



T.C

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

HİPERPARATİROİDİDE
Tc-99m MIBI ÇİFT FAZLI
PARATİROİT SİNTİGRAFİSİNİN
KATKISI

UZMANLIK TEZİ

DR. SEVİNÇ ARMAĞAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yakup YÜREKLİ

AYDIN-2011

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

HİPERPARATİROİDİDE
Tc-99m MIBI ÇİFT FAZLI
PARATİROİT SİNTİGRAFİSİNİN
KATKISI

UZMANLIK TEZİ

DR. SEVİNÇ ARMAĞAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yakup YÜREKLİ

AYDIN-2011

ÖNSÖZ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yakup Yürekli'ye teşekkür ederim. Tüm sorularımı bıkmadan yanıtlayan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Arzu Cengiz'e, örnek olguların görüntülerinin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Biyolog Oğuz Pektuncer'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin hazırlanmasının her aşamasında değerli tecrübelerini, yardımlarını ve zamanını benden esirgemeyen Prof. Dr. Serkan Özakbaş'a, ablam Dr. Eşe Esen Özakbaş'a ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevinç Armağan

Aydın, 2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Paratiroit bezleri	3
2.2. Primer hiperparatiroidi	8
2.3. Sekonder hiperparatiroidi	15
2.4. Tersiyer hiperparatiroidi	16
2.5. Persistan ve rekürrent hiperparatiroidi	16
2.6. Paratiroit bezlerini görüntüleme yöntemleri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	34
5. ÖRNEK OLGULAR	41
6. TARTIŞMA	44
7. SONUÇLAR	49
8. TÜRKÇE ÖZET	50
9. İNGİLİZCE ÖZET	51
10. KAYNAKLAR	52

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo I. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	29
Tablo II. Hastaların Yaş Grubuna Göre Dağılımı	29
Tablo III. Hastaların kan kalsiyum düzeylerine göre dağılımı	34
Tablo IV. Hastaların BUN düzeylerine göre dağılımı	34
Tablo V. Hastaların kreatinin düzeylerine göre dağılımı	34
Tablo VI. Hastaların eşlik eden patoloji varlığına göre dağılımı	35
Tablo VII. Hastaların patolojik inceleme sonuçlarına göre dağılımı	35
Tablo VIII. Hastaların sintigrafi ve USG’de paratiroid patolojisi varlığına göre dağılımı	36
Tablo IX. Hastaların sintigrafi ve USG’de adenomun lokalizasyonuna göre dağılımı	36
Tablo X. Sintigrafinin paratiroid bezlerindeki patolojiyi saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü	37
Tablo XI. USG’nin paratiroid bezlerindeki patolojiyi saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü	37
Tablo XII. Sintigrafinin paratiroid bezlerindeki adenomu, hiperplaziyi ve anormal paratiroid bezi varlığını saptamada doğruluğu, PKD’i ve NKD’i	39
Tablo XIII. USG’nin paratiroid bezlerindeki adenomu, hiperplaziyi ve anormal paratiroid bezi varlığını saptamada doğruluğu, PKD’i ve NKD’i	39

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Hastaların sintigrafide paratiroid patolojisi varlığına göre dağılımı	35
Şekil 2. Sintigrafi ve USG'nin adenomu, hiperpaziyi ve anormal paratiroid bezi varlığını saptamadaki duyarlılıklarının karşılaştırması	37
Şekil 3. Sintigrafi ve USG'nin adenomu, hiperpaziyi ve anormal paratiroid bezi varlığını saptamadaki özgüllüklerinin karşılaştırması	38

RESİM DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1. Boynun arkadan görünümü	3
Resim 2. Normal paratiroid bezi sintigrafisi	41
Resim 3. Tiroit bezinin sol lop üst polüne uyan alanda paratiroid adenomu	41
Resim 4. Tiroit bezinin sağ lop alt polüne uyan alanda paratiroid adenomu	42
Resim 5. Tiroit bezinin sol lop alt polüne uyan alanda paratiroid adenomu	42
Resim 6. Tiroit bezinin sol lop alt polüne uyan alanda paratiroid adenomu	43

KISALTMALAR

PTH: Parathormon

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

Tl-201: Talyum-201

Tc-99m: Teknesyum-99m

MIBI: Metoksi-izo-butil-izo-nitril

1,25(OH)2D3: 1,25-hidroksi kolekalsiferol

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

PGF2-alfa: ProstoglandinF2-alfa

PGE2: ProstoglandinE2

PTHrP: Parathormon reseptörü

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

NIH: National Institute of Health

BE: Boyun eksplorasyonu

MIP: Minimal invaziv paratiroidektomi

MIRP: Minimal invaziv “radio-guided” paratiroidektomi

MIEP: Minimal invaziv endoskopik paratiroidektomi

SVÖ: Selektif venöz örnekleme

I-131: İyot-131

I-123: İyot-123

SPECT: Single photon emission computed tomography

MDR: Multidrug rezistansıyla ilişkili protein

PET: Pozitron emisyon tomografisi

F18-FDG: Flor-18 Fluorodeoksiglukoz

C-11 Methiyonin: Karbon-11 Methiyonin

GP: Gerçek pozitif

GN: Gerçek negatif

YP: Yalancı pozitif

YN: Yalancı negatif

PKD: Pozitif kestirim değeri

NKD: Negatif kestirim değeri

BUN: Blood ürea nitrogen

MNG: Multinodüler guatr

GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidi, bir veya birden fazla paratiroid bezinden aşırı parathormon (PTH) salınmasıyla ortaya çıkan klinik bir tablodur. Günümüzde hastaların yaklaşık %80'i asemptomatik hiperkalsemi ile tanı almaktadır (1). Hastaların az bir kısmında ise tanı anında kemik lezyonları ve tekrarlayan böbrek taşları gibi hiperkalsemiye bağlı gelişen komplikasyonlara rastlanabilmektedir.

Primer hiperparatiroidinin en sık nedeni soliter paratiroid adenomlarıdır (%80-85). Paratiroid hiperplazisi (%10-15) ve paratiroid karsinomu (%1) diğer nadir primer hiperparatiroidi nedenleridir (2).

Primer hiperparatiroidinin temel tedavisi cerrahidir. Geçmiş yıllarda bilateral boyun eksplorasyonu temel yaklaşımken, son yıllarda daha az invaziv yaklaşımlar tercih edilmektedir. Bu nedenle patolojik bez(ler)in preoperatif lokalizasyonunun belirlenmesi büyük önem kazanmıştır. Paratiroid bezlerinin preoperatif lokalizasyonunda ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve paratiroid sintigrafileri kullanılmaktadır.

MRG ve BT, ektopik lezyon olasılığının yüksek olması nedeniyle, özellikle rekürrent ve persistan lezyonların saptanmasında tercih edilen yöntemlerdir (3). BT'de hastanın iyonizan radyasyona maruz kalması ve kontrast madde kullanımı gibi dezavantajlar vardır. Ayrıca metal klipslerin yol açtığı artefaktlar da ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir. Buna karşın MRG'de küçük lezyonların saptanamaması, bazı adenomların tipik sinyal intensitesi göstermemesi, solunum ve yutma artefaktlarının oluşabilmesi ve yalancı pozitiflik oranının yüksek olması gibi olumsuzluklar mevcuttur. Ultrasonografi, invaziv olmayan, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir teknik olmasına rağmen operatöre bağımlı bir tekniktir.

Paratiroid sintigrafisi genel olarak en iyi preoperatif lokalizasyon yöntemi olarak bilinmektedir (3). Modern sintigrafik yöntemler 1980'li yıllarda Talyum-201 (Tl-201) ve Teknesyum-99m perteknetat (Tc-99m perteknetat) radyoizotoplarının birlikte kullanıldığı çıkarma yöntemi ile yaygınlaşmaya başlamıştır. Tc-99m metoksi-izo-butil-izonitril (MIBI, sestamibi)'in kullanılmaya başlanması ile sintigrafiye daha yaygın olarak başvurulmaya başlanmıştır.

Tc-99m MIBI ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi, yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu için günümüzde en sık kullanılan paratiroid görüntüleme yöntemi olmakla

birlikte; USG'deki gelişmeler de göz önüne alındığında, bu iki yöntemin paratiroid patolojilerini göstermedeki etkinlikleri ilgi çekmeye devam etmektedir.

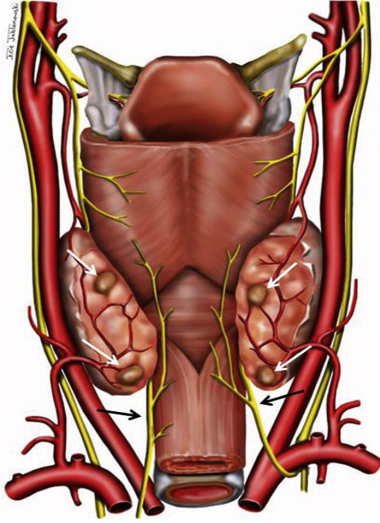
Bu çalışmanın amacı;

1. Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin paratiroid patolojilerini (paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisi) göstermedeki duyarlılık ve özgüllüğünü saptamak,
2. Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ve USG ile elde edilen duyarlılık ve özgüllük verilerini karşılaştırmak,
3. Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin paratiroid patolojilerini (paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisi) göstermedeki pozitif kestirim değerini, negatif kestirim değerini ve doğruluğunu saptamak,
4. Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinde ve USG'de elde edilen pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve doğruluk verilerini karşılaştırmak,
5. Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğünü etkileyen faktörleri belirlemek.

GENEL BİLGİLER

A. Paratiroid Bezleri

1. *Anatomi*



Resim 1. Boynun arkadan görünümü. Paratiroid bezlerinin en sık görülen lokalizasyonu (beyaz oklar), rekürrent laringeal sinir (siyah oklar). (Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. AJR Am J Poentgenol 2007; 188 (6). 1706-15.)

Paratiroid bezleri tiroidin posterioruna yerleşmiş bezlerdir (4) (Resim 1). Erişkinlerin %80'inde ikisi tiroit bezi posterior yüzünde superior kesimde (üst paratiroid bezleri) ve ikisi inferior tiroit polleri komşuluğunda (alt paratiroid bezleri) olmak üzere dört adet paratiroid bezi vardır (5). Kişilerin %15'inde dörtten fazla ve /veya ektopik yerleşimli ve %5'inde dörtten az sayıda paratiroid bezi görülür (6). Paratiroid bezlerinin şekil ve boyutları kişiler arasında farklılık göstermekle birlikte her biri yaklaşık 5-7 mm uzunluğunda, 3-4 mm genişliğinde, 40-60 mg ağırlığında, küresel, oval veya fasulye şeklindedir (7). Normal büyüklükteki paratiroid bezi USG veya sintigrafi ile görüntülenemez (6).

2. Embriyoloji

Paratiroid bezleri gebeliğin beşinci haftasında üçüncü ve dördüncü faringeal poşun gelişirler (8).

Üçüncü faringeal poşun dorsal kesimleri alt paratiroidleri, ventral kesimleri ise timusu oluşturur. Timus ve alt paratiroid bezleri birlikte hareket ederek farinks duvarından ayrılıp kaudal ve mediale doğru göç ederler. Daha sonra alt paratiroid bezleri timustan ayrılır ve tiroit bezinin alt lobu civarına yerleşir (9,10). Embriyolojik gelişim sırasında alt paratiroid bezlerinin timusla bağlantısı kaybolmadığı için alt paratiroid bezlerinin son yerleşim yeri üst paratiroid bezlerine oranla daha çok bireysel farklılık gösterebilir. Bu nedenle alt paratiroid bezleri karotid bifurkasyonu önünden mediastene kadar birçok yere yerleşebilirler (10). Populasyonun yaklaşık %40'ında tiroit bezi alt komşuluğunda, %40'ında timus komşuluğunda, %20'sinde ise pretrakeal, trakeaözafagial alanda hatta perikardiumda bile lokalize olabilirler (7).

Üst paratiroid bezleri ise dördüncü faringeal poşun dorsal kısmından oluşur. Daha sonra üst paratiroid bezlerinin farinks arka duvarı ile olan bağlantısı kaybolur, kaudale doğru ilerleyen tiroit bezine tutunarak bezin arka yüzüne yerleşirler (9,10). Üst paratiroid bezleri dördüncü faringeal poşun ventral kısmından gelişen ultimobrankial cisimle birlikte hareket ettiğinden son yerleşim yerleri alt paratiroid bezlerine göre daha sabittir (10). Populasyonun yaklaşık %75'inde tiroit bezi 1/3 orta-üst kesim posterolateralde kriko-tiroit bileşke komşuluğuna, %20'sinde tiroit bezinin üst pol posterioruna, %5'inde intratiroidal ve %1'inde retroözofageal bölgeye yerleşebilirler (7).

3. Histoloji

Paratiroid bezleri histolojik olarak fibröz stroma, yağ dokusu ve epitelyal hücrelerden oluşur. Her bir bez ince bir konnektif doku kapsülü ile çevrilidir. Bu bağ dokusu, parankim içinde lobüller oluşturan fibröz septasyonlar olarak devamlılık gösterir (11).

Paratiroid bezleri üç tip epitelyal hücreden oluşur: Esas hücreler (chief-cell), oksifil hücreler ve berrak hücreler (clear cell).

Esas hücreler, yaşam boyu vardır ve bezin asıl sekretuar hücreleri olup PTH salgırlarlar. Bezde sayıca en fazla bulunan hücrelerdir. Embriyonel dönemde farklılaşırlar ve fetal kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde aktif rol oynadıklarına inanılmaktadır.

Oksifil hücreler, puberteden sonra gelişmeye başlar ve yaş ilerledikçe sayıları artar. Yetişkinlerde tüm parankim hücrelerinin %6'sını oluştururlar. Çok fazla mitokondri içerirler ve PTH salgılama kapasitesine sahiptirler. Esas hücrelerin modifiye bir şekli olabileceği gibi esas hücrelerin artık fonksiyonel olmayan, involüsyonel formu da olabilirler. Biyolojik davranış olarak nodül oluşturmaya eğilimlidirler.

Berrak hücreler, pubertede görülmeye başlarlar. Çok fazla sitoplazmik glikojen içerirler. Fonksiyonları kesin olarak bilinmemekle birlikte esas hücrelerle oksifil hücreler arasında bir ara kademe oldukları düşünülmektedir (12,13).

4. Vaskülarizasyon ve İnervasyon

Paratiroid bezlerinin kanlanması çoğunlukla inferior tiroit arter ile olur. Ancak superior tiroit arter ve inferior ve superior tiroit arterler arasındaki anastomozlardan çıkan dallardan da kanlanabilirler. Mediasten veya timus içine yerleşmiş paratiroid bezleri ise mamma interna arterinden beslenirler.

Paratiroid bezlerinin venöz drenajı alt, orta ve üst tiroit venlerince sağlanır (14).

Paratiroid bezlerinin lenfatik drenajı ise tiroit bezine ait lenfatikler ve paratrakeal lenf nodları yolu ile internal jugüler lenf zincirine, oradan da duktus torasikusa dökülür (12,13).

Paratiroid bezlerinin innervasyonu, servikal sempatik ganglionlardan gelen lifler aracılığıyla sağlanır. Sinirlerin salgı fonksiyonu ile ilgileri yoktur (15).

5. Fizyoloji

Paratiroid bezlerinin ana fizyolojik görevi PTH salgılayarak kalsiyum metabolizmasını düzenlemektir.

PTH, 9500 molekül ağırlığında, 84 aminoasitten oluşan, düz uzun zincirli bir polipeptiddir. Esas hücrelerde sentezlenir. PTH üretiminin ilk basamağı ribozomlarda 115

aminoasitli polipeptid (preproPTH) sentezidir. Ardından preproPTH endoplazmik retikulumu gönderilir ve burada amino terminalinden (N-terminal) 25 aminoasit ayrılarak 90 aminoasitli proPTH'a dönüşür. ProPTH, golgi cisimciğine girdiğinde amino terminalinden 6 aminoasit daha ayrılarak son ürün olan PTH oluşur. Sentezlenen PTH ya doğrudan kana salınır ya da sekretuar granüllerde depolanarak ekzositoz yolu ile hücreden atılır (17,18).

PTH'nin biyolojik aktivitesinden N-terminalindeki 1-34 aminoasit sorumludur. İntakt PTH'nin serumdaki normal düzeyi 10-55 pg/ml'dir. Yarı ömrü yaklaşık 10 dakikadır. PTH karaciğerin kuppfer hücrelerinde parçalanarak biyolojik olarak inaktif olan orta ve karboksi terminal fragmanlarına ayrılır ve bu fragmanlar da böbrekler tarafından temizlenir. N-terminalinde ise biyolojik ve immunolojik olarak aktif olan 34 aminoasit kalır (16).

6. Parathormon Sekresyon Mekanizması

PTH salgılanmasını kontrol eden tropik bir hormon yoktur. PTH sentezi ve salgılanması serum kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Ekstrasellüler sıvıda kalsiyum ve PTH arasında negatif geri besleme ilişkisi vardır.

Paratiroid bezinin hücreleri hücre dışı iyonize kalsiyum düzeyine aşırı duyarlıdır. Serum kalsiyumundaki değişikliklere yanıt olarak PTH salgılanmasının değişmesi dakikalar içinde gerçekleşir. Paratiroid hücrelerinin kalsiyum düzeyine bu yanıtı, hücre zarında yer alan ve G proteinleri ile bağlantılı "kalsiyum algılayan reseptörler" aracılığı ile sağlanır. Kalsiyum PTH sentezi ve salgılanmasını düzenlemenin yanı sıra PTH'nin bez içinde parçalanmasını da değiştirir (16,17).

Serum kalsiyumu fizyolojik sınırın altına indiğinde dengeyi sağlamak için PTH sentez ve salınımı artar. Serum kalsiyum konsantrasyonunda 0,1 mg/dl kadar küçük bir azalma PTH salgılanmasını 2 katına çıkartabilir. Hipokalseminin devam ettiği durumlarda, bezler sentez kapasitesini arttırmak için hipertrofik ve hiperplazik hale gelir (18).

Serum kalsiyumu fizyolojik sınırın üzerine çıktığında PTH sentezi ve salgılanması baskılanır ve kalsiyum azalır. Uzun süreli yüksek kalsiyum konsantrasyonu PTH sentezini azaltması yanında, paratiroid hücresi içinde proteolizis ile parçalanmasını da arttırır. Ancak 11 mg/dl'nin üzerindeki kalsiyum konsantrasyonunda bile düşük düzeyde bir PTH salgılanması vardır. Bu bazal PTH salgısı, serum kalsiyumunun daha fazla yükselmesiyle baskılanamaz (18).

1,25-hidroksi kolekalsiferol (1,25(OH)2D3) paratiroid bezleri üzerine doğrudan etkiyle preproPTH mRNA'yı azaltarak PTH salgılanmasını inhibe eder.

Serum magnezyum düzeyi PTH salgılanmasının düzenlenmesinde bir miktar fizyolojik rol oynayabilir. Magnezyum, PTH sentezi için gereklidir. Magnezyumdaki ani düşme PTH salgılanmasını doğrudan arttırır. Uzun süreli ve çok düşük serum magnezyum düzeyi, PTH sentezine engel olur ve hipokalsemiye neden olabilir. Renal yetmezlikte izlenen yüksek magnezyum düzeyi ise PTH salınımını inhibe eder (18).

Hiperfosfatemi serum kalsiyumunu düşürerek dolaylı yoldan PTH salgılanmasını arttırır.

Uyaran hangi faktör olursa olsun, esas hücrelerde adenilat siklaza stimülasyonu ve hücre içinde siklik adenozinmonofosfat (cAMP)'nin birikmesi ile sekretuar granüllerin ekzositozunun artması sonucu PTH salgılanması stimüle olur. cAMP'yi parçalayan fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu da ekzositozu arttırır. Paratiroid adenil siklaza kalsiyum ile inhibe olur; hiperkalsemik durumlarda cAMP yapımı çok düşük düzeydedir. Alfa adrenerjik katekolaminler ve prostoglandin F2-alfa (PGF2-alfa) gibi PTH salgılanmasını inhibe eden ajanlar da paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini azaltırlar. Yani kalsiyum, PTH salgılanmasını kontrol eden başlıca faktör olmakla beraber cAMP de PTH salgılanmasında önemli bir hücresel düzenleyicidir. Beta adrenerjik katekolaminler, dopamin, sekretin, histamin ve prostoglandin E2 (PGE2) adenil siklaza aktive ederek paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini arttırır. Diğer bir peptid "parathyroliiberin" de cAMP yapımının ve hormon salgılanmasının kuvvetli bir stimülatörüdür. Adrenerjik aktivitenin PTH salgılanmasının düzenlenmesinde fizyolojik bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemekle birlikte, paratiroid beta reseptörler üzerine etkisi feokromositoma ile birlikte görülen bazı hiperparatiroidi olgularını açıklayabilir (18). Hiperparatiroidi durumunda, idrarla cAMP atılımı artar.

7. Parathormonun Etkileri

PTH, etkisini hedef hücre üzerindeki PTH reseptörlerine(PTHrP) bağlanarak gösterir. PTH reseptörleri adenilat siklaza aktive eden protein Gs'e bağlanarak adenilat siklaza aktive eder ve cAMP yapımı artar. Artan cAMP, protein kinaz A aktivasyonuna neden olur. PTH/PTHrP ayrıca fosfolipaz C aktive edici protein olan Gq'e bağlanıp protein kinaz C'yi aktive ederken intrasellüler kalsiyum yapımını da arttırır. cAMP düzeyleri böbrek tübüllerinden kalsiyumun geri emilimini arttırır (16).

PTH'nin üç hedef organı kemik, böbrekler ve barsaklardır. Her biri üzerindeki etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu arttırıcı yöndedir, böylece organizmayı hipokalsemiden korur.

PTH'nin hücre dışı sıvıda kalsiyum arttırıcı etkisi 4 yolla olur:

1. Kemiklerde 1,25(OH)2D3 ve kalsitonin varlığında hem osteoblastik hem de daha belirgin olarak osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemikten kana kalsiyum geçişini arttırır.
2. Böbreklerde kalsiyumun renal tübüler sıvıdan geri Emilimini arttırır.
3. Renal tübüler sıvıdan inorganik fosfat, sodyum ve potasyumun geri Emilimini azaltır.
4. Böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)2D3 sentezini uyarır ve böylece dolaylı yoldan barsaktan kalsiyum ve fosfat Emilimini arttırır.

B. Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi, kalsiyum ile paratiroid bezleri arasındaki negatif geri besleme kontrolünün ortadan kalkması ile oluşur. Bu klinik durumda paratiroid bezleri yükselmiş serum kalsiyum düzeylerinden bağımsız bir şekilde hareket ederek hormon üretmeye devam etmektedir. Bir başka deyişle, otonom faaliyet gösteren bezin aşırı PTH üretimi söz konusudur. Serum kalsiyum düzeyinde yükselme, serum inorganik fosfat düzeyinde azalma ve hiperkalsiüri ile karakterizedir. Primer hiperparatiroidi, ayaktan başvuran hastalar arasında hiperkalseminin en sık nedenidir (19).

Yaklaşık her yıl 27-30/100.000 kişide primer hiperparatiroidi ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık gözlenmektedir ve kadınlarda pik insidans 50-60 yaş arasındadır. Kadın olguların %60-65'ini menapoz sonrası kadınlar oluşturmaktadır (2,20). Yaşla birlikte hastalık gelişme riski artmaktadır. 75 yaş üzerinde hastalığın görülme sıklığı beş katına çıkmaktadır (2,21).

1. Etiyoloji

Primer hiperparatiroidinin en sık nedeni soliter paratiroid adenomlarıdır (%80-85). Paratiroid hiperplazisi (%10-15) ve paratiroid karsinomu (%1) diğer nadir primer hiperparatiroidi nedenleridir (2).

a) Paratiroid Adenomu:

Olguların tamamına yakınında tek bir bezde gözlenir ve diğer bezlerin aktivitesi baskılanmıştır. %3-5 oranında birden fazla adenom görülebilir. Alt bezlerde üsttekilere oranla daha fazla rastlanır (8). Paratiroid adenomlarının genel olarak %75'i alt paratiroid bezlerinden, %15'i üst paratiroid bezlerinden ve %10'u da ektopik paratiroid bezlerinden gelişir. Ektopik adenomların yaklaşık %70'i mediastende, %20'si tiroit dokusu içinde ve geri kalanı da çevre yumuşak dokularda veya özefagus komşuluğunda bulunmaktadır (22).

Paratiroid adenomları, kadınlarda daha sıktır ve erkeklerde biraz daha erken yaşlarda olmak üzere 45 yaş civarında gözlenirler.

Son dönemde yapılan genetik çalışmalar, onkogenlerin aşırı aktivasyonu ve tümör supresör genlerin ise işlev kaybının sporadik paratiroid adenomlarının bir kısmının etiyojisinden sorumlu olduğunu göstermiştir. Paratiroid adenomlarının %23-40'ında siklin D1 onkogeninin ürünü olan ve hücre siklusunda rol oynayan PRAD-1 onkogeninin overekspresyonu saptanmıştır (23).

Genomik hibridizasyon kullanılarak, sporadik paratiroid adenomlarının gelişiminde rol oynayan dominant onkogenlerin kromozom 1q, 9q, 16p, 19p ve Xq üzerinde lokalize olduğu belirlenmiştir. Bunlara ilaveten heterozigositenin ya da 1p, 6q, 9p, 11q, 13q ve 15q kromozomlarının supresör fonksiyonunun kaybolduğu da gösterilmiştir. Sporadik paratiroid adenomlu hastaların %25-40'ında Multipl Endokrin Neoplazi-1 (MEN-1) lokusunda heterozigosite kaybı saptanmıştır. Bugüne kadar MEN-1 hastalığının gelişiminde rol oynayan tek supresör genin bu olduğu bilinmektedir (23).

b) Paratiroid Hiperplazisi:

Sıklıkla asimetrik olmak üzere tüm bezler büyümüştür.

En sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir.

Esas hücre hiperplazisi genellikle ailevidir ve çoğunlukla diğer endokrin hastalıklar ile birlikte seyreder. Herediter hiperparatiroidi, sıklıkla MEN tip1 ve MEN tip2A sendromunun bir parçasıdır.

c) Paratiroid Karsinomu:

Paratiroid karsinomları genellikle fonksiyonel olup hiperparatiroidiye neden olurlar. Nadiren fonksiyon görmeyen formlar da olabilmektedir. Geniş bir yaş yelpazesinde ve erkeklerde daha sık gözlenirler. Büyük bir çoğunluğu esas hücre kaynaklıdır.

Adenomların klinik olarak palpe edilebilmesi nadir bir durum olmasına karşın, karsinomlar sıklıkla büyüktür ve palpe edilebilirler (8). Ayrıca paratiroid karsinomunda serum kalsiyum ve PTH düzeyleri diğer hiperparatiroidi olgularına göre çok daha yüksek olup, klinik bulgular daha ağırdır.

Paratiroid karsinomlarında supresör onkogenler olan retinoblastom, p53, 1p, 4q ve 13q'nun kaybının rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca 1q, 9q, 16p, 19p ve Xq kromozomlarında onkogen aktivasyonunun benign paratiroid tümörlerinde daha sık olduğu bildirilmektedir (24).

2. Klinik

Primer hiperparatiroidinin klasik semptomları bütün yaş gruplarında hiperkalsemiye bağlı gelişen kemik ve eklem ağrıları, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve aşırı yorgunluktur. Hastaların bir kısmı özellikle hastalığın başlarında asemptomatik olabilmektedir. Çoğu ülkede primer hiperparatiroidi tanısı konulan hastaların büyük bir bölümü asemptomatik olup sadece rutin biyokimya incelemelerinde tesadüfen hiperkalsemi saptanan hastalardır. Ülkemizde hastalara seyrek olmayarak tekrarlayan böbrek taşları veya kemik lezyonları ile tanı konulabilmektedir. (24).

Hiperkalsemi, iskelet sistemini ve böbrekleri daha belirgin olmak üzere pek çok sistemi etkileyerek bir seri semptom ve bulgunun ortaya çıkmasına sebep olur.

a) İskelet Sistemi Bulguları:

Önceki yıllarda hiperparatiroidide kemik lezyonu saptanma oranı %50 iken son yıllarda bu oran %10'un altına inmiştir. Primer hiperparatiroidinin klasik bulgusu olan osteitis fibroza sistica 50 yıl kadar öncesinde hastaların %10-25'inde görülürken günümüzde %5'ten az olguda görülmektedir (21,25). Osteitis fibroza sistica, kortikal kemikte özellikle distal falankslarda daha belirgin subperiostal rezorbsiyon, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve uzun kemiklerde lokalize, iyi sınırlı ekspansiyel fibrokistik lezyonlar (Brown tümör) ile karakterizedir ve tipik radyolojik bulgusu kranyumda tuz-biber görünümüdür. Kemik rezorbsiyonu sonucu bel ve kemik ağrıları, yürüme bozuklukları, kemik deformiteleri ve patolojik kırıklar görülebilir.

b) Üriner Sistem Bulguları:

Kronik hiperkalsemi, böbrek tubulus ve parankimine kalsiyum tuzlarının çökmesine neden olur. Sonuç olarak hastaların %20-30'unda böbrek taşları ve buna bağlı tekrarlayan renal kolik atakları, %5-10'unda ise parankim kalsifikasyonu gelişir (26). Ayrıca hiperkalsemi ve hiperkalsiüri nedeniyle böbreğin idrarı konsantre etme yeteneği bozulduğundan poliüri, polidipsi ve noktüri görülebilir.

c) Gastrointestinal Sistem Bulguları:

Karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve konstipasyon gibi bulguların yanında hastaların yaklaşık %10'unda peptik ülser ve pankreatit saptanır. Burada, hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisinin rolü olduğu sanılmaktadır (27). Hiperparatiroidili hastalarda yapılan çeşitli araştırmalarda, bu hastalarda normal popülasyona oranla daha yüksek oranda H. Pylori pozitifliği ve safra taşı (safradaki yüksek kalsiyum konsantrasyonu nedeniyle) görüldüğü saptanmıştır (26,28).

d) Kardiyovasküler Sistem Bulguları:

Hiperkalsemiye bağlı hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmiler izlenir.

e) Nöromüsküler Sistem Bulguları:

Semptomatik hiperparatiroidi hastalarının tamamına yakınında en önde gelen yakınma halsizlik, yorgunluk ve özellikle alt ekstremitte proksimal kas gruplarında daha belirgin olmak üzere tüm kaslarda güçsüzlüktür. Kaslardaki bu fonksiyon ve güç kaybının ana sebebi hiperkalsemidir. Hiperkalseminin şiddeti ve devam etme süresi ile doğrudan ilişkilidir (29,30). Halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları, kaslarda güçsüzlük ve yürüme bozuklukları gibi nöromüsküler semptomların paratiroidektomiye takiben sağlanan normokalsemiden bir süre sonra gerilediği, hatta bir kısım hastada tamamen kaybolduğu bildirilmektedir (27,29,30).

f) Psikiyatrik Bulgular:

Hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar giden çeşitli bulgular saptanabilir. Hastaların %5 kadarında konfüzyon ve deliryum gibi daha ciddi tablolar ortaya çıkabilir. Hiperparatiroidinin tedavisinden sonra hiperkalsemiye bağlı psikiyatrik bulgular kısa sürede düzelir (32,33).

3. Tanı

Anamnez ve fizik muayene primer hiperparatiroidi tanısı koymak için genellikle yeterli olmakla birlikte kesin tanı laboratuvar testleriyle konur. Yalnızca PTH yüksekliği tanı için yeterli değildir, hiperkalsemi ile birlikte olması tanısal önem taşır. PTH düzeyi ve hiperkalsemi derecesi ile patolojik paratiroid kitlesi arasında bir ilişki bulunur (25,27).

Primer hiperparatiroidinin laboratuvar tanısında önem taşıyan kriterler:

- Serum kalsiyum ve PTH düzeyleri yüksektir.
- Serum fosfor düzeyi normalin alt sınırındadır ve hastaların 1/3'ünde belirgin olarak düşüklük saptanır.
- İdrarla kalsiyum atılımı artmıştır.
- Alkalen fosfataz düzeyi artmış olabilir.
- Kemik yapım ve yıkım parametreleri artmıştır.
- 1,25(OH)2D3 normalin alt sınırındadır (25).

4. Tedavi

Primer hiperparatiroidi semptomatikse tedavisi tartışmasız cerrahidir (34). Asemptomatik veya minimal semptomlu hastalara cerrahi tedavinin mi yoksa medikal tedavinin mi uygulanması gerektiği ise hala tartışma konusudur.

National Institute of Health (NIH) tarafından 2002 yılında düzenlenen konsensus konferansında asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda cerrahi tedavi için aşağıdaki kriterler belirlenmiştir (35):

- Serum kalsiyum konsantrasyonunun referans aralığının üst limitinden 1 mg/dl fazla olması,
- 24 saatlik idrarla atılan kalsiyum değerinin 400 mg'ın (10 mmol) üzerinde olması,
- Kreatinin klirensinde yaşa uygun referans aralığının %30'undan fazla azalma olması,
- Kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanması (T skorunun herhangi bir alanda -2,5'dan az olması),
- Hastanın 50 yaşından küçük olması,
- Hastada medikal tedavi takibinin zor veya imkânsız olması,
- Hiperparatiroidiye bağlı komplikasyonların gelişmesi (nefrokalsinozis, osteoporoz, ciddi nöropsikolojik tablo vb.)

Cerrahi kriterleri karşılamayan asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalar konservatif olarak tedavi edilirler. Bu hastalarda çeşitli medikal tedavi seçenekleri ile normokalsemi sağlanabilir. Ancak bu, hastalığı tedavi etmekten çok semptomatik iyileşme

sağlayabilmektedir. Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda medikal izlem kriterleri şöyle özetlenmiştir(35):

- Serum kalsiyum düzeyleri orta düzeyde artmış hastalar
- Önceden hayatı tehdit eden hiperkalsemi epizodu geçirmemiş olanlar
- Böbrek patolojisi olmayanlar (kreatinin klirensi $> \%70$ ve nefrokalsinozis veya nefrolitiazis olmayanlar)
- Kemik yoğunluğu normal olanlar (lomber vertebra, önkol ve kalçada T skoru $> -2,5$)

Aynı konferansta, cerrahi tedavi uygulanamayan ve medikal tedavi ile izlenen hastaların altı ayda bir serum kalsiyumu, yılda bir kez ise serum kreatinini ve kemik mineral yoğunluğu ile takipleri önerilmiştir.

a) Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı paratiroid bezindeki patolojiyi tanımlamak ve normokalsemiyi sağlamaktır. Bezlerin ektopik yerleşim gösterebilmesi, sayılarının dörtten fazla olabilmesi ve eksplorasyon sırasında rekürren sinir yaralanma riski nedeniyle girişimin bu konuda deneyimli bir cerrah tarafından yapılması önemlidir.

1. Bilateral Boyun Eksplorasyonu:

Bu yöntemde lokal ya da genel anestezi altında subtotal paratiroidektomi (3,5 bez çıkarılır) yapılır veya total paratiroidektomi yapılarak ön kola ototransplantasyon uygulanır.

Bilateral BE, asimetrik paratiroid hiperplazisi veya çift paratiroid adenomlu olgularda cerrahi tedavinin başarısını artırır.

Bilateral BE'nin tercih edildiği durumlar (36):

- Ailevi hiperparatiroidi, MEN sendromuna bağlı hiperparatiroidi
- Hiperplazi şüphesi
- Unilateral eksplorasyonda iki bezin büyük bulunması
- Unilateral eksplorasyonda iki bezin normal bulunması
- Yetersiz lokalizasyon tespiti
- Tiroit girişimi de yapılacak hastalar
- Genel anestezi gerektiren kombine cerrahi
- Daha önce boyun cerrahisi geçirilmiş olması
- Hasta tercihi

2. Unilateral Boyun Eksplorasyonu:

Ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında uygulanan görüntüleme yöntemleri ve yardımcı tekniklerle tek paratiroid adenomu tanısı kesinleşmiş hastalarda unilateral BE uygulanabilir, ancak şüpheli olgularda iki taraflı eksplorasyon yapılması daha güvenlidir (37). Adenomun çıkarılması ve aynı taraftaki diğer bezin biyopsisi unilateral eksplorasyonda uygulanan rutin işlemdir. Unilateral eksplorasyonun ameliyat süresinin kısa olması, kozmetik sonuçlarının iyi olması ve lokal anestezi ile uygulanabilmesi gibi avantajlarının yanı sıra multiglandüler hastalığın belirlenmesinde zorluk, preoperatif görüntüleme tetkiki gerekliliği ve nüks ve persistan hiperparatiroidi oranının yüksek olması gibi dezavantajları da vardır (36).

3. Minimal İnvaziv Paratiroidektomi:

Son yıllarda daha az invaziv cerrahi yöntemlerin tercih edilmesiyle birlikte minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) popüler hale gelmiştir. Aslında MIP, unilateral BE'nin bir varyantıdır. Bu işlemde 1,5-2,5 cm insizyonla paratiroid adenomu çıkarılır. Lezyonun eksizyonu sonrası PTH ölçümü yapılarak cerrahinin yeterliliğinin saptanması giderek yaygınlaşmaktadır. PTH yüksekliği devam eden vakalarda gerekirse total eksplorasyona gidilebilmektedir. Preoperatif lokalizasyon ve intraoperatif PTH ölçümü ile bu yöntemin başarısı bilateral BE ile benzer sonuçlar vermektedir (38).

MIP, teknik olarak iki şekilde uygulanmaktadır; minimal invaziv “radio-guided” paratiroidektomi (MIRP) ve minimal invaziv endoskopik (MIEP) veya video yardımcı paratiroidektomi (39,40). İki yöntemle de genel olarak benzer başarı elde edilirken, MIEP'in uygulamasının daha zor, operasyonun ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu, subkutan amfizem komplikasyonu oluşabildiği bildirilmektedir (40).

MIRP'de gama prob kullanılır. İntraoperatif gama problemler cerrahi sırasında hasta üzerinden radyoaktivite sayımı yapan ve fazla radyoaktivite tutulumu gösteren dokuların yerini belirleme amacıyla kullanılan taşınabilir radyasyon detektörleridir. Gama prob ile paratiroid lezyonu kolaylıkla lokalize edilebilmektedir. Bu sayede operasyon bölgesi sınırlandırılarak daha az invaziv cerrahi işlem gerçekleştirilir. Genel olarak operasyondan 120-180 dakika önce hastaya 20 mCi Tc-99m MIBI enjeksiyonu yapılır (23). İnsizyondan önce tiroit lojunda dört kadrandan gama prob ile 10'ar saniyelik sayımlar alınır. En yüksek sayım alınan bölgeden insizyon gerçekleştirilir. Patolojik olan paratiroid bezi çıkarıldıktan sonra sayım aynı şekilde tekrarlanır. Dört kadrandan alınan sayımlar eşitlendiğinde veya

operasyonda eksize edilen lezyonun ex-vivo sayımının zemin aktivitenin %20'si veya üzerinde olduğunda doğru lezyonun çıkarıldığı kabul edilir.

4. *Intraoperatif Hızlı PTH Ölçümü:*

Bu yöntem cerrahi girişimin yeterliliğini göstermek için başvurulur. Patolojik dokunun eksizyonundan 5 dk önce ve 10 dk sonra periferik venden kan örneği alınır ve PTH ölçülür. PTH düzeyinde %50'den fazla azalma başarı olarak tanımlanır. Bu teknikle operasyon başarısı %93'ten %98'e yükselir (41).

b) Medikal tedavi

Primer hiperparatiroidili hastalarda hidrasyon çok önemli olduğundan hastalara yeterli su almaları gerektiği söylenmelidir (42). PTH sentezini arttıracığından düşük kalsiyumlu diyet uygulanmamalıdır. Hiperkalsemiyi arttırdıkları için tiazid grubu diüretikler kesilmelidir.

Medikal tedavide kullanılan ilaçlar iki ana gruba ayrılabilir. Birinci gruptakiler kalsiyum etkisini taklit ederek PTH sekresyonu baskılayan "kalsimimetikler"dir. Bu grubun en önemli temsilcisi "cinacalcet"tir. İkinci grupta yer alan bifosfonatlar, östrojen ve östrojen gen modulatorleri ise antiresorbtif ilaçlardır.

C. Sekonder Hiperparatiroidi

Kronik hipokalsemiye yanıt olarak paratiroid bezlerinin çoğunlukla tümünün kompanzatri olarak hiperplazisi ve hiperfonksiyonu ile karakterize klinik tablodur. Sekonder hiperparatiroidinin en önemli ve en sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir. Kronik böbrek yetmezliğinde fosfor retansiyonunun yol açtığı hiperfosfatem, plazma kalsiyum düzeyini düşürerek PTH sentezinin artmasına neden olur.

Sekonder hiperparatiroidinin diğer nedenleri:

- ✓ Raşitizm
 - Vitamin D eksikliği
 - Vitamin D'ye direnç sendromu
- ✓ Osteomalazi
- ✓ Vitamin D ve kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltan nedenler; ince barsak hastalıkları, kısa barsak sendromu, postgastrektomi sendromu
- ✓ Fosfat kaybettiren renal tübüler hastalıklar
- ✓ Psödohipoparatiroidizm

- ✓ Hipomagnezemi
- ✓ Hiperkalsiüri
- ✓ Fenobarbital ve kolestiramin gibi ilaçlar

Sekonder hiperparatiroidinin medikal tedavisinde amaç kan fosfat düzeyini düşürmektir. Medikal tedaviye yanıt alınamazsa cerrahi tedavi uygulanır (21).

D. Tersiyer Hiperparatiroidi

Sekonder hiperparatiroidiye neden olan durum tedavi edilmez ve uzun süre devam ederse, hiperplazik paratiroid bezlerinden biri otonomi kazanarak kontrolsüz PTH salınımına neden olur ve diğer hiperplazik bezleri baskılar. Sekonder hiperparatiroidinin komplikasyonlarından biri olan bu duruma tersiyer hiperparatiroidi denir. Tersiyer hiperparatiroidide hipokalsemiye neden olan durum tedavi edilse bile hiperplazik bez otonomi kazandığı için hiperfonksiyone durumunu devam ettirir (5,43-46). Bu nedenle tersiyer hiperparatiroidide cerrahi tedavi kaçınılmazdır (21).

E. Persistan ve Rekürrent Hiperparatiroidi

Her ikisi de cerrahi ile tedavi edilen primer hiperparatiroidi olgularının %5-10'unda görülen klinik durumlardır (23).

Rekürrent hiperparatiroidi, 6 aylık normokalsemik dönemden sonra hiperparatiroidinin yeniden ortaya çıkmasıdır. Nedeni ise cerrahi sonrası paratiroid dokusunun kalması ve zamanla rezidüel dokunun büyüyerek aşırı PTH salgılamasıdır.

Persistan hiperparatiroidi ise daha sık görülür. Paratiroid adenomunun yanlış lokalizasyonu, hiperplazi vakalarında yetersiz rezeksiyon veya metastatik hastalık varlığı gibi sebeplerle PTH yüksekliğinin ameliyat sonrasında da devam etmesidir. Cerrahi sonrası persistan hiperparatiroidi özellikle MEN 1 sendromlu hastalarda sık karşılaşılan bir durumdur.

PARATİROİT BEZLERİNİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

1991 yılına ait NIH Konsensus kararları gereğince, primer hiperparatiroidide cerrahi lokalizasyon başarısı %90'ın üzerinde olduğundan preoperatif dönemde herhangi bir görüntüleme yöntemine gerek olmadığı kabul edilmiştir. Bu nedenle genel olarak rekürrent ve persistan hiperparatiroidi olgularında ve geçirilmiş tiroit cerrahisi varlığında görüntülemeye başvurulması önerilmiştir (47). Bununla beraber cerrahiye bağlı morbiditeyi ve cerrahi süresini azaltan ve mali açıdan etkin olduğu düşünülen minimal invaziv cerrahi yaklaşımların giderek yaygınlaşması, paratiroid patolojilerinin preoperatif olarak lokalize edilmesi

zorunluluğunu doğurmaktadır. Society of Nuclear Medicine tarafından yayınlanan son kılavuzda paratiroid sintigrafisi postoperatif olgularla sınırlanmamaktadır (48).

Paratiroid lezyonlarının lokalizasyonunda kullanılan görüntüleme yöntemleri, invaziv olmayan ve invaziv olarak ikiye ayrılabilir. İnvaziv olmayan tekniklerin başlıcaları; yüksek rezolusyonlu USG, BT, MRG ve paratiroid sintigrafisidir. İnvaziv teknikler ise selektif venöz örnekleme (SVÖ) ve anjiyografidir. Tüm teknikler için bezin düşük ağırlığı, ektopik oluşu ve multiple gland patolojisinin varlığı duyarlılığı düşürür.

Paratiroid sintigrafisi genel olarak en iyi preoperatif lokalizasyon yöntemi olarak bilinmektedir. Sintigrafik olarak paratiroid lezyonlarının saptanmasına yönelik çalışmaların geçmişi 1964 yılına kadar uzanmaktadır (49). Modern sintigrafik yöntemler 1980'li yıllarda Tl-201 ve Tc-99m perteknetat radyoizotoplarının birlikte kullanıldığı çıkartma yöntemi ile yaygınlaşmaya başlamıştır (50). Sestamibi'nin kullanılmaya başlanması ile sintigrafiye daha yaygın olarak başvurulmaya başlanmıştır (51). Özellikle çift faz tekniği primer hiperparatiroidide ekonomik, uygulaması ve yorumu kolay bir yöntem olarak geniş kullanım alanı bulmuştur.

A.Radyolojik Yöntemler

1.Ultrasonografi

Boyun USG, invaziv olmayan, kolay uygulanabilir, hemen her yerde ulaşılabilir, ucuz ve kısa süren bir yöntem olduğu için paratiroid lezyonlarının değerlendirilmesinde çok sık kullanılır. Diğer önemli avantajı ise hastaların iyonizan radyasyona maruz kalmamasıdır. Ayrıca boyun USG sırasında ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak, alınan örnekten sitolojik inceleme ve PTH tayini yapılabilir. Ancak kullanıcı bağımlı bir tetkik olması güvenilirliğini sınırlamakta ve standardize edilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle çeşitli çalışmalarda USG'nin paratiroid patolojilerini lokalize etmedeki duyarlılığı %30-90 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir (52,53).

Normal paratiroid bezleri derinde yerleşik, çok küçük boyutta ve tiroit ve çevre dokuyla aynı ekojenitede oldukları için USG ile görüntülenemezler. Paratiroid adenomu 1 cm'den daha büyük olduğunda ultrasonografide görünür hale gelir (54). Paratiroid adenomları tipik olarak tiroit bezinden daha düşük ekojenitede görülen lezyonlardır.

Paratiroid hiperplazisinin USG'deki görünümü küçük paratiroid adenomlarına benzediği için hiperplazi tanısı güçtür (55). Ruda ve ark. yaptıkları bir meta-analiz

çalışmasında primer hiperparatiroidide USG'nin preoperatif lokalizasyon amaçlı kullanımını inceleyen, 1995 ile 2003 yılları arasında yapılmış 54 çalışmayı karşılaştırmışlardır. USG'nin duyarlılığı soliter adenom, hiperplazi ve çift adenom için sırasıyla %79, %35 ve %16 olarak hesaplanmıştır (56).

Diğer bir dezavantajı, mediastendeki lezyonların yanı sıra intratiroidal, retrotrakeal, substernal ve retroözefagial alanda yer alan ektopik paratiroid lezyonlarını saptamada ve daha önce boyun operasyonu geçirmiş vakalarda yararının sınırlı olmasıdır. Ayrıca boyunda yer alan damar, lenf nodu, özefagus gibi diğer yapılarla ve tiroit nodülleriyle ayırıcı tanı zordur. Bu nedenle yalancı pozitiflik oranı yüksek ve özgüllük %40-100 gibi geniş bir aralıktadır (52,53,57).

USG, tiroit glandı inferior ve posteriorunda yer alan adenomları saptamada yüksek duyarlılık gösterir. Ancak superior ve medial yerleşimli, larinks ve trakeaya komşu veya derin boyun lokalizasyonunda yer alan lezyonları saptaması zor olabilmektedir (58,59).

Renkli doppler sonografi yöntemi paratiroid lezyonlarını vaskülaritelerine göre lenf nodu, tiroit nodülü gibi diğer servikal kitlelerden ayırmayı sağlayarak özgüllüğü arttırmaktadır. Bu yöntemin paratiroid lezyonlarını saptamadaki duyarlılığı %73-83 olarak bildirilmektedir (59).

Paratiroid sintigrafisi ile birlikte USG kullanımı en yaygın olan görüntüleme kombinasyonudur. Bu sayede tiroit nodülleri ile paratiroid adenomları ayırt edilebilmektedir. Kombine kullanım özellikle tiroit nodül sıklığının yüksek olduğu endemik alanlarda önem kazanmaktadır. Ancak intratiroidal paratiroid adenomlarında yalnızca ince iğne aspirasyon biyopsisi ile ayırım yapılabilmektedir (60). Sekonder hiperparatiroidide paratiroid hiperplazisini saptamada da birlikte kullanım yararlı olmaktadır (58).

2. Bilgisayarlı Tomografi

BT, özellikle ektopik paratiroid adenomu şüphesi olan rekürrent hiperparatiroidili olgularda mediastendeki paratiroid lezyonlarının incelenmesinde kullanılır. Paratiroid adenomlarının görüntülenmesi lezyonun büyüklüğüne bağlıdır ve 1 cm'den küçük ektopik paratiroid adenomlarının vasküler yapılardan ya da lenf nodlarından ayırımının yapılması güçtür (61).

BT'nin duyarlılığı paratiroid adenomlarında %35-71, hiperplazilerinde %46-80 arasındadır (62,23).

BT' de paratiroid adenomları yüksek vaskülarite gösteren lezyonlar olduğundan intravenöz kontrast madde kullanımı, kan damarlarına komşu yumuşak doku ve paratiroid

lezyonlarının birbirinden ayrımını sağlayarak adenomların lokalize edilmesini %25 oranında artırır (63).

Daha önce tiroit veya paratiroid operasyonu geçirmiş hastalarda metal klipslerin yol açtığı artefaktlar, BT'de ayırıcı tanıyı güçleştirebilmektedir (64). Bir diğer dezavantajı ise hastanın iyonizan radyasyona maruz kalması ve kontrast madde kullanımındır.

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG de BT gibi ektopik lezyon olasılığının yüksek olması nedeniyle özellikle rekürrent ve persistan lezyonların saptanmasında kullanılmıştır. MRG'de paratiroid lezyonları belirgin kontrast madde tutulumu gösterirler. Bu görüntüleme yönteminin özellikle mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid lezyonlarını kontrastlı ve yağ baskılı sekanslarda yüksek doğrulukta tespit ettiği bildirilmiştir (23,65,66).

MRG'nin paratiroid adenomlarını göstermedeki duyarlılığı %60, özgüllüğü %80 olarak belirtilmektedir (70). Boyun ve torakstaki ektopik paratiroid lezyonlarını saptamadaki duyarlılığı %88'in üzerindedir (70). Rekürrent veya persistan paratiroid lezyonlarının saptanmasındaki duyarlılığının ise %42-88 arasında değiştiği bildirilmektedir (65).

MRG'nin en önemli avantajı kesin anatomik lokalizasyondur. T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler ve kontrast tutulumu ile lezyonların ayrımı kolaylaştığı için son yıllarda paratiroid sintigrafisi ile karşılaştırmalarda MRG kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük paratiroid sintigrafisine göre MRG'de eşit veya düşük bulunmuştur (67,68). Lee ve arkadaşları tarafından fast spin-eko MRG ve çift fazlı Tc-99m MIBI sintigrafisi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda paratiroid hiperplazilerinin tanısında sintigrafinin duyarlılığı %68, özgüllüğü %94, MRG'nin duyarlılığı %74, özgüllüğü ise %74 olarak bulunmuştur (67).

MRG'nin de bazı sınırlılıkları mevcuttur (64, 71, 72):

1. Adenoma özgü tipik sinyal intensitesi %30-40 olguda yoktur.
2. Tiroit nodülleri ile lenf nodları paratiroid lezyonlarını taklit edebilir.
3. Solunum ve yutma artefaktları oluşabilir.
4. USG'ye göre çözünürlüğü düşük olduğundan küçük lezyonlar saptanamayabilir.

Sonuç olarak MRG'nin yararı paratiroid sintigrafisine göre daha sınırlı olduğundan, genel olarak negatif veya kuşkulu paratiroid sintigrafisi durumunda MRG'ye başvurulması önerilmektedir.

4. Anjiografi ve Selektif Venöz Örnekleme

Anjiografide inferior ve superior tiroit arter ya da internal mammarial arter içine özel bir kateter yardımı ile girilerek seri grafler alınır. Hipervasküler oldukları için paratiroid lezyonları kontrast madde ile boyanarak anjiografi ile görüntülenebilir.

SVÖ yönteminde ise tiroit venöz pleksus ve timik venden bir kateter yardımıyla kan örnekleri alınarak PTH ölçümü yapılır. Kateterizasyon bölgesinde venöz PTH düzeyinin periferdekinden iki kat fazla olması tanısal değer taşır.

Anjiografi ve SVÖ yöntemleri sıklıkla birlikte kullanılır. Kombine edildiklerinde duyarlılık %91-95'e çıkar. Ancak pahalı ve invaziv yöntemlerdir. Ayrıca test sırasında kontrast madde toksisitesi, emboli ve nörolojik hasar gibi komplikasyonlar oluşabilir (66,70).

B. Nükleer Tıp Yöntemleri

1. Paratiroid sintigrafisi

Paratiroid sintigrafisi, son yıllarda görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, yüksek duyarlılık ve pozitif kestirim değerleri nedeniyle paratiroid lezyonlarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak günümüzde henüz sadece paratiroid bezlerinde tutulan bir radyonüklid geliştirilememiştir. Paratiroid bezlerinin tiroit bezi ile yakın komşulukta olması hatta bazı vakalarda intratiroidal yerleşimli olması sintigrafik yöntemler ile tanısını güçleştirmektedir. Bu güçlük önceleri iki farklı radyonüklid kullanılarak her iki bezin bu radyonüklidleri farklı tutuş özelliğinden yararlanılarak yapılan çıkarma sintigrafisi ile aşılmaya çalışılmaktaydı.

Paratiroid bezlerinin sintigrafik görüntülenmesinde kullanılan ilk radyofarmasötik 1965 yılında Selenyum-75 selenometiyonin olmuştur. Selenyum-75 metiyoninin hem paratiroid hem de tiroit dokusunda tutulması nedeniyle tiroit dokusunun ayırt edilmesi için İyot-131 (I-131) çıkarma sintigrafisi ile birlikte kullanılmıştır. Görüntü kalitesinin kötü olması, paratiroid adenomunu saptamada duyarlılık ve özgüllük değerlerinin çok düşük olması gibi nedenlerle kullanımdan kısa zamanda kalkmıştır (73). Takip eden yıllarda paratiroid bezlerinin görüntülenmesinde Cobalt 57-vitamin B12, Cesium-131 gibi radyofarmasötikler de denenmiştir ancak benzer nedenlerle yaygın kullanım alanı oluşmamıştır.

Paratiroid lezyonlarının lokalizasyonunda yaygın olarak kullanılan ilk sintigrafik teknik 1980'li yılların başında Ferlin ve arkadaşları tarafından tanımlanan Tl-201 / Tc-99m perteknetat çıkarma sintigrafisidir (74).

a) Talyum-201

Tl-201, myokard perfüzyon sintigrafisinde kullanılmak üzere geliştirilen, tümör görüntüleme ajanı olarak da kullanılan bir potasyum analogudur. Siklotronda üretilir. Fiziksel yarı ömrü 73 saat, biyolojik yarı ömrü ise 40 saattir. Bozunması sonucunda civa oluşur. Bu bozunma sırasında 69 ve 83 keV'lik X ışını ve çok düşük miktarda 167 ve 135 keV'lik gamma ışını ortaya çıkar. İntravenöz olarak verildiğinde aktif transportla çalışan Na-K ATP'az pompası yardımıyla hücre membranını geçer ve hücre içi potasyum havuzuna yerleşir (75).

Talyum-201 / Tc-99m perteknetat çıkarma sintigrafisi

Tl-201 hem paratiroid hem de tiroit dokusunda tutulur. Tc-99m perteknetat ise sadece tiroit bezinde tutulum gösterir.

75-130 MBq (2-3,5 mCi) Tl-201'in intravenöz enjeksiyonundan 10-15 dakika sonra anterior boyun ve mediastenden 10'ar dakikalık anterior statik görüntü alınır. Ardından hasta hareketi olmaksızın 75-150 MBq (2-5 mCi) Tc-99m perteknetat enjeksiyonu yapılır ve 10 dakika sonra boyundan 5 dakikalık statik görüntü alınır. Bilgisayar yardımıyla Tl-201 görüntüsünden Tc-99m perteknetat görüntüsü çıkarılır ve kalan aktivite paratiroid lezyonu lehine yorumlanır.

Tl-201'in uzun yarı ömrü, yaydığı X ışını nedeniyle gama kamerada düşük kalitede görüntü elde edilmesi tetkikin olumsuz yönleridir. İki tetkikin ardışık olarak elde edilmesine bağlı hasta pozisyonunda oluşabilen farklılıklar yanlış pozitifliğin en sık nedenidir. Yanlış pozitifliğin diğer nedenleri ise solid tiroit nodülleri, tiroit kanseri, tiroit adenomu, tiroit kolloid kisti, multinodüler guatr, fokal Hashimoto tiroiditi, sarkoidoz ve lenfomadır (4, 76, 77).

Tl-201'in paratiroid hiperplazilerini göstermedeki duyarlılığı %48'dir (78). Hauty ve arkadaşlarının 317 hasta ile yaptıkları bir çalışmada Tl-201 / Tc-99m perteknetat çıkarma sintigrafisinin paratiroid adenomunu göstermedeki duyarlılığı %82, doğruluğu %78 ve pozitif kestirim değeri %94 olarak rapor edilmiştir (78).

b) Tc-99m MIBI

Sestamibi, lipofilik ve monovalan katyonik bir izonitril kompleksidir. Tc-99m perteknetat ile işaretlenerek kullanılır. Pasif difüzyonla hücre membranından geçer. Hücre içi

negatif transmembran potansiyeli yardımıyla mitokondri membranından da geçerek mitokondri içinde lokalize olur.

Önceleri myokard perfüzyon ajanı olarak kullanılan Tc-99m MIBI, Coakley ve ark. tarafından anormal paratiroid bezlerinde tutulumunun tesadüfen gösterilmesi sonrasında ilk kez 1989 yılında paratiroid sintigrafisi ajanı olarak tanıtılmıştır (79). Günümüzde paratiroid sintigrafisinde standart radyofarmasötik olarak kullanılmaktadır.

Dozimetri: Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisinde kritik organ safra kesesidir. Efektif doz erkekler için 0,44 mSv/mCi, kadınlar için 0,55 mSv/mCi'dir (80).

Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisi, Tc-99m MIBI çıkarma sintigrafisi ve çift fazlı Tc-99m MIBI sintigrafisi olarak iki farklı şekilde yapılmaktadır.

1. Tc-99m MIBI çıkarma sintigrafisi

Sestamibi de Talyum gibi hem paratiroid hem de tiroit dokusunda tutulur. Tiroit görüntüsünün elde edilebilmesi için sadece tiroit bezinde tutulum gösteren Tc-99m perteknetat veya İyot-123(I-123) kullanılır. Yapılan çekimlerden sonra elde edilen Tc-99m MIBI görüntüsünden kullanılan ajana göre alınan Tc-99m perteknetat veya I-123 görüntüsü bilgisayar yardımıyla çıkarılır ve kalan aktivite paratiroid lezyonu lehine yorumlanır.

a. Tc-99m MIBI / I-123 çıkarma sintigrafisi

I-123, 159 keV pür gamma enerjisine sahip bir radyofarmasötiktir. Yarı ömrü 13,3 saattir. Tiroit bezinde tutulduktan sonra organifiye edildiği için tiroit bezinin çok iyi görüntülenmesini sağlar.

740 MBq (20 mCi) sestamibinin intravenöz enjeksiyonundan 10 dakika sonra boyundan ve mediastenden 10'ar dakikalık statik görüntüler alınır. Ardından 7,5-20 MBq (200-500 µCi) I-123 oral olarak verildikten 30 dakika ila 4 saat sonrasında anterior boyundan 10 dakikalık statik görüntü alınır (81).

Bu tetkikin duyarlılığı paratiroid adenomu için %98, paratiroid hiperplazisi için ise %55 olarak bildirilmektedir (82).

Tc-99m MIBI / I-123 ajanları ile çift "tracer" paratiroid görüntülemesi günümüzde paratiroid görüntüleme için optimal yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak I-123'ün pahalı

olması ve çekimlerin uzun sürede tamamlanması bu tetkikin kullanımını sınırlayan faktörlerdir (83).

b. Tc-99m MIBI / Tc-99m perteknetat çıkarma sintigrafisi

Tc-99m perteknetat 140 KeV gama enerjiye ve 6.01 saat yarı ömre sahip bir radyofarmasötiktir. Tiroitte tutulur ancak organifiye edilmez. Çekim süresi kısadır. Ayrıca kolay elde edilebilir ve ucuz bir ajandır.

Hastaya 185-370 MBq (5-10 mCi) Tc-99m perteknetat enjeksiyonu yapıldıktan 15-30 dakika sonra boyundan 10 dakikalık statik görüntü alınır. Ardından hasta hareketi olmaksızın 740 MBq (20 mCi) sestamibi enjeksiyonu yapılarak boyun ve mediastenden 10 dakikalık statik görüntüler alınır (81).

Tc-99m MIBI / Tc-99m perteknetat çıkarma sintigrafisinin paratiroid adenomlarını göstermedeki duyarlılığı %89 iken paratiroid hiperplazisini göstermedeki duyarlılığı %55-79 arasında değişir (84).

Bu yöntemde tiroit dokusunda izlenen yüksek miktarda perteknetat tutulumu daha derinde yerleşik ve göreceli olarak daha az Tc-99m MIBI tutan paratiroid adenomunu maskeleyebilir. Bu olumsuzluğu önlemek için uygulanan Tc-99m perteknetat dozu azaltılabilir veya perklorat kullanılarak perteknetatın tiroit dokusundan atılımı hızlandırılabilir. Bu şekilde yapılan çalışmalarda tetkik duyarlılığı primer hiperparatiroidide % 94 - % 98 olarak bulunmuştur (83).

2. Çift fazlı Tc-99m MIBI sintigrafisi

Çift fazlı Tc-99m MIBI sintigrafisi tekniği ilk kez 1992 yılında Taillefer ve ark. tarafından tanımlanmıştır (85).

Bu yöntemin temel prensibi, paratiroid ve tiroit dokularında tutulum gösteren sestamibinin tiroit dokusundan daha hızlı atılıma uğramasına dayanmaktadır. Paratiroid lezyonu genellikle erken görüntülerde izlenen ve geç görüntülerde sebat eden aktivite tutulumu olarak görülmektedir.

Sestamibi enjeksiyonundan 10-15 dakika sonra boyun ve mediastenden 10'ar dakikalık erken statik görüntüler alınır. Yaklaşık 1,5-2,5 saat sonra yine aynı bölgelerden 10'ar dakikalık geç statik görüntüler alınır. Erken fazda hem tiroit hem de paratiroid bezi birlikte görüntülenir. Geç fazda ise sestamibi aktivitesi tiroitten silinir, paratiroid lezyonunda ise tutulmaya devam eder.

Literatürde çift fazlı sestamibi sintigrafisinin paratiroid adenomunu saptamada hiperplaziyi saptamaya oranla daha başarılı olduğu bildirilmektedir (34). Çift fazlı Tc-99m MIBI sintigrafisinin adenomu saptamadaki duyarlılığı %45-90 (ortalama %73) ve pozitif kestirim değeri %97'dir (84).

Bu yöntemin en önemli avantajı tek enjeksiyon yapılmasıdır. Böylece hasta hareketinden etkilenmez.

Ektopik yerleşim gösteren paratiroid bezlerindeki lezyonların saptanmasında tek başına planar görüntü yeterli olmayabilir. Bu hastalarda boyun ve torakstan SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) görüntü almak gerekir. SPECT, sintigrafik görüntülerin bilgisayarlı tomografisidir. Çözünürlüğü arttıran, anatomik lokalizasyonu kolaylaştıran bir tekniktir. SPECT yardımı ile paratiroid lezyonları üç boyutlu izlenebilir ve lezyonun boyutu değerlendirilebilir. Ayrıca lezyonun tiroit bezi, timus, sternum, kalp ve vertebra gibi çevre dokularla ilişkisi hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlanabilir. Birçok çalışma SPECT kullanılmasının özellikle ektopik yerleşimli bezlerde ve postoperatif olgularda, tanı doğruluğunu arttırdığını rapor etmiştir (86-88). SPECT çekimi, çift fazlı sestamibi sintigrafisinin erken ya da geç fazlarından herhangi birini takiben uygulanabilir.

Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisinde yalancı pozitiflik nedenleri

Tiroit nodülleri hipoaktif veya hiperaktif oluşlarından bağımsız olarak Tc-99m MIBI tutulumu ve paratiroid adenomları gibi aktivite retansiyonu gösterebilir, yalancı pozitif bulgu verebilirler (89). Özellikle endemik bölgelerde paratiroid adenomlu olguların %20-30'unda nodüler tiroit patolojisi beklenir (52). Bu nedenlerle çift faz tekniğinin tek başına değil USG ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Bu yaklaşım tanısal doğruluğu arttırmaktadır. USG, planar ve SPECT tekniklerinin kullanıldığı Tc-99m MIBI sintigrafisinde erken ve geç görüntülerin kombinasyonu oldukça iyi sonuç verebilmektedir (90).

Multinodüler guatr, Hashimoto tiroiditi, tiroit karsinomu gibi tiroit patolojileri de sestamibi tutulumu gösterebilirler (83). Ayrıca lenfadenopatiler, timik hiperplazi, mediastinal sarkoidoz, karsinoid tümör ve metastatik hastalıklar da yalancı pozitif bulgu verebilirler (91,92).

Çıkarma sintigrafilerinde tiroksin gibi Tc-99m perteknetatın tiroitte tutulumunu etkileyen ilaçların kullanılması, iyotlu kontrast madde kullanılarak yapılan radyolojik çalışmalar ve tiroiditler, normal tiroit dokusu ile paratiroid lezyonlarının ayrımını zorlaştırır (76).

Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisinde yalancı negatiflik nedenleri

Sestamibinin %92'si farklı paratiroid hücrelerinin (esas hücre, oksifil hücre gibi) mitokondrilerinde tutulur. Tutulum derecesi kan akımıyla, paratiroid bezi hacmiyle, dokunun mitokondri içeriğiyle ve mitokondriyal aktivite ile doğru orantılı olarak artar (83,93).

Sestamibinin 100 mg'dan düşük ağırlıktaki hiperfonksiyone paratiroid lezyonunu saptamadaki duyarlılığı düşüktür. Sestamibinin negatif olduğu %10-30 olguda tipik olarak küçük adenomlar mevcuttur. Bunlar cerrahi olarak da saptanması zor olan lezyonlardır (94).

Paratiroid lezyonlarının sestamibi tutulumunu etkileyen bir başka faktör ise paratiroid adenomlarındaki oksifil hücre miktarıdır. Oksifilik hücreler sestamibinin yerleştiği organel olan mitokondriden zengindir. Oksifilik hücre içeriği düşük olan adenomlardan sestamibi daha erken arınarak yalancı negatif sonuçlara yol açabilir (7,93). Bu nedenle erken görüntüler geç görüntülerden daha duyarlı bulunabilmektedir.

Ayrıca adenomlardaki P-glikoprotein ya da multidrug rezistansı ile ilişkili protein (MDR) varlığı da sestamibi tutulumunu etkiler. P-glikoprotein plazma membranında bulunan bir lipoproteindir ve kemoterapi ilaçlarının kanser hücre dışına akışını sağladığına inanılmaktadır. Sestamibi, P-glikoprotein transport sistemi için bir substrattır. P-glikoprotein bulunan adenomlarda sestamibinin yetersiz tutulum gösterdiği ve bu nedenle yalancı negatif sonuçlara yol açtığı düşünülmektedir (7,76).

Hiperplazilerde ise genellikle erken atılım görülür. Bu nedenle hiperplazileri saptamada adenoma göre duyarlılık belirgin olarak azalır. Multipl gland hiperplazisi durumunda paratiroid sintigrafisinde genellikle en aktif olan saptanır ve multipl lezyon atlanmış olur (82).

c) Tc-99m tetrofosmin

Tc-99m tetrofosmin'in kimyasal ismi "bis(2ethoxyethyl) phosphino ethane"dır. Lipofilik ve katyonik bir ajandır. Tıpkı Tl-201 ve sestamibi gibi myokard perfüzyon sintigrafisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir.

Paratiroid dokusunda sestamibiye benzer şekilde lokalize olmakla birlikte bazı farklılıklar mevcuttur. Sestamibi daha çok mitokondride lokalize olurken tetrofosmin daha çok sitozolde akümüle olmaktadır. Ayrıca tetrofosmin tiroit dokusundan sestamibiye göre daha yavaş atılıma uğramaktadır. Tiroit ve paratiroid dokusu arasında atılım oranının çok farklı olmaması nedeniyle Tc-99m tetrofosminin Tc-99m perteknetat sintigrafisi ile birlikte uygulanması önerilmektedir (95).

Genel olarak adenomları saptamadaki duyarlılığı %77,3-87 ve özgüllüğü %83 olarak saptanmıştır (96,97). Hiperplazileri saptamadaki duyarlılığı daha düşüktür.

Paratiroid lezyonlarının saptanmasında tetrofosmin sestamibiye alternatif olarak önerilse de kullanımı sestamibi kadar geniş bir yer bulmamıştır.

d) Paratiroid spesifik antikor

Nükleer tıpta görüntülenmek istenen dokunun hücre yüzey antijenlerine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar I-123, I-131, Indium-111 ve Tc-99m gibi radyoaktif maddeler ile işaretlenerek in vivo tanıda kullanılmaktadır.

Paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde az sayıda çalışmada paratiroid hücre yüzey antijeni BB5'e karşı geliştirilen I-131 ve I-123 ile işaretli paratiroidde spesifik antikorlar denenmiştir. Hayvan deneylerinde başarılı sonuçlar alınmış olmakla birlikte rutin kullanıma girememişlerdir (77,98).

e) İyot-131 Toluidine Blue

Toluidine Blue, paratiroid patolojilerinin lokalizasyonunda kullanılan cerrahi vital boyaların en iyi bilinenidir ve paratiroid patolojilerini spesifik olarak boyar.

1987 yılında Zwas ve arkadaşları tarafından I-131 ile işaretli toluidine blue paratiroid sintigrafisinde kullanılmak üzere önerilmiştir. Sadece paratiroidte tutulduğu için çıkarma işlemi yapılmasına gerek yoktur. Bu yöntemin duyarlılığı %93 özgüllüğü ise %80'dir (99). Ancak bu boya, sistemik yoldan verildiğinde ciddi toksik etkilere yol açabildiğinden paratiroid patolojisi görüntülemeye rutin kullanıma girememiştir (100).

2. Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), pozitron ışını yayan kısa ömürlü radyonüklidlerin kullanıldığı bir nükleer tıp yöntemidir. Bu radyonüklidler, vücutta çeşitli metabolik olaylarda rol oynayan glukoz, aminoasit ve oksijen gibi moleküllere benzer özellik gösteren maddelere bağlanarak kullanılırlar ve bağlandıkları moleküllerin vücutta katıldıkları fizyolojik ve patolojik olaylara katılarak dokulardaki metabolik ve fonksiyonel olaylar

hakkında bilgi verirler. Son yıllarda lezyonların lokalizasyonu hakkında da bilgi sahibi olabilmek için PET/BT geliştirilmiştir.

PET maliyeti yüksek bir yöntemdir. Ayrıca diğer nükleer tıp yöntemleri ve radyolojik yöntemlerle yapılan lokalizasyon çalışmaları oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Bu nedenlerle diğer görüntü yöntemleriyle saptanamayan paratiroid lezyonlarının görüntülenmesinde ve başarısız paratiroidektomi yapılan hastalarda son seçenek olarak tercih edilmelidir (70,76).

a) Flor-18 Fluorodeoksiglukoz

Flor-18 Fluorodeoksiglukoz (F18-FDG), radyoaktif flor ile işaretlenmiş glukoz analogudur. İntravenöz yolla vücuda verildikten sonra glukoz ile aynı metabolik yolu izleyerek fosforillenerek hücre içine girer. Fakat glukozdan farklı olarak daha ileri metabolize olmaz ve hücre içinde kalır. Glukoz kullanımı artmış benign ve malign dokularda ve enfeksiyon, enflamasyon gibi durumlarda F18-FDG tutulumu izlenir. Tiroidit, tiroit adenomu, tiroit karsinomu, boyun ve üst mediastende lokalize diğer organlara ait maligniteler F18- FDG tutulumu gösterdikleri için paratiroid lezyonlarının saptanmasında yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.

F18-FDG-PET'in paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılığı %94, hiperplazik dokuda ise %50 olarak bildirilmiştir (101).

b) Karbon-11 Methiyonin

Radyoaktif madde ile bağlı bir aminosid analogu olan Karbon-11 Methiyonin (C-11 Methiyonin) ile yapılan PET, alt mediastende lokalize paratiroid adenomlarını saptamada yüksek güvenilirlik ve doğruluğa sahiptir. Bunun yanı sıra güncel araştırmalarda persistan ya da rekürrent paratiroid adenomlarının saptanmasında faydalı olduğu ve az sayıda hasta üzerinde yapılmasına rağmen bu çalışmaların sestamibi sintigrafisine göre daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (101). Beggs ve arkadaşlarının 51 hasta ile yaptıkları bir çalışmada C-11 Methiyonin-PET'in paratiroid lezyonlarını saptamadaki duyarlılığı %83, özgüllüğü ise %100 olarak rapor edilmiştir (102).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde hiperparatiroidi şüphelenen ve tanı amacıyla paratiroid sintigrafisi yapılmak üzere Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na gönderilen hastalar dahil edildi. Çalışmada, paratiroid sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğü açısından değerinin retrospektif olarak araştırılması, duyarlılık ve özgüllüğü etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve en sık kullanılan diğer görüntüleme yöntemi olan paratiroid USG'si ile karşılaştırılması amaçlandı.

1.Olgular

Toplam 56 hastanın yaş ortalaması $56,21 \pm 14,89$ (20-80) idi. %68'i kadın,%32'si erkekti (Tablo I). Hastaların %43'ü 41-60 yaş aralığındaydı (Tablo II).

Tablo I. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%
Erkek	18	32
Kadın	38	68
Toplam	56	100

Tablo II. Hastaların Yaş Grubuna Göre Dağılımı

Yaş grubu	Sayı	%
20-40	10	18
41- 60	24	43
61- 80	22	39
Toplam	56	100

Çalışmaya kabul edilme kriterleri:

1. Biyokimyasal olarak PTH yüksekliği şüphelenen olan,
2. Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ve paratiroid USG'si yapılmış olan,
3. Cerrahi uygulanmış ve sonrasında patolojik değerlendirmesi yapılmış olan hastalar

Dışlama kriterleri:

1. Hiperparatiroidi kliniğine neden olabilecek paraneoplastik sendroma sahip olan,
2. Kronik böbrek yetmezliği dışında sekonder ya da tersiyer hiperparatiroidi etiyolojisine sahip olan hastalar

Hastaların ayrıntılı anamnezleri değerlendirildi. Geçirilmiş boyun operasyonu, tiroit patolojisi tanısı varlığı ve böbrek fonksiyon bozukluğu sorgulandı. 7 hastada kronik böbrek yetmezliği, 11 hastada tiroit patolojisi mevcuttu. İki olguya geçmişte paratiroidektomi operasyonu uygulanmıştı. Hastaların serum PTH, kalsiyum, serum üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin değerleri kaydedildi. Olguların tamamı çift fazlı Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisi ve paratiroid USG yöntemleriyle değerlendirildikten sonra cerrahi endikasyonu konulmuş ve opere edilmiş hastalardı. Patoloji sonuçları kaydedildi.

2. Paratiroid Sintigrafisi

a) Tc-99m MIBI'nin Hazırlanması

Çalışmada Polatom (Polonya) marka MIBI kitleri kullanıldı. Her bir kit 1 mg metoksi-izo-butil-izo-nitril, 0,064 mg kalay klorid, 1 mg L-sistein hidroklorid monohidrat, 2,6 mg sodyum sitrat dihidrat ve 20 mg D-mannitol içermektedir. Kitler steril ve pirojensizdir. Teknesyum ile işaretleme üretici talimatına uygun olarak yapıldı.

Kit vialı uygun bir kurşun kap içine konuldu. 270-300 mCi Tc-99m perteknetat içeren 5 ml steril serum fizyolojik vialine enjekte edildi ve ardından vialden aynı hacimde hava çekildi. Vialin içeriği tamamen çözünene kadar çalkalandı. Ardından sıcak su banyosuna konuldu ve 10 dakika süreyle kaynatıldı. Bu işlem tamamlanınca kit vialı oda ısısında soğumaya bırakıldı. Hazırlanan radyofarmasötik en geç iki saat içinde kullanıldı.

Tc-99m MIBI'nin kalite kontrolünde radyokimyasal saflığını belirlemek için ince tabaka kromatografisi kullanıldı. Bağlanma etkinliğinin %95'in üzerinde olduğu, serbest ve indirgenmiş-hidrolize Tc-99m'in %5'ten fazla olmadığı kitler kullanıldı.

Her hastaya 25 mCi Tc-99m MIBI enjekte edildi.

b) Hasta Hazırlığı

Özel bir hasta hazırlığı yapılmadı. Hastalara kendilerine damar yolundan verilen aktivitenin özellikleri açıklandı ve ardından uygulanacak görüntüleme yöntemi hakkında bilgi verildi. Özellikle görüntüleme boyunca hareketsiz kalmalarının önemi anlatıldı.

c) Görüntüleme

Görüntülemede Siemens e.cam Single gama kamera (ABD, Wisconsin) kullanıldı. Tüm hastalara çift fazlı Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisi yapıldı.

1. Erken Faz Görüntüleme

Hastalara intravenöz 25 mCi Tc-99m MIBI enjeksiyonu yapıldıktan 15 dakika sonra mediasten görüntü alanına girecek şekilde anterior, sağ anterior oblik ve sol anterior oblik olmak üzere üç pozisyondan 256x256 matriste statik görüntüler alındı. Görüntülemede düşük enerjili, yüksek çözünürlüklü paralel delikli kolimatör kullanıldı. Görüntüler, minimum 1.500.000 sayım yapılarak elde edildi.

2. Geç Faz Görüntüleme

Enjeksiyondan iki saat sonra geç faz görüntüler alındı. Görüntüleme, erken faz ile aynı pozisyonda ve aynı çekim parametreleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Geç görüntülerde tek bezde fokal sestamibi retansiyonu izlenmesi paratiroid adenomu lehine, iki ya da daha fazla bezde nisbeten düşük düzeyde sestamibi retansiyonu izlenmesi paratiroid hiperplazisi lehine yorumlandı. Geç görüntülerde tek bezde düşük düzeyde sestamibi retansiyonu izlenmesi ise şüpheli paratiroid adenomu olarak değerlendirildi. Adenom, hiperplazi ve şüpheli adenom saptanan olguların tümü “anormal paratiroid bezi” adı altında değerlendirildi.

3. Paratiroid USG

Hastalara üniversitemizin Radyoloji Anabilim Dalı tarafından 7,5 MHz yüzeyel prob kullanılarak paratiroid USG yapıldı.

4. Biyokimyasal ölçümler

İntakt PTH düzeyleri, kemilüminesans enzim işaretli immunometrik ölçümle saptandı. 15-65 pg/ml arası değerler normal olarak kabul edildi.

Serum kalsiyum düzeyleri Arsenazo III yöntemiyle ölçüldü ve 8,4-10,2 mg/dl arasındaki değerler normal olarak kabul edildi.

Serum BUN düzeyleri üreaz yöntemi ile ölçüldü ve elde edilen değer 2,14 ile çarpılarak serum üre düzeyleri belirlendi. 13-43 mg/dl arasındaki üre değerleri normal olarak kabul edildi.

Serum keatinin düzeyleri “kinetic alkaline picrate” yöntemi ile ölçüldü ve 0,7-1,3 mg/dl arasındaki değerler normal olarak kabul edildi.

5. Cerrahi Girişim

Hastalar, NIH tarafından 2002 yılında düzenlenen konsensus konferansında belirtilen cerrahi tedavi kriterlerine uygundu (33). Operasyon genel anestezi altında yapıldı. Hastaların 39’una (%70) minimal invaziv paratiroidektomi, 17’sine (%30) ise boyun eksplorasyonu uygulandı.

6. Histopatolojik inceleme

Tüm hastaların paratiroidektomi materyali bir patolog tarafından incelendi. Paratiroid dokusu eksize edildikten sonra çini mürekkebi ile boyandı. En az 24 saat formalinde fikse edildikten sonra makroskopik kesitler alındı. Bu kesitler, ototeknikonda doku takibine bırakıldı. Takip işlemi sonlandıktan sonra doku, parafin ile bloklandı ve her parafin bloktan kesitler alındı. Bu kesitler Hematoksilen ve Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

7. Analiz ve İstatistik

Paratiroid patolojilerinin tanısında altın standart yöntem olan histopatolojik değerlendirme sonuçları temel alınarak, hem sintigrafi hem de USG’nin gerçek pozitif (GP), gerçek negatif (GN), yalancı pozitif (YP) ve yalancı negatif (YN) oranları belirlendi. Bu oranlar kullanılarak her iki görüntüleme yönteminin paratiroid patolojisi varlığını, paratiroid adenomunu ve paratiroid hiperplazisini göstermedeki duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı.

Duyarlılık (gerçek pozitiflik oranı): Testin gerçek hastalar arasında hastalığı yakalayabilme gücünü ifade eder. Şu formülle hesaplanır: $[GP / (GP+YN)]$

Özgüllük (gerçek negatiflik oranı): Testin gerçek sağlamlar arasında hastalık olmama durumunu gösterebilme gücünü ifade eder. Şu formülle hesaplanır: $[GN / (GN+YP)]$

Aynı yöntemle pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve doğruluk hesaplamaları yapıldı.

Kestirim değeri (prediktif değer): Testin uygulandığı topluluktaki hastalık tanısını doğru olarak koydurma olasılığıdır.

Pozitif kestirim değeri (PKD): Testin olumlu buldukları içinde gerçek hastaların oranını ifade eder. Şu formülle hesaplanır: $[GP / (GP+YP)]$

Negatif kestirim değeri (NKD): Testin olumsuz buldukları içinde gerçek sağlamların oranını ifade eder. Şu formülle hesaplanır: $[GN / (GN+YN)]$

Doğruluk: Testin, uygulandığı grupta gerçek hasta ve gerçek sağlam tüm olguları doğru olarak yansıtmamasını ifade eder. Şu formülle hesaplanır: $[(GP+GN) / (GP+GN+YP+YN)]$

Sintigrafi ve USG'nin anormal paratiroid bezlerini belirlemede, paratiroid adenomu ve hiperplazisini saptamadaki güçleri karşılaştırıldı. Bu amaçla ki-kare testi kullanıldı, gerektiğinde Fisher'in düzeltmesi uygulandı.

Sintigrafi ve USG'de patoloji saptanmasının yaş grupları ve cinsiyet açısından farklı olup olmadığını değerlendirmede non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet ve biyokimyasal parametrelerinin kendi içindeki ve birbiriyle bağıntılarının saptanmasında lineer veriler açısından Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Tanımlayıcı verilerde, yüzde, ortalama, $\pm$ standart sapma değerlerinin saptanmasında SPSS 15.0 programı kullanıldı. $P<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Görüntüleme yöntemleri öncesinde hastaların PTH, kalsiyum, üre ve kreatinin sonuçları incelendi. Hastaların PTH düzeyleri 75,5 ile 6328 pg/ml (ortalama $829,88 \pm 1161,24$), kalsiyum düzeyleri 6,5 ile 15,5 mg/dl (ortalama $11,33 \pm 1,64$), BUN düzeyleri 11 ile 162 mg/dl (ortalama $40,4 \pm 32,4$), kreatinin düzeyleri ise 0,49 ile 10 mg/dl (ortalama $1,68 \pm 2,25$) arasında değişmekteydi.

Hastaların tümünün PTH düzeyleri normalin üzerindeydi. Olguların 44'ünde kalsiyum düzeyi yüksek bulundu (Tablo III). Hastaların %77'sinde BUN değerleri normal sınırlardaydı (Tablo IV). Olguların 12'sinde kreatinin düzeyi yüksek olarak saptandı (Tablo V). Yedi hastada hem BUN hem de kreatinin değerleri yüksek bulundu ve bu olgular kronik böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi. İki hastada persistan hiperparatiroidi mevcuttu. Olguların %80,35'inde hiperparatiroidi dışında bir patoloji bulunmazken, % 19,64'ünde multinodüler guatr (MNG) eşlik etmekteydi (Tablo VI).

Tablo III. Hastaların kan kalsiyum düzeylerine göre dağılımı

Kan kalsiyum düzeyi	Sayı	%
Normal	12	21
Artmış	44	79
Toplam	56	100

Tablo IV. Hastaların BUN düzeylerine göre dağılımı

BUN düzeyi (mg/dl)	Sayı	%
≤ 43	43	77
>43	13	23
Toplam	56	100

Tablo V. Hastaların kreatinin düzeylerine göre dağılımı

Kreatinin düzeyi (mg/dl)	Sayı	%
$\leq 1,3$	44	79
$>1,3$	12	21
Toplam	56	100

Tablo VI. Hastaların eşlik eden tiroit patolojisi varlığına göre dağılımı

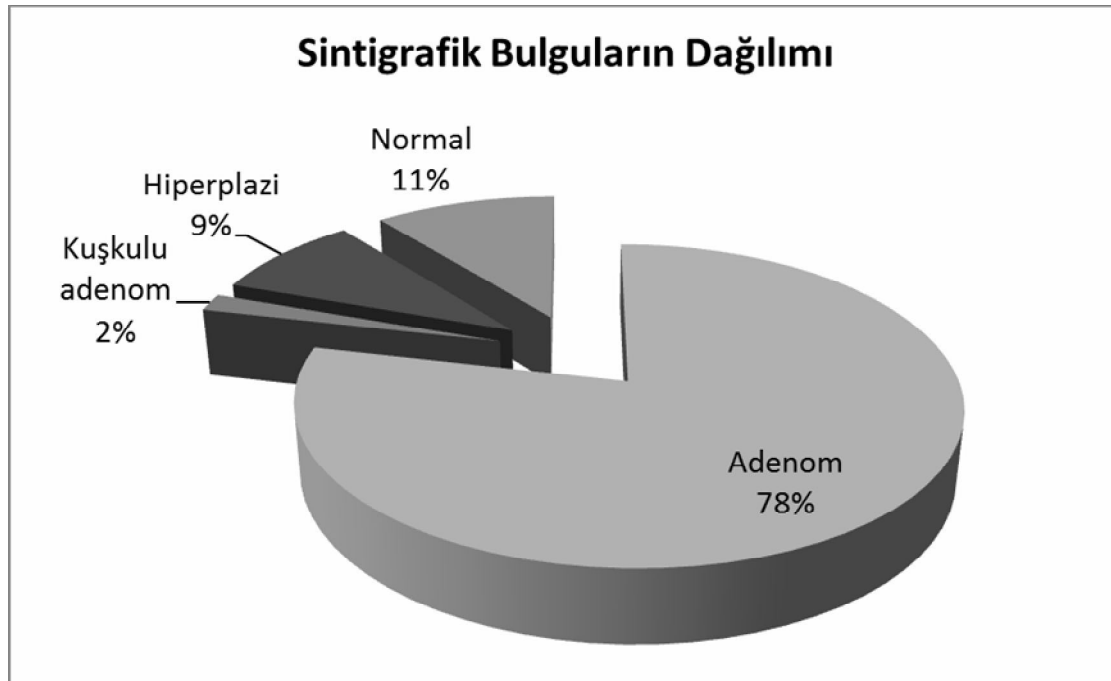
Eşlik eden patoloji	Sayı	%
Yok	45	80,35
MNG	11	19,64
Toplam	56	100

Çalışmaya dahil edilen hastaların altısının patoloji sonucu olağan paratiroid dokusu olarak yorumlanmıştı (Tablo VII).

Tablo VII. Hastaların patolojik inceleme sonuçlarına göre dağılımı

Patoloji sonucu	Sayı	%
Adenom	43	76,8
Hiperplazi	5	8,9
Adenom + Hiperplazi	1	1,8
Karsinom	1	1,8
Normal	6	10,7
Toplam	56	100

Bu olguların sintigrafileri değerlendirildiğinde, patoloji sonuçları ile uyumlu şekilde en büyük hasta grubunu adenomu olanlar oluşturuyordu (Şekil 1). USG verileri de benzer özellikler gösteriyordu (Tablo VIII). En sık saptanan lezyon olan adenomun lokalizasyonuna ilişkin veriler Tablo IX’da özetlenmiştir.



Şekil 1. Hastaların sintigrafide paratiroid patolojisi varlığına göre dağılımı

Tablo VIII. Hastaların sintigrafi ve USG’de paratiroid patolojisi varlığına göre dağılımı

	Sintigrafide	USG’de
--	--------------	--------

	Sayı	%	Sayı	%
Normal	6	10,7	15	26,8
Anormal paratiroid bezi	50	89,28	41	73,21
Adenom	44	78,57	39	69,6
Kuşkulu adenom	1	1,78	1	1,8
Hiperplazi	5	8,92	1	1,8
Toplam	56	100	56	100

Tablo IX. Hastaların sintigrafi ve USG’de adenomların lokasyona göre dağılımı

Adenomun lokasyonu	Sintigrafide		USG’de	
	Sayı	%	Sayı	%
Üstte	8	18,18	7	17,5
Altta	36	81,81	33	82,5
Toplam	44	100	40	100

Lezyon lokasyonu açısından sintigrafi ve USG arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Duyarlılık ve özgüllük:

Duyarlılık ve özgüllüğü saptamak için paratiroid patolojilerini göstermede altın standart yöntem olan histopatoloji sonuçları temel alındı.

Paratiroid sintigrafisinin adenomu saptamada duyarlılığı yüksek düzeydeyken, özgüllüğü görece düşük düzeydeydi. Hiperplaziyi saptamada sintigrafinin duyarlılığı düşüken, özgüllüğü görece daha yüksek düzeydeydi. Sintigrafi ile anormal paratiroid bezi varlığını saptamada duyarlılık ve özgüllük adenomdaki ile benzer düzeydeydi.

Adenomu saptamada USG hem duyarlılık hem de özgüllük açısından sintigrafinin gerisinde bulundu (Tablo X, Tablo XI). Bu özellik anormal paratiroid bezi varlığı için de geçerli olmakla birlikte, USG’nin hiperplaziyi saptamadaki özgüllüğü sintigrafiden yüksek olarak saptandı. Duyarlılık düzeyi ise hiperplaziyi belirlemede sintigrafide daha yüksekti (Şekil 2, Şekil 3).

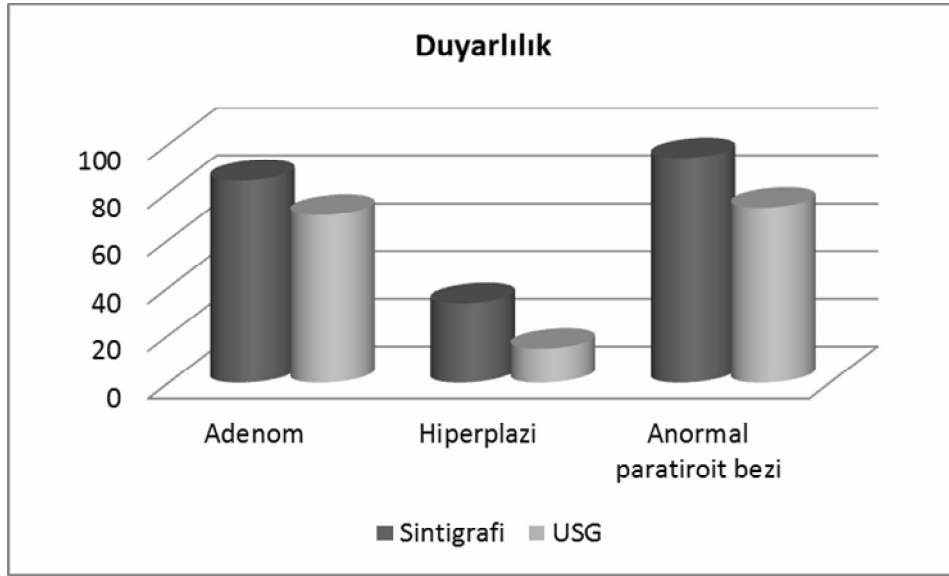
Tablo X. Sintigrafinin paratiroid bezlerindeki patolojiyi saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü

Sintigrafide paratiroid bezi patolojisi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Adenom	84,78	30
Hiperplazi	33,33	50

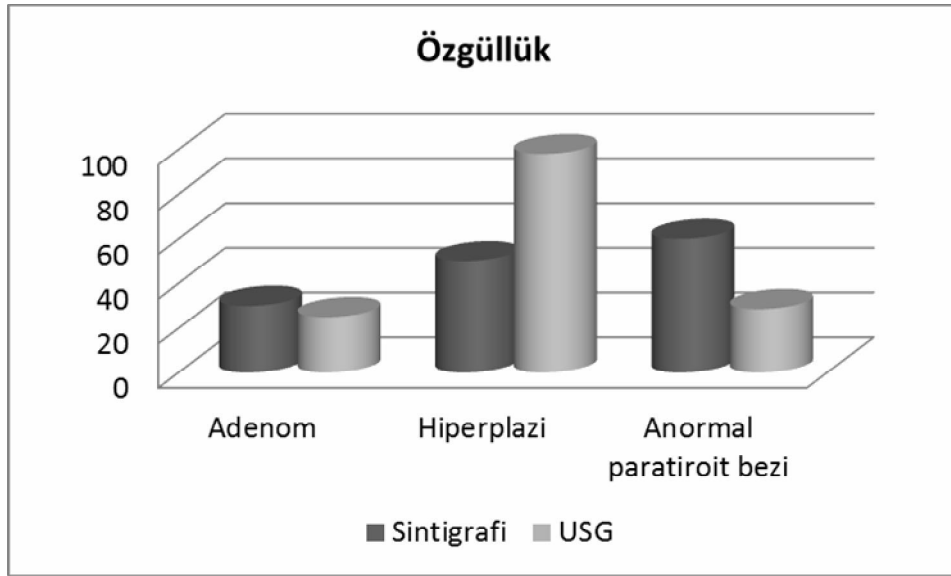
Anormal paratiroid bezi	94,11	60
-------------------------	-------	----

Tablo XI. USG'nin paratiroid bezlerindeki patolojiyi saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü

USG'de paratiroid bezi patolojisi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Adenom	70,45	25
Hiperplazi	14,28	98
Anormal paratiroid bezi	73,46	28,57



Şekil 2. Sintigrafi ve USG'nin adenomu, hiperplaziyi ve anormal paratiroid bezi varlığını saptamadaki duyarlılıklarının karşılaştırması



Şekil 3. Sintigrafi ve USG'nin adenomu, hiperplaziyi ve anormal paratiroid bezi varlığını saptamadaki özgüllüklerinin karşılaştırması

Paratiroid patolojilerini saptamadaki duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla değerlendirildiğinde, sintigrafinin adenomu göstermede ultrasonografiden daha üstün olduğu saptandı (ki-kare= 32.17, $p<0.001$). Hiperplaziyi belirlemede ise USG sintigrafiden daha üstün bulundu (ki-kare= 80.59, $p<0.001$). Sintigrafinin anormal paratiroid bezi varlığını saptamada da adenomda olduğu gibi USG'den daha başarılı olduğu görüldü (ki-kare= 43.678, $p<0.001$).

Doğruluk, PKD, NKD:

Doğruluk, PKD, NKD değerlerini saptamak için paratiroid patolojilerini göstermede altın standart yöntem olan patoloji sonuçları temel alındı.

Sintigrafi, adenomu saptamada; doğruluk, PKD ve NKD açısından USG'ye belirgin bir üstünlük gösterirken, hiperplaziyi saptamada USG doğruluk, PKD ve NKD açısından sintigrafiden daha iyi oranlara sahip bulundu. Anormal paratiroid bezi varlığını saptamada sintigrafi doğruluk, PKD ve NKD açısından USG'ye belirgin bir üstünlük gösteriyordu (Tablo XII, Tablo XIII).

Tablo XII. Sintigrafinin paratiroid bezlerindeki adenomu, hiperplaziyi ve anormal paratiroid bezi varlığını saptamada doğruluğu, PKD'i ve NKD'i

	Adenom (%)	Hiperplazi (%)	Anormal paratiroid bezi (%)
--	------------	----------------	-----------------------------

Doğruluk	73,21	41,66	91
PKD	84,78	40	96
NKD	30	42,85	50

Tablo XIII. USG'nin paratiroid bezlerindeki adenomu, hiperplaziyi ve anormal paratiroid bezi varlığını saptamada doğruluğu, PKD'i ve NKD'i

	Adenom (%)	Hiperplazi(%)	Anormal paratiroid bezi (%)
Doğruluk	60	89	67
PKD	77	50	87
NKD	18	89	13

Yaş ve cinsiyetin duyarlılık/ özgüllük ile ilişkisi:

Hastalar, anormal paratiroid bezi varlığı açısından yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; sintigrafide 20-40 yaş grubu hastalar ile 61-80 yaş grubu hastalar arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0,021$). Sintigrafi ile 20-40 yaş grubunda varolan 10 hastanın tamamında paratiroid patolojisi gösterilirken, 41-60 yaş grubunda 24 hastanın 23'ünde, 61-80 yaş grubunda ise 22 hastanın 17'sinde patoloji gösterilebilmişti. İleri yaş grubunda sintigrafinin anormal paratiroid bezini gösterme oranı genç yaş grubuna oranla anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0,05$). Ayrı ayrı adenom ve hiperplazi saptanması açısından ise sintigrafi sonuçlarında yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

USG ile adenom, hiperplazi ve anormal paratiroid bezi varlığı saptanması açısından yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hem sintigrafi hem de USG ile anormal paratiroid bezi varlığının saptanması açısından cinsiyetler arasında fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Biyokimyasal verilerin duyarlılık/ özgüllük ile ilişkisi:

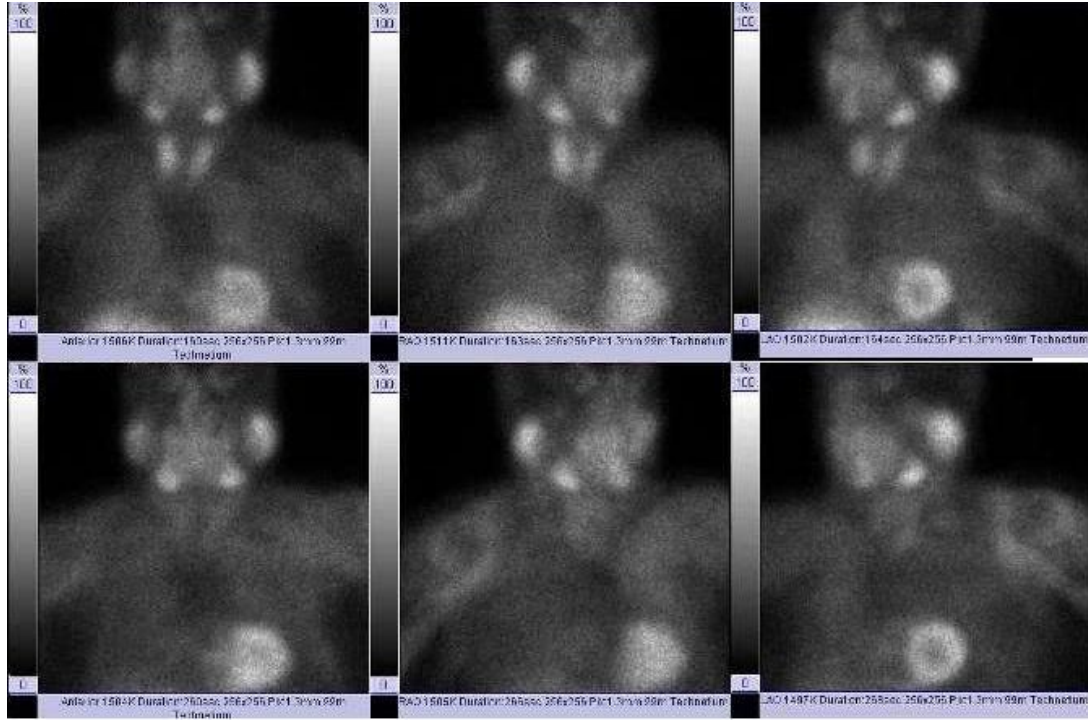
Serum kalsiyumun düzeyleri ile sintigrafi ve USG ile patoloji bulunması arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

PTH düzeylerinin yükseklik derecesiyle sintigrafi ve USG ile patoloji bulunması arasındaki anlamlı bir ilişki elde edilmedi ($p>0,05$).

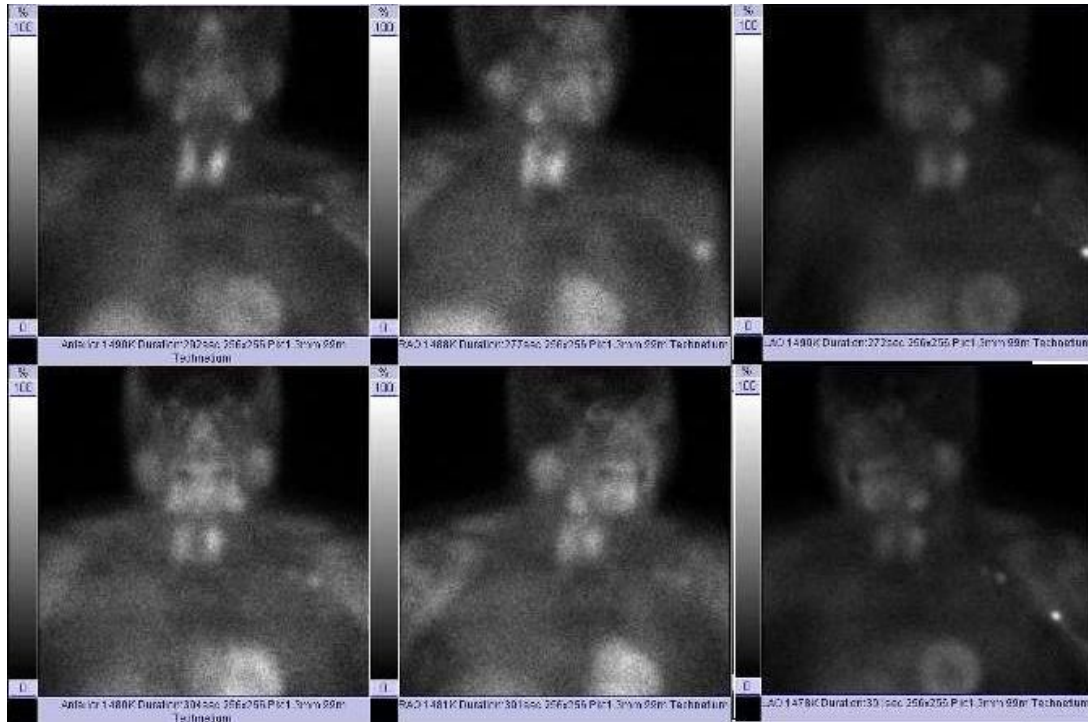
BUN ve kreatinin değerleri ile sintigrafi ve USG ile paratiroid patolojisi saptanması arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Biyokimyasal parametreler kendi içinde değerlendirildiğinde kreatinin düzeyi ile PTH düzeyi arasında pozitif bağıntı saptandı ($r= 0.393$, $p= 0.003$). PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı bir bağıntı saptanmadı ($p>0,05$).

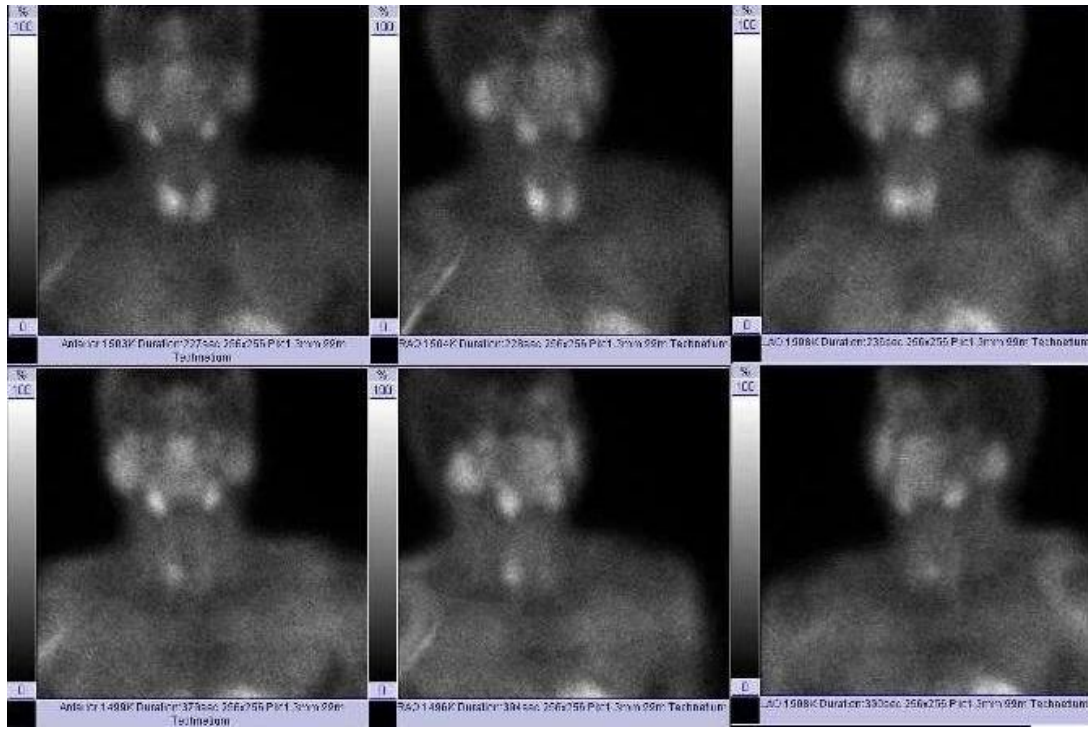
ÖRNEK OLGULAR



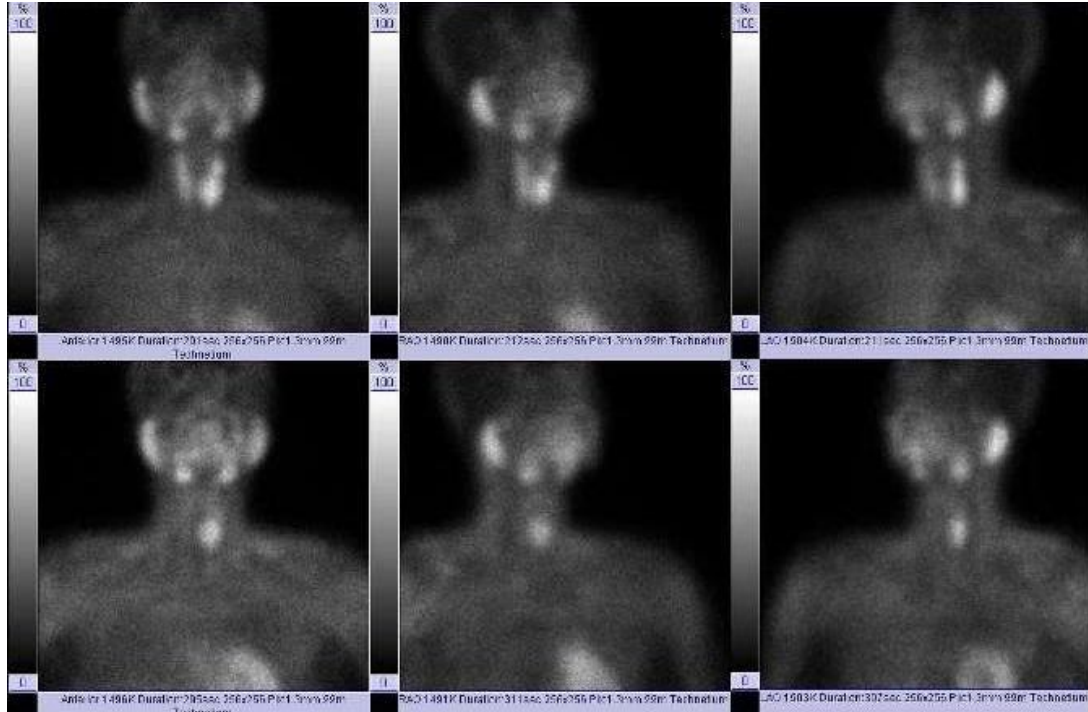
Resim 2. Normal paratiroid bezi sintigrafisi



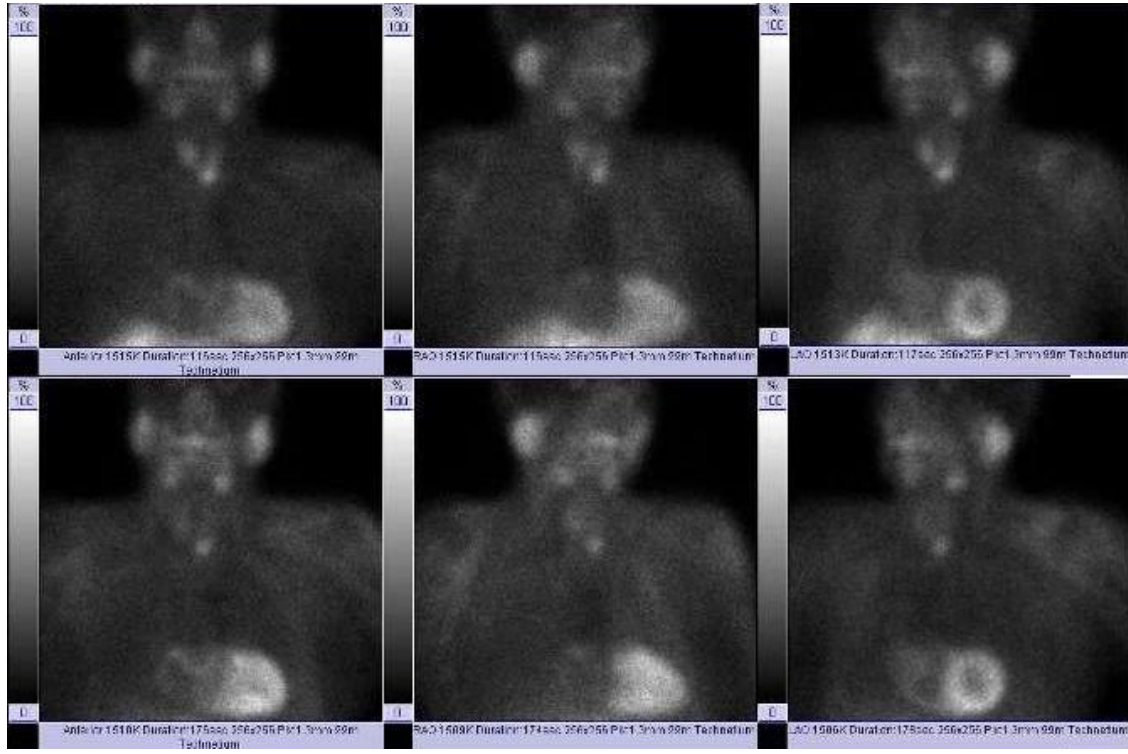
Resim 3. Tiroit bezinin sol lop üst polüne uyan alanda paratiroid adenomu



Resim 4. Tiroit bezinin sağ lop alt polüne uyan alanda paratiroid adenomu



Resim 5. Tiroit bezinin sol lop alt polüne uyan alanda paratiroid adenomu



Resim 6. Tiroit bezinin sol lop alt polüne uyan alanda paratiroid adenomu

TARTIŞMA

Paratiroid bezleri kan kalsiyum düzeyinin dengesini sağlayan primer organ olduklarından, bu bezlerde gelişen adenom ve hiperplazide hiperkalsemiye bağlı olarak birçok sistem etkilenmekte ve tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Paratiroid patolojilerinin temel tedavisi tartışmasız cerrahidir ve paratiroidektomi sonrası semptomların büyük kısmının gerilediği hatta bazen tamamen kaybolduğu bilinmektedir. Preoperatif görüntüleme yöntemlerinin etkin şekilde kullanımıyla, paratiroid adenomlarının lokalizasyonu doğru olarak yapılabilmekte ve minimal invaziv paratiroidektomi tekniğiyle operasyon süresi kısaltmakta ve böylece muhtemel morbidite ve komplikasyonlar azaltılabilmektedir. Bu amaçla paratiroid sintigrafisi ve ultrasonografinin preoperatif görüntüleme yöntemleri olarak kullanımları önem kazanmaktadır.

Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğü ile ilgili yapılan önceki çalışmalar değerlendirildiğinde, saptanan duyarlılık değerlerinin % 45-90 gibi geniş bir aralıkta değişkenlik gösterdiği görülmektedir (84). Primer hiperparatiroidili 919 hastayı içeren 20 çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin anormal paratiroid bezinin gösterilmesindeki duyarlılığı %81,4, pozitif kestirim değeri %97,4 olarak bildirilmiştir (2). Bu konuda yapılan başka bir retrospektif analizde ise Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin paratiroid adenomunu saptamadaki duyarlılığı %88,44, hiperplaziyi saptamadaki duyarlılığı %44,46 bulunmuştur (56).

Çalışmamızda Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin anormal paratiroid bezi saptanmasındaki duyarlılığı %94,11, paratiroid adenomlarını lokalize edebilmedeki duyarlılığı %84,78; paratiroid hiperplazini saptamadaki duyarlılığı ise %33,33 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda paratiroid sintigrafisinin anormal paratiroid bezini, paratiroid adenomunu ve hiperplaziyi göstermedeki duyarlılığına ilişkin değerler literatür ile uyumludur.

Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ile USG'nin anormal paratiroid bezi varlığını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüklerini karşılaştıran çalışmaları incelediğimizde, sintigrafinin daha üstün olduğunu saptayan çalışmalar olduğu gibi (103,104), USG'nin primer görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceğini savunan araştırmalar da vardır (105,106). Bunun yanı sıra her iki yöntemin birlikte kullanımının tek başına kullanımlarından daha doğru sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (107,108). Primer hiperparatiroidinin ayırıcı tanısında sintigrafinin etkinliğini belirlemek amacıyla primer hiperparatiroidi tanısı almış 27 hastaya Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ve ardından USG uygulayan

Yaylalı ve arkadaşları, görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarını histopatolojik bulgularla karşılaştırmışlardır. Sintigrafinin hem duyarlılık, hem özgüllük hem de doğruluğunu %100 olarak bulmuşlar, USG için ise aynı değerleri sırasıyla %100, %18,7 ve %50 olarak kaydetmişlerdir (103). Bu sonuçlara dayanarak paratiroid sintigrafisinin, paratiroid lezyonlarının ayırıcı tanısında ve lokalizasyonunda tek başına kullanılabileceğini savunmuşlardır. Aynı amaçla Billy HT ve arkadaşlarının primer hiperparatiroidili hastalarda yaptıkları prospektif çalışmada da, USG ile karşılaştırıldığında Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin paratiroid lezyonlarının preoperatif lokalizasyonunda tek başına etkin olduğu sonucuna varılmıştır (104). A. Bhansali ve arkadaşları ise primer hiperparatiroidi tanısı almış 46 hasta ile yaptıkları çalışmada USG'nin tek başına kullanımının etkin olduğu yönünde bulgular saptamışlardır (105). Tek paratiroid bezinde patoloji olan hastalarda USG'nin duyarlılığını %73, pozitif kestirim değerini %100, sintigrafi için ise her iki değeri de %98 olarak bulmuşlardır. Birden fazla paratiroid bezinde patoloji olan hastalarda ise, USG'nin anormal bezlerin %30'unu, sintigrafinin ise %60'ını atladığını görmüşlerdir. Çoklu bez patolojisinde sintigrafinin düşük duyarlılığının bazı bezlerin daha az fonksiyonel olmasına ya da P-glikoprotein ve/veya MDR ekspresyonu artmış bezlerde düşük sestamibi akümülyasyonuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (105). Primer hiperparatiroidi tanısı almış 98 hastada preoperatif görüntüleme yöntemlerinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, USG'nin duyarlılığı %87,2, özgüllüğü %25 ve doğruluğu %83 olarak hesaplanırken, Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi için aynı değerler sırasıyla %83, %70,2 ve %50 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ektopik yerleşimli paratiroid bezlerinin saptanmasında USG'nin güvenilirliğinin düşük olduğu ve adenom büyüklüğünün Tc-99m MIBI sintigrafisinin duyarlılığını önemli ölçüde etkilediğine dikkat çekilmiştir (109). Levy JM ve arkadaşlarının primer hiperparatiroidili hastalarda USG'nin preoperatif görüntülemeye primer yöntem olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptamak için 440 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada, tek paratiroid adenomunu doğru lokalize etmede Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı %83, USG'ninki ise %72 olarak bulunmuştur. Fakat USG'nin eşlik eden tiroit patolojilerini de tanımlayabilme özelliği nedeniyle hiperparatiroidi hastalarında primer görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (106). Bizim çalışmamızda ise Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin anormal paratiroid bezi varlığını saptamadaki duyarlılığı %94,11, özgüllüğü %60, doğruluğu %91, pozitif kestirim değeri %96, negatif kestirim değeri ise %50 olarak bulunmuştur. USG için ise bu değerler sırasıyla %73,46, %28,57, %67, %87 ve %13'tür. Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin paratiroid adenomunu saptamadaki duyarlılığı %84,78, özgüllüğü %

30, doğruluğu %73,21, pozitif kestirim değeri %84,78, negatif kestirim değeri ise %30 olarak hesaplanmıştır. USG için ise bu değerler sırasıyla %70,45, %25, %60, %77 ve %18 olarak bulunmuştur. Sintigrafinin adenomu saptamasında özgüllüğü düşüren toplam yedi yalancı pozitif sonuçtan dördü histopatolojik olarak hiperplazi, üçü normal paratiroid bezi olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojisi hiperplazi olarak değerlendirilen dört hastadan ikisi hem sintigrafi hem de USG’de adenom olarak rapor edilmiştir. Histopatolojisi normal olarak değerlendirilen üç hastanın tümü sintigrafi ve USG ile adenom olarak değerlendirilmiştir. Paratiroid hiperplazisini saptamada sintigrafinin duyarlılığı %33,33, özgüllüğü %50, doğruluğu %41,66, pozitif kestirim değeri %40, negatif kestirim değeri ise %42,85 olarak bulunurken, aynı değerler USG için sırasıyla %14,28, %98, %89, %50 ve %89 olarak hesaplanmıştır.

Literatürde paratiroid bezinin patolojilerini saptamada sintigrafi ve USG’nin tek başlarına kullanımları ile ilgili çalışmalar olduğu gibi, birlikte kullanımlarının etkinliği üzerinde yapılmış araştırmalar da mevcuttur. Ilaria ve arkadaşlarının bu amaçla primer hiperparatiroidili hastalarla yaptıkları çalışmada tek başına uygulandıklarında; sintigrafinin duyarlılığını %76, özgüllüğünü %79, USG’nin duyarlılığını %89, özgüllüğünü %75 olarak bulmuşlardır (110). İki yöntem birlikte kullanıldığında ise duyarlılığın %89, özgüllüğün ise %90 olduğunu hesaplamışlardır. Olguların %22’sinde sintigrafi ve USG sonuçlarının uyumsuz olduğunu bildirmişlerdir. Sintigrafi ve USG’nin tek başlarında kullanımları ile birlikte kullanımlarındaki duyarlılık ve özgüllük değerlerinde bir fark saptamamışlar ve ancak USG bulgularının yetersiz olduğu durumlarda sintigrafiye başvurulmasını önermişlerdir (110). Benzer şekilde iki yöntemin birlikte kullanımının bir kazanç sağlamadığı sonucuna ulaşan Richard S. ve arkadaşları ise primer hiperparatiroidide preoperatif görüntüleme yöntemi olarak sintigrafi ve USG’den herhangi birinin primer yöntem olarak seçilebileceğini, sonucu negatif çıkarsa ikinci seçenek olarak diğer yöntemin uygulanması gerektiği yorumunu yapmışlardır (111). Weiss ve arkadaşları ise tek başlarına USG’nin %59, sintigrafinin %78 olarak saptadıkları duyarlılıklarının, iki yöntem birlikte kullanıldığında %85’e çıktığını görmüşler ve birlikte kullanımlarının daha etkin olabileceğini öne sürmüşlerdir (107). Çalışmamıza göre sintigrafinin hem anormal paratiroid bezini hem de paratiroid adenomunu saptamada USG’den daha üstün olduğu saptanmıştır. On hastada ultrasonografinin gösteremediği adenom sintigrafi ile saptanabilmiştir. Ultrasonografi ise sintigrafisi negatif olan iki hastada adenomu görüntüleyebilmiştir. İki görüntüleme yöntemi birlikte kullanıldığında adenomu saptamadaki duyarlılık %95,83, özgüllük %12,5 olarak bulunmuştur. Bu bulgular; sintigrafi anormal paratiroid bezini ve adenomu saptamada

USG'den üstün olmasına rağmen bu iki yöntemin birbirini tamamladığını göstermiştir. Ayrıca paratiroid hiperplazisini saptamada USG'nin sintigrafiye oranla belirgin derecede daha yüksek özgüllüğü dikkat çekmiştir. Bahsedilen çalışmaların yanı sıra, hem paratiroid sintigrafisi hem de paratiroid USG tiroit bezinin büyüklüğünden ve nodüleriteden olumsuz yönde etkilendiğinden, özellikle eşlik eden tiroit patolojisi olan hastalarda iki yöntemin birlikte kullanımının paratiroid patolojilerini atlama riskini azalttığını savunan çalışmalar da dikkat çekmektedir (112,108). Bizim çalışmamızda ise eşlik eden tiroit hastalığı varlığında ne sintigrafi ne de USG'nin etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ancak, USG'nin sintigrafi ile gösterilemeyen tiroit ve diğer komşu dokuları da gösterebilme becerisi göz önünde bulundurulduğunda, paratiroid patolojilerinin değerlendirilmesinde her iki modalitenin birlikte kullanılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağını düşündürmektedir.

Literatürde primer hiperparatiroidide biyokimyasal parametrelerin en önemlisi olan serum PTH düzeyleri ile sintigrafi ve USG'de anormal paratiroid bezi saptanması arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Sukan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada intakt PTH düzeyinin Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi pozitif ve negatif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiğini saptamışlardır ($p = 0,013$) (113). Benzer farkın USG'de de gözlemlendiğini rapor etmişlerdir. Türkölmez ve arkadaşları da serum intakt PTH düzeyi daha yüksek olan olgularda Tc-99m MIBI sintigrafisinin paratiroid adenomlarının gösterilmesinde daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (113). Bizim çalışmamızda ise PTH düzeylerinin yükseklik derecesiyle sintigrafi ve USG ile anormal paratiroid bezi bulunması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların cinsiyetinin ve yaşının paratiroid sintigrafisinin ve USG'nin duyarlılık ve özgüllüğü üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Hasta cinsiyetinin yöntemlerin etkililiği üzerinde herhangi bir farka neden olmadığı görülmüştür. Hastalar, anormal paratiroid bezi varlığının gösterilmesi açısından yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; sintigrafide 20-40 yaş grubu hastalar ile 61-80 yaş grubu hastalar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Genç yaş grubunda sintigrafinin paratiroid patolojisini gösterme oranı, ileri yaş grubuna oranla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,021$). Adenom ve hiperplazi saptanması açısından ise farklı yaş gruplarındaki sintigrafi sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yine USG ile anormal paratiroid bezi, adenom ve hiperplazi saptanması açısından yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki inceleme yöntemine ilişkin veriler birleştirildiğinde özellikle ileri yaş grubunda paratiroid patolojisini göstermede sintigrafi ve USG'nin birlikte kullanımının önemi ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda hastaların biyokimyasal verileri ile her iki görüntüleme yönteminin duyarlılık ve özgüllük ilişkisini değerlendirdiğimizde serum kalsiyum düzeyleriyle sintigrafi ve USG ile anormal paratiroid bezi saptanması arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Aynı şekilde, PTH düzeylerinin sintigrafi ve USG'nin anormal paratiroid bezlerini göstermedeki duyarlılık ve özgüllüğünde anlamlı bir farka neden olmadığı görülmüştür.

BUN ve kreatininin normal sınırların üzerindeki değerleri ile sintigrafi ve USG'de anormal paratiroid bezi saptanması arasında ilişki saptanmamıştır.

Biyokimyasal parametreler kendi içinde değerlendirildiğinde, kreatinin düzeyleri ile PTH düzeyleri arasında pozitif bağlantı saptanmıştır ($r= 0.393$, $p= 0.003$). PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif niteliği başlıca sınırlılığını oluşturmaktadır. Bu sınırlılık, verilerin ayrıntılı ve titizlikle toplanması ve verilerinde eksiklik olan olguların çalışmaya alınmamasıyla aşılmaya çalışılmıştır. Sintigrafi ile karşılaştırılan diğer görüntüleme yöntemi USG'nin operatöre bağımlı olması ve çalışmaya alınan hastaların tümünün görüntülenmesinin aynı kişi tarafından yapılmamış olması da önemli bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

Çalışmanın diğer kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Bu durum, özellikle toplam beş hastadan oluşan paratiroid hiperplazisi olgularında önem kazanmıştır. Buna rağmen çalışmamız, sintigrafinin anormal paratiroid bezi varlığını, adenomu ve hiperplaziyi saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü konusunda literatürdeki verileri desteklemektedir. Ayrıca sintigrafinin anormal paratiroid bezini saptamadaki duyarlılığı ileri yaş gruplarında diğer yaş gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu sebeple primer hiperparatiroidili hastalarda preoperatif görüntülemelerde USG'nin sintigrafiyi tamamlayıcı rolü, yaşlı hastalarda daha da önem kazanmaktadır.

SONUÇLAR

Anormal paratiroid bezini saptamada sintigrafinin duyarlılığı yüksek düzeydeyken, özgüllüğünün düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu durum adenomu saptamada benzer şekildeyken, hiperplaziyi saptamada duyarlılık da belirgin derecede düşük bulunmuştur.

USG, anormal paratiroid bezini saptamada hem duyarlılık hem de özgüllük açısından sintigrafinin gerisinde bulunmuştur. Bu durum adenom için de geçerlidir. USG'nin hiperplaziyi saptamada duyarlılığı sintigrafiden düşükken, özgüllüğünün sintigrafiden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Paratiroid patolojilerini saptamadaki duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla değerlendirildiğinde, sintigrafinin anormal paratiroid bezi varlığını ve adenomu göstermede ultrasonografiden daha üstün olduğu saptanmıştır.

Sintigrafi, anormal paratiroid bezini ve adenomu saptamada; doğruluk, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri açısından USG'ye üstünlük gösterirken, hiperplaziyi saptamada USG doğruluk, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri açısından sintigrafiden daha iyi oranlara sahip bulunmuştur.

İleri yaş grubunda sintigrafinin anormal paratiroid bezini gösterme oranı genç yaş grubuna oranla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p= 0,021$). Adenom ve hiperplazi saptanması açısından ise sintigrafide ve USG'de yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Anormal paratiroid bezinin görüntülenmesinde USG sintigrafiden farklı olarak yaş gruplarından etkilenmemiştir. Ne sintigrafi ne de USG ile paratiroid patolojisinin saptanmasında cinsiyetler açısından fark bulunmuştur.

Serum kalsiyumun düzeyleri ile sintigrafi ve USG ile patoloji bulunması arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. PTH düzeylerinin yükseklik derecesiyle sintigrafi ve USG ile patoloji bulunması arasındaki anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir.

BUN ve kreatininin normal sınırların üzerindeki değerleri ile sintigrafi ve USG ile paratiroid patolojisi saptanması arasında ilişki saptanmamıştır.

ÖZET

Çalışmamızın amacı Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin anormal paratiroid bezinin preoperatif görüntülenmesinde tanısal değerini araştırmak, diğer önemli görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi ile karşılaştırmak ve sintigrafinin duyarlılık ve özgüllüğünü etkileyen faktörleri belirlemektir.

Bu retrospektif çalışmaya biyokimyasal olarak parathormon yüksekliği saptanan ve tanı amacıyla paratiroid sintigrafisi yapılmak üzere kliniğimize gönderilen 56 hasta dahil edildi. Hastaların serum parathormon, kalsiyum, kan üre nitrojeni ve kreatinin değerleri kaydedildi. Olguların tümünün Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ve ultrasonografi sonuçları değerlendirildi. Elde edilen veriler patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı.

Paratiroid patolojilerini saptamadaki duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla değerlendirildiğinde, sintigrafi adenomu göstermede ultrasonografiden daha üstün olduğu saptandı. Hiperplaziyi belirlemede ise ultrasonografi sintigrafiden daha üstün bulundu. Sintigrafinin anormal paratiroid bezi varlığını saptamada da ultrasonografiden daha başarılı olduğu görüldü. Sintigrafi adenomu ve anormal paratiroid bezini saptamada doğruluk, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri açısından ultrasonografiye üstünlük gösterirken, hiperplaziyi saptamada ultrasonografi doğruluk, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri açısından sintigrafiden daha iyi oranlara sahip bulundu. Ayrıca ileri yaş grubunda sintigrafinin adenomu ve anormal paratiroid bezini saptamada duyarlılığının genç yaş grubuna göre daha düşük olduğu saptandı.

Çalışmamız, Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin adenomu ve anormal paratiroid bezini görüntülemeye ultrasonografiden daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Hiperplaziyi saptamada ise ultrasonografinin daha üstün olduğu görülmüştür. Primer hiperparatiroidili hastalarda preoperatif görüntülemeye USG'nin sintigrafiyi tamamlayıcı rolü, ileri yaş grubunda sintigrafinin anormal paratiroid bezini göstermedeki düşük duyarlılığı nedeniyle yaşlı hastalarda daha da önem kazanmaktadır.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of double-phase Tc-99m MIBI scintigraphy for preoperative imaging of abnormal parathyroid glands, in comparison with ultrasonography and to determine the factors influencing its sensitivity and specificity.

Fiftysix patients with laboratory diagnosis of hyperparathyroidism were included in this retrospective study. Parathormone, calcium, blood urea nitrogen and creatinin values of patients were recorded. Scintigraphic and ultrasonographic findings of the patients were evaluated and compared with pathology results.

While the sensitivity and specificity ratios considered together, scintigraphy was found to be superior to ultrasonography in detecting adenomas. Ultrasonography was found to be superior to scintigraphy in detecting hyperplasia. Scintigraphy was more successful than ultrasonography in detecting abnormal parathyroid glands. In terms of accuracy, positive predictive value and negative predictive value in detecting adenomas and abnormal parathyroid glands, scintigraphy showed a marked superiority to ultrasonography. But in terms of accuracy, positive predictive value and negative predictive value in detecting hyperplasia, ultrasonography had better rates. In addition, the sensitivity of scintigraphy in elder age group in detecting adenomas and abnormal parathyroid glands was found to be lower than that of younger age group.

Our study showed that double-phase Tc-99m MIBI scintigraphy was more sensitive than ultrasonography in imaging adenomas and abnormal parathyroid glands. But in detecting hyperplasia, ultrasonography was seen to be superior. The complementary role of ultrasonography to scintigraphy in preoperative imaging in patients with primary hyperparathyroidism becomes even more important in elderly patients, because of the low sensitivity of scintigraphy in demonstrating the abnormal parathyroid glands in elder age group.

KAYNAKLAR

1. Freitas J.E., Seitz J.P., Vickery K.R., Salomon C.G. (2006): Parathyroid Scintigraphy and Correlative Endocrine Imaging In: Henkin R.E (edi), Nuclear Medicine, 2nd editions, volume-I chp 52-53, 845-89.
2. William D Fraser, Hyperparathyroidism, Lancet 2009; 374: 145-58.
3. Akın Yıldız: Paratiroid sintigrafisindeki yenilikler, Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology, 2003 (1): 1; 9-20.
4. Kotan Ç., Kösem M., Özen S., Algün E., Harman M., (2002) : Paratitoid bezlerinin sayı ve lokalizasyon anomalileri, V Tıp Dergisi, Temmuz, 8(3), 97-101
5. Ackerman's Surgical Pathology. -8. ed. Juan Rosai, M.D. Mosby 1996, p-569-588.
6. AJR 1998; Lane MJ, et al. Use of color and power doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. 171: 819-823
7. Palestro J.C., Tomas M.B., Tronco G.G .(2005): Radionuclide imaging of parathyroid glands, Sem Nucl Med, 35, 266-276
8. Güney E. Cerrahi Paratiroid Bez Hastalıkları Ed: Güney E. Tiroit ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. 1. Baskı, İyışler Matbabacılık İstanbul: 155-175, 2008
9. Moore K.M., Persaund T.V.N(2002): Klinik yönleri ile insan embriyolojisi, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, bölüm 10 s. 215-254
10. Sadler T.W. (1996): Langman's medikal embriyoloji, Palme yayıncılık, Ankara, II. Kısım bölüm 16, s. 300-309
11. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical Complieations in General Surgery. New York: McGraw-Hill Book Comp. : 2-36, 1986.
12. Falk SA. Metabolic Complications of thyroid surgery: Hypocalcemia and hypoparathyroidism; hypocalcitonemia; and hypothyroidism and hyperthyroidism. in: Ed. Falk SA, Thyroid Disease 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers. Chap: 39: 717-738, 1997
13. Altaca G. Onat D. Tiroidektomi komplikasyonları Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı Güneş kitapevi Ankara. S: 1621-1631, 2004.

14. Özarmağan S. 2002: Paratiroid Hastalıkları, Kalaycı G., (editör) : Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, cilt 1, Bölüm 35, s 467-474
15. Dere F., Anatomi Atlası ve Ders Kitabı, cilt 2, 5. Baskı, Adana, Nobel Tıp Kitabevi, 1999, s. 759-765
16. Ganong W.F. (2005): Review of medical physiology, twenty-second edition, San Francisco, chapter 21, p. 390-393
17. Guyton A.C., Hall J.E. (2001), Tıbbi Fizyoloji, Nobel Kitabevi, bölüm 79, s. 899-915
18. Usman A., Konan A., Sayek İ. Paratiroid Hastalıkları Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Güneş Kitabevi Ankara: 1631-1648, 2004
19. Lundgren E, Rastad J. Diagnosis, Natural History and Intervention in Sporadic Primary Hyperparathyroidism. In: Surgical Endocrinology 2001
20. Rude RK. Hyperparathyroidism. Otolaryngol Clin North Am: 29: 663-679, 1996
21. Potts J.T. Jr (2004): Paratiroid bezinin hastalıkları ve hiper ve hipokalsemik bozukluklar, Yüksel A. Güz G., Selçuk NY., (çeviri editörleri): Harrison İç hastalıkları prensipleri, Nobel Tıp Kitabevleri, Cilt 2, Bölüm 13, s 2205-2225
22. Debruyne F, Ostyn F, Delaere P. Distribution of solitary adenoma over the parathyroid glands. J Laryngol Otol 1997; 111: 459-460
23. Mariani G., Gulec S.A., Rubello D., Boni G., Puccini M., Pelizzo M.R., Manca G., Casara D., Sotti G., Erba P., Volterrani D., Armando E., Giuliano A.E. (2003): Preoperative Localization and radioguided parathyroid surgery, Radioguided Parathyroid Surgery, J Nuc Med, September 44(9), 1143-1158
24. Bayraktar, M. Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi? : Yeni Tıp Dergisi 17 (1): 6-7, 2000
25. Sandalcı Ö. Molvalılar S., Azizlerli A., Alagöl M.F., Orhan Y., Tanakol R., Aral F., Karan A., Azezli A., Özbey N., Yarman S., Sencer E (editör) (2001): Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, bölüm 28-29, s 582-630

26. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark. Jon A. Van Heerden, David R. Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands 1694-1710, 1999
27. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S. 2. Medikal-cerrahi endokrinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı sayfa: 47-68, Abant, 5-7 Nisan 2002
28. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima A, Moritani M, Mak R, Istihara S, Adachi K. Primary hyperthyroidism with duodenal ulcer and H. Pylori infection. Internal Medicine 41 (5): 377-380,2002.
29. Jansson S, Grimby G, Hange I, Hedman I, Tissel LE., Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. European Journal of Surgery 157: (13-16), 1991
30. Joborn C, Rastad J, Stalberg E, Akerstrom G, Ljunghall S. Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. Muscle&Nerve 12: 87-94, 1989.
31. Joborn C, Joborn H, Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S., Maximal isokinetic muscle strenght in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery. British Journal of Surgery 75: 77-80, 1988
32. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidizm before and after parathyroidectomy. A case-control study. Ann. Surg; 222 (3): 402-412,1995
33. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S. Neuropsychiatric manifestation in patients of primary hyperparathyroidism and outcome fallowing surgery. Indian Journal of Medical Medical Sci. 55 (12): 677-686, 2001
34. Ugur O, Bozkurt MF, Rubello D. Nuclear medicine techniques for radio-guided surgery of hyperparathyroidism. Minerva Endocrinol. 2008;33(2):95-104
35. Bilezikian J.B., Potts J.T. Jr., El-Hajj Fuleihan G., Kleerekoper M., Neer R., Peacock M., Rastad J., Silverberg S.J., Udelsman R., Wells S.A.(2002) : Summary Statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparatiroidism: A Perspective for the 21st Century, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(129), 5353-61
36. Erbil Y.(2005): Paratiroid cerrahisinde preoperatif lokalizasyon yöntemleri, Endokrinolojide Diyalog, Cilt 2, Sayı2

37. Kacker A, Komisar A. Unilateral versus bilateral neck exploration in parathyroid surgery: an assessment of 55 cases. *Ear nose Throat Journal* 80(8): 530-2, 534, 2001
38. Sozio A, Schietroma M, Franchi L, Mazzotta C ve ark. Parathyroidectomy: bilateral exploration of the neck vs minimally invasive radioguided treatment. *Minerva Chir.* 2005;60(2):83-9
39. Howe JR. Minimally invasive parathyroid surgery. *Surg Clin North Am.* 2000; 80: 1399-426
40. Norman JG, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122: 998-1004.
41. Iglesias P, Diez JJ. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 2009;85(999):15-23
42. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):647-56
43. Rosenblatt M, Kronenberg HM, Potts JT. Parathyroid Hormone physiology, Chemistry, Biosynthesis, secretion, Metabolism and Mode of Action In: Degroot LJ (ed) *Endocrinology*, vol.2 Saunders, Philadelphia, 1989, pp 848-891.
44. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Eng J Med* 1980; 302: 189-193.
45. Grimelius L. Akerstrom G, Bondesan L ve ark. The role of pathologist in diagnosis and surgical decision making in hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991; 15: 698-705.
46. Walfelt C, Ljunghall S, Borgstrom R, Rastad J, Akerstrom G. Clinical characteristics and surgical treatment of sporadic primary hyperparathyroidism with emphasis on chief cell hyperplasia. *Surgery* 1990; 107: 13-19.
47. NIH Conference: diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-597.
48. Greenspan BS, Brown ML, Dillehay GL, McBiles M, Sandler MP, Seabold JE et al. Procedure guideline for parathyroid scintigraphy. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1998; 39: 1111-1114.

49. Potchen EJ, Sodee DB. Selective isotopic labeling of the human parathyroid: a preliminary case report. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1125-1128.
50. Ferlin G, Borsato N, Camerani M. New perspectives in localising enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med* 1983; 24: 438-441.
51. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C. 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: 1801-1807.
52. Geatti O, Shapiro B, Orsolon P. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium 99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasound and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 17-23.
53. Gofrit ON, Labensart PD, Pikrsky A, Lackstein D, Gross DJ, Shiloni E. High-resolution ultrasonography: highly sensitive, specific technique for preoperative localization of parathyroid adenoma in the absence of multinodular thyroid disease. *World J Surg* 1997; 21: 287-290
54. Fakhra S, Branstetter BF 4th, Pryma DA. Parathyroid imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18(3):537-49
55. Van dalen A., Smit C.P., Van Vroonhoven T.J., Burger H., de Lange E.E.,(2001): Minimally Invasive Surgery for Solitary Parathyroid Adenomas in Patients with Primary Hyperthyroidism: Role of US with Supplemental CT, *Radiology*, September, 220, 631-639.
56. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132(3): 359-372.
57. Hishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med* 1988; 39: 320-324.
58. Giordano A, Rubello D, Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2001 sep;28(9): 1409-1420.
59. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, Jeffrey RB (1998): Use of color and power doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas, *AJR*, September, 171, 819-823.

60. Tomasella G. Diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism. Radiological techniques: US-CAT-MR. Minerva Endocrinol 2001; 26: 3-12.
61. Engin G.(1999): Paratiroid görüntüleme yöntemleri Bilgisayarlı Tomografi Bülteni, Mart, 5(3),sayfa 154-159.
62. Moinuddin M., Whynott C., (1996): Ectopic Parathyroid Adenoma: Multi-imaging modalities and its management, Clin Nucl Med, Jan, 21(1),p 27-32
63. Kinney T. B., Deluca S.A.,(1991): Parathyroid hyperplasia as a cause of recurrent hyperparathyroidism, American, October, 44(4), 1253-1259.
64. Giron J, Quhayoun E, Dahan M, Berjaud J, Esquerre JP, Senac JP et al. Imaging of hyperparathyroidism: US, CT, MRI and MIBI scintigraphy. Eur J Radiol 1996; 21: 167-173.
65. Gotway M., Reddy G.P, Webb W.R., Morita E.T., Clark O.H., Higgins C.B., (2001): Head and Neck Imaging “comparison between MR imaging and Tc-99m sestamibi scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism”, Radiology, March, 783-90.
66. Harman M., Algün E., Ayakta H., Sakarya M.E., Etlik Ö.,(2004): Paratiroid adenomlarının tanısında çok dedektörlü BT kontrast tutulum paterninin tanıya katkısı, Tanısal ve Girişimsel Radyoloji, Eylül, 10, 204-9.
67. Ng P., Nat P Lenzo N.P., McCarthy M.C., Thompson I and Leedman P.J.,(2003): Notable cases Ectopic parathyroid adenoma localised with sestamibi SPECT and image-fused computed tomography, MJA November, 179, 485-7.
68. Dijkstra B., healy C., Kelly L.M., McDermott E.W., Hill A.D.K, O’Higgins N.,(2002): Clinical Review Parathyroid localization-current practice, J.R.Coll.Edinb.,august, 47, 599-607.
69. Lee VS, Spitzer CE, Coleman RE, Wilkinson RH Jr, Coogan AC, Leight GS Jr. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands. Am J Roentgenol 1996; 167: 1555-62
70. McDermott VG, Mendez Fernandez RJ, Meakem TJ III, Stolpen AH, Spitzer CE, Gefter WB. Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism: results and factors affecting parathyroid detection. Am J roentgoel 1996; 166: 705-10.

71. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C. Parathyroid glands: Combination of Tc-99m MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000; 214: 393-402.
72. Lee VS, Spitzer CE. MR imaging of abnormal parathyroid glands. *Am J roentgenol* 1998; 170: 1097-103.
73. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. The requisites: Nuclear Medicine. Third edition. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2006; 101-105
74. Ferlin G, Conte N, Borsato N, Perelli R ve ark. Parathyroid scintigraphy with ¹³¹-Cs and ²⁰¹-Tl. *J Nucl Med Allied Sci* 1981; 25 : 119-123.
75. Thrall J.H., Ziessman H.A.,(2001): Nuclear Medicine "The Requisites in Radiology", second editions, Mosby Elsevier, USA, chp:9, p:203-7.
76. O'Doherty M.J., Coakley T.J.,(2004). Parathyroid imaging, In: Ell P.J, Gambhir S.S (eds): Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, Third Edition, volume I part 4, 35-44
77. Sandler M.P., Martin W.H.,(1996). Parathyroid glands In: sandler M.P., Falke T.H.M., Shipper J.,(eds) Diagnostic Nuclear Medicine, parathyroid glands, fourth edition, volum II, section VIII, 32, 671-96.
78. Hauty M., swatz K., McClung M., Lowe D.K., (1987): Technetium-thallium scintiscanning for localization of parathyroid adenomas and hyperplasia the American Journal of Surgery, May, 153(5), 479-86.
79. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ ve ark. ⁹⁹Tcm sestamibi-a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun.* 1989;10(11):791-4
80. I.P.C. Murray, P.J.Ell, Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment (1998), second edition, volume 2; 62: 797-804
81. Greenspan B.S., Brown M.L., Dillehay G.L., McBiles M., Sadler M.P., Seabold J.E., Sisson J.C., (2004): The Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline For Parathyroid Scintigraphy Version 3.0, Society of Nuclear Medicine, June
82. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins RE ve ark. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med.* 1992; 33(3):313-9

83. Giordano A, Rubello D, Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(9):1409-20
84. Endocrinology and Radionuclide Treatment Task Group, Guideline Scintigraphy Turkish Society of Nuclear Medicine for Parathyroid Turk, *J Nucl Med*, 2001 Vol.10
85. 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
86. Sfakianakis GN, Irvin GL, Foss J. Efficient parathyroidectomy guided by SPECT-MIBI and hormonal measurements. *J. Nucl Med* 1996; 37: 798-804
87. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A. Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 1996; 37: 1773-8
88. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgey* 2000; 128: 29-35.
89. Foldes I, Levay A, Stotz G. Comparative scanning of thyroid nodules with technetium-99m pertechnetate and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. *Eur J Nucl med* 1993; 20: 330-3.
90. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C. Parathyroid glands: combination of Tc-99m MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000; 214: 393-402.
91. Desai S, Yuille DL. Visualization of a recurrent carcinoid tumor and an occult distant metastasis by technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1993; 34: 1748-50.
92. Lee VS, Wilkinson RH, Leight GS. Hyperparathyroidism in high-risk surgical patients: evaluation with double-phase technetium-99m sestamibi imaging. *Radiology* 1995; 197: 627-33.
93. Hetrakul N, Civelek AC, Staqq CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery*. 2001;130(6):1011-8
94. Nguyen BD. Parathyroid imaging with Tc-99m sestamibi planar and SPECT scintigraphy. *Radiographics*. 1999, 19: 601-14.

95. Lind P. Parathyroid imaging with technetium-99m labelled cationic complexes: which tracer and which technique should be used* Eur J Nucl Med 1997; 24: 243-5.
96. J Nucl Med 1998; Ishibashi M, et al. Comparison of Technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound, and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. 39: 320-324
97. J Nucl Med 1997; Ishibashi M, et al. Localization of parathyroid glands using technetium-99m-tetrofosmin imaging. 38: 706-711
98. Cance W.G., Wells S.A., Dilley W.G., Welch M.J., Otsuka F.L., Davie J.M.,(1986): Human parathyroid antigen: Characterization and localization with monoclonal antibodies, PNAS, August 15,83(16),6112-16.
99. Zwas ST, Czerniak A, Boruchowsky S, Avigad A, Wolfstein I. Preoperative parathyroid localization by superimposed I-131 toluidine blue and Tc-99m pertechnetate imaging. J Nucl Med 1987; 28:298-307.
100. Czerniak A, Zwas ST, Shustik O ve ark. The use of radioiodinated toluidine blue for preoperative localization of parathyroid pathology. Surgery 1991; 110:832-838
101. Neumann D.R., Esselsty C.B. Jr., Macintyre W.J., Chen E.Q., Go R.T., Kohse L.M., Licata A.A.,(1994): Primary hyperparathyroidism, preoperative parathyroid imaging with regional body FDG-PET, RSNA August 192(2), 509-12.
102. Beggs A.D., Hain S.F.,(2005): Localization of parathyroid adenomas using C-11 Methiyonine positron emission tomography.: Nucl Med Commun, February, 16(2),133-6.
103. Olga Yaylalı MD, Fatma Suna Kırac MD, Doğangün Yüksel MD, Burhan Kabay MD, Nagihan Yalçın MD, The role of parathyroid scintigraphy in the differential diagnosis of primary hyperparathyroidism, Turk J Nucl Med 2010; 19(1): 23-31.
104. Billy HT, Rimkus DR, Hartzman S, Latimer RG., Technetium-99m-sestamibi single agent localization versus high resolution ultrasonography for the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. Am Surg. 1995 Oct; 61(10): 882-8.
105. A. Bhansali, S. R. Masoodi, S. Bhadada, B. R. Mittal, A. Behra, P. Singh, Ultrasonography in detection of single and multiple abnormal parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with radionuclide scintigraphy and surgery, Clinical Endocrinology (2006) 65, 340-345.
106. Levy JM, Kandil E, Yau LC, Cuda JD, Steth SN, Tufano RP., Can ultrasound be used as the primary screening modality for the localization of parathyroid disease prior to surgery

for primary hyperparathyroidism? A review of 440 cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2011; 73(2): 116-20.

107. Weiss, Mayo MD, PhD; Schmid, Rupert MD; Hacker, Marcus MD; Pfluger, Thomas MD, PhD, Hyperparathyroidism: How to optimize parathyroid imaging by means of Tc-99m sestamibi scintigraphy and ultrasound?, *The Endocrinologist* 2007; 17(1): 50-56.

108. Sukan A, Reyhan M, Aydın M, Yapar AF, Sert Y, Canpolat T, Aktas A. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med.* 2008 Feb;22(2):123-31.

109. Akbaba G, Berker D, Işık S, Aydın Y, Cılız D, Peksoy I, Özügüz U, Tütüncü YA, Güler S, A comparative study of preoperative imaging methods in patients with primary hyperparathyroidism: US, MIBI, SPECT and MRI. *J Endocrinol Invest.* 2011 May 27

110. Ilaria Grosso, MD, Antonella Sargiotto, MD, Patrizia D'amelio, MD, Cristina Tamone, MD, Guido Gasparri, MD, Pier Giuseppe De Filippi, MD, Guiseppe Picciotto, MD, Giancarlo Isaia, MD, Preoperative localization of parathyroid adenoma with sonography and Tc-99m sestamibi scintigraphy in primary hyperparathyroidism, *Journal of Clinical Ultrasound* may 2007, Vol. 35, No. 4; 186-190.

111. Ricard S. Haber, Chun K. Kim, William B. Inabnet, Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: Comparison with Tc-99m sestamibi scintigraphy, *Clinical Endocrinology* (2002) 57, 241-249.

112. Kebapçı M, Entok E, Kebapçı N, Adapınar B., preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy., *J Endocrinol Invest.* 2004 Jan; 27(1): 24-30.

113. Şeyda T, Derya Ç, Gökhan K, Koray D, Meliha K. Paratiroit adenomunda Tc-99m MIBI retansiyonu ile intakt parathormon düzeyleri arasındaki ilişki, *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49: 36-39.