

Paratiroid adenomlarının preoperatif lokalizasyonunun saptanmasında paratiroid sintigrafisi ve minimal invaziv cerrahide gama prob kullanımı

Parathyroid scintigraphy in preoperative detection of parathyroid adenomas and use of gama probe in minimal invasive surgery

Reyhan Köroğlu¹, Mustafa Köroğlu²

¹İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Nükleer Tıp AD, Malatya, Türkiye

²Hizan Entegre İlçe Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bitlis, Hizan, Türkiye

ÖZET

Aşık ya da subklinik hiperparatiroidi klinikte en sık karşılaşılan endokrin bozukluklardan biridir. Paratiroid hormonun bir ya da daha fazla paratiroid bezindeki adenomdan aşırı salgılanması en sık görülen hiperparatiroidi nedenidir. Geleneksel yöntemle yapılan paratiroid cerrahisinde iki taraflı boyun eksplorasyonu yaklaşımı kullanılmakta iken minimal invaziv paratiroidektomide ^{99m}Tc-sestamibi paratiroid sintigrafisi ile preoperatif olarak lezyonun yeri tespit edilmektedir. Özellikle ektopik paratiroid glandından kaynaklanan lezyonlarda adenomun yerinin tespit edilmesinin önemi büyüktür. Minimal invaziv teknikte ameliyat kesisi küçük olmakta, diseksiyon minimal ölçülerde kalmakta, ameliyat sonrası ağrı daha az olmakta ve hastane yatışları daha kısa sürmektedir. Bu teknik ile yapılan operasyonlar konvansiyonel iki taraflı boyun eksplorasyonuna göre daha kolay, güvenli, düşük morbiditeye neden olan, kozmetik olarak daha iyi sonuçlar veren ve genel maliyeti düşüren sonuçlara sahiptir. Bu teknik, intraoperatif olarak kullanılan ve IV yoldan enjekte edilen ^{99m}Tc-MIBI gama prob ile sayılmasını baz alan nükleer tıp metodu ile başarılı bir biçimde desteklenmektedir. Bu makalede Güncel literatüre ait paratiroid adenomlarının preoperatif lokalizasyonunun tanınması ve minimal invaziv paratiroid cerrahisinde paratiroid sintigrafisi ve gama prob kullanımına ait bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. *Klin Deney Ar Derg 2011;2(2):238-43*

Anahtar kelimeler: Paratiroid adenom, minimal invaziv, cerrahi, paratiroid sintigrafisi, gama prob

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) parathormonun (PTH) bir ya da daha fazla sayıda büyümüş glanddan aşırı salgılanmasıdır.¹ 1970'lerde rutin olarak serum kalsiyumunun ölçülmeye başlanması neticesinde bu bozukluk en yaygın endokrin hastalıklardan biri

ABSTRACT

Clinical or subclinical hyperparathyroidism is one of the most common endocrine disorders. Excessive secretion of parathyroid hormone is most frequently caused by an adenoma of a parathyroid gland or glands. The conventional surgical approach is bilateral neck exploration, whereas minimally invasive parathyroidectomy has been made possible by the introduction of ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy for preoperative localization of parathyroid adenomas. Especially in ectopic localizations of parathyroid gland and its lesions preoperative localization have undeniable value. In minimally invasive technique the incision is small, dissection is minimal, postoperative pain is less, and hospital stay is shorter. Minimally invasive technique is easy, safe, with a low morbidity rate and has better cosmetic results lower overall cost than conventional bilateral neck exploration. In this technique greatly aided by intraoperative guidance with a gamma probe, based on in vivo radioactivity counting after administering ^{99m}Tc-MIBI. In present article, we reviewed actual literature on the preoperative localization of parathyroid adenomas and radioguided minimal invasive surgery. *J Clin Exp Invest 2011;2(2):238-43*

Key words: Parathyroid adenoma, minimal invasive, surgery, parathyroid scintigraphy, gamma probe

haline gelmiştir.² Son 40 yıl içinde ABD'de tahmini prevalansı binde 0,08'den (%18'i asemptomatik), binde 0,5'e çıkmıştır (%51'i asemptomatik).^{3,4} PHPT'nin Amerikalı 40 yaş üstü bayanlardaki prevalansı binde 2 gibi yüksek bir rakam iken aynı yaş grubunda erkeklerde binde 0,5 olduğu tahmin edilmektedir.⁵ Avrupa'daki PHPT'nin tüm prevalansı

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr.Reyhan Köroğlu

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Nükleer Tıp AD, Malatya, Türkiye Email: reyhankoroglu@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 09.07.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 10.08.2011

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

tahminen binde 3'tür. Bu oran 55-75 yaş arası bayan nüfusta binde 21'e çıkmaktadır.⁶ Asya kıtasındaki oranlara bakılacak olursa prevalans daha düşükmüş gibi durmaktadır. Ancak bu bölgenin ülkelerinde kanda rutin kalsiyum bakılmadığı da bir gerçektir.⁷

Klasik PHPT'de aşikar hiperkalsemi ve düşük fosfat seviyesi ile ilişkili tekrarlayan nefrolitiazis, bozulmuş kemik yapısı, derin güçsüzlük ve azalmış yaşam beklentisi vardır. Kanda kalsiyum düzeyi ölçmenin yaygınlaşması ile klinisyenler, son 10 yılda dünya çapında artan sayıda hiperparatiroidi vakasını, ve daha çok erken evrede teşhis etmişlerdir. Neticede ılımlı hiperkalsemisi olan (kan kalsiyum düzeyi 10,5 - 12,0 mg/dl arası) ve bununla birlikte normal ya da sınırda serum kalsiyum ve fosfat seviyesine sahip hastalar, daha hastalık semptomatik hale gelmeden ya da semptomlar silik iken tanınabilmektedir. Primer hiperparatiroidi genellikle iyi huylu bir hastalık olmakla birlikte hayatı tehdit edebilecek boyuta ulaşabilmektedir.

Teşhis edilen hiperparatiroidi vakaları arttıkça paratiroid cerrahisi de artmaktadır. Paratiroidektomi yapılan vakaların artması nedeniyle, paratiroidektomi sonrası uzun dönem komplikasyonlar da günümüzde artma eğilimindedir. Hastaların onda birinin daha hastalık başlangıç evrede iken cerrahiye gittiği düşünülmektedir.⁸ 1925 yılında ilk kez yapılan başarılı paratiroidektomi⁹ ile birlikte bilateral boyun eksplorasyonu PHPT'nin standart tedavisi haline gelmiştir.^{10,12} Bu cerrahi yaklaşım dört paratiroid glandının tümünün gözle değerlendirilmesi ve en büyük glandın çıkartılması ve bazen de diğer glandlardan biyopsi alınması ile operasyonun sonlandırılmasını içermektedir. Bu teknik tecrübeli bir endokrin cerrahinin ellerinde %95 başarılı sonuçlar veren ve oldukça da düşük morbiditeye sahip bir metottur.^{13,15}

Normal Paratiroid Bezi Anatomisi ve Paratiroid Adenomu

Genelde insanda 2 çift paratiroid bezi bulunur. Her biri yaklaşık 6 x 4 x 2mm ebatlarında ve ortalama 30 - 50mg ağırlığındadır. Otopsi serilerinde populasyonun %3'ünde 3, %84'ünde 4 bez bulunmakta iken %13'ünde 5 ve daha fazla sayıda paratiroid glandı bulunduğu tespit edilmiştir.¹⁶ Her ne kadar bu paratiroid glandları genellikle bildiğimiz lokalizasyonda olsa dahi çok nadiren timus içi, medistende, tiroid glandı içinde, karotid kılıfı içinde, trakea ardında ve

karotid arter bifurkasyon düzeyi gibi alanlarda ek-topik olarak da bulunabilmektedir.¹⁷ Alt paratiroid bezler timus ile beraber.³ brankiyal keseden kökenini almakta, göç sırasında timus ile beraber aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılmaktadır. Böylece tiroid alt kutbunun yakınında lokalize olmaktadır.

Alt paratiroid bezlerin bu embriyolojik inışı gerçekleşmez ise üst paratiroid bezleri gibi boynun üst kısmında yerleşebilir. Bazen ise inişe devam ederek mediastinum içinde yer alabilirler. Alt paratiroid bezleri üsttekilere göre daha geniş bir alanda bulunabileceğinden, cerrahi eksplorasyonu da daha zor olabilmektedir. Tüm paratiroid adenomları içerisinde ektopik yerleşimli olanların oranı %15-20'dir.⁸

Parathormon 84 aminoasit içeren tek zincirli 9500 Dalton moleküler ağırlığa sahip bir hormon olup ekstrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyum düzeyini kontrolden sorumludur. Sekrete edilen PTH başta karaciğer(%70) ve böbrek (%20) olmak üzere dokularda hızla metabolize olur. Bu nedenle sirkülasyondaki biyolojik yarılanma ömrü 2-3 dakikadır.¹⁸

PHPT'nin en sık nedeni soliter paratiroid adenomudur. Paratiroid adenomu sporadik hiperparatiroidi olgularında görülmektedir ve klasik olarak tek bez tutulumu vardır. Genellikle endokrin cerrahları ameliyat esnasında paratiroid adenomu büyüklük, şekil ve rengiyle değerlendirmektedirler. Ancak paratiroid ameliyatlarında cerrahın adenomu tanımasının zorluğu önemli bir konudur. Zira histopatolojik olarak bile adenom/hiperplazi ayrımının yapılamadığı durumlarla karşılaşmaktadır. Paratiroid hiperplazisi multipl bez tutulumunu ifade etmekte olup familial hiperparatiroidi ve multipl endokrin neoplazisi (MEN) ile ilişkilidir. Adenom/hiperplazi ayrımında kullanılan henüz iyi tespit edilmiş kriterler bulunmamaktadır. Paratiroid adenomları ile hiperplastik glandın histopatogenezindeki güncel kanıtlar henüz açık değildir.¹⁹

Preoperatif Görüntüleme ve Minimal İnvaziv Teknik

Preoperatif görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi ile paratiroid adenomunu dar bir alanda arayan ve çıkartmaya yönelik bir teknik olan minimal invazivite devri başlamış oldu. Çalışmalar PHPT hastalarının tek bir adenoma sahip olanlarında tek gland rezeksiyonu ile vakaların %85-90'ının başarılı bir biçimde

tedavi edildiklerini rapor etmektedir.^{8,19} Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) ve paratiroid Sintigrafisi'nin yüksek spesifite ve sensitivitesi ile preoperatif olarak lezyonu saptamadaki başarı artmıştır. USG ile paratiroid adenomunun saptanmasının sensitivitesi ortalama %70 ile %80 arasında kabul edilmektedir.^{20,21} Ancak, ılımlı büyümüş paratiroid glandını saptama başarısı yayınlarda büyük farklılık göstermektedir (%30-%90)²². BT ile retrotrakeal, retroözefageal ve mediastinal yerleşimli paratiroid adenomları USG'den daha başarılı bir biçimde saptanabilmesine karşın omuz hizasından düşük seviyeli alt boyun lokalizasyonunda ve tiroid bezi içerisine gömülü glandlardaki adenomları saptamada yetersiz kalmaktadır.^{23,24} Özellikle mediastinal yerleşim gibi ektopik paratiroid glandlarından kaynaklanan adenomları tespit için BT ve MR son derece önemli topografik bilgiler vermekte ve cerrahi planlanan bölgenin anatomisini göstermektedir.⁸ MR ile görüntülemeye büyümüş glandlar T1 görüntülerde orta şiddette rezonans gösterirler. Buna karşın T2 görüntülerde ve proton dansitesi imajları daha diyagnostiktir.

PHPT'ye neden olan tek gland adenomlarını saptamada, paratiroid sintigrafisi ile yapılan tarama ile %85-95 doğrulukta sonuçlar alınması bu tekniğin başarısını göstermektedir.^{25,29} Minimal invaziv cerrahide hastanın başarılı rezeksiyon sonrası serum kalsiyum düzeylerinin normale gelmesi yanında mortalitenin olmaması, düşük rekürrens oranları ve gözle görülür maliyet kazancı da elde edilmektedir. Cerrahi tedavinin başarısı lezyon içeren glandın preoperatif lokalizasyonunun tespiti ve anormal bezin normal dokulardan ayırt edilmesindeki başarıya bağlıdır. Bu bağlamda artmış sensitivite ile paratiroid glandının görüntülenmesi cerrahın glandı belirli bir alanda araması rehberliğinde bulunur. Bu teknik ile lokal anestezi uygulanarak ayaktan paratiroid cerrahisi yapılmasının önü açılmıştır.

Minimal invaziv teknikte lezyon olduğu düşünülen alana yönelik kesi yapılır ve o gland cerrahi olarak çıkartılır. Bu yolla yapılan ameliyatta cerrah hiperfonksiyone glandı çıkardığını umar. Bu konu ile ilgili ilk kullanılan destekleyici tekniklerden birisi hızlı PTH assay metodu olmuştur.^{30,31} PTH ölçümü kullanışlıdır çünkü yalnızca paratiroid bezinde üretilmekte ve yarılanma ömrünün kısalığı nedeniyle 5 dakikadan daha kısa sürede dolaşımdan temizlenmektedir. Ayrıca bir glandın otonomi kaza-

arak hiperfonksiyon göstermesi diğer glandlardaki PTH'nin supresyonuna neden olmaktadır. Dahası hiperfonksiyon gösteren glandın çıkartılması diğer glandlardaki fonksiyonun hızla normale dönmesini de sağlamaktadır.³²

99mTc-MIBI Paratiroid Sintigrafisi

99mTc-MIBI, mitokondriyal membranın elektriksel aktivitesine göre hücre içinde birikmektedir.³³ İntravenöz yoldan enjekte edilen 99mTc-MIBI tüm vücuda kan akımı vasıtası ile dağılmakta ve lipofilik özelliği sayesinde hücre içlerine girmektedir. Enjeksiyon yoluyla kana verildikten sonra gayet iyi bir kanlanmaya sahip olan paratiroid bezinde de bu madde fazla miktarda akümüle olur.³⁴ Ek olarak eğer glandda adenom var ise hücrelerin mitokondri sayısı artmış olduğundan sestamibi çok daha uzun süre hücre içerisinde kalmaktadır.³⁵

Paratiroid sintigrafisi, yaklaşık 600 MBq 99mTc-MIBI intravenöz enjeksiyonunu takiben çekilir.³⁶ Anterior çekimle enjeksiyondan 15-20 dk sonra erken ve 2-4 saat sonra geç faz olmak üzere çift faz görüntüler elde edilir. Tiroid bezinde mitokondriyal aktivite hızı ile ilişkilendirilen nedenlerden ötürü sestamibi daha erken temizlenmekte (wash out), paratiroid adenomunda ise uzun süre kalmaya devam etmektedir ancak paratiroid sintigrafisiyle genellikle 500mg'dan daha büyük adenomların tespit edilebildiği düşünülmektedir.³⁷

Günümüzde gelişen yarı iletken teknolojisi sayesinde elde taşınabilir ve operasyon esnasında kullanılabilen portable gama probalar üretilmiştir. Bu cihazlar sayesinde ameliyat sırasında paratiroid nodülünü tespit edebilecek taramalar yapılabilmektedir. Martinez ve ark.³⁸ ektopik mediastinal paratiroid adenomları ve multipl hiperplastik paratiroid glandları olan 3 çocukta radyoizotop rehberliğinde paratiroidektomi yapılmasının avantajlarından 1995'te bahsetmişler. Norman ve ark.^{39,40} belirgin biçimde pozitif 99mTc-MIBI tarama sonuçlarına sahip sporadik PHPT vakalarında görüntülemeye elde ettikleri verileri kullanarak sintigrafi rehberliğinde (radioguided) paratiroidektomi tekniğini geliştirmeye başladılar. Murphy ve Norman radioguided paratiroidektomi yapılmış 345 hastaya ait 1290 doku örneğini içeren spesmenleri içeren bir çalışma yapmışlar. Lenf nodları, normal paratiroid glandları ve yağ dokusu hiçbir zaman zemin aktivitenin %2,2'sinden fazla 99mTc-MIBI tutulumu göstermezken tiroid ve hiperplastik paratiroidler sırası

ile %5,5 ve %7,5 düzeyinde radyoaktivite tutulumu gösterdiği ve bunun hiçbir zaman %16'dan fazla olmadığı raporlanmış. Buna karşın paratiroid adenomları zemin aktivitenin ortalama %59'unu tutmaktadır. Paratiroid adenomlarında tutulan 99mTc-MIBI, zemin aktivitenin %18 ile %136 arasında olduğu bildirilmiş. Eksize edilmiş adenomun zemin aktivitenin %20'sinden fazla aktivitede olması durumunda bunun soliter paratiroid adenomu olduğu düşünülür. Buna %20 kuralı denmektedir. Bu sayede glandlardan frozen alınması ve hızlı PTH ölçümü gerekliliği ortadan kalkmaktadır.^{39,40} McGreal ve ark. %20 kuralını uygulayarak bir çalışma yapmış ve kuralı destekler nitelikte sonuçlar almıştır.⁴¹ Vakalara verilmesi gereken optimum dozun ne olması gerektiği de ayrı bir araştırma konusudur. You ve ark. azaltılmış dozlarda 99mTc-MIBI ile çalışmış ve benzer sonuçlar almıştır. Bu çalışmada hastaların bir kısmı preoperatif 1,5 saat önce 25 mCi standart doz 99mTc-MIBI'ye bir kısmı ise 1 saat önce 5 mCi düşük doz almaya randomize edilmiş ve %20 kuralı standart doz alanların %96'sında düşük doz alanların ise %98'inde desteklenmiştir.⁴² Preoperatif paratiroid sintigrafisi vakaların genel olarak %70-80'inde paratiroid adenomunun yerini bildirmekte iken operasyon esnasında gama prob kullanımının (radioguided paratiroidektomi) daha başarılı sonuçlar verdiğine dair Chen ve arkadaşları'nın preoperatif sintigrafisi negatif olan hastalarla yapmış oldukları bir çalışmada sintigrafi sonuçları negatif ya da pozitif olsun tüm vakalarda gama probun paratiroid adenomunu yakalamada başarılı olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma portable gama probun operasyon esnasında kullanımının potansiyel faydaları konusunda oldukça faydalı bilgiler vermiştir.⁴³ Pitt ve ark. önceden boyun bölgesinden operasyon geçirmiş 138 hiperparatiroidi vakasını değerlendirmişler ve radioguided paratiroidektomiye %96 vakada başarılı bulmuşlardır.⁴⁴ Benzer sonuçlar Norman ve ark. yaptığı çalışmalar ile doğrulanmıştır.⁴⁵ Görüldüğü gibi gama prob daha önce opere olmuş ve anatomisi bozulmuş vakalarda ve daha önce PHPT edeniyle opere olmuş ancak başarısız olunan durumlarda da yüz güldürücü sonuçlar vermektedir.

SONUÇ

Bilateral boyun eksplorasyonu veya minimal invaziv teknik PHPT cerrahisinde seçilebilecek iki yoldur.^{46,47} 99mTc-MIBI görüntüleme yöntemi gü-

nümüzde hangi hastaya hangi metodu kullanarak operasyon yapılacağını tayin eden önemli bir argüman haline gelmiştir. PHPT vakalarına operasyon esnasında yardımcı olmak üzere pek çok teknik geliştirilmiştir. Bunlar rekürren laringeal sinir monitörizasyonu, operasyon esnasında hızlı PTH düzeyi bakılması, radioguided tekniktir. Bu tekniklerin bilateral boyun eksplorasyonuna vereceği faydalar açık değildir. Paratiroid adenomunun yerini tespit için kullanılan diğer görüntüleme metodları da istenen sonucu verememektedir. Örneğin ultrasonografi ucuz ve noninvaziv olmasına karşın başarısı operatörün tecrübesine ileri derecede bağlıdır. Üstelik ektopik paratiroid adenomlarını göstermedeki başarısı da oldukça düşüktür. Bu bakımdan paratiroid adenomunu yakalama başarısı büyük farklılık arz etmektedir.²² Ancak, paratiroid adenomu ile tiroid nodülü arasında ayırım yapmak için kullanılan USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi klinisyene yardımcı olmaktadır.⁴⁸

Radioguided minimal invaziv teknik ile yapılan operasyonun başarılı sonuçlar verdiğini pek çok çalışma göstermiştir.^{14,49,50} Ameliyat sırasında paratiroid adenomunun lokalizasyonunu kolaylaştıran radioguided teknik cerrahe büyük avantajlar sağlamaktadır. Bu avantajlar eksizyon öncesi in vivo gama prob ile paratiroid adenomlarından yapılan radyoaktivite ölçümünün, lokalizasyonun belirlenmesi olduğu kadar, eksize edilen adenomdan gama proba yapılan radyoaktivite ölçümü ile onaylanmasını da kapsar. Bu avantajlar sayesinde alışılmadık yerleşimde bulunan ektopik paratiroid dokusunun yeri tespit edilebilmektedir. Buna superior mediasten gibi major paratiroid ektopileri de dahildir.⁵¹ 99mTc-MIBI intravenöz yolla verilen radyoaktivite dozu erişkinlerde 185-925MBq (5-25 mCi), ancak genellikle önerilen doz 740 MBq (20 mCi)'dir. Radyonüklid hem paratiroid dokusu hem de fonksiyone tiroid dokusunda tutulmakta ancak genelde normal tiroid dokusundan temizlenmesi, anormal paratiroid dokusundaki temizlenmesinden daha hızlı olmaktadır. Hiperplazik paratiroid bezinden 99mTc-MIBI atılımı, adenomunkinden daha hızlıdır. Tiroid adenomu ve karsinomu paratiroid sintigrafisinde yanlış pozitifliklere neden olabilir.³⁷

İntraoperatif gama prob ile cerrahi tedavi uygulanan paratiroid adenomlu hastalarda hem daha küçük bir cerrahi eksplorasyon yapılır hem de adenoma daha kolay ulaşılması sağlanabilir.³⁷ Türkiye

Nükleer Tıp Derneđinin hazırladığı kılavuza göre ameliyat gününün sabahı 99mTc-MIBI sintigrafisi ile adenomun preoperatif olarak lokalize edilmesi ve 99mTc-MIBI enjeksiyonundan sonra.¹ 5-3 saat içerisinde cerrahi girişim uygulanması önerilmektedir.³⁷ Adenom dokusunda artmış 99mTc-MIBI tutulumuna bağlı olarak artan radyoaktivite düzeyi gama prob yardımı ile operasyon esnasında tespit edilir. Adenomun  ıkarılmasından öncesi ve sonrası alınan kanlarda hızlı intraoperatif intakt PTH  l m  ile parathormon düzeyleri saptanır. Kan PTH düzeyi operasyon sonrası operasyon öncesine göre %50 oranında azalıyorsa, adenomun başarılı bir şekilde çıkarıldığına karar verilir.^{30,31}

KAYNAKLAR

1. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1(4):237-45.
2. Sywak MS, Robinson BG, Clifton-Bligh P, et al. Increase in presentations and procedure rates for hyperparathyroidism in Northern Sydney and New South Wales. *Med J Aust* 2002;177(5):246-249.
3. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980;302(4):189-93.
4. Clark OH, Siperstein AE. The hypercalcemic syndrome. In: Friesen SR, Thompson NW, eds. *Surgical Endocrinology Clinical Syndromes*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1990:311-339.
5. Melton LJ 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 2002;17(suppl 2):N12-N17.
6. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002;17(suppl 2):N18-N23.
7. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities—New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med* 2000;45(2):158-165.
8. Mariani G, G lec SA, Rubello D. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003;44(9):1443-1458.
9. Appleton JL. The hypertrophy of the submaxillary gland in the albino rat, following parathyroidectomy. *Am J Pathol* 1925;1(2):217-23.
10. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s: choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 1992;215(4):301-7.
11. Auguste LJ, Attie JN, Schnaap D. Initial failure of surgical exploration in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1990;160(4):333-6.
12. van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J Surg* 1991;15(6):688-92.
13. Chen H, Zeiger MA, Gordon TA, Udelsman R. Parathyroidectomy in Maryland: effects of an endocrine center. *Surgery* 1996;120(6):948-52.
14. Chen H, Mack E, Starling JR. Radioguided parathyroidectomy is equally effective for both adenomatous and hyperplastic glands. *Ann Surg* 2003;238(3):332-7.
15. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235(5):665-70.
16. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95(1):14-21.
17. Numano M, Tominaga Y, Uchida K, Orihara A, Tanaka Y, Takagi H. Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998;22(10):1098-102.
18. Bringhurst FR, Stern AM, Yotts M, Mizrahi N, Segre GV, Potts JT Jr. Peripheral metabolism of parathyroid hormone in vivo: influence of alterations in calcium availability and parathyroid status. *J Endocrinol* 1989;122(1):237-45.
19. Russell CF, Edis AJ. Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. *Br J Surg* 1982;69(5):244-7.
20. Ammori BJ, Madan M, Gopichandran TD, et al. Ultrasound guided unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism: is it worthwhile? *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80(6):433-7.
21. Geatti O, Shapiro B, Orsolon PG, Proto G, Guerra UP, Antonucci F, et al. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium 99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasound and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1994;21(1):17-23.
22. Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B. Clinical role of 99mTcO4/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 2001;28(9):1351-9.
23. Koong HN, Choong LH, Soo KC. The role of preoperative localisation techniques in surgery for hyperparathyroidism. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27(2):192-5.
24. Levin KE, Clark OH. Localization of parathyroid glands. *Annu Rev Med* 1988;39(1):29-40.
25. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, et al. Advantages of SPECT in technetium-99 m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 1996;37(11):1773-8.
26. Carty SE, Worsley MJ, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997;122(8):1107-16.
27. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Gomez I, Lind P. Technetium-99m-tetrofosmin parathyroid imaging: results with double-phase study and SPECT in primary and secondary hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 1997;32(8):459-65.
28. Neumann DR, Esselstyn CB Jr, Go RT, Wong CO, Rice TW, Obuchowsky NA. Comparison of double-phase 99mTc-sestamibi with 123I-99mTc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *AJR* 1997;169(6):1671-4.

29. Francis IS, Loney EL, Buscombe JR, Thakrar DS, Berger L, Hilson AJW. Technetium-99m-sestamibi dual-phase SPECT imaging: concordance with ultrasound. *Nucl Med Commun* 1999;20(4):487-8.
30. Irvin GL 3rd. American Association of Endocrine Surgeons presidential address: Chasin' hormones. *Surgery* 1999;126(6):993-7.
31. Irvin GL 3rd, Carneiro DM. Rapid parathyroid hormone assay guided exploration. *Oper Tech Gen Surg* 1999;1(1):18-27.
32. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg* 1991;162(4):299-302.
33. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990;82(5):1826-38.
34. Harioka T, Odori T, Kohno S, et al. CT evaluation of parathyroid tumor. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1984;44(7):948-55.
35. Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser R, Gal R. 99mTc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med* 2001;28(10):209-13.
36. 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.
37. Varoglu E et al. Turkish Society of Nuclear Medicine Endocrinology and Radionuclide Treatment Task Group Guideline for Parathyroid Scintigraphy *Turk J Nucl Med* 2001;3(Supp 10):23-9.
38. Martinez DA, King DR, Romshe C, Lozano RA, Morris JD, O'Dorisio MS, et al. Intraoperative identification of parathyroid gland pathology: a new approach. *J Pediatr Surg* 1995;30(9):1306-9.
39. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997;122(6):998-1003.
40. Murphy C, Norman J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 1999;126(6):1023-8.
41. McGreal G, Winter DC, Sookhai S, et al. Minimally invasive, radioguided surgery for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):856-60.
42. You CJ, Zapas JL. Diminished dose minimally invasive radioguided parathyroidectomy: a case for radioguidance. *Am Surg* 2007;73(7):669-72.
43. Chen H, Sippel SR, Schaefer S. The Effectiveness of radioguided parathyroidectomy in patients with negative Technetium Tc 99m-Sestamibi scans. *Arch Surg* 2009;144(7):643-8.
44. Pitt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, Chen H. Radioguided parathyroidectomy for hyperparathyroidism in the reoperative neck. *Surgery* 2009;146(4):592-8.
45. Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery* 1998;124(6):1088-93.
46. Burkey SH, Snyder WH III, Nwariaku F, Watumull L, Mathews D. Directed parathyroidectomy: feasibility and performance in 100 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2003;138(6):604-9.
47. Chen H, Pruhs Z, Starling JR, Mack E. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2005;138(4):583-90.
48. Beierwaltes WH. Endocrine imaging: parathyroid, adrenal cortex and medulla, and other endocrine tumors—Part 2. *J Nucl Med* 1991;32(8):1627-39.
49. Rubella D, Mariani G, Pelizzo MR; Italian Study Group of Radioguided Surgery and ImmunoScintigraphy. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy on a group of primary hyperparathyroid patients: refinement of preoperative imaging and intraoperative procedure. *Nuklearmedizin* 2007;46(3):85-92.
50. Chen H. Radioguided Parathyroid surgery. *Adv Surg* 2004;38(4):377-92.
51. Weigel TL, Murphy J, Kabbani L, Ibele A, Chen H. Radioguided thoracoscopic mediastinal parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormone testing. *Ann Thorac Surg* 2005;80(4):1262-5.