

# Primer Hiperparatiroidi: Klinik ve Biyokimyasal Bulguların Güncel Durumu

Mehmet Uludağ<sup>1</sup>, Nurcihan Aygün<sup>1</sup>

## ÖZET:

### Primer Hiperparatiroidi: Klinik ve biyokimyasal bulguların güncel durumu

Primer hiperparatiroidizm (pHPT) en sık 3. endokrin hastalıktır ve ayakta hastalarda hiperkalseminin en sık sebebidir. Geçmişte hastaların çoğu belirgin pHPT semptom ve bulguları ile başvuruydular. Otomatik kan analizörlerinin gelişmesi ve yaygın kullanılması ile günümüzde hastaların büyük bölümü diğer nedenlerle yapılan rutin biyokimyasal testlerle teşhis edilmektedir. Hastaların çoğunluğu minimal semptomatik veya asemptomatiktir. pHPT'nin klinik prezentasyonu, asemptomatik hastalıktan renal ve iskelet komplikasyonlarının gözleendiği semptomatik hastalığa kadar değişir. Hafif pHPT terimi 30 yıldır birçok farklı durum için kullanılmıştır. Hafif pHPT terimi net olarak, güncellenen uluslararası kılavuzlara göre cerrahi endikasyonu olmayan asemptomatik hastaları belirtmek için tanımlanmıştır. Normokalsemik pHPT ilk olarak 2008'de asemptomatik pHPT'nin tedavisi ile ilgili düzenlenen 3. uluslararası çalışmada resmen kabul edilmiştir. Normokalsemik pHPT klasik hiperkalsemik pHPT'nin bir varyantıdır. Normokalsemik pHPT paratiroid hormon (PTH) artışına neden olabilecek sekonder bir sebep olmaksızın, normal iyonize ve total kalsiyum (Ca) düzeyleri ile birlikte yüksek PTH düzeyi ile karakterizedir. pHPT biyokimyasal olarak klasik pHPT (hem Ca hem PTH yüksek), nonklasik (normohormonal veya nonsuprese) pHPT (yüksek Ca, normal PTH), normokalsemik pHPT (normal Ca, yüksek PTH) olarak prezente olabilir. pHPT'nin tek küratif tedavisi cerrahidir. Paratiroidektomi bütün semptomatik hastalarda endikedir. Asemptomatik pHPT'nin tedavisi ile ilgili 4. uluslararası çalıştay 2013'te yapıldı. pHPT'nin cerrahi endikasyonları yaş, Ca düzeyi, iskelet ve böbrek bulgularına göre belirlenir. Bazı asemptomatik hastalarda cerrahi zorunlu değildir. Diğer yandan, paratiroidektomi için cerrahi kriterleri olmayan bu hastalarda bile cerrahi daima bir seçenektir. Çünkü cerrahi, pHPT'nin tek kesin tedavisidir. Normokalsemik pHPT'li hastaların optimal tedavi stratejisi halen ortaya koyulamamıştır. Bu konunun deneyimli uzmanları Ca düzeyi normal devam etse bile osteoporoz, fraktür, böbrek taşı gibi pHPT komplikasyonlarının varlığında veya bunların ortaya çıkmasında cerrahi önermektedirler. Tanı anında komplikasyonsuz hastalar hastalık ilerlemesi için takip edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Asemptomatik primer hiperparatiroidizm, hafif primer hiperparatiroidizm, nonklasik primer hiperparatiroidizm, normokalsemik primer hiperparatiroidizm, primer hiperparatiroidizm, semptomatik primer hiperparatiroidizm

## ABSTRACT:

### Primary hyperparathyroidism: Current situation in the clinical and biochemical presentation

Primary hyperparathyroidism (pHPT) is the third most common endocrine disease and the most common cause of outpatient hypercalcemia. Historically, most patients presented with overt symptoms and signs of pHPT. With the advent and widespread use of automated blood analyzers, currently the majority of patients are diagnosed through routine biochemical laboratory testing done for other aims. The majority of patients are minimally symptomatic or asymptomatic. The clinical presentation of pHPT varies from asymptomatic disease to classic symptomatic disease in which renal and/or skeletal complications are observed. The term "mild pHPT" has been interpreted in many different ways over the past 30 years. Mild pHPT was clearly defined as a disease in asymptomatic patients who do not meet surgical criteria set out by the updated International Guidelines. Normocalcemic pHPT was first defined formally at the time of the "Third International Workshop on the Management of Asymptomatic pHPT" in 2008. Normocalcemic pHPT, a variant of the traditional hypercalcemic presentation of pHPT, is characterized by consistently elevated PTH concentrations with normal total and ionized serum calcium (Ca) concentration in the absence of secondary causes for elevated PTH concentrations. Primary hyperparathyroidism may present as classic pHPT (in which both Ca and PTH are high), nonclassic (normohormonal or nonsuprese) pHPT (in which Ca is high and PTH is normal), normocalcemic pHPT (in which Ca is normal and PTH is high) biochemically. The only curative therapy for pHPT is parathyroidectomy. Parathyroidectomy is clearly indicated in all symptomatic patients. "Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic pHPT" had been performed in 2013. Surgical indications for pHPT are determined according to the age, Ca level, skeletal and renal findings. In some patients with asymptomatic disease, surgery is not mandatory. On the other hand, even in these patients who don't meet any criteria for parathyroidectomy, surgery is always an option because it is the only exact treatment for pHPT. The optimal treatment strategy for patients with normocalcemic pHPT has not yet been proved. Experts advise that patients be referred for parathyroidectomy if they have or progress complications of pHPT such as osteoporosis, fragility fractures or kidney stones, even if normocalcemia continues. Patients without complications at the time of diagnosis could be monitored for disease progression.

**Keywords:** Asymptomatic primary hyperparathyroidism, mild primary hyperparathyroidism, nonclassic primary hyperparathyroidism, normocalcemic primary hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, symptomatic primary hyperparathyroidism

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(3):171-80



Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail: drmuludag@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 24 Temmuz 2016 / July 24, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance: 24 Temmuz 2016 / July 24, 2016

## GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (pHPT), parathormonun (PTH) aşırı salınımı ile karakterize olan, kalsiyum (Ca) metabolizmasının regülasyonunda bozukluk ile sonuçlanan endokrin bir hastalıktır. Paratiroid bezlerin keşfi, morfolojisi ve hastalıklarının tarihsel süreci son 125 yılı kapsamaktadır. PubMed arama motorunda paratiroid, hiperparatiroidizm ve primer hiperparatiroidizm ile ilgili arama yapıldığında, yaklaşık olarak sırasıyla 55000, 28000 ve 10000 sonuç elde edilmiştir.

## TARİHÇE

Paratiroid bezler, memelilerde son keşfedilen organlardır. 1850 yılında, Sir Richard Owen paratiroid bezlerini, Londra Zooloji Derneği tarafından sağlanan bir Hint Gergedanı'nın otopsisinde belirledi (1). Otuz yıl sonra, Upsala'dan İsveçli bir tıp öğrencisi Ivor Sandstrom ilk kez insanda, fonksiyonları bilinmemesine rağmen kaba anatomik ve mikroskopik özellikleriyle paratiroid bezleri tanımlamış ve 'glandulae parathyroidea' olarak adlandırmıştır (2). Paratiroid bezlerin tanımlanması zor olan fonksiyonunun, bezlerin anatomik keşfinden önce, ilk defa Anton Wölfler tarafından 1879 yılında, C.A. Theodor Billroth'un opere ettiği ve postoperatif tetani gelişen bir hastada değerlendirilmiş olması dikkat çekicidir (3). Parisli Fizyolojist Eugene Gley, 1891 yılında, köpeklerde selektif paratiroidektomi uygulandıktan sonra paratiroid bezlerin kaybının tetaniye yol açtığını fark etti (4). Bununla birlikte, gözlemleri paratiroid bezleri ile Ca homeostazı arasındaki yakın ilişkiyi tanımlayamadı (4). Max Askanazy, 1903 yılında, von Recklinghausen tarafından tanımlanan bir kemik hastalığı olan osteitis fibroza sistika ile ilişkili soliter paratiroid tümörlerini fark etti (5). Jacob Erdheim, 1906 yılında, kemik hastalığı olan birkaç hastada kompensatuar olduğu sonucuna vardığı büyümüş paratiroid bezlerini buldu (6). Paratiroidler, Ca ve tetaninin çeşitli tipleri arasındaki bu bağlantı, 1909 yılında, köpeklerde klinik tetaniyi paratiroid ekstresi ya da ekzojen Ca uygulaması ile düzelden, W. G. MacCallum ve Carl Voegtlin tarafından gösterilmiştir (7). Ayrıca, 1909 yılında Ca

ölçümü mümkün hale geldi (8). Friedrich Schlagenhauer, 1915 yılında, tek paratiroid tümörlerinin osteomalazili 2 hastada kemik hastalığının primer nedeni olduğunu öne sürdü ve bu şekildeki tümörlerin Von Recklinghausen kemik hastalığı olan benzer hastalarda cerrahi olarak çıkarılmasını önerdi (9). Paratiroid bezlerinin fonksiyonunu aydınlatmak, teşhis ve tedavisini hızlandırmak için; Faribault Minnesota'dan genel cerrah Adolph Hanson ve Kanadalı biyokimyacı James Collip, sırasıyla 1923 ve 1925 yıllarında ayrı olarak tetani, hipoparatiroidizm ve osteoporozu tedavi etmek için paratiroid ekstresi saflaştırdılar (10,11). İlk başarılı paratiroidektomi (konvansiyonel bilateral eksplorasyon) 1925 yılında, Viena Avusturya'dan Felix Mandl tarafından, ilerlemiş osteitis fibroza sistikaya sekonder şiddetli kemik ağrısı olan 38 yaşındaki bir erkeğe hastaya uygulandı. Hastanın hastalıkla ilişkili şiddetli semptomları, operasyondan sonra düzeldi. İlk ameliyat başarılıydı ve o zamanda, hiperparatiroidizmin tedavisi için olan pratik dogmayı değiştirdi (12). Hasta, reküren hiperparatiroidizm ya da böbrek yetmezliğinden ölmeden önce 7 yıl daha yaşadı (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk paratiroidektomi 1926 yılında, EJ Lewis Chicago Cook County Hastanesi'nde, multipl reoperasyon gerektiren paratiroid karsinomlu 29 yaşındaki bir kadın hastaya uygulandı (12). Birkaç ay sonra, hiperparatiroidizmin geniş kapsamlı tedavisi, Oliver Cope ve diğerleri tarafından Boston ve New York'da 7 kez opere edilen ünlü gemi kaptanı Charles Martell aracılığıyla öğrenilecekti (12). Sonuç olarak, Martell'in medias-tinel ektopik paratiroid adenomuna sahip olduğu, Edward Churchill tarafından, Massachusetts General Hastanesi'nde bulundu. Bununla birlikte, Kaptan Martell laringeal spazm, renal kalküllere bağlı komplikasyonlar ve üreteral obstrüksiyon sonucunda 6 hafta sonra öldü (8,12). Amerika Birleşik Devletleri'nde hiperparatiroidi nedeni ile ilk başarılı paratiroidektomi, 1928 yılında, St Louis' de Barnes Hastanesi'nde, Dr. Isaac Olch tarafından Elva Dawkins'in soliter büyümüş paratiroid bezinin eksizyonu ile gerçekleştirildi (13,14). Hastada postoperatif olarak hayatı tehdit edici tetani gelişti. Bununla birlikte, iyileşerek birçok yıl yaşadı ve ömrü boyunca kalsiyum destek tedavisine ihtiyaç

duydu (8). Dawkins'in postoperatif tedavisi ile ilgilenen bu enstitünün klinisyenleri, sonrasında 1929'da yayınlanan bir makalede 'hiperparatiroidi' terimini, kas güçsüzlüğü kadar kemik bulguları, renal kalküller, yüksek serum kalsiyumu ve idrarla yüksek kalsiyum atılımı ile ilişkisini açıklayarak tanımlayacaklardı (14). O zamandan beri, pHPT'nin identifikasyon, teşhis ve tedavisi; gelişmiş laboratuvar testleri, preoperatif doğru lokalizasyon ve daha az invaziv cerrahi prosedürler nedeniyle evrim geçirmiştir.

Collip, 1925 yılında, PTH'yı ticari olarak elverişli hale getirmek için çalıştı (11). Solomon Berson and Rosalyn Yalow, 1963 yılında, PTH için radyoimmün test geliştirdiler (15). Eric Weiss and Janet Canterbury, hormonun C-terminalini ve molekülün orta kısmını ölçen bir radyoimmün test geliştirdiler (16). Samuel Nussbaum ve arkadaşları, 1987 yılında, intakt PTH'yı ölçmek için yüksek sensitiviteli 2 yönlü immünoradyometrik antikor testi (IRMA) geliştirdiler (17). Aynı yıl, Richard Brown ve arkadaşları, hiperparatiroidili ve malign hiperkalsemili hastalar arasında ayırım yapma spesifitesine sahip olan ve intakt PTH'nin 5 dakikalık yarı ömrünü gösteren, 2 yönlü immünokemilüminometrik (ICMA) test ile dolaşımdaki intakt (1-84) PTH'nin ölçümünü yaptıklarını bildirdiler (18). Irvin, 1990 yılında, hipersekresyon yapan paratiroid bezinin çıkarıldığını doğrulamak için, IRMA'yı kullanarak intraoperatif PTH seviyelerini ölçtü (19). İntakt PTH testi, ikinci kuşak PTH testleri olarak adlandırıldı. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi aydınlatma profilinde (HPLC) karakterize edildiğinde; intakt 1-84 PTH'yı ölçtükleri gibi intakt PTH'ya benzeyen 7-84 N-terminal-uçlu PTH peptid parçasını da ölçtükleri gösterilmiştir (20). 1998 yılında, iki yeni test olan; Scantibodies Laboratuvarı, Anonim Şirketi (Santee, CA) tarafından üretilen siklaz active edici PTH (CA-PTH) immünoradyometrik test ve Nichols Tanı Enstitüsü (San Clemente, CA) tarafından üretilen Nichols Advantage kemilüminesans bio-intakt PTH (bio-iPTH) testi üçüncü kuşak testler olarak adlandırılmış ve ticarileştirilmiştir. Bu testler, N-terminal-uçlu parçalar ile çapraz reaksiyon vermezler (21,22).

1960'ların ortasında çok kanallı oto analizörün

gelişimi, serum kalsiyum seviyelerinin hızlı ve ucuz bir şekilde ölçülmesini kolaylaştırdı. 1970 yılında, pratikte serum Ca ölçümü yaygın hale geldiğinden, hastaların birçoğu insidental olarak saptanan hiperkalsemi ile tanı aldı (23).

## ETYOLOJİ VE İNSİDANS

pHPT üçüncü en sık endokrin hastalık olup ayakta hiperkalseminin en sık nedenidir (13). PHPT'nin günümüzdeki prevalansı, nüfusun yaklaşık olarak %0.25'i ile %0.66'sı arasındadır. Kadınlar, erkeklerden 3:1 oranı ile daha fazla etkilenmiştir. İnsidans yaşla artar ve 50 yaşından sonra dramatik olarak yükselir. Ek olarak, pHPT'nin ABD'deki prevalansı 1995 ile 2010 yılları arasında üçe katlanmıştır (24). Tarihsel olarak birçok hasta, pHPT'nin aşikar semptom ve bulgularıyla prezente olmuştur. Otomatik kan analizörlerinin icadı ve yaygın kullanımı ile, günümüzde çoğunluğu minimal semptomatik ya da asemptomatik olan birçok hastaya diğer amaçlarla yapılan rutin kan testleri aracılığıyla tanı koyulabilmektedir. Günümüzde pHPT için tek küratif tedavi cerrahidir, fakat pHPTli tüm hastalara cerrahi gerekip gerekmediği halen net değildir. Bu nedenle, asemptomatik pHPT tedavisindeki araştırma ve tartışmalar üzerinde uzlaşma sağlamak için 1990, 2002, 2008, and 2013 yıllarında ardışık çalıştaylar düzenlendi (23). Teşhis oranındaki artışın sonucu olarak, hastaların klinik prezentasyonu ile birlikte biyokimyasal prezentasyonu da değişti ve pHPT hakkında yeni kavramlar ortaya çıktı. Bu çalışmanın amacı; pHPTli hastaların biyokimyasal ve klinik prezentasyonlarını, pHPT hakkındaki yeni kavramları ve tedavisi ile ilişkili son durumu değerlendirmektir.

## PATOLOJİ

Olguların çoğu sporadik olup, yaklaşık %5'i aileseldir. Nedenleri; olguların %80-85'inde tek paratiroid adenomu, %4-5'inde çift adenom, %10-15'i çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azı paratiroid kanserini içerir (13). pHPT komponenti ile birlikte olan ailesel sendromlar; multipl endokrin neoplazi (MEN) I, MEN IIA, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendro-

mu ve şiddetli neonatal pHPT'dir. PHPT'nin prevalansı ve klinik özellikleri, çeşitli kalıtsal sendromlar için farklılık gösterir (13).

## KLİNİK PREZENTASYONU

Primer hiperparatiroidinin klinik prezentasyonu, asemptomatik hastalıktan renal ve/veya iskelet sistemi komplikasyonlarının görüldüğü klasik semptomatik hastalığa kadar çeşitlilik gösterir (Tablo-1). pHPT'li hastalar önceden uzun süren hastalığa bağlı; nefrolitiazis, osteitis fibrosa sistika, brown tümörleri, band keratopati, ağrılı kemikler, abdominal gurultu, psişik yakınmalar, aşırı yorgunluk, miyopati ve kas atrofisi gibi klinik bulgularla prezente olurdu (8,13). Son 40 yılda, pHPT'nin prezentasyonunda değişiklik oluştu. Günümüzde hastaların çoğu, tanı anında pHPT ile ilişkili klasik semptom ya da bulgulara sahip değildir ve sıklıkla insidental bulgularla saptanır. Asemptomatik pHPT, %72.7 ile %95 aralığındaki prevalansı ile modern batı toplumlarında, pHPT'nin baskın fenotipi olmuştur (25,26). Asemptomatik pHPT, hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili spesifik semptom ya da bulguların yokluğu olarak tanımlanan HPT'dir (27) (Tablo-1).

Asemptomatik pHPT'li hastalar, altta yatan pHPT ile ilişkili vertebra fraktürleri, renal kalkülleri ve/veya belirsiz nöropsikiyatrik ya da nöromusküler semptomları taşıyabilecekleri gibi tamamen asemptomatik olmayabilirler (25,28,29). Uygun bir şekilde değerlendirildiğinde, hastalar %80'e varan oranda depresyon, yorgunluk ve letarji gibi nonspesifik semptomlarla prezente olur ve bu hastalar sıklıkla asemptomatik olarak düşünülür (30).

Vignalli ve ark. (25), x-ray absorpsiyometri vertebral fraktür (VF) oranlarını pHPT'li 150 kadın ile eşleştirilmiş 300 sağlıklı kontrol grubunda değerlendirdiler. Vertebral fraktürlerin, pHPT'li grupta (%24.6) kontrol grubuna (%4) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve asemptomatik hastalarla (%21.1) karşılaştırıldığında semptomatik hastalarda (%34.1) daha sık olduğunu buldular. Asemptomatik hastalar arasında fraktür oranı, paratiroidektomi kriterlerine sahip olanlarda (%28.1) olmayanlara (%11.1) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında, fraktür oranı cerrahi kriterleri olan asemptomatik ve semptomatik hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.0001$ ), fakat cerrahi kriteri olmayan asemptomatik hastalarda fark anlamlı değildi ( $p=0.06$ ). Cipriani ve ark. (28), 2009 ile 2013 yılları arasında tek bir merkezde prospektif bir çalışma uyguladılar ve pHPT'li 140 hastada noninvaziv görüntüleme yöntemleri ile renal kalkül ve vertebra fraktür prevalansını değerlendirdiler. Tüm hastaların %55'inin ultrasonda renal kalküllere, %62.9'unun herhangi bir bölgede T-skoru ile osteoporoz ve %35.1'inin x-ray ile vertebral fraktürlere sahip olduğunu buldular. Semptomatik hastalarda (%78) asemptomatiklere (%35.5) göre daha fazla renal kalkül saptanmışken, semptomatik ve asemptomatik hastalar arasında vertebra fraktürler ve dansitometrik osteoporoz insidansında farklılık yoktu (vertebra fraktürleri, %34.4 vs 34.7; DXA ile osteoporoz, %59.4 vs 65.8). Temelde asemptomatik olarak sınıflandırılan ve DXA ile osteoporozu olmayan hastaların %22'sinin, renal kalkül ve/veya vertebra fraktürüne sahip olduğu bulundu. Bu sonuçlar; asemptomatik pHPT'nin tedavisi üzerine yapılan 4. uluslararası çalışmada asemptomatik pHPT'deki sessiz kemik ve kalkül hastalığının saptanmasında daha proaktif bir yaklaşım takınılması gerektiği önerilerini desteklemektedir.

## "Hafif" pHPT

"Hafif pHPT" terimi, son 30 yıl boyunca birçok farklı şekilde yorumlanmıştır. Bununla birlikte, literatür varolan kesin bir tanıma sahip değildir ve asemptomatik hastalık ya da kalsiyum ve/veya PTH seviyelerinin normalin üzerinde olduğu fakat hafifçe yükseldiği bir hastalık olarak tanımlandığı birçok örnek içermektedir (31). Literatür "hafif" ve asemptomatik HPT arasındaki ayrımı ortaya koymakta yetersizdir. Hafif ve asemptomatik pHPT sıklıkla birbirleri yerine kullanılan terimlerdir. 2011 yılında, spesifik bir tanımlama sağlanamamasına rağmen Bollerslev ve ark. (32) hafif pHPT'nin hiperkalsemik semptomlar ya da kemik, renal hastalık olmaksızın stabil hiperkalsemiye neden olan PTH fazlalığı ile karakterize tıbbi bir durum olduğunu öne sürdüler.



**Tablo-1: pHPT'nin klinik prezentasyonları ve tanımları**

Terimler	Tanım
Semptomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ya da PTH fazlalığı ile birlikte kemik, renal, gastrointestinal ya da nöromusküler bozuklukları içeren klinik semptom ve bulgularla prezente olurlar.
Aseptomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ve/veya PTH fazlalığı ile prezente olmalarına rağmen, hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili klinik semptom ve bulgular yoktur.
Normokalsemik pHPT	Yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin yokluğunda, sürekli yüksek PTH ile normal total ve iyonize serum kalsiyum konsantrasyonları ile karakterizedir.
Hafif pHPT	Güncellenmiş uluslararası kılavuzlar tarafından düzenlenen cerrahi kriterleri karşılamayan aseptomatik hastaların hastalığıdır.

Kisaltmalar: pHPT: primer hiperparatiroidizm, PTH: paratiroid hormon

Aseptomatik pHPTli hastaların cerrahisi ve cerrahi uygulanmayacak olanların izlemi için kılavuz en son 2014 yılında yayınlandı (33). Bununla birlikte, bu kılavuzda "hafif" pHPT profili belirli bir biçimde tanımlanmadı. Günümüzde, aseptomatik pHPTli hastaların yaklaşık yarısında cerrahi endikasyonlar bulunmamaktadır. Bu hastaların klinik profili, hafif hiperkalsemi (albumine bağlı serum kalsiyumunun normal üst limitten 1mg/dl daha düşük olması) ve klasik hedef organlarla ilişkisinin olmaması ile karakterize edilmiştir. Son zamanlarda, İtalyan Endokrin Derneği'nin "hafif" pHPT'nin klinik tedavisi üzerine olan konsensus kararları yayınlandı (34). Bu consensus kararlarında, "hafif" pHPT ilk kez, güncellenmiş uluslararası kılavuzlar tarafından düzenlenen cerrahi kriterleri taşımayan aseptomatik hastaların hastalığı olarak net ve açık şekilde tanımlanmıştır (33) (Tablo-1). Kılavuzlarda, cerrahi kriterleri taşımayan aseptomatik pHPT'nin prevalansı hakkında kesin bilgi mevcut değildir. Bugüne kadar güncellenmiş bir bilgi hala yokken, 1996 yılında cerrahi kriterleri karşılamayan aseptomatik pHPTli hastaların oranı Silverberg ve Bilezikian (35) tarafından %50 olarak belirtilmişti. Castellano ve ark. (36), serilerindeki hafif pHPT'yi, İtalyan Endokrin Derneği konsensusunda savunulan kriterlere göre değerlendirdiler. Hafif pHPTli hastalar cerrahi kriterleri karşılayan aseptomatik pHPT'li hastalar ile D vitamini ve BMD açısından benzerliğe sahipken; hafif pHPT'li hastaların daha düşük total ve iyonize kalsiyum, üriner kalsiyum ve PTH seviyelerine sahip olduklarını buldular. Hafif pHPT oranı, aseptomatik hastaların %20'si ve tüm pHPT'li grubun %10 kadardı (36). Hafif pHPT'nin hastalığın daha az aktif bir formu olduğunu öne sürdüler.

### Normokalsemik pHPT

Normokalsemik pHPT kavramı ilk olarak 50 yıl önce kullanıldı, fakat PTH'nin ölçümündeki zorluklar nedeniyle tartışmalı sayıldı. Son 10 yılda, ABD'de PTH testlerinin mevcudiyeti ve yaygın kullanımı ile bu durum artarak saptanmaya başlandı (37). Normokalsemik pHPT, 2008 yılında aseptomatik pHPT'nin tedavisi hakkındaki üçüncü uluslararası seminerde resmi olarak tanındı (39). pHPT'nin geleneksel hiperkalsemik prezentasyonunun bir varyantı olan normokalsemik pHPT, yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin yokluğunda, sürekli yüksek PTH ile normal total ve iyonize serum kalsiyum konsantrasyonları ile karakterizedir (38,39) (Tablo-1).

Aseptomatik pHPT'nin tedavisi hakkındaki dördüncü uluslararası çalıştıydaki uzman heyeti, normokalsemik pHPT'nin tanısının, birkaç nadir durumda normal serum total ve iyonize kalsiyum seviyeleri ile HPT'yi doğrulamak için 3-6 aylık bir periyot boyunca birbirini takip eden en az iki ölçümde normal değerlerin üzerinde PTH seviyelerini içermesi gerektiğini önerdiler. Bu nedenle, normal total serum kalsiyumlu fakat yüksek iyonize kalsiyum ve PTH'lı hastalar normokalsemik pHPT'li sayılmayacaklardı (38). Normal kalsiyum konsantrasyonları ile birlikte sekonder ya da kompensatuar PTH yüksekliği ile ilişkili D vitamini yetersizliği, PTH'yı yükselttiği bilinen ilaçlar (tiazidler, bifosfonat, denosumab ve lityum), hiperkalsiüri, gizli malabsorpsiyon sendromları gibi bozuklukların dışlanması da önemlidir (39,40). Böylece aseptomatik pHPT hakkındaki son konferans tutanakları, hasta heterojenitesini azaltma çabası içinde normokalsemik pHPT'nin

**Tablo-2: pHPT'nin biyokimyasal prezentasyonu**

pHPT	Ca	PTH
Klasik pHPT	Yüksek	Yüksek
Normokalsemik pHPT	Normal	Yüksek
Nonklasik pHPT (Normohormonal or nonsüprese)	Yüksek	Normal

Kisaltmalar: pHPT: primer hiperparatiroidizm, PTH: paratiroid hormon, Ca: kalsiyum

tanısını koymak için gerekli kriterleri açıkça tasarlanmaktadır ve bunların gelecekteki araştırmalara uyarlanmaları gerekmektedir. Toplum bazlı çalışma sayısı son derece azdır. Bu hastalığın prevalansı %0.4 ile 3.1 arasında olabildiği bildirilmesine rağmen, belirsizdir (40). Mevcut bilgiler, pHPT'nin bu tipinin, hastalar normokalsemik olsalar da, semptomatik pHPT'nin nefrolitiazis ve osteoporozu içeren komplikasyonlarıyla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Normokalsemik pHPT'nin klasik ve nonklasik hedef organlar üzerindeki etkisi ve epidemiyolojisi ile ilgili birçok cevaplanmamış soru varlığını sürdürmektedir. Küçük örneklem büyüklüklerine ek olarak; bugüne kadar yönetilen çalışmalardan kesin sonuçlar çıkarmadaki zorluk, olgu identifikasyonudur (39).

## TANI

PHPT'den şüphelenildiğinde ya da hiperkalsemi belirlendiğinde, biyokimyasal doğrulama gereklidir. Hiperkalseminin ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Hiperkalseminin hospitalize hastalarda en yaygın nedeni malignensi iken, ayaktan hastalardaki en yaygın nedeni pHPT olarak devam etmektedir (41). pHPT tanısı; böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği, intestinal emilim anormallikleri ve renal kaçış sendromu gibi sekonder HPT'nin yaygın nedenleri dışlanarak, yüksek serum kalsiyum seviyesine eşlik eden uygunsuz intakt PTH yüksekliği ile doğrulanır (23). Malignensiye bağlı hiperkalsemili hastalar, önceden tanımlanmış ilerlemiş hastalıkla ilişkili tipik semptomlara sahiptirler. Biyokimyasal olarak malignitede PTH seviyeleri genellikle baskılanmıştır. PTH ölçümü için üçüncü kuşak immünoyometrik testler, pHPT ile malignensi hiperkalseminin birbirinden ayırt edilmesini sağlamıştır. Tümörün kendisinden gerçek PTH'nin ektoptik sekresyonunu, çok nadir olarak bildirilmiştir. Malignite ile iliş-

kili hiperkalsemi, en yaygın olarak çeşitli tipteki tümörler tarafından salınan paratiroid hormon ilişkili peptid nedeniyle oluşur ve PTH için olan immün testlerle saptanmaz (41).

pHPT'den şüphelenildiğinde yapılması gereken ilk standart biyokimyasal panel; serum total ve iyonize kalsiyumu (hipoalbuminemik hastalar, borderline hastalar), PTH, fosfor, kreatinin, albumin, 25-OH vitamin D (nonklasik prezentasyon ya da şüpheli D vitamini yetersizliği) ve 24 saatlik idrar kalsiyum ekskresyonunu (familial hipokalsiürik hiperkalsemi düşündürülen aile öyküsü için) içerir (8).

Tanı konması sıklıkla basit olmasına rağmen, biyokimyasal değerlendirme karmaşık bir tablo ortaya koyabilir. Biyokimyasal olarak öngörülemez tipler, pHPT'nin tanı oranının artması sonucunda ortaya çıktı. Bununla birlikte, pHPT normal serum PTH ve/veya Ca seviyeleriyle de prezente olabilir (Tablo-2). Son kılavuz, pHPT tanısının koyulmasında; iyonize Ca ölçümünün yaygın olarak mevcut olmayışı nedeni ile, iyonize Ca'ü değil total Ca'nın kullanılması gerektiğini önerir (40). Normokalsemik pHPT'den şüpheleniliyorsa, tanı albumine bağlı normal total ve iyonize Ca konsantrasyonları ile doğrulanmalıdır (37,40). Histolojik olarak doğrulanan pHPTli hastaların %24'üne varan oranı, normal total serum kalsiyumuna fakat yüksek iyonize kalsiyum seviyesine sahipti (42,43). Ek olarak, iyonize Ca şüpheli pHPTli hipoalbuminemik hastalarda (örneğin siroz ve nefrotik sendromlu hastalar) tanısız olabilir. İyonize Ca, özellikle pHPTli hastalarda, albumine göre düzeltilmiş total Ca'ya göre gerçek Ca durumunu daha doğru bir şekilde yansıtan serum Ca'sının biyoaktif serbest fraksiyonunu ölçer (42).

Klasik pHPT, yüksek serum kalsiyumu ve PTH seviyeleri ile tanımlanır (Tablo-2). Hiperkalsemili ya da referans aralığın üst sınırına yakın Ca seviyeleri

**Tablo-3: 2013 Asemptomatik pHPT'li hastalarda cerrahi için 2013 önerileri**

Ölçüm	Cerrahi Endikasyon <sup>a,b</sup>
Yaş	<50 yaş
Serum Ca (normalin üst sınırı)	>1 mg/dL (>0.25 mmol/L) normalin üst sınırının üzerinde
İskelet	A. DXA ile BMD: T-skoru < -2.5; lomber omurga, total kalça, femur boynu ya da distal 1/3 radius <sup>p</sup> B. X-ray, BT, MRG, ya da VFA'da vertebra fraktürü
Renal	A. Kreatinin klirensi <60 cc/dk B. 24-h idrar kalsiyumu >400 mg/d (>10 mmol/d) ve biyokimyasal taş risk analizi <sup>c</sup> ile yükselmiş taş riski C. X-ray, ultrason ya da BT ile nefrolitiazis ya da nefrokalsinozis varlığı

Kısaltmalar: BT: bilgisayarlı tomografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, VFA: vertebral fraktür değerlendirme, BMD: kemik mineral yoğunluğu, DXA: dual enerjili X-ray absorpsiyometri. Hastalara, paratiroid cerrahisinin tavsiye edilebilmesi için bu kriterlerden sadece bir tanesini karşılamaları gerekmektedir. Birden fazlasını karşılamalarına gerek yoktur.

<sup>a</sup>Cerrahi ayrıca medikal izlemi istenmediği ya da mümkün olmadığı ve cerrahiye tercih eden hastalarda, herhangi bir kriterin karşılanmadığı durumlarda, medikal kontrendikasyon olmadığı sürece endikedir.

<sup>b</sup>Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği'nin (ISCD) belirttiği duruma uyumlu olarak, premenopozal kadınlarda ve 50 yaşından genç erkeklerde T-skoru yerine Z-skorunun kullanılması önerilmektedir.

<sup>c</sup>Birçok klinisyen, öncelikle 24-saatlik idrar kalsiyum ekskresyonunu alacaktır. Eğer belirgin hiperkalsiüri mevcutsa (>400 mg/d (>10 mmol/d)), birçok ticari laboratuvarında mevcut olan üriner biyokimyasal taş riski profili aracılığıyla kalsiyum içeren taş riskinin ileri kantıları araştırılmalıdır. Yüksek kalsiyum içeren taş riski ve belirgin hiperkalsiüriyi gösteren anormal bulguların varlığında, cerrahi için öneri oluşturan bir kriterdir.

**Tablo-4: Paratiroid cerrahisi geçirmeyecek olan asemptomatik pHPT'li hastaların izlemi için 2013 kriterleri**

Ölçüm	Sıklık
Serum Ca	Yıllık
İskelet	Eğer klinik olarak endike ise (örneğin yükseklik kaybı, sırt ağrısı), her 1-2 yıl (3 bölge) <sup>a</sup> x-ray ya da omurganın VFA'sı
Renal	eGFR, yıllık; serum kreatinin, yıllık. Eğer renal kalkülden şüpheleniliyor ise, 24-h biyokimyasal taş profili, x-ray, ultrason ya da BT ile renal görüntüleme.

Kısaltmalar: eGFR, tahmini glomeruler filtrasyon oranı, VFA, vertebra fraktür değerlendirme, BT: bilgisayarlı tomografi.

<sup>a</sup>Bu öneri, klinik durum uygun ise daha sık izlem gereksinimi kadar ülkeye spesifik önerileri içerir.

olan hastalarda, normal PTH seviyeleri pHPT'yi dışlamaz. Yüksek Ca seviyesine rağmen uygunsuz olarak normal (baskılanmamış) PTH seviyesi, hala hiperkalsemiye karşı olan uygunsuz negatif inhibisyon cevabının göstergesidir ve nonklasik pHPT tanısını doğrular. Nonklasik pHPT basitçe; yüksek serum Ca'sı, fakat uygunsuz olarak normal PTH (PTH 21-65 pg/mL) ile prezente olan pHPT'yi tanımlar (44) (Tablo-2). Yeh ve arkadaşları (45), 3.5 milyon insanı içeren ırk olarak karışık bir popülasyonda, pHPT'nin insidans ve prevalansını incelemek için tanımlayıcı bir çalışma uyguladılar. Kronik hiperkalsemili 15,234 hasta, yüksek ya da uygunsuzca normal PTH seviyeleriyle tanımlanan 13,327 (%87) pHPT'li hasta tespit ettiler ve nonklasik pHPT'li hasta sayısı neredeyse klasik pHPT'li hasta sayısına eşitti (45). Bununla birlikte, klinik serilerde nonklasik pHPT oranı daha düşüktür (%9) (45). Wu ve Yeh (44), nonklasik pHPT'li hastaların düzenli olarak takip edilmediğini, seyrek olarak kemik yoğunluk ölçümüne girdiklerini ve nadir olarak cerrahiye refere edildiklerini, bunun da tanının konmasında kaçak ve gecikmeye yol açtığını ifade etmektedirler.

## TEDAVİ

Hastaların tedavileri klinik prezentasyonlarına göre düzenlenebilir.

### Semptomatik pHPT

pHPT'nin tek küratif tedavisi paratiroidektomidir. Paratiroidektomi, hastalığın önemli semptomlarına (renal ve kemik bulgular) sahip hastalar gibi semptomatik olan tüm hastalarda açık olarak endikedir. Bununla birlikte komorbiditeler, cerrahi kontrendikasyonlar ya da önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle klinisyenleri tarafından paratiroidektomi önerilmeyen semptomatik pHPT'li hastaların medikal olarak tedavisi düşünülebilir. Ek olarak, paratiroidektomiyi reddeden hastaların medikal tedavisi düşünülebilir.

### Asemptomatik pHPT

Asemptomatik pHPT'nin tedavisi hakkındaki Dördüncü Uluslararası çalıştay 2013 yılında yapı-

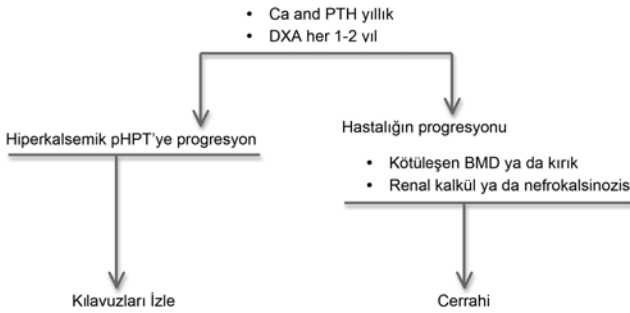
**Tablo-5: Asemptomatik pHPT'li Hastaların İzlemi sırasında Paratiroidektomi için Endikasyonlar**

Ölçüm	Sıklık
Serum Ca	Yıllık
İskelet	Eğer klinik olarak endike ise (örneğin yükseklik kaybı, sırt ağrısı), her 1-2 yıl (3 bölge) <sup>a</sup> x-ray ya da omurganın VFA'sı
Renal	eGFR, yıllık; serum kreatinin, yıllık. Eğer renal kalkülden şüpheleniliyor ise, 24-h biyokimyasal taş profili, x-ray, ultrason ya da BT ile renal görüntüleme.

Kisaltmalar: eGFR, tahmini glomeruler filtrasyon oranı, VFA, vertebra fraktür değerlendirme, BT: bilgisayarlı tomografi.  
<sup>a</sup>Bu öneri, klinik durum uygun ise daha sık izlem gereksinimi kadar ülkeye spesifik önerileri içerir.

**Tablo-6: Normokalsemik pHPT'li hastalarda cerrahi ya da izlem**

Normokalsemik pHPT		Tedavi
Semptomatik		Cerrahi
Asemptomatik	Güncellenmiş uluslararası ilkelerle düzenlenen cerrahi kriterleri karşılayan hastalar (osteoporoz, kırılabilirliğin artışı ile ilişkili fraktürleri ya da renal taşlar)	Cerrahi
	Güncellenmiş uluslararası ilkelerle düzenlenen cerrahi kriterleri karşılamayan hastalar	Takip (Şekil-1)



**Şekil-1: Normokalsemik pHPT'li hastaların izlemi**

di. Kılavuzlar 2014 yılında yayınlandı. Tablo-3'de kılavuzun cerrahi yaklaşım önerileri, Tablo-4'de paratiroid cerrahisi geçirmeyecek hastalar için izleme önerileri sunulmaktadır (33). Asemptomatik pHPT'li hastaların izlemi sırasında paratiroidektomi endikasyonları Tablo-5'de sunulmuştur (33). Asemptomatik hastalıklı bazı hastalarda, cerrahi zorunlu değildir. Öte yandan, paratiroidektomi kriterlerini karşılamayan bu hastalarda bile cerrahi her zaman bir seçenektir, çünkü pHPT'nin tek kesin tedavisidir (33). Paratiroidektomi nefrolitiazis riskini azaltır ve kemik mineral yoğunluğunu artırır (47-49). Cerrahinin bu yararı cerrahi kriterleri taşımayan fakat hastanın kendi belirttiği veya ortaya koyulmuş nörokognitif semptomları olan hastalarda daha az kesindir (50). Bazı prospektif çalışmalar, pHPT'nin cerrahi tedavinin; hangi hastaların semptomatik iyileşme deneyimleyeceğini öngörmek mümkün olmaması-

na rağmen, hastaların bir alt grubunda semptomatik iyileşmeyle sonuçlandığını göstermiştir (51,52). Revize edilen kılavuzlar geçmiş kılavuzlara göre daha sıklıkla paratiroidektomiye önermeye yönelmişe benziyor olmalarına rağmen, cerrahi kriterleri taşımayan asemptomatik hastalar en azından yıllık periyotlar ile güvenle izlenebilirler. Bu hastalar gözlenir (Tablo-4). Asemptomatik pHPT'li hastaların medikal tedavisi, cerrahi kriterleri taşıyan fakat komorbiditeler, cerrahi kontrendikasyonlar ya da önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle klinisyenleri tarafından paratiroidektomi önerilmeyen asemptomatik pHPT'li hastalarda düşünülebilir. Ek olarak, medikal tedavi cerrahi reddeden hastalarda düşünülebilir (47). Bununla birlikte, birçok yazar cerrahi tedavinin, minimal perioperatif riske sahip ve yeterli yaşam beklentisine sahip asemptomatik pHPT'li tüm hastalarda kronolojik yaştan bağımsız olarak düşünülmesi gerektiğine inanır (44).

### Normokalsemik pHPT

Normokalsemik pHPT, pHPT'nin geleneksel hiperkalsemik prezentasyonunun bir varyantıdır. Normokalsemik pHPT'li hastaların optimal tedavi stratejisi henüz ortaya konmamıştır. Normokalsemik pHPT için tedavi ve izlem önerilerinden, ilk defa asemptomatik pHPT tedavisi için olan 2013 kılavuzunda bahsedilmiştir (33). Uzmanlar, normokalsemi



devam etse bile eğer hastalar osteoporoz, kırılmalı-ğın artmasına bağlı fraktürler ya da renal kalküller gibi pHPT'nin progresyon bulgularına ya da kötüleşen komplikasyonlarına sahipse, cerrahiye referedilmelerini tavsiye etmektedirler (33) (Tablo-6). Tanı anında komplikasyonsuz hastalar, hastalık progresyonu için izlenebilirler (Şekil-1).

## SONUÇ

Primer hiperparatiroidi (pHPT) ayaktan hiperkalseminin en yaygın nedenidir ve pHPTli hasta-

ların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Hafif pHPT, güncellenmiş uluslararası kılavuzlar tarafından düzenlenen cerrahi kriterleri karşılamayan asemptomatik hastaların hastalığı olarak tanımlanmıştır. pHPT'nin geleneksel hiperkalsemik prezentasyonunun bir varyantı olan normokalsemik pHPT, normal total ve iyonize serum kalsiyumu ve sürekli yüksek PTH konsantrasyonları ile karakterizedir. PHPT'li olguların neredeyse yarısının nonklasik pHPT'li iken, yaklaşık diğer yarısı klasik pHPT'lidir. pHPT için tek küratif tedavi paratiroidektomidir.

## KAYNAKLAR

- Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros (*Rh. Unicornis*, L). *Tran Zool Soc Lon* 1862; 4: 31-58.
- Sandstrom IV. On new gland in man and several mammals. English translation of "Glandulae Parathyreoidea," with biographical notes by Professor J August Hammar [Carl M. Seipel]. *Bull Ins Hist Med* 1938; 6: 179-222.
- Weis N. Ueber Tetanie. *Sammi Klin Votr*, 189. *Inn Med* 1881; 63: 1675-704 [in German].
- Gley ME. Sur les fonctions du corps thyroide. *C S Seances Soc Biol Fil* 1891; 43: 8413 [in French].
- Askanazy M. Ueber ostitis deformans ohne osteoides Gewebe. *Arb Pathol Inst Tubingen (Leipzig)* 1904; 4: 398-422 [in German].
- Erdheim J. Tetania parathyreoopriva. *Mitt Grenzgeb Med Chir* 1906; 16: 632-744 [in German].
- Maccallum WG, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J Exp Med* 1909; 11: 118-51. [CrossRef]
- Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid, and adrenal. In: Brunicaudi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2015. pp.1522-96.
- Schlagenhauser F. Zwei fälle von parathyroideatumoren. *Wien Klin Wochenschr* 1915; 28: 1362 [in German].
- Hanson AM. An elementary chemical study of the parathyroid glands of cattle. *Mil surgeon* 1923; 52: 280-4.
- Colip JP. Extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the levels of blood calcium. *J Biol Chem* 1925; 63: 395-438.
- Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 1205-25. [CrossRef]
- Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 417-32. [CrossRef]
- Barr DP, Bulger HA, Dixon H. Hyperparathyroidism. *JAMA* 1929; 92: 951-2. [CrossRef]
- Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1963; 49: 613-7. [CrossRef]
- Reiss E, Canterbury JM. A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968; 128: 501-4. [CrossRef]
- Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987; 33: 1364-7.
- Brown RC, Aston JP, Weeks I, Woodhead JS. Circulating intact parathyroid hormone measured by a two-site immunochemiluminometric assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65: 407-14. [CrossRef]
- Irvin GL 3<sup>rd</sup>. American Association of Endocrine Surgeons. Presidential address: chasin' hormones. *Surgery* 1999; 126: 993-7. [CrossRef]
- Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, et al. A non (1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44: 805-9.
- John M, Goodman W, Gao P, Cantor T, Salusky I, Jüppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implication for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4287-90. [CrossRef]
- Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John M, Rao S, Schmidt-Gayk H, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 605-14. [CrossRef]
- Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer* 2014; 120: 3602-16. [CrossRef]
- Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1122-9. [CrossRef]
- Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2306-12. [CrossRef]
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 171-7. [CrossRef]

27. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-9. **[CrossRef]**
28. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1309-15. **[CrossRef]**
29. Grant P, Velusamy A. What is the best way of assessing neurocognitive dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 49-55. **[CrossRef]**
30. Bilezikian JP, Potts JT Jr. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions--bridging the past with the future. *J Bone Miner Res* 2002;17 Suppl 2: N57-67.
31. Applewhite MK, Schneider DF. Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. *Oncologist* 2014; 19: 919-29. **[CrossRef]**
32. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 851-64. **[CrossRef]**
33. 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. **[CrossRef]**
34. Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, Corbetta S, Faggiano A, Gianotti L, et al. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 577-93. **[CrossRef]**
35. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2036-40.
36. Castellano E, Tassone F, Attanasio R, Gianotti L, Pellegrino M, Borretta G. Mild primary hyperparathyroidism as defined in the Italian Society of Endocrinology's Consensus Statement: prevalence and clinical features. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 349-54. **[CrossRef]**
37. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22: 413-21. **[CrossRef]**
38. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-50. **[CrossRef]**
39. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 33-9. **[CrossRef]**
40. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3570-9. **[CrossRef]**
41. Pellitteri PK. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 389-97. **[CrossRef]**
42. Ong GS, Wlsh JP, Stuckey BG, Brown SJ, Rossi E, Ng JL, et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3138-45. **[CrossRef]**
43. Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, Stuckey BG, Kermod DG, Kent GN. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria. *Aust N Z J Med* 1998; 28: 173-8.
44. Wu JX, Yeh MW. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Diagnostic pitfalls and surgical Intervention. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 77-90. **[CrossRef]**
45. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1122-9. **[CrossRef]**
46. Bergenfelz A, Lindblom P, Lindergård B, Valdemarsson S, Westerdahl J. Preoperative normal level of parathyroid hormone signifies an early and mild form of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003; 27: 481-5. **[CrossRef]**
47. Dy BM, Grant CS, Wermers RA, Keams AE, Huebner M, Harmsen WS, et al. Changes in bone mineral density after surgical intervention for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2012; 152: 1051-8. **[CrossRef]**
48. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1687-92. **[CrossRef]**
49. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Endocrinol Metab* 2007; 92: 3114-21. **[CrossRef]**
50. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3595-606. **[CrossRef]**
51. Pasiëka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998; 22: 513-8. **[CrossRef]**
52. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Thomas DC, Udelsman R, et al. The effects of serum calcium band parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011; 253: 131-7. **[CrossRef]**