

PRİMER HİPERPARATİROİDİZM: KLİNİK ÖZELLİKLERİ, LABORATUVAR VE TEDAVİ SONUÇLARI

Hakkı KAHRAMAN*, Alp BOZBORA**, Ferihan ARAL*, Neşe ÖZBEY*,
Adil AZEZLİ*, Yusuf ORHAN*, Selçuk ÖZARMAĞAN**, Senay MOLVALILAR*,
Ergin SENCER*

ÖZET

Bu çalışmada, 1988-1998 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, 28'i kadın (%75.7), 9'u erkek (%24.3) olmak üzere toplam 37 primer hiperparatiroidizm'li hasta incelendi. Hastaların yaş ortalaması 52.97±9.61 (yaş aralığı 30-69) yıl idi. Hastaların çoğunda (%64.9) kemik ağrısı ve yürüme güçlüğü yakınması vardı. On bir hastada (%29.7) hipertansiyon saptandı. Bir hastada (%2.7) serum kalsiyum düzeyi normal sınırlar içindeydi. Radyolojik incelemede 18 hastada (%48.6) osteopeni, 6 hastada (%16.3) subperiosteal rezorpsiyon, 8 hastada (%21.6) kemik kisti, 5 hastada (%13.5) Brown tümörü, 4 hastada (%10.8) kraniumda tuzbiber görünümü, 5 hastada (%13.5) patolojik kırık görüldü. Dokuz hastada (%24.3) nefrolitiazis tespit edildi. Otuz iki hasta (%86.5) ameliyat edildi, 2 hasta (%5.4) ameliyatı kabul etmedi, 3 hastaya da (%8.1) takip önerildi. Ameliyat edilen hastaların 3'ünde (%9.7) operasyon sonrası serum kalsiyum düzeyi normale dönmedi. Bunların ikisinde tetkikler sonucunda ektopik paratiroid bezi bulundu ve yeni bir cerrahi girişimle bez çıkarıldıktan sonra kalsiyum düzeyi normale döndü. Üçüncü hastada ise adenomun yeri araştırılmadı. Bir hastada ameliyat esnasında paratiroid adenomu bulunamadı, ancak ameliyat sonrası kalsiyum düzeyi normalin altına inmişti ve histopatolojik incelemede tiroid içinde paratiroid adenomu saptandı. Histopatolojik incelemede 26 hastada (%81.2) adenom, 3 hastada (%9.4) hiperplazi, 2 hastada (%6.3) paratiroid karsinomu tespit edildi, 1 hastada ise paratiroid dokusuna rastlanmadı. Adenomu olan 3 hastada ve hiperplazi olan 1 hastada olmak üzere toplam 4 hastada (%12.5) birlikte tiroid kanseri saptandı. Bunlardan 2'si papiller, diğer 2'si ise mikropapiller tiroid kanseri idi. Ameliyat edilen hastaların 1'inde (%3.1) ameliyat yerinde büyük bir hematoma oluştu, bu hasta ikinci defa ameliyat edildi ve hematoma boşaltıldı. Sekiz hastada (%25) geçici, 8 hastada da (%25) kalıcı hiperparatiroidizm meydana geldi.

SUMMARY

Primary hyperparathyroidism: Clinical features, laboratory results and outcome. We studied 37 patients with PHPT admitted to Istanbul University Hospital between 1988-1998 years. Patients ranged in age from 30 to 69 years (mean 52.97 years), and included 28 women and 9 men. Most patients had bone pain and weakness. Hypertension was detected in 11 (29.7) patient. Although preoperative serum calcium levels were elevated in most patients, one (2.7%) patient's calcium level was in normal limits. With radiological examination of bones, we detected osteopenia in 18 (48.6%), subperiosteal resorption in 6 (16.3%), bone cysts in 8 (21.6%), Brown tumours in 5 (13.5%), salt and pepper appearance of the skull in 4 (10.8), and pathological fractures in 5 (13.5%) patients. Nephrolithiasis was present in 9 (24.3) patients. Thirty two (86.5%) patients were operated. Two (5.4%) patients did not accept the operation and medical management was proposed to the three (8.1%) patients. Postoperative serum calcium levels did not return to normal levels in three (9.7%) patients. Two of them were reoperated. Serum calcium levels returned to normal limits after ectopic parathyroid tissues were found and excised. In histopathological examination of operated patients, it was determined that 26 (81.2%) patients had parathyroid adenomas, three (9.4%) patients had hyperplasia and two (6.3%) patients had carcinomas. Parathyroid tissue was not found in one patient. Differentiated thyroid carcinoma was diagnosed in four (12.5%) cases. Two of them were papillary thyroid carcinoma, the others were micropapillary thyroid carcinoma. At the site of surgical wound, a large hematoma occurred in one (3.1%) patient. This patient was reoperated and hematoma was drained. Temporary postoperative hypoparathyroidism occurred in eight (25%) and permanent hypoparathyroidism in eight (25%) patients.

Key words: Hyperparathyroidism, parathyroid surgery

GİRİŞ

Günümüzde primer hiperparatiroidinin (PHPT) klinik tablosunda önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Geçmişte hastaların çoğu ağır semptomatik hiperkalsemi, nefrolitiazis ve hiperparatiroid kemik hastalığı nedeni ile hekime başvururken, bu gün hastaların %60 ile %80'inde hafif hiperkalsemi dışında herhangi bir belirti bulunmamaktadır (2,12,23,24). Böyle vakalara asemptomatik veya oligosemptomatik PHPT adı verilmektedir. Semptomatik ve asemptomatik PHPT bütün toplumda görülme sıklığı, açısından endokrin hastalıklar içinde diabetes mellitus ve hipertiroididen sonra üçüncü sırayı almaktadır (1). Ayrıca hiperkalseminin de en sık nedenidir (27,28). Normal nüfusun yaklaşık 1/1000'ini etkilemekte olup yıllık insidensi 25/100000 ile 50/100000 arasında değişmektedir (15,27). Her iki cinsin de yaşlı grubunda prevalans artmaktadır, Kırk yaşın üzerindeki bütün kadınların 1/500'ünde, erkeklerinde 1/2000'inde PHPT mevcut olduğu bildirilmektedir (7). Postmenopozal kadınlarda PHPT prevalansı çok yüksektir. Bu yaş grubundaki bütün kadınların yaklaşık %3'ünde PHPT mevcut olduğu ileri sürülmektedir (12). Bu hastalık her yaşta görülmesine rağmen en çok 5 ve 6. dekada ortaya çıkar, kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülür. Polikliniğimize başvuran ve PHPT tanısı konulan hastaların klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve uygulanan tedavilerin sonuçlarını incelemek amacıyla bu retrospektif çalışma planlandı.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, 1988-1998 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalına başvuran 37 PHPT'li hasta incelendi. Yaş ortalaması 52.97±9.61 (yaş aralığı 30-69) yıl olan bu hastaların 28'i kadın 9'u erkek idi. Her bi-

rinin şikayetleri ve fizik muayene bulguları kaydedildikten sonra, sık böbrek taşı düşürme öyküsü olup olmadığı araştırıldı. Her hastanın ameliyat öncesi kan biyokimyası ve intakt parathormon (İPTH) sonuçları kaydedildi. Direkt batın grafisi, intravenöz piyelografi renal ultrasonografi sonuçları toplandı. Kemik grafileri ve varsa kemik mineral yoğunluğu ölçümleri gözden geçirildi. Paratiroid bezlerini görüntülemek amacıyla yapılan çalışmaların (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafi) sonuçları, uygulanan tedavi metodları, bu tedavilerin sonuçları ve komplikasyonları belirlendi. Ameliyatta çıkarılan dokunun histopatolojik tetkik sonuçları kaydedildi. İki grubun ortalamaları kıyaslanırken Mann-Whitney U testinden yararlandı.

BULGULAR

Hastaların tümünün yaş ortalaması 52.97±9.61 (yaş aralığı 30-69) yıl olarak hesaplandı. En fazla hastanın 50'li yaş grubunda (5. dekada) olduğu saptandı. Kadın/erkek oranı 3,10 olarak bulundu. Hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri toplu olarak Tablo 1'de gösterilmiştir. Yirmi dört hastada (%64.9) kemik ağrısı ve yürüme güçlüğü yakınması vardı. Onbir hastada (%29.7) hipertansiyon saptandı. Bir hastada (%2.7) serum kalsiyum düzeyi normal sınırlar içindeydi. Bu hasta normokalsemik PHPT olarak kabul edildi. Opere edilen hastanın histopatolojik tetkik sonucu esas hücreli adenom olarak geldi. Hiperparatiroid kemik hastalığını ortaya çıkarmak için yapılan tetkiklerin (direkt kemik grafileri, kemik mineral yoğunluğu ölçümü. v.s.) sonuçları toplu olarak Tablo 2'de gösterilmiştir. Onbir hastada (%29.7) bir veya birden çok ostetis fibroza kistika bulgusu (subperiostal rezorbsiyon, kemik kisti, kraniumda tuz-biber görünümü ve brown tümörü) saptandı. Bunların ortalama serum alkalemi fosfotaz düzeyi

Tablo 1. PHPT'li hastaların bazı klinik ve laboratuvar özellikleri

	Ortalama	SD	
Yaş (y l):	52.97	9.61	
Sistolik kan bas nc (mm/Hg):	134.22	19.43	
Diastolik kan bas nc (mmHg):	83.75	11.85	
Serum Ca düzeyi (mg/dL):	12.67	1.46	(N:8.5-10.5)
Serum inorganik fosfor düzeyi (mg/dL):	2.41	0.56	(N:2.7-4.5)
Serum alkalen fosfotaz düzeyi (Ü/L):	414.82	423.48	(N:30-135)
Serum albümin düzeyi (g/dL):	3.80	0.53	(N:3.2-5.0)
Serum intakt PTH düzeyi (pg/mL):	4.32	406.08	(N:9-55)

Tablo 2. Hastalarda tespit edilen PHPT'nin kemik komplikasyonları

	Say	Yüzde
Osteopeni	18	48.6
Kemik kisti	8	21.6
Subperiostal rezorbsiyon	6	16.2
Brown tümörü	5	13.5
Patolojik kırık	5	13.5
Kranial kemikte tuz-biber görünümü	4	10.8

558.12±282.72 Ü/L olmasına karşın, östeitiz kistik bulgusu olmayanlarınki 354.48±463.66 Ü/L bulundu ve arasındaki fark anlamlıydı (p<0.05). Diğer taraftan osteopeni ve/veya osteitiz fibroza kistikası olan hastalar beraberce bir grup olarak değerlendirildiğinde (hiperparatoid kemik hastalığı olan grup) bunların serum kalsiyum, İPTH ve alkalen fosfotaz düzeyleri kemik komplikasyonları olmayanlara göre farklı değildi (p>0.05). Dokuz hastada (%24.3) nefrolitiazis tespit edildi. Nefrolitiazis olan ve olmayan hastalar arasında serum kalsiyum ve İPTH açısından bir fark yoktu (p>0.05).

Bütün incelemeler yapıldıktan sonra PHPT tanısı konulan 37 hastanın 32'si (%86.5) ameliyat edildi. İki hasta (%5.4) ameliyatı kabul etmedi. Üç hastaya da (%8.1) medikal takip önerildi. Ameliyat edilen hastaların 3'ünde (%9.7) postop dönemde serum kalsi-

yum düzeyi normale dönmedi. Bunların 2'sinde tetkikler yapıldıktan sonra ektopik paratiroid bezi mediastinde (trakeanın arkasında ve perikardın sağ üst tarafında) bulundu ve yeni bir cerrahi girişimle ektopik bez çıkarılınca kalsiyum düzeyi düştü. Diğer hastada ise adenomun yeri araştırılmadı. Bir hastada, ameliyat esnasında paratiroid adenomu bulunamamasına rağmen ameliyat sonrası serum kalsiyum düzeyi normalin altına inmişti. Gönderilen parçanın histopatolojik incelemesinde tiroid içinde paratiroid adenomu saptandı. Ameliyatla çıkarılan paratiroid bezleri histopatolojik olarak incelendiğinde 26 hastada (%81.2) paratiroid adenomu, 3 hastada (%9.4) paratiroid hiperplazisi, 2 hastada (%6.3) paratiroid karsinomu tespit edildi, 1 hastada (%3.1) ise paratiroid dokusuna rastlanmadı. Bu son hastanın ameliyat sonrası takipleri yoktu. Paratiroid adenomu olan 3 hastada ve hiperplazisi olan 1 hastada olmak üzere toplam 4 hastada (%12.5) birlikte tiroid kanseri saptandı. Bunların 2'si papiller, diğer 2'si ise mikropapiller tiroid kanseri idi. Tiroid kanseri olan 3 hastaya 100'er mCi radyoaktif iyot verildi. Kontrollerle metastaz görülmedi. Ameliyat edilen hastaların 1'inde (%3.1) ameliyat yerinde büyük bir hematoma oluştu, bu hasta ikinci defa ameliyat edildi ve hematoma boşaltıldı. Sekiz hastada (%25) geçici, 8 hastada da (%25) kalıcı hipoparatiroidizm meydana geldi.

TARTIŞMA

Bu çalışma, PHPT'nin kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğünde ve 5. ve 6. de-kaddaki yaşlı insanlarda daha çok ortaya çıktığını göstermektedir. Bu sonuç literatürde bildirilenler ile paralellik göstermektedir (12,14,15,18,21). Yaşlı bir hastada hiperkalsemi mevcut ise, ve bunu açıklayabilecek başka bir hastalığın bulguları yoksa, PHPT ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim bir olgumuzda olduğu gibi, bazı PHPT'li hastalarda İPTH yüksek, fosfor düzeyi düşük olduğu halde defalarca bakılan kalsiyum düzeyi normalin biraz üstünde veya normal sınırlarda olabilir. Böyle olgulara eskiden normokalsemik (veya ökalsemik) PHPT adı verilirdi. Ancak son zamanlarda, bazı yazarlar, PHPT'li hastalarda intermittent hiperkalsemi meydana gelebileceği için normokalsemik PHPT teriminin kullanılmaması gerektiğini, bunun yerine "subtle PHPT" deyiminin daha uygun olacağını ileri sürmektedirler. Bizim normokalsemik PHPT'li hastamızda ultrasonografi ile paratiroid adenom tespit edildi, ve aynı lokalizasyondan ameliyatla çıkarılan parçanın patolojisi de paratiroid adenomu geldi.

Bizim olgularımızın %64.9'unda kemik ağrısı ve yürüme güçlüğü yakınması saptandı. Bu bulgu hastalarımızın literatürlerde bildirilenlerden daha yüksek oranda semptomatik olduğunu göstermektedir (2,12,23,24). Kaldı ki, asemptomatik gibi gözükken hastalarımızın gerçekten asemptomatik olup olmadığını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Çünkü Clark ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (6), asemptomatik hiperparatiroidi diye opere edilen 103 hastanın tekrar detaylı sorgulaması yapıldıktan sonra, sadece 2'sinin (%2) gerçekten asemptomatik olduğunu ortaya çıkarmışlardır.

Birçok hasta hipertansiyon nedeni ile hekime başvurmakta ve bu sırada yapılan laboratuvar çalışmalarında serum kalsiyum düzeyi yüksek bulununca hiperparatiroidi tanısı dü-

şünülmektedir. Aslında her iki hastalık orta ve ileri yaşlarda sık görülür. Genel toplumda da oldukça yaygındır. Bu nedenle bu iki hastalığın tesadüfi olarak birlikte bulunması sürpriz olmamalıdır. Zaten son yıllarda da hiperparatiroidinin tek başına hipertansiyona yol açmadığı öne sürülmektedir (29). Fakat bu gün bile pek çok literatürde PHPT'nin hipertansiyona yol açtığı iddia edilmektedir (9,10,11,15). PHPT de nefrolitiazis olmadığı zaman dahi renal fonksiyon orta derecede bozulmakta ve hipertansiyon da genellikle buna bağlanmaktadır. Ayrıca renal kalsinozis sonucu oluşan obstrüktif nefropati, insülin direnci, kalsiyumun vazoaktif pressor maddelerin salınımını stimüle etmesi, böbrek yetmezliği ve kalsiyumun vazokonstriktör etkisinin de hipertansiyon patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (9,17). Bizim serimizdeki PHPT'li hastaların %29.7'sinde hipertansiyon saptandı. Orta ve ileri yaşlardaki genel nüfusta hipertansiyon sıklığının %30'ların üzerinde olduğu düşünülürse, çalışmamızda PHPT'nin hipertansiyona yol açmadığı sonucuna kolaylıkla varılabilir. Fakat bu çalışma kontrolsüz olduğu için böyle bir ifadeden kaçınmak gerekir. Daha önce yayınlanan bir çok makalede, PHPT'li hastaların %26-48'inde hipertansiyon mevcut olduğu bildirilmektedir ki bu oran bizim sonuçlarımızla uygunluk göstermektedir (3,4,15,18).

Ostetis fibroza kistika hiperparatiroidi için çok spesifiktir ve günümüzde oldukça ender görülür. Osteitis kistikanın ise en spesifik bulgusu subperiostal rezorbsiyondur, bu da en sık orta falankların radial yüzlerinde görülür. Bundan başka proksimal tibianın medial yüzü, proksimal humerus shaftı, kotlar, klavikula, eklemleri oluşturan kemiklerin eklem yüzeyleri ve femurda da subperiostal rezorbsiyona rastlanabilir. Dişlerdeki lamina dura kaybı da subperiostal rezorbsiyonun bir başka örneğini oluşturmaktadır (13). Osteitis fibroza kistikanın diğer tabloları kafatasında tuz biber görünümü, kemik kistleri ve brown

tümörüdür. Literatürde hiperparatiroidili hastalardaki osteitis fibroza kistika oranı %6 ile %23.3 arasında değişmektedir (8,13,19). Bizim serimizde ise bu oran biraz yüksek olup %29.7'dir. Bu sonuç da hastalığın geç teşhis edildiğini gösterebilir.

Yapılan bir çalışmada, PHPT'li hastaların %30'unda hastalığın tanısı konuluncaya kadar geçen zaman içinde bir veya daha fazla sayıda fraktür meydana geldiği saptanmıştır. Bu oran sağlıklı kontrol grubuna göre yüksektir, ve yaş ilerledikçe kırık sıklığı daha da artmaktadır (22). Bizim hastalarımızın ise %13.5'inde patolojik kırık saptandı. Chan ve arkadaşları ise (4), PHPT hastaların yaklaşık %15'inde preoperatif dönemde kemik kırığı saptamışlardır. Bu oran bizim sonucumuzla benzerlik göstermektedir.

PHPT tanısı konulduğunda böbrek taşı olan hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. Genellikle direkt üriner sistem grafisi ve renal ultrasonografi ile saptanabilmektedir. Semptomsuz PHPT'ler daha erken dönemde tespit edildiği için, PHPT'li hastalardaki böbrek taşı sıklığı son birkaç dekad içinde çok azalmıştır. Daha önceki yayınlarda bu hastalardaki böbrek taşı sıklığı %57-64 gibi yüksek oranlarda iken (8,18), son yıllardaki makalelerde bu oran %5 ile %20'lere kadar düşmektedir (1,2,23,24,26). Öte yandan, böbrek taşı olan 1270 hastanın incelenmesi sonucunda 27 (%2.1) hastada primer hiperparatiroidi saptanmıştır (20). Bizim hastalarımızın tanısı son 10 yıl içinde konulmasına rağmen, hastaların %24.37'ünde böbrek taşı tespit edildi. Bulunan bu oran son yıllardaki literatürlerde bildirilenlerden biraz yüksektir.

PHPT'nin kesin tedavisi cerrahi paratiroidektomidir. Ancak, asemptomatik hastalardaki ameliyat endikasyonu konusunda bu gün bile kesin bir fikir birliği sağlanamamıştır. Böbrek fonksiyonunun gittikçe bozulacağı ve daha fazla kemik kaybı olacağı düşüncesiyle bazı merkezler her PHPT'li hastaya paratiroidektomi önermektedirler (28). Bizim

olgularımızdan 32'si ameliyat edildi. Ameliyat olan hastaların %90.6'sına ameliyat sonrası hiperkalsemi ortadan kalkmıştı. PHPT'li hastalarda cerrahinin başarı oranı, endokrin cerrahisi ile spesiyalize olmuş merkezlerin verilerinde daha yüksek olmakla birlikte, genellikle %85 ile %100 arasında değişmektedir (1,5,16,26). Bizdeki başarı oranı diğer merkezlerdeki ile aynıdır. Birinci ameliyat ile normokalsemik olmayan iki olgumuzda, daha sonra mediastende adenom saptandı, torakotomi yapılarak adenom çıkarılınca hiperkalsemi ortadan kalktı ve başarı oranı %96.9'a yükseldi.

Serimizi oluşturan PHPT'li hastaların ameliyatla çıkartılan paratiroid bezleri histopatolojik olarak incelendiğinde, %81.2'inde paratiroid adenomu, %9.4'ünde primer paratiroid hiperplazi, %6.8'inde paratiroid karsinomu saptandı. PHPT'nin patolojisi hakkında 1970'lerde verilen sonuçlar birbirinden çok farklıdır. Adenom oranı %33-96, primer hiperplazi oranı %3-65, karsinom oranı ise %0 ile %4 arasında değişmekteydi (16). O yıllarda, patolojik olarak primer hiperplazinin tanınmasının çok zor olması, adenom ve hiperplazinin tanınmasının çok zor olması, adenom ve hiperplazi oranlarında bu kadar fazla değişkenliğe yol açmıştır. Son yıllarda ise, PHPT'lerin %80-85'ini tek adenom, %15-20'sini primer hiperplazi, %0.5-4'ünü de paratiroid karsinomunun yaptığı öne sürülmektedir (1,16).

Nonmedüller tiroid kanseri ile PHPT birlikteliği çok az incelenmiştir. Ancak bu kombinasyon hiç de ender değildir. Biz PHPT'li hastalarımızın %12.5'inde papiller tiroid kanseri tespit ettik. Tanaka ve arkadaşları (30), kendi hastalarının %33'ünde nonmedüller tiroid kanseri (papiller ve foliküler) mevcut olduğunu iddia etmektedirler. Bildirdikleri oran literatürdeki en yüksek rakam olmakla beraber, olgu sayıları çok az olduğu için, güvenilir bir sonuç değildir. Daha büyük serilerde, PHPT'deki nonmedüller tiroid

kanseri sıklığı %3 ile %6 arasında değişmektedir (3,18,25). Bizim sonuçlarımızda ise, olgu sayısı çok olan serilerden biraz yüksek olarak bulunmuştur. PHPT ile en sık bulunan nonmedüller tiroid kanserleri papiller tiroid kanseridir. Bundan başka foliküler, az diferansiye ve Hürthle hücreli tiroid kanserleri de PHPT ile birlikte bulunabilirler. PHPT'li hastalarda nonmedüller tiroid kanserinin sık görülmesinin bir koincidens olmadığına inanılmaktadır. Fakat bu birlikteliği açıklayabilecek esas neden ise henüz ortaya çıkarılmamıştır.

Sonuç olarak, bu seriyi oluşturan hastaların literatürdekinden daha sık kemik ağrısı yakınmalarının bulunması, ayrıca nefrolitiazis ve hiperparatiroid kemik hastalığı sıklığının da literatürlere göre çok yüksek olması, ülkemizde PHPT tanısının daha geç konulduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Al Zahranı A, Levine MA: Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 349:1233 (1997).
2. Blezikian JP, Silverberg SJ, Shane E, et al: Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 6:85 (1991).
3. Browder W, Rakinic J, Schlecter R, Kremenz ET: Primary hyperparathyroidism in the seventies: A decade of change. *Am J Surg* 146:360 (1983).
4. Chan AK, Duh OY, Katz MH et al: Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 222:402 (1995).
5. Clark OH, Hunt TR, Way LW, et al: Recurrent hyperparathyroidism. *Ann Surg* 184:391 (1976).
6. Clark OH, Wilkins W, Siperstein AE, Duh OY: Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge. *J Bone Miner Res* 6:135 (1991).
7. Clark OH, Duh OY: Primary hyperparathyroidism, a surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:701 (1989).
8. Cope O: The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med* 274:1174 (1966).
9. Davies M: Primary hyperparathyroidism: aggressive or conservative treatment: *Clin Endocrinol* 36:325 (1992).
10. Diamond TW, Both JR, Wing J et al: Parathyroid hypertension: a reversible disorder. *Arch Intern Med* 146:1709 (1986).
11. Fardella C, Rodriquez-Portales JA: Intracellular calcium and blood pressure: comparison between primary hyperparathyroidism and essential hypertension. *J Endocrinol Invest* 18:827 (1995).
12. Grey AB: The skeletal effect of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 11:101 (1997).
13. Hayes CW, Conway WF: Hyperparathyroidism. *Rad Clin North Am* 29:85 (1991).
14. Heath DA, Heath EM: Conservative management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 6:117 (1991).
15. Heath H, Hodgson SF, Kenny MA: Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 302:189 (1980).
16. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G: Primary hyperparathyroidism in the 1990: choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 215:300 (1992).
17. Kautzky-Willer A, Pacini G, Niederle B et al: Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin Endocrinol* 37:147 (1992).
18. Kremenz E, Yeager R, Hawley W, Weichert R: The first 100 cases of parathyroid tumor from Charity Hospital of Louisiana. *Ann Surg* 173:872 (1971).
19. Lafferty FW, Hubay CA: Primary hyperparathyroidism: a review of the long-term surgical and nonsurgical morbidities as a basis for a approach to treatment. *Arch Intern Med* 149:789 (1989).
20. Levy FL, Adams-Huct B: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 98:50 (1995).
21. Mac Farlane MP, Fraker DL, Shawker TH, et al: Use of preoperative fine-needle aspiration in patients undergoing reoperation for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 116:959 (1994).
22. Melton LJ, Atkinson EJ, o'Fallon M, Heath H: Risk of age-related fractures in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 152:2269 (1992).
23. Millak BH, Daly M, Potts JT et al: Asymptomatic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 6:103 (1991).
24. Mundy GR, Cove DH, Fishen R: Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* I:1317 (1980).
25. Paloyan E, Lawrence AM, Orlapas R et al: Subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: long term results in 292 patients. *Arch Surg* 118:425 (1983).
26. Silverberg SJ, Blezikian JP: Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2036 (1996).
27. Stenström G, Heedman PA: Clinical findings in patients with hypercalcemia. *Acta Med Scan* 195:473 (1974).
28. Stevenson JC, Lynn JA: Time to end a conservative treatment for mild hyperparathyroidism. *Br Med J* 296 (1016 (1988)).
29. Strewler GJ: Mineral metabolism and metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds). *Basic and Clinical Endocrinology*. 5th edition, Appleton and Lange, London 263 (1997).
30. Tanaka M, Kim YC, Takasu K et al: Three cases of primary hyperparathyroidism associated with nonmedullary thyroid carcinoma. *Intern Med* 34:396 (1995).