



## Derleme

# Primer Hiperparatiroidizmde Preoperatif Lokalizasyon Çalışmaları

Mehmet Uludağ

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

### Özet

Primer hiperparatiroidizm (pHPT) üçüncü en sık endokrin hastalık olup, ayaktan hiperkalseminin en sık nedenidir. pHPT'nin % 80-85'ine tek paratiroid adenomu, %4-5'inde çift adenom, %10-15'i çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azı paratiroid kanseri neden olmaktadır. pHPT'nin tanısı biyokimyasal olarak koyulur ve tek küratif tedavisi cerrahidir. pHPT'nin büyük bölümünde hastalığın etkeni tek bez hastalığı olup, patolojik bezilerin büyük bölümünü preoperatif lokalizasyon yöntemleri ile belirleyebilmek mümkün olmakta ve bu hastalarda minimal invaziv yöntemlerle paratiroidektomi (MİP) uygulamak mümkün olmaktadır. Günümüzde pHPT'nin tedavisinde seçilmiş hastalarda MİP standart tedavi haline gelmiştir. Preoperative lokalizasyon yöntemleri noninvasif ve invaziv yöntemler olarak değerlendirilebilir. Günümüzde kullanılan noninvasif lokalizasyon yöntemleri; Ultrasonografi (USG), paratiroid sint grafi, 4D bilgisayarlı tomografi, magnetic rezonans görüntüleme, 18F-fluoroklin ve 11C-metionin ile yapılan PET/CT'dir. Preoperatif invaziv lokalizasyon yöntemleri ise ince iğne aspirasyon biyopsisi ile parathormon (PTH) ölçümü, bilateral juguler ven örnekleme ile PTH ölçümü ile lateralizasyon, selektif venöz örnekleme, paratiroid arteriografidir.

Bu çalışmada pHPT'de preoperatif lokalizasyon çalışmalarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Anahtar sözcükler:** Ameliyat öncesi lokalizasyon; birincil hiperparatiroidizm; yerleştirme yöntemleri.

Atif için yazım şekli: "Uludağ M. Preoperative Localization Studies in Primary Hyperparathyroidism. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(1):7-15".

Primer hiperparatiroidizm (pHPT) uygunsuz olarak otomom fazla paratiroid hormon (PTH) üretimine bağlı olarak kalsiyum (Ca) metabolizmasının regülasyonunda bozukluk sonucunda PTH ve Ca düzeylerinde artış veya bunlardan birinin (Ca, PTH) uygunsuz olarak normal olması ile karakterizedir.<sup>[1, 2]</sup> pHPT üçüncü en sık endokrin hastalık olup, ayaktan hiperkalseminin en sık nedenidir.<sup>[3]</sup> pHPT'nin %80-85'ine tek paratiroid adenomu, %4-5'inde çift adenom, %10-15'i çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azı paratiroid kanseri neden olmaktadır.<sup>[4]</sup> pHPT'nin tanısı biyokimyasal olarak koyulur ve tek küratif tedavisi cerrahidir. Tarihsel olarak birçok hasta, pHPT'nin aşikar semptom ve bulgularıyla prezente olur ve tanı koyulurdu. 1970'li yılların

başında otomatik kan analizörlerinin yaygın kullanıma başlanmasıyla diğer amaçlarla yapılan rutin kan testleri sırasında tanı koyulabilen hasta sayısı artmıştır. Günümüzde hastaların çoğu, tanı anında pHPT ile ilişkili klasik semptom ya da bulgulara sahip olmayıp, asemptomatik veya minimal semptomatik olarak tanı koyulmaktadır. Paratiroidektomi renal ve kemik bulgularına sahip semptomatik olan tüm hastalarda endikedir.<sup>[5]</sup> Asemptomatik pHPT'nin tedavisinde cerrahi endikasyonlar için kriterler belirlenmiş olup, literatürdeki kanıtlara göre bu kriterler belirli aralıkta revize edilmektedir.<sup>[6]</sup> Cerrahi endikasyon için kriterleri taşımayan asemptomatik hastalıklı hastalarda bile cerrahi her zaman bir seçenektir, çünkü cerrahi pHPT'nin tek kesin tedavisidir.<sup>[6]</sup> Birçok yazar

**Yazışma Adresi:** Mehmet Uludağ, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

**Telefon:** +90 532 291 96 95 **E-posta:** drmuludag@hotmail.com

**Başvuru Tarihi:** 25.02.2019 **Kabul Tarihi:** 27.02.2019 **Online Yayınlanma Tarihi:** 22.03.2019

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

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



cerrahi tedavinin, minimal perioperatif riske sahip ve yeterli yaşam beklentisine sahip asemptomatik pHPT'li tüm hastalarda kronolojik yaştan bağımsız olarak düşünülmesi gerektiğine inanır.<sup>[7]</sup>

Geçtiğimiz yüzyılın son çeyreğinde preoperatif görüntüleme yöntemleri olarak ultrasonografi (USG) ve sintigrafi kullanılmaya başlamış, teknolojik gelişmeye bağlı olarak hem bu yöntemler gelişmiş hem de yeni görüntüleme yöntemleri tanımlanmıştır. pHPT'nin büyük bölümünde hastalığın etkeni tek bez hastalığı olup, patolojik bezilerin büyük bölümünü preoperatif görüntüleme yöntemleri ile belirleyebilmek mümkün olmaktadır. Ayrıca paratiroidektomide başarıyı arttırmak için başta intraoperatif PTH ölçümü olmak üzere intraoperatif bazı yöntemler kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin ve intraoperatif PTH ölçümünün katkısı ile cerrahi tedavi BBE'den minimal invaziv paratiroidektomiye (MIP) doğru kaymıştır. Günümüzde pHPT'nin tedavisinde görüntüleme pozitif olan seçilmiş hastalarda MIP standart tedavi haline gelmiştir. BBE ise pHPT'nin cerrahi tedavisinde halen altın standart tedavidir.<sup>[8]</sup>

## Primer Hiparparatiroidizmde Paratiroid Görüntülemenin Temel Prensipleri

pHPT tanısı koyulan veya şüphesi olan tüm hastalara paratiroid görüntüleme yapılmamalıdır. pHPT tanısı biyokimyasal olarak koyulur. pHPT'nin tanısını koymada, tanısını doğrulama veya dışlamada görüntülemenin yeri yoktur. Cerrahi endikasyon olup olmadığını belirlemede paratiroid görüntülemenin yeri yoktur. Ayrıca görüntüleme hastayı cerrahiye refere etmede veya takip etmede kullanılacak bir kriter değildir. Görüntülemenin hastalığın klinik seyri ile ilişkisi olmayıp, negatif görüntülemenin hastalığın asemptomatik veya hafif klinik seyirli olması ile ilişkili değildir. pHPT tanısı koyulmuş cerrahi endikasyonu olmayan veya cerrahi uygulanamayacak hastalarda görüntülemenin yeri yoktur. Cerrahi endikasyon koyulduktan sonra hasta cerrahiye, tercihan deneyimli cerraha refere edilir. Cerrahi merkezde ameliyat planını belirlemek için merkezin şartlarına, cerrahın tercihine göre paratiroid görüntüleme yapılmalıdır. Görüntülemenin negatif olması paratiroid cerrahisi için kontraendikasyon değildir.<sup>[9, 10]</sup> Bununla birlikte endokrinologların %90'ı hastayı cerrahiye refere etmeden önce en az bir veya daha fazla görüntüleme yaptırarak, görüntüleme sonuçları ile cerraha göndermektedirler.<sup>[11]</sup>

## Noninvaziv Lokalizasyon Çalışmaları

### Ultrasonografi

Preoperatif görüntüleme ile ilgili paratiroid USG 1975 yılında Arima ve ark. tarafından bildirildi.<sup>[12]</sup> Bu tarihten sonra ultrasonografik teknolojideki gelişme ve paratiroid görün-

tülemede deneyim oldukça arttı. Buna paralel olarak USG kullanımı giderek yaygınlaşmış olup, günümüzde preoperatif görüntülemede sintigrafi ile birlikte ilk uygulanacak görüntüleme yöntemleri haline gelmişlerdir. USG ucuz, yaygın olarak bulunan, portabl, radyasyon içermeyen, iyi anatomik rezolusyonu olan, ilk görüntülemede yeterli duyarlılığa (sensitiviteye) sahip görüntüleme yöntemidir.<sup>[9, 13, 14]</sup> pHPT'li hastalarda %29-51 ek tiroid patolojisi mevcut olup, USG aynı zamanda tiroid patolojilerinin değerlendirilmesine izin verir.<sup>[9]</sup> Gerektiğinde perkütan biyopsi yapılabilir. Gerektiğinde tiroid nodüllerinden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile simultane tiroid cerrahisi ihtiyacı %30'dan %6'ya düşürülebilir.<sup>[9]</sup>

Genellikle 5-15 MHz yüksek frekanslı lineer prob kullanılmalıdır. Ultrason ile değerlendirmede hasta supin pozisyonunda yatırılıp, boyuna ekstansiyon pozisyonu verilip, omuz altına yastık koyulmalıdır. Longitudinal ve transvers görüntüler elde edilerek, tüm boyun incelenmelidir.<sup>[9]</sup> İncelemede özellikle tiroidin posterioruna ve inferior sınırı etrafına dikkat edilmelidir. Boyunda mandibular köşesinden superior mediastene kadar ektopik lokalizasyonda olabilecek paratiroid patolojileri araştırılmalıdır.<sup>[9]</sup>

Normal paratiroid bezleri USG ile görüntülenmezler.<sup>[9, 13, 14]</sup> Paratiroid adenomunun klasik USG bulguları; iyi sınırlı, homojen, ovoid şekilde, tiroid dokusunda göre hipoekoik yapıda görülür.<sup>[13, 14]</sup> Genelde 0.8-1.5 cm uzunluğundadır.<sup>[9]</sup> Bununla birlikte kistik dejenerasyon, kalsifikasyon, lezyon içi kanama, fibrosis gibi değişik görüntülerinde olabileceği unutulmamalıdır.<sup>[13]</sup> Doppler görüntüleme şüpheli paratiroid lezyonlarının tiroid ve lenf bezinden ayırmada yardımcı olabilir. Paratiroid adenomu tipik olarak periferik rim vaskülerite ve komşu tiroidle karşılaştırıldığında asimetric kan artışına sahiptir. Ekstratiroidal bir polar beslenme arterinin görülmesi paratiroidi lenf bezinden ayırmak için önemlidir. Lenf bezleri genelde hiler bir kan akımına sahiptir.<sup>[9, 13]</sup> USG'de bezleyici arterin görülmesinin sensitiviteyi %10, uygunluğu %54 arttırmaktadır.<sup>[9]</sup>

Ondokuz çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde USG'nin sensitivitesi %76.1, pozitif prediktif değeri (PPV) %93.2 bulunmuştur.<sup>[15]</sup> USG'de kontrast madde kullanımının sensitiviteyi arttırdığı, kontrastlı USG'nin sensitivitesinin %95.9 olduğu, negatif sintigrafili hastalarda ise %96.3 olduğu bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Deneyimli ellerde yüksek sensitiviteye sahiptir. USG'nin temel dezavantajı operatör bağımlı olmasıdır. Ektopik, özellikle mediastinal bezlerin değerlendirilmesinde etkisi sınırlıdır. Bununla birlikte hastanın başının aksiyel rotasyonu veya solunum hareketleri ektopik adenomların operatörün görüş alanına girmesine neden olarak görülmelerini arttırabilir.<sup>[9]</sup> Hafif büyümüş bezleri saptamada ve intratiroidal bezleri değerlendirmede rölöf olarak

duyarlı değildir.<sup>[13, 14]</sup> Aşamalı kompresyon küçük adenomların görülmesini %27'ye kadar arttırabilir. Çünkü paratiroid adenomları çevre dokuya göre daha az komprese olurlar.<sup>[9]</sup> Multinodüler guatr duyarlılığı düşürür. Obes hastalarda etkinliği düşüktür.<sup>[13, 14]</sup> Çoklu bez hastalığı (multigland disease) da sensitiviteyi düşürmektedir. Yirmibinin üzerinde olgunun değerlendirildiği derlemede sensitivite %78.5'dan çoklu bez (multigland disease) hiperplazide %34.9'a, çift adenomda %16.2'ye düşmektedir.<sup>[17]</sup>

## Paratiroid Sintigrafisi

Paratiroid sintigrafisi de ilk preoperatif görüntüleme yöntemlerindedir. Paratiroid sintigrafisi ilk 1983 yılında Young ve ark.<sup>[18]</sup> tarafından thalyum201-Tc99m substraksiyon sintigrafisi olarak bildirildi. 1989'da paratiroid görüntüleme anormal paratiroid dokusundaki mitokondriden zengin oksifil hücrelerinde biriken lipofilik sestamibinin kullanıldığı Tc99m sestamibi sintigrafisi bildirildi.<sup>[19]</sup> Bu ajan sintigrafinin sensitivitesini büyük oranda arttırmıştır, günümüzde halen paratiroid sintigrafisinde tercih edilen ajandır. Paratiroid sintigrafisinde birkaç protokol kullanılmakta olup, en sık tek ajan iki faz ve iki ajan tek faz teknikleridir.<sup>[13]</sup> Sestamibi sintigrafisinde SPECT (single photon emission computed tomography)'in uygulamaya girmesi, SPECT görüntüleriyle bilgisayarlı tomografi (CT) görüntülerinin birleştirilmesi SPECT/CT (füzyon görüntüler) ile yöntemin duyarlılığını daha da arttırmış ve özellikle de ektopik lokalizasyondaki patolojik bezlerin daha uygun olarak lokalizasyonu sağlanabilmektedir. Tc99m sestamibi hem tiroid hem de paratiroid dokusunda tutulmaktadır. Paratiroid adenomlarının %60-85'inde sestamibi washoutu normal tiroid ve paratiroid dokusundan daha yavaştır.<sup>[20]</sup> Sestamibinin bu özelliğinden yararlanılarak çekilen, tek izotoplu, dual faz planer sintigrafide, injeksiyondan sonra ilk 10-30 dakika içinde çekilen sintigrafide tiroid ve patolojik paratiroid bezinde tutulum gözlenirken, gecikmiş 90-180. dakika çekimlerinde tiroidden boşalmaya (washout) bağlı olarak paratiroidde daha belirgin tutulum olmaktadır. Bununla birlikte %15-40 paratiroid adenomunda hızlı boşalmaya bağlı olarak tespit etmek güçtür.<sup>[14]</sup> Dual faz faz sintigrafide "pin hole" görüntülemenin eklenmesi ile sensitivitenin %54'ten %89'a arttığı, fakat spesivitenin ise %89'dan %77'ye düştüğü bildirilmektedir. Bununla birlikte bu teknik SPECT/CT'nin kullanılmaya başlanmasından sonra günümüzde çok az kullanılan bir tekniktir.<sup>[21]</sup> Dual faz tek izotop sintigrafinin rölatif olarak operator bağımlı olmaması, ektopik ve posterior derindeki lezyonları saptayabilmesi USG'ye göre avantajlarıdır.<sup>[14]</sup> Sestamibi sintigrafisinin tek adenomlarda %88.4 olan sensitivitesi, multigland hiperplazide %44.5'a, çift adenomlarda %30'a düşmektedir.<sup>[17]</sup>

Sintigrafide SPECT yöntemi ile 3 açılı görüntü elde edile-

bilmektedir. SPECT sensitiviteyi arttırdığı için standart düz görüntülerle (planer image) birlikte yapılması önerilmektedir. Servikal bölgedeki özellikle derin yerleşimli ektopik paratiroid adenomlarının saptanmasını arttırabilir. Düz görüntülerde görülemeyen tiroid patolojilerinin arkasındaki paratiroid lezyonlar SPECT görüntüleri ile görülebilir. Küçük çaptaki hiperplaziler SPECT'te yanlı negatifliğe neden olabilir. Özellikle 1.5 cm'in üzerindeki lezyonlar daha kolay lokalize edilebilir. Ayrıca çift adenomların belirlenmesini de arttırabilir. Dual faz sintigrafide SPECT'in uygulama zamanı tartışmalıdır. Bununla birlikte birçok merkezde hızlı boşalma (washout) olan paratiroid adenomlarını da görüntüleyebilmek için erken fazda SPECT görüntülerin alınması önerilmektedir.<sup>[21]</sup>

Son zamanlarda kullanılmaya başlayan SPECT/CT yönteminde SPECT görüntüleri ile konvansiyonel X-ray temelli bilgisayarlı tomografi görüntüleri birleştirilmesi ile tek görüntüde hem anatomik hem de fonksiyonel değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. SPECT/CT özellikle anatomik lokalizasyonu arttırmakta ve patolojik bezin komşu yapılarla ilişkisini göstermektedir.<sup>[14]</sup> Üstelik mediastende lokalize olan paratiroid adenomlarında obez hastalarda veya bezde hafif tutulum olduğunda bezin lokalizasyonunda CT sensitiviteyi arttırmaktadır. Ayrıca retrofaringeal, retroosefageal bölge gibi boyundaki atipik ektopik lokalizasyonlardaki lezyonların lokalizasyonlarında da pozitif katkı sağlamaktadır.<sup>[21]</sup>

SPECT/CT'de SPECT'de olduğu gibi görüntülerin alınma zamanı ile ilgili fikir birliği yoktur. Erken, gecikmiş veya her iki zamanda görüntü elde edilebilmektedir. SPECT planer sintigrafide göre radyasyona maruziyeti arttırmazken, SPECT/CT konvansiyonel CT'ye bağlı olarak radyasyona maruziyeti arttırmaktadır.<sup>[14]</sup> Ayrıca CT için kontrast madde kullanılmaması tartışmalı olmakla birlikte, McCoy ve ark.<sup>[22]</sup> geniş serilerinde CT kontrast madde uygulamasının paratiroid patolojisini saptamada sensitiviteyi arttırmadığını bildirmişlerdir. Onsekiz çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde sensitivite ve pozitif prediktif değer (PPV) sırası ile planer sintigrafide %63, %90, SPECT'de %66, %82, SPECT/CT'de %84, %95 olarak bulunmuş olup, SPECT/CT diğer 2 yöntemde göre daha üstündür.<sup>[23]</sup> pHPT'de ilk girişim öncesi 1388 hastanın değerlendirildiği tek merkezli geniş çalışmada, 755 SPECT/CT ve 633 SPECT inceleme karşılaştırıldı. Tekli bez hastalığında SPECT/CT'nin sensitivitesi (%96 vs %91), PPV (%90 vs %85) ve uygunluğu (%83 vs %77) daha yüksek bulundu. Çoklu bez hastalığında negatif görüntüleme oranları her iki yöntemde de benzer olmasına rağmen, preoperatif çoklu bez hastalığını (multiglandular disease) öngörmede uygunluğu SPECT/CT'nin SPECT'e göre daha iyidir (%36 vs %22, p=0.04). Buna ek olarak çoklu bez hastalığı için SPECT/CT'nin SPECT'e göre sensitivitesi (%68 vs %49) ve PPV (%53 vs %37) daha yüksek bulunmuştur. Ça-

İşmacılar tiroid hastalığı nedeni ile bilateral eksplorasyon uygulanan ve tek bez hastalığı olan hastalar çıkarıldığında, SPECT/CT görüntüleme ile bilateral eksplorasyon gerken hasta sayısı SPECT'e göre daha azdır. Çalışmacılar SPECT/CT'nin hem tek bez hem de çoklu be hastalığında daha güvenilir operatif yol gösterici katkı sağladığını ifade etmişlerdir.<sup>[22]</sup> Diğer bir metaanalizde 24 çalışma değerlendirilmiş olup, ektopi oranları %4-20 arasında değişmekte olup, kombine olarak SPECT/CT'nin ektopik lezyonları saptamada SPECT'den daha iyi olduğu belirlenmiştir.<sup>[24]</sup>

Kalsiyum kanal blokeri kullanımı sestamibinin paratroid hücreleri tarafından tutulumunu azaltır ve MIBI SPECT'in sensitivitesini azaltmaktadır.<sup>[14]</sup> Biyokimyasal değerler ve hastalığın şiddeti de sensitiviteyi etkileyebilir. Yüksek serum kalsiyum düzeylerinde, yüksek PTH düzeylerinde, D vitamini eksikliğinde bunların tersi durumlara göre sintigrafinin pozitif olma olasılıkları daha yüksektir. Paratroid adenomunda oksifil hücrelerin varlığı pozitif sintigrafi için gerekli olduğu düşünülmekte olup, oksifil hücre içeriği >%20 olduğunda 4 kat pozitif sintigrafi ile sonuçlanmaktadır. Radyonüklid retansiyonunun multidrug resistans sistem özellikle de P-glikoprotein tarafından kontrol edilir. Yüksek P-glikoprotein düzeyi ile negatif sintigrafi arasında anlamlı ilişki vardır.<sup>[25]</sup>

Tiroid nodülleri, tiroidit, büyümüş servikal lenf nodları gecikmiş washouta neden olarak yanlış pozitiflik nedeni olabilirler.<sup>[13]</sup> Tiroid nodülleri yanlış pozitifliğin en sık sebebidir. %15-40 paratroid adenomu hızlı washouta uğramakta olup, bu bezlerin sintigrafi ile saptanması çok güçtür.<sup>[20]</sup> Tiroid nodülünde sestamibi retansiyonuna bağlı yanlış pozitifliği azaltmak ve çoklu bez hastalığında (multiglandular disease MGD) sensitiviteyi arttırmak için dual izotop (dual radiotracer) tekniğini önermişlerdir. Tek izotop yerine Tc99m ile birlikte sadece tiroitte tutulan I-123 veya Tc99m-per-teknat uygulanarak tek faz görüntü elde edilmesidir. İki izotopla elde edilen görüntülerde dijital substraksiyon uygulanmaktadır.<sup>[26]</sup> Bu yöntemin dual faza göre daha hızlı ve sensitif olduğu, sensitiviteyi %79'dan %94'e çıkardığı, yanlış pozitiflik oranını %10'dan %3'e düşürdüğü bildirilmektedir. Daha önce tiroid cerrahisi geçiren hastalarda, tiroiditli hastalarda, iyotlu kontrast uygulanmış veya L-tiroksin tedavisi alan hastalarda tiroid görülemeyeceğinden bu yöntemin uygulanmamalı, bunun dışındaki durumlarda uygulanabilir.<sup>[21]</sup> Avrupa Nükleer Tıp Derneği klavuzunda çoklu bez hastalığında (multiglandular disease) daha sensitive olduğu ve tiroid nodüllerinde görüntüleyebildiği savunularak dual izotop tekniği önerilmektedir.<sup>[27]</sup>

Bu yöntemde de dual faz sintigrafi veya SPECT-CT uygulanabilmektedir. SPECT/CT ile sensitivitenin %95 ve PPV'nin %97'lere ulaştığı bildirilmektedir.<sup>[28, 29]</sup> Ayrıca prospektif

karşılaştırmalı çalışmada ilk görüntülemelerde pinhole dual (Sestamibi ve iyot) faz paratroid substraksiyon sintigrafisinin tanısal uygunluğu tek ajan dual faz sintigrafisi, 4D-CT ve USG'den daha yüksek bulunmuştur.<sup>[30]</sup>

## Ultrasonografi ve Sintigrafi Kombinasyonu

USG ve sintigrafik yöntemler ilk görüntülemelerde en sık kullanılan yöntemlerdir. Bir çok merkezde primer girişim öncesi bu 2 görüntüleme yöntemi rutin kombine edilmektedir.<sup>[31]</sup> USG ile sintigrafik yöntemlerin kombinasyonu duyarlılığı (sensitiviteyi) arttırmaktadır.<sup>[32]</sup> İlk girişim öncesi SPECT veya SPECT/CT ile deneyimli ultrasonografistin yapacağı USG kombinasyonu optimal kombine seçenek olarak görülmektedir.<sup>[33]</sup>

## 4 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4D-CT)

Konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (CT)'nin patolojik paratroid bezini görüntülemesindeki duyarlılığı diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha düşüktür. 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi (4D-CT) protokolü ise Amerikan Endokrin Cerrahları Derneği klavuzuna göre çoklu bez hastalığında sensitivitesi düşük olmasına rağmen, kullanımı giderek artan bir görüntülemedir.<sup>[10]</sup> Paratroid görüntülemelerde 4D-CT literatürde ilk olarak 2006 yılında bildirilmiştir.<sup>[34]</sup>

4D-CT dinamik fazlı bir CT yöntemidir. Bu tetkikin 3 boyutu (3D) aksiyel, koranal ve sagittal multiplaner görüntülemedir. 4. boyut ise kontrast verilmesiyle, kontrastsız fazdan arterial ve geç venöz faza kadar olan paratroid perfüzyon karakteristiklerinin yani bezinin kontrastlanma değişimlerinin değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır.<sup>[13, 21]</sup> Adenomun veya hiperplastik bezin görüntü karakteristikleri, arteriyel fazda kontrastartarak pik yapar ve venöz fazda azalır veya tamamen temizlenir.

İlk paratiroidektomi uygulanan hastalarda 4D-CT uygulanan 2 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde sensitivite %89.4, PPV %93.5 olarak saptanmıştır.<sup>[14]</sup>

Bazı merkezlerde 4D-CT ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmasına rağmen, bu yöntem sıklıkla görüntüleme negatif veya uyumsuz olduğu güç vakalarda problem çözmek amacıyla kullanılmaktadır.<sup>[35]</sup> USG ve sintigrafi ile lokalize edilemeyen veya 2 görüntülemenin uyumsuz olduğu hastalarda patolojik lezyonu saptamada 4D-CT'nin sensitivitesi %67-89, PPV %65-97 oranlarında bildirilmektedir.<sup>[36-38]</sup>

Çoklu bez hastalığında ise sensitivite %43-67 oranlarında bildirilmektedir.<sup>[38, 39]</sup>

Başarısız eksplorasyon uygulanmış hastalarda 4D-CT'nin sensitivitesi %50-88, PPV %69-100 oranları arasında bildirilmektedir.<sup>[38, 40, 41]</sup> 4D-CT'nin performansı sintigrafi ve USG ile karşılaştırıldığı çalışmalarda daha üstün bulunmuştur.<sup>[14]</sup>

Bu yöntemin başlıca dezavantajları hastanın rölatif olarak yüksek radyasyona maruz kalması ve bazı radyologların bu teknikle ilgili deneyimsizlikleridir.<sup>[14]</sup>

Mahajan ve ark./ları<sup>[42]</sup> tahmin edilen yıllık background radyasyona maruziyet dozu yaklaşık 3 mSV olduğunu, 4D-CT'de radyasyon dozu 10.4 mSV iken SPECT sintigrafide 7.8 mSV olarak saptamışlardır. Bununla birlikte 4D-CT'de tiroidin aldığı radyasyon dozu SPECT sintigrafiden 57 kat daha yüksektir ((92.0 vs. 1.6 mGy). Bu radyasyon dozuna bağlı 20 yaşında kadın hastada tahmin edilen tiroid kanseri riski yaklaşık %0.1 olarak hesaplanmıştır.<sup>[42]</sup>

Radyasyon dozu ile çekinceler halen devam etmekte olup, bir çok merkezde 4D-CT ilk aşama görüntüleme yöntemi olarak değil, problemlili primer vakalarda ikincil veya doğrulayıcı çalışma veya reoperatif vakalardaki görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.<sup>[13]</sup>

## Magnetik Rezonans Görüntüleme

Magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) uygunluğu USG ve sintigrafik yöntemlerle benzer olduğu için daha az sıklıkta kullanılmaktadır. 4D-CT'ye benzer olarak problem çözmek için ikincil görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.<sup>[13]</sup> Persistan hiperparatiroidili 44 vakalık seride MRG anormal paratiroid bezlerinin yerini %74 oranında saptayabildiği bildirilmiştir.<sup>[43]</sup> MRG radyasyon içermemekte olup, ektopik alanları da içeren geniş anatomik bilgi vermesine rağmen, çekim için gereken uzun süre nedeni ile oluşabilecek hareket artefaktları özellikle ikincil girişimlerde MRG'nin katkısını sınırlandırmaktadır.<sup>[44]</sup> Teknolojive teknikteki yeni gelişmelere paralel olarak, son zamanlarda paratiroid adenomunun hipervasküler yapısı nedeni ile dinamik görüntülerle değerlendirilmekte ve umut verici sonuçlar bildirilmektedir. Yüksek rezolusyonlu 3.0 T MRG cihazı ile yapılan görüntülemenin Tc99m sestamibi sintigrafiden sensitivitesi ve PPV düşük olmasına rağmen, sintigrafi negatif olan hastaların %57'sinde PT adenomunun saptanabildiği bildirilmiştir.<sup>[45]</sup> Diğer bir çalışmada ise sensitivite ve PPV (sırası ile) 3T MRG (%97.8; %93.7) ile USG (%89.1; %93.1) ve sintigrafiden (%83.6, %95) yüksek, USG ve sintigrafi kombinasyonu (%93.4, %95) ile birbirine yakın bulundu. MRG sintigrafide gözden kaçan 8 adenomun 6'sını, USG'de 7 adenomdan 2'sini saptayabildi. USG ve MRG kombine edildiğinde çoklu bez hastalığında büyümüş tüm paratiroidler saptanabildi. Ayrıca MRG 7 ektopik adenomdan 7'sini görüntüleyebildi. Çalışmacılar paratiroid adenomların preoperatif lokalizasyonunda yüksek tanılal güce sahip olduğunu ve MİP için uygun hasta seçimi için MRG'nin tercih edilebileceğini belirtmişlerdir.<sup>[46]</sup>

Son zamanlarda 4D-BT gibi paratiroid perfüzyon özelliklerinin değerlendirilmesi temeline dayanan dinamik multifaz

4D-MRG'nin paratiroid lezyonlarını tiroid ve lenf nodlarından ayırmada %96 uygunluğa sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>[47]</sup> 4D-MRG'nin reoperatif vakalarda sensitivitesinin %90-93, PPV'nin %90 olduğu bildirilmiştir.<sup>[48, 49]</sup> Bu yeni yapılan MRG çalışmaları umut verici sonuçlara sahip olmasına rağmen, MRG'nin rutinde veya USG, sintigrafi ve 4D-CT yerine kullanılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu teknik özellikle zor vakalarda, radyasyonun kontraendike olduğu hastalarda 4D-CT yerine düşünülebilir.

## PET/CT

Son yıllarda 18F-fluorocholine ve 11C-metionin ile yapılan PET/CT çalışmaları özellikle zor paratiroid vakalarının görüntülenmesi için umut vadetmektedir.<sup>[13, 14]</sup>

Metionin PTH için prekürsör amino asit, kolin ise hücre membrane sentezi için prekürsördür.<sup>[13]</sup> Son metaanalizde metioninin paratiroidi lokalize etmede sensitivite %69, PPV %98 olarak bildirilmiştir.<sup>[50]</sup> Son yıllarda florokolinle yapılan PET/CT çalışmalarında paratiroid lezyonunu saptamada sensitivite %93-100, PPV %90-100 oranlarında bildirilmiş olup, tüm çalışmalarda florokolin ile PET/CT SPECT/CT çalışmalara göre üstün bulunmuştur.<sup>[51-53]</sup>

Daha önce boyun cerrahisi geçirmiş 29 hastayı içeren son çalışmada 4D-CT ve florokolin PET/CT'nin lezyonu saptaması değerlendirilmiştir. Sensitivite 4D-CT'ye göre ve florokolin PET/CT'de daha yüksek bulunmuş olup, sırası ile lezyon sayısı üzerinden %75 ve %96, hasta sayısı üzerinden ise %63 ve %85 saptanmıştır. Çalışmacılar boyun cerrahisi geçirmiş hastalarda florokolin PET/CT'nin umut verici yöntem olduğunu, 4D-CT'nin ise doğrulayıcı görüntüleme yöntemi gibi görüntüğünü öne sürmüşlerdir.<sup>[54]</sup>

Florokolinli PET/CT ile ilgili 11 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde saptanma oranı hasta temelli %97, lezyon bazlı analizde %94 olarak belirlenmiştir. Çalışmacılar bu tetkik pHPT'nin görüntülenmesinde en umut verici tetkik olarak tanımlanmışlar ve paratiroid görüntülemesinde sestamibi sintigrafinin yerini alabileceğini ifade etmişlerdir.<sup>[55]</sup>

Görüntüleme negatif, reoperasyon planlanan persisten veya reküren hastalarda florokolinli PET/CT invaziv girişimlerden önce düşünülebilecek yöntemlerden biri olarak paratiroid görüntülemesinde yerini almaya başlamıştır.

## İnvaziv Lokalizasyon Çalışmaları

### İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ile Parathormon Ölçümü

Bazı durumlarda paratiroid şüpheli nodülün paratiroid olup olmadığını doğrulamak gerekebilir. Görüntülemelerde paratiroid ve tiroid nodülünün görüntüleme yöntemlerinde karışabilmesi yanında, sitolojik incelemede bile paratiroid

dokusu tiroid folikül hücrelerinden kesin olarak ayırlamaya bilir.<sup>[10]</sup> USG ve BT'de şüpheli lezyona USG veya BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yaparak aspirat 1 cc serum fizyolojik ile yıkanarak, yıkama sıvısında PTH (PTH washout) ölçümü yapılarak bu lezyonun PTH olup olmadığı değerlendirilebilir.<sup>[56]</sup> Literatürde yıkama örneklerinde PTH belirlenmesinin sensitivitesi %75-100, spesivitesi %75-100 arasında bildirilmektedir. Tanısal değeri sitolojiden daha yüksektir. Yüksek PTH değeri paratiroid dokusu için spesifik, fakat bu lezyonun paratiroid adenoma veya kanseri olup olmadığını ayırmada katkısı yoktur.<sup>[10]</sup> Özellikle ikincil cerrahi girişimlerden önce patolojik paratiroid bezinin saptanma olasılığını arttırabilen bir yöntemdir. Sintigrafi negatif reoperatif olgularda USG'de şüpheli lezyonların doğrulanmasını sağlayarak, odaklanmış cerrahi yapılmasına olanak sağlayabilir.<sup>[57]</sup>

## Bilateral Juguler Ven Örnekleme ile Parathormon Ölçümü

Bu yöntemde preoperatif USG eşliğinde veya intraoperatif olarak her iki internal juguler venden boyunun mümkün olduğunda en alt seviyesinden kan alınarak bakılan PTH değeri ile patolojik bezin lateralizasyonu amacı ile önerilmiş olan bir yöntemdir. Eğer PTH değeri boyunun bir tarafında diğer taraftan %10 daha yüksek ise test pozitif kabul edilir.<sup>[58]</sup> Bu yöntem genellikle sintigrafi negatif primer cerrahi uygulanacak hastalarda lezyonun yerini lateralize edebilmek ve mümkün olduğunca MİP yapmak amacı ile önerilmiştir. Ito ve ark.<sup>[59]</sup> vakaların büyük bölümünde lokalizasyona ek katkı sağlayacağı ve özellikle negatif sintigrafili vakalarda kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Carneiro-Pla cerrahın yaptığı USG'de lezyonun belirsiz olduğu hastalarda USG eşliğinde bilateral venöz örnekleme pozitif olduğunda, bunun sestamibi sintigrafi ihtiyacını elimine ederek preoperatif değerlendirmeyi kısaltabileceğini iddia etmiştir.<sup>[60]</sup> Barczynski ve ark.<sup>[61]</sup> sintigrafi negatif hastalarda cerrahın uyguladığı USG ile birlikte bilateral venöz örneklemenin MİP için soliter adenomlu hastaları belirleyebilmede daha uygun yöntem olduğunu ifade etmişlerdir. Bununla birlikte Alvarado ve ark.<sup>[62]</sup> prospektif vaka kontrollü çalışmada sintigrafi hem pozitif hem negatif pHPT'li hastalarda %56 pozitif laterazalisasyon, paratiroid hastalığı olmayan ve total tiroidektomi yapılan grupta ise %76 pozitif lateralizasyon saptamışlardır. Sintigrafi negatif 30 hastanın 17'sinde lateralizasyon pozitif olup bunların 11'inde adenom tarafının doğru lateralizasyonu, 5'inde lateralizasyona rağmen bilateral hastalık, 1'inde karşı tarafta patolojik lezyon saptamışlardır. Lateralizasyon yapılamayan 13 hastanın 3'ünde bilateral hastalık, 10'unda tek paratiroid adenomu saptamışlardır. Sintigrafi pozitif 30 hastanın 17'sinde lateralizasyon pozitif olup bunların 15'inde doğru tarafta, 2'sinde karşı ta-

rafta paratiroid adenom saptanmıştır. Çalışmacılar bilateral venöz örneklemenin odaklanmış paratiroidektomi için ek test olarak kullanılmamasını ve sintigrafi negatif hastalarda standart BBE uygulanmasını önermişlerdir.<sup>[62]</sup> Bu yöntemin tek başına veya intraoperatif USG ile birlikte %77-80 sensitivite ve %65-71 spesivite ile doğru lokalizasyonu %33'ten %65'e çıkardığı bildirilmektedir. Bu yöntemin major dezavantajı patolojik lezyonun venöz örnek alınan yerin inferiorunda boyunun daha alt seviyesinde veya mediastende olmasıdır.<sup>[63]</sup>

Bu yöntemin primer vakalarda katkısı sorgulanabilir. Bununla birlikte persistan veya reküren vakalarda daha komplice selektif venöz örnekleme gibi tekniklerden önce veya bu tekniklerin yapılamadığı durumlarda ek bir yöntem olarak akılda bulundurulabilir. Bu girişimler persistan veya reküren hiperparatiroidili yada daha önce anatomiyi bozan ciddi boyun cerrahi geçirmiş olan hastalarda noninvaziv yöntemler negatif olduğunda uygulanmalıdır.

## Selektif Venöz Örnekleme

Selektif venöz örnekleme (SVÖ) invaziv bir girişim olup, hemen her zaman persistan veya reküren hiperparatiroidili hastalarda non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin negatif veya uyumsuz olduğu hastalarda uygulanmaktadır. SVÖ'de venöz anjiyografi yapılarak brakiosefalik ven, internal juguler ven ve tiroid venlerinin internal juguler vene döküldüğü noktalardan alınan kandan PTH bakılarak artmış PTH düzeyleri saptanmaya çalışılır. Tiroid venlerinin veya venöz anastomozlarının tiroide yakın daha proksimal bölgelerinden ince kateter ile girilip kan alınarak yapılan SVÖ'ye ise süperselektif venöz örnekleme denir. SVÖ'de periferik venlerdeki PTH değerine göre en az 2 kat artış pozitif kabul edilmektedir. Süperselektif venöz örneklemede ise bu değer çok daha yüksektir.<sup>[64]</sup>

Reküren ve persistan hiperparatiroidili hastalarda selektif venöz örnekleme (SVÖ) ile ilgili 12 çalışmayı içeren son metanalizde sensitivite %74, spesivite %45, pozitif olasılık oranı (positive likelihood ratio) olarak bulunmuştur. SVÖ sensitivite, positif olasılık oranı, pozitif posttest olasılığı (positive posttest probability) noninvaziv yöntemlerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. SVÖ yöntemleri içinde süperselektif venöz örnekleme en yüksek sensitivite, uygunluk, pozitif posttest olasılığına sahiptir. Daha önce cerrahi eksplorasyon uygulanmış ve diğer görüntüleme yöntemlerinde patolojik bezin lokalize edilemediği 28 hastayı içeren çalışmada SVÖ'nin lateralizasyon için sensitivitesi %93.3, pozitif prediktif değeri (PPV) %66.7, uygunluğu %63.6 olarak saptanmıştır. SVÖ, 4D-CT ile kombine edildiğinde sadece 4D-DT'ye göre sensitiviteyi %50'den %95'e, uygunluğu %55'ten %91'e yükselttiği bildirilmiştir.<sup>[65]</sup>

## Paratiroid Arteriografi

Paratiroid arteriografide femoral arterden girilen kataterle her iki ortak karotis arter ve inferior tiroid arterler kateterize edilerek kontrast ajan verilmesi ile paratiroid lezyonunda hipervasküler kızarma (blush) görülmesi temeline dayanmaktadır. Doğru pozitifliğinin %59, yanlış pozitifliğinin %9 olduğu bildirilmiştir.<sup>[66]</sup> 4D-CT ve 4D-MRG kullanılmaya başlandığı günümüzde daha çok tarihsel öneme sahiptir.

## Sonuç

Cerrahi endikasyonu olan pHPT'li tüm hastalara preoperatif lokalizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Günümüzde pHPT'li hastaların %80-90'ında preoperatif görüntüleme yöntemleri ile patolojik paratiroid bezleri lokalize edilebilmektedir. pHPT'nin tedavisinde görüntüleme pozitif olan seçilmiş hastalarda MIP standart tedavi haline gelmiştir. BBE ise pHPT'nin cerrahi tedavisinde halen altın standart tedavidir. İlk girişim yapılacak hastalarda USG ve sintigrafi kombinasyonu ilk seçenektir. Bunların negatif veya uyumsuz olduğu hastalarda, bazı merkezlerde ek katkı için 4D-CT veya florokolinli PET/CT gibi yeni yöntemler önerilmekle birlikte, genellikle BBE uygulanmaktadır. Primer vakalarda invaziv girişimlerin yeri yoktur. Persistan ve reküren pHPT'li hastalarda sintigrafi ve USG'den sonra 4D-CT, florokolinli PET/CT veya MRG uygulanabilir. Bunların negatif olduğu hastalarda invazif lokalizasyon çalışmaları uygulanabilir.

## Açıklamalar

**Hakemli:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

- Walker MD, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: recent advances. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:427–39.
- Uludag M, Aygun N. Primary Hyperparathyroidism: Current Situation in the Clinical and Biochemical Presentation. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2016;50:171–80.
- Mallick R, Chen H. Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Adv Surg* 2018;52:137–53.
- Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:417–32.
- Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer* 2014;120:3602–16.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3561–9.
- Wu JX, Yeh MW. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Diagnostic Pitfalls and Surgical Intervention. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:77–90.
- Egan RJ, Scott-Coombes DM. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:847–59.
- Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:902–12.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016;151:959–68.
- Gallagher SF, Denham DW, Murr MM, Norman JG. The impact of minimally invasive parathyroidectomy on the way endocrinologists treat primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2003;134:910–7.
- Arima M, Yokoi H, Sonoda T. Preoperative identification of tumor of the parathyroid by ultrasonotomography. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:242–4.
- Liddy S, Worsley D, Torreggiani W, Feeney J. Preoperative Imaging in Primary Hyperparathyroidism: Literature Review and Recommendations. *Can Assoc Radiol J* 2017;68:47–55.
- Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144:929–37.
- Cheung K, Wang TS, Farrokhhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012;19:577–83.
- Agha A, Hornung M, Schlitt HJ, Stroszczyński C, Jung EM. The role of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with 99mTechnetium-sestamibi scintigraphy for localization diagnostic of primary hyperparathyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014;58:515–20.
- 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;132:359–72.
- Young AE, Gaunt JI, Croft DN, Collins RE, Wells CP, Coakley AJ. Location of parathyroid adenomas by thallium-201 and technetium-99m subtraction scanning. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1384–6.
- Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99Tcm sestamibi—a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 1989;10:791–4.
- Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, et al. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol* 2012;40:111–8.
- García-Talavera San Miguel P, Gómez-Caminero López F, Villanueva Curto JG, Tamayo Alonso MP, Martín Gómez ME. Update of the role of Nuclear Medicine techniques in the pre-surgical localization of primary hyperparathyroidism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2019 Feb 6 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.rem.2018.12.007.

22. McCoy KL, Ghodadra AG, Hiremath TG, Albarano A, Joyce JM, Yip L, et al. Sestamibi SPECT/CT versus SPECT only for preoperative localization in primary hyperparathyroidism: a single institution 8-year analysis. *Surgery* 2018;163:643–7.
23. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, Qiu ZL, Luo QY. Comparison of SPET/CT, SPET and planar imaging using 99mTc-MIBI as independent techniques to support minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Hell J Nucl Med* 2015;18:127–35.
24. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2015;36:363–75.
25. Mihai R, Simon D, Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism-an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:765–84.
26. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1201–16.
27. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1201–16.
28. Caveny SA, Klingensmith WC 3rd, Martin WE, Sage-El A, McIntyre RC Jr, Raeburn C, et al. Parathyroid imaging: the importance of dual-radiopharmaceutical simultaneous acquisition with 99mTc-sestamibi and 123I. *J Nucl Med Technol* 2012;40:104–10.
29. Woods AM, Bolster AA, Han S, Poon FW, Colville D, Shand J, et al. Dual-isotope subtraction SPECT-CT in parathyroid localization. *Nucl Med Commun* 2017;38:1047–54.
30. Krakauer M, Wieslander B, Myschetzky PS, Lundstrøm A, Bacher T, Sørensen CH, et al. A Prospective Comparative Study of Parathyroid Dual-Phase Scintigraphy, Dual-Isotope Subtraction Scintigraphy, 4D-CT, and Ultrasonography in Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2016;41:93–100.
31. Varadharajan K, Choudhury N. Current practice in the surgical management of parathyroid disorders: a United Kingdom survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:2549–53.
32. Tunca F, Akici M, Işcan Y, Cem Sormaz I, Giles Senyurek Y, Terzioğlu T. The impact of combined interpretation of localization studies on image-guided surgical approaches for primary hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 2017;42:213–22.
33. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A. Clinical update on insulin pump therapy in combination with continuous glucose monitoring. *Minerva Endocrinol* 2013;38:133–43.
34. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, Schellingerhout D, Doherty DB, Ayers GD, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* 2006;140:932–40.
35. Hoang JK, Williams K, Gaillard F, Dixon A, Sosa JA. Parathyroid 4D-CT: Multi-institutional International Survey of Use and Trends. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;155:956–60.
36. Lubitz CC, Hunter GJ, Hamberg LM, Parangi S, Ruan D, Gawan-de A, et al. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2010;148:1129–37.
37. Day KM, Elsayed M, Beland MD, Monchik JM. The utility of 4-dimensional computed tomography for preoperative localization of primary hyperparathyroidism in patients not localized by sestamibi or ultrasonography. *Surgery* 2015;157:534–9.
38. Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P, Lichtenstein M, Stella DL, Phal PM, et al. Four-Dimensional Computed Tomography: Clinical Impact for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2018;25:117–21.
39. Chazen JL, Gupta A, Dunning A, Phillips CD. Diagnostic accuracy of 4D-CT for parathyroid adenomas and hyperplasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:429–33.
40. Ginsburg M, Christoforidis GA, Zivin SP, Obara P, Wroblewski K, Angelos P, et al. Adenoma localization for recurrent or persistent primary hyperparathyroidism using dynamic four-dimensional CT and venous sampling. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:79–86.
41. Muscari F, Suc B, Msika S, Hay JM, Flamant Y, Fourtanier G, et al. Surgeon-dependent predictive factors for mortality after elective colorectal resection and immediate anastomosis for cancer or nonacute diverticular disease: multivariable analysis of 2,605 patients. *J Am Coll Surg* 2008;207:888–95.
42. Mahajan A, Starker LF, Ghita M, Udelsman R, Brink JA, Carling T. Parathyroid four-dimensional computed tomography: evaluation of radiation dose exposure during preoperative localization of parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2012;36:1335–9.
43. Stevens SK, Chang JM, Clark OH, Chang PJ, Higgins CB. Detection of abnormal parathyroid glands in postoperative patients with recurrent hyperparathyroidism: sensitivity of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:607–12.
44. Grayev AM, Gentry LR, Hartman MJ, Chen H, Perlman SB, Reeder SB. Presurgical localization of parathyroid adenomas with magnetic resonance imaging at 3.0 T: an adjunct method to supplement traditional imaging. *Ann Surg Oncol* 2012;19:981–9.
45. Argirò R, Diacinti D, Sacconi B, Iannarelli A, Diacinti D, Cipriani C, et al. Diagnostic accuracy of 3T magnetic resonance imaging in the preoperative localisation of parathyroid adenomas: comparison with ultrasound and 99mTc-sestamibi scans. *Eur Radiol* 2018 May 7 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00330-018-5437-8.
46. Nael K, Hur J, Bauer A, Khan R, Sepahdari A, Inampudi R, et al. Dynamic 4D MRI for Characterization of Parathyroid Adenomas: Multiparametric Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:2147–52.
47. Aschenbach R, Tuda S, Lamster E, Meyer A, Roediger H, Stier A, et al. Dynamic magnetic resonance angiography for localization of hyperfunctioning parathyroid glands in the reoperative neck. *Eur J Radiol* 2012;81:3371–7.



48. Kluijfhout WP, Venkatesh S, Beninato T, Vriens MR, Duh QY, Wilson DM, et al. Performance of magnetic resonance imaging in the evaluation of first-time and reoperative primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2016;160:747–54.
49. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:925–35.
50. Thanseer N, Bhadada SK, Sood A, Mittal BR, Behera A, Gola AKR, et al. Comparative Effectiveness of Ultrasonography, <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi, and <sup>18</sup>F-Fluorocholine PET/CT in Detecting Parathyroid Adenomas in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2017;42:e491–7.
51. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic L, Rettenbacher R, et al. <sup>18</sup>F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with <sup>99m</sup>Tc-MIBI or <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1762–71.
52. Araz M, Soydal Ç, Özkan E, Kir MK, İbiş E, Güllü S, et al. The efficacy of fluorine-18-choline PET/CT in comparison with <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT/CT in the localization of a hyperfunctioning parathyroid gland in primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun* 2018;39:989–94.
53. Amadou C, Bera G, Ezziane M, Chami L, Delbot T, Rouxel A, et al. <sup>18</sup>F-Fluorocholine PET/CT and Parathyroid 4D Computed Tomography for Primary Hyperparathyroidism: The Challenge of Reoperative Patients. *World J Surg* 2019 Jan 18, [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00268-019-04910-6.
54. Broos WAM, van der Zant FM, Knol RJJ, Wondergem M. Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review. *Nucl Med Commun* 2019;40:96–105.
55. Winters R, Friedlander P, Noureldine S, Ekaidi I, Moroz K, Kandil E. Preoperative parathyroid needle localization: a minimally invasive novel technique in reoperative settings. *Minim Invasive Surg*. 2011;2011:487076.
56. Gökçay Canpolat A, Şahin M, Ediboğlu E, Erdoğan MF, Güllü S, Demir Ö, et al. Diagnostic accuracy of parathyroid hormone levels in washout samples of suspicious parathyroid adenomas: A single-centre retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89:489–95.
57. Solorzano CC, Carneiro-Pla D. Minimizing cost and maximizing success in the preoperative localization strategy for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 2014;94:587–605.
58. Ito F, Sippel R, Lederman J, Chen H. The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing. *Ann Surg* 2007;245:959–63.
59. Carneiro-Pla D. Effectiveness of "office"-based, ultrasound-guided differential jugular venous sampling (DJVS) of parathormone in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146:1014–20.
60. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing in guiding patients with a negative sestamibi scan for minimally invasive parathyroidectomy—a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:827–35.
61. Alvarado R, Meyer-Rochow G, Sywak M, Delbridge L, Sidhu S. Bilateral internal jugular venous sampling for parathyroid hormone determination in patients with nonlocalizing primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2010;34:1299–303.
62. Mazeh H, Chen H. Intraoperative adjuncts for parathyroid surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6:245–53. [CrossRef]
63. Yamada T, Ikuno M, Shinjo Y, Hiroishi A, Matsushita S, Morimoto T, et al. Selective venous sampling for primary hyperparathyroidism: how to perform an examination and interpret the results with reference to thyroid vein anatomy. *Jpn J Radiol* 2017;35:409–16.
64. Ibraheem K, Toraih EA, Haddad AB, Farag M, Randolph GW, Kandil E. Selective parathyroid venous sampling in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2018;128:2662–7.
65. Ginsburg M, Christoforidis GA, Zivin SP, Obara P, Wroblewski K, Angelos P, et al. Adenoma localization for recurrent or persistent primary hyperparathyroidism using dynamic four-dimensional CT and venous sampling. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:79–86.
66. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, Doppman JL, Shawker T, Skarulis M, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 1996;224:308–20.