

تابلوی بالینی و علائم آزمایشگاهی هیپرپاراتیروئیدی اولیه مقایسه دو دهه ۶۷-۱۳۵۷ و ۷۸-۱۳۶۸ (بیمارستان امام)

دکتر منوچهر نخجوانی (دانشیار)، دکتر علیرضا استقامتی (استادیار)، دکتر مرگان اعلم صمیمی (رزیدنت داخلی)،
گروه آندوکرینولوژی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: هیپرپاراتیروئیدی اولیه (pHPT) بیماری نسبتاً شایعی به شمار می رود. بسیاری از تظاهرات کلینیکی آن نظیر گرفتاری استخوانی ممکن است با تغییرات طبیعی ناشی از افزایش سن اشتباه گردد. در ۲۵ سال گذشته طیف کلینیکی بیماری به طور قابل توجهی تغییر کرده انتظار می رود طیف بالینی pHPT در ایران نیز تغییر کرده باشد. لذا بر آن شدیم تا با بررسی تابلوی بالینی و علائم آزمایشگاهی تغییر طیف بالینی را در این بیماری مطالعه نماییم.

مواد و روشها: با مراجعه به واحد بایگانی بیمارستان امام خمینی تهران ۴۷ مورد بیمار مبتلا به pHPT در طی سالهای ۱۳۶۸-۱۳۷۸ به طور گذشته نگر مورد مطالعه قرار گرفتند و در نهایت نتایج به دست آمده با مطالعه انجام شده در سالهای ۱۳۵۷-۱۳۶۷ مقایسه گردید.

یافته ها: تعداد کل بیماران ۴۷ نفر (۴۴ زن و ۳ مرد) بود. محدوده سنی بین ۷۰-۱۱ با میانگین سنی 38 ± 16 سال و حداکثر ابتلا در دهه پنجم بود. علل مراجعه به ترتیب شیوع عبارت بودند از درد منتشر استخوانی و ضعف و درد مفاصل (۵۷/۵ درصد)، شکستگی پاتولوژیک (۱۰/۸)، سنگ کلیه (۸/۵ درصد)، Giant Cell Lesion (۲ درصد)، علائم هیپرکلسمی شامل درد شکم، تهوع، استفراغ، یبوست، خارش، پارستزی (۸/۵ درصد). در ۱۲/۵ درصد نیز بیماری بدون وجود علائم اختصاصی کشف گردید به طور کلی درگیری شدید استخوانی شامل شکستگی های پاتولوژیک، دفورمیتی استخوانی، و Giant Cell Lesion در ۴۴/۶۷ درصد و بیماری شدید کلیوی شامل سنگ کلیه و نارسایی کلیه در ۲۳/۴ درصد موارد وجود داشت. آلکالن فسفاتاز به طور متوسط تا ۵ برابر طبیعی افزایش داشت.

نتیجه گیری و توصیه ها: به طور کلی طیف بالینی در pHPT بسیار متغیر است. با آگاهی بیشتر از بیماری و استفاده گسترده تر از تست های غربالگری کلسیم سرم می توان بیماری را در مراحل اولیه و بدون عوارض استخوانی و کلیوی تشخیص داد. لذا انتظار می رود با آگاه سازی باز هم بیشتر پزشکان در این زمینه مقدمات کشف بیشتر این بیماری در مراحل بدون علامت فراهم آید.

مقدمه

pmol/l ۱۰۰-۴۰ و از سال ۷۸ به بعد به روش مولکول کامل PTHi با محدوده طبیعی ۵۵-۹ pg/ml انجام شد. همچنین سن، جنس، علل مراجعه، علائم آزمایشگاهی و علائم رادیولوژیک مطالعه گردیده و در نهایت نتایج به دست آمده با مطالعه انجام شده در سال‌های ۱۳۶۷-۱۳۵۷ مقایسه گردید. با توجه به عدم امکان انجام تست‌های آماری جهت بررسی معنی‌دار بودن علائم بالینی، آزمایشگاهی، رادیولوژیک (به علت حجم محدود نمونه و نوع مطالعه که case series می باشد) صرفاً به ارائه اطلاعات دو مطالعه در جداول پرداخته از انجام تست‌های آماری اجتناب نمودیم.

یافته‌ها

تعداد کل بیماران ۴۷ نفر (۴۴ زن و ۳ مرد) بود. محدوده سنی بین ۷۰-۱۱ با میانگین سنی 28 ± 16 سال و حداکثر ابتلا در دهه پنجم بود (نمودار ۱). نسبت ابتلای زنان به مردان ۱۴ به ۱ بود. میانگین طول مدت بیماری قبل از تشخیص ۲۹ ماه با حداکثر ۱۴ سال بود. علل مراجعه به ترتیب شیوع عبارت بودند از درد منتشر استخوانی و ضعف و درد مفاصل (۵۷/۵ درصد)، شکستگی پاتولوژیک (۱۰/۸)، سنگ کلیه (۸/۵ درصد)، Giant Cell Lesion (۲ درصد)، علائم هیپرکلسمی شامل درد شکم، تهوع، استفراغ، بیوست، خارش، پارسوزی (۸/۵ درصد). در ۱۲/۵ درصد نیز بیماری بدون وجود علائم اختصاصی کشف گردید (جدول ۱ و نمودار ۲).

شیوع علائم و نشانه‌های بالینی را در جدول شماره ۲ مشاهده می‌کنیم. به طور کلی درگیری شدید استخوانی شامل شکستگی‌های پاتولوژیک، دفورمیتی استخوانی، و Giant Cell Lesion در ۴۴/۶۷ درصد و بیماری شدید کلیوی شامل سنگ کلیه و نارسایی کلیه در ۲۳/۴ درصد موارد وجود داشت.

میانگین کلسیم سرم $11/12 \pm 1/48$ mg/dl با حداقل ۹/۵ و حداکثر ۱۶ mg/dl بود (نمودار ۳). در ۴ بیمار نورموکلسمیک میزان کلسیم سرم بین $9/5-10/2$ mg/dl بود.

میانگین فسفر سرم $2/4-0/62$ mg/dl بود. در ۲۴ بیمار که کلسیم ادرار ۲۴ ساعته اندازه‌گیری شده بود، میانگین کلسیم ادرار

هیپرپاراتیروئیدی اولیه primary hyperparathyroidism (pHPT) با انسیدانس ۰/۲ در صد در افراد بالای ۶۰ سال و شیوع حداقل ۱ درصد در خانم‌های یائسه و حتی بیشتر در اتوپسی‌ها بیماری نسبتاً شایعی به شمار می‌رود. بسیاری از تظاهرات کلینیکی آن نظیر گرفتاری استخوانی ممکن است با تغییرات طبیعی ناشی از افزایش سن اشتباه گردد (۱ و ۲). اختلال کلیوی و بیماری اسکلتی خصوصاً دو طیف بیماری هستند که بیشتر ایجاد موربیدیته می‌کنند (۳). در حال حاضر در کشورهای در حال توسعه اندازه‌گیری سطح کلسیم به طور گسترده باعث تشخیص بیماری در مراحل بدون علامت و بدون عارضه گردیده است. به طوری که در ۲۵ سال گذشته طیف کلینیکی بیماری به طور قابل توجهی تغییر کرده، از تابلوی بالینی درگیری استخوانی و کلیوی تبدیل به تشخیص در مراحل بدون علامت شده است (۷-۴). انتظار می‌رود طیف بالینی pHPT در ایران نیز تغییر کرده باشد. لذا بر آن شدیم تا با بررسی تابلوی بالینی و علائم آزمایشگاهی در طی دو دهه متوالی در بیماران مبتلا به pHPT مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی تهران و مقایسه آن‌ها با هم تغییر طیف بالینی را در این دو گروه مطالعه نماییم.

مواد و روشها

با مراجعه به واحد بایگانی بیمارستان امام خمینی تهران ۴۷ مورد بیمار مبتلا به pHPT در طی سالهای ۱۳۷۸-۱۳۶۸ به طور گذشته‌نگر مورد مطالعه قرار گرفتند.

اساس تشخیص pHPT بر وجود PTH نرمال یا افزایش یافته در حضور کلسیم سرم بیش از $10/5$ mg/dl گذاشته شد. در ۴ مورد کلسیم سرم طبیعی بود اما pHPT آن‌ها با عمل جراحی تأیید گردیده بود که این بیماران نیز در مطالعه منظور شدند. در تمام موارد، بیماری از نظر جراحی و آسیب شناسی نیز مورد تأیید قرار گرفت.

اندازه‌گیری PTH قبل از سال ۷۱ به روش C-terminal (C-PTH) با محدوده طبیعی $0/6-0/15$ ng/ml، بین سال‌های ۷۱ تا ابتدای ۷۸ به روش mid-molecular (M-PTH) با محدوده

دهه‌های ۵۷-۶۷ و ۶۴-۵۳ به ترتیب ۹ به ۱ و ۵ به ۱ بوده و در مطالعه دهه اخیر این نسبت به ۱۴ به ۱ تبدیل شده است که تغییر قابل توجه این نسبت در جهت افزایش ابتلای زنان مشهود است.

علت مراجعه و تابلوی بالینی: در کشورهای توسعه یافته در طی ۲ دهه اخیر علت مراجعه و نحوه ظهور این بیماری تفاوت بسیاری کرده است. از سال ۱۹۷۰ به بعد که اندازه گیری سطح کلسیم سرم روئین شد، سنگ کلیه در کمتر از ۱۰ درصد بیماران وجود دارد (۱۶). در مطالعه Heath که در بیمارستان عمومی ماساچوست انجام شده است. در طی ۲۵ سال تابلوی کلینیکی که شامل ۵۷ درصد سنگ کلیوی، ۲۳ درصد اختلال استخوانی، و کمتر از ۱ درصد بدون علامت بود، به ۵۰ درصد سنگ کلیوی و بیماری استخوانی تبدیل گردیده است (۷).

در مطالعه Kobayashi سال ۱۹۹۷ در ژاپن علائم کلینیکی عمده شامل سنگ کلیه، تشنگی، پلی اوری، خستگی پذیری، لومباگو بوده، فقط ۹ درصد بدون علامت بودند (۴).

در مطالعه ای در آلمان نیز در ۱۴/۸ درصد بدون علامت، ۳۹ درصد سنگ کلیه، ۳۲ درصد بیماری استخوانی، ۲۸/۹ درصد اختلال گوارشی، و ۱۱ درصد افسردگی گزارش گردیده است (۸). به طور کلی به علت هتروژن بودن تابلوی بالینی در جوانان در تشخیص افتراقی شکایات غیر اختصاصی باید این بیماری را در نظر داشت (۱۷).

در ایران در مطالعه دهه ۵۷-۶۷ علت مراجعه عمدتاً درد منتشر استخوانی و ضعف عضلانی (۶۰ درصد) بوده شکستگی پاتولوژیک (۲۰ درصد)، Giant Cell Lesion (۶/۶ درصد)، و سنگ کلیه (۶/۶ درصد) علل بعدی مراجعه بودند (۱۶).

در مطالعه کنونی نیز باز هم علت عمده مراجعه علائم استخوانی-عضلانی (۵۷ درصد) بود، اما مراجعه به علت شکستگی پاتولوژیک در مقایسه با دهه قبل کاهش یافته است (۱۰/۸ درصد در مقابل ۲۰ درصد). هم چنین مراجعه به علت Giant Cell Lesion از ۶/۶ درصد در دهه قبل به ۲/۱ درصد در دهه اخیر کاهش یافته است. نکته قابل توجه دیگر وجود ۱۲ درصد موارد بدون علامت و کشف اتفاقی در دهه اخیر می باشد که در دهه قبل تغییر قابل ملاحظه ای حاصل نشده است (۶/۶ درصد در مقابل ۸/۵ درصد) (نمودار ۴) (جدول ۱).

در مجموع بیماری شدید استخوانی که باعث ایجاد موربیدیتی گردد مثل شکستگی پاتولوژیک، دفورمیتی، Giant Cell Lesion

۲۴ ساعته 294 ± 197 mg بود. در ۱۶ بیمار که C-PTH اندازه گیری شد میانگین آن $15/28 \pm 4/1$ ng/dl، در ۱۱ بیمار که M-PTH اندازه گیری شد میانگین آن 862 ± 757 pg/ml و در ۱۹ بیمار که PTHi اندازه گیری شده بود میانگین آن 451 ± 273 pg/ml بود. به طور کلی PTH سرم بین ۱/۵-۵۰۰ برابر افزایش داشت.

آنکالین فسفاتاز به طور متوسط تا ۵ برابر طبیعی افزایش داشت. در ۳۲ بیمار مطالعات رادیولوژیک انجام گردیده بود که نتایج آن در جدول ۳ آمده است. قابل ذکر است که در ۱۸ مورد اسکن استخوان انجام شده بود که ۱۶ مورد افزایش جذب نشان داده بود و در ۱۵ مورد از این بیماران علائم رادیولوژیک در جدول ۳ نشان داده شده است.

محل های آدنوم عبارت بودند از: پاراتیروئید تحتانی راست (۴۳/۷ درصد)، پاراتیروئید تحتانی چپ (۳۰/۴۳ درصد)، پاراتیروئید فوقانی چپ (۱۳ درصد)، پاراتیروئید فوقانی راست (۴/۳ درصد). در ۴/۳ درصد آدنوم در دو غده فوقانی راست و چپ وجود داشت (جدول ۴).

بحث

شیوع هیپوپاراتیروئیدی اولیه با افزایش سن افزایش می یابد (۵،۶). در مطالعات گزارش شده از کشورهای توسعه یافته، حداکثر شیوع آن در دهه سنی پنجم و پس از آن می باشد. گرچه در برخی مطالعات بیشترین شیوع در دهه ۳ و ۴ گزارش شده است، اما در اغلب مطالعات حداکثر شیوع بیماری پس از ۴۰ سالگی است (۱۰،۱۲،۱۳). در ژاپن نیز سن متوسط بیماری $10/2 \pm 53/9$ گزارش شد (۱۴،۱۵). در مطالعه جاری (دهه ۷۸-۶۸) بیشترین شیوع در دهه پنجم با میانگین سنی 38 ± 16 می باشد. گرچه حداکثر شیوع سنی در ایران رو به افزایش است، اما هنوز نسبت قابل توجهی از بیماران در سنین پایین تری مبتلا می شوند (نمودار ۱). نکته قابل ذکر دیگر این است که در دهه ۵۷-۶۷ هیچ مورد بیمار بالای ۶۰ سال وجود نداشت، در حالی که در مطالعه اخیر ۱۵ درصد بیماران سن بالای ۶۰ داشتند.

جنس: در مطالعات جهانی نسبت ابتلای زنان به مردان را ۴-۲ به ۱ گزارش کرده اند (۵،۶،۱۳). حال آن که در ایران این نسبت در

نسبت به دهه قبل کاهش یافته است (از ۶۰/۶ درصد به ۴۴/۶۳ درصد)، و بیماری شدید استخوانی و بیماری کلیوی از ۸۴/۳ درصد به ۶۱/۶۵ درصد کاهش یافته و در مقابل آن ۱۲ درصد موارد بدون علامت اضافه گردیده است. فاصله بین شروع علائم و کشف بیماری در مطالعات قبلی (۶۷-۵۷ و ۶۴-۵۳) به ترتیب ۳۶ ماه و ۴۸ ماه بوده است که در مطالعه ما این فاصله به ۲۵ ماه تقلیل یافته است. در مورد علائم آزمایشگاهی تغییر قابل توجهی در سطح کلسیم و فسفر سرم در بین دو دهه وجود نداشت، اما کلسیم ادرار از 342 ± 165 mg به 294 ± 197 mg در دهه اخیر کاهش یافته است (جدول ۵). در مطالعه جاری در ۸ درصد بیماران کلسیم سرم طبیعی می باشد. در مطالعه دکتر فتوره چی موارد نرموکلسمیک در ۲۰ درصد بیماران وجود داشت. به نظر می رسد علت کاهش موارد نرموکلسمیک در دهه اخیر مصرف بیشتر کلسیم و vit D در رژیم غذایی باشد. در علائم رادیولوژیک در دو دهه اخیر تغییری نداشتیم (جدول ۳).

در مورد محل آدنوم نظیر مطالعه ۶۸-۵۷ بیشترین محل آدنوم غده پارائتروئید تحتانی راست بوده است (جدول ۳). تغییر طیف بالینی هیپریپاراتیروئیدی اولیه در مقالات علمی و در مطالعات انجام شده در ایران در جدول ۶ نشان داده شده است.

جدول ۱- مقایسه علل مراجعه در بیماران هیپریپاراتیروئیدی اولیه

مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در دو دهه		
علت مراجعه	۱۳۵۷-۶۷ (%)	۱۳۶۸-۷۸ (درصد)
درد استخوان و ضعف عضلانی	۶۰	۵۷/۴۴
شکستگی پاتولوژیک	۲۰	۱۰/۸
علائم هیپرکلسمی*	۶۶	۸/۵
سنگ کلیه	۶۶	۱/۲
Giant Cell Lesion	-	۸/۵
بدون علامت	-	۱۲

* درد شکم، تهوع، استفراغ، خارش، پارستزی

جدول ۲- پراکندگی علائم و نشانه‌های بالینی در ۴۷ بیمار مبتلا به هیپریپاراتیروئیدی اولیه در سال‌های ۷۸-۱۳۶۸ بیمارستان امام خمینی تهران

علائم و نشانه‌های بالینی	فراوانی (تعداد)	فراوانی نسبی (%)
درد استخوان و مفاصل	۳۲	۶۸
خستگی و ضعف عضلانی	۲۳	۴۸
علائم هیپرکلسمی*	۱۹	۴۲
شکستگی پاتولوژیک	۹	۱۹
سنگ کلیه	۸	۱۷
دفورمیتی استخوانی	۷	۱۴
Giant Cell Lesion	۵	۱۰
ندول گردن	۵	۱۰
سایر علائم سینمیک**	۸	۴۰

* پلی اوری، پلی دیسی، تهوع، استفراغ، بیوست، خارش
** هیپرناتسیون، پانکراتیت، کاهش وزن

به طور کلی طیف بالینی در pHPT بسیار متغیر است. بیمار ممکن است با علائم غیر اختصاصی مثل ضعف و خستگی یا در موارد پیشرفته با سنگ کلیه، زخم پپتیک، تغییرات روانی یا بیماری شدید استخوانی مراجعه نماید. با آگاهی بیشتر از بیماری و استفاده گسترده تر از تست‌های غربالگری کلسیم سرم می توان بیماری را در مراحل اولیه و بدون عوارض استخوانی و کلیوی تشخیص داد. در کشور ما نیز به علت آگاهی بیشتر پزشکان و انجام آزمایشات روتین عوارض استخوانی و کلیوی در طی ده سال اخیر کاهش یافته است و مواردی نیز بدون علامت کشف گردیده است. آمار کنونی ایران قابل مقایسه با آمارهای به دست آمده از ژاپن و آلمان می باشد. اما هنوز عوارض استخوانی و کلیوی در بیماران ایرانی نسبت به کشورهای توسعه یافته زیاد می باشد. لذا انتظار می رود با آگاه سازی باز هم بیشتر پزشکان در این زمینه مقدمات کشف بیشتر این بیماری در مراحل بدون علامت فراهم آید.

جدول ۳- مقایسه علائم رادبولوژیک در بیماران هیپوپاراتیروئیدی

اولیه مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در دو دهه

علائم رادبولوژیک	(%) ۱۳۵۷-۶۷	(%) ۱۳۶۸-۷۸
استنوپوروز	۳۶	۴۶
کیست استخوانی	۲۵	۴۶
ضایعه لیتیک	۴۳	۴۳
جذب پروست	۵۰	۳۱
نمای فلفل نمکی در جمجمه	۱۴	۲۵

جدول ۵- مقایسه علائم آزمایشگاه در بیماران هیپوپاراتیروئیدی

مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در دو دهه

تست آزمایشگاهی	۱۳۵۷-۶۷	۱۳۶۸-۷۸
میانگین کلسیم سرم mg/dl	۱۱/۲±۱/۵۴	۱۱/۴۸±۱/۱۲
میانگین فسفر سرم mg/dl	۲/۲۸±۰/۵	۲/۴۰±۰/۶۲۱
میانگین کلسیم ادرار ۲۴ ساعته (mg)	۳۴۲±۱۶۵	۲۹۴±۱۹۷
میانگین فسفر ادرار ۲۴ ساعته (mg)	۵۰۰±۲۶۰	۴۹۴±۲۱۴

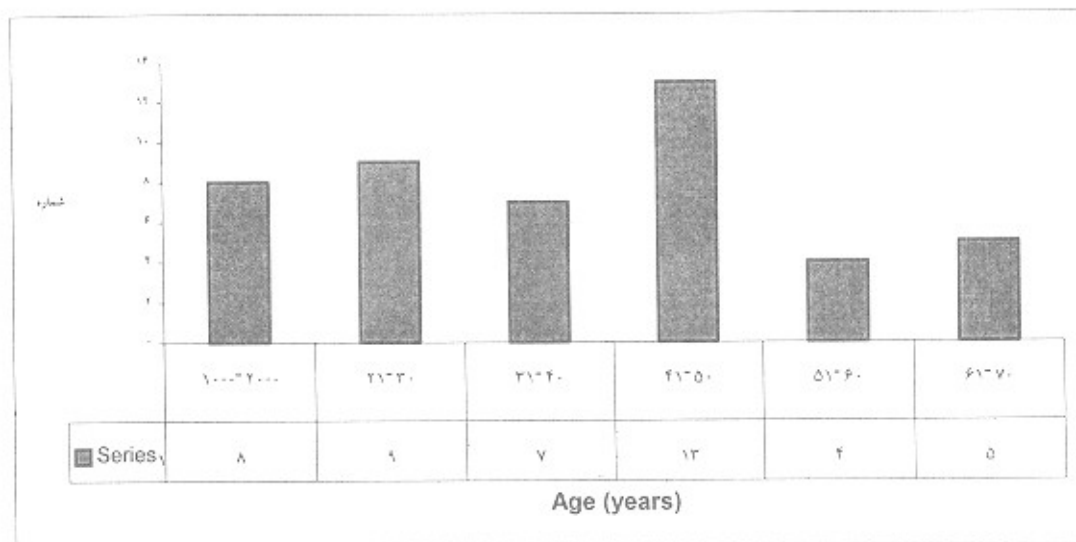
جدول ۴- مقایسه محل آدنوم در بیماران هیپوپاراتیروئیدی مراجعه

کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در دو دهه

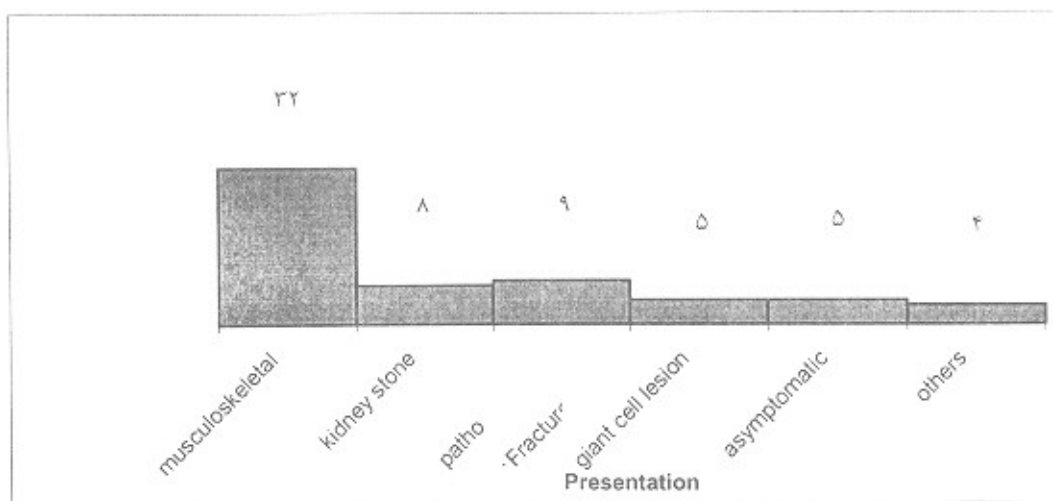
محل آدنوم	(%) ۱۳۵۷-۶۷	(%) ۱۳۶۸-۷۸
پاراتیروئید نختانی راست	۵۰	۴۳/۴۷
پاراتیروئید نختانی چپ	۲۹/۲	۳۰/۴۳
پاراتیروئید فوقانی راست	۱۲/۵	۳/۴
پاراتیروئید فوقانی چپ	۸/۳	۱۳/۰۴
نختانی راست + نختانی چپ	-	۵/۴
فوقانی راست + فوقانی چپ	-	۳/۴

جدول ۶- شیوع علائم بالینی در هیپوپاراتیروئیدی اولیه در مطالعات موجود در مقالات علمی و مطالعات در ایران

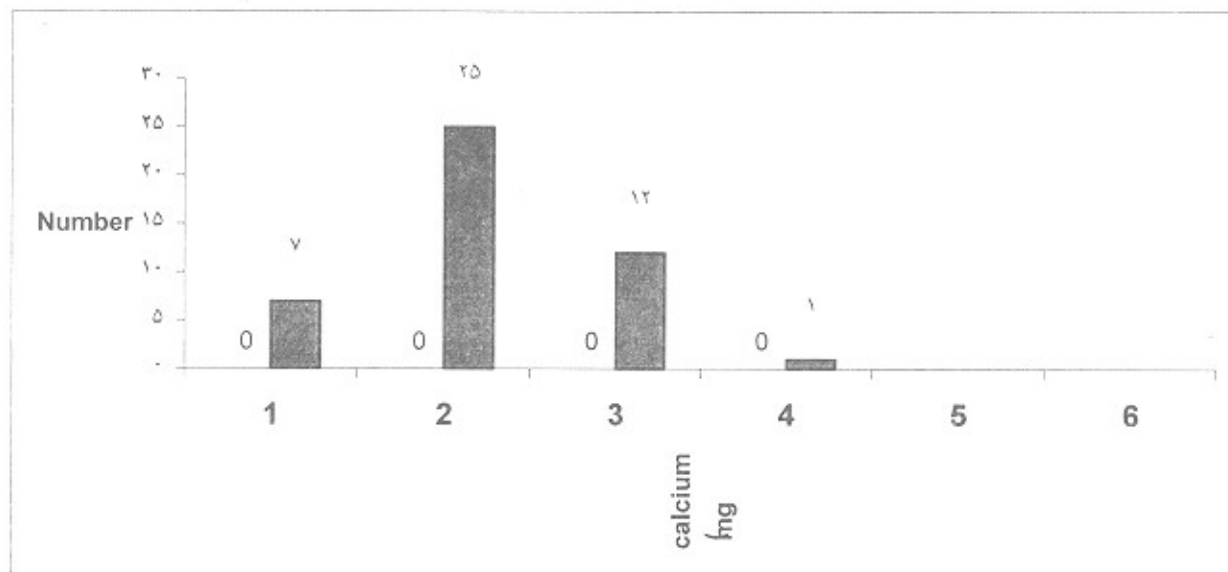
مؤلف	سال	گرفتاری استخوان	سنگ کلیه	علائم غیر استخوانی کلیوی	بدون علائم
Albright	۱۹۴۸	٪۵۵	٪۸۱	-	٪۲
Keating	۱۹۶۱	٪۱۱	٪۷۷	٪۱۸	٪۵
Mallette	۱۹۳۴	٪۱۴	٪۳۹	٪۸۸	٪۱۲
Laffery	۱۹۸۱	٪۶	٪۲۱	٪۷۷	٪۴۷
Matti	۱۹۸۹	٪۱۳	٪۱۸	٪۸۰	٪۳۸
Dotzenenrath (Germany)	۱۹۹۰	٪۳۲	٪۳۹	٪۳۹	٪۱۴
Heath	۱۹۹۱	<٪۵	٪۵	-	٪۵۰
Kobayashi (Japan)	۱۹۹۷	-	-	-	٪۹
Fattourechi (Iran)	۱۹۷۴	٪۹۶	٪۲۹	-	٪۰
Nakhjavan (Iran)	۱۹۷۹-۱۹۸۸	٪۶۰/۶	٪۲۳	٪۲۰	٪۰
Present Study	۱۹۸۹-۱۹۹۹	٪۴۴/۶	٪۱۷	٪۴۲	٪۱۲



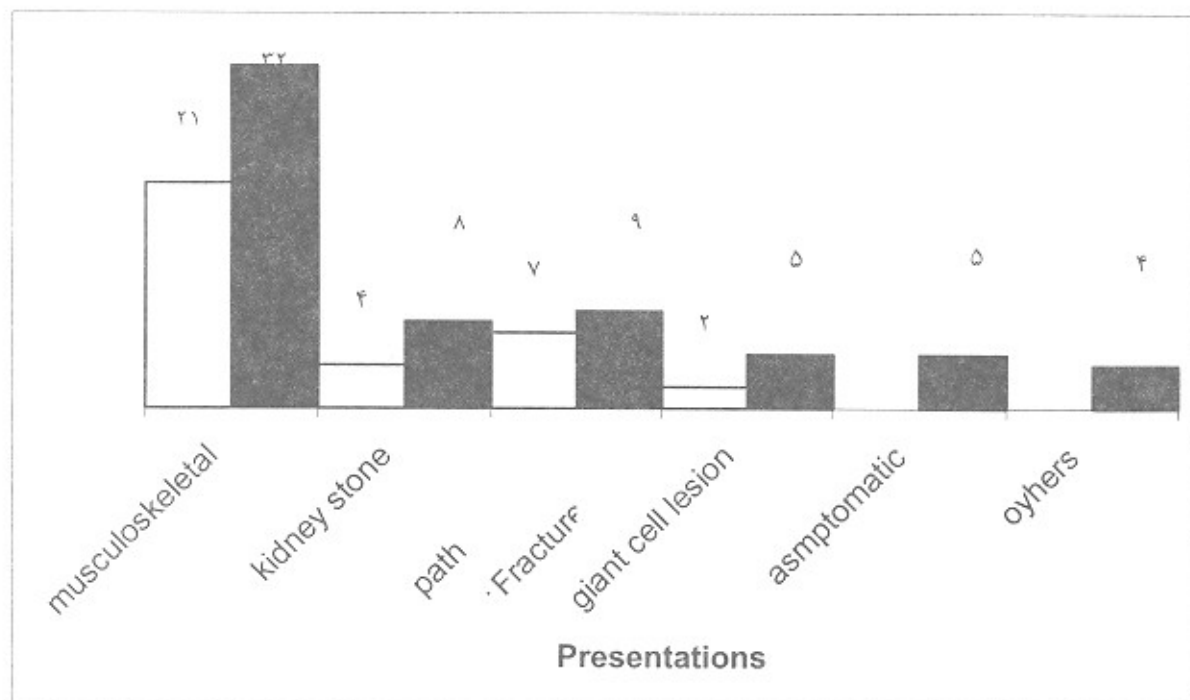
نمودار ۱- برآندگی سنی در ۴۷ بیمار مبتلا به هیپریپاراتیروئیدی اولیه در دهه ۱۳۶۸-۱۳۷۸ در بیمارستان امام خمینی تهران



نمودار ۲- برآندگی علل مراجعه در ۴۷ بیمار مبتلا به هیپریپاراتیروئیدی اولیه در دهه ۱۳۶۸-۱۳۷۸ در بیمارستان امام خمینی



نمودار ۳- پراکندگی میانگین کلسیم سرم در ۴۷ بیمار مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی اولیه در دهه ۱۳۶۸-۱۳۷۸ در بیمارستان امام خمینی تهران



سفید= ۱۳۵۷-۱۳۶۷ سیاه= ۱۳۶۸-۱۳۷۸

نمودار ۴- مقایسه علل مراجعه در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی اولیه مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در دو دهه ۱۳۵۷-۱۳۶۷ و

۱۳۶۸-۱۳۷۸

منابع

1. Liungh S.; Hellman P.; Rastad. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, diagnosis, clinical picture. *World J Surg* 1991 Nov-Dec; 15(9):681-687.
2. Silverberg S.J.; Shane E.; Jacobs T.P.; Sivilis E.; Blezikian J.P. The natural history of untreated asymptomatic primary hyperparathyroidism: A ten year prospective study. *N Engl J Med* 1999;341: 1249-1255.
3. Kobayashi T.; Sugimoto T. Clinical and biomedical presentation of primary hyperparathyroidism in Kansai district of Japan. *Endocr J* 1997 aug; 44:494: 595-600.
4. Kocherberger G. Primary hyperparathyroidism in the elderly. *Comp. ther.* 1988 Jun.;14(6):24-29.
5. Heath D.A. Primary hyperparathyroidism: Clinical presentation and factors influencing clinical management. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1989 Sep;18(3):631-646.
6. Melton L.J. 3d. Epidemiology of Primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner Res.* 1991 Oct; 6 suppl. 2: S25-30; discussion S31-32.
7. Heath H. 3d. Clinical spectrum of Primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner Res.* 1991 Oct; 6 suppl. 2: S63-70.
8. Dotzenenrath C.; Goretzki P.E. West Germany: Still an underdeveloped country in the diagnosis and early treatment of Primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990 Sep-Oct 14(5): 660-661.
9. Runde R.K. Hyperparathyroidism. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1996 Aug; 26(4): 663-679.
10. NIH Consensus Development Conference Statement on Primary Hyperparathyroidism. *J. Bone Miner Res.* 1991, 6 (Supp 2); S9.
11. Mellierro D.; Bennahal D. Primary hyperparathyroidism. Relation to age, sex, calcium. *Presse. Med.* 1995 Dec 16-23; 24(39).
12. Silverberg S.J., Shan E., De La Cruz L., et al : Skeletal disease in Primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner Res.* 4(3): 283-291, 1989.
13. Nikkiila M.T.; Saaristo J.J. Clinical and biochemical features in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1989 Feb; 105:148-153.
- ۱۴- پایان نامه : نخجوانی، منوچهر - اسدی ، افسر. مطالعه تابلوی بالینی و پاراکلینیکی هیپریاراتیروئیدی اولیه در ایران . دوره پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی تهران، ۱۳۷۱.
15. Fatourechi Hedayat, Ghafouri. Primary hyperparathyroidism. 1986.
16. Broadus A.F., Primary hyperparathyroidism. *J Urol.* 1989 Mar;141 (3pt2): 723-730.
17. Loh-Kg; Duh Q.Y.; Shoback D. Clinical profile of pHPT in adolescence and young adults. *Clini. Endocrinol. Oxf.* 1998 Apr ; 48(4) : 435-443.
18. Marescaux J. ; Miranda E. ; Lantz J.M. Primary hyperparathyroidism. A propos of 102 recent exploratory cervicotomies; diagnosis and clinical pitfalls. *Chirurgie* 1989; 115(10): 705-15; discussion 715-716.