

PRİMER HİPERPARATIROIDİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN VAKALARDA EŞLİK EDEN TİROİD PATOLOJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Assessment of Thyroid Disease in Patients Who Underwent Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism

- ¹ Faruk Özkul
² Hüseyin Toman
³ Gökhan Erbağ
² Mesut Erbaş
⁴ İnan Anaforoğlu
³ Hacer Şen
³ Emine Binnetoğlu
³ Fahri Güneş
¹ Kasım Arık
³ Neslihan Bozkurt
⁵ Mehmet Aşık

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği

⁴ Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

⁵ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Submitted/Başvuru tarihi:

15.03.2013

Accepted/Kabul tarihi:

25.06.2013

Registration/Kayıt no:

13.03.281

**Corresponding Address /
Yazışma Adresi:**

Yard. Doç. Dr. Mehmet Aşık

Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,
17000, Çanakkale, Turkey

Tel: 0505 2653017

E-posta: mehmetzu@yahoo.com

© 2012 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdersisi@duzce.edu.tr

ÖZET

Amaç: Primer hiperparatiroidi (PHPT) nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastalarda eşlik eden tiroid patolojilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 2006-2012 yılları arasında PHPT tanısı nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastalar dahil edildi. Operasyon öncesi ve sonrası hastaların biyokimyasal ve hormonal tetkikleri, preoperatif görüntüleme tetkiklerinin sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen PHPT hastaların 86'sı kadın, 12'si erkekti. Hastaların preoperatif serum kalsiyumu ortalama 12.25 ± 1.48 mg/dL (8.5-10.1 mg/dL), paratiroid hormon (PTH) 425.09 ± 440.47 pg/mL (11-65 pg/mL) bulundu. Doksan sekiz hastanın 93'ünün tiroid ultrason kayıtlarına ulaşıldı. Bu hastaların 26'sında (%28) tiroid ultrasonu normal, 18'inde (%19.4) soliter nodül, 43'ünde (%46.2) multinodüler guatr, 4'ünde (%4.3) tiroidit (nodülsüz), 2'sinde (%2.2) soliter nodül ve tiroidit görünümü birlikte tespit edildi. Genel olarak hastaların %72'sinde tiroid patolojisi mevcuttu. Hastaların %45.2'sinde ultrasonda ve %72.7'sinde paratiroid sintigrafisinde paratiroid adenomu tespit edildi. Doksan sekiz hastanın 54'üne (%65.1) paratiroidektomi ile birlikte tiroidektomi de yapıldı. Yedi (%7.1) hastada papiller tiroid kanseri, 30 hastada (%30.6) benign multinodüler guatr, 8 hastada (%8.2) benign soliter nodül, 2 hastada (%2) lenfositik tiroidit ve 7 hastada (%7.1) normal tiroid dokusu tespit edildi.

Sonuç: Tiroid hastalıklarının PHPT ile birlikteliği sık görülebilmektedir. Bu nedenle paratiroidektominin minimal invaziv yöntemle yapılmasına karar vermeden önce hastalar mutlaka tiroid patolojisi açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Primer hiperparatiroidi, paratiroidektomi, tiroid kanseri

ABSTRACT

Purpose: In this study we aimed to evaluate thyroid pathologies in patients with primary hyperparathyroidism who underwent surgery for parathyroidectomy.

Methods: Patients who underwent parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism between the years of 2006-2012 were included in this retrospective study. Before and after surgery, hormonal and biochemical examinations of the patients and results of preoperative imaging studies were recorded.

Results: Of the patients included in the study, 86 were female and 12 were male. Preoperative mean serum calcium level was 12.25 ± 1.48 mg/dL (normal range 8.5-10.1 mg/dL), mean parathyroid hormone (PTH) level was 425.09 ± 440.47 pg/mL (normal range 11-65 pg/mL). The thyroid ultrasound records of 93 patients were available. Of these patients, 26 (28%) had normal ultrasound, 18 (19.4%) had solitary nodule, 43 (46.2%) had multinodular goiter and 4 (4.3%) had thyroiditis (without nodule) and 2 (% 2.2) had solitary nodule with thyroiditis. Adenoma was detected by ultrasonography in 45.2 % of patients, and by scintigraphy in 72.7 of patients. Parathyroidectomy and thyroidectomy were performed at the same time in 54 of 98 patients (65.1%). Of these patients Seven (7.1%) had papillary thyroid cancer, 30 (30.6%) had benign multinodular goiter, 8 patients (8.2%) had benign solitary nodule, 2 patients (2%) had lymphocytic thyroiditis, and 7 (7.1%) had normal thyroid tissue.

Conclusion: Thyroid diseases are frequently encountered with primary hyperparathyroidism. Therefore, before performing parathyroidectomy with minimally invasive procedure, patients must be evaluated for thyroid disorders.

Key words: Primary hyperparathyroidism, parathyroid surgery, thyroid carcinoma.

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) hiperkalseminin en sık nedenlerinden biridir. Geçmişte hastalık daha geç evrelerde tespit edilirken, artık günümüzde tanı tekniklerinin ilerlemesiyle daha erken evrelerde ve daha sık tespit edilmeye başlanmıştır. Hastalığın primer tedavisi halen cerrahidir. Daha önceleri dört paratiroid bezinin de eksplorasyonuna ihtiyaç duyan geniş bir cerrahi tedaviye gerek duyuluyordu. Ancak, paratiroid ultrasonu ve MIBI sintigrafisi gibi lokalizasyon çalışmalarının daha etkin kullanılması ve intraoperatif serum parathormon (PTH) düzeylerine bakılması, cerrahların minimal invaziv cerrahi yöntemini daha çok tercih etmelerine yol açmıştır (1).

Son yıllarda hiperparatiroidi ile birlikte tiroid kanseri vakalarının birlikte görülme sıklığında artışların olduğuna dair bilgiler yayınlanmaktadır (2). Hastalara paratiroidektomi esnasında tam bir eksplorasyon yapılması, tiroid bezinin de rahatça incelenmesini ve gerekli durumlarda tiroid cerrahisinin de tedaviye eklenmesini sağlamaktaydı. Fakat minimal invaziv paratiroidektomi cerrahisinin ilerlemesiyle tiroid patolojilerinin atlanıp atlanmadığı klinisyenler için tam olarak aydınlatılmayan bir konudur.

Biz bu retrospektif çalışmada paratiroidektomi yapılan hastaların preoperatif ve postoperatif tetkiklerini ayrıca operasyon sonrası patolojilerini inceleyip, PHPT ile tiroid kanseri birlikteliğini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma 2006-2012 yılları arasında PHPT nedeniyle Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde paratiroidektomi yapılan hastaları içermektedir. Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kliniğinde tanı alan hastaların cerrahileri aynı hastanenin genel cerrahi kliniğinde yapıldı. Sekonder ya da tersiyer hiperparatiroidi nedeniyle paratiroid cerrahisi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hiçbirinde baş veya boyun bölgesine radyoterapi öyküsü yoktu. Hiperparatiroidi tanısı konması için preoperatif yapılan kan kalsiyum, PTH, fosfor, idrar kalsiyum düzeyleri, kemik mineral dansitometrisi (KMD), nefrolitiazis için üriner sistem ultrasonu ve adenomun lokalizasyonu için yapılan boyun ultrasonu veya paratiroid sintigrafileri ayrı ayrı kaydedildi. Ayrıca hastaların tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi için tiroid fonksiyon testleri ile beraber preoperatif tiroid sintigrafisi ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan hastaların sonuçları da kaydedildi.

Boyun ultrason bulguları; tiroid bezi için normal, tiroidit, multinodüler guatr, soliter nodül olarak sınıflandırıldı. Ayrıca ultrasonda tespit edilen paratiroid adenomlarının lokalizasyon ve boyutları kaydedildi. Postoperatif histopatolojik bulgular tiroid için lenfositik tiroidit, nodüler veya multinodüler guatr, papiller veya folliküler tiroid kanseri olarak sınıflandırıldı. Paratiroid bulguları paratiroid adenom, hiperplazi veya paratiroid kanser olarak sınıflandırıldı. Postoperatif normal veya düşük kalsiyum ve PTH düzeyleri kür olarak değerlendirildi. Hastaların preoperatif ve postoperatif laboratuvar sonuçlarının referans aralıkları: serum kalsiyumu için 8.5-10.1 mg/dL; PTH için 11-65 pg/mL, serum fosfor için 2.5-4.9 mg/dL, aralıklarındaydı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz için SPSS 19.0 (Chicago, IL, USA) kullanıldı. Hastaların yaş, PTH, serum-idrar kalsiyum, serum fosfor, kreatinin, paratiroid adenomlarının ultrason ve patoloji boyutları, tiroid kanserinin patoloji boyutları median \pm S.D. olarak gösterildi. Hastaların cinsiyet, nefrolitiazis, KMD, ultrason, sintigrafisi, patoloji sonuçları yüzde olarak gösterildi.

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri.

Yaş	57.8 \pm 1.35
Cinsiyet (K)	86 (%87.8)
Pre/postoperatif kalsiyum (mg/dL)	12.25 \pm 1.48 / 8.62 \pm 0.96
Pre/postoperatif PTH (pg/mL)	425.09 \pm 440.47 / 30.69 \pm 30.76
İdrar kalsiyum (mg/gün)	439.23 \pm 169.98
Serum kreatinin (mg/dL)	1.06 \pm 1.39
Serum fosfor (mg/dL)	2.5 \pm 0.62
Böbrek taşı	19 (%27.5)
Osteoporoz	20 (%37)
Osteopeni	17 (%31.5)

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen PHPT hastaların 86'sı (%87.8) kadın, 12'si (%12.2) erkekti. Ortalama yaş 57.8 \pm 1.35 (55.1-60.5 yaş) bulundu. Preoperatif değerlendirmede ortalama serum kalsiyum değeri 12.25 \pm 1.48 mg/dL (10.2-17.7 mg/dL); serum fosfor değeri 2.5 \pm 0.62 mg/dL (0.9-4 mg/dL); PTH düzeyi 425.09 \pm 440.47 pg/mL (84.7-1900 pg/mL); idrar kalsiyum düzeyi 439.23 \pm 169.98 mg/gün (176-960 mg/gün); serum kreatinin düzeyi 1.06 \pm 1.39 mg/dL (0.2-2.1 mg/mL) bulundu. Doksan sekiz hastanın 69'unun üriner sistem ultrason bilgilerine ulaşıldı. Bu hastaların 19'unda (%27.5) nefrolitiazis vardı. KMD sonuçlarına ulaşılan 54 hastanın 20'sinde (%37) osteoporoz, 17'sinde (%31.5) osteopeni ve 17'sinde (%31.5) normal KMD değerleri tespit edildi. Hastaların genel özellikleri tablo 1'de verildi.

Doksan sekiz hastanın 93'ünün operasyon öncesi tiroid ultrason kayıtlarına ulaşıldı. Bu hastaların 26'sında (%28) ultrason normal, 18'sinde (%19.4) soliter nodül, 43'ünde (%46.2) multinodüler guatr, 4'ünde (%4.3) tiroidit (nodülsüz), 2'sinde (%2.2) soliter nodül ve tiroidit görünümü tespit edildi. Elli bir (%54.8) hastada boyun ultrasonunda paratiroid adenomu tespit edilemedi. Paratiroid adenomu tespit edilen 22 (%23.7) hastada tiroidin sağ inferiorunda, 19 hastada (%20.4) sol inferiorunda, 1 (%1) hastada sol superiorunda paratiroid adenomu vardı. Paratiroid sintigrafi kayıtlarına ulaşılan 55 hastanın 15'inde (%27.3) tutulum yoktu. Yirmi ikisinde (%40) sağ inferior, 18'inde (%32.7) sol inferiora tutulum mevcuttu. Genel olarak hastaların %72'sinde tiroid patolojisi mevcuttu, hastaların %45.2'sinde ultrasonda ve %72.7'sinde paratiroid sintigrafisinde paratiroid adenomu tespit edildi. Ultrasonda ortalama paratiroid boyutu 22.69 \pm 10.79 mm (5-47 mm) saptandı. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sadece 11 hastaya yapılmıştı. Altı (%54) hastada benign nodül, 2 (%18) hastada papiller tiroid kanseri, 2 (%18) hastada nondiagnostik ve 1 (%5.6) hastada şüpheli biyopsi saptandı.

Paratiroidektomi için tüm hastalara boyun eksplorasyonu yapıldı. Cerrahinin genişliği preoperatif ve intraoperatif tiroid ve paratiroid patolojisinin durumuna göre belirlendi. Doksan sekiz hastanın 54'üne (%65.1) paratiroidektomi ile birlikte tiroidektomi de yapıldı. Hastaların 88'inde (%89.8) tek paratiroid adenomu, 2'sinde (%2) 2 adenom, 7'sinde (%7.1) paratiroid hiperplazisi ve 1 (%1) hastada paratiroid kanseri saptandı. Paratiroid bezinin ortalama boyutu patoloji örneğinde 22.69 \pm 10.76 mm (5-47 mm) bulundu. Tiroid bezi normal olan 44 (%44.9) hastaya tiroidektomi yapılmadı. Tiroid patolojileri olan 54 (%65.1) hastaya tiroidektomi yapıldı. Tiroidektomi yapılan hastalardan 7'sinde (%7.1) papiller tiroid kanseri, 30'unda (%30.6) benign multinodüler guatr, 8'inde (%8.2) benign soliter nodül, 2'sinde (%2) lenfositik tiroidit ve 7'sinde (%7.1) normal tiroid dokusu tespit edildi. Ayrıca tiroidektomi yapılan hastaların 17'sinin (%31.5) patolojik incelemesinde diğer patolojilere ek olarak lenfositik tiroidit tespit edildi. Papiller tiroid kanserinin ortalama boyutu 9.07 \pm 7.95 mm (2-20mm) bulundu. Papiller tiroid kanseri saptanan 7 vakanın

özellikleri tablo 2'de verildi. Postoperatif serum kalsiyumu 8.62 ± 0.96 mg/dL (5.7-11.3); PTH 30.69 ± 30.76 pg/mL (0.1-174 pg/mL) olarak saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışma ile paratroidektomi operasyonu geçiren hastaların operasyon öncesindeki görüntüleme sonuçları ve preoperatif ve postoperatif dönemdeki biyokimyasal ve hormonal değerleri incelendi ve literatüre uygun olarak tiroid hastalıklarının PHPT ile birlikteliği sık görülebildiği bilgisi teyit edildi.

Primer hiperparatiroidi ile tiroid kanseri birlikteliği daha önceki vaka raporları ve cerrahi serilerde gösterilmiştir (2). En sık birlikte görülen tiroid kanseri tipi tiroid papiller kanser olmakla birlikte tiroid folliküler kanser ve tiroid lenfoması da görülebilmektedir (3). Büyük cerrahi serilerde papiller tiroid kanserleriyle PHPT birlikteliği %2-4.2 oranındayken (2-7), küçük cerrahi serilerde bu oran % 9-17.8 civarındadır (8-10). Bizim serimizde de bu oran % 7.1 olarak tespit edildi. Bu hastaların 4'ünde (%56.3) papiller mikrokarsinom mevcuttu. Benzer şekilde çalışmaların çoğunda tespit edilen papiller tiroid kanserlerinin de çoğunluğunun mikrokarsinom olduğu görülmüştür (3,4,8). Büyük otopsi serilerinde normal popülasyonda tiroide mikrokarsinom sıklığı % 6.2-35.6 arasında bulunmuştur (11,12). Bu yönden bakıldığında özellikle bizim mikrokarsinomlu vakalarımızın rastlantısal olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, bu vakalarda lenf nodu metastazı da daha nadir görülmüş (3,4,8). Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada lenf nodu metastazı vardı.

Preoperatif ultrason incelemesinde hiperparatiroidi ile birlikte herhangi bir tiroid hastalığının bulunma sıklığı çalışmalarda yüksek bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda da benzer olarak ultrasonda hiperparatiroidi ile birlikte tiroid hastalığı %72 oranında saptandı. Ayrıca daha önce Türkiye'den yapılan çalışmalarla benzer oranlarda multinodüler guatr, soliter nodül saptanırken, bizim çalışmamızda tiroidit görülme sıklığı daha düşüktü (8). Bu yüksek oranların sebebi ülkemizin bir iyot eksikliği bölgesi olmasına bağlı olabilir. Her ne kadar 1999 yılından sonra yemek tuzları iyotlanmaya başlandıysa da, bizim çalışmamızdaki hastaların yaşı itibarıyla bu iyot desteğinden yeterli fayda görmesi için sürenin yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Papiller tiroid kanseri ile PHPT arasındaki neden-sonuç ilişkisi hala açıklığa kavuşmamıştır. Özellikle tedavide human rekombinan PTH kullanılmaya başlanmadan önce yapılan hayvan çalışmalarında, bu tedavinin osteosarkoma yol açabildiği gösterilmişse de (13), yapılan insan çalışmalarında böyle bir sonuçla karşılaşılmamıştır (14). Yapılan çalışmalarda PHPT'de kanser sıklığının artış sebebi olarak endojen kalsiyum artışı, epitelyal büyüme faktörlerini artırmasının sorumlu olabileceği ileri sürülmüşse de, net bir neden-sonuç ilişkisi bulunamamıştır (6,15,16). Çalışmalarda, çocukluk veya adolönsan dönemde baş ve boyun bölgesine radyoterapi alınmasının hem tiroid kanseri hem de PHPT riskini artırdığı gösterilmiştir (17,18). Ancak bizim hastalarımızın hiçbirisinde radyoterapi hikayesi yoktu. Bu iki durumun rastlantısal olarak birlikte olabileceğini düşündüren sebeplerden biri de her iki hastalık için de kullanılan, boyun bölgesini kapsayan özellikle tiroid veya boyun ultrasonu bir neden olabilir. Isık S ve ark(19) ultrasonografik değerlendirmenin özellikle küçük paratiroid adenomlarının tanınmasında ve tiroid dokusuyla ilişkisinin değerlendirilmesinde MIBI'den daha sensitif olduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada da paratiroid MIBI sintigrafisinde tiroidin özellikle malign nodüllerinde tutulum olabileceği ifade edilmiştir. (20). Aynı zamanda, hem PHPT'nin büyük çoğunluğu, hem de tiroid patolojisi olan hastaların büyük çoğunluğunun tedavisi cerrahi olduğu için, bu bölge cerrahlar tarafından cerrahi sırasında da rahatlıkla explore edilebilmektedir.

Tablo 2: Primer hiperparatiroidi ile birlikte papiller tiroid kanseri olan vakaların genel özellikleri.

Hasta No	Cinsiyet/yaş	TİAB sonucu	Histopatoloji	Tümör çapı(mm)	Multisentritre	Lenf nodu metastazı	Lokal invazyon	Uzak metastaz	Paratiroid patolojisi
1	K/64	-	PTK	20/4/9/8	+	-	-	-	PA
2	K/58	-	PTK	6/2	+	-	-	-	PA
3	K/69	-	PTK	10	-	-	-	-	PK
4	E/60	PTK	PTK	20	-	-	-	-	PA
5	K/55	PTK	PTK	25/15/10	+	+	-	-	PA
6	K/49	PTK	PTK	2	-	-	-	-	PA
7	K/57	-	PTK	3	-	-	-	-	PA

K: kadın; E: erkek; TİAB: tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi; PTK: papiller tiroid kanseri; PA: paratiroid adenom; PK: paratiroid kanseri.

Bu yüzden tiroid veya paratiroid patolojilerinde birisi araştırılırken, diğeri de rahatlıkla tespit edilebilmektedir. Ayrıca bu bölgenin herhangi bir nedenle cerrahisi tiroid yatağını bozmakta ve bu bölgenin ikinci bir cerrahisi gerekli olduğunda bu durumu zorlaştırmaktadır. Bu nedenle preoperatif dönemde bu bölgenin başka bir patolojisi varsa, bu durumun tanısının konması ve tek bir cerrahi operasyonla iki hastalığın birden tedavisi tercih edilmektedir.

Sonuç olarak hiperparatiroidi için preoperatif lokalizasyon incelemelerinin gelişimiyle paratiroid adenomlarının yerlerini belirlemek kolaylaşmıştır. Bu hastaların %80-85'inin paratiroid adenomu ve bu oranın büyük çoğunluğunu da tek paratiroid adenomunun oluşturduğu düşünülürse bu hastaların büyük çoğunluğu için minimal invaziv paratiroid cerrahisi yeterli bir tedavi yöntemi olacaktır. Ancak bizim çalışmamız ve daha önceki çalışmalarda da görüldüğü üzere bu hastalarda birlikte bir tiroid patolojisi olma oranı çok yüksektir. Bu yüzden bu hastaların paratiroid cerrahisi öncesi tiroid hastalığı açısından incelenmesi ve gerekliyse aynı seansta cerrahi tedavilerinin de yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005;1(1):49-54.
- 2- Cinamon U, Turcotte RE. Primary hyperparathyroidism and malignancy: "studies by nature". *Bone.* 2006;39(2):420-3.
- 3- Bentrem DJ, Peter Angelos P, Talamonti MS, Nayar R. Is Preoperative Investigation of the Thyroid Justified in Patients Undergoing Parathyroidectomy for Hyperparathyroidism Thyroid. 2002;1(2):1109-12.
- 4- Burmeister LA, Sandberg M, Carty SE, Watson CG. Thyroid carcinoma found at parathyroidectomy: association with primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Cancer.* 1997;7(9):1611-16.
- 5- Linos DA, van Heerden JA, Edis AJ. Primary hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid cancer. *Am J Surg.* 1982;14(3):301-3.
- 6- Krause UC, Friedrich JH, Olbricht T, Metz K. Association of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid cancer. *Eur J Surg.* 1996;16(2):685-9.
- 7- Attie JN, Vardhan R. Association of hyperparathyroidism with nonmedullary thyroid carcinoma: review of 31 cases. *Head Neck.* 1993;1(5):20-3.
- 8- Gul K, Ozdemir D, Korukluoglu B. Preoperative and postoperative evaluation of thyroid disease in patients undergoing surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2010;1(6):7-13.
- 9- Ogawa T, Kamori M, Tsuji E. Preoperative Evaluation of Thyroid Pathology in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Thyroid.* 2007;1(7):59-62.
- 10-Kösem M, Algün E, Kotan C, Harman M, Oztürk M, et al.

- Coexistent thyroid pathologies and high rate of papillary cancer in patients with primary hyperparathyroidism: controversies about minimal invasive parathyroid surgery. *Acta Chir Belg.* 2004;10(4):568-71.
- 11-Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol.* 1988;(90):72-6.
- 12-Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C, et al. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer.* 1993;7(1):4022-9.
- 13-Vahle JL, Sato M, Long GG. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;(30):312-21.
- 14-Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;3(44):1434-41.
- 15-Fedorak IJ, Salti G, Fulton N. Increased incidence of thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism: A continuing dilemma. *Am Surg.* 1994;(60):427-31.
- 16-Aydın Y, Akbaba G, Berker D. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi Hastalarına Endokrinolojik Yaklaşım. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 11(2):43-46
- 17-Stephen AE, Chen KT, Milas M, Siperstein AE. The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation. *Surgery.* 2004;13(6):1143-53.
- 18-De Jong SA, Demeter JG, Jarosz H, Lawrence AM, Paloyan E, et al. Thyroid carcinoma and hyperparathyroidism after radiation therapy for adolescent acne vulgaris. *Surgery.* 1991;1(10):691-5.
- 19- Isik S, Akbaba G, Berker D, Tutuncu YA, Ozuguz U, Aydın Y, Peksoy I, Guler S Thyroidrelated factors that influence preoperative localization of parathyroid adenoms *Endocr Pract.* 2012 Jan-Feb;18(1):26-33.
- 20-Földes I, Lévy A, Stotz G. Comparative scanning of thyroid nodules with technetium-99m pertechnetate and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. *Eur J Nucl Med.* 1993;(20):330-3.