;1:47-50.
24. Fogelman I, Bessent RG, Beastall G, Boyle IT. Estimation of skeletal involvement in primary hyperparathyroidism. Use of 24-hour whole-body retention of technetium-99m diphosphate. *Annals of internal medicine*. 1980;92:65-7.
25. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *American journal of surgery*. 2007;193:155-9.
26. Hwang-Bo Y, Kim JH, An JH, Hong ES, Ohn JH, Kim EK, et al. Association of the Parathyroid Adenoma Volume and the Biochemical Parameters in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab*. 2011;26:62-6.
27. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36:123-6.
28. Cordes M, Dworak O, Papadopoulos T, Coerper S, Kuwert T. MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas: correlation with biochemical and histological markers. *Endocrine research*. 2018;43:141-8.
29. Prabhu M, Damle NA. Fluorocholine PET Imaging of Parathyroid Disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2018;22:535-41.
30. Taywade SK, Damle NA, Behera A, Devasenathipathy K, Bal C, Tripathi M, et al. Comparison of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Four-dimensional Computed Tomography in the Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas-initial Results. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017;21:399-403.
31. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016;401:925-35.

27. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36:123-6.
28. Cordes M, Dworak O, Papadopoulos T, Coerper S, Kuwert T. MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas: correlation with biochemical and histological markers. *Endocrine research*. 2018;43:141-8.
29. Prabhu M, Damle NA. Fluorocholine PET Imaging of Parathyroid Disease. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2018;22:535-41.
30. Taywade SK, Damle NA, Behera A, Devasenathipathy K, Bal C, Tripathi M, et al. Comparison of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Four-dimensional Computed Tomography in the Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas-initial Results. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017;21:399-403.
31. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016;401:925-35.