

## Primer Hiperparatiroidinin Sistemik Boyutu ve Multidisipliner Yönetimi

Azad Duman<sup>1</sup>

### Özet

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid hormonunun (PTH) otonom ve aşırı salınımı ile karakterize, klinik spektrumu asemptomatik formlardan ağır organ hasarlarına kadar uzanan sistemik bir endokrinopatidir. Günümüzde rutin biyokimyasal taramaların yaygınlaşmasıyla birlikte hastaların büyük çoğunluğu klasik semptomlar gelişmeden yakalanmaktadır. Ancak bu sessiz klinik tablo, PTH reseptörlerinin yaygın doku ekspresyonu nedeniyle vücut üzerinde sinsi bir metabolik yük ve düşük dereceli kronik inflamasyon oluşturmaya devam etmektedir.

Tanı aşamasında biyokimyasal bulguların titizlikle değerlendirilmesi ve sekonder nedenlerin dışlanması esastır. Preoperatif lokalizasyon çalışmaları, cerrahi stratejiyi belirleyen anatomik yol haritasını sunarken; intraoperatif PTH monitörizasyonu kür başarısını teyit eden kritik bir navigasyon aracıdır. Başarılı bir cerrahi müdahale sadece kalsiyum normalliğini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış, renal taş riskinde azalma ve kardiyometabolik profilin iyileşmesi gibi bütüncül kazanımlar sunar.

Bu bölümün amacı, PHPT'nin moleküler patogenezinin cerrahi yönetimine ve postoperatif rehabilitasyonuna kadar uzanan süreci, güncel literatür ışığında ve multidisipliner bir perspektifle ele almaktır.

### 1. Giriş ve Patofizyolojik Çerçeve

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid bezlerinden bir veya daha fazlasının otonom olarak paratiroid hormonu (PTH) salgılaması sonucu ortaya çıkan, kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının kronik bozulmasıyla karakterize sistemik bir endokrinopatidir (1). Hastalığın tarihsel seyri incelendiğinde, 20. yüzyılın başlarındaki ağır iskelet deformiteleri ve

1 Department of Endocrinology, Van Yuzuncu Yıl University, Van, Türkiye, ORCID: 0000-0002-3208-4929

tekrarlayan renal kolik tablolarından, günümüzde tesadüfi biyokimyasal taramalarla saptanan asemptomatik fenotipe doğru radikal bir dönüşüm yaşandığı gözlenmektedir (2). Bu sessiz klinik tablo, hastalığın sistemik etkilerinin yokluğu anlamına gelmemekte; aksine, hücre düzeyde başlayan ve zamanla organ bazlı hasara evrilen sinsi bir patofizyolojik süreci temsil etmektedir (3).

Paratiroid adenomlarının patogeneğinde, kalsiyum duyarlı reseptörlerin (CasR) duyarlılığındaki azalma ve hücre içi sinyal iletim yollarındaki defektler sonucunda eşik değer sağa kaymakta, bu durum vücudun hiperkalsemiye rağmen PTH salınımını baskılayamamasına neden olmaktadır (4). PTH reseptörlerinin (PTH1R) sadece iskelet sistemi ve böbreklerde değil, vasküler düz kas hücreleri, miyokard ve immün kompetan hücreler üzerinde de ekspres edilmesi, PHPT'yi multisistemik bir metabolik yük haline getirmektedir (5). Kronik hormon yüksekliği, kemik iliğinde miyeloid seriyi stimüle ederek pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) artışına ve sistemik bir düşük dereceli kronik inflamasyon tablosunun gelişmesine yol açmaktadır (6). Bu karmaşık etkileşimler, PHPT'li hastanın yönetiminde endokrinoloji, radyoloji ve cerrahi branşlarının ortak bir paydada bulunduğu multidisipliner bir yaklaşımı ve her hastanın risk profiline göre kişiselleştirilmiş bir strateji izlenmesini zorunlu kılmaktadır.

## 2. Tanı ve Endokrinolojik Değerlendirme

Primer hiperparatiroidinin tanısı biyokimyasal temele dayanır ve doğru yorumlanmadığında en sık yanlış sınıflanan endokrin hastalıklardan biridir. Tanıda temel kriter, referans aralığının üzerinde seyreden kalıcı hiperkalsemi ile birlikte eş zamanlı olarak yükselmiş veya uygunsuz derecede normal paratiroid hormon (PTH) düzeyidir. Serum total kalsiyumun genellikle  $>10.2-10.5$  mg/dL (laboratuvar referans aralığına göre) olması beklenir. Alternatif olarak, özellikle albümin dalgalanmalarının olduğu durumlarda tercihen iyonize kalsiyum ölçümü yapılmalı ve iyonize  $Ca > 1.32$  mmol/L (veya laboratuvar üst sınırı üzerinde) olması bizi tanıya yaklaştırır. PTH düzeyinin referans aralığının üzerinde olması (çoğunlukla  $>65$  pg/mL) ya da hiperkalsemiye rağmen  $>20$  pg/mL seviyelerinde kalarak baskılanmamış olması tanı için kritiktir. Tek bir yüksek kalsiyum değeri tanı koydurucu değildir; biyokimyasal süreklilik esastır. Bu noktada laboratuvar varyasyonu, dehidratasyon ve ilaç etkileri dışlanmalıdır. Özellikle tiazid grubu diüretikler ve lityum kullanımı PTH-kalsiyum eksenini etkileyebileceğinden dikkatle sorgulanmalıdır (7).

Ayrıncı tanıda en kritik basamak sekonder hiperparatiroidinin dışlanmasıdır. D vitamini eksikliği, kronik böbrek hastalığı ve malabsorpsiyon durumlarında

PTH yükselmesi fizyolojik bir yanıt olabilir. Bu nedenle 25-hidroksivitamin D düzeyi, kreatinin ve eGFR mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle normokalsemik primer hiperparatiroidi (nPHPT) tanısı koymadan önce sekonder nedenlerin tamamen dışlanmış olması gerekir. Normokalsemik formda, total ve iyonize kalsiyum normal sınırlarda iken PTH yüksekliği persistandır ve bu hastalarda zaman içinde hiperkalsemik fenotipe dönüşüm görülebilir (8).

Bir diğer önemli ayırıcı tanı familial hipokalsürik hiperkalsemidir (FHH). Bu durumda hafif hiperkalsemiye rağmen idrar kalsiyum atılımı düşüktür. 24 saatlik idrar kalsiyumunun  $<100$  mg/gün veya kalsiyum/kreatinin klirens oranının  $<0.01$  olması FHH lehine yorumlanır. Bu ayırım klinik olarak kritiktir çünkü FHH'de cerrahi endikasyon yoktur ve gereksiz operasyon riskini önlemek multidisipliner yaklaşımın temel sorumluluklarından biridir (9).

Tanı konduktan sonra hastalığın şiddetinin belirlenmesi endokrinolojik değerlendirmenin ikinci aşamasını oluşturur. Serum kalsiyum düzeyinin derecesi, PTH yüksekliğinin boyutu, fosfor düzeyi ve hiperkalsiüri varlığı biyokimyasal yük hakkında fikir verir. Yüksek preoperatif PTH düzeyleri genellikle daha büyük adenom hacmi ve daha belirgin kemik etkilenimi ile ilişkilidir. Bununla birlikte biyokimyasal şiddet her zaman klinik komplikasyon ile paralel değildir; bu nedenle organ bazlı tarama zorunludur (10).

Cerrahi endikasyon kararı yalnızca kalsiyum düzeyine göre verilmemelidir. Yaş  $<50$  yıl, serum kalsiyum düzeyinin laboratuvar üst sınırının  $>1$  mg/dL üzerinde olması, T-skoru  $\leq -2.5$ , vertebral kırık varlığı, eGFR  $<60$  mL/dk, 24 saatlik idrar kalsiyumu yüksekliği ( $>400$  mg/gün) veya nefrolitiazis varlığı gibi kriterler birlikte değerlendirilmelidir (Tablo 1). Asemptomatik hastalarda dahi subklinik kemik kaybı ve sessiz taş varlığı cerrahi lehine güçlü argüman oluşturur. Bu karar süreci, endokrinolog, cerrah ve ilgili diğer branşların ortak değerlendirmesini gerektirir (11).

*Tablo 1: Primer Hiperparatiroidizmde Cerrahi Endikasyonlar*

Kriter	Klinik Önemi
T-skoru $< -2.5$ (Lomber, Kalça, Distal 1/3 Radius)	Osteoporoz varlığı; cerrahi sonrası BMD'de anlamlı artış beklenir.
eGFR $< 60$ mL/dk	Kronik böbrek yetmezliği gelişimi ve renal fonksiyon kaybı riski.
24 sa. İdrar Kalsiyumu $>400$ mg/gün	Artmış kalsiüri; nefrolitiazis ve progresif renal hasar riskidir.
Nefrolitiazis / Nefrokalsinozis (Semptomatik/Sessiz)	Görüntüleme ile saptanan taş varlığı; cerrahi lehine mutlak kriterdir.

Kriter	Klinik Önemi
Üst sınırın >1 mg/dL üzerinde olması	Belirgin hiperkalsemi; organ hasarı riskinin arttığını gösterir.
Yaş < 50 yıl	Uzun yaşam beklentisi nedeniyle komplikasyon gelişme riskinin yüksekliği.

Postoperatif dönemde remisyon tanımı biyokimyasal normokalsemi ile başlar; ancak uzun dönem stabilite esastır. Persistan hastalık genellikle ilk 6 ay içinde normokalseminin sağlanamaması ile tanımlanırken, rekürrens daha geç dönemde yeniden hiperkalsemi gelişmesidir. Bu ayrım, preoperatif lokalizasyon başarısı, multiglandüler hastalık olasılığı ve cerrahi strateji ile doğrudan ilişkilidir (12).

Son yıllarda klasik biyokimyasal parametrelere ek olarak sistemik inflamasyon göstergeleri ve kardiyometabolik belirteçlerin de hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi basit hemogram parametreleri, kronik PTH fazlalığının sistemik etkilerini yansıtabilecek potansiyel göstergeler olarak araştırılmaktadır. Bu alan henüz netleşmemiş olmakla birlikte, PHPT'nin sadece mineral metabolizması bozukluğu değil, çoklu sistem etkileşimi olan bir hastalık olduğunu destekleyen yeni bir araştırma alanı oluşturmaktadır (13).

### 3. Preoperatif Radyolojik Değerlendirme

Primer hiperparatiroidide (PHPT) görüntüleme yöntemlerinin temel amacı tanı koymak değil, cerrahi planlamayı yönlendirecek anatomik bir yol haritası sunmaktır. Biyokimyasal olarak doğrulanmış hiperkalsemi ve uygunsuz PTH yüksekliği olmaksızın yapılan görüntüleme çalışmaları, insidental bulgular nedeniyle yanlış yorumlara ve hatalı cerrahi kararlara yol açabilir. Bu nedenle lokalizasyon çalışmaları, titiz bir endokrinolojik değerlendirme tamamlandıktan ve primer patoloji kesinleştirildikten sonra planlanmalıdır.

Ultrasonografi (USG), radyasyon içermemesi, maliyet etkinliği ve eş zamanlı tiroid patolojilerini tarama yeteneği ile preoperatif değerlendirmenin ilk basamağını oluşturur. Deneyimli uygulayıcılar elinde, özellikle tek odaklı adenom varlığında yüksek doğruluk oranları sağlar. Ancak küçük hacimli bezlerde, retroözofageal yerleşimli ektopik odaklarda veya multiglandüler hastalık durumunda duyarlılığı belirgin şekilde azalır. USG bulguları hiçbir zaman izole bir veri olarak görülmemeli, mutlaka biyokimyasal şiddet ve paratiroid otonomisinin derecesi ile birlikte korele edilmelidir (14).

Teknesyum-99m sestamibi sintigrafisi, paratiroid dokusunun mitokondriyal aktivitesine dayanan fonksiyonel bir görüntüleme modalitesi olup, özellikle tek odaklı hastalıkta yüksek özgüllük sunar. Sintigrafinin en büyük avantajı, USG'nin kısıtlı kaldığı mediastinal yerleşimli bezlerin ve derin boyun ektopilerinin saptanmasındaki başarısıdır. USG ve sintigrafi bulgularının birbiriyle uyumlu olması, cerrahın minimal invaziv paratiroidektomiye güvenle yönelmesini sağlayan en güçlü temeldir (15).

Standart yöntemlerle lokalizasyonun sağlanamadığı olgularda veya nüks/persistan hastalık nedeniyle planlanan reoperatif vakalarda 4-boyutlu bilgisayarlı tomografi (4D-BT) kritik bir seçenektir. 4D-BT, kontrast dinamikleri üzerinden patolojik bezin arteriyel fazdaki hızlı boyanma ve venöz fazdaki karakteristik “wash-out” paternini kullanarak anatomik lokalizasyonu kesinleştirir; ancak yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle endikasyonları seçici olarak belirlenmelidir. Daha ileri merkezlerde kullanılan 18F-florokolin PET/BT ise, özellikle zor vakalarda ve sintigrafik olarak saptanamayan küçük adenomlarda %90'ın üzerinde duyarlılık sergileyerek umut verici sonuçlar sunmaktadır (16).

Sonuç olarak görüntüleme süreci, cerrahi stratejiyi doğrudan belirleyen ve hastanın operatif morbiditesini etkileyen en kritik basamaktır. Radyolojik bulguların birbiriyle konkordant olması minimal invaziv yaklaşımı desteklerken, yöntemler arasındaki uyumsuzluk veya multiglandüler hastalık şüphesi bilateral eksplorasyon gerekliliğini artırır. Bu aşamada radyolog, endokrinolog ve cerrahın verileri ortak bir potada erittiği multidisipliner karar süreci, cerrahi başarının temel anahtarıdır.

#### 4. Cerrahi Yönetim

Primer hiperparatiroidizmin (PHPT) küratif tedavisi cerrahidir. Strateji, preoperatif lokalizasyonun başarısına ve multiglandüler hastalık riskine göre şekillenir. Görüntülemelerde tek odak saptanan olgularda Minimal İnvaziv Paratiroidektomi (MIP); daha küçük insizyon, sınırlı diseksiyon ve hızlı iyileşme avantajlarıyla öncelikli yaklaşımdır. Lokalizasyonun sağlanamadığı veya herediter sendrom şüphesi olan durumlarda ise tüm bezlerin explore edildiği Bilateral Boyun Eksplorasyonu altın standarttır (17).

Cerrahi başarının teyidinde intraoperatif PTH (ioPTH) monitörizasyonu kritik navigasyon aracıdır. PTH'nin kısa yarı ömrü, patolojik doku eksizyonu sonrası hormon düşüşünün anlık izlenmesine olanak tanır. “Miami Kriterleri” uyarınca; adenom çıkarıldıktan 10 dakika sonra PTH düzeyinde %50'den fazla düşüş saptanması, cerrahi kürün %98 oranında sağlandığını gösterir ve saptanamayan ek odakların varlığını ekarte eder (18).

Adenom boyutu ve ağırlığı, PHPT'nin biyokimyasal şiddetiyle doğrudan koreledir. Yüksek hacimli adenomlar, genellikle preoperatif dönemde daha derin hiperkalsemi ve yüksek PTH düzeyleriyle prezante olur. Patolojik incelemede saptanan bez ağırlığı, sadece tanıyı kesinleştirmekle kalmaz, aynı zamanda postoperatif kemik döngüsü ve olası kalsiyum dalgalanmaları hakkında klinisyene öngörü sağlar (19).

Operasyon sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlar geçici hipokalsemi, reküren laringeal sinir hasarı ve kalıcı hipoparatiroidizmdir. Özellikle preoperatif kemik yıkımı yüksek olan hastalarda, cerrahi sonrası kalsiyumun hızla kemiğe geçişiyle karakterize "Aç Kemik Sendromu" gelişebilir. Başarılı bir cerrahi yönetim; titiz lokalizasyon, ioPTH rehberliğinde doğru diseksiyon ve postoperatif metabolik dengenin dikkatli takibiyle mümkündür (20).

### 5.Hiperparatiroidizmin Sistemik Etkileri

PHPT'de hiperkalsemi, distal tübüllerde kalsiyum duyarlı reseptörlerin (CaSR) aktivasyonu yoluyla idrar konsantrasyon yeteneğini bozar ve hiperkalsüriye yol açar. Bu durum sadece nefrolitiazis riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda progresif tübülointerstisyel hasar ve GFR kaybına neden olur. Sessiz taşların (asemptomatik nefrolitiazis) preoperatif USG veya BT ile taranması, asemptomatik hastada cerrahi endikasyonun netleştirilmesi açısından elzemdir. Cerrahi sonrası idrar kalsiyum atılımı hızla düşse de, mevcut taşların kalsifikasyon stabilitesi ve yeni taş oluşum riski 1. yıl takibinde titizlikle izlenmelidir (21,22).

Primer hiperparatiroidizmde (PHPT) kemik metabolizması, paratiroid hormonunun (PTH) iskelet sistemi üzerindeki bifazik ve bölge spesifik etkileriyle şekillenmektedir. PTH, fizyolojik dozlarda anabolik özellik sergileyebilse de, PHPT'deki kronik patolojik yükseklik durumunda osteoklastik kemik rezorpsiyonu domine edici hale gelmektedir. İskelet sistemi üzerindeki bu katabolik süreç, kortikal ve trabeküler kemik dokuları arasında belirgin bir disosiasyona yol açar; özellikle kortikal kemikten zengin olan distal 1/3 radius bölgesi, trabeküler yapının yoğun olduğu lomber omurgaya oranla çok daha erken ve şiddetli etkilenmektedir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümlerinde distal radiusun mutlaka değerlendirmeye dahil edilmesi, fraktür risk profilinin ve FRAX skorunun doğru saptanması açısından kritiktir. Başarılı bir paratiroidektomi sonrası, osteoklastik aktivitenin aniden durması ve osteoblastik remineralizasyonun hızlanmasıyla BMD değerlerinde ilk yıl içinde %5-10'a varan rebound artışlar saptanmaktadır; bu değişim iskelet sisteminin hormonal remisyona verdiği en somut metabolik yanıtıdır (23).

## 6. Multidisipliner İzlem

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) yönetimi, cerrahi bir müdahalenin ötesinde, tanıdan uzun dönem metabolik rehabilitasyona uzanan bütüncül bir süreci ifade eder. Bu süreçte endokrinoloji, radyoloji ve cerrahi disiplinleri arasındaki veri akışı, hatalı sınıflamaların ve gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesindeki en güçlü güvenlik katmanıdır. Tanı aşamasında biyokimyasal otonominin tespitiyle başlayan koordinasyon, preoperatif lokalizasyonun hassasiyeti ve intraoperatif navigasyon tekniklerinin (ioPTH) etkinliği ile cerrahi kür başarısını maksimize eder. Cerrahi sonrası dönemde ise hastanın takibi, sadece kalsiyum normalliği ile sınırlı kalmamalı; iskelet sistemindeki kemik mineral yoğunluğu artışının izlenmesi ve renal taş oluşum riskindeki gerilemenin denetlenmesi gibi organ bazlı parametrelerle takip edilmelidir (24).

Postoperatif rehabilitasyon fazında, başarılı bir paratiroidektominin ardından hastanın kalsiyum ve vitamin D metabolizmasının yeniden dengelenmesi için ilk 6 aylık stabilizasyon dönemi kritik önem taşır. Bu süreçte, iskelet sisteminin mineralizasyon talebi ile renal tübüler reabsorpsiyonun yeniden ayarlanması arasındaki denge, düzenli biyokimyasal kontrollerle yönetilmelidir. Uzun dönemli izlem çalışmaları, cerrahi kür sağlanan hastalarda sadece mineral metabolizmasının değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon yükünün ve kardiyometabolik risk profilinin de anlamlı düzeyde iyileştiğini göstermektedir. PHPT'nin yarattığı düşük dereceli kronik inflamasyonun cerrahi ile düzelmesi, endokrin cerrahisinin sistemik sağlığa sunduğu en önemli kazanımlardan biridir. (24,25).

## 7. Sonuç

Primer hiperparatiroidizm, tarihsel süreç içerisinde ağır iskelet hasarlarıyla tanınan bir hastalıktan, günümüzde multisistemik etkileri olan karmaşık bir metabolik tabloya evrilmiştir. Hastalığın modern tıp pratiğindeki en önemli özelliği, klasik semptomların yokluğunda dahi vücut üzerinde sinsi bir organ hasarı yükü oluşturmaya devam etmesidir. Bu nedenle paratiroid hormonunun otonom salınımı, sadece bir kalsiyum yüksekliği olarak değil, damar yatağından kemik mikro-mimarisini, böbrek parankiminden bağışıklık sistemine kadar uzanan geniş bir yelpazede sistemik stresi tetikleyen patofizyolojik bir süreç olarak görülmelidir.

Cerrahi tedavi, bu sistemik hasar döngüsünü kırmanın en etkili yoludur. Başarılı bir operasyonun ardından elde edilen biyokimyasal normokalsemi, aslında vücudun genel metabolik dengesinin yeniden kurulması için atılan ilk adımdır. Cerrahi sonrası dönemde kalsiyum ve paratiroid hormonu seviyelerinin normale dönmesiyle birlikte, kemik dokusunda saptanan mineral

yoğunluğu artışı ve renal taş oluşum riskindeki belirgin gerileme, tedavinin organ bazlı başarısını somutlaştırmaktadır. Ancak bu iyileşme süreci sadece mineral metabolizmasıyla sınırlı kalmamakta; damar sertliğinde azalma ve kardiyometabolik risk profilinde düzelme gibi çok daha geniş kapsamlı sistemik kazanımları da beraberinde getirmektedir.

Asemptomatik olarak sınıflandırılan hastaların yönetiminde, proaktif bir yaklaşım benimsemek güncel klinik eğilimlerin temelini oluşturmaktadır. Çünkü subklinik seyreden kemik kayıpları ve sessiz renal taşlar, cerrahi müdahale geciktirildiğinde kalıcı organ hasarlarına yol açabilmektedir. Paratiroidektomi sonrasında vücudun inflamatuvar yükünün azalması ve sistemik immün parametrelerin dengelenmesi, bu cerrahi müdahalenin aslında tüm metabolizmayı düzelten kritik bir fonksiyon icra ettiğini kanıtlamaktadır. Bu bağlamda, tedavi stratejisi her hastanın kendi biyokimyasal yükü ve organ rezervine göre özel olarak belirlenmelidir.

Geleceğin perspektifinde primer hiperparatiroidizm, tanıda kullanılan ileri görüntüleme teknolojileri ve moleküler belirteçler sayesinde çok daha erken evrelerde kontrol altına alınabilecektir. Teknolojik gelişmeler ne kadar ilerlerse ilerlesin, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve uzun dönemli komplikasyonları önlemek temel hedef kalmaya devam edecektir. Bu hastalığın yönetimi, bir bezi çıkarmanın ötesinde, hastanın gelecekteki metabolik sağlığını koruma altına alma çabasıdır. Bilimsel veriler ışığında yapılan doğru zamanlamalı bir müdahale, hastanın hem fiziksel hem de metabolik sağlığına yeniden kavuşmasını sağlayan en önemli unsurdur.

## Kaynakça

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, Perrier N, Sitges-Serra A, Thakker RV, Guyatt G, Mannstadt M, Potts JT, Clarke BL, Brandi ML; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2293-2314. doi: 10.1002/jbmr.4677. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36245251.
2. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013 Jan-Mar;16(1):14-21. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.005. PMID: 23374736; PMCID: PMC3987990.
3. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):115-125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885621; PMCID: PMC6037987.
4. Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. *Subcell Biochem.* 2007;45:139-67. doi: 10.1007/978-1-4020-6191-2\_6. PMID: 18193637.
5. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol.* 2017 Dec;177(6):R297-R308. doi: 10.1530/EJE-17-0485. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28864535.
6. Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Princ Pract.* 2012;21(3):249-53. doi: 10.1159/000334588. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22179481.
7. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009 Jul 11;374(9684):145-58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9. PMID: 19595349.
8. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013 Jan-Mar;16(1):33-9. doi: 10.1016/j.jocd.2012.12.001. PMID: 23374739; PMCID: PMC3564219.
9. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct;32(5):609-619. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.004. Epub 2018 May 26. PMID: 30449544; PMCID: PMC6767927.
10. Suliburk JW, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism. *Oncologist.* 2007 Jun;12(6):644-53. doi: 10.1634/theoncologist.12-6-644. PMID: 17602056.
11. Zhu CY, Sturgeon C, Yeh MW. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA.* 2020 Mar 24;323(12):1186-1187. doi: 10.1001/jama.2020.0538. PMID: 32031566.
12. Alnajmi RAY, Ali DS, Khan AA. Persistence and Recurrence of Primary Hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2025

- Mar;39(2):101986. doi: 10.1016/j.beem.2025.101986. Epub 2025 Mar 8. PMID: 40074600.
13. Deniz MS, Ozder N, Ersoy OE, Narli ZI. Effect of parathyroidectomy on serum inflammatory and metabolic dysfunction markers in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2024 Nov 6;68:e240124. doi: 10.20945/2359-4292-2024-0124. PMID: 39529989; PMCID: PMC11554364.
  14. Foster T, Dy B, Rocco R, Mckenzie T, Thompson G, Wermers R, Lyden M. Routine Use of Preoperative Neck Ultrasound in Primary Hyperparathyroidism Identifies Coexisting Thyroid Disease and Improves Parathyroid Localization. *Am Surg.* 2022 Feb;88(2):254-259. doi: 10.1177/0003134821991991. Epub 2021 Jan 31. PMID: 33517698.
  15. Salhi H, Bouziane T, Maaroufi M, Alaoui NI, El Ouahabi H. Primary hyperparathyroidism: Correlation between cervical ultrasound and MIBI scan. *Ann Afr Med.* 2022 Apr-Jun;21(2):161-164. doi: 10.4103/aam.aam\_73\_20. PMID: 35848650; PMCID: PMC9383011.
  16. Aggarwal P, Gunasekaran V, Sood A, Mittal BR. Localization in primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2025 Mar;39(2):101967. doi: 10.1016/j.beem.2024.101967. Epub 2024 Dec 30. PMID: 39755470.
  17. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasiেকa JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310. PMID: 27532368.
  18. Ahmadiеh H, Kreidieh O, Akl EA, El-Hajj Fuleihan G. Minimally invasive parathyroidectomy guided by intraoperative parathyroid hormone monitoring (IOPTH) and preoperative imaging versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 21;10(10):CD010787. doi: 10.1002/14651858.CD010787.pub2. PMID: 33085088; PMCID: PMC8094219.
  19. Zamboni WA, Folse R. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg.* 1986 Dec;152(6):611-5. doi: 10.1016/0002-9610(86)90436-8. PMID: 3789284.
  20. Matuszewski W, Szklarz M, Górny J, Kordas B, Rutkowska J, Juranek J. Severe Hypocalcemia in Hungry Bone Syndrome After Parathyroid Surgery: A Case Study and Review. *Am J Case Rep.* 2026 Jan 23;27:e950046. doi: 10.12659/AJCR.950046. PMID: 41575910; PMCID: PMC12837098.
  21. Barraud S, Lopez AG, Sokol E, Menegaux F, Briet C. Chapter 14: Post surgical follow-up of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris).*

- 2025 Feb;86(1):101703. doi: 10.1016/j.ando.2025.101703. Epub 2025 Jan 14. PMID: 39818299.
22. Russell P, Antony MA. Coexistence of a Calcium-Sensing Receptor Mutation and Primary Hyperparathyroidism. *Cureus*. 2023 Oct 13;15(10):e46980. doi: 10.7759/cureus.46980. PMID: 38021951; PMCID: PMC10640877.
  23. Lam HB, Yang PS, Chien MN, Lee JJ, Chao LF, Cheng SP. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and parathyroid hormone in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Med Sci*. 2019 Jul;15(4):880-886. doi: 10.5114/aoms.2018.74758. Epub 2018 Mar 28. PMID: 31360183; PMCID: PMC6657247.
  24. Miller JA, Gundara J, Harper S, Herath M, Ramchand SK, Farrell S, Serpell J, Taubman K, Christie J, Girgis CM, Schneider HG, Clifton-Bligh R, Gill AJ, De Sousa SMC, Carroll RW, Milat F, Grossmann M. Primary hyperparathyroidism in adults-(Part II) surgical management and postoperative follow-up: Position statement of the Endocrine Society of Australia, The Australian & New Zealand Endocrine Surgeons, and The Australian & New Zealand Bone and Mineral Society. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024 Nov;101(5):516-530. doi: 10.1111/cen.14650. Epub 2021 Dec 19. PMID: 34927274.
  25. Gheorghe-Milea A, Stănoiu-Pînzariu O, Georgescu CE. Unravelling the link between chronic inflammation and primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Front Immunol*. 2025 Jun 2;16:1563967. doi: 10.3389/fimmu.2025.1563967. PMID: 40529359; PMCID: PMC12171116.

