

BÖLÜM 32

PARATIROID HASTALIKLARINDA NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ

Ferat KEPENEK¹

GİRİŞ

Paratiroid bezi endokrin sistemde kalsiyum metabolizmasını üzerinde önemli role sahip bir organdır. Paratiroid adenomu primer hiperparatiroidinin %80-85 inden sorumludur. Primer hiperparatiroidizm (PHPT) paratiroid bezlerinden otonom olarak artmış parathormon (PTH) salgısı nedeniyle gelişmektedir (1). Nükleer Tıp'ta kullanılan Paratiroid sintigrafisi paratiroid adenomlarını saptamada Ultrasonografi, BT ve MR gibi görüntüleme yöntemlerinden üstün olduğu kanıtlanmış en iyi görüntüleme yöntemidir (2). İki boyutlu olan planar paratiroid sintigrafisinin SPECT/CT ve PET/CT gibi üç boyutlu görüntüleme yöntemlerine evrilmesi paratiroid hastalıklarının tanısı açısından bir devrim niteliğindedir. Morfolojik ve fonksiyonel görüntülemeyi birleştiren bu yeni görüntüleme yöntemleri hem üç boyutlu bilgi sağlamakta hem de Bilgisayarlı Tomografi sayesinde deyim yerindeyse nokta atışıyla lezyonu saptamakta ve cerrahın en az zararı vererek rahat bir şekilde ameliyat etmesini sağlamaktadır.

Paratiroid Bezi Anatomisi Ve Embriyolojisi:

Paratiroid bezi ilk olarak Sir Richard Owen tarafından 1850 yılında tanımlanmıştır. 1880 yılında Ivar Sandström bezin varlığını anatomik ve histolojik olarak ortaya koymuş ve lokalizasyonundan dolayı bu beze "Paratiroid" adını vermiştir (3). Paratiroid bezleri yaklaşık 35-40 mg ağırlığında, ortalama 5x3 mm boyutlarında olup genellikle Tiroid bezinin arkasında ikisi üstte, ikisi altta olmak üzere 4 adettir (4).

Embriyolojik olarak üst paratiroid bezleri 4. brankiyal keseden, alt paratiroid bezleri ise 3. brankiyal keseden köken alır. Üst bezler tiroid medyan lobuna doğru yer değiştirirken alt bezler timüs ile beraber göç eder ve sonra timustan ayrılırlar ve tiroid alt lobunun yakınında yer alırlar. Ektopik adenomlar bu nedenle göç yollarında bulunur (5).

¹ Uzm. Dr., SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, feratkepenek@hotmail.com

Paratiroid Bezi Fizyolojisi:

Paratiroid bezlerinin temel fizyolojik görevi PTH salgılamak ve bu yolla hipokalsemiyi önlemektir. PTH 84 aminoasitten oluşan, 9500 Da ağırlığında, yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 dakika olan bir moleküldür. PTH sentezi ve salınımı temel olarak serum iyonize kalsiyum düzeyi ile kontrol edilir. Serum iyonize kalsiyum düzeyi azalınca PTH salınımı artar. PTH, kalsiyum seviyesinin hızlı kontrolünde merkezi rol oynar. Bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu üzerindeki koordine etkisi ile kalsiyumun ekstrasellüler sıvıya akışını hızlandırarak kan kalsiyum seviyesini arttırır (6).

Hiperparatiroidizm:

Hiperparatiroidizm (HPT) en yaygın üçüncü endokrin bozukluk olup kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen Paratiroid hormonunun yüksek veya uygunsuz şekilde salınımı ile karakterizedir. Hiperparatiroidizm primer sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 gruba ayrılır (7).

1. Primer Hiperparatiroidizm (PHPT):

Primer hiperparatiroidizm bir veya daha fazla aşırı PTH üreten hiperfonksiyone paratiroid bezinden kaynaklanır. Uzun bir dönem nefrolitiazis, kahverengi tümörler, osteitis fibrosa sistika ve kas atrofisi gibi belirtilerle başvuran hastalar olmasına rağmen son 40 yılda rutin serum kalsiyum ölçümlerinin ortaya çıkması nedeniyle hastaların % 80'i asemptomatik olarak tanımlanmıştır. Ancak birçok çalışma aslında nitelendirilmesi daha zor olan belirsiz belirtilere sahip hastalar olduğunu gösterdi. Biyokimyasal olarak PHPT tanısı almış hastalarda ameliyat ihtiyacını belirlemek için nöropsikolojik testler yapmanın ve değerlendirmenin bazı faydaları olduğunu belirten çalışmalar var. Yorgunluk, halsizlik, kemik ağrısı, depresyon, hafıza kaybı, azalmış konsantrasyon ve uykuya meyil bu spesifik olmayan semptomlardan bazılarıdır. Nefrolitiazis PHPT'nin en yaygın klinik bulgusudur ve hastalıkla gelen hastaların % 20'sinde görülür. Hiperkalsemi dikkate alınmadığı için bu hastalar genellikle PHPT teşhisi konmadan yıllar önce takip edilir. PHPT'li hastalarda kemik dansitometrisinde küçük değişiklikler kaydedilmiştir. Kemik bütünlüğü, osteopeni, osteoporoz ile sonuçlanan ve artan PTH nedeniyle yüksek kemik döngüsü ile değişir ve kırık riskini arttırır. Hipertansiyon, kapak kalsifikasyonları, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyovasküler hastalıklar dâhil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler durumlar PHPT ile ilişkilidir (8).

Etyoloji:

Hiperfonksiyonel paratiroid bezleri vakaların çoğunda soliter adenomlardır. Vakaların yaklaşık % 15-20'si multiglandüler hastalığın (MGD) neden olduğu, yani

çoklu adenomlar veya hiperplazi şeklinde olup paratiroid karsinomu vakaların % 1'inden azını oluşturur. PHPT vakalarının yaklaşık% 5'i çoklu endokrin neoplazi gibi kalıtsal sendromların bir parçası olarak ortaya çıkar (9).

Biyokimyasal Tanı:

Tanı, çoğu durumda asemptomatik hastalarda rutin kalsiyum ölçümü ile gerçekleşir. Plazma kalsiyum seviyeleri PTH tarafından hassas bir şekilde düzenlenir ve 8,5 ila 10,5 mg/dL arasında değişir. Kalsiyumun yaklaşık % 50'si kanda iyonize kalsiyum olarak serbestçe dolaşır ve % 40'ı çoğunlukla albumin olmak üzere proteine bağlıdır. Birkaç faktör bu bağlanmayı değiştirebilir ve dolayısıyla toplamı değiştirebilir. Serum kalsiyum seviyesi İdeal olarak, iyonize kalsiyum biyolojik etkisi açısından ölçülmelidir, ancak güvenilir olmayabilir. En önemli faktör, toplam kalsiyumu azaltan hipoalbuminemi ve hiperkalsemiyi maskeleyebilir. Serum toplam kalsiyum ölçüldüğünde, değerinin bilinmesi önemlidir (10). Albumin için Kalsiyum Düzeltmesi: Total kalsiyum Mg/dl + 0.8 x (4 - albumin g / dl). Genel olarak hastaların% 90'ı yüksek PTH'ye sahiptir (65 pg / mL'nin üzerinde) ve % 10'da seviyeler uygunsuz bir şekilde normal olacaktır (20 pg/mL'nin üzerinde) (11).

Klinik Tanı:

1: Semptomatik PHPT:

PHPT'de kemik ağrıları, kemik kırıkları, nefrolitiazis ve kas güçsüzlüğü yaygın semptomlar olup nadiren diabetes insipidus, dehidratasyon ve akut böbrek yetmezliği ve hatta komaya neden olabilir. PHPT'nin klinik belirtileri, kronik aşırı PTH salgılanmasından kaynaklanır ve bunun sonucunda birkaç organı etkilenir. Hastalığın kardiyovasküler, metabolik bozukluklar gibi belirtilerinin yanı sıra nöropsikiyatrik ve bilişsel bozukluklar, nöromusküler, romatolojik ve gastrointestinal belirtiler gibi atipik belirtileri de vardır (10). Semptomatik Primer hiperparatiroidizimin kesin tedavisi cerrahi olmasına rağmen konservatif gözlem veya tıbbi tedavi, seçilmiş hastalar için uygun olabilir (12).

2: Asemptomatik PHPT:

Hiperkalsemi veya PTH fazlalığı ile ilişkili spesifik semptomları veya belirtileri olmayan hiperparatiroidizm olarak tanımlanan bir durumdur. Asemptomatik PHPT'si olan bazı hastalarda ameliyattan ziyade tıbbi izlemenin uygun olduğunu bulunmuştur. Ameliyat her zaman bu hastalıkta kesin tedavi olarak kabul edildiğinden, asemptomatik kişilerde bile tıbbi izleme kararı hastalığın belirtilerinin ciddiyetine ilişkin yönergeleri takip etmek gerekmektedir.

Asempomatik Hastalarda Ameliyat Kriterleri:

- Yaşın 50'nin altında olması
- Kalsiyum seviyesinin 1 mg/dL (>0.25 mmol/L) normalin üst sınırının üzerinde olması
- DXA ile BMD: T-skoru < - 2.5 (postmenapozal kadınlarda ve 50 yaşın üstündeki erkeklerde)

Z-skoru < - 2.5 (premenapozal kadınlarda ve 50 yaşın altındaki erkeklerde)

- X-ray, BT, MRG, ya da VFA'da vertebra fraktürü
- Böbrek taşı oluşumu
- Kreatinin klirensinde <60 mL / dk.
- 24-h idrar kalsiyumu >400 mg/d

Ameliyatsız izlenecek tüm hastaların D vitamini seviyelerinin belirgin bir dolulukta olması gerekmektedir. Minimum 25 (OH) D > 20 ng / dL (50 nmol / L) serum seviyesine ulaşmak için D vitamini uygun miktarlarda verilmelidir. Genellikle 800 ila 1000 IU yararlı bir başlangıç dozudur. 30 ng / mL'den yüksek seviyelerin PTH seviyelerinde daha fazla azalma ile ilişkili olabileceğine dair bazı kanıtlar olduğundan, daha yüksek eşik değerini hedeflemek gerekmektedir. PHPT'de kalsiyum alımının sınırlandırılması önerilmez (13).

2: Hafif PHPT:

Hafif primer hiperparatiroidizm terimi, son 30 yılda birçok farklı şekilde yorumlanmıştır ve bu nedenle, açık bir tanımı olan evrensel bir terim değildir. Literatür, asemptomatik hastalık veya PHPT olarak tanımlandığı birçok örnek içerir, burada kalsiyum ve / veya PTH seviyeleri normalin üzerindedir, ancak sadece hafifçe yükselmiştir (14).

3: Normokalsemik PHPT:

PHPT klasik olarak hem yükselmiş hem de 'uygunsuz şekilde normal' PTH seviyesi ve yükselmiş serum kalsiyumu ile ilişkilidir. Bununla birlikte, klinik uygulamada, artan sayıda hasta, yükselmiş PTH, ancak normal serum kalsiyumu, böbrek fonksiyonu ve D vitamini ile başvurmaktadır. Bu durum normokalsemik PHPT (NPHPT) olarak bilinir. Bu durumun klinik görünümünü araştıran çalışmalar, hastaların hipertansiyon, nefrolitiazis, bozulmuş glukoz toleransı, osteoporoz ve kemik kırıkları ile gelebileceğini göstermiştir. NPHPT'deki bu tür komplikasyonların prevalansı, klasik hiperkalsemik PHPT (hPHPT) ile benzerdir (15).

Kalsiyum seviyesinin normal sınırlarda olmasına rağmen sekonder ya da kompensatuar PTH yüksekliği ile ilişkili D vitamini düşüklüğü, PTH'yı artırdığı bilinen bazı ilaçlar (tiazidler, bifosfonat, denosumab ve lityum), hiperkalsiüri, gizli malabsorpsiyon sendromları gibi bozuklukların dışlanması gerekir (16).

2. Sekonder Hiperparatiroidizm:

Sekonder hiperparatiroidizm genellikle bir son dönem böbrek hastalığının komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Ana belirtileri paratiroid hiperplazisi ve paratiroid hormonu sekresyonunda anormal artıştır. Hemodiyaliz hastalarında insidansı % 32'yi aşmaktadır. Bu hastalıkta kalsiyum ve fosfor metabolik bozuklukları yaygındır (17).

3. Tersiyer Hiperparatiroidizm:

Tersiyer hiperparatiroidizm, sekonder hiperparatiroidizimin bir komplikasyonu- dur. Uzun süre devam eden sekonder hiperparatiroidizimi olan bazı hastalarda altta yatan neden tedavi edilmesine rağmen aşırı PTH sekresyonu devam eder. Bu durum hiperplazik bezlerden birinin otonomi kazanmasıyla ortaya çıkar ve PTH salınımı inhibe edilemez duruma gelir. Sonuç olarak adenomlar gelişir (18).

Nükleer Tıp Yöntemleri:

Endikasyon:

Paratiroid bezi görüntüleme hiperparatiroidizm teşhisi için değil anormal paratiroid bezinin lokalizasyonu için ve cerrahi öncesi lezyon lokalizasyonunda fayda sağlayarak cerrahi yaklaşımı belirlemede kullanılır. Radyonüklid paratiroid görüntülemesi özellikle tekrarlayan hastalığı olan hastalarda yararlıdır çünkü ikinci operasyon teknik olarak birincisine göre daha zordur ve bu nedenle hiperfonksiyonel paratiroid bez (ler) inin kesin preoperatif lokalizasyonu önemlidir.

Kontredikasyonlar:

Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik dışlanmalıdır.

Hasta hazırlığı:

- Serum PTH seviyesi albümin ve düzeltilmiş veya iyonize kalsiyum ve serum 25-hidroksi vitamin D seviyesi
- Serum fosfor, 24 saatlik idrardaki kalsiyum seviyeleri, kreatinin, kemik turnover belirteçleri, alkalın fosfataz (opsiyonel)
- Boyun USG (ultrasonografi)
- 4D-CT, MRI gibi diğer görüntüleme sonuçları
- Boyun veya torasik cerrahi öyküsü
- Malignite öyküsü
- Yakın zamanda iyot içeren madde alımı
- Çalışma Tc-99m MIBI ile yapılacaksa kalsiyum kanal blokörü kullanımı so- rulanmalıdır.

- Hastalar yemek yiyebilir, içebilir ve ilaçlarının gerekli olanlarının çoğunu alabilir. Ancak aktif D vitamini analogları ve kalsimimetikler Tc-99m MIBI alımını azaltabilir (19). Mümkünse görüntümeden 2 hafta önce kesilmelidir (20).
- PET ajanları ile paratiroid görüntülemesi için şu anda standartlaştırılmış hasta hazırlığı bulunmamaktadır. Ancak Radyoaktif kolin kullanılacaksa şiddetli egzersiz kas tutulumunu artırabilir, bu nedenle taramadan önce bundan kaçınılması tavsiye edilir (21).

Tarihçe:

Paratiroid görüntülemesi ilk olarak 1975'te metionin ve ¹³¹I-toluidin kullanılarak yapıldı ancak bu teknik sensitif ve spesifik değildi. 1980'lerde dual-isotope metodları ²⁰¹Tl-thallos chloride ile Tc-99m perteknetat veya I-123 kullanılarak yapıldı. Perteknetat ve iyodür yalnızca fonksiyone tiroid dokusu tarafından tutulurken, Talyum tiroid ve paratiroid bezleri dahil tüm hücrel dokularda tutulmaktadır. Daha sonraları paratiroid görüntülemeye Tc-99m MIBI ²⁰¹Tl yerine kullanılmaya başlandı (22).

İ. Talyum 201/Tc-99m Perteknetat Çıkarma Sintigrafisi

1979 yılında anormal paratiroid dokusunda Talyum-201 alımının keşfedilmesinden itibaren, ²⁰¹Tl-^{99m}Tc perteknetat çıkarma sintigrafisi standart radyonüklid görüntüleme tekniği haline geldi. ²⁰¹Tl-^{99m}Tc perteknetat çıkarma sintigrafisi % 40 ile % 90 arasında değişen hassasiyete ve % 70-% 80 arasında doğruluk oranına sahipti (23).

İİ. Tc-99m MIBI ile Paratiroid Sintigrafisi:

Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisinde en yaygın kullanılan radyofarmasötiktir. Lipofilik bir katyonik kompleks olması nedeniyle hiperfonksiyonel paratiroid bezlerinde artan mitokondri sayısı ile orantılı olarak birikir (24).

Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisi Dual izotop görüntülenmesi (Tc-99m MIBI ve çıkarma ajanı olarak perteknetat veya I-123) ve Dual faz görüntülemesi (Tc-99m MIBI ile) gibi birkaç değişik şekilde uygulanabilir.

Tc-99m MIBI görüntüleme ajanı 600-900 MBq (16-24 mCi) olacak şekilde intravenöz olarak enjekte edilir. Görüntülemeye sıklıkla düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatör kullanılır. Boyuna ve mediastene yönelik görüntüleme yapılır. Tc-99m MIBI hem normal tiroid dokusunda hem de hiperfonksiyone paratiroid bezlerinde birikir ancak normal tiroid dokusundan arınma daha hızlı olur. Erken (enjeksiyon sonrası 10-15 dakika) ve gecikmiş (1.5-2.5 saat enjeksiyon sonrası) yüksek sayıdaki görüntüler (görüntü başına en az 600 sn.) elde

edilir. Daha fazla gecikmiş görüntüler (enjeksiyondan 4 saat sonra) tiroid bezinden madde boşlamadığında elde edilebilir. Planar, SPECT ve SPECT / CT gibi protokoller uygulanır. SPECT / CT fonksiyonel bilginin yanı sıra anatomik bilgide vermesi nedeniyle daha değerlidir (25).

Çift İzotop Görüntüleme:

Çift izotop veya dual-tracer görüntüleme tiroide spesifik veya sellülariteye dayalı radyofarmasötüğün paratiroid adenomu gibi tiroid dışı dokuda dağılım farklılığına dayanır. Dual-izotop görüntüleme farklı radyofarmasötik kombinasyonları ile denenmiş olup günümüzde Tc-99m MIBI ile I-123 sodium iodide (123I-NaI) veya Tc-99m perteknetat kullanımı ile uygulanmaktadır (26,27).

Paratiroid adenomlarının çoğu büyümüş ve oksifil hücre konsantrasyonu artmış olduğundan normal dokuya oranla artmış Tc-99m sestamibi tutulumu gösterirler. Normal tiroid dokusu ve fonksiyone tiroid adenomları her iki radyofarmasötikte benzer tutulum gösterirken anormal paratiroid bezleri I-123 NaI veya Tc-99m perteknetat uptake ile uyumsuz şekilde artmış Tc-99m sestamibi tutulumu gösterir. Normal paratiroid bezleri küçük boyutlarından dolayı Tc-99m sestamibi görüntülemesinde izlenmezler. Tiroid karsinomu veya lenf nodu metastazı gibi malign lezyonlar dual-isotope görüntülemeye artmış Tc-99m sestamibi tutulumu göstererek paratiroid adenomunu taklit edebilirler.

Paratiroid lezyonları, dual-izotop görüntülemeye görsel karşılaştırma veya eşlenmiş görüntülerin dijital çıkarımını gerçekleştirerek lokalize edilir. Mükemmel şekilde hizalanmış görüntülerin dijital olarak çıkarılması, yalnızca görsel analize kıyasla sensitiviteyi artırırken spesifiteyi etkilememektedir (25). Görüntüler sırayla alındığında küçük yanlış kayıtlar yanlış pozitif bulgulara yol açabileceğinden, dijital çıkarma uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Çift Fazlı Görüntüleme:

Tc-99m sestamibi normal tiroid dokusunda da tutulum gösterdiğinden adenomlar fizyolojik tiroid tutulumu ile maskelenebilir. Tc-99m sestamibi'nin anormal paratiroid dokularından atılımı tiroid dokusundan daha yavaş olduğundan çift fazlı görüntüleme yönteminin bu sorunu aştığı bildirilmiştir (28). 99mTc-tetrofosmin 99mTc-sestamibi ile aynı washout özelliklerine sahip değildir. Bu nedenle çift fazlı görüntülemeye kullanılmamalıdır (29).

Çift fazlı teknik uygulaması basit ve kolay olup tek bir Tc-99m sestamibi enjeksiyonunun ardından yaklaşık 15 dakika ve 90-150 dakika sonra görüntüleme yapılır. Geç görüntülerde tiroide göre artmış tutulum gösteren persistan aktivite odağı paratiroid lezyonunun göstergesidir. Dual faz tekniği spesifik değildir, çün-

kü diğer tiroid dışı bazı lezyonlar da genellikle nispeten gecikmiş washout özelliklerine sahiptir. Çift fazlı görüntülemelerde net bir adenom görülüyorsa görüntüleme, perteknetat veya I-123 NaI uygulanmalı ve eklenen tiroid görüntüsünü ilk sestamibi görüntüsü ile birleştiren bir ikili izotop çalışması yapılmalıdır. Çift izotop yönteminin, özellikle hiperplazik bezler için, tek başına çift fazlı görüntülemeye kıyasla duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (30,31).

Ayrıca, birçok tiroid lezyonu hem Tc-99m sestamibi hem de I-123 NaI / Tc-99m perteknetat konsantr ettiğinden, görüntüleme uyumsuzluğu olmayacak ve çift izotop tekniği testin özgüllüğünü artıracaktır.

Çift Fazlı Görüntülemenin Tuzakları:

Çift fazlı görüntülemenin sensitivitesi %50 ile %90 arasında değiştiği bildirilmiştir (28, 32, 2, 33). Bu değişkenlik, anormal paratiroid bezlerinin önemli bir kısmında hızlı Tc-99m sestamibi washout özelliği nedeniyle gecikmiş görüntülerde aktivite tutulmasına yol açmamasına bağlanmıştır (34). Küçük adenoma, P-glycoprotein ekspresyonu, Multi-drug-resistance ile ilişkili protein ekspresyonu, hiperplazi, düşük oksifil/mitokondriyal konsantrasyon ve çoklu bez hastalığı diğer yanlış negatiflik nedenlerindedir.

Tiroid adenomu, Tiroid karsinomu, lenfoma, lenfadenopati, sarkoidoz ise yanlış pozitiflik nedenleri arasında yer alır.

Hiperparatiroidizm tanısı görüntüleme öncesinde konulduğundan ve görüntüleme incelemeleri lezyonları lokalize etmeyi amaçladığından, PTH'nin otonom sekresyonunu içermeyen bir lezyonu tespit ettiğinde çalışmada yanlış pozitif sonuçlar görülür. Bu tür Tc-99m sestamibi tutan lezyonlar arasında tiroid adenomu, tiroid karsinomu ve daha az sıklıkla kötü huylu veya iyi huylu lenfadenopati yer almaktadır (18)

SPECT/CT:

Görüntülemenin SPECT-CT'yi içerecek şekilde yapılması, tekniğin özgüllüğünün artmasına yol açtı Paratiroid lezyonlarının küçük boyutu göz önüne alındığında, neredeyse eşzamanlı hibrit SPECT / CT görüntüleme, hatalı kayıtlardan kaçınmak ve görüntüleme performansını arttırmada tercih edilmektedir. CT bileşeni, özellikle ektopik bezler için yararlı olan çevreleyen yapıların anatomik tanımlanmasına izin verir. Tc-99m sestamibi ile SPECT / CT görüntülemenin tek veya çift fazlı planar veya SPECT'ten daha üstün olduğu gösterilmiştir (35, 36, 37)

Erken SPECT/CT imajlarının herhangi bir geç görüntüleme metodu ile (planar, SPECT veya SPECT/CT) kombinasyonu en sensitif dual-faz protokolü olarak görünmektedir (2).

Hızlı washout gösteren lezyonların saptanmasını arttırmak için gecikmiş erken SPECT / CT görüntüleme geç SPECT / CT'ye göre tercih edilir (26). Bu nedenle, çift fazlı görüntüleme yaparken, SPECT / CT mümkün olduğunca alınmalıdır.

Tc-99m MIBI SPECT / CT sintigrafisi günümüzde hiperfonksiyonel paratiroid bezinin tespiti için standart yöntem olup primer hiperparatiroidili 1236 hastayı içeren 23 makaleyi kapsayan meta-analizde rapor edilen hasta bazlı ve lezyon bazlı tespit oranı % 88'dir (38).

Görüntülerin Yorumlanması:

Hiperparatiroidizmin tanısı serum kalsiyum ve PTH düzeyine dayanır. Görüntülemenin amacı tanıyı koymaktan çok lezyonları lokalize etmek ve cerrahi yaklaşıma rehberlik etmektir. Bu bağlamda paratiroid sintigrafisi yüksek hassasiyetle yorumlanmalı ve rapor anormal paratiroid bezinin boyutunu ve yerini içermelidir. Ektopik lezyonları ve çoklu bez hastalığını tanımlamak veya açıkça dışlamak için özel dikkat gösterilmelidir, çünkü bunlar farklı cerrahi yaklaşıma yol açacaktır. Ayrıca, mümkün olduğunda, özellikle ektopik bezler söz konusu olduğunda, çevredeki yapılara göre anormal bezin lokalizasyonu ile ilgili ayrıntılı bilgi raporda sunulmalıdır ve SPECT / CT görüntüleme bu konuda çok yararlıdır.

İİİ: Tc-99m Tetrofosmin ile Paratiroid Sintigrafisi:

Tiroid ve paratiroid dokusularına alım mekanizması MIBI'ye benzemektedir. MIBI daha çok mitokondride birikir ancak tetrofosmin daha çok sitozolde birikir. Ayrıca MIBI'ye göre Tiroid bezinden daha yavaş ayrılır (39).

İV: PET/CT:

Son yıllarda, pozitron yayan radyofarmasötikler ile PET / CT görüntüleme kullanılarak paratiroid adenomlarının lokalizasyonu için girişimlerde bulunulmuştur. PET / CT daha yüksek uzaysal çözünürlük ve daha kısa çekim süresi avantajı ile daha küçük lezyonları tespit edebilir. Paratiroid lezyonlarının saptanması amacıyla F-18 FDG, F-18 DOPA, C-11 choline, F-18 florokolin ve C-11 metiyonin dahil olmak üzere birkaç PET radyofarmasötiği denenmiştir. En yaygın PET radyofarmasötiği olan F-18 FDG paratiroid lezyonlarının tespiti için suboptimal sonuçlar göstermiştir (40).

C-11 Metiyonin PET/BT, negatif Tc-99m MIBI sintigrafisi olan hastalarda iyi sonuçlar vermektedir. Ancak en büyük dezavantajı 20 dakika gibi kısa bir yarı ömrünün olmasıdır (41). Bioletto ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında F-18 Florokolin PET'in sensitivitesi % 92, pozitif prediktif değeri % 95 bulunmuş olup C-11 Metyonin PET' in sensitivitesi %80 pozitif prediktif değeri % 94 bulunmuştur (42).

Kolin, hücre zarının temel bileşenleri olan fosfolipidlerin biyosentezinin öncüsüdür. Tümör hücreleri gibi yüksek proliferasyon oranına sahip hücreler, artan fosfolipid sentezi nedeniyle artan kolin ihtiyacına sahiptir. Kolin hücre tarafından alındıktan sonra, kolin kinaz enzimi tarafından fosforile edilir ve hücre içinde tutulur. Görüntüleme amacıyla kolin, C-11 veya F-18 gibi pozitron yayıcılar ile bağlanabilir (43). Fosfolipide bağlı kolin kinazların uyarılması radyoaktif işaretli kolin alımının artmasıyla sonuçlanır ve hiperparatiroidide PTH'nın sekresyonu ile ilişkilidir. Treglia ve ark.'nın yaptığı 14 kolin çalışmasında 517 hastayı içeren bir meta-analizde (F-18 işaretli 12 çalışma ve 2'si C-11 işaretli kolin deriveleri ile yapılmış 2 çalışma) hasta bazlı analizde toplam Sensitivite %95, PPV %97 ve Doğruluk oranı %91 olup lezyon bazlı analizde toplam sensitivite %92 ve PPV %92 olarak bildirmişlerdir (38)

Yakın zamanda 103 PHPT hastasını içeren F-18 fluorocholine PET/CT ile Tc-99m MIBI SPECT/CT, Tc-99m MIBI / Tc-99m perteknetat çıkarma sintigrafisi ve Tc-99m MIBI çift faz görüntüleme gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemlerini karşılaştıran bir çalışmada ayrı ayrı ve kombine halde, F-18 fluorocholine PET/CT için sensitivite % 92, konvansiyonel görüntüleme için %39-56, kombine konvansiyonel metodlar için %65 olarak bildirilmiştir (44).

F-18 işaretli kolin analogları ile yapılan PET/CT' nin potansiyel dezavantajları, daha yüksek maliyetli oluşu, inflamatuvar lenf nodları ve tiroid nodülleri tarafından tutulum göstermesi sayılabilir (45).

F-18 işaretli kolin analogları, PET/MRI sistemlerinde de kullanılabilir. Bu yeni yöntem, standart görüntüleme tekniklerinin kesin olmayan sonuçları olan hastalarda umut vericidir (46).

SONUÇ

Hiperfonksiyonel paratiroid bezlerinin tespiti ve hassas lokalizasyonu için optimize edilmiş birinci basamak görüntülemenin kullanılması, uzun süreli kür elde etmek ve operasyondan en iyi sonucu almak için önemlidir. Tc-99m MIBI SPECT/CT'yi deneyimli bir sonografi uzmanı tarafından gerçekleştirilen USG ile birleştirmek, yaygın olarak kabul edilen bir birinci basamak stratejidir.

Tc-99m MIBI sintigrafisi için farklı protokoller mevcuttur. SPECT/CT ile çift fazlı görüntüleme yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Dual-izotop çıkarma görüntüleme değerli bir alternatif seçenektir MIBI SPECT/CT görüntülemenin nispeten düşük maliyeti, yaygın kullanılabilirliği ve yüksek doğruluğu göz önüne alındığında, paratiroid lezyonlarını tespit etmek için tercih edilen yöntem olmaya devam etmektedir.

F-18 kolin analogları ile PET/CT görüntüleme, üstün sonuçlar göstermiştir; ancak, büyük kohortlardan ve maliyet etkinliğine dair veriler şu anda mevcut değil. Negatif veya şüpheli standart görüntüleme bulguları olan hastalarda etkili bir teknik gibi görüldüğünden, mümkün olduğunda potansiyel bir "alternatif" birinci basamak yöntem olarak düşünülebilir. Bu tekniğin diğer avantajları, yüksek çözünürlük, düşük radyasyon maruziyeti ve daha kısa çekim süresidir. Modern hassas PET/CT tarayıcıları ve F-18 etiketli kolin analog görüntüleme için PET/MRI kullanımı, Tc-99m MIBI SPECT/CT ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az radyasyona maruz kalmaya neden olabilir. Dezavantajları, Tc-99m MIBI ile karşılaştırıldığında daha yüksek maliyetlerin yanı sıra yerel geri ödeme ve lisans sorunlarıdır.

Negatif veya kesin olmayan birinci basamak görüntülemeden sonra kullanılabilen birkaç ikinci basamak teknik vardır. Mümkün olduğunda iki teknikle uyumlu görüntüleme elde etmek önemlidir. C – 11 Metiyonin, mükemmel bir tanı performansına sahip olduğu için ikinci sıra PET görüntüleme ajanı olarak kullanılabilen bir radyofarmasötiktir.

4D-CT, negatif veya kesin olmayan diğer görüntüleme çalışmaları durumunda, bozulmuş boyun anatomisi olan hastalarda veya boş cerrahi sonrası yararlı olabilir. Tc-99m MIBI SPECT ile karşılaştırıldığında benzer tanı doğruluğuna sahiptir, ancak daha yüksek radyasyon maruziyetine neden olmaktadır. 18F işaretli kolin analogları ile yapılan PET/CT, karmaşık vakalarda (Yeniden ameliyat edilen hastalar gibi) duyarlılığı ve PPD' i artırmak için 4D-CT ile birleştirilebilir. MRI, negatif / sonuçsuz birinci basamak görüntülemeden sonra veya hamile hastalarda da kullanılabilir. İnvaziv tanı prosedürleri son çare olarak kalır.

KAYNAKLAR

1. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Evaluation of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2000 Jun;47(3):231-7
2. Lavelly WC, Goetz S, Friedman KP, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single-and dual-phase (99m) Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med.* 2007;48:1084- 1089
3. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med.* 2004 Oct;97(10): 494-5.
4. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics.* 2008 Sep-Oct;28(5):1461-76.
5. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984 Jan;95(1):14-21.
6. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):29-43.
- 7). Morland D, Lalire P, Deguelte S, Zalzali M, Richard C, Dejust S, Boulagnon C, Ly S, Papatnassiou D, Delemer B. Added value of 18F-fluorocholine positron emission tomography-computed tomography in presurgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands after dual

- tracer subtraction scintigraphy failure: A retrospective study of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(2):e18681.
8. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr;43(2):417-32
 9. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):351-65.
 10. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018 Jan 13;391(10116):168-178
 11. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, Borba V, Castro LC, Borges JL, Bilezikian J. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism--a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 Aug;57(6):406-24.
 12. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, Dempster D, Lewiecki EM, Liu JM, Minisola S, Rejnmark L, Silva BC, Walker MD, Bilezikian JP. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3580-94.
 13. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3561-9.
 14. Applewhite MK, Schneider DF. Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. *Oncologist*. 2014 Sep;19(9):919-29.
 15. Aojula N, Khan S, Gittoes N, Hassan-Smith Z. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: what is the role of parathyroid surgery? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021 Feb 27;12:2042018821995370.
 16. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3570-9.
 17. Qin X, Wang B, Li B, Lin C, Liu X, Xie X. Value of contrast-enhanced ultrasonography in radiofrequency ablation of secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail*. 2021 Dec;43(1):445-451.
 18. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med*. 2005 Oct;35(4):266-76.
 19. Fuster D, Torregrosa J-V, Domenech B, Solà O, Martín G, Casellas J, et al. Dual-phase 99mTc-MIBI scintigraphy to assess calcimimetic effect in patients on haemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun*. 2009 Nov [cited 2020]
 20. Taïeb D, Ureña-Torres P, Zanotti-Fregonara P, Rubello D, Ferretti A, Henter I, et al. Parathyroid scintigraphy in renal hyperparathyroidism: the added diagnostic value of SPECT and SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2013 Aug [cited 2020 Apr 26];38(8):630-5
 21. Roef M, Vogel W V. The effects of muscle exercise and bed rest on [18F]methylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Mar [cited 2019 Dec 12];38(3):526-30.
 22. Coakley A, Kettle A, Wells C, O'doherty M, Collins R. 99Tcm sestamibi-a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. 1989;10(11):791-4.
 23. Bugis SP, Berno E, Rusnak CH, Chu D. Technetium99m-sestamibi scanning before initial neck exploration in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252(3):149-52.
 24. Hetrakul N, Civelek AC, Stagg CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery*. 2001 Dec;130(6):1011-8.
 25. Hindíe E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, Kettle A, Gulec SA, Pons F, Rubello D; Parathyroid Task Group of the EANM. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jul;36(7):1201-16.
 26. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, Scheve W, Stabin

- MG, Sylvestros D, Tulchinsky M. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2012 Jun;40(2):111-8.
27. Pelletier-Galarneau M, Sogbein OO, Dinh L, Zuckier LS. Superiority of digital subtraction for analysis of simultaneously-acquired dual-radiopharmaceutical parathyroid scintigraphy. *Open J Med Imaging.* 2015;5(2):7
 28. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med.* 1992;33(10):1801-7.
 29. Froberg AC, Valkema R, Bonjer HJ, Krenning EP. 99mTc-tetrofosmin or 99mTc-sestamibi for double-phase parathyroid scintigraphy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(2):193-6.
 30. Caveny SA, Klingensmith WC III, Martin WE, Sage-El A, McIntyre RC Jr, Raeburn C, Wolfe P. Parathyroid imaging: the importance of dual-radiopharmaceutical simultaneous acquisition with 99mTc-sestamibi and 123I. *J Nucl Med Technol.* 2012;40(2):104.
 31. Hindie E, Melliere D, Jeanguillaume C, Perlemuter L, Chehade F, Galle P. Parathyroid imaging using simultaneous double-window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine-123. *J Nucl Med.* 1998;39(6):1100-5.
 32. Caixàs A, Bernà L, Piera J, Rigla M, Matías-Guiu X, Farrerons J, Puig-Domingo M. Utility of 99mTc-sestamibi scintigraphy as a first-line imaging procedure in the preoperative evaluation of hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Nov;43(5):525-30.
 33. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins R, Coakley AJ. Parathyroid imaging with technetium - 99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med.* 1992;33(3):313-8.)
 34. Bénard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois M-F, Bisson G. Rapid washout of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med.* 1995;36(2):241-3
 35. Neumann DR, Obuchowski NA, Di Iippo FP. Preoperative 123I/99mTc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2008;49(12):2012-7.
 36. Pelletier-Galarneau M, Sogbein B, Zuckier L. Coimaging of 123I-NaI can be eliminated from the scintigraphic evaluation of parathyroid adenoma with only minimal effect on inal imaging diagnosis. *J Nucl Med.* 2013;54(Suppl 2):147.
 37. Thomas DL, Bartel T, Menda Y, Howe J, Graham MM, Juweid ME. Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2009;34(10):651-5
 38. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, Caldarella C, Ceriani L, Giovannella L, et al. Detection rate of 99m Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: a metaanalysis. *Head Neck.* 2016 Apr 1 [cited 2019 Nov 7];38(S1): E2159-72.
 39. Alexandrides T, Spiliotis J, Nikiforidis G, Vlachojannis JG, Vassilakos PJ. Technetium-99m-tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: comparison to thallium-technetium scanning. *J Nucl Med.* 1998 Aug;39(8):1433-41.
 40. Liddy S, Worsley D, Torreggiani W, Feeney J. Preoperative imaging in Primary hyperparathyroidism: literature review and recommendations. *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(1):47-5
 41. Petranović Ovcariček P, Giovannella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, Piccardo A, Weber T, Talbot JN, Verburg FA. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Apr 10. doi: 10.1007/s00259-021-05334
 42. Bioletto F, Barale M, Parasiliti-Caprino M, Prencipe N, Berton AM, Procopio M, Deandreis D, Ghigo E. Comparison of the diagnostic accuracy of 18F-Fluorocholine PET and 11C-Methionine PET for parathyroid localization in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2021 Apr 1:EJE-21-0038.R1. doi: 10.1530/EJE-21-0038.
 43. Vallabhajosula S. (18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med* 2007; 37:400-419.

44. Cuderman A, Senica K, Rep S, Hocevar M, Kocjan T, Sever MJ, et al. 18F-fluorocholine PET/CT in primary hyperparathyroidism: superior diagnostic performance to conventional scintigraphic imaging for localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *J Nucl Med*. 2020 Apr [cited 2020 Jul 14];61(4):577–83.
45. Imperiale A, Taïeb D, Hindié E. 18F-Fluorocholine PET/CT as a second line nuclear imaging technique before surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J NuclMedMol Imaging*. 2018 Apr 15 [cited 2019 Nov 7];45(4):654–7.
46. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Gosnell JE, Shen WT, Duh Q-Y, Vriens MR, et al. 18 F Fluorocholine PET/MR Imaging in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Inconclusive Conventional Imaging: A Prospective Pilot Study. *Radiology*. 2017 Aug 25 [cited 2020 Apr 21];284(2):460–7.