



## Derleme

# Primer Hiperparatiroidizmde İntraoperatif Yardımcı Yöntemler

Nurcihan Aygün, Mehmet Uludağ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Primer hiperparatiroidizm (pHPT) sık bir endokrin hastalık olup, asıl tedavisi cerrahidir. pHPT'nin büyük bölümünde hastalığın etkeni tek bez hastalığı olup, patolojik bezlerin büyük bölümü preoperatif lokalizasyon yöntemleri ile belirlenebilmektedir. Paratiroidektomide preoperatif lokalizasyon çalışmalarına ek olarak intraoperatif lokalizasyonu belirleyebilmek, başarıyı arttırmak için yardımcı yöntemlerin kullanımı da giderek artmaktadır. Bu yöntemler; başta intraoperatif PTH ölçümü olmak üzere intraoperatif gama prob uygulaması, intraoperatif ultrasonografi (USG), metilen mavisi ile paratiroid görüntülenmesi, frozen kesit inceleme gibi farklı yaklaşımlardır. Son zamanlarda literatürde özellikle paratiroid bezlerinin lokalize edilmesini arttırmak ve canlılığını değerlendirmek için değişik optik teknolojilerle umut verici yeni görüntüleme yöntemleri tanımlanmıştır. Bunlar otoflorosanla paratiroid görüntüleme, otoflorosanla indosiyani yeşili ile görüntüleme, metilen mavisi ile otoflorosan görüntüleme, 5-aminolevulinik asid ile otoflorosan görüntüleme, optik koherens tomografi (optical coherence tomography), lazer benek kontrast görüntüleme (laser speckle contrast imaging), dinamik optik kontrast görüntüleme (dynamic optical contrast imaging), Raman spectroscopy (Raman spectroscopy) olarak sayılabilir. Günümüzde pHPT'nin tedavisinde preoperatif görüntüleme ve intraoperatif yardımcı yöntemler sayesinde seçilmiş hastalarda minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) standart tedavi haline gelmiştir. Bu çalışmada pHPT'de intraoperatif rutin kullanılan ve umut veren yeni yardımcı yöntemleri değerlendirmeyi amaçladık.

**Anahtar sözcükler:** Çoklu bez hastalığı; intraoperatif yardımcı yöntemler; minimal invaziv paratiroidektomi; paratiroid adenomu; primer hiperparatiroidi.

Atıf için yazım şekli "Aygün N, Uludağ M. Intraoperative Adjunct Methods in Primary Hyperparathyroidism Summary. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(2):84-95".

Primer hiperparatiroidi (pHPT)'nin küratif tedavisi cerrahidir. pHPT'de hastalığın etkeni %80-85 tek bezden kaynaklanan paratiroid adenomlarıdır. Geçen yüzyılın son çeyreğinden sonra preoperatif görüntüleme yöntemleri hızla gelişmiş olup, patolojik bezlerin büyük bölümü preoperatif görüntüleme yöntemleri ile belirlenebilmektedir. Ayrıca paratiroidektomide başarıyı arttırmak için başta intraoperatif PTH ölçümü olmak üzere intraoperatif gama prob uygulaması, intraoperatif USG, metilen mavisi, frozen kesit inceleme gibi yöntemler kullanılmaktadır. Son zamanlarda intraoperatif paratiroid bezini belirlemek için optik teknolojilerle farklı paratiroid görüntüleme yöntemleri ile

ilgili umut verici çalışmalar dikkat çekmektedir. pHPT'nin cerrahi tedavisinde halen altın standart tedavi bilateral boyun eksplorasyonudur (BBE).<sup>[1]</sup> Bununla birlikte görüntüleme yöntemlerinin ve özellikle intraoperatif PTH ölçümünün katkısı ile cerrahi tedavi, günümüzde BBE'den minimal invaziv paratiroidektomiye (MIP) doğru kaymıştır. Preoperatif görüntüleme pozitif olan seçilmiş pHPT'li hastalarda MIP standart tedavi haline gelmiştir.<sup>[1]</sup>

### İntraoperatif Paratiroid Hormon Ölçümü

Nussbaum ve ark. hiperfonksiyone paratiroid bezi çıkarıldıktan sonra rezeksiyonun uygunluğunu göstermek için

**Yazışma Adresi:** Nurcihan Aygün, MD. Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

**Telefon:** +90 553 277 95 78 **E-posta:** nurcihanaygun@hotmail.com

**Başvuru Tarihi:** 09.04.2019 **Kabul Tarihi:** 09.04.2019 **Online Yayınlanma Tarihi:** 11.07.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim [www.sislietfalthop.org](http://www.sislietfalthop.org)

**OPEN ACCESS** This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



intraoperatif PTH ölçümünü tanımladılar.<sup>[2]</sup> Irvin ve ark., 1991 yılında, intraoperatif hızlı PTH (quick PTH) ölçümünü bildirdiler.<sup>[3]</sup>

pHPT'nin %80-85'i tek bez hastalığına bağlıdır. İntraoperatif PTH monitörizasyonu, paratiroidektomide biyokimyasal kürü doğrulamak için yarı ömrü 3-5 dakika olan PTH'nin intraoperatif belirli aralıklarla ölçülerek PTH düşmesinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. ABD'de yüksek volümlü paratiroid cerrahlarının %90'undan fazlası paratiroidektominin genişliğini belirlemede klavuzluk etmesi için intraoperatif PTH monitörizasyonu kullanmaktadır.<sup>[4]</sup> İntraoperatif hızlı (quick) hormon ölçümü için kemilüminesans yöntem geliştirilmiş olup, bu yöntem ticari olarak üretilmektedir.<sup>[5]</sup> Bu yöntemle ameliyathanede yaklaşık 10 dakikada sonuç alınabilmektedir.<sup>[6]</sup> Fakat bu yöntem merkezi laboratuvarında PTH bakılmasına göre daha pahalı bir yöntemdir. Birçok merkezde uygulanamamaktadır.<sup>[7]</sup>

Ameliyatta alınan kan örnekleri merkezi laboratuvarında bakılan PTH ölçümü ameliyathanedeki portabl hızlı PTH ölçümüne alternatif yöntem olarak kullanılabilir. Bu yöntemin sensitivite, spesifite ve uygunluğu hızlı PTH bakılan çalışmalarla benzerdir.<sup>[8]</sup>

Bu yöntemin hızlı PTH bakılmasına göre en önemli dezavantajı bekleme süresinin ortalama 25-30 dakika bekleme süresidir.<sup>[6, 8]</sup> Bu yöntemin süresi 25-35 dakika sürebilen intraoperatif histolojik incelemeye benzer olup, histolojik incelemeden daha ucuzdur. Aynı sürede histolojik inceleme ihtiyacını ortadan kaldırabilir.<sup>[8]</sup> Sonuçta birçok merkezde hızlı PTH bakılmamakta, merkez laboratuvarında hemen PTH bakılması intraoperative PTH ölçümü olarak kullanılmaktadır.

- Cerrahin intraoperatif PTH monitörizasyonu uygulamasının başlıca amaçları;
- Normal fonksiyondaki bezleri görmeksizin, tüm hiperfonksiyone paratiroid bezlerinin çıkarıldığına doğrulaması
- Yetersiz PTH düşmesi ile ek hiperfonksiyone paratiroid bezi varlığının gösterilmesi ve operasyon başarısı için ek eksplorasyon gerekliliğinin belirlenmesi
- Paratiroid dokusunu diğer dokulardan ayırmak
- Bilateral juguler ven örnekleme ile hiperfonksiyone bezin lateralizasyonu olarak sayılabilir.<sup>[9]</sup>

PTH'nin yarı ömrüne bağlı olarak PTH değişimlerini değerlendirmek için hastadan belirli zamanlarda kan örnekleri alınır. Kan örnekleri cerrahi ekip tarafından cerrahi alandaki internal juguler venden veya anesteziist tarafından periferik venlerden alınabilir.<sup>[10]</sup>

Baseline değer için anestezi indüksiyonundan hemen önce, cilt insizyonu yapıldığı sırada PTH ölçümü için kan

alınır. Patolojik paratiroid bezi çıkarıldığı anda ve çıkarıldıktan sonraki 5, 10, 15, 20. dakikalar gibi değişik zamanlarda kan örnekleri alınarak PTH değeri ölçülür.<sup>[9]</sup>

Hastaların yaklaşık %20-30'unda cerrahi sırasında manipülasyona bağlı ani PTH artışları olabilmektedir. Eksizyon anında PTH alınmaz ise bu ani çıkışlar gözden kaçırılabilir ve ilk ölçülen PTH değerinde baseline değere göre yeterli düşme olmadığı (yanlış negatif sonuç) düşünülerek gereksiz bilateral eksplorasyona geçilebilir.<sup>[11, 12]</sup>

İntraoperatif PTH monitorizasyonunda tedavi başarısını öngörebilmek için merkezlerin verilerine göre Miami, Halle, Roma, Viena, Charleston kriterleri gibi kriterler tanımlanmıştır.<sup>[9]</sup> Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılanı Miami kriterleridir. Bu ilk 1993'te preeksizyonel intraoperatif PTH değerlerine göre 10. dakikada %50'den fazla düşme postoperatif normokalsemiyi öngörmeye en iyi değer olarak tanımlanmıştır.<sup>[13]</sup> Daha sonra bu kriterler preinsizyon veya preeksizyon en yüksek PTH değerine göre şüpheli bezin eksizyonunun 10. dakikasında %50'den fazla düşme olması yeterli düşme değeri olarak revize edilmiştir.<sup>[14]</sup>

Literatürde Miami kriterleri için postoperatif normal veya düşük Ca değerini öngörmeye %97-98 uygunluk bildirilmektedir.<sup>[9]</sup>

Barczynski ve ark. preoperatif görüntüleme USG ve ses-tamibi uyumlu sporadik pHPT'li ve MİP uyguladıkları 260 hastanın verilerini retrospektif değerlendirerek Halle, Miami, Roma ve Viena kriterlerini değerlendirmişler; toplam uygunluğu Miami kriterleri için %97.3, Viena kriterleri için %92.3, Roma kriterleri için %83.8, Halle kriterleri için %65 olarak belirlemişlerdir. Çoklu bez hastalığını (multigland disease -MGD-) belirlemede Roma kriterleri ve sonrasında Halle kriterlerinin daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Bunların negatif prediktif değerleri düşük olduğu için (Roma: %26.3, Halle %14.2), özellikle preoperatif görüntüleme yöntemleri uyumlu MIP uygulanacak hastalara bu kriterler uygulandığında yüksek sayıda gereksiz negatif BBE'ye dönülmesine neden olarak primer operasyonun başarısına sadece marjinal katkı sağlayabilecektir.<sup>[15]</sup>

Rutin intraoperatif PTH kullanımı MİP'de kür oranını arttırmaktadır.<sup>[16, 17]</sup>

Sintigrafi ve USG uyumlu olan MİP uygulanan hastalarda intraoperatif PTH'nin ek katkısı olmadığı düşünülmektedir.<sup>[18]</sup> Görüntüleme pozitif 4280 hastayı içeren 17 çalışmayı değerlendiren derlemede intraoperatif PTH ölçümünün MİP'in başarı oranını %96.3'ten %98.8'e çıkardığı, kür oranı artışının marjinal olduğu belirtilmiştir.<sup>[19]</sup>

Bununla birlikte bazı çalışmalarda preoperatif USG ve sintigrafi uyumlu olan hastalarda bile %4-6 beklenmeyen bulgularla karşılaşılabilen ve bu hastalarda intraope-

ratif PTH'nın katkı sağlayabildiği bildirilmektedir.<sup>[16, 20]</sup>

Tek görüntülemenin pozitif olduğu hastalarda ise intraoperatif PTH'nın ek katkısı %19'lara çıkmaktadır.<sup>[16]</sup>

Sugg ve ark. USG ve sintigrafi kombinasyonunun çoklu paratiroid hiperplazisini %30 öngerebilirken, intraoperatif PTH ölçümü çoklu bez hastalığını (multiple gland disease (MGD)) %83'ünü saptayabilmiş, %17 oranında tek bez ekizyonundan sonra yanlış öngörüye neden olmuştur. USG, sintigrafi ve PTH kombinasyonu ise çoklu bez hastalığını %89 oranında saptayabilmiştir.<sup>[21]</sup>

İki merkezden 2000'den fazla vakanın değerlendirildiği çalışmada, tek taraflı eksplorasyon uygulanıp, patolojik bezin tarafındaki diğer paratiroid bezin normal olduğu olguların %15.2'sinde karşı tarafta ek patolojik bez mevcut olup, bu grupta intraoperatif PTH bakılmaksızın cerrahi sonlandırılmış olsaydı beklenen kür oranı %87 olacakken, patolojik bezin çıkarıldığı taraftaki diğer paratiroid bezi görülmezsizin intraoperatif PTH ölçülmesi ile kür oranının %98 olduğu belirlenmiştir. İntraoperatif PTH tek taraflı ekplorasyona göre kür oranlarını optimize edebilmektedir.<sup>[22]</sup>

Son zamanlarda yapılan çalışmada intraoperatif PTH ölçümünün kür oranını arttırmada; preoperatif USG ve sintigrafi uyumlu olanlarda %11, tek görüntüleme yönteminin pozitif olduğu hastalarda %11, iki görüntüleme yönteminin farklı boyun tarafını gösterdiği uyumsuz görüntülemelerde %33, iki görüntüleme de negatif olduğunda %24 ek katkısı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ek katkı MİP'de %11, BBE'de %24.6, ilk cerrahide %12.4, ikincil cerrahide %32.6 ek katkı sağladığı belirtilmiştir.<sup>[23]</sup>

Geniş seride intraoperatif PTH ölçümü ile odaklanmış cerrahi ile kür oranı %99.4, BBE ile %97.1 olarak bildirilmiştir.<sup>[24]</sup>

İntraoperatif PTH odaklanmış pHPT'de cerrahide kür sağlandığını doğrulamada ve diğer bezleri görmeden çoklu bez hastalığı varlığını öngörmede katkı sağlamaktadır. İntraoperatif PTH ölçümü klavuzluğunda MİP paratiroid cerrahileri arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle odaklanmış cerrahide başarı oranını arttırabilir ve BBE'ye dönüşmesini minimize edebilir.<sup>[9]</sup> Her iki görüntüleme yönteminin uyumlu olduğu hastalarda katkısı halen sorgulanmaktadır. Bu hastalarda intraoperatif PTH uygulanması merkezin tercihinine bağlıdır. Bununla birlikte tek görüntülemenin pozitif olduğu veya uyumsuz olduğu hastalarda MİP uygulanmasına katkı sağlayabilir. Bu nedenle imkanı olan merkezlerde intraoperatif PTH kullanımını önerilmektedir.<sup>[25]</sup> İntraoperatif PTH ölçümü ile BBE'ye göre daha düşük invaziv girişim olan MİP güvenli bir şekilde, yüksek başarı oranı ve daha düşük morbidite ile uygulanabilir.<sup>[26]</sup>

## İntraoperatif Parathormon Ölçümünün Diğer Kullanım Alanları

### İntraoperatif Lateralizasyon

Lateralizasyon için preoperatif olarak uygulanan bilateral juguler venöz örnekleme ile PTH ölçümü intraoperatif olarak da uygulanabilir.<sup>[27, 28]</sup> Bu yöntem özellikle preoperatif negatif ve uyumsuz görüntülemeli hastalarda tek taraflı eksplorasyon oranını arttırmak için kullanılmaktadır.<sup>[29]</sup>

### Paratiroid Dokusunu Diğer Dokulardan Ayırmak

Bazen paratiroid dokusunu tiroid dokusu veya lenf nodülünden ayırmak zor olabilir. İntraoperatif PTH ölçümü paratiroid dokusunu diğer dokulardan ayırmak için de kullanılmaktadır. Eksize edilen dokudan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıp, 1 mL serum fizyolojik ile yıkanarak PTH bakılabilir (PTH washout). Bu etkili bir yöntem olup, paratiroid dokusu için PTH değeri alt sınırı 1610 pg/ml olarak alındığında, sensitivitesi %97, spesivitesi %100 olarak bildirilmiştir.<sup>[30]</sup>

Yanlış negatiflik oranını minimize etmek için çıkarılan dokuya optimal 5 iğne girişi uygulanması gerektiği belirtilmektedir.<sup>[31]</sup> Prospektif uygulanan bir diğer çalışmada şüpheli dokunun paratiroid olup olmadığını değerlendirmek için 10 iğne girişi, 20 iğne girişi ve 1 mm paratiroid dokusu alınarak PTH ölçümü uygulanmıştır. Üç yöntemde de paratiroid örneklerinde median PTH dizeyi paratiroid dışı dokulara göre belirgin daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte eşik değer 1000 pg/ml alındığında sırası ile 3 yöntemin uygunluğu %71, %81, %99 olarak bildirilmiştir.<sup>[32]</sup>

Doku örneğinden aspirattan PTH ölçümü biyokimyasal frozen inceleme olarak tanımlanabilir. Bu yöntem patolojik frozen incelemeye göre vakit ve fiyat avantajı sağlayabilir. Patolojik frozen incelemeye alternatif olarak kullanılabilir ve patolojik incelemenin daha sınırlı sayıda seçilmiş hastalarda uygulanmasına olanak sağlayabilir.<sup>[32]</sup>

### Normal ve patolojik Paratiroid Bezini Ayırmak İçin

Bazen patolojik bezin boyutu sınırdan olup, bunu normal paratiroid bezinden ayırmak zor olabilir. Normal paratiroidlerin korunması postoperative hipoparatiroidi riski açısından önemlidir. Reoperatif paratiroid cerrahisinde intraoperatif şüpheli bezden yapılan aspirattan parathormon değeri 1000'in üzerinde olması pataoloji bez açısından güçlü öngörü değeri olduğu bildirilmiştir.<sup>[33, 34]</sup>

### İntraoperatif Gama Prob Kullanılması

Sintigrafik incelemede olduğu gibi Tc99m-sestamibinin hiperfonksiyone paratiroid dokusunda tutulmasının sonucu olarak ameliyatta gama prob ile saptanması amaçlanmaktadır. Gama prob klavuzluğunda paratiroidektomi ile

ilgili injeksiyon dozu, injeksiyon zamanındaki farklılıklara göre birkaç farklı protokol tanımlanmıştır. Bazı merkezlerde intravenöz 20-25 mCi (740-925 MBq) Tc99m- sestamibi yapıp, 3 saat içinde dual faz sintigrafi çekilerek, aynı gün gama prob eşliğinde paratiroidektomi yapılmaktadır.<sup>[35]</sup> Birçok merkezde gama prob eşliğinde paratiroidektomi için uygun hastayı seçmek ve yöntemin daha etkili olmasını sağlamak amacı ile ameliyattan öncesinde sintigrafi çekilmektedir. Ayrı bir günde ameliyat yapılarak, ameliyat günü tekrar sestamibi verilerek gama prob eşliğinde paratiroidektomi uygulanmaktadır.<sup>[36]</sup>

Bazı merkezlerde ameliyattan 1-2 saat önce 10-20 mCi İV Tc99m sestamibi u uygulamaktadırlar.<sup>[37, 38]</sup>

Diğer bazı merkezlerde ise ameliyattan önce sintigrafi yapılarak, sintigrafide paratiroid adenomu düşünülen hastalarda cerrahiye başlamadan birkaç dakika önce çok düşük doz (1 mCi/37MBq) sestamibi yapılarak, gama prob eşliğinde paratiroidektomi uygulanmaktadır. Hemen ameliyata başalarken çok düşük doz radyoaktif madde yapılması ile cerrahın ve operasyon odası personelinin minimal radyasyona maruz kalması ve bazı hiperaktif bezlerde hızlı washouta (radyoaktif maddenin bezden boşalması) bağlı oluşabilecek yanlış negatif sonuçların önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.<sup>[39]</sup>

Standart ve düşük doz sestamibinin etkisi You ve Zapas tarafından karşılaştırıldı. Ameliyattan 1,5 saat önce İV uygulanan 25 mCi sestamibi ve 1 saat önce İV uygulanan 5 mCi sestamibinin etkisinin değerlendirildiği çalışmada tanınal uygunluğustandart dozda %96, düşük dozda %98 saptamışlar ve düşük doz sestamibi ile gama prob paratiroidektomiyi alternatif yöntem olarak önermişlerdir.<sup>[40]</sup>

Gama prob eşliğinde paratiroidektomide genellikle 2,5-3 cm insizyonla MIP uygulanmaktadır. Bazı merkezlerde BBE gerekli olduğunda kolayca BBE geçebilmek için orta hattan yaklaşım, diğer merkezlerde sternokleidomastoid kas önünden yapılan lateral yaklaşım, diğerleri ise gamaprob ile radyoaktif olarak saptanan sıcak odağın (radioactive hot spot) üzerinden yapılan insizyonla ameliyat uygulanmaktadır.<sup>[36]</sup> Lojun ekplorasyonunda paratiroid şüpheli lezyonda in vivo genelde background aktivitenin %50'sinden fazla sayım elde edilmektedir.<sup>[41]</sup>

Gama prob eşliğinde paratiroidektomide Murphy ve Norman 345 sporadik pHPT'li hastadan sestamibi injeksiyonu yapıldıktan sonra 3.5 saat içinde elde ettikleri 1290 doku parçası çıkarıldıktan sonra ex-vivo radyoaktiviteleri ve yataktaki background aktivite sayımını değerlendirerek %20 kuralını tanımlamışlardır. Lenf nodu, normal paratiroid ve yağ dokusunda radyoaktivite background radyoaktivitenin %2.2'sinden fazla değildir. Background aktivitenin tiroid dokusunda %7.5 ve hiperplastik para-

tiroid dokularında %5.5'i oranında aktivite saptamışlar, tiroid ve hiperplastik dokuların hiçbirinde background aktivitenin %16'sının üzerinde bulmamışlardır. Paratiroid adenomlarında ise background radyoaktivitenin %59+9'u oranında radyoaktivite %18 ile %136 arasında değişmekte olup, diğer dokuların hepsine göre anlamlı olarak yüksekti. Çalışmada, pozitif sestamibili olan ve soliter paratiroid adenomu düşünülen hastalarda, gama prob ile paratiroid adenomlarında sayılan radyoaktivite background radyoaktivitenin %20'sinden fazladır. Çalışmacılar bu hastalarda %20 kuralının diğer bezleri ortaya koyma ihtiyacını, frozen yapıma ve intraoperatif PTH ölçümü ihtiyacını azaltabileceğini belirtmişlerdir.<sup>[42]</sup>

Diğer bir çalışmada %20 kuralı ile gama prob paratiroidektomide %97.1 başarı oranı bildirilmiştir.<sup>[43]</sup> Rubello ve ark. düşük doz sestamibi uygulaması ile gama proba %97.9 başarı oranı bildirmişlerdir. Bu çalışmada paratiroid adenomlarının hepsinde ve çoklu bez hastalığı olan hastaların çıkarılan dominant bezlerinden en az birinde background aktivitenin %40'ının üzerinde radyoaktif sayım elde etmişlerdir.<sup>[44]</sup>

Chen ve ark. gama probun paratiroid adenomu ve hiperplastik bezleri saptamada ex-vivo %20 kuralının hem adenoma hem de hiperplastik bezi saptamada eşit etkinliğe ve bilgilendirmeye sahip olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[37]</sup>

Tobin ve ark. gama prob eşliğinde ilk çıkarılan büyük paratiroid bezindeki background aktiviteye göre paratiroid adenomu ve çoklu bez hastalığını ayırmada katkısını değerlendirdiler. Çalışmacılar çoklu bez hastalığını ayırmada en iyi eşik değer background aktivitenin %50 olduğunu belirtmişlerdir. Çoklu bez hastalıklı bezlerin %69.4'ü %50 eşik değer altında olup, sadece %6.8'i background aktivitenin %100'nün üzerinde idi. %50 eşik değer için çoklu bez hastalığı açısından pozitif prediktif değer %42,1, negatif prediktif değer %89.9 olup, tüm çalışma grubunun %72'si doğru olarak sınıflanabilmiştir. Eşik değer %100 alındığında, tek adenom için pozitif prediktif değer %93.2 olarak bulundu. Çalışmacılar düşük ex-vivo aktivite sayımı çoklu bez hastalığı net ayıramasa da, düşük değerlerde çoklu bez hastalığı olasılığının yüksek olması nedeniyle cerraha intraoperatif PTH ölçümünün beklemesi veya eksplorasyona devam etmesi hakkında yardım edebileceğini ifade etmişlerdir. Buna ek olarak ex-vivo yüksek sayımın da adenom göstergesi olduğunu, ek patolojik bez olmasının pek olasılık olmadığını belirtmişlerdir.<sup>[45]</sup>

Bununla birlikte diğer çalışmalarda gama probun adenomla hiperplaziyi ayıramayacağını ve bu nedenle çoklu bez hastalığını dışlamada yardımcı olamayacağı bildirilmiştir.<sup>[46, 47]</sup>

Çalışmalarda background aktiviteye göre lezyonlardaki



farklı oranlar, radyoaktif maddenin miktarı, uygulama zamanı ve background aktivitenin alındığı bölgeye ve farklı gama problemlerinin kullanılmasına bağlı olarak değişebilir. Background aktivite farklı çalışmalarda farklı bölgelerden alındığı bildirilmektedir. Bunlar lezyonun çıkarıldığı yataktan, cilt üzerinden tiroit istmusu bölgesinden yada lezyon çıkarıldıktan sonra radyoaktif maddenin injekte edildiği kolun karşı tarafındaki akciğer apeksindedir.<sup>[36]</sup>

Gama prob klavuzluğunda paratiroidektomi (radioguided parathyroidectomy) için ideal hasta, ilk defa veya reoperatif paratiroid cerrahisi (first-time or reoperative parathyroid surgery) yapılacak, nodüler tiroid hastalığı olmayan, sintigrafi ile tek bez hastalığı olan ve USG ile tek bez hastalığı doğrulanmış sporadik pHPT'li hastalardır.<sup>[48]</sup> Gama prob eşliğinde cerrahinin potansiyel avantajları cerrahi yaklaşımı, özellikle odaklanmış paratiroidektomiye kolaylaştırması, ameliyat süresini kısaltması, patolojik ektoptik paratiroid bezini saptayabilmesi, cerrahi başarıyı doğrulayabilmesidir.<sup>[48, 49]</sup> Gama prob eşliğinde MİP'i rutin kullanan merkezde tek bez hastalığında %10, hiperplazi ve çoklu bez hastalığı için %50 BBE'ye dönme oranı ile birlikte toplam uygunluk oranı %83 olarak bildirilmektedir.<sup>[50]</sup>

Bununla birlikte bazı çalışmalarda çoklu bez hastalığında (multigland disease), nodüler tiroid hastalığında veya guatrda kullanımı, negatif sintigrafili olgularda kullanımı sorgulanmaktadır.<sup>[50]</sup>

Gama probun sestamibi pozitif hastalarda efektif olacağı düşünülmeye rağmen, Wiskonsin Üniversitesi'nden Chen ve ark. negatif sestamibili hastalardaki ektoptik lokalizasyondaki paratiroidler dahil büyümüş tüm paratiroid bezlerinin de sintigrafi pozitif hastalardakine benzer sensitivitede gama prob ile lokalize edilebildiğini saptamışlardır. Çalışmacılar negatif sintigrafili hastalarda gama probun paratiroid lokalizasyonunda önemirole sahip olduğunu iddia etmişlerdir.<sup>[51]</sup> Aynı merkez diğer çalışmalarında reoperatif boyun cerrahisinde de gama probun etkili olduğunu ve ilk paratiroidektomi ile benzer %96 kür oranı ve komplikasyon oranları ile reoperatif cerrahinin uygulanabileceğini bildirmişlerdir.<sup>[52]</sup> Gama probun rutin kullanıldığı Wiskonsin üniversitesinin diğer çalışmalarında da gama probun mediastinal lokalizasyondaki paratiroid bezlerinde, familial hiperparatiroidizmde, rekürren paratiroid kanserinde, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidide de uygulanabilir ve etkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>[50]</sup>

Gama prob yardımcı paratiroidektominin kesin kontraendikasyonları gebelik ve Tc99m-sestamibiye karşı allerji ve duyarlılıktır.<sup>[48, 49]</sup>

Bazı çalışmalarda intraoperatif PTH monitörizasyonlu veya monitörizasyonsuz vakalarda %15-48 arasında gama probun ameliyata yardımı olmadığı bildirilmektedir.<sup>[47, 53]</sup>

Paratiroidektomide gama prob kullanımı konusunda net görüş birliği yoktur. Bazı çalışmacılar gama prob kullanımının paratiroidektomiye önemli katkı sağlayacağını bildirmektedirler.<sup>[42-45, 50]</sup>

Diğer bazı çalışmalarda ise gama probun paratiroidektomiye katkısının sınırlı olduğu bildirilmektedir.<sup>[47, 54]</sup>

Preoperatif görüntülemesinin ve intraoperatif PTH monitörizasyonunun geliştiği ve yaygın kullanıldığı günümüzde gama prob kullanımı önerilmemektedir.<sup>[53]</sup> Gama probun kullanılmadığı, preoperatif görüntüleme ve intraoperatif PTH monitörizasyonu ile deneyimli merkezlerde pHPT'de kür oranı MİP'de %99.4, BBE'de %97.1 olarak yüksek oranlarda bildirilmiştir.<sup>[24]</sup>

Gama prob uygulamasının sınırlılıkları; izotop uygulama zamanı ile ilgili lojistik güçlükler, ekipman problemleri, karışıklığa neden olan sayımlar ve anormal bezlerin gama prob olmaksızın kolaylıkla saptanabilmesi olarak sayılabilir.<sup>[49]</sup> İki binli yılların başında Uluslararası Endokrin Cerrahi Derneği (International Association of Endocrine Surgery) üyelerinin sadece %14'ü gama prob klavuzluğunda paratiroidektomi yaptıklarını belirtmişlerdir.<sup>[55]</sup> Son derlemelerinde Noureldine ve ark. birçok cerrahın gama prob eşliğinde paratiroidektomiye sadece ektoptik paratiroidektomili hastalarda, daha önce tiroidektomi geçirmiş hastalarda düşünebileceği ifade edilmiştir.<sup>[49]</sup> Ayrıca reoperatif olgularda gama prob yardımı ile patolojik bez intraoperatif olarak lokalize edilerek, frajil, fibrotik değişikliklerin ve yoğun skar dokusunun bulunduğu alanda minimal diseksiyonla çıkarılmasına olanak sağladığı bildirilmektedir. Bu nedenle reoperatif paratiroid cerrahisinde de düşünülebilir.<sup>[52]</sup>

### **Okkült Lezyon İşaretlemesi ile Gama Prob Uygulaması (Radioguided Occult Lesion Localization)**

Preoperatif USG ile tipik paratiroid patolojisi olan lezyonlarda veya şüpheli görüntülemelerde PTH washoutu yapılarak paratiroid olduğu teyit edilen hastalarda preoperatif okkült lezyon işaretlemesi (Radioguided Occult Lesion Localization) (ROLL) yapılarak gama probun MİP paratiroidektomi uygulanabileceği bildirilmiştir. Bu yöntemde paratiroid patolojisi olduğu düşünülen lezyon içine USG klavuzluğunda tuberkülün iğnesi ile 0.1-0.15 mL 0.1-0.15 mCi Tc99m ile işaretli makroagregad albumin enjekte edilir. Ameliyattan önce gama probun cilt üzerinden lezyon yeri işaretlenip, lezyon üzerinden yapılan insizyonla gama prob eşliğinde lezyon çıkarılmaktadır. Bu yöntemin tek adenom düşünülen hastalarda güvenli ve etkili olduğunu, özellikle sintigrafi negatif hastalarda daha değerli olduğu bildirilmiştir. Çıkarılan bezlerin histolojik ince-

lemesinde kanama, konjesyon, subkapsüler hematoma, fibrin (nötrofil ve lökosit infiltrasyonu sık görülen histopatolojik özelliklerdir. Bununla birlikte çalışmacılar ROLL uygulamasının postoperatif histopatolojik incelemeyi bozmadığını belirtmişlerdir.<sup>[56]</sup> ROLL tekniğinin özellikle rekürren paratiroid patolojilerinde kullanılabileceği bildirilmektedir. Çalışmacılar bu yöntemin özellikle daha önceki girişime bağlı yapışıklıkların olduğu boyun bölgesinden patolojik lezyonun lokalize edilmesi ile daha az diseksiyonla çıkarılmasında büyük avantaj sağladığı bildirmişlerdir.<sup>[57]</sup>

### İntraoperatif Ultrasonografi

Yüksek rezolüsyonlu USG mevcut olduğunda bazı cerrahlar bunu intraoperatif olarak da kullanmaktadır. İntraoperatif USG ameliyatın değişik aşamalarında cerraha önemli katkılar sağlayabilir.<sup>[49]</sup> USG tüm görüntüleme yöntemleri arasında en ucuz ve en az invaziv olan, radyasyon içermeyen ve inceleme istendiği anda tekrarlanabilen bir tekniktir. İnceleme hem transvers hem saggital planda yapılır. Patolojik paratiroid bezleri iyi sınırlı, oval, genelde solid nodüller olarak görülürler.<sup>[50]</sup> Ameliyata başlarken boyun USG ile taranarak preoperatif görüntüleme yöntemlerinde saptanan patolojik paratiroid lokalizasyonlarının doğrulanmasına olanak sağlar. Ayrıca bu patolojik lezyonlarla internal juguler ven ve karotis gibi önemli vasküler yapılarla ilişkisi değerlendirilebilir.<sup>[49]</sup>

Odaklanmış cerrahi yapılacak ise boyun ekstansiyonu ile patolojik paratiroidin anatomik lokalizasyonu değişebileceğinden, paratiroid USG ile belirlenerek, cilt insizyonu direkt olarak lezyon üzerine yapılabilir.<sup>[49]</sup> Ameliyatta loj eksplore edilip paratiroid bulunamaz ise intraoperatif USG ile paratiroid aranabilir.<sup>[50]</sup>

Ayrıca insizyon öncesi USG ile bilateral juguler ven örneklemesi yapılarak, PTH değerlerine göre eksplorasyon tarafı ve insizyon seçimi yapılabilir.<sup>[50]</sup> Boyunda veya tiroid içinde paratiroid olduğundan şüphelenilen hipoekoik yapıya USG ile İİAB yapıp PTH ölçülerek lezyonun paratiroid olup olmadığı belirlenebilir.<sup>[50]</sup>

USG'nin uygunluğu operatörün yeteneği ve deneyimi, hastanın vücut kitle indeksi, patolojik bezin boyutu, birlikte tiroid patolojisi varlığı, daha önce boyun cerrahisi geçirmesi ile ilişkilidir. USG'nin sınırlılıklarının bilinmesi ve paratiroidin olası ektopik bölgelerinin değerlendirilmesi başarılı bir USG muayenesi için önemlidir.

İntraoperatif USG'de; doku içindeki havanın anatomik görüntüyü bozması, bunun intraoperatif yararlılığını sınırlamaktadır.<sup>[50]</sup> İntraoperatif USG'nin olası avantajlarına rağmen, literatürde USG'nin intraoperatif rolünün değerlendirildiği çalışma yoktur ve paratiroid cerrahisinde ek

yöntem olarak kullanılabileceği ile ilgili net öneri bulunmamaktadır.<sup>[50]</sup>

### Metilen Mavisi

Paratiroidin hızlı belirlenmesi için intravenöz metilen mavisi kullanımı ile paratiroidin kolorimetrik lokalizasyonu ilk 1971 yılında Dudley tarafından tanımlanmıştır.<sup>[58]</sup> Daha sonra bazı cerrahlar paratiroidleri belirleyebilmek için metilen mavisi kullanmışlardır. Bugüne kadar metilen mavisi ile ilgili prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır. Patel ve ark.'nın yaptığı literatür derlemesinde 2012 yılına kadar 39 çalışma değerlendirilmiş olup, bu çalışmalarını 33'ünde kontrol grubu yoktur. Patolojik bezin boyanma oranı tek bez hastalığı ile ilgili 11 çalışmadaki 243 hastada %83-100 arasında değişmekte olup, median %100'dür. Çoklu bez hastalığı olan 13 çalışmadaki 144 hastada, %67-100 arasında değişmekte olup, median %100'dür.<sup>[59]</sup> Normal paratiroid bezlerinde, lenf nodlarında, tiroid dokusunda, timik dokuda ve yağlı dokuda yanlış pozitif boyanma bildirilmektedir. Normal paratiroid bezinde toplam 7 çalışmada %22-100 arasında değişen oranlarda boyanma bildirilmiştir. Tiroid dokusunda 4 çalışmada 167 hastanın 24'ünde (%14.4) boyanma bildirilmiştir.<sup>[59]</sup> İdrarın ve cildin maviye boyanması gibi istenmeyen etkiler siktir, fakat bunlar kendini sınırlayan ve zararsız olarak görülmektedirler.<sup>[59]</sup>

Metilen mavisi anestezi maddelerle ilave ve sinerjik etki göstererek anestezi madde ihtiyacını azaltır ve uyanma süresini uzatmaktadır. Metilen mavisi postoperatif erken dönemde geçici nörolojik fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Fazla doz anestezi metilen mavisi ensefalopatisi oluşumuna katkı sağlayabilir. Metilen mavisi uygulanan hastalarda beyin monitörizasyonu ve postoperatif ilk saatlerde nörolojik muayene önerilmektedir.<sup>[60]</sup>

Bununla birlikte, nadiren hipertansiyon, taşikardi, ajitasyon, oryantasyon bozukluğuna neden olan nörotoksikite görülebilir. Bu nörotoksikite hemen hepsi serotonin geri alım inhibitörü antidepressan (serotonin reuptake inhibitors (antidepressants)) tedavi alan hastalarda bildirilmiştir.<sup>[59]</sup> Bu nörolojik etkiler serotonin toksisitesinden dolayıdır. Serotonin toksisitesinin mekanizması, serotoninin metabolize eden monoamin oksidazın (MAO) metilen mavisi ile inhibisyonuna bağlanmaktadır.<sup>[61]</sup> Metilen mavisinin halen kullanılabildiğini bildiren çalışmalar olmasına rağmen, potansiyel nörolojik yan etkilerinden dolayı popülaritesi düşüktür.<sup>[1]</sup> Metilen mavisinin özellikle serotonin geri alım inhibitörü (serotonin reuptake inhibitors) tedavisi alan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>[59]</sup> Metilen mavisi kullanımının kür oranını belirgin arttırdığı veya persistan ve rekürren hastalık riskini azalttığı destekleyen yüksek kanıt düzeyli çalışmalar bulunmamakta-

dır.<sup>[48, 59]</sup> Günümüzde metilen mavisinin prospektif çalışmaları dışında rutin kullanımı önerilmemektedir.<sup>[48]</sup>

### Ultrason Klavuzluğunda Metilen Mavisi Enjeksiyonu ile Lokalizasyon

Özellikle daha önce boyun cerrahisi geçirmiş ve USG ile belirlenen paratiroid lezyonlarına ameliyattan önce USG klavuzluğunda 0.2 mL %0.2 metilen mavisi yapılarak metilen mavisinden yararlanılarak lezyonun çıkarılması önerilmiştir. Bu konuda yapılan sınırlı sayıda olgu içeren 2 çalışmada re-operatif paratiroidektomide lezyonun çıkarılmasında ucuz, etkili ve güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Metilen mavisi ile ilgili lokal veya sistemik komplikasyon bildirilmemiştir.<sup>[62, 63]</sup>

### Frozen Kesit İnceleme

Frozen kesit inceleme rezeke edilen dokunun paratiroid dokusu olduğunu doğrulamak için uzun süredir kullanılmaktadır. Paratiroid dokusunda şef (chief), oksifil ve berrak (water clear) hücreler olmak üzere 3 tip hücre bulunmaktadır. Şef hücreler tiroid folikül hücreleri ile karışabilir, oksifil hücreleri Hurthle hücrelerinden ayırt edilememektedir. Paratiroidin diğer dokularla ayırımı yapılabilmeyle birlikte, bu nedenlerle frozen kesit incelemede paratiroid dokusu ile tiroid dokusunu ayırmak zor olabilir. Bununla birlikte paratiroid dokusunda folikül ve kolloid benzeri material bulunması nadirdir. 1500'ün üzerinde frozen incelemenin değerlendirildiği çalışmada frozen incelemenin uygunluğu %99.2 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte frozen incelemenin yanlış tanıya sebep olduğu da bildirilmiştir.<sup>[64]</sup>

Frozen kesit incelemenin rutin kullanımı önerilmemektedir.<sup>[48]</sup> Frozen incelemenin sınırlılıkları ve intraoperatif PTH ölçümü gibi diğer yöntemlerin kullanımı göz önüne alınarak frozen incelemenin rutin kullanılması yerine, cerrahın makroskopik olarak bir nodülün paratiroid dokusu olup olmadığından şüphe ettiği seçilmiş vakalarda kullanılmasının daha akılcı bir seçenek olduğu gözükmektedir.

Frozen inceleme paratiroid adenomu ve çoklu bez hiperplazi açısından ayırımın yapılmasında güvenilir yöntem değildir.<sup>[48]</sup> Hiperplazi ve adenom ayırımı kriteri patolojik temelli değil, bezlerin lokalizasyonu, boyutu, rengi ve toplam makroskopik görünümünün değerlendirildiği operatif bulgulara göre yapılabilir. Bir paratiroid bezinden frozen incelemede patolojik hiperselüler paratiroid dokusu tanısı koyulabilir. Eğer tek bez büyümüş ve hiperselüler ise adenom tanısı güvenle koyulabilir. Bir paratiroid bezinden biopsi alındığında, patolojik biyopsi alınmayan diğer paratiroid bezlerinin hücresel yapısını belirleyemez. Bu nedenle diğer bezler hakkında bilgi veremez.<sup>[49, 50]</sup> Diğer bezlerin durumunu belirlemek için tüm paratiroid bezlerinden rutin biopsi alınması daha yüksek oranda hipoparatiroidizm ile ilişkilidir.<sup>[11]</sup> PHPT'de çoklu bez hastalığında ve sekonder veya tersiyer hiperparatiroidide frozen incelemenin rolü olabilir. Bu vakalarda bırakılacak remnant, ototransplantasyon veya kriyoprezervasyonla saklanacak doku için paratiroid dokusunun doğrulanması önemlidir. Bu durumlarda frozen inceleme kullanılabilir.<sup>[65]</sup>

Optik teknolojilerle paratiroid görüntüleme Son zamanlarda literatürde özellikle tiroid cerrahisi başta olmak üzere paratiroid cerrahisinde paratiroid bezlerinin lokalize edilmesini arttırmak ve canlılığını değerlendirmek için yeni görüntüleme teknolojileri tanımlanmıştır. Bunlar otoflorosanla paratiroid görüntüleme, otoflorosanla indosiyenin yeşili, metilen mavisi, 5-aminolevulinik asid, optik koherens tomografi (optical coherence tomography), lazer benek kontrast görüntüleme (laser speckle contrast imaging), dinamik optik kontrast görüntüleme (dynamic optical contrast imaging), Raman spektroskopisi (Raman spectroscopy)'dir.

### Optik Teknolojilerle Paratiroid Görüntüleme

Hastalar için daha iyi sonuç almak amacıyla, cerrahların paratiroid bezlerini belirleyebilen, bezlerin canlılığını değerlendirebilen ve patolojik bezi normal bezlerden ayırt edebilen özellikleri içeren bir teknolojiye ihtiyaçları vardır. Burada değerlendirilen yöntemlerin hiçbiri bu özelliklerin hepsini karşılayamamakta ve hepsi için paratiroidleri görüntülemek için paratiroidlere diseksiyonla ulaşmak gerekmektedir.<sup>[66]</sup>

Bu yöntemlerin hepsi yeni gelişmekte olan yöntemlerdir. Rutin kullanımda olmasalar da bu teknikler literatürdeki kanıtlar ışığında gözden geçirilecektir.

### Otoflorosan Tekniği ile Paratiroidin Bulunması

Paratiroid infrared spektrumunda otoflorosan özelliğe sahiptir.<sup>[67]</sup> Patolojik veya normal paratiroid bezinin yüksek florosan sinyali rezeksiyondan sonra da devam eder. Paratiroid bezin tiroide, lenf nodu ve yağ dokusuna göre daha yüksek florosan yoğunluğuna sahiptir. Çalışmacılar paratiroidin lokalizasyonunda ve çıkarıldıktan sonra paratiroid dokusunun doğrulanmasında kullanılabileceğini bildirmişlerdir.<sup>[68]</sup>

### Metilen Mavisi ile Otoflorosan Kombinasyonu

Paratiroid görüntülemede düşük doz (0.4-0.5 mg/kg) metilen mavisi ile florosan kombinasyonu 2013 yılından beri çalışmalarda bildirilmektedir.<sup>[66]</sup> Bu yöntemin paratiroid adenomunun ve normal paratiroidlerin intraoperatif lokalizasyonuna yardım edebileceği bildirilmektedir. Paratiroidde florosan yoğunluğu tiroidden ve çevre dokudan daha yüksektir.<sup>[69, 70]</sup>

### 5-Aminolevulinik Asid ile Otoflorosan Kombinasyonu

5-Aminolevulinik asit (5-ALA) hem sentez yolunda florosan

özelliğindeki protoporfirin doğal öncüsüdür (precursor). Paratiroide yüksek 5-ALA tutulumu paratiroid hücrelerinde ki yüksek mitokondri sayısı ile açıklanmaktadır.<sup>[71, 72]</sup>

Prost ve ark. pHPT ve sekonder HPT'de toplam %92 bezin belirlenebildiğini, %48 hastada patolojik bezlerin bulunmasını hızlandırdığını bildirmişlerdir.<sup>[71]</sup>

Patolojik paratiroid bezlerinin normal veya patolojik olup olmadığını belirlemede basit bir yöntem olduğu iddia edilmiştir.<sup>[72]</sup> 5-ALA'nın gözde ve ciltte oluşabilecek fototoksik etkilerini önlemek için uygulandığında sonra hastanın 24-48 saat direct ışıktan korunma gerekliliği esas dezavantajdır.<sup>[71]</sup>

### **İntraoperatif İndosiyenin Yeşili (Indocyanine-Green) İle Anjiyografi**

Optik teknolojilerle görüntüleme en sık kullanılanlarından biri otoflorosan (Autofluorescence) ve indosiyenin yeşili (indocyanine green) (ICG) kombinasyonu ile görüntülenir.<sup>[66]</sup> ICG sistemik uygulandığında düşük toksisiteli, çok az yan etkisi olan floresan bir ajandır ve yaklaşık 25 yıl önce FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır.<sup>[66]</sup>

Sound ve ark. tarafından indosiyenin yeşili floresan görüntüleme ile ikincil girişim yapılan primer hiperparatiroidili 3 hastada patolojik bezin başarılı bir şekilde görüntülenildiği bildirilmiştir. Çalışmacılar bu yöntemle eksplorasyonun erken döneminde patolojik bezin görüntülenmesi ile operasyon zamanı ve cerrahın stresinin azalacağını, daha az diseksiyonla odaklanmış cerrahi yapılabileceğini belirtmişlerdir.<sup>[73]</sup>

Zaidi ve ark. pHPT'li 33 hastada gözle gördükleri 112 paratiroid bezinin 104'ünde (%92.9) indosiyenin yeşili uptake saptamışlardır. Çalışmacılar paratiroidektomi sırasında paratiroidlerin indosiyenin yeşili ile güvenli bir şekilde lokalize edilebileceğini, aynı zamanda subtotal rezeksiyon yapılan bezlerin perfüzyonunun değerlendirilebileceğini ifade etmişlerdir.<sup>[74]</sup>

DeLong ve ark. 60 pHPT'li hastada indosiyenin yeşili ile anjiyografi uygulamışlar, hastaların %93.3'ünde vaskülarizasyonda güçlü veya orta düzeyde artış saptamışlardır. Ayrıca sintigrafi çekilen 54 hastanın 36'sında paratiroid adenomu görüntülenebilirken, sintigrafide görüntülenemeyen 18 adenom indosiyenin yeşili ile görüntülenebilmiştir. Çalışmacılar özellikle primer cerrahide paratiroid patolojisini daha hızlı belirlemede cerraha yardımcı bir yöntem olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>[75]</sup>

ICG'nin sekonder HPT'de preoperatif görüntüleme yöntemlerine göre sensitivitesi yüksek ve %91.1 olarak bildirilmiştir. ICG'nin rezeksiyonun tamlığını arttırdığı, persistan HPT ve operasyon zamanını azalttığı bildirilmiştir.<sup>[76]</sup>

Bununla birlikte ICG'nin sistemik enjeksiyondan sonra tüm vaskülerize organlarda yüksek floresans sinyalinin ortaya

çıkması ve kameranın derinliğindeki sınırlama, patolojik paratiroid bezi haritalanmasını sınırlayabilir. Özellikle derin veya ektopik yerleşimli lezyonlarda etkisini sınırlayabilir.<sup>[66]</sup>

Bu konuda yapılan çalışmalar, ICG ile floresan anjiyografinin paratiroid bezlerini belirlemede güvenli, etkili ve kolay bir yol olduğunu düşündürmektedir.<sup>[77]</sup>

Bu uygulamanın gelecekte intraoperatif kara vermede cerraha sağlayacağı katkılardan dolayı yaygın olarak kullanılacağı öne sürülmüştür.<sup>[78]</sup> Bu konudaki çalışmalar yeni ve sınırlı olmakla birlikte umut vericidir ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özellikle preoperatif lokalize edilmiş ve odaklanmış cerrahi uygulanacak hastalarda bu yöntemin katkısının anlamlı olup olmayacağı konusunda yeni verilere ihtiyaç vardır. İkincil girişimlerde preoperatif görüntülenmiş hastalarda cerraha yardımcı olarak daha az diseksiyonla lezyona ulaşma imkanı sağlayabilir.

### **Lazer Benek Kontrast Görüntüleme**

Lazer benek kontrast görüntüleme (laser speckle contrast imaging) (LSCI), dinamik ışık saçılmasından elde edilen intrinsik doku kontrastının değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu yöntemle tiroid ve paratiroid cerrahisinde paratiroid canlılığının değerlendirilebileceği bildirilmiştir. Bu yöntem kontrast ajan uygulanmayan, noninvaziv ve gerçek zamanlı uygulanabilen bir yöntemdir. Yöntemin ana dezavantajı hastanın solunumu ve cerrahın hareketi ile sistemin etkilenmesidir. Bu konuda çalışmalar sınırlı olup ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>[79]</sup>

### **Optik Koherens Tomografi (Optical Coherence Tomography)**

Optik koherens tomografi (optical coherence tomography) (OCT) gerçek zamanlı olarak mikroarşitektürel özelliklerin tanımlanmasına izin veren noninvazif, yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme tekniğidir. Tiroid ve paratiroid cerrahisinde paratiroidin tiroid dokusu, yağlı doku ve lenf bezlerinden ayrılmasında sensitivitesi %69 olup, özellikle lenf bezlerinde ayrımının mümkün olmadığı bildirilmiştir.<sup>[80]</sup>

Paratiroidin intraoperative görüntülenmesinde preatür bir yöntem olup, kullanılabilirliği hakkında ileri ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>[66]</sup>

### **Dinamik Optik Kontrast Görüntüleme (Dynamic Optical Contrast Imaging)**

Dinamik optik kontrast görüntüleme (DOCI), çeşitli dalga boylarında endojen floroforlardan elde edilen otoflorosan özelliklerin otomatik ölçümlerine göre spesifik doku özelliklerinin belirlenmesine ve görüntülenmesine olanak sağlayan yöntemdir. Bu 81 pHPT'li hastadan çıkarılan doku-



lar ex-vivo olarak değerlendirilmiş ve yöntemin paratiroid dokusunu diğer dokulardan ayırabilecek yetenekte olduğu bildirilmiştir.<sup>[81]</sup> Bu yöntemin etkinliği için in-vivo klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Roman Spektroskopisi

Paratiroid adenomunun normal paratiroid dokusundan ayrılmasında ve paratiroid hiperplazisi ile adenomunun ayrılmasında katkısı olabileceği ex-vivo çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>[82, 83]</sup>

Bu yöntemin etkinliğinin de in-vivo klinik çalışmalarla değerlendirilmesi gerekir.

### Açıklamalar

**Hakemli:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – N.A., M.U.; Tasarım – N.A.; Kontrol – M.U.; Materyal – M.U.; Veri toplama ve/veya işleme – N.A., M.U.; Analiz ve/veya yorumlama – N.A., M.U.; Kaynak taraması – N.A.; Yazan – N.A.; Kritik revizyon – M.U.

### References

- Egan RJ, Scott-Coombes DM. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:847–59.
- Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988;104:1121–7.
- Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg* 1991;162:299–302.
- Greene AB, Butler RS, McIntyre S, Barbosa GF, Mitchell J, Berber E, et al. National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. *J Am Coll Surg* 2009;209:332–43.
- Boggs JE, Irvin GL 3rd, Molinari AS, Deriso GT. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery* 1996;120:954–8.
- Damiano G, Gioviale MC, Maione C, Sacco M, Buscemi S, Palumbo VD, et al. Comparison Between Rapid Intraoperative and Central Laboratory Parathormone Dosage in 12 Kidney Transplant Candidates. *Transplant Proc* 2016;48:311–4.
- O'Connell DA, Seikaly H, Harris JR. Central laboratory versus point of care testing in intraoperative monitoring of parathyroid hormone levels: cost comparison. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:91–7.
- De Pasquale L, Gobatti D, Ravini ML, Barassi A, Porreca W, Melzi d'Eril GV, et al. Intra-operative testing for parathyroid hormone: the Central Laboratory option. *J Endocrinol Invest* 2008;31:62–7.
- Patel KN, Caso R. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring: Optimal Utilization. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:91–101.
- Mallick R, Chen H. Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Adv Surg* 2018;52:137–53.
- Yang GP, Levine S, Weigel RJ. A spike in parathyroid hormone during neck exploration may cause a false-negative intraoperative assay result. *Arch Surg* 2001;136:945–9.
- Carr AA, Yen TW, Wilson SD, Evans DB, Wang TS. Using parathyroid hormone spikes during parathyroidectomy to guide intraoperative decision-making. *J Surg Res* 2017;209:162–7.
- Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery* 1993;114:1019–22.
- Irvin GL 3rd, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg* 2004;28:1287–92.
- Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:843–9.
- Barczynski M, Konturek A, Cichon S, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Huszno B. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:878–85.
- Bergenfels AO, Jansson SK, Wallin GK, Mårtensson HG, Rasmussen L, Eriksson HL, et al. Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2,708 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:851–60.
- Sartori PV, Saibene AM, Leopaldi E, Boniardi M, Beretta E, Colombo S, et al. Intraoperative parathyroid hormone testing in primary hyperparathyroidism surgery: time for giving up? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:267–72.
- Morris LF, Zanicco K, Ituarte PH, Ro K, Duh QY, Sturgeon C, et al. The value of intraoperative parathyroid hormone monitoring in localized primary hyperparathyroidism: a cost analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17:679–85.
- Bobanga ID, McHenry CR. Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary for primary hyperparathyroidism with concordant preoperative imaging? *Am J Surg* 2017;213:484–8.
- Sugg SL, Krzywda EA, Demeure MJ, Wilson SD. Detection of multiple gland primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2004;136:1303–9.
- Rajaei MH, Oltmann SC, Adkisson CD, Eifenbein DM, Chen H, Carty SE, et al. Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary with ipsilateral parathyroid gland visualization

- during anticipated unilateral exploration for primary hyperparathyroidism: a two-institution analysis of more than 2,000 patients. *Surgery* 2014;156:760–6.
23. Shawky M, Abdel Aziz T, Morley S, Beale T, Bomanji J, Soromani C, et al. Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90:277–84.
  24. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011;253:585–91.
  25. Gasparri G. Updates in primary hyperparathyroidism. *Updates Surg* 2017;69:217–23.
  26. Barczyński M, Gołkowski F, Nawrot I. The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism. *Gland Surg* 2015;4:36–43.
  27. Ito F, Sippel R, Lederman J, Chen H. The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing. *Ann Surg* 2007;245:959–63.
  28. Maceri DR, Kokot N, Green K, Montgomery V, Sharifi J. Split central venous sampling of parathyroid hormone: an adjunct to surgical exploration. *Head Neck* 2011;33:1715–8.
  29. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing in guiding patients with a negative sestamibi scan for minimally invasive parathyroidectomy—a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:827–35.
  30. Chan RK, Ibrahim SI, Pil P, Tanasijevic M, Moore FD. Validation of a method to replace frozen section during parathyroid exploration by using the rapid parathyroid hormone assay on parathyroid a pirates. *Arch Surg* 2005;140:371–3.
  31. Guerrero MA, Suh I, Vriens MR, Shen WT, Gosnell J, Kebebew E, et al. The number of needle passes affects the accuracy of parathyroid hormone assay with intraoperative parathyroid aspiration. *Am J Surg* 2010;200:701–5.
  32. Conrad DN, Olson JE, Hartwig HM, Mack E, Chen H. A prospective evaluation of novel methods to intraoperatively distinguish parathyroid tissue utilizing a parathyroid hormone assay. *J Surg Res* 2006;133:38–41.
  33. Lo CY, Chan WF, Leung P, Luk JM. Applicability of tissue aspirate for quick parathyroid hormone assay to confirm parathyroid tissue identity during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2005;140:146–9.
  34. Kiblut NK, Cussac JF, Soudan B, Farrell SG, Armstrong JA, Arnalsteen L, et al. Fine needle aspiration and intraparathyroid intact parathyroid hormone measurement for reoperative parathyroid surgery. *World J Surg* 2004;28:1143–7.
  35. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997;122:998–1003.
  36. Desiato V, Melis M, Amato B, Bianco T, Rocca A, Amato M, et al. Minimally invasive radioguided parathyroid surgery: A literature review. *Int J Surg* 2016;28 Suppl 1:S84–93.
  37. Chen H, Mack E, Starling JR. Radioguided parathyroidectomy is equally effective for both adenomatous and hyperplastic glands. *Ann Surg* 2003;238:332–7.
  38. Flynn MB, Bumpous JM, Schill K, McMasters KM. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2000;191:24–31.
  39. Rubello D, Casara D, Giannini S, Piotto A, De Carlo E, Muzzio PC, et al. Importance of radio-guided minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low (99m)Tc-MIBI dose. Technical considerations and long-term clinical results. *Q J Nucl Med* 2003;47:129–38.
  40. You CJ, Zapas JL. Diminished dose minimally invasive radioguided parathyroidectomy: a case for radioguidance. *Am Surg* 2007;73:669–72.
  41. Murphy C, Norman J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 1999;126:1023–8.
  42. 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* 2001;8:856–60.
  43. Rubello D, Piotto A, Casara D, Muzzio PC, Shapiro B, Pelizzo MR. Role of gamma probes in performing minimally invasive parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: optimization of preoperative and intraoperative procedures. *Eur J Endocrinol* 2003;149:7–15.
  44. Tobin K, Ayers RR, Rajaei M, Sippel RS, Balentine CJ, Elfenbein D, et al. Use of the gamma probe to identify multigland disease in primary hyperparathyroidism. *Int J Endocr Oncol* 2016;3:13–9.
  45. Friedman M, Gurpınar B, Schalch P, Joseph NJ. Guidelines for radioguided parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1235–9.
  46. Jaskowiak NT, Sugg SL, Helke J, Koka MR, Kaplan EL. Pitfalls of intraoperative quick parathyroid hormone monitoring and gamma probe localization in surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2002;137:659–68.
  47. Harrison BJ, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:799–809.
  48. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg* 2015;4:410–9.
  49. Mazeh H, Chen H. Intraoperative adjuncts for parathyroid surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6:245–53.
  50. Chen H, Sippel RS, Schaefer S. The effectiveness of radioguided parathyroidectomy in patients with negative technetium tc

- 99m-sestamibi scans. *Arch Surg* 2009;144:643–8.
51. Pitt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, Chen H. Radioguided parathyroidectomy for hyperparathyroidism in the reoperative neck. *Surgery* 2009;146:592–8.
  52. Inabnet WB 3rd, Kim CK, Haber RS, Lopchinsky RA. Radioguidance is not necessary during parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002;137:967–70.
  53. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh QY, et al. Parathyroid surgery: separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1024–9.
  54. 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* 2002;137:1055–9.
  55. Ilgan S, Ozbas S, Bilezikci B, Sengezer T, Aydin OU, Gursoy A, et al. Radioguided occult lesion localization for minimally invasive parathyroidectomy: technical consideration and feasibility. *Nucl Med Commun* 2014;35:1167–74.
  56. Terzioğlu T, Senyurek YG, Tunca F, Türkmen C, Mudun A, Salmaslıoğlu A, et al. Excision efficiency of radioguided occult lesion localization in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Thyroid* 2010;20:1271–8.
  57. Dudley NE. Methylene blue for rapid identification of the parathyroids. *Br Med J* 1971;3:680–1.
  58. Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery. *Br J Surg* 2012;99:1345–51.
  59. Licker M, Diaper J, Robert J, Ellenberger C. Effects of methylene blue on propofol requirement during anaesthesia induction and surgery. *Anaesthesia* 2008;63:352–7.
  60. Ramsay RR, Dunford C, Gillman PK. Methylene blue and serotonin toxicity: inhibition of monoamine oxidase A (MAO A) confirms a theoretical prediction. *Br J Pharmacol* 2007;152:946–51.
  61. Candell L, Campbell MJ, Shen WT, Gosnell JE, Clark OH, Duh QY. Ultrasound-guided methylene blue dye injection for parathyroid localization in the reoperative neck. *World J Surg* 2014;38:88–91.
  62. Hacıyanlı M, Koruyucu MB, Erdoğan NK, Dere O, Sarı E, Kumkumoğlu Y, et al. Successful Localization of Abnormal Parathyroid Gland Using Ultrasound-Guided Methylene Blue Dye Injection in the Reoperative Neck. *Indian J Surg* 2015;77:1094–7.
  63. Anton RC, Wheeler TM. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1575–84.
  64. Osamura RY, Hunt JL. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology. *Virchows Arch* 2008;453:433–40.
  65. Abbaci M, De Leeuw F, Breuskin I, Casiraghi O, Lakhdar AB, Ghanem W, et al. Parathyroid gland management using optical technologies during thyroidectomy or parathyroidectomy: A systematic review. *Oral Oncol* 2018;87:186–96.
  66. Paras C, Keller M, White L, Phay J, Mahadevan-Jansen A. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J Biomed Opt* 2011;16:067012.
  67. Shinden Y, Nakajo A, Arima H, Tanoue K, Hirata M, Kijima Y, et al. Intraoperative Identification of the Parathyroid Gland with a Fluorescence Detection System. *World J Surg* 2017;41:1506–12.
  68. Tummers QR, Schepers A, Hamming JF, Kievit J, Frangioni JV, van de Velde CJ, et al. Intraoperative guidance in parathyroid surgery using near-infrared fluorescence imaging and low-dose Methylene Blue. *Surgery* 2015;158:1323–30.
  69. Hillary SL, Guillemet S, Brown NJ, Balasubramanian SP. Use of methylene blue and near-infrared fluorescence in thyroid and parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2018;403:111–8.
  70. Probst RL, Weiss J, Hupp L, Willeke F, Post S. Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: clinical experience with a novel intraoperative detection technique for parathyroid glands. *World J Surg* 2010;34:2217–22.
  71. Takeuchi S, Shimizu K, Shimizu K Jr, Akasu H, Okamura R. Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid during endocrine neck surgery. *J Nippon Med Sch* 2014;81:84–93.
  72. Sound S, Okoh A, Yigitbas H, Yazici P, Berber E. Utility of Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Intraoperative Localization in Reoperative Parathyroid Surgery. *Surg Innov* 2015 Oct 27. pii: 1553350615613450.
  73. Zaidi N, Bucak E, Yazici P, Soundararajan S, Okoh A, Yigitbas H, et al. The feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for identifying and assessing the perfusion of parathyroid glands during total thyroidectomy. *J Surg Oncol* 2016;113:775–8.
  74. DeLong JC, Ward EP, Lwin TM, Brumund KT, Kelly KJ, Horgan S, et al. Indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2018;163:388–392.
  75. Cui L, Gao Y, Yu H, Li M, Wang B, Zhou T, et al. Intraoperative Parathyroid Localization with Near-Infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green during Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism. *Sci Rep* 2017;7:8193.
  76. Jin H, Cui M. New advances of ICG angiography in parathyroid identification. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019 Feb 6 [Epub ahead of print], doi: 10.2174/1871530319666190206212456.
  77. Vidal Fortuny J, Karenovics W, Triponez F, Sadowski SM. Intraoperative Indocyanine Green Angiography of the Parathyroid Gland. *World J Surg* 2016;40:2378–81.
  78. Mannoh EA, Thomas G, Solórzano CC, Mahadevan-Jansen A. Intraoperative Assessment of Parathyroid Viability using Laser Speckle Contrast Imaging. *Sci Rep* 2017;7:14798.
  79. Sommerey S, Al Arabi N, Ladurner R, Chiapponi C, Stepp H, Hallfeldt KK, et al. Intraoperative optical coherence tomog-

- raphy imaging to identify parathyroid glands. *Surg Endosc* 2015;29:2698–704.
80. Kim IA, Taylor ZD, Cheng H, Sebastian C, Maccabi A, Garritano J, et al. Dynamic Optical Contrast Imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156:480–3.
81. Das K, Stone N, Kendall C, Fowler C, Christie-Brown J. Raman spectroscopy of parathyroid tissue pathology. *Lasers Med Sci* 2006;21:192–7.
82. Palermo A, Fosca M, Tabacco G, Marini F, Graziani V, Santarsia MC, et al. Raman spectroscopy applied to parathyroid tissues: a new diagnostic tool to discriminate normal tissue from Adenoma. *Anal Chem* 2018;90:847–54.