

Primer Hiperparatiroidi Nedeni ile Cerrahi Yapılan Hastaların Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Radiological Findings of the Patients Having Surgical Intervention For The Primary Hyperparathyroidism

Özgün Araştırma
Research Article

Uğur Kalan[®], Ferhat Gökay[®]

Öz

Amaç: Çalışmamızda, primer hiperparatiroidi saptanan hastalarda, lokalizasyon belirlenmesi amacıyla yapılan ultrasonografi ve Tc-99m sestamibi çift faz paratiroid sintigrafisi ile postoperatif patoloji bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2010- Aralık 2015 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğinde primer hiperparatiroidi nedeni ile takipli olan ve cerrahi yapılan 96 hasta alındı. Hastaların demografik verileri ve preoperatif laboratuvar sonuçları incelendi. Görüntüleme yöntemleri, cerrahi lokalizasyon ve histopatolojik değerlendirme sonuçları ile kıyaslanarak tanısallık doğrulukları ve uyumları hesaplandı.

Bulgular: Yetmiş beş hastada paratiroid adenomu, 12 hastada paratiroid hiperplazisi, 5 hastada paratiroid karsinomu ve 4 hastada şüpheli patoloji sonucu saptandı. Preoperatif kalsiyum düzeyi ortalama 11,25 mg/dl ve parathormon düzeyi ise ortalama 400,06 pg/ml saptandı. Paratiroid adenom tanısında ultrasonografinin %58,7 sensitivitesi ve %38,5 spesifitesi olduğu hesaplandı. Ultrasonografi histopatolojik tanı konusunda uyumsuz ve anlamsız olarak gözlemlendi (Kappa=-0,018, p=0,851). Sintigrafinin ise sensitivitesi %84,6 spesifitesi %37,5 olarak hesaplandı. Histopatolojik tanı konusunda ise ortanın altında uyumlu ve anlamlı olarak gözlemlendi (Kappa=0,221, p=0,047).

Sonuç: Son derece hassas ve invaziv olmayan bir görüntüleme tekniği olan Tc-99m sintigrafisinin, paratiroid adenomlarının saptanmasında ve lokalizasyonunun doğru belirlenmesi konusunda, ultrasonografiye göre daha üstün olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Primer hiperparatiroidi, ultrasonografi, Tc-99m MIBI çift faz paratiroid sintigrafisi, tanı etkinliği

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to compare the results of ultrasonography and Tc-99m sestamibi dual phase parathyroid scintigraphy with postoperative pathology findings in patients with primary hyperparathyroidism.

Methods: The study was carried out with 96 patients, who had surgical intervention for primary hyperparathyroidism and followed up in the Endocrinology and Metabolism Clinic, between January 2010-December 2015. Demographic data and preoperative laboratory results of the patients were reviewed. Diagnostic accuracy and compliance were calculated by comparing imaging methods with surgical localization and histopathological evaluation results.

Results: Parathyroid adenomas were detected in 75, parathyroid hyperplasia in 12, and parathyroid carcinoma in 5 and suspect pathology results in 4 patients. The mean preoperative calcium (11.25 mg/dl) and parathormone (400.06 pg/ml) levels were determined. Ultrasonography had an estimated diagnostic sensitivity of 58.7% and a specificity of 38.5% in cases with parathyroid adenoma. It was observed that ultrasonography has not any diagnostic significance, and it is not in accordance with histopathological diagnosis (Kappa=-0.018, p=0.851). Diagnostic sensitivity, and specificity of scintigraphy were found to be 58.7%, and 38.5%, respectively. It was observed to be only fairly concordant, and significant according to histopathological diagnosis (Kappa=0.221, p=0.047).

Conclusion: Tc-99m MIBI dual-phase parathyroid scintigraphy, a highly sensitive and noninvasive imaging technique, is clearly superior to the ultrasonography in detecting parathyroid adenomas and locating regions correctly.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, ultrasonography, Tc-99m MIBI double-phase parathyroid scintigraphy, diagnostic efficacy

Received/Geliş: 10.10.2019
Accepted/Kabul: 28.01.2020
Published Online: 29.04.2021

Uğur Kalan

Ermemek Devlet Hastanesi,
İç Hastalıkları Bölümü,
Karaman, Türkiye

✉ ugurkalan70@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-3408-7883

F. Gökay 0000-0002-1752-800X
Kayseri Şehir Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları,
Kayseri, Türkiye

Cite as: Kalan U, Gökay F. Primer hiperparatiroidi nedeni ile cerrahi yapılan hastaların radyolojik bulgularının değerlendirilmesi. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2021;31(1):70-5.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)



GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), kalsiyum metabolizmasının yaygın bir endokrin bozukluğu olup, hiperkalsemi ve yüksek veya uygunsuz şekilde normal PTH konsantrasyonları ile karakterizedir ⁽¹⁾. Diabetes mellitus ve tiroid hastalıklarından sonra en sık görülen üçüncü endokrin hastalığı olup, prevalansı %0,1-1,0 olgudur ve genel popülasyonda ise insidansı 100.000 kişide 28 olgudur ^(2,3).

PHPT hastalığının nedenleri arasında, paratiroid adenomu (%85-90), paratiroid hiperplazisi (%10-15) ve paratiroid karsinomu (%1-2) yer almaktadır ⁽⁴⁾. PHPT için temel sorun artmış PTH salınımına bağlı görülen hiperkalsemidir. PHPT klinik belirti ve bulguları kronik hiperkalseminin ve yüksek seviyede seyreden PTH'nin hedef organlar üzerindeki etkileriyle meydana gelir ^(5,6). PHPT ilk dönemler yalnızca kemik yapının hastalığı olarak görülmüş olsa da daha sonra yaygın bir metabolik ve endokrin sorun olduğu onaylatılmıştır ⁽⁵⁾. Hiperparatiroidili hastaların klinik başvurularında genellikle kırgınlık, yorgunluk, yaygın kas ve kemik ağrısı gibi hastalığa özel olmayan yakınmalar yer almaktadır ⁽⁷⁾.

Paratiroid bezi görüntülemesinde Ultrasonografi (USG), adenomların saptanmasında yüksek duyarlı bir yöntemdir ^(8,9). Deneyimli bir klinisyen tarafından yapıldığında, renkli Doppler görüntülemeli yüksek çözünürlüklü servikal USG, PHPT'de paratiroid adenomlarının preoperatif lokalizasyonu için ucuz olduğu kadar yüksek derecede hassas olduğunu kanıtlamıştır. Bu nedenle USG birçok merkezde paratiroid incelemesinin birinci basamak yöntemi olarak kabul edilmiştir ⁽¹⁰⁾. USG, paratiroid adenomlarının saptanmasında sensitivitesi yapan kişiye göre değişmekle birlikte %51-90 oranındadır ^(10,11).

Teknesyum-99m metoksi-isobutil-nitril (MIBI), lipofilik katyonik özelliklere sahip bir radyofarmasötiktir ve dağılımı kan akışı ile orantılıdır ⁽¹²⁾. MIBI'nin hücre içine alımı özellikle aşırı aktif paratiroid glandlarında

belirginidir. MIBI'nin hücreden temizlenme zamanlarına göre çift faz çalışma ile sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu saptanmıştır ^(8,9). PHPT'de sensitivitesi %68-95 olmasına karşın, spesifitesi %75-100 olarak gösterilmiştir ⁽⁸⁾.

Preoperatif görüntüleme yöntemlerinin kullanımı konusunda çok fazla tartışma olsa da minimal invaziv bir girişim yapılacaksa ameliyat öncesi görüntülemenin kullanılması kesinlikle önemlidir. Çalışmamızın amacı, PHPT'de paratiroid adenomlarının lokalize edilmesinde MIBI ve USG karşılaştırmalı kullanımını ve doğruluğunu değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olup, Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine başvuran, PHPT tanısı alan ve cerrahi operasyon uygulanan 96 hastanın medikal kayıtları incelenerek yapılmıştır. Çalışma için hastane Etik Kurulundan (Evrak-Karar No. 12506-42) onay alınarak çalışmaya başlanmıştır.

Hastaların cinsiyet, yaş, ameliyat notu, patoloji raporu, Tc-99m MIBI çift faz paratiroid sintigrafisi, USG bulguları, serum preoperatif PTH, Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Alkalin Fosfat (ALP) ve D vitamini düzeyleri incelendi. Ameliyat notları ve patoloji raporları kontrol edilerek paratiroid adenomlarının tiroid lojuna göre hangi lokalizasyonda oldukları ve karakterleri belirlendi.

Daha önce operasyon geçirmiş, sekonder veya tersiyer hiperparatiroidi, yineleyen PHPT veya kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde, histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi uygulandı. Varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nitel veriler için Pearson ki-kare analizi ve Fisher exact testleri; nicel veriler için bağımsız iki örneklem t testi, tek

yönlü varyans analizi, Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis H testleri kullanıldı. Görüntüleme yöntemlerinin cerrahi lokalizasyon ve histopatoloji sonuçlarına göre uyumunu araştırmak için Cohen's Kappa testi kullanıldı. Kappa değeri (K) için; 0-0,20 arası "zayıf uyum", 0,21-0,40 arası "ortanın altında uyum", 0,41-0,60 arası "orta düzeyde uyum", 0,61-0,80 arası "iyi düzeyde uyum", 0,81-1 arası "çok iyi düzeyde uyum" olarak yorumlandı. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM SPSS Inc, USA) paket programı ile değerlendirildi ($p < 0,05$) düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar, patoloji sonuçlarına göre, paratiroid adenomu, hiperplazisi ve karsinomu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların 75'inde adenom, 12'sinde hiperplazi, 5'inde karsinom saptanırken 4 hastada ise herhangi bir bölgede lezyon izlenmedi. Her bir grup için cinsiyet, yaş, PTH, Ca, P, ALP ve D vitamini sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı (Tablo 1). Karsinom grubu $62,4 \pm 14,5$ yıl ile yaş ortalaması en fazla olan gruptu. Ca düzeyleri ise adenom grubunda $11,32 \pm 1,21$ mg/dl, hiperplazi grubunda $11,30 \pm 1,54$ mg/dl ve karsinom grubunda $10,92 \pm 0,60$ mg/dl olarak ölçüldü.

Tablo 1. Hastaların yaş, PTH, Ca, P, ALP ve Vitamin D değerleri.

	Tüm hastalar (n=96)	Adenom (n=75)	Hiperplazi (n=12)	Karsinom (n=5)
Cinsiyet (K/E)	86/10	66/9	12/0	4/1
Yaş	57,18±12,49	56,36±12,18	58,58±14,08	62,4±14,5
PTH	400,06±485,62	403±471,85	405,15±666,9	308,42±399,45
Ca	11,25±1,23	11,32±1,21	11,30±1,54	10,92±0,60
P	2,77±0,85	2,74±0,78	2,8±0,95	3,12±1,24
ALP	180±230,65	186,12±239,7	184,17±259,26	152±69,78
Vitamin D	15,19±8,55	14,58±8,33	18,43±8,72	16,28±11,58

Veriler ortalama±standart sapma kullanılarak verilmiştir.

Paratiroid adenomlarının tamamı tiroid lojuna göre tek bir lokalizasyonda opere edilmiştir. Hiçbir hastada birden fazla lezyon izlenmedi. Adenomların buldukları cerrahi lokalizasyonlar ise Tablo 2'de belirtilmiştir. Hastalarda paratiroid adenomları en fazla sağ alt bölgede saptanırken, sağ üstte ise adenom belirlenmemiştir.

Tablo 2. Cerrahi sonucuna göre paratiroid adenom lokalizasyonları.

Lokalizasyon	n	%
Sağ alt	42	56
Sağ orta	4	5,3
Sağ üst	0	0
Sol alt	26	34,6
Sol orta	1	1,3
Sol üst	2	2,6
Toplam	75	100

Veriler n (%) olarak verilmiştir.

Hastalara preoperatif dönemde tanı amacıyla yapılmış olan görüntüleme tetkik sonuçları, patoloji bulguları ile karşılaştırıldı. Görüntüleme yöntemlerinin patoloji tanısındaki uyumları hesaplandı. Sintigrafi ve USG için sensitivite, spesifite, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD), Kappa (K) ve p değerleri hesaplandı.

Sintigrafi ile patolojik tanı "ortanın altında" uyumlu ve anlamlı olarak gözlendi ($K=0,221$, $p=0,047$). USG ile patolojik tanı "uyumsuz" ve anlamsız olarak gözlendi ($K=-0,018$, $p=0,851$) (Tablo 3).

Cerrahi ile lokalizasyonu belirlenen lezyonların preoperatif dönemde yapılan görüntüleme yöntemleri ile uyumları değerlendirildi. Bazı bölgeler için yeterli

Tablo 3. Paratiroid adenomu olan hastaların patoloji sonuçları ile preoperatif görüntüleme yöntemlerinin uyumlarının karşılaştırılması.

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Kappa	P
US	58,7	38,5	82,2	16,1	-0,018	0,851
Sintigrafi	84,6	37,5	84,6	37,5	0,221	0,047

PÖD: Pozitif Öngörü Değeri, NÖD: Negatif Öngörü Değeri.

Tablo 4. Sintigrafi ve USG bulguları ile cerrahi lokalizasyon bulgularının karşılaştırılması.

		Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Kappa	P
Sağ alt	USG	72,2	80,0	76,5	76,2	0,524	<0,05
	Sintigrafi	76,3	95,3	93,6	82,0	0,724	<0,05
Sol alt	USG	74,0	73,4	60,6	83,7	0,453	<0,05
	Sintigrafi	80,7	87,2	75,0	90,5	0,667	<0,05
Sağ orta	USG	74,0	73,4	60,6	83,7	0,453	<0,05
	Sintigrafi	80,7	87,2	75,0	90,5	0,667	<0,05
Sol üst	USG	100	93,3	16,7	100	0,269	<0,05
	Sintigrafi	100	100	100	100	1	<0,05
Sol orta	USG	-	-	-	-	-	-
	Sintigrafi	100	98,75	50	100	0,661	<0,05

NÖD: Negatif Öngörü Değeri, PÖD: Pozitif Öngörü Değeri.

sayıda hasta bulunurken, bazıları için hasta sayıları yeterli değildi veya yoktu. Bu yüzden yetersiz hasta sayısı nedeniyle bu bölgeler için sensitivite, spesifite, PÖD ve NÖD değerleri güvenilir değildi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Normal bir paratiroid bezinin ortalama büyüklüğü 5x3x1 mm.dir ve normal bezler, 40-50 mg arasındadır. Bu nedenle görüntüleme sırasında nadiren tanımlanırlar. Adenomlar ise oldukça büyüktür ve normal paratiroid bezinin 10 katından daha büyük bir ortalama kütleyle sahiptir ve bu nedenle genellikle kesitsel görüntülemelerde tanımlanır ⁽¹⁾. USG ve MİBİ sintigrafisi, paratiroid adenomlarının preoperatif lokalizasyonunda kullanılan yaygın görüntüleme teknikleridir. Bu teknikleri karşılaştıran çok sayıda çalışma, soliter adenom tespiti için benzer hassasiyetler ve özellikler göstermektedir ^(8,9).

Poliklinik hastalarında hiperkalseminin en sık nedeni PHPT iken hastanede yatan hastalarda sıklıkla malignitelerdir ⁽¹³⁾. PHPT'nin ise en sık etiyolojik nedeni paratiroid bezi adenomlarıdır. PHPT için ise tercih edilen tedavi yöntemi paratiroidektomidir. Bu nedenle minimal invaziv işlem yapılabilmesi için preoperatif dönemde lezyon lokalizasyonunun doğru olarak saptanması tedavi ve cerrahi için oldukça önemlidir. Hem sonografinin anatomik bilgisini hem de sintigrafinin fizyolojik bilgisini birleştiren preoperatif bir yaklaşımın soliter adenomların varlığını ve yerini tek başına her iki teknikten daha doğru bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir ^(14,15).

Denham ve ark. ⁽¹⁶⁾ 6331 hasta ile yapmış oldukları bir meta-analizde, %87 adenom, %9 hiperplazi ve %1'de karsinom belirlemişlerdir. Çalışmamızda ise, 75 (%78,1) hastada adenomu, 12 (%12,5) hastada hiperplazi ve 5 (%5,2) hastada karsinom saptandı. 4 (%4,2) hastada ise herhangi bir lokalizasyonda lezyon saptanmadı. Miller ve ark. ⁽¹⁷⁾ ve Nasiri ve ark.'nın ⁽¹⁸⁾ adenomların lokalizasyonlarının saptanmasına yönelik yapmış oldukları analizler de çalışmamız verileri ile uyumludur.

Bazı değişkenler nedeniyle USG'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılığı %27-95 arasında bildirilmiştir ⁽¹⁹⁾. Yalancı negatiflik sebepleri arasında ise; küçük paratiroid bezi, özellikle mediastinal bölge ektopik yerleşim, geçirilmiş cerrahiye bağlı boyun yapılarının net değerlendirilememesi, tiroid bezi büyüklüğü veya uygunsuz boyun postürü bildirilmiştir ^(20,21). USG'nin tanısal doğruluğu, USG yapan klinisyene de bağlıdır. Derin/ektopik yerleşimli ve özellikle 1 cm'den küçük paratiroid bezlerini saptamada yetersizdir. Kemik yapılar arasında, kalsifiye kırıkta ve hava içeren organlar komşuluğunda bulunan yumuşak doku yapılarını göstermekte akustik gölgelenmeden dolayı başarısızdır. Superior mediasten, retrotrakeal veya retroözefagial bölgelere yerleşmiş ektopik lokalizasyonlu paratiroid lezyonlarını saptamakta sınırlılıkları vardır ⁽²²⁾. USG'de paratiroid adenomunun ayırıcı tanısında; tiroid nodülleri, hiperplastik paratiroid bezi, paratiroid karsinomu, büyümüş lenf nodları, sarkoid granülomlar, nörofibromlar ve boyun kitleleri dikkate alınması gereken patolojilerdir ^(21,23).

Çalışmamızda, tanı amacıyla yapılan USG ve MİBİ sintigrafisi, postoperatif patoloji sonuçları ile de karşılaştırıldı, tanısal doğrulukları ve uyumları hesaplandı. USG ile 80 hasta, sintigrafi ile 85 hasta değerlendirildi. USG için sensitivite %58,7 ve spesifite %38,5 olarak bulundu. Sintigrafi içinse sensitivite %84,6 ve spesifite %37,5 olarak bulundu. Patolojik değerlendirme ile uyumluluk açısından yapılan kappa analizi sonucunda sintigrafi "ortanın altında uyumlu" ve anlamlı olarak gözlendi (K=0,221, p=0,047). USG ile patolojik tanı "uyumsuz" ve anlamsız olarak gözlendi (K=-0,018, p=0,851). Çalışmamızdan elde edilen verilere göre, paratiroid adenomu tespiti konusunda patolojik sonuçlar ile MİBİ uyumu USG'e göre daha başarılı çıkmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu veriler, literatür verileri ile uyumludur. Neumann ve ark. ⁽²⁴⁾ 17 hasta ile yapmış oldukları çalışmada ise, MİBİ sensitivitesi %88'dir. Denham ve ark. ⁽¹⁶⁾ yapmış oldukları çalışmada, MİBİ sensitivitesi %90,7 olarak bulunmuştur. Carter ve ark. ⁽²⁵⁾ 71 hasta ile yapmış oldukları çalışmada ise, %85 olarak bulunmuştur.

Çalışmanın güçlü yönleri arasında, literatürdeki benzer çalışmalara göre hasta sayımızın fazla olması yer almaktadır. Bir diğer güçlü yönü ise, patoloji sonuçlarının preoperatif görüntüleme yöntemleri ile kıyaslanmasıdır. Çalışmamızın kısıtlılıkları ise verilerin hastane kayıt sisteminden alınmış olmasıdır. Ayrıca bazı paratiroid lokalizasyonları için, analiz yapılabilmesi için yeterli sayıda hasta olmamasıdır. Fakat bu bölgeler için, literatür tarandığı zaman yapılmış olan çalışmalarda da benzer bölgelerde adenom sıklığı oldukça enderdir ^(26, 27).

SONUÇ

Preoperatif dönemde tanı amacıyla yapılmış olan MİBİ sintigrafisi ve USG sonuçları, cerrahi bulguları ile karşılaştırılıp tanısal doğrulukları hesaplandığında; hassas ve non-invaziv bir görüntüleme tekniği olan MİBİ sintigrafisinin, paratiroid adenomlarının saptanmasında ve lokalizasyon bölgelerini doğru tespit etme konusunda, USG'e açıkça üstün olduğu gösterilmiştir.

Etik Kurul Onayı: Kayseri İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı (17.06.2015/42).

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif nitelikte olduğu için onam alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Kayseri Province Public Hospitals Association General Secretariat Kayseri Training and Research Hospital Ethics Committee approval was obtained (17.06.2015/42).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None.

Informed Consent: Since the study was retrospective, consent was not obtained.

KAYNAKLAR

1. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* (London, England). 2018;391(10116):168-78. [\[CrossRef\]](#)
2. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Monteiro R, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013;154(6):1232-7; discussion 7-8. [\[CrossRef\]](#)
3. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3462-70. [\[CrossRef\]](#)
5. Gopinath P, Mihai R. Hyperparathyroidism. *Surgery - Oxford International Edition*. 2011;29(9):451-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Karateke F. Paratiroid adenomlarında cerrahi tedavi (Uzmanlık tezi): Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
7. Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013;6:69-74. [\[CrossRef\]](#)
8. Cheung K, Wang TS, Farrokhvar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(2):577-83. [\[CrossRef\]](#)
9. Nael K, Hur J, Bauer A, Khan R, Sepahdari A, Inampudi R, et al. Dynamic 4D MRI for Characterization of Parathyroid Adenomas: Multiparametric Analysis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(11):2147-52. [\[CrossRef\]](#)
10. Huppert BJ, Reading CC. Parathyroid sonography: imaging and intervention. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2007;35(3):144-55. [\[CrossRef\]](#)
11. Ulanovski D, Feinmesser R, Cohen M, Sulkes J, Dudkiewicz M, Shpitzer T. Preoperative evaluation of patients with parathyroid adenoma: role of high-resolution ultrasonography. *Head & neck*. 2002;24(1):1-5. [\[CrossRef\]](#)
12. Richards MK, Slavin ER, Tamarkin SW, McHenry CR. Technetium-99m sestamibi imaging: are the results dependent on the reviewer? *The Journal of surgical research*. 2012;177(1):97-101. [\[CrossRef\]](#)
13. Turner JJO. Hypercalcaemia - presentation and management. *Clinical medicine (London, England)*. 2017;17(3):270-3. [\[CrossRef\]](#)
14. Grosso I, Sargiotto A, D'Amelio P, Tamone C, Gasparri G, De Filippi PG, et al. Preoperative localization of parathyroid adenoma with sonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2007;35(4):186-90. [\[CrossRef\]](#)
15. Barczynski M, Golkowski F, Konturek A, Buziak-Bereza M, Cichon S, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clinical endocrinology*. 2006;65(1):106-13. [\[CrossRef\]](#)
16. Denham DW, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure.

- re. Journal of the American College of Surgeons. 1998;186(3):293-305. [CrossRef]
17. Miller DL. Pre-operative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: when and how? World journal of surgery. 1991;15(6):706-15. [CrossRef]
 18. Nasiri S, Soroush A, Hashemi AP, Hedayat A, Donboli K, Mehrkhani F. Parathyroid adenoma Localization. Med J Islam Repub Iran. 2012;26(3):103-9.
 19. Terris DJ GCE, Güngör A, Urhan M. Tiroid ve Paratiroid Hastalıkları, Tıbbi ve Cerrahi Tedavi. Habitat yayıncılık 2010. 154-5 p.
 20. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 1995;16(4):279-95. [CrossRef]
 21. Korkmaz U. Normal ve Ektopik Yerleşimli Paratiroid Adenomlarının Tek Foton Emisyon Tomografisi ve Planar Görüntülerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi (Uzmanlık Tezi): Trakya Üniversitesi; 2011.
 22. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. Seminars in nuclear medicine. 2005;35(4):266-76. [CrossRef]
 23. Scheiner JD, Dupuy DE, Monchik JM, Noto RB, Cronan JJ. Pre-operative localization of parathyroid adenomas: a comparison of power and colour Doppler ultrasonography with nuclear medicine scintigraphy. Clinical radiology. 2001;56(12):984-8. [CrossRef]
 24. Neumann DR, Esselstyn CB, Jr., Go RT, Wong CO, Rice TW, Obuchowski NA. Comparison of double-phase 99mTc-sestamibi with 123I-99mTc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. AJR American journal of roentgenology. 1997;169(6):1671-4. [CrossRef]
 25. Carter WB, Sarfati MR, Fox KA, Patton DD. Preoperative detection of sporadic parathyroid adenomas using technetium-99m-sestamibi: what role in clinical practice? The American surgeon. 1997;63(4):317-21.
 26. Akbaba G, Berker D, Isik S, Aydin Y, Ciliz D, Peksoy I, et al. A comparative study of pre-operative imaging methods in patients with primary hyperparathyroidism: ultrasonography, 99mTc sestamibi, single photon emission computed tomography, and magnetic resonance imaging. Journal of endocrinological investigation. 2012;35(4):359-64.
 27. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(9):3462-70. [CrossRef]