

Normokalsemik Hiperparatiroidizm: Primer Hiperparatiroidizmin Yeni Bir Klinik Tipi

Mehmet Uludağ¹

ÖZET:

Normokalsemik Hiperparatiroidizm: Primer hiperparatiroidizmin yeni bir klinik tipi

Primer hiperparatiroidizm günümüzde 3. en sık görülen endokrin hastalık olup, ayaktan hastalarda hiperkalseminin en sık nedenidir. 1970'li yıllarda serum kalsiyumunun otomatik olarak ölçülmeye başlamasından sonra, prevalansı anlamlı olarak arttı. Buna ek olarak klinik fenotip semptomatik hastalıktan hafif semptomlu veya asemptomatik duruma geçiş yaptı. Bu klinik profil asemptomatik hiperparatiroidizm olarak isimlendirildi. Primer hiperparatiroidizmin parathormon artışına sebep olacak sekonder bir sebep olmaksızın, parathormon artışı olan, fakat total ve iyonize kalsiyum düzeylerinin tutarlı bir şekilde normal olduğu, daha yeni bir prezentasyonu geçen dekatta tanımlandı. Bu yeni durum normokalsemik hiperparatiroidizm olarak isimlendirildi. Bu derleme primer hiperparatiroidizmin yeni tanımlanan bu tipi ile ilişkili güncel bilgiyi sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Normokalsemik hiperparatiroidizm, primer hiperparatiroidizm, parathormon, total serum kalsiyum, iyonize serum kalsiyum, kemik hastalığı

ABSTRACT:

Normocalcemic hyperparathyroidism: A new clinical type of primary hyperparathyroidism

Primary hyperparathyroidism is the third most common endocrine disorder and the most common cause of hypercalcemia in the outpatient setting. After the introduction of automated serum calcium measurements in the 1970s, its prevalence increased significantly. In addition, the clinical phenotype had shifted from a symptomatic disorder to a less symptomatic or even asymptomatic state. This clinical profile has been called asymptomatic primary hyperparathyroidism. A newer presentation of primary hyperparathyroidism has been described over the past decade, in which parathyroid hormone is elevated but total and ionized serum calcium concentrations are consistently normal, in the absence of secondary causes for elevated parathyroid hormone concentration. This new condition has been called normocalcemic primary hyperparathyroidism. This review presents the current data in relation to this newly described type of primary hyperparathyroidism.

Key words: Normocalcemic hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, total serum calcium, ionized serum calcium, bone disease

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2014;48(4):264-73



*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:
22 Aralık 2014 / December 22, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:
23 Aralık 2014 / December 23, 2014

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm (pHPT) günümüzde 3. en sık görülen endokrin hastalık olup, ayaktan hastalarda hiperkalseminin en sık nedenidir. Hem Avrupa'da hem de Amerika'da 1920'li yıllarda keşfedilmiştir (1,2). O tarihlerden günümüze pHPT'nin tanısındaki laboratuvar testleri, preoperatif lokalizasyon çalışmaları ve cerrahisinde birçok gelişme yaşanmıştır (1).

İlk zamanlarda genelde ileri kemik bulguları, kemik ağrıları, böbrek taşı veya böbrek yetmezliği gibi klasik klinik bulgularla tanı koyulurdu. 1970'li yıllarda otoanalizatörlerin yaygın kullanılmaya başlanmasıyla serum kalsiyum ölçümlerinin yaygın olarak yapılması sonucunda pHPT prevalansında önemli artış olmuştur. Bu gelişme klasik pHPT'nin klinik bulguları gelişmeden önce hastaların tanınmasına olanak sağlamıştır. Bu gelişme ile özellikle gelişmiş ülkelerde klasik semptomlu hasta oranları giderek

azalmaya başlamış, semptomsuz asemptomatik pHPT'li hastaların oranı giderek artmıştır. Bazı serilerde asemptomatik hastaların oranının %80'lere ulaştığı bildirilmektedir (1). Klasik pHPT'den bulguları ve klinik seyri farklı olan asemptomatik pHPT'nin tanınması ile birlikte, pHPT'nin bu formu ile ilgili Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından 1990 yılından günümüze 4 adet uluslararası konsensus toplantısı düzenlenmiştir. İlk konsensus toplantısında yayınlanan klavuz daha sonraki toplantılarda, çalışmalarda elde edilen yeni kanıtlara göre güncellenmiştir (3).

Normokalsemik primerhiperparatiroidizm terimi ilk 1969 yılında klasik pHPT'li hastalardan klinik karakteristikleri farklı olan bir hasta grubunu tanımlamak için Wills ve ark. (4) tarafından kullanılmıştır. Fakat bu hastalar; bazıları hiperkalsemik olan veya bazıları D vitamini yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidik olabilecek hastaları da içeren heterojen bir grubu oluşturmaktaydı. pHPT'nin yeni presantasyonu olan normokalsemik primer hiperparatiroidizm (nkHPT) net kriterlerle geçen dekatta tanımlanmış olan bir hastalıktır (5,6). Bazı çalışmalarda pHPT için cerrahi tedavi uygulandıktan sonra, postoperatif devrede normokalsemi sağlanmasına rağmen parathormon yüksekliği saptanması da normokalsemik hiperparatiroidizm olarak tanımlanmaktadır (7). Bu farklı bir antite olup, bu çalışmada değerlendirilmeyecektir. 2008 yılında yapılan 3. uluslararası asemptomatik pHPT konsensüs toplantısında nkHPT ilk olarak formal bir klinik tanı olarak tanınmasına rağmen (8,9), hastalığın doğal seyri ve epidemiyolojisi çok az bilinmekteydi. Bu nedenle konsensüs toplantısı sonucunda yayınlanan klavuzda tedavisi ile ilgili herhangi bir bilgi yer almadı. 2013 yılında yapılan 4. uluslararası konsensüs toplantısı sonucu yayınlanan klavuzda ise tanısı ile ilgili daha fazla bilgi ve tedavisi ile ilgili bilgiler yer aldı (3). Bunlar ve son literatür ışığında bu yeni formun tanısı, seyri ve tedavisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

TANIM

nkHPT parathormon seviyesinin artışına neden olabilecek herhangi bir sekonder sebep olmaksızın, total serum kalsiyumu ve iyonize serum kalsiyum

düzeylerinin sürekli normal, parathormon düzeyinin yüksek olmasıdır (10,11). nkHPT tanısı koyabilmek için özellikle hem total hem de iyonize kalsiyum düzeyleri normal sınırlarda olmalıdır.

AYIRICI TANI

nkHPT tanısı koyabilmek için bazı durumların dışlanması gerekir. Tanımda belirtildiği gibi nkHPT'li hastaların total ve iyonize kan kalsiyum değerlerinin tanı ve takip döneminde sürekli normal olması ve parathormon artışına neden olacak sekonder bir sebebin olmaması gerekir. nkHPT tanısı koyarken bu durumlara yol açabilecek tüm nedenler dışlanmalıdır.

Ayırıcı Tanıda Kalsiyum Düzeyi ile İlgili Dikkate Alınması Gereken Durumlar

Klasik pHPT'li hastalar takiplerinin önemli bir bölümünde hiperkalsemiklerdir. Fakat bu hastaların hastalıklarının bazı dönemlerinde total ve/veya iyonize kalsiyum düzeyleri normal olabilir. Bu durumu nkHPT'den ayırmak önemlidir. pHPT'li hastaların %4-10'unda hastaların total kalsiyum düzeyleri normal olup, iyonize kalsiyum ve parathormon düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (12,13). Bu durum hem total hem de iyonize kalsiyum düzeyi bakılarak önlenabilir.

pHPT'li hastalarda normal olduğu dönemde olup olmadığını saptamak önemlidir. Parathormon yüksekliği olan, total ve iyonize kalsiyum değerleri normal olan hastalarda nkHPT tanısı koymak için kalsiyum ölçümlerinin hangi sıklıkta ölçülmesi gerektiği ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Asemptomatik pHPT ile ilgili yapılan 4. konsensus toplantısında parathormon değeri normal değerlerin üstünde olan hastalarda hiperkalsemi olup olmadığını saptamak için 3-6 aylık periyotlarda en az 2 parathormon, total ve iyonize kalsiyum ölçümü yapılması önerilmiştir (14). Geçmişte hiperkalsemik pHPT'li hastalarda bazı dönemlerde saptanan normokalsemik durumlar da nkHPT olarak tanımlanmıştır (4). Bir hastada ölçülen bir kalsiyum veya iyonize değerinin bile yüksek olması nkHPT tanımına uymamakta ve nkHPT tanısını dışlamaktadır.

Kalsiyum değeri normal olan hastalarda hipoalbuminemi gerçek hiperkalsemiyi maskeleyebilir. Bu hastalarda kan albümin değeri değerlendirilmeli ve albümin değeri 4'ün altında olduğunda albümine göre düzeltilmiş total kalsiyum değeri hesaplanmalıdır. Bu durumda "düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)= ölçülen kalsiyum (mg/dL)+ 0.8x(4- serum albumin (g/L))" formülü ile hesaplanmaktadır. Normal gibi görülen kalsiyum değerinin albümin değerine göre düzeltildiğinde yüksek olduğu görülebilir. Bu durum da nkHPT olarak tanımlanmamalıdır.

Parathormon Artışına Sebep Olabilecek Sekonder Nedenler (Tablo 1)

Vitamin D Yetmezliği: D vitamini yetmezliği Dünya genelinde sık bir durumdur (6). Ayrıca pHPT'de de artan metabolik klirensle bağlı 25-OH vitamin D düzeyi düşüklüğü siktir. Bu nedenle pHPT'li tüm hastalarda 25-OH vitamin D düzeyi ölçülmelidir. pHPT'li hastalarda D vitamini yetersizliği varlığında, D vitamini replasmanı ile serum düzeyinin 20 ng/mL (50 nmol/L) üzerinde tutulması önerilmektedir (14,15). 25-OH vitamin D düzeyi ile parathormon düzeyi arasında ters bir ilişki vardır. D vitamini değeri düştüğü zaman paratiroid bezleri parathormon sentez ve salgısını arttırarak cevap verir. Parathormon artışına neden olan eşik değer halen tartışmalıdır. pHPT'de preoperatif 25-OH vitamin D düzeyinin 20 ng/mL'nin üzerinde tutulması önerilmesine rağmen, nkHPT tanısı koyabilmek için 25-OH vitamin D düzeyinin 30 ng/mL (75 nmol/L)'nin üstüne çıkarılması önerilmektedir (10). Bazen normokalsemik olan hastalar, 25-OH vitamin D düzeyi 30 ng/mL'nin üzerine çıkarıldığında hiperkalsemik hale gelebilmektedirler. Bu durumda tanı nkHPT değil, klasik hiperkalsemik pHPT'dir.

Kreatinin Klirensinde Azalma: Glomerül filtrasyon oranı 60 cc/dk'nın altına düştüğünde parathormon düzeyi artmaya başlar (16). Bu nedenle nkHPT tanısı koyabilmek için glomerül filtrasyon oranının 60 cc/dk'nın üzerinde olması gerekir.

İlaç Kullanımı: Tiazid grubu diüretikler, postmenopozal osteoporozun tedavisinde kullanılan ilaçlardan bifosfonatlar ve osteoklastların farklılaşması ve

fonksiyonunu önleyen bir insan monoklonal antikoru olan denosumab, psikiyatride kullanılan lityum parathormon artışına neden olduğu bilinen ilaçlardır. Tiazidler, bifosfonatlar, denosumab parathormon değerini fizyolojik olarak yükseltirler (14). Lityum ise paratiroid bezlerinin dolaşımdaki kalsiyuma duyarlılığını azaltmaktadır. Ayrıca idrardan kalsiyum atılımını da azaltabilir. Sonuçta paratiroid hiperplazisine neden olmaktadır (17). Bifosfanatların kronik kullanımı ile parathormon artışı azalır veya normale döner. Denosumab 6 aylık aralarla enjeksiyon şeklinde uygulanmakta olup, parathormon artışı enjeksiyondan sonraki yaklaşık ilk 3 aylık dönemde görülmektedir (14). Tiazid veya lityum kullanan hastalarda parathormon yüksekliği devam ediyorsa, nkHPT tanısı koyabilmek için tıbbi açıdan tedavi kesilebiliyorsa birkaç ay kesilmelidir. Bundan sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir.

Böbrekten Kalsiyum Kaybı

İdiopatik hiperkalsiüri: Hiperkalsiüri olan hastalarda idiyopatik hiperkalsiüri ile nkHPT'ye bağlı hiperkalsiüriyi ayırmak için düşük doz (12,5-25 mg/gün) hidrokloriazid tedavisi verilir. Bu tedavi ile idiyopatik hiperkalsiüri hastalarda idrar kalsiyumu düşer, artmış olan parathormon değeri normale düşer. nkHPT'li hastalarda ise yüksek idrar kalsiyumu ve parathormon yüksekliği devam eder. Hatta bu hastalar hiperkalsemik hale bile gelebilir (18).

Lup diüretikleri: Lup diüretikleri ile tedavi edilen hastalarda idrar kalsiyum atılımı artışı ve parathormon yüksekliği görülebilir (19). Bu hastalarda nkHPT tanısı koymak için lup diüretik tedavisi kesilmelidir.

Kalsiyum Malabsorpsiyonu ile İlgili Gastrointestinal Hastalıklar: Çöliak hastalığı, glüten enteropatisi, bariatrik cerrahi veya diğer nedenlerle yapılan biliopankreatik diversiyon ameliyatları, pankreatik hastalıklara ve diğer bazı nadir görülen hastalıklara bağlı kalsiyum malabsorpsiyonu gelişebilir (20-22). Genelde malabsorpsiyonla ilgili hastalıklar klinik bulgular verirler. Bu hastalarda normalin alt sınırına yakın kalsiyum, D vitamini yetmezliği ve düşük idrar kalsiyumu değerleri tanı koymada yardımcı olabilir (10).

FİZYOPATOLOJİ

nkHPT'nin fizyopatolojisi hakkında bilgiler sınırlıdır. Maruani ve ark. (5) nkHPT'li hastalarda parathormonun kemik ve böbrekler üzerine biyolojik etkilerine karşı direnç olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmacılar nkHPT'li hastalarda parathormon yükselmesinin pHPT'li gruba göre daha hafif olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca ameliyat edilen nkHPT'li grupta adenom oranları hiperkalsemik pHPT'li grup ile benzer (sırası ile %92, %100) olmasına rağmen patolojik bez ağırlığı hiperkalsemik gruba göre daha düşük bulunmuştur. Başka bir çalışmada nkHPT'li hastaların paratiroid dokusunda kalsiyuma duyarlı reseptör (CaSR) ekspresyonunda değişiklik saptanmamıştır (23). nkHPT'li hastalarda kalsiyum yüklemesi ile parathormonda yetersiz baskılama saptanmıştır (5). Maruani ve ark. (5) hiperkalsemik pHPT'li grup için PTH değerine göre nkHPT grubu ile hastaları eşleştirerek eşleştirilmiş hastalarda yaş, cinsiyet, vitamin D düzeyleri, böbrek ve kemik döngüsü ile ilgili belirteçleri karşılaştırmışlardır. nkHPT'li grupta 1,25-OH vitamin D ve kemik döngüsü belirteçleri olan serum osteokalsin düzeyi, idrarda deokspiridinolin düzeylerini hiperkalsemik pHPT'li gruba göre anlamlı derecede daha düşük saptadılar. Fosfatın renal eşik değeri nkHPT'li grupta yüksek olarak saptandı. nkHPT'li hastalarda üriner kalsiyum ekskresyonu ve tubuler kalsiyum reabsorpsiyonu normal bireylere göre yüksek olmasına rağmen, hiperkalsemik pHPT'li hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Çalışmacılar tüm bu değerlerin nkHPT'de hedef organlarda oluşan direnci açıklayabilecek bulgular olduğunu belirtmektedirler. Kemikten net kalsiyum serbestleşmesinin göstergesi olan üriner kalsiyum değerinin düşük olması ve kemik döngüsü belirteçleri olan serum osteokalsin düzeyi, idrarda deokspiridinolin düzeylerinin daha düşük olması nedeni ile nkHPT'nin kemik üzerine olan biyolojik etkisinin pHPT'ye göre daha düşük olduğunu ifade etmişlerdir. nkHPT'de renal tubuler kalsiyum reabsorpsiyonu azalması, tubuler fosfat reabsorpsiyonu düşüklüğü ve 1,25-OH vitamin D düzeyi düşüklüğünün böbrek üzerine biyolojik etkisinin daha düşük olduğunun en az 3 somut göstergesi olarak değerlendirmişlerdir. Eşleştirilmiş grupların parathormon seviyeleri birbiri-

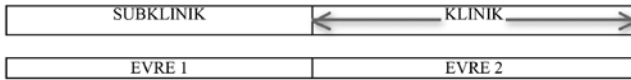
Tablo 1: Parathormon artışına neden olabilecek sekonder nedenler

D vitamin yetmezliği
<20 ng/mL (50 nmol/L) olmasıdır
nkHPT tanısı koyabilmek için D vitamin >30 ng/mL (75 nmol/L) olmalıdır
Böbrek yetmezliği
Glomerül filtrasyon oranı <60 mL/dakika
İlaç kullanımı
Tiazid grubu diüretikler
Bifosfonatlar
Denosumab
Lityum
Böbrekten kalsiyum kaybı
İdiopatik hiperkalsiüri
Loop diüretikleri
Gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonunun azalması
Çöliak hastalığı
Gluten enteropatisi
Bariatrik cerrahi

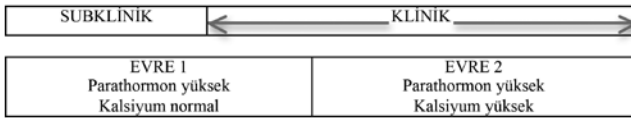
ne eşit olmasına rağmen her iki grupta hedef organlardaki biyolojik cevabın farklı olmasının parathormon dışında bilinmeyen ek bir faktörden kaynaklanabileceğinin düşünülebileceğini ifade etmişlerdir. Bazı klinik çalışmalarda menopozdaki kadınlarda östrojen tedavisinin serum ve idrar kalsiyumu ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu etki parathormon düzeyinin aynı kalması veya artışından etkilenmemektedir (24-26). Bu veriler Maruani ve ark.'nın (5) nkHPT'li hastalardaki bulguları ile benzerlik göstermesine rağmen bu çalışmada hastalarda östrojen düzeyi ölçülmemiştir. Bu benzerlik nedeni ile nkHPT'de de östrojenin etkisinin olabileceğini ifade etmişlerdir. Östrojenin koruyucu etkisi ile ilgili bu bulgu hiperkalsemik pHPT'nin menopozdan sonraki ilk dekatta pik yapması ile uyumludur. Ama Maruani ve ark.'nın (5) görüşleri nkPHPT'nin en sık östrojen yetmezlikli postmenapozal kadınlarda olması gerçeğini açıklayamamaktadır (10).

nkHPT'nin fizyopatolojisi ile ilgili diğer görüş hiperkalsemik formun değerlendirilmesine dayanmaktadır. Rao ve ark. (27) pHPT'nin klinik seyrinin bifazik olduğunu iddia etmişlerdir (Şekil 1a). Çalışmacılar hastalığın ilk fazının subklinik evre olduğunu ve henüz hiperkalsemi oluşmadan ilk parathormon değerinde artış olduğunu ifade etmişlerdir. Bu erken safhada artan PTH konsantrasyonunun hiperkalse-

mik kortikal kemik dansitesinde azalmaya sebep olduğu iddia edilmektedir. İkinci faz klinik bulguların olduğu, hiperkalseminin geliştiği klinik evredir. Silverberg ve Bilezikian'ın (6) verileri ilk fazın daha spesifik tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu safha karakteristik dansitometrik bulgular olmadan, normokalsemik ve parathormon yüksekliği ile karakterizedir. Bununla birlikte normokalsemik dönemin ilk bölümü subklinik olmasına rağmen, klinik evrenin normokalsemik safhada başladığını ifade etmişlerdir (Şekil 1b). Bu görüş hastalığın ilk safhasını ortaya koyabilmek için normokalsemik hastalarda daha fazla parathormon tetkiki yapılmasına yol açmıştır.



(a)



(b)

Şekil 1: Rao ve ark.'na (27) göre primer hiperparatiroidinin bifazik klinik seyri (a) (üstte) ve bifazik klinik seyrin Silverberg ve Bilezikian'ın (6) çalışmalarına göre revize edilmiş şekli (b) (altta)

EPİDEMİYOLOJİ

nkHPT'de epidemiyoloji bazı popülasyon bazlı çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda sekonder hiperparatiroidiyi dışlamak için değişik yöntemler kullanıldığı için veriler birbiri ile uyumsuzdur. Lung-ram ve ark. (28) İsveç'te 55-75 yaş arası 5000'den fazla postmenapozal kadını değerlendirmişlerdir. Normal total ve iyonize kalsiyumlu hasta prevalansını %0.5 olarak saptamışlardır. Bununla birlikte vitamin D yetmezliği gibi sekonder sebepler dışlanmamıştır.

Amerika'da 45 yaş üstü hem erkek hem de kadınlarda glomerül filtrasyon oranı 60 mL/dk altındaki ve 25-OH vitamin D düzeyi 30 ng/dL'nin altındaki hastalar dışlandıktan sonra nkHPTprevalansı %1 olarak tahmin edilmektedir (29). Kanada'da çok merkezli toplum bazlı osteoporoz çalışmasında 25-OH vitamin D değeri için eşik değer 20 ng/dL alındığında

prevalans %16.7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada böbrek yetmezliği dışlanmamıştır (30).

Cusano ve ark. (31) 2 ayrı grupta prevalansı değerlendirmişlerdir. Glomerül filtrasyon oranı 60 mL/dk altındaki ve 25-OH vitamin D düzeyi 20 ng/dL'nin altındaki hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır. 65 yaş üstü erkeklerde fraktür için risk faktörlerinin değerlendirildiği erkeklerde osteoporotik fraktürler çalışmasında 2364 erkekte nkHPT prevalansı %0.4 olarak saptanmıştır. Dallas kalp çalışmasında ise 18-65 yaş arası kadın, erkek 3450 kişide nkHPT prevalansı %3.1 olarak belirlenmiştir. Brezilya'da osteoporoz taraması yapılan kadınlarda tüm ikincil parathormon yüksekliği sebepleri dışlandıktan sonra değerlendirme yapılmıştır. Fakat glomerül filtrasyon oranı olarak eşik değer 40 mL/dk'nın altı alınmıştır. Çalışmada değerlendirilen 156 hastanın 14'ünde (%8.9) nkHPT saptanmıştır (32).

KLİNİK

Kolombiya Üniversitesi'nden Silverberg ve Bilezikian (6) 2003 yılında nkHPT'li 22 hastanın verilerini ve 1 yıllık takibini değerlendirmişlerdir. Çalışmacılar hastaların %45'inde osteoporoz, %4.5 fraktür ve %14 böbrek taşı saptamışlardır. 1 yıllık takipte 3 hastada (%14) hiperkalsemi geliştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada nkHPT'yi pHPT'nin sessiz formu olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmanın yayınlandığı yıl yayınlanan bir cerrahi serisinde farklı bir görüş ortaya koyulmuştur. Çalışmada nkHPT'li hastalar ile hiperkalsemik pHPT'li hastalar arasında asemptomatik hasta oranında fark saptamamışlardır. Sadece çıkarılan adenom ağırlığını hiperkalsemik grupta daha fazla bulmuşlardır. Çalışmacılar kalsiyum düzeyinin hastalığın seviyesi ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (33). Kolombiya Üniversitesi çalışmacıları 2007 yılında ortalama 3 yıl (1-8 yıl) takipli 37 hastalık serilerini yayınlamışlardır. Hastaların yaş ortalaması 59+2 olup, hastaların 29'u postmenapozal kadın, 6'sı premenapozal kadın, 2'si erkekti. Bu hastaların ilk değerlendirilmesinde 27 hastada (%73) kemik mineral yoğunluğunda düşüklük olup, bunların 21'i (%57) osteoporotikti. Osteoporotik hastaların 3'ünde üç bölgede, 7'sinde 2 bölgede 11'inde ise tek bölgede osteoporoz bulguları saptandı. Osteopo-

roz hastaların %34'ünde lomber bölgede, %38'inde kalçada, %28'inde ise radius 1/3 alt uçta idi. Burada dikkat çekici olan hiperkalsemik pHPT'li hastalarda öncelikle etkilenen radius 1/3 alt uç olmasına rağmen, nkHPT'li hastalarda kalça ve lomber bölge ön plandaydı. Serideki 4 hastada (%11) fraktür, 5 hastada (%14) böbrek taşı vardı. Takip sonunda %41 hastada hiperparatiroidizm ile ilgili bulgularla ilerleme saptandı. Bazı hastalarda birden fazla ilerleme bulgusu vardı. Bunlar 7 hastada (%19) hiperkalsemi, 1 hastada (%3) böbrek taşı, 1 hastada (%3) fraktür, 4 hastada (%11) yeni osteoporoz, 6 hastada (%16) kemik yoğunluğunda %10'dan fazla azalma, 2 hastada (%6) ise 24 saatlik idrar kalsiyumu değerinin 400 mg'ın üzerine çıkması idi. Çalışmacılar bu çalışma sonucunda önceki çalışmalarından farklı olarak bu hastalığın hastalığın sessiz formu veya asemptomatik pHPT'den ziyade semptomatik pHPT'nin erken formu olabileceğini ifade etmişlerdir (34).

Diğer bir gözlemsel çalışmada Tordjman ve ark. (35) 32 hastayı ortalama 4 yıl (1-13) takip etmişlerdir. 12 hastada (%46) lomber bölgede osteoporoz, 9 hastada (%36) kalçada osteoporoz, 3 hastada (%9) böbrek taşı saptandı. Takipte 12 hastada hiperkalsemi geliştiği için cerrahi uygulandı.

nkHPT'li 33 hasta ve hiperkalsemik pHPT'li 37 hastanın verileri retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Böbrek taşı oranı sırası ile %18.2 ve %18.9 olup birbirine benzerdi (36). nkHPT'li hastalar ile pHPT'li olmayan kontrol grubu ile karşılaştırma yapılan diğer bir seride nkHPT'de %28.6, kontrol grubunda %0.7 böbrek taşı saptanmıştır (32). Bu çalışmada da nkHPT'nin pHPT'nin farklı bir fenotipik prezentasyonu olabileceği belirtilmiştir (32).

Tordjman ve ark. (37) nkHPT'li hastalardaki kardiyovasküler risk faktörleri prevalansını hiperkalsemik pHPT'li grup ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmacılar hiperkalsemik pHPT'li hastalarda kardiyovasküler riskin arttığını bildiren çalışmaların tersine (38), 3 grupta benzer kardiyovasküler risk faktörleri bildirmişlerdir. Arteriyel sertlik bulguları da 3 grup arasında benzer bulunmuştur. Bununla birlikte serebrovasküler ve klinik iskemik kalp hastalığı hiperkalsemik pHPT'li grupta nkHPT ve kontrol grubuna göre daha fazla saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise nkHPT'li hastalarda proaterojenik lipopro-

tein olan LDL/HDL oranı, LDL, total kolesterol düzeyleri daha fazla bulunmuştur. Cerrahi uygulanan hastalarda bu bulguların kontrol düzeyine düştüğü, takip edilen olgularda ise bu geri dönüşün olmadığı saptanmıştır (39). Kamycheva ve ark. (40) toplum bazlı kesitsel çalışmada kalsiyum düzeyi normal olan bireylerde parathormon yüksekliğini kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörü olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada kalsiyum değeri normal, kreatinin değeri 1.21 mg/dl altında olan ve diüretik kullanmayan hastalar değerlendirilmiş olup, bu grup içinde nkHPT'li hastalar yanında sekonder parathormon yüksekliği olan durumları da kapsamaktadır. nkHPT'li çalışmalardaki olgu sayısı sınırlılığı nedeni ile bu konuda uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ

nkHPT ile ilgili çalışmalar sınırlı olduğundan doğal seyri ile ilgili veriler de sınırlıdır. nkHPT'li hastaların bazıları zamanla hiperkalsemik hale gelmekte, bazılarında klinik bulgular gelişmekte veya ilerlemekte, bazı hastalar ise stabil seyretmektedir (3).

Tordjman ve ark. (35) 4 yıllık takipte 12 hastada hiperkalsemi geliştiği için cerrahi uygulamışlardır. Diğer 20 hastada ise 4 yıllık takipte kalsiyum değerinde anlamlı değişiklik olmamıştır.

Diğer bir çalışmada asemptomatik nkHPT'li 6 hastanın 1 yıllık takipleri değerlendirilmiştir. Takip süresi çok kısa olmasına rağmen hastaların hiçbirinde hiperkalsemi, böbrek taşı, fraktür gelişmemiştir (41).

Kolombia Üniversitesi'nin 37 hastalık serisi tanı anında semptomatikti. Bu hastaların ortalama 3 yıllık takiplerinde %41 hastada pHPT ile ilgili ek bulgular gelişti. Hastaların %19'unda hiperkalsemi gelişti. Hiperkalsemi gelişen hastalar daha yaşlı, daha yüksek serum kalsiyum ve idrar kalsiyumu değerlerine sahipti (34).

nkHPT'li hastalarda paratiroidektominin kemik mineral yoğunluğuna katkısının değerlendirildiği çalışmada kalça ve lomber bölge kemik mineral yoğunluğunda anlamlı iyileşme saptanmış olup, bu iyileşme oranı hiperkalsemik pHPT'li hastalar ile benzer bulunmuştur (42). Diğer bir çalışmada da

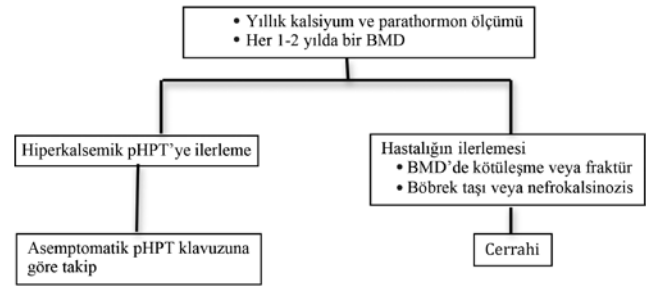
paratiroidektominin artmış olan proaterojenik belirtileri azalttığı ve kontrol grubu düzeyine geriletildiği belirtilmiştir (39).

nkHPT'li hastalarda paratiroidektomide hiperplazi adenom oranları birbirine benzer bulunmuştur (5,33,34). nkHPT'li grupta adenom ağırlığı hiperkalsemik gruba göre anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır (5,33).

TEDAVİ

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından asemptomatik hiperparatiroidi ile ilgili 3. uluslararası konsensüs toplantısında nkHPT ilk olarak tanımlanmıştır (8). Bununla birlikte panel uzmanları nkHPT hakkında bilginin çok az olduğunu, hiperkalsemik pHPT için yayınlanan klavuz önerilerinin nkHPT için güvenle uygulanamayacağını belirtmişlerdir (10). Bu nedenle klavuzda tanım dışında başka bir veri yer almamıştır. 2013 yılında toplanan 4. uluslararası konsensüs toplantısında ise klavuzda nkHPT'nin tedavisi ile ilgili bazı öneriler girmiştir. Bununla birlikte

klavuzun sonunda nkHPT, gelecek 5 yılda üzerinde daha fazla araştırma yapılması önerilen konuların başında sıralanmıştır (3). Kolombiya Üniversitesi çalışma grubu nkHPT'de takip ve tedavi yaklaşımlarının asemptomatik hiperkalsemik pHPT'li hastalardaki gibi olduğunu belirtmişlerdir (10). Klavuzda takipteki nkHPT'li hastalar için yıllık kalsiyum ve parathormon ölçümü, 1-2 yıl ara ile kemik dansitometresi (BMD) yapılması önerilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2: Normokalsemik hiperparatiroidili hastalarda takipte izlenecek yol ile ilgili asemptomatik hiperparatiroidizmin tedavisi ile ilgili klavuzdaki (3) öneriler
BMD: Kemik dansitometresi

Tablo 2: Asemptomatik primer hiperparatiroidide cerrahi endikasyonlar (3)

	1990	2002	2008	2013
Kalsiyum (>normal)	1-1,6 mg/dL (0,25-0,4 mmol/L)	1 mg/dL (0,25 mmol/L)	1 mg/dL (0,25 mmol/L)	1 mg/dL (0,25 mmol/L)
İskelet BMD	Z skor<-2,0 (bölge seçilmemiş)	T skor<-2,5 (herhangi bir bölge)	T skor<-2,5 (herhangi bir bölge) Kolay fraktür öyküsü	A: Perimenopozal ve postmenopozal kadın ve >50 yaş erkek: T skor <-2,5 lomber, total kalça, femur boynu veya radius distal 1/3 Premenapozal kadın ve <50 yaş erkek: Z skor <-2,5 lomber, total kalça, femur boynu veya radius distal 1/3 B: Direkt film, BT, MR'da vertebral fraktür
Renal	A: GFR azalma>%30 B: 24 sa idrar kalsiyum > 400 mg/gün (>10 mmol/gün)	A: GFR azalma>%30 B: 24 sa idrar kalsiyum > 400 mg/gün (>10 mmol/gün)	A: GFR<60 cc/dakika B:24 sa idrar kalsiyumu çıkarıldı	A: Kreatinin klirensi <60 cc/dakika B: 24 sa idrar kalsiyumu >400 mg/gün (>10mmol/gün) ve biyokimyasal analizde artmış taş riski C: Düz grafi, USG veya BT'de böbrek taşı veya nefrokalsinozis riski
Yaş	<50	<50	<50	<50

BMD: Kemik danditometresi, GFR: Glomerül filtrasyon oranı, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans görüntüleme, USG: Ultrasonografi

Tablo 3: Cerrahi uygulanmayan asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda takip parametreleri (3)

	1990	2002	2008	2013
Kalsiyum	yılda 2	yılda 2	yıllık	yıllık
İskelet	BMD yıllık (ön kol)	BMD yıllık (3 bölge)	BMD 1-2 yılda bir (3 bölge)	BMD 1-2 yılda bir (3 bölge) veya klinik endike ise (Ör: boy kısalması, sırt ağrısı) düz grafi veya vertebral fraktür değerlendirmesi
Böbrek	GFR ve kreatinin yıllık	GFR yıllık	Serum kreatinin yıllık	GFR ve serum kreatinin yıllık Eğer böbrek taşı şüphesi varsa 24 sa biyokimyasal taş profili, düz grafi, USG veya BT ile böbrek görüntüleme

BMD: Kemik danditometresi, GFR: Glomerül filtrasyon oranı, BT: Bilgisayarlı tomografi, USG: Ultrasonografi

Tablo 4: Takip altındaki asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda cerrahi endikasyonlar (3)

	2013 önerileri
Kalsiyum > normal	1 mg/dl (0,25 mmol/L)
İskelet	A: BMD'de T skor < -2,5 (lomber, total kalça, femur boynu, distal 1/3 radius) veya BMD'de anlamlı azalma* B: Düz grafi, BT, MR veya vertebral fraktür değerlendirmesinde vertebral fraktür varlığı
Böbrek	A: Kreatinin klirensi < 60 cc/dakika B: Klinik olarak veya görüntülemelerde (düz grafi, USG, BT) böbrek taşı gelişmesi

BMD: Kemik danditometresi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans görüntüleme, USG: Ultrasonografi

*Tablo 2'de belirtildiği gibi perimenopozal ve postmenopozal kadın ve 50 yaş üstü erkeklerde T skor, premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde Z skorunun dikkate alınması önerilmektedir.

Takipte hiperkalsemi gelişen hastalarda tedavi yaklaşımının asemptomatik hiperkalsemik pHPT'li hastalardaki gibi yapılması önerilmektedir. Asemptomatik pHPT'li hastalarda başvuru ve takipteki cerrahi endikasyonlar ve takip kriterleri ile ilgili 4 klavuzun önerileri Tablo 2,3,4'te özetlenmiştir. Normokalsemik devam eden hastalarda ise klinik olarak kemik dansitometrisinde ilerleme veya fraktür gelişmesi ve/veya böbrek taşı veya nefrokalsinozis gelişmesi durumunda cerrahi önerilmektedir (3). Hastada ilk tanı anında cerrahi kararı da Tablo 2'deki son sütunda yer alan kalsiyum değeri dışındaki asemptomatik pHPT'deki 2013 kriterlerine göre verilebilir.

SONUÇ

nkHPT hakkında bilgi halen sınırlıdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda tanı alan hastaların çoğu metabolik kemik hastalığı nedeni ile değerlendirilen hastalar veya semptomatik hastalardır. Bu arada son

zamanlarda tiroid ultrasonografisi sırasında saptanan ve yeni tanımlanan paratiroid insidentalomalaları ile parathormon yüksekliği arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu hastaların yaklaşık 1/3'ünde kalsiyum değeri normal olmasına rağmen parathormon değerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Önümüzdeki dönemde boyun ultrasonografisinin yaygın kullanılmasına bağlı olarak nkHPT daha sık olarak tanı alması olasıdır (43,44). Yukarıda epidemiyolojide tartışılmış olmasına rağmen nkHPT'nin günümüzde eldeki verilerle gerçek prevalansını söyleyebilmek mümkün değildir. Bu kemik hastalığı nedeni ile tetkik edilmeyen kalsiyum değeri normal olan toplumda yapılacak parathormon ölçümleri ile saptanabilir. Bu şekilde saptanacak nkHPT'li hastalar arasında asemptomatik nkHPT'li hastalar da belirlenecek, büyük olasılıkla nkHPT'nin diğer bir formu, yani asemptomatik formu ortaya çıkacaktır (20). Önümüzdeki dönemde hastalığın seyri ve tedavisi hakkında daha net sonuçlara ulaşabilmek için daha geniş veriye ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin N Am* 2010;43:417-32.
- Malberti F, Macelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1242-8.
- 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.
- Wills MR, Pak CY, Hammond WG, Bartter FC. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1969;47:384-91.
- Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4641-8.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5348-52.
- Stuart HC, Harvey A, Pasiaka JL. Normocalcemic hyperparathyroidism: preoperatively a disease, postoperatively cured? *Am J Surg* 2014;207:673-81.
- 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.
- Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:351-65.
- Cusana NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:33-9.
- Diaz-Sato G, Julian MT, Puig-Domingo M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a newly emerging disease needing therapeutic intervention. *Hormones (Athens)* 2012;11:390-6.
- Nordenström E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem* 2011;44:849-52.
- Ong GS, Walsh 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;97:3138-3145.
- 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.
- Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:340-50.
- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;S1-130.
- Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:654-60.
- Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid, and Adrenal. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthers JB, et al (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.p.1521-96.
- Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1973;52:134-42.
- Martínez Díaz-Guerra G, Jódar Gimeno E, Reyes García R, Gómez Sáez JM, Muñoz-Torres M; Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral y Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: recommendations for management and follow-up. *Endocrinol Nut* 2013;60:456.e1-456.e6.
- Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999;14:652-7.
- Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Peromingo R, Zamarrón I, Arrieta F, Muñoz-Malo T, et al. Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion. *J Endocrinol Invest* 2008;31:845-50.
- Yang A, Hsu CW, Chen JY, Tseng LM, Won GS, Lee CH. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in patients with recurrent kidney stones: pathological analysis of parathyroid glands. *Virchows Arch* 2006;449:62-8.
- Marcus R, Madvig P, Crim M, Pont A, Kosek J. Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Ann Int Med* 1984;100:633-40.
- Selby P, Peacock M. Ethinyl estradiol and norethindrone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1986;314:1481-5.
- Orr-Walker B, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000;160:2161-6.
- Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1294-8.
- Lundgren E, Rastad J, Thrujfell E, Akerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121:287-94.
- Misra B, McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. New data on the impact of renal function on the relation between 25-hydroxyvitamin D and parathormon. Program of the 30th Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research; Montreal, Canada, 2008.p.1031.
- Berger C, Langsetmo L, Hanley D, et al. Relative prevalence of Normocalcemic and Hypercalcemic Hyperparathyroidism in a Community-Dwelling Cohort Program of the 33rd Annual Meeting of The American Society of Bone and Mineral Research; San Diego, California, 2001.p.SU0173.
- Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, Bauer DC. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2734-41.
- Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E, Rêgo D, Griz L, Bandeira F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:314-7.
- Bergenfelz A, Lindblom P, Lindergård B, Valdemarsson S, Westerdaal J. Preoperative normal level of parathyroid hormone signifies an early and mild form of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003;27:481-5.

34. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3001-5.
35. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2004;117:861-3.
36. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: More Stone than Bone? *J Osteoporos* 2012;2012:128352
37. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010;162:925-33.
38. Han D, Trooskin S, Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2012;35:548-52.
39. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol* 2006;155:33-9.
40. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:69-74.
41. García-Martín A, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine* 2012;42:764-6.
42. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E. Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3213-20.
43. Ghervan C, Silaghi A, Nemeş C. Parathyroid incidentaloma detected during thyroid sonography - prevalence and significance beyond images. *Med Ultrason* 2013;14:187-91.
44. Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim MJ, Ahn SS, Son EJ, Sohn YM. Parathyroid incidentalomas detected on routine ultrasound-directed fine-needle aspiration biopsy in patients referred for thyroid nodules and the role of parathyroid hormone analysis in the samples. *Thyroid* 2009;19:743-8.