ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI BİYOBELİRTEÇLER İLE HİPERPARATİROİDİZM VE KALP HASTALIĞI ARASINDAKİ KORELASYONUN BELİRLENMESİ

HASAN MOHAMMED MUNSHID

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2021

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

HASAN MOHAMMED MUNSHID **t**arafından hazırlanan **"Bazı Biyobelirteçler ile Hiperparatiroidizm ve Kalp Hastalığı Arasındaki Korelasyonun Belirlenmesi"** adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Ali KARAİPEKLİ

Juri Üyeleri :

……

……

……

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ETİK İLKELERE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "BAZI BİYOBELİRTEÇLER İLE HİPERPARATİROİDİZM VE KALP HASTALIĞI ARASINDAKİ KORELASYONUN BELİRLENMESİ" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu, çalışmanın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik, ilke ve kurallarına uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne uygun göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitütüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı ile tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmam ile ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (21/06/2021).

HASAN MOHAMMED MUNSHID

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI BİYOBELİRTEÇLER İLE HİPERPARATİROİDİZM VE KALP HASTALIĞI ARASINDAKİ KORELASYONUN BELİRLENMESİ

HASAN MOHAMMED MUNSHID

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ali KARAİPEKLİ

Hiperparatiroidizm, yüksek seviyelerde paratiroid hormonu (PTH) veya paratiroid hormonuna yüksek azalmış duyarlılıkla karakterize bir durumdur. Paratiroid hastalığı sıklıkla osteoporoza, böbrek taşlarına, hipertansiyona, kardiyak aritmilere ve böbrek yetmezliğine yol açar. Hipotiroidizmin süresi ile bulguların şiddeti ilişkili olup, ilerleyen dönemlerde plevral ve perikardiyal efüzyona hatta konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. Bu çalışmada, Hiperparatiroidizm ve kalp hastalığı arasındaki ilişki Retrospektif bir çalışma yapılarak araştırıldı. Çalışma grubu, 40 yüksek tiroid hormonu olan hastalar ve 40 tiroidektomi ve 40 normal olgudan meydana gelmektedir. Tüm vakalar ve kontroller, Irak Nasiriyah Kalp Merkezindeki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde prospektif olarak incelendi. Tüm vakalar için kan serumu örneklerinde 11 farklı parametre araştırıldı. Hastaların serum PTH, TSH, Serbest T4, Serbest T3, LDL, HDL, kolesterol, trigliserid, kalsiyum (Ca^{++}), D vitamini düzeyleri incelendi. Çalışmada kolesterol, TG ve LDL seviyelerinde belirgin bir artış, HDL seviyesinde ise belirgin bir azalma olduğu için TSH ve PTH arasında pozitif bir ilişki bulundu. Kontrol gurubuna kıyasala paratiroidektomlu vakaların D vitamininin arttığı ve kalsiyumun azaldığı gözlendi. Bu sonuç, tiroid hormonu ile kalp sorunları arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hastaların HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerine bakıldığında, bilhassa trigliserid ve total kolesterol biyobelirteçlerinin risk işareti olarak değerlendirilebileği söylebilir.

2021, 66 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Hipotiroidizm, Paratiroid, TSH, T4, Lipidler

ABSTRACT

Master Thesis

DETERMINATION OF THE CORRELATION BETWEEN HYPERPARATHYROIDISM AND HEART DISEASE WITH SOME BIOMARKERS

HASAN MOHAMMED MUNSHID

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ali KARAİPEKLİ

Hyperparathyroidism is a condition characterized by high levels of parathyroid hormone (PTH) or a high decreased sensitivity to parathyroid hormone. Parathyroid disease often leads to osteoporosis, kidney stones, hypertension, cardiac arrhythmias, and kidney failure. The duration of hypothyroidism and the severity of the symptoms are related, and it may cause pleural and pericardial effusion and even congestive heart failure in later stages. In this study, the relationship between hyperparathyroidism and heart disease was investigated through a retrospective study. The study group consisted of 40 patients with high thyroid hormone and 40 thyroidectomies and 40 normal cases. All cases and controls were prospectively studied at the Training and Research Hospital in Iraq's Nasiriyah Heart Center. 11 different parameters were investigated in blood serum samples for all cases. Serum PTH, TSH, Free T4, Free T3, LDL, HDL, cholesterol, triglyceride, calcium (Ca^{++}) and vitamin D levels of the patients were examined. In the study, a positive relationship was found between TSH and PTH, as there was a significant increase in levels of cholesterol, TG and LDL, and a significant decrease in HDL level. Vitamin D increased and calcium decreased in patients with parathyroidectomy compared to the control group. This result shows that there is a positive relationship between thyroid hormone and heart problems. Considering the HDL, LDL, total cholesterol and triglyceride levels of the patients, it can be said that triglyceride and total cholesterol biomarkers can be considered as risk markers.

2021, 66 pages

KEYWORDS: Hypothyroidism, Parathyroid, TSH, Free T4, Lipids

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Hayatımda tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde beni destekleyen en değerli insanlar Babam ve Annem, çalışmanın her safhasında yakın ilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, her türlü yardımını esirgemeyen, her zaman destekleyen, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım, büyük bir anlayış gösteren ve hiç kırmayan değerli danışman hocam Doç. Dr. Ali KARAİPEKLİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

HASAN MOHAMMED MUNSHID

Çankırı / Haziran 2021

KISALTMALAR

ASP1	Otoimmun poliglundüler sendrum tip 1
ASP2	Otoimmun poliglundüler sendrum tip 2
Ca^{++}	Kalsiyum
CHOL	Total kolesterol
(OH)D	Hidroksi vitamin D
FGF3	Fibroblast büyüme faktörü 3
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HF	Kalp yetmezliği
IDF	Uluslarası diyabet federasyonu
KBH	Kronik böbrek hastalığı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
LVMI	Sol ventrikül kitle indeksi
mRNA	Mesajcı RNA
MS	Metabolik sendrom
PHPT	Pirincil paratiroid hormonu
PO_4	Fosfat
PTH	Paratiroid hormonu
RNA	Ribonükleik asit
ST3	Serbes triiyodotironin hormon
ST4	Serbest tiroksin hormon
TG	Trigliserid
TSH	Tiroid Stimulan Hormon

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... **i**
ETİK İLKELERE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI ..... **ii**
ÖZET ..... **iii**
ABSTRACT ..... **iv**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **v**
KISALTMALAR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1 Paratiroid Hormonu **3**
2.2 Paratiroid Hormonun Fizyolojik ve Biyolojik Etkileri **4**
2.2.1 PTH'nin kemikler üzerindeki etkileri **4**
2.2.2 PTH'nin böbrekler üzerindeki etkileri **4**
2.2.3 İnce bağırsaklar üzerine PTH'ın dolaylı etkileri ve kalsiyumun yeniden emilmesi **4**
2.3 Paratiroid Patofizyoloji **5**
2.3.1 Hipoparoidizm **5**
2.3.2 Hiperparoidizm **6**
2.4 Paratiroid Hormonunun ve Kalsiyumun Fizyolojik Koşullarda Miyosit, İletim Sistemi ve Endotel Hücreler Üzerine Etkisi **7**
2.5 Birincil Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri **8**
2.5.1 Hipertansiyon **8**
2.5.2 Glikoz metabolizması **9**
2.5.3 Ateroskleroz **10**
2.5.4 Metabolik sendrom **11**
2.6 Birincil Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Anormallikler **12**
2.6.1 Yapısal kalp tutulumu **12**
2.6.2 Kardiyak ileti anormallikleri ve aritmiler **13**
2.7 Paratiroid Bezi ve Kalp Hastalığı **13**
2.7.1 PTH'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki moleküler etkileri **14**
2.8 Hiperkalsemi ve Kalp Hastalığı **16**
2.8.1 Birincil hiperparatiroidizm ve kardiyak mortalite **16**
2.8.2 Birincil hiperparatiroidizm ve hipertansiyon **17**
2.8.3 Birincil hiperparatiroidizm ve kalp yetmezliği **18**
2.8.4 Birincil hiperparatiroidizm ve kalsifik hastalık **19**
2.9 İkincil Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Risk **20**
2.9.1 Hipoparatiroidizm ve kardiyovasküler hastalık **22**
3. HASTALAR ve YÖNTEM **24**
3.1 Hastaların Seçimi **24**
3.2 Kan Örnekleri Toplanması ve Ölçümler **24**
3.3 Testler **25**
3.3.1 Paratiroid hormonu (PTH) testi (Kod numarası / LOT 43202801) **25**
3.3.2 Tiroid stimülan hormon (TSH) (Kod numarası / LOT 48422901) **26**
3.3.3 Serbest T4 (Kod numarası / LOT 47223601) **26**
3.3.4 Serbest T3 (Kod numarası / LOT 42915701) **27**

3.3.5 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (Kod numarası / LOT 0240)..... 28
3.3.6 Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL)
(Kod numarası / LOT 051944A)..... 29
3.3.7 Total kolesterol (Kod numarası / LOT 061914A)..... 29
3.3.8 Trigliserid (Kod numarası / LOT 032022A)..... 30
3.3.9 Ca^{++} (Kod numarası / LOT 022011A2)..... 31
3.3.10 D vitamini (Kod numarası / LOT 48468802)..... 31
3.4 İstatistiksel Analiz..... 32
4. BULGULAR..... 33
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA..... 45
KAYNAKLAR..... 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 PTH'in, bir GPCR olan 7-transmembran PTH1R'e bağlanması ve bu reseptörün müteakip aktivasyonu 15
Şekil 2.2 Kronik böbrek hastalığında (CKD) sekonder hiperparatiroidizmin basitleştirilmiş patofizyolojisi 21
Şekil 4.1 Üç grup ve ortalama yaş arasındaki ilişki 34
Şekil 4.2 Üç grup ve PTH arasındaki ilişki 35
Şekil 4.3 Üç grup ve ortalama TSH arasındaki ilişki 36
Şekil 4.4 Üç grup ve ortalama serbest T4 arasındaki ilişki 37
Şekil 4.5 Üç grup ve ortalama serbest T3 arasındaki ilişki 38
Şekil 4.6 Üç grup ve ortalama LDL arasındaki ilişki 39
Şekil 4.7 Üç grup ve ortalama HDL arasındaki ilişki 40
Şekil 4.8 Üç grup ve ortalama kolesterol arasındaki ilişki 41
Şekil 4.9 Üç grup ve ortalama trigliserid arasındaki ilişki 42
Şekil 4.10 Üç grup ve ortalama Ca^{++} arasındaki ilişki 43
Şekil 4.11 Üç grup ve ortalama D vitamini arasındaki ilişki 44

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Paratiroid hormonu (PTH) 25
Çizelge 3.2 Tiroid Stimülan Hormon (TSH) 26
Çizelge 3.3 Serbest T4 27
Çizelge 3.4 Serbest T3 28
Çizelge 3.5 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL) 28
Çizelge 3.6 Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (HDL) 29
Çizelge 3.7 Total Kolesterol 30
Çizelge 3.8 Trigliserid 30
Çizelge 3.9 Serum Ca^{++} 31
Çizelge 3.10 D Vitamini 31
Çizelge 4.1 Deney gruplarındaki katılımcıların numunelerinin analiz sonuçları 33

1. GİRİŞ

Hipoparatiroidizm, paratiroid hormonu (PTH) düzeylerinin düşük olması veya PTH'a duyarlılığın azalması ile karakterize bir durumdur. Otoimmunite, hipoparatiroidizmin en önemli nedenlerinden biridir. Otoimmun hipoparatiroidizm izole olarak görülebileceği gibi, Otoimmun Poliglandüler Sendrom tip-1 (APS-1) ve daha nadiren APS-2'nin bir komponenti olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Tanısı, cerrahi ve mekanik nedenler elendikten sonra hipokalsemi, hiperfosfatemi, PTH düşüklüğü ile birlikte PTH'a veya paratiroid bezinin kalsiyum sensör reseptörlerine karşı antikorların varlığı ya da başka otoimmun hastalığın birlikte oluşu ile konulabilir (Akerstrom et al. 1984, Uludağ 2014).

Hipotiroidizmin, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Hipotiroidizm ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki 1918'de Zondek'in miksödemli kalbi tanımlamasından bu yana bilinmektedir. Klinik hipotiroidizmde sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu egzersiz kapasitesinde azalma, vasküler direnç artışı ve arteriyel sertliğin neden olduğu diyastolik hipertansiyon görülmektedir. Hipotiroidizmin süresi ile bu bulguların şiddeti ilişkili olup, ilerleyen dönemlerde plevral ve perikardiyal efüzyona hatta konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. Hastalarda hiperparatriyodizmin kalp hastalıklarına yol açıp açmadıklarını vurgulamak adına bunlar arasındaki ilişkiyi belirlemek önem arz etmektedir (Torun 2008).

Hiperparatiroidizm, paratiroid hormonun aşırı salgılanması ile karakterize bir hastalık olmakla birlikte hiperparatiroidizmin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastaların bir kısmı multiple endokrin neoplazi tip 1 ve tip 2A ile ilişkili olup anormal RET proto-onkogeni taşırlar. Hiperparatiroidizme, Amerika Birleşlik Devletlerinde 100.000'de 28-42 oranında rastlanır ve 5-6 dekatta insidansı artar. Hiperparatiroidizm, kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülür. Hiperparatiroidizmin en sık nedeni % 90 oranında paratiroid adenomudur (Nalbant et al. 2017).

Hiperparatiroidi tanısı konulması kolay olmasına rağmen çoğu zaman klinisyenler gözden kaçırabilmektedir. Hastalar çeşlitli kliniklerde hiperparatiroidi ile beraber görülen veya hiperparatiroidi sonucu ortaya çıkan renal semptomlar, kemik ve eklem ağrıları dispeptik yakınmalar, yüksek tansiyon, kabızlık, kusma, yorgunluk, halsizlik, kardiyak semptomlar nedeni ile tedavi edilmeye çalışılır. Tiroit hormonu eksikliğinde kalp hızında yavaşlama ve kalp kası gücünde azalma görülmekte ve zamanla kalp kası ve kalp büyümesi gelişmektedir. Bu durumda klasik bir kalp yetmezliği hastası gibi hipertansiyon ve damar sertliği oluşmaktadır. Damar sertliği gelişmesinin bir diğer nedeni ise hipotiroidi hastalığına bağlı olarak yükselen kolesterol ve trigliserid seviyeleridir. Bu durum genelde uzun yıllar tanısız kalan hipotriodi hastalarında gözlenmektedir (Kaya et al. 2017, Fitzpatrick et al. 2008).

Günümüzde bu soruna sık rastlanmasa da, uzun süre hipotiroidi durumunda kalmış olan hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Kalp yetersizliği başlangıç döneminde saptanırsa tedaviden sonra kısa sürede düzelebilmektedir. Ancak uzun süren hipotiroidi hastalığında geç kalınmış olabilmektedir. Bu tez çalışmasında Hiperparatiroidizim hastaları üzerinde Retrospektif bir çalışma yaparak Hiperparatiroidizim ve kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Paratiroid Hormonu

Paratiroid hormonu, tiroid bezinin hemen arkasında, boyundaki dört paratiroid bezinden salgılanır. PTH böbreklerde aktif vitamin D, kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol veya vitamin D3) sentezini kolaylaştırır. Kalsitriol ile birlikte PTH, kalsiyum ve fosfatı düzenler. Kemiklerde, böbreklerde ve ince bağırsaklarda PTH etkileri mevcuttur. Kandaki kalsiyum seviyeleri düştükçe, paratiroid bezi tarafından PTH salgılanması artar. Kandaki artan kalsiyum seviyeleri, paratiroid bezlerine PTH salınımını durdurmaları için sinyal veren bir negatif geri besleme döngüsü görevi görür. Hormon, kandaki kalsiyum seviyelerini düzenlemede rol oynar ve vücudun kemik sağlığını korumak için kan dolaşımında yeterli kalsiyum depolarını korumasına yardımcı olur (Alveryd 1968, Van Heerden and Farley 1999).

Paratiroid hormonu, paratiroid bezi içinde aktif bir forma sentezlenen ve bölünen bir polipeptittir. Oluşan ilk yapı, 90 amino asitten oluşan pro-PTH oluşturmak için bölünen 115 amino asitlik bir polipeptit olan bir pre-pro-PTH'dir. Daha sonra, 84 amino asitten oluşan aktif paratiroid hormonu oluşturmak için ikinci kez amino-terminal bölümünde bölünür. Bu vücutta depolanan, salgılanan ve görev yapan birincil hormondur. Sentez, bölünme ve depolama işleminin bir saatten az süreceği tahmin edilmektedir. Düşük serum kalsiyumu tespit edildiğinde aktif PTH salgılanması birkaç saniye kadar hızlı gerçekleşebilir. Salgılama mekanizması, ekzositoz yoluyla, hormonun hücre zarına taşınan bir zar vezikül yoluyla salındığı bir süreçtir. Salgılama mekanizması, ekzositoz yoluyla, hormonun hücre zarına taşınan bir zar vezikül yoluyla salındığı bir süreçtir. Aktive edilmiş PTH'nin serum yarı ömrü birkaç dakikadır ve böbrek ve karaciğer tarafından serumdan hızla uzaklaştırılır (Mansberger and Wei 1993, Zhang and Lazar 2000.).

2.2 Paratiroid Hormonun Fizyolojik ve Biyolojik Etkileri

2.2.1 PTH'nin kemikler üzerindeki etkileri

Kemiklerde, PTH, osteoklastlar yoluyla dolaylı bir süreçte kalsiyum salınımını uyarır. Bununla birlikte, PTH osteoklast aktivitesinden önce, doğrudan osteoblastları uyarır. PTH ayrıca osteoprotegerin sekresyonunu da inhibe eder ve osteoklastlar içinde tercihli farklılaşmaya izin verir. Osteoprotegerin normal olarak rekabetçi bir şekilde RANKL ile bağlanır ve osteoklast oluşturma yeteneğini azaltır. Osteoklastlar, kana kalsiyum salgılayan hidroksiapatit ve diğer organik materyalin çözünmesi ve bozulmasıyla kemikleri yeniden şekillendirme yeteneğine sahiptir (Khan et al. 2020).

2.2.2 PTH'nin böbrekler üzerindeki etkileri

Böbreklerde paratiroid hormonunun serum kalsiyum düzeylerini artırmada 3 işlevi vardır. Nefrondaki fizyolojik kalsiyum geri emiliminin çoğu proksimal kıvrımlı tübülde ve ek olarak yükselen Henle halkasında gerçekleşir. Dolaşımdaki paratiroid hormonu, distal kıvrımlı tübülü ve toplama kanalını hedefleyerek, doğrudan kalsiyum geri emilimini artırır. Paratiroid hormonu, proksimal kıvrımlı tübülde fosfat geri emilimini azaltır. Serumdaki fosfat iyonları, kalsiyum ile çözünmeyen tuzlar oluşturur ve bu da plazma kalsiyumunun azalmasına neden olur. Bu yüzden fosfat iyonlarının azalması kanda daha fazla iyonize kalsiyum oluşmasına neden olur (Khan et al. 2020).

2.2.3 İnce bağırsaklar üzerine PTH'ın dolaylı etkileri ve kalsiyumun yeniden emilmesi

Böbreklerden başlayarak PTH, proksimal kıvrımlı tübülde 1 alfa-hidroksilaz üretimini uyarır. Bu enzim, 1 alfa-hidroksilaz, aktif vitamin D - 1,25-dihidroksikolekalsiferolün, inaktif form olan 25-hidroksikolekalsiferolden sentezini katalize etmek için gereklidir. Aktif D vitamini, sitosolik D vitamini bağımlı kalsiyum bağlayıcı bir protein olan calbindin-D aracılığıyla distal kıvrımlı tübülde kalsiyumun yeniden emiliminde rol

oynar. İnce bağırsakta D vitamini, aktif bir transselüler yol ve pasif bir paraselüler yolla kalsiyumun emilmesine izin verir. Parasellüler yol, kalsiyumun sıkı bağlantılardan geçişine izin verirken, transselüler yol enerji gerektirir (Khan et al. 2020).

2.3 Paratiroid Patofizyoloji

Paratiroid disfonksiyonlarının 2 ana kategorisi hiperparatiroidizm ve hipoparatiroidizmdir. Uygun olmayan şekilde yüksek PTH salgılanması hiperparatiroidizm olarak sınıflandırılırken, uygun olmayan şekilde düşük PTH salgısı hiperparatiroidizm olarak adlandırılır (Prades et al. 2011).

2.3.1 Hipoparoidizm

Hipoparatiroidizm, vücudunuzun anormal derecede düşük paratiroid hormonu (PTH) ürettiği nadir bir durumdur. Hipoparatiroidizm kronik olabilir veya geçici olarak düzelebilir. Hipoparatiroid, paratiroid bezi ameliyatla çıkarıldığında veya bu bez yakın anatomik yakınlık nedeniyle tiroid rezeksiyonu sırasında iyatrojenik olarak hasar gördüğünde oluşur. PTH'nin yetersiz üretiminin diğer yaygın nedeni, bezlerin tek tek veya toplu olarak tahrip olmasına veya hasar görmesine neden olan otoimmün bozukluklarla ilişkilidir. Bu, Otoimmün poliendokrin sendromu tip I'de bulunabilir. Otoimmün poliendokrin sendrom tip I, otoimmün düzenleyici (AIRE) genin mutasyonundan kaynaklanır ve kronik mukokutanöz kandidiyaz, hiperparatiroidizm ve Addison hastalığı üçlüsü ile karakterize edilir. Hipoparatiroidizmin başka bir nedeni, paratiroid bezlerinin embriyolojik oluşum kusurudur. DiGeorge sendromu, kromozomal 22q11 delesyonuna bağlı bir durumdur ve timus ve paratiroid bezinin embriyolojik oluşumundan sorumlu olan 3. ve 4. faringeal keselerin oluşumundaki kusurla karakterize edilir. Di George sendromunun belirtileri, kronik enfeksiyonlar, hiperparatiroidizm, yarık dudak/damak, konjenital kardiyak kusurlar ve kraniyofasiyal anormalliklerdir (Prades et al. 2011, Bilezikian et al. 2011).

2.3.2 Hiperparoidizm

Hiperparatiroidizm birincil, ikincil ve üçüncül işlev bozukluğu olarak karakterize edilir. Birincil hiperparatiroidizm, paratiroid bezinin kendisinde bir adenom veya hiperplazi gibi bezin aşırı salgılanmasına neden olan bir anormalliği ifade eder. Birincil hiperparatiroidizm, geleneksel olarak bir adenoma, hiperplazi veya daha nadir olarak bir karsinomdan kaynaklanır. Adenomlar çok sporadiktir ve cerrahi olarak çıkarılabilir. Hiperplazi, çoklu endokrin neoplazi (MEN) tip I ve IIa vakalarında ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi adı verilen otozomal dominant bir durumda bulunabilir. MEN tip I'de, hastalar genellikle hipofiz bezinde, paratiroid bezinde ve pankreasta tümörler ile karakterize edilir. MEN tip II, medüller tiroid karsinomu, feokromositoma ve paratiroid hiperplazisinin varlığı ile karakterizedir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide, paratiroid bezinde ve böbrekte kalsiyum algılayıcı reseptörde bir mutasyon bulunur. Bu durum, daha yüksek bir serum kalsiyum düzeyine kadar PTH salgılanmasının engellenmemesine neden olur ve böylece artmış kemik emilimi ve hiperkalsemi ile sonuçlanır. Kalsiyumun renal absorpsiyonunun artmasıyla hiperkalsemi daha da şiddetlenir ve hipokalsiüri ile sonuçlanır. Hiperparatiroidizmi olan hastalar, aşırı susama ve idrara çıkma, kabızlık, kemik ağrısı, yorgunluk, depresyon ve muhtemelen böbrek taşı semptomlarına neden olabilen ilişkili hiperkalsemiye sahip olurlar (Chang et al. 2000).

İkincil hiperparatiroidizm, böbrek yetmezliği, gastrointestinal malabsorpsiyon veya basitçe bir D vitamini eksikliği gibi diğer patolojik süreçlere bağlı olarak kandaki anormal derecede düşük kalsiyuma yanıt olarak PTH'nin telafi edici aşırı salgılanması anlamına gelir. Laboratuar değerleri altta yatan patolojiye göre farklılık gösterir. Kronik böbrek yetmezliğinde, yüksek fosfat ve kalsiyum ile birlikte yüksek PTH olacaktır. Emilim bozukluğu ve D vitamini eksikliği durumunda, PTH yükselecek, ancak kalsiyum ve fosfat azalacaktır.

Üçüncül hiperparatiroidizm son derece nadirdir, ancak ikincil bir hiperparatiroidizm tetikleyici durum çözüldükten sonra bile sürekli PTH salgılanması bağlamında görülür (Prades et al. 2011).

2.4 Paratiroid Hormonunun ve Kalsiyumun Fizyolojik Koşullarda Miyosit, İletim Sistemi ve Endotel Hücreler Üzerine Etkisi

PTH, büyük ölçüde kalpte vasküler ve kardiyovasküler özelliklere ve parakrin veya otokrin rollerine sahip bir hormon olarak kabul edilmiştir. PTH, hipertrofik büyümeye yol açan protein kinaz C'yi aktive ederek kardiyak miyositler üzerinde doğrudan bir etki uygular. Hayvan modellerinde PTH'nin kronotropik etkileri vardır. Kalsiyum kardiyak miyositlerin kasılmasını etkiler. Normal kalpte iyonize kalsiyum (Ca^{++}), her bir aksiyon potansiyelini takiben L-tipi Ca^{++} kanallarından hücrelere girerek, sarkoplazmatik retikulumdan (SR) tip 2 riyanodin reseptör kanallarından Ca^{++} salımını tetikler. Diyastol sırasında, sitosolik Ca^{++}, SR'de yeniden alım ve sodyum (Na^{+}) - Ca^{++} değiştirici yoluyla transmembran ekstrüzyon yoluyla uzaklaştırılır. Yakın zamanda artmış SR Ca^{++} sızıntısı ve artmış eşanjör aktivitesinin supraventriküler aritmi riskini artırabileceği gösterilmiştir (Fitzpatrick et al. 2008, Dipette et al. 1992, El-Sherif ve Turitto 2011).

Kalsiyum ve PTH'nin etkisi sadece kardiyak miyositler üzerinde değil aynı zamanda vasküler düz hücreler üzerinde de görülmektedir. PTH vazodilatatör etkilerini, L-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonunun neden olduğu vasküler düz kas hücreleri üzerinde doğrudan bir damar gevşetici mekanizma ile gösterirken, kalsiyum hücre kası kasılması için gereklidir. Hem kalsiyum hem de PTH'nin endotel hücreleri üzerinde etkileri bulunmaktadır. PTH, reseptörle geliştirilmiş glikasyon son ürünleri (Rage) ve interlökin 6 gibi endotelyal pro-aterosklerotik ve proinflamatuar parametrelerin ekspresyonunda rol oynar. PTH'nin vasküler büyümede rol oynayan VEGF 165 mRNA ekspresyonunu uyardığı, vasküler ateroskleroz ve yeniden şekillenmesinin oluşumunu ve ilerlemesini hızlandırma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. PTH'nin endotelyal nitrik oksit üretimini ve güçlü bir vazodilatatör madde olan nitrik oksidin mevcudiyetini içeren aktivitesini artırarak endotel fonksiyonunu modüle ettiğini gösteren veriler vardır. Kalsiyum sinyallemesinin de endotel geçirgenliğinin düzenlenmesinde doğrudan bir rolü bulunmaktadır (Rashid et al. 2008, Lum ve Malik 1994).

2.5 Birincil Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri

2.5.1 Hipertansiyon

PHPT, % 40 ile % 65 arasında değişen bir prevalans ile artan hipertansiyon riski ile ilişkilendirilmiştir(Heyliger et al. 2009, Schiffl ve Lang 2011). PHPT ile hipertansiyon arasındaki olası bağlantının altında yatan kesin mekanizma konusu tartışmalıdır. Potansiyel açıklamalar arasında değişen renin-anjiyotensin-aldosteron ekseni, değişen vazodilatatör yanıt veya baskı hormonlarına yanıt olarak artmış vasküler daralma ile belgelenen damarların direncindeki işlev bozukluğu veya yapısal değişiklikler yer alır. PTH ile ortalama 24 saatlik sistolik kan basıncı arasında tek değişkenli bir korelasyon bulunmuştur. Ancak bu gözlem, çok değişkenli analizler uygulandığında diğer PHPT kohortlarında doğrulanamamıştır (Persson et al. 2011, Luigi et al. 2012, Lumachi et al. 2011, Lumachi et al. 2002, Kalla et al. 2017).

Bazı çalışmalar, PTx'i takiben altı ay, bir yıl ve 5 yıla kadar kan basıncında bir düşüş olduğunu gösterirken, diğerlerinin önemli bir azalma bildirmediğini göstermiştir(Karakose et al. 2017, Nilsson et al. 2005, Tomaschitz et al. 2016). Tomaschitz et al. (2016), PHPT hastalarında, PTH seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmayan bir mineralokortikoid reseptör antagonisti (eplerenon) ile konservatif olarak takip edilen kan basıncında bir düşüş olduğunu bildirmiştir (Tomaschitz et al. 2016).

Hasta seçiminde kullanılan farklı kriterlerle ilgili olan yayınlanmış verilerdeki farklılıklar nedeniyle, günümüzde hastaları cerrahiye sevk etmek için hipertansiyon bir kriter olarak kabul edilmemektedir. Hafif PHPT'li hastalarda PTx'in kan basıncı üzerindeki etkisine ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Bir çalışmada cerrahi müdahaleden bir yıl sonra kan basıncı düşürülürken, başka bir araştırmada 6 ay sonra stabil kaldığı gözlenmiştir. Bir retrospektif çalışmada, NC-PHPT'li deneklerde kan basınçlarını analiz ederek hiperkalsemik hastalarda bulunanlardan istatistiksel olarak farklı olmayan aynı hipertansiyon prevalansını gösterdiği bulunmuştur. Ancak, bu son popülasyonda PTx ile

ilgili veriler eksiktir (Barletta et al. 2000, Fonarow et al. 2007, Bollerslev et al. 2009, Farahnak et al. 2011, Tuna et al. 2016, Yener et al. 2016).

2.5.2 Glikoz metabolizması

PHPT'de tip 2 diabetes mellitus prevalansının yaklaşık % 8 olduğu tahmin edilirken, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda PHPT prevalansı yaklaşık % 1'dir. Bu rakamlar genel popülasyonda bildirilenlerden daha yüksektir. PHPT'li hastalarda yüksek tip 2 diabetes mellitus prevalansı, daha yaşlı hastaların bir alt grubunda ve erkeklerde prevalans hala yüksek olmasına rağmen, geniş bir hasta grubunda doğrulanmamıştır. Bu farklılıklar muhtemelen araştırmanın geriye dönük niteliğinden ve uygun kontrollerin olmamasından kaynaklanmaktadır. Bazı PHPT hastalarında glikoz intoleransı ve insülin direnci gibi glikoz metabolizmasında daha küçük değişiklikler tanımlanmıştır. Bu ilişkinin altında yatan kesin mekanizma hala belirsizdir. Genel popülasyonda, serum kalsiyum homeostazının değişmesi, glukoz seviyesi anormalliği, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile önemli ölçüde ilişkilidir. Özellikle kalsiyum, insülin reseptörünün afinitesini ve insüline duyarlılığı etkiler ve PTH konsantrasyonu da insülin duyarlılığının bağımsız bir belirleyicisidir (Taylor ve Khaleeli 1997, Cardenas et al. 2008, Kumar et al. 1994, Stamatelopoulos et al. 2014, Procopio et al. 2014).

PTx, PHPT hastalarında 6 ay veya 12 ay sonra glikoz metabolizmasını iyileştirirken, diğer çalışmalarda böyle bir iyileşme bildirilmemiştir. Hafif PHPT hastaları göz önüne alındığında, kontrollere kıyasla artmış bir insülin direnci (HOMA IR) ve daha düşük kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI) bazı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Norenstedt et al. 2013, Putnam et al. 2016, Almqvist et al. 2012, Farahnak et al. 2011, Ayturk et al. 2006). Ancak bu bulgular Gianotti ve arkadaşları tarafından doğrulanmadı. Hafif PHPT'li hastalarda PTx, bir yıl veya 2 yıl sonra insülin duyarlılığında hiçbir iyileşme ve asemptomatik PHPT'li hastalarda, 18 aylık konservatif bir takip, kalsiyum ve glikoz metabolizması anormalliklerinde ilerleme gözlenmediği rapor edildi (Gianotti et al. 2014).

NC-PHPT'de de çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Hagström et al. (2006) açlık glikoz konsantrasyonlarının kontrollere kıyasla NC-PHPT grubunda anlamlı olarak daha yüksek, ancak normal referans aralığı içinde olduğunu gözlemişlerdir. NC ve hiperkalsemik PHPT'li hastalar arasında bozulmuş açlık glukoz prevalansında hiçbir fark bulunmamaktadır. Hagstorm et al. (2014) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak, ortalama açlık serum insülini ve glikosile edilmiş hemoglobin seviyeleri ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. NC-PHPT'nin uzun vadeli konservatif takibi, 4 yıl sonra glikoz metabolizmasında herhangi bir kötüleşme göstermezken, bu ortamda PTx'in rolü hakkındaki veriler eksiktir. Bu bulguların heterojenliği, glikoz metabolizması anormalliklerini (yani insülin direnci, açlık kan şekeri veya glikosile hemoglobin) araştırmak için kullanılan farklı parametrelerin bir yansıması olabilir (Hagström et al. 2006, Diri et al. 2014).

2.5.3 Ateroskleroz

PHPT'de erken ateroskleroz bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Yüksek serum PTH seviyeleri, genel popülasyonda muhtemelen vasküler kalsifikasyon ve yeniden şekillenme yoluyla, damarlar üzerindeki doğrudan PTH reseptör etkileşimi ve dolaylı olarak inflamasyon ve vasküler disfonksiyon yoluyla aterojenez ile ilişkilendirilmiştir. Endotel disfonksiyonunun 'altın standardı' olan brakiyal arterin akış aracılı dilatasyonunun (FMD), aynı zamanda aterosklerozun vekil belirteci olarak kabul edildiği, PTx sonrası iyileşen PHPT hastalarında bozulduğu bildirilmiştir. FMD'nin serum kalsiyum seviyeleri ile negatif korelasyonlu olduğu gösterilmiştir. Aksine, bazı araştırmacılar, PTx'ten 3 yıl sonra FMD'de hiçbir iyileşme gözlemediler (Hagström et al. 2014, Baykan et al. 2007).

Carrelli ve ark. (2013) bu gözlemlerin aksine, hafif PHPT'li hastalarda FMD'nin normal olduğunu ve PTx'ten bir yıl sonra değişmediğini gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte, başlangıçta FMD bozukluğuna sahip olanların bazılarının PTx sonrasında önemli bir iyileşme gösterdiği rapor edilmiştir (Carrelli et al. 2013).

Endotel disfonksiyonuda damar sertleşmesine ve arteriyel esnekliğin azalmasına da doğrudan katkıda bulunabilir. Arteriyel sertlik, aterosklerozun erken bir belirteci olarak kabul edilir. Bir çalışmada, PHPT hastaları, kontrollere kıyasla, PTx'ten 6 ay sonra önemli ölçüde düzelen daha yüksek ortalama arteriyel sertlik değerleri ile karakterize edilmiştir. Rosa ve ark. (2011) bu etkinin öncelikle ameliyat sonrası gelişmiş kan basıncı kontrolü ile belirlenebileceği hipotezinde bulunmuştur. Hafif PHPT kendi başına, PTH yükselmelerinin derecesiyle ilişkili diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine kıyasla artmış aort sertliğinin daha güçlü bir öngörücüsü olarak kabul edilmiştir. Barletta ve ark. (2000) kontrollerle karşılaştırıldığında PHPT hastalarında aort sertliğinde herhangi bir fark bildirmemişlerdir. Bir çalışmada PTx'den sonra aort sertliğinin bir göstergesi olan nabız dalga hızında uzun vadeli bir iyileşme görülmüştür. Normokalsemik PHPT, hiperkalsemik PHPT hastalarına kıyasla benzer arteriyel sertlik değerleriyle karakterize görünmektedir. PTx'in bu popülasyondaki etkisi henüz araştırılmamıştır (Smith et al. 2000, Rubin et al. 2005, Rosa et al. 2011, Schillaci et al. 2011, Tuna et al. 2015, Dural et al. 2016).

2.5.4 Metabolik sendrom

Metabolik sendrom (MS) prevalansının genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. Semptomatik PHPT'de, MS prevalansı, kontrol popülasyonlarına kıyasla aynı veya daha yüksek görünmektedir ve bu % 8 ile % 59 arasında değişmektedir. Bu farklı yüzdeler, farklı yaşlardaki hem kadın hem de erkek deneklerin çalışılan popülasyona dahil edilmesinden kaynaklanabilir. PTx'ten sonra MS'nin her bir bileşeninin değişimini araştıran birkaç çalışma bulunmaktadır (Mendoza-Zubieta et al. 2015).

Luboshitzky ve ark. (2002) hafif PHPT'de, MS prevalansının semptomatik PHPT'ye (% 37,5) kıyasla daha düşük (% 34,3) olduğunu gösterdi; ancak Procopio ve ark. (2014) semptomlu PHPT'ye (% 8,7) kıyasla, düşük uç organ hasarı riski ile asemptomatik PHPT hastalarında önemli ölçüde daha yüksek prevalans (% 47,6) bildirmişlerdir. Dahası, hem BMI hem de düşük riskli asemptomatik PHPT hastalığının varlığı, yaş ve cinsiyete göre ayarlama yapıldıktan sonra MS'yi öngörmüştür. Delfini ve ark. (2007)

MS'li PHPT hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek ortalama leptin değerleri ve daha düşük adiponektin serum seviyesi gösterdi; bu bulgular ilginçtir çünkü adipokinler ve kemik metabolizması arasındaki etkileşim son zamanlarda genel popülasyonda önerilmiştir.

Luigi et al. (2012) tarafından asemptomatik PHPT'de, MS'de önemli bir azalma görülmüştür. NC-PHPT hastalarında, kontrollere kıyasla fark olmaksızın hiperkalsemik PHPT ile karşılaştırıldığında, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2006 kriterleri kullanılarak değerlendirilen benzer MS prevalansı bulunmaktadır. Hagström et al. (Hangi Çalışma) MS tanısı için gerekli kriterleri ayrı ayrı rapor ettiler. NC-PHPT'DE yaşa uygun kontrollere kıyasla proaterojenik lipoprotein seviyelerinde, BMI ve glikoz seviyelerinde bir artış olduğunu gösterdiler. PTX'in konservatif tedavinin aksine sadece proaterojenik lipoprotein seviyeleri üzerinde olumlu etkileri vardı.

2.6 Birincil Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Anormallikler

2.6.1 Yapısal kalp tutulumu

Birincil hiperparatiroidizmin (PHPT) kardiyovasküler belirtileriyle ilgili veriler son yıllarda hastalık şiddetindeki azalmadan dolayı tutarsızdır. Hastaların daha semptomatik olma eğiliminde olduğu alanlarda, veriler artan kardiyovasküler mortalitenin yanı sıra miyokardiyal ve vasküler kalsifikasyon dâhil kardiyovasküler bulguların varlığını desteklemektedir. Hastalığın hafif hiperkalsemi ile karakterize olduğu kohortlardan elde edilen veriler, PHPT'de klinik olarak açık kardiyovasküler belirtilerin olağandışı olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, son veriler, hafif hastalıkta endotel fonksiyonundaki değişikliklerin yanı sıra artan vasküler sertlik ve belki de diyastolik disfonksiyon gibi hafif kardiyovasküler belirtilerin varlığını desteklemektedir. Sol ventrikül hipertrofisi, hastalık şiddeti yelpazesinde daha tutarlı bir bulgudur, ancak bu bulgu, uzun süredir PHPT ile ilişkilendirilen hipertansiyon ile ilişkili olabilir (Brown et al. 2017).

Genel popülasyonda kardiyovasküler mortalite için iyi bilinen bir risk faktörü olan sol ventriküler kitle indeksi (LVMI), bu glandüler bozuklukta kapsamlı bir şekilde çalışılmış ve tüm çalışmalarda olmasa da bazılarında arttığı gözlenmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kardiyak yeniden şekillenmenin düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğunu bulunmuştur. Ayrıca prokolajen tip 1'in N-terminal propeptidi (P1NP), osteokalsin (OC), kemiğe özgü alkalin fosfataz (BALP) veya beta çapraz geçişler (CTX) gibi kemik döngüsü belirteçlerinin sistolik ve diyastolik fonksiyonla ilişkili olduğu görülmüştür. PHPT hastalarında belgelenen bir başka tuhaf bulgu, bu konuyla ilgili ilk incelemelerde de vurgulanan miyokardiyal ve kapak kalsifikasyonudur (Farahnak et al. 2010, Levy et al. 1990, McMahon et al. 2015).

2.6.2 Kardiyak ileti anormallikleri ve aritmiler

Hiperkalseminin, bazen PR aralığının ve QRS süresinin uzamasıyla ilişkili olan QT aralığı kısalması gibi elektrokardiyogram anormalliklerine neden olabileceği iyi bilinmektedir. Kısa bir QT, artmış aritmi riski ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir. Daha da önemlisi, son zamanlarda QT aralığı süresinin, genel popülasyondaki normal referans aralığı içinde bile artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Şimdiye kadar PHPT hastalarında aritmilerin varlığı esas olarak vaka raporları olarak bildirilmiştir. Gerçekten de, aniden ortaya çıkabilen ve sadece birkaç dakika süren, hastalar tarafından bildirilen semptomları tespit etmek zordur.

2.7 Paratiroid Bezi ve Kalp Hastalığı

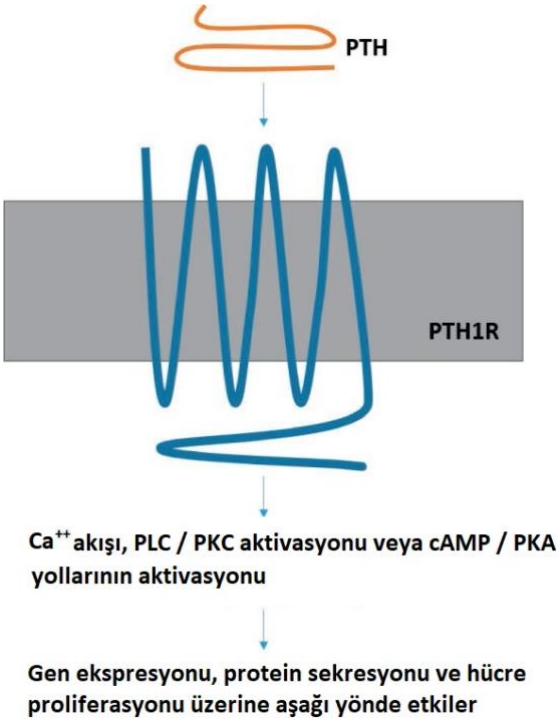
Paratiroid bezleri, kalsiyum homeostazının kritik işlevini sürdürmekten sorumlu benzersiz organlardır. Her biri yaklaşık 40 gram ağırlığında olan ve genellikle boyunda tiroidin arkasında ve altında bulunan dört paratiroid bezi vardır. Bu organlar, kalsiyum regülasyonunu kontrol eden paratiroid hormonu (PTH) salgılar. PTH salgılanması sadece serum kalsiyumuyla değil, aynı zamanda fosfor ve D vitamini ile negatif ve pozitif geri besleme döngüleri ile de düzenlenir. Kemikte PTH, kalsiyum emilimine yardımcı olmak için PTH tip 1 reseptörlerine (PTH1R) bağlanır. Böbrekte PTH, böbrek

kalsiyumunu arttırmak, fosfat geri emilimini azaltmak ve D vitamini metabolizmasını aktive etmek için hareket eder. Bağırsakta, PTH transkripsiyonel olarak 1 alfa hidroksilazı yükseltir ve 1,25 - dihidroksivitamin D üretiminin artmasına yol açar. Bu da kalsiyumu ve fosfor geri emilimini artırır. PTH'nin kemikler, böbrekler ve bağırsaklar üzerindeki bu eylemleri, geri bildirim döngüleri tarafından yönlendirilen ve birbiriyle ilişkili süreçlerin dikkatli bir düzenlemesidir. Aşırı veya yetersiz PTH salgılanması, bu döngülerin bozulmasına ve dolayısıyla kalsiyum homeostazında değişikliklere yol açabilir (Pyram et al. 2011).

Hem PTH'nin kalp üzerindeki doğrudan etkisi hem de kalsiyum homeostazındaki değişiklikler (örneğin, hiperkalsemi veya hipokalsemi), paratiroid hastalıklarının kardiyovasküler sistemi etkilediği iki ana mekanizmayı içerir. Son yıllarda, klinik ve moleküler araştırmalar, paratiroid bozuklukları ile ilişkili çeşitli kardiyovasküler komplikasyonlara, yani hipertansiyon, aritmiler, kalp yetmezliği ve damar ve kapakların kalsifik hastalığı hakkında farkındalığı artırmıştır.

2.7.1 PTH'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki moleküler etkileri

Son çalışmalar, kardiyomiyosit ve düz kas fizyolojisinin PTH'den etkilendiğini göstermektedir. Yapısal olarak, PTH, ilk kısmının 34'ü biyolojik olarak aktif olan 84 amino asitten oluşan bir peptit hormonudur. Bu kısım, yedi transmembran bölgeli bir G-protein-bağlı reseptör olan hedef organ PTH1R'ye bağlanır. Hedef organa bağlı olarak, bu reseptörün aktivasyonu genellikle adenilil siklaz ve protein kinaz A yolağının aşağı yönde aktivasyonunu veya fosfolipaz C/protein kinaz C (PKC) yolunu izler (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 PTH'in, bir GPCR olan 7-transmembran PTH1R'e bağlanması ve bu reseptörün müteakip aktivasyonu

Yetişkin kardiyomiyositlerde PTH bağlanması, G-protein sinyalini ve ardından kalp hücrelerine kalsiyum akışını aktive eder. Bununla birlikte, bu kalsiyum akışı, kardiyak miyositler üzerinde doğrudan kasılma etkilerine yol açmaz, ancak miyokard üzerinde birkaç dolaylı etkiyi tetiklediği düşünülmektedir. Bunlar, B-adrenoseptör stimülasyonuna müdahale ederek kontraktiliteyi zayıflatabilen PKC aktivasyonunu içerir. Ek olarak, PKC'nin gen ekspresyonu, protein sekresyonu ve hücre proliferasyonu üzerindeki aşağı akış eylemlerinin aşırı büyümeye ve miyokardiyal hipertrofiye neden olduğu düşünülmektedir. Paratiroid hormonu ayrıca vasküler sistem üzerinde benzersiz etkiler yaratır. Hayvan ve moleküler çalışmalar, PTH'nin vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum akışını azalttığını, bu da L tipi kalsiyum kanallarının cAMP'ye bağlı inhibisyonuna ve ardından vazodilatasyona yol açtığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, PTH'nin ana işlevi kalsiyum homeostazını sürdürmek iken, bu hormonal yol bozulduğunda kardiyovasküler sistemi önemli ölçüde etkilenir (Schlüter ve Piper 1998).

2.8 Hiperkalsemi ve Kalp Hastalığı

2.8.1 Birincil hiperparatiroidizm ve kardiyak mortalite

Paratiroid bezlerinin en yaygın bozukluklarından biri, daha sonra hiperkalsemiye yol açan aşırı PTH üretimi olan birincil hiperparatiroidizmdir (PHPT). Bu en yaygın olarak soliter paratiroid adenomuna bağlıdır, ancak vakaların yaklaşık % 15'ine bezlerin yaygın hiperplazisi neden olabilir. PHPT'nin tipik komplikasyonları ve semptomları iyi bilinirken (örneğin, nefrolitiyazis, osteoporoz, kabızlık ve güçsüzlük), kardiyovasküler komplikasyonlar giderek daha fazla tanınmaktadır. Gerçekten de, semptomatik PHPT'si olan hastalarda miyokard enfarktüsü, inme ve diğer kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak mortalite artmıştır. Bir mortalite çalışmasında, 1987 ile 1994 yılları arasında paratiroidektomi uygulanan 4461 hastayı incelendi. Çalışmada, hem tüm nedenlere bağlı ölümler hem de kardiyovasküler ölüm için, PHPT'nin erkeklerde 1,71 ve kadınlarda 1,85 oranında artmış bir risk oranına sahip olduğu bulundu. Bu, uzun süredir devam eden PHPT'nin paratiroidektomi ile tedaviden sonra bile önemli ölüm riski taşıyabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, PHPT'nin hastalığın erken ve asemptomatik aşamalarında tanınmasıyla, müdahalenin bu popülasyondaki ölüm oranını azaltması muhtemeldir. Stefenelli et al. (1997) tarafından 123 kişinin katıldığı prospektif bir çalışma. paratiroidektomi sonrası sol ventrikül hipertrofisinde (LVH) gerileme ve 41 aylık normal kalsiyum ve PTH seviyelerinde azalma gösterdi. PHPT'nin düzeltilmesi yapısal kardiyak değişiklikleri tersine çevirebilirse, bu, ilk değişikliklerle ilişkili mortalite ve morbidite riskinin de azaltılabileceğini gösterebilir. Sürekli yüksek PTH ve kalsiyum seviyelerinde hipertansiyon, kardiyak aritmiler, LVH ve valvüler kalsifik hastalıklar dâhil çeşitli komplikasyonların geliştiği düşünülmektedir (Andersson et al. 2004).

2.8.2 Birincil hiperparatiroidizm ve hipertansiyon

PHPT'nin kardiyovasküler mortaliteyi artırabileceği yollardan biri, hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktır. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, PTH'nin vasküler düz kas PTH1R'ye bağlanarak vazodilatasyona neden olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, aşırı PTH sekresyonu (PHPT'de olduğu gibi) paradoksal kan basıncı yükselmesi ile ilişkilidir. Bu olayın kesin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, bir hipotez, yüksek PTH seviyelerinin damar endotelinde vazodilatör özellikleri değiştiren değişikliklere neden olduğudur. Bunun nedeninin, kolajen ve β-1 integrinin düz kas salgılanmasını uyaran ve vasküler yeniden şekillenmeye yol açan endotelin-1 ve IL-6'daki PTH ile uyarılan artışlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Diğer bir hipotez, hiperkalseminin sadece katekolamin salınımını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda katekolaminlere arteriyel yanıtı da arttırmasıdır. Vlachakis et al. (1982) normal böbrek fonksiyonuna sahip hastaların, normotansif bireylere kıyasla, daha yüksek seviyelerde bazal katekolaminlere ve norepinefrin infüzyonundan sonra ortalama arteriyel basınçlarda daha yüksek artışlara sahip olduğunu bulmuşlardır. Diğer mekanizmalar, doğrudan uzun süreli şiddetli hiperkalseminin neden olduğu PHPT'de artmış aterosklerotik hastalığa işaret eder (Andersson et al. 2004, Vlachakis et al. 1982).

PHPT'deki hipertansif hastalığın altında yatan bir diğer önemli mekanizma, PTH ile renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) arasındaki karmaşık etkileşimi içerir. PTH ve RAAS arasında çift yönlü bir ilişki olduğuna dair bulgular vardır. Artan PTH, RAAS'ın aktivasyonuna (ve dolayısıyla aldosteron seviyelerinin artmasına) yol açar ve bunun tersi de geçerlidir. Önerilen altta yatan patofizyoloji, göreceli bir aldosteron fazlalığına yol açan, PTH1R'ye bağlanırken zona glomerulosa hücrelerinin doğrudan PTH ile uyarılmasını içerir. Bu fazlalık, renal ve gastrointestinal kalsiyum kaybına yol açar ve bu da PTH sekresyonunu uyarır. Diğer gözlemsel çalışmalar, yüksek aldosteron konsantrasyonlarının daha yüksek serum PTH ile ilişkili olduğu ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve anjiyotensin II reseptör blokerleri gibi RAAS inhibitörlerinin kullanımının daha düşük PTH seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, PHPT hastalarını eplerenon gibi mineralokortikoid

inhibitörleri ile tedavi etmenin bu döngüyü hafifleteceği ve potansiyel olarak kardiyovasküler faydalara yol açacağı görünse de, bu tür çalışmalar henüz yapılmamıştır. Bununla birlikte, Eplerenone'un Primer Hiperparatiroidizmli Hastalarda Etkileri (EPATH) denemesi de dâhil olmak üzere, bu iki yönlü ilişkinin müdahale sonuçlarına daha fazla ışık tutacağı beklenen bazı çalışmalar halen devam etmektedir.

Birkaç epidemiyolojik ve ileriye dönük çalışma, PHPT'li hastalarda hipertansiyon insidansının arttığını göstermiştir. Yao ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir gözlemsel çalışmada, siyahlarda artmış PTH seviyeleri (> 65 pg / mL olarak tanımlanmıştır), 6 yıllık bir medyan takip süresiyle artan hipertansiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, PHPT ile ilgili diğer çalışmalar PTH'nin hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermemiştir. PHPT'nin hipertansiyon ile güçlü ilişkileri olsa da, bunların doğrudan PTH veya PHPT'nin diğer fizyolojik sonuçlarıyla ilişkili olup olmadığını tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, hipertansiyon ile PHPT arasındaki olası çok faktörlü etiyolojileri ve ilişkiyi aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Han et al. 2012, Yao et al. 2016).

2.8.3 Birincil hiperparatiroidizm ve kalp yetmezliği

Kalp yetmezliği (HF) ile PHPT arasındaki doğrudan ilişki kapsamlı bir şekilde çalışılmamış olsa da, çeşitli gözlemsel ve popülasyon çalışmaları, yüksek PTH ve HF arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yine, bu ilişki, kardiyak miyositler, endotel hücreleri ve düz damar kasları üzerinde PTH'nin doğrudan etkilerine bağlı olabilir. Bununla birlikte, birkaç prospektif çalışma, PTH ve HF arasında zamansal bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalardan birinde, yerleşik kardiyovasküler hastalığı olmayan 60 ile 79 yaşları arasındaki 3731 erkek bireyler 13 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışma, yüksek PTH seviyeleri (55,6 pg/mL) ile daha yüksek bir HF vakası riski olduğunu göstermiştir. Bu yüksek risk, hipertansiyon, böbrek disfonksiyonu ve akciğer fonksiyonu gibi diğer faktörlerin ayarlanmasından sonra bile görülmüştür. İlginç bir şekilde, bu korelasyon kalsiyum, fosfat ve 25 (OH) D seviyeleri gibi diğer mineral metabolizması belirteçlerinden bağımsızdı. Bansal et al. (2014) tarafından başka bir prospektif kohort çalışmasında, 45-84 yaşları arasındaki ve daha önce CVD'si olmayan

6459 birey incelendi. Çalışmada, PTH düzeyleri <65 pg/mL olan katılımcılara kıyasla PTH düzeyleri ≥ 65 pg / mL olan katılımcılarda HF vakası riskinin % 50 daha fazla olduğunu bulundu. Sonuçlar, PTH seviyeleri 65 pg/mL olan katılımcılarda % 44 daha fazla kalp yetmezliği riski olduğunu gösterdi. HF, kardiyak morbidite ve mortalitenin önemli bir prediktörüdür ve yüksek PTH seviyelerinin, HF vakası için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Birçok gözlemsel çalışma bu ilişkiyi belgelese de, bu bağlantıyı daha iyi karakterize etmek için farklı popülasyon gruplarının daha ileriye dönük çalışmaların yapılması gerekmektedir (de Jong et al. 2019).

2.8.4 Birincil hiperparatiroidizm ve kalsifik hastalık

Kronik hiperkalsemi, sadece kardiyak miyokardda değil, aynı zamanda kalp kapakçıklarında da kalsiyum birikimini artırır. Birkaç çalışma, PHPT ve sekonder HPT'li hastalarda kalsifik kalp hastalığı insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Valvüler annuli ve tüberküller, koroner arter ortamı ve intimada, bireysel miyokardiyal liflerde ve interventriküler septumda kalsiyum birikimi tanımlanmıştır. Daha yaygın olarak, kalsifik kapak hastalığı mitral ve aort kapaklarını kapsar. Triküspit kapak kalsifikasyonu daha nadirdir ve tespit edilirse paratiroid hastalığının varlığına işaret edebilir. Ek olarak, genellikle kalsifikasyona daha yatkın olan biküspid aort kapağı gibi durumlar, PHPT'li hastalarda hızlandırılmış kalsifik hastalığa daha da duyarlıdır. Özellikle genç hastalarda, PHPT'nin ilk ortaya çıkışının kalsifik hastalıktan kaynaklanan kapak darlığı olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle ayırıcı tanıda önemli bir husus olmalıdır. (Kiernan et al. 2006).

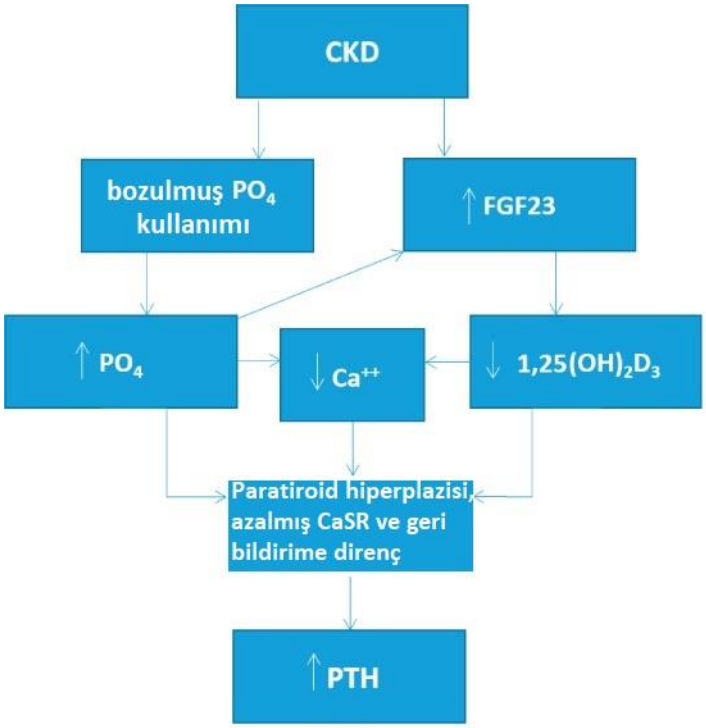
Stefenelli et al. (1997) tarafından yapılan ileriye dönük bir çalışmada, 123 hastada kalsifik hastalığı belirlemek için ekokardiyogram kullanıldı. Çalışmada, hastaların % 46'sı aort kapak kalsifikasyonlu, % 39'u mitral kalsifikasyonlu ve % 74'ü miyokardiyal birikintili olduğu bulundu. Ayrıca, hastalar paratiroidektomiden 12 ve 41 ay sonra da takip edildi ve tekrarlanan ekokardiyogramlar valvüler kalsifik hastalıkta ilerleme olduğunu göstermedi.

Önemli olarak, benzer çalışmalar PHPT'li hastalarda kalsifik hastalığın daha yüksek prevalansını yeniden üretirken, hiçbiri PHPT'nin şiddetini (laboratuvar değerlerine dayalı olarak) bireysel bir hastada kalsifik hastalığın kapsamı ile ilişkilendirmek için prognostik değişkenler kuramadı. Ancak, Stefenelli ve ark. (1997), PHPT'li hastalardaki müdahalenin, kendi kardiyak morbidite ve mortalite risklerini taşıyan kapak hastalığının ilerlemesini potansiyel olarak durdurabileceğini göstermektedir. Benzer çalışmalar PHPT'li hastalarda kalsifik hastalığın daha yüksek prevalansını yeniden üretirken, hiçbiri PHPT'nin şiddetini (laboratuvar değerlerine dayalı olarak) bireysel bir hastada kalsifik hastalığın kapsamı ile ilişkilendirmek için prognostik değişkenler kuramadı. Bununla birlikte, Stefenelli ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçları, PHPT'li hastalardaki müdahalenin, kendi kardiyak morbidite ve mortalite risklerini taşıyan kapak hastalığının ilerlemesini potansiyel olarak durdurabileceğini göstermektedir.

2.9 İkincil Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Risk

İkincil hiperparatiroidizm, kronik böbrek hastalığında (KBH) erken dönemde görülür ve hemen hemen her zaman SDBY'de mevcuttur. İkincil hiperparatiroidizme yol açan olayların tam sırası kesin olarak belirlenmemiş olsa da, genellikle erken dönemde renal fosfat işlemedeki bozukluklar ve daha yakın zamanda keşfedilen kemik kaynaklı fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) tarafından yönlendirildiği düşünülmektedir (Şekil 2.2). Çalışmalar, CKD'de FGF23 seviyelerinin erken yükseldiğini göstermiştir. Bu artış için kesin uyarı net olmasa da, yükselmiş FGF23'ün 1,25-dihidroksivitamin D'yi azaltan 1α-hidroksilazı inhibe etmek için proksimal böbrek tübüllerine etki ettiği açıktır.1,25 -dihidroksivitamin D'deki bu düşüş, paratiroid bezi üzerindeki geri besleme inhibisyonunu bozar ve PTH sekresyonunu uyarır. CKD ilerledikçe fosfat tutulması, PTH salgılanmasına yol açan başka bir uyaran olarak hizmet eder. Aslında, bu işlemlerin neden olduğu kalsiyum seviyelerinde küçük düşüşler bile paratiroidin PTH salgılaması için uyarılması için yeterlidir. KBH ilerledikçe paratiroidin bu çeşitli faktörler tarafından kronik olarak uyarılması paratiroid hiperplazisine yol açar. Bu hiperplazi, kalsiyum algılayıcı reseptörlerin azalmış ekspresyonu ve sadece FGF23'ten değil, aynı zamanda kalsiyum ve 1,25-dihidroksi vitamin D'den gelen geri beslemeye dirençle ilişkilidir. Sonuçta, PTH'nin düzensiz salgılanması, CKD ve ESRD'nin özelliği

olan ve bu hastalarda kardiyovasküler riske katkıda bulunan hiperkalsemi ve hiperfosfatemi ile sonuçlanır. İlginç bir şekilde, son çalışmalar FGF23'ün kardiyak riske bağımsız bir katkıda bulunduğunu göstermektedir (Wolf 2012).



Şekil 2.2 Kronik böbrek hastalığında (CKD) sekonder hiperparatiroidizmin basitleştirilmiş patofizyolojisi

İkincil hiperparatiroidizm, özellikle daha ileri aşamalarda, SDBY ve KBH'de kardiyovasküler mortaliteye önemli bir katkıda bulunur. Gerçekten de, SDBY hastalarında 5 yıllık ölüm oranı % 50'ye kadar çıkmaktadır. Ölümün başlıca nedeni KVH'dir ve yalnızca yaş, diyabet ve sigara gibi geleneksel risk faktörleri ile açıklanamamaktadır. Çoklu kohort ESRD hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek PTH seviyeleri (tipik olarak > 600 pg/mL) ve artan mortalite arasında bir ilişki olduğunu doğrulamıştır. Son çalışmalar, KBH'nin erken evrelerinde artmış KV mortalitesini de göstermiştir. Örneğin, CKD evre 3 ve 4 olan 196 gaziye bakan retrospektif bir kohort çalışmasında, PTH ve CV vakaları arasında bir ilişki bulunmuştur. İkincil hiperparatiroidizm ile artmış CV mortalitesi arasındaki kesin ilişki bilinmemekle birlikte, bu muhtemelen çok faktörlüdür. PHPT ve hipertansiyon, LVH, HF, kalsifik hastalık ve aritmiler ile görülen ilişkiler, bu hasta popülasyonunda görülen

CV vakalarından kaynaklanan yüksek mortaliteye muhtemelen katkıda bulunur (Lishmanov et al. 2012).

2.9.1 Hipoparatiroidizm ve kardiyovasküler hastalık

Hipoparatiroidizm, PTH olmaması veya PTH seviyelerinin düşük olması (hipokalsemi ve hiperfosfatemi) ile karakterize edilen ve nadir görülen bir durumdur. Hipoparatiroidizmin etyolojisi geniştir ve doğuştan veya edinsel olabilir. Örneğin, 22q11.2'de bir kromozomal delesyondan kaynaklanan DiGeorge sendromu, kalp kusurlarına, timik hipoplaziye, nörobilişsel problemlere ve böbrek, iskelet anormalliklerine diğerlerine ek olarak paratiroid hipoplazisi ile karakterizedir. Otoimmün poliendokrin sendromu tip 1 (APS-1), tipik olarak çocukluk ve ergenlik döneminde, mukokutanöz kandidiyazis, adrenal yetmezlik ve hipoparatiroidizmin klasik üçlüsü ile ortaya çıkan başka bir genetik bozukluktur (Shoback 2008).

Ailevi hipoparatiroidizmde olduğu gibi, paratiroid bezlerinin izole disgenezi de kalıtsal olabilir. Ek olarak, preproPTH geninin çeşitli genetik mutasyonları, kalıtsal hipoparatiroidizmin daha nadir nedenlerinden biridir. Yetişkinlerde hipoparatiroidizmin birincil nedeni postoperatif hipoparatiroidizmdir. Otoimmün hipoparatiroidizm, yetişkinlerde daha az yaygın olan başka bir nedendir. Otoimmün hipoparatiroidizm Paratiroid bezine yönelik antikorlar ve ara sıra anti-CaSR antikorları ile karakterize edilir, ancak ikincisinin önemi tam olarak belirlenmemiştir. Otoimmün hipoparatiroidizm, idiyopatik olabilir veya bir otoimmün poliglandüler sendromun parçası olabilir. Son olarak, genetik bir neden tanımlanamayan izole hipoparatiroidizm son derece nadirdir ve yetişkinlerde görülür (Bilezik et al. 2011). Hipoparatiroidizmden kaynaklanan kardiyak etkiler, ortaya çıkan hipokalsemiden kaynaklanır. Örneğin hipokalsemi, hastaların yaşamını potansiyel olarak tehdit eden aritmilere yatkın hale getirebilen QT uzamasına neden olur. Ek olarak, kronik hipokalsemiden kaynaklanan dilate kardiyomiyopati iyi bilinen ancak nadir bir komplikasyondur. Kesin mekanizma iyi bilinmemekle birlikte, hipokalseminin kardiyak kontraktiliteyi azalttığı düşünülmektedir. PTH ayrıca kalp hücreleri üzerinde bağımsız bir etkiye sahip gibi

görünmektedir. Moleküler ve hayvan araştırmaları, PTH'nin normal kardiyak kasılmayı sürdürmede bir rol oynadığını göstermiştir. Gerçekte, vaka raporlarında, sistolik disfonksiyonun, hipokalsemi tedavisi üzerine izole edilmiş hipoparatiroidizmli erişkinlerde geri döndürülebileceğini bulunmuştur (Bansal et al. 2014).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1 Hastaların Seçimi

Çalışmaya, Irak'ın Bağdat Vilâyeti'nde yer alan Bab-Al Moatham Tıp Kenti Yerleşkesindeki Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ocak 2020 – Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran hiperparoidizmi olan ve 80 hasta ile hiperparoidizmi olmayan 40 kişi kontrol olarak alınmış, hastalara çalışma hakkında kapsamlı bilgi verilerek hasta onam formları imzalatılmıştır.

Hastaların seçimi aşağıda verilen kriterlere göre yapılmıştır:

- ✓ Hastaların 18 yaşından büyük olması.
- ✓ Hiperparatiriodi tanısı konmuş olması.
- ✓ Paratiriodektomi tanısı konmuş olması.
- ✓ Kardiyoloji ve Kalp ve Damar Cerrahi Kliniklerince gerçekleştirilen muayene ile çalışma için uygun olması.
- ✓ Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımının söz konusu olmaması.
- ✓ Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek herhangi bir ek hastalığa sahip olmaması.

Etik kuruldan çalışma onayı alındıktan sonra hastalara numunelerin toplanması için tarih bildirilmiş ve iki adet laborant ve bir adet hekim ile birlikte yatan hastalar ziyaret edilerek numuneler toplanmıştır.

3.2 Kan Örnekleri Toplanması ve Ölçümler

Polikliniğe başvuran tüm vakalardan sekiz saatlik açlık sonrasında alınan kan örnekleri soğuk zincir muhafazası ile yaklaşık 15 dakika içerisinde laboratuvara ulaştırılmıştır. Her bir, 5 mL sarı kapaklı jelli tüpler kullanılarak toplam 10 mL hacminde 2 tüp kan numunesi alınmıştır. Kan örnekleri 3000 rpm'de on dakika santrifüj edildi ve -20 °C'de saklandı. Serum 25(OH) D vitamini seviyeleri HPLC-RIA yöntemiyle ölçülmüştür.

Serum TSH seviyeleri Radio-Immuno Assay kiti kullanılarak ölçülmüştür. Serbest T3 (triiyodotironin) ve serbest T4 (tiroksin) seviyeleri, kemilüminesan immünoassay kiti kullanılarak ölçüldü. Açlık kan şekeri, Pars Azmoon kiti (Pars Azmoon Co., Tahran, İran) kullanılarak glikoz oksidaz yöntemi ile ölçüldü. Plazma toplam kolesterol, HDL, ve trigliserid konsantrasyonları, enzimatik kitler ve standartlaştırılmış reaktifler kullanılarak iki farklı zamanda ölçüldü. LDL konsantrasyonu, Friedewald denklemine göre hesaplandı. 20 ng/ml'den düşük bir 25(OH) D seviyesi D vitamini eksikliği, 20-29,99 arası seviyeler yetersiz ve 30 ng / ml seviyeleri yeterli olarak kabul edildi.

3.3 Testler

Tüm vakalardan alınan kan örneklerinde PTH, TSH, ST4, ST3, LDL, HDL, Ca^{++}, D vitamini (25(OH) D), Total Kolesterol ve Trigliserid (TG) düzeyleri çalışıldı.

3.3.1 Paratiroid hormonu (PTH) testi (Kod numarası/LOT 43202801)

Çizelge 3.1 Paratiroid hormonu (PTH)

Test Adı	Paratiroid Hormonu (PTH)
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Hemoliz ve Lipidemi
Numune Stabilitesi	15 – 25 ºC'de 8 saat
Çalışma Yöntemi	Mini vidis
Referans Aralığı (Yetişkin Birey)	10 - 55 µU/mL
Test Tekrar Aralığı	15 Gün

3.3.2 Tiroid stimülan hormon (TSH) (Kod numarası/LOT 48422901)

TSH, tiroid bezi hastalıklarının tanısında ilk ölçülen hormondur. Serbest T4 ve T3 düzeylerindeki çok küçükdeğişiklikler bile, TSH'da çok belirgin tersine değişikliklere neden olur. Primer (tiroid kaynaklı), sekonder (hipofizer) ve tersiyer (hipotalamik) hipotiroidinin ayırıcı tanısında özellikle faydalıdır. Primer hipotiroidide TSH yükselmişken, sekonder ve tersiyer hipotiroidide düşüktür. TRH stimülasyonu, hastanın TSH seviyelerindeki değişikliğin gözlemlenmesi yoluyla sekonder ile tersiyer hipotiroidinin birbirinden ayırt edilmesini sağlar. Sekonder hipotiroidide TRH stimulasyonuna cevap olarak TSH yükselmez; tersiyer hipotiroidide ise TSH'nın cevabı normal veya yüksek düzeyde olabilir.

Çizelge 3.2 Tiroid Stimülan Hormon (TSH)

Test Adı	Tiroid Stimülan Hormon (TSH)
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Hemoliz ve Lipidemi
Numune Stabilitesi	15 – 25 ºC'de 8 saat
Çalışma Yöntemi	ELISA
Referans Aralığı (Yetişkin Birey)	0,55 – 4,78 µU/mL
Test Tekrar Aralığı	15 Gün

3.3.3 Serbest T4 (Kod numarası/LOT 47223601)

Serbest Tiroksin, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla TSH ile birlikte istenen bir testtir. Troid supresyonu tedavisinin takibinde kullanılabildiği gibi bu çalışmada, artış ve azalışı ile değerlendirme yapılmıştır. Bu durumda, serbest tiroksindeki artış ile hipertiroidizm ve tiroksinle tedavi edilen hipotiroidizm durumu değerlendirilmektedir. Serbest tiroksindeki azalış ile hipotiroidizm ve triitodotironin ile

tedavi edilen hipotiroidizm durumu değerlendirilmektedir. Bu testte iki hususa dikkat edilmiştir. Bunlardan ilki, total tiroksinin yalnızca % 0,02 – % 0,04'ünün serbest tiroksin olduğu ve ikincisi ise serbest tiroksin düzeyinin taşıyıcı proteinlerin derişiminden ve bağlama özelliklerinden bağımsız olduğudur.

Test sonucunun sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesi için hastalardan Amiodarone, aspirin, danazol, propranolol, heparin ile antikonvülzanlar (karbamazepin, fenitoin), metadon, rifampisin, lityum, furosemid gibi maddeleri ihtiva eden ilaç ya da tedavi uygulaması hakkında bilgi alınmış olup testi etkilemesi muhtemel herhangi bir kimyasal kullanılmadığı tespit edilmiştir.

Çizelge 3.3 Serbest T4

Test Adı	Serbest Tiroksin (T4)
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum / Heparinli ve/veya EDTA'lı Plazma
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Hemoliz ve Lipidemi
Numune Stabilitesi	15 – 25 ^{o}C'de 8 saat
Çalışma Yöntemi	ELISA
Referans Aralığı (Yetişkin Birey)	0,89 – 1,79 ng/dL
Test Tekrar Aralığı	15 gün

3.3.4 Serbest T3 (Kod numarası/LOT 42915701)

Serbest T3 testi, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Hipertiroidizmde serum serbest T3 düzeyleri, serbest T4'e göre, daha erken ve daha çok yükselebilmektedir. Hipertiroidizmde; serum TSH düşük ve FT4 normal olduğunda, FT3 ölçümü yapılmalıdır (T3 tirotoksikozu). T3 üretimini ve T4'ün T3'e dönüşümünü azaltmaya yönelik antitiroid tedavinin takibi, serbest T3 ile yapılabilmektedir. Ayrıca bu test ile protein bağlama anormalliklerini belirlemek mümkündür.

Çizelge 3.4 Serbest T3

Test Adı	Serbest Triiyodotironin (T3)
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Hemoliz ve Lipidemi
Numune Stabilitesi	15 – 25 ^{o}C'de 8 saat
Çalışma Yöntemi	ELISA
Referans Aralığı (Yetişkin Birey)	2.3 – 4,5 pg/mL (%95)
Test Tekrar Aralığı	15 gün

3.3.5 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (Kod numarası/LOT 0240)

LDL, kandaki kolesterolün karaciğerden periferik dokulara taşınmasını gösteren bir biyobelirteçtir. LDL tahlili ile hastaların kalp hastalığı ve arteoskleoz riski değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.5 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL)

Test Adı	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL)
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Aşırı Hemoliz ve Lipidemi
Numune Stabilitesi	2 - 8 ^{o}C'de 7 gün
Çalışma Yöntemi	Spektrofotometrik, homojenöz enzimatik.
Referans Aralığı (Yetişkin)	100 – 130 mg/dL

3.3.6 Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) Kolesterol (Kod numarası/LOT 051944A)

HDL, kandaki kolesterolün dokulardan karaciğere ters kolesterol transportu ile taşınmasını gösteren bir biyobelirteçtir. HDL tahlili ile tıpkı LDL tahlilinde olduğu gibi hastaların kalp hastalığı ve arteoskleoz riski değerlendirilmiştir. Ancak HDL'nin artış ve azalış dinamikleri LDL'den farklıdır. HDL artışı ile hiperalfalipoproteinemi, düzenli fiziksel aktivite ya da egzersiz, kilo kaybı ve kronik karaciğer hastalığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. HDL testinin değerlendirilmesinde hastaların, steroid, tiyazid grubu diüretikler ve beta blokör kullanımları değerlendirilmiştir. Göz önünde bulundurulan bu kritere göre hastaların HDL tahlil sonucunu etkileyen herhangi bir ilaç kullanmadığı tespit edilmiştir.

Çizelge 3.6 Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (HDL)

Test Adı	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (HDL)
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Aşırı Hemoliz ve Lipidemi
Numune Stabilitesi	2 - 8 ^{o}C'de 7 gün
Çalışma Yöntemi	Spektrofotometrik, homojenöz enzimatik.
Referans Aralığı (Yetişkin Birey)	Erkek: 35 – 55 mg/dL Kadın: 45 – 65 mg /dL
İlişki	Total Kolesterol, LDL, Trigliserid.

3.3.7 Total kolesterol (Kod numarası/LOT 061914A)

Total Kolesterol tahlili ile tıpkı HDL ve LDL'de olduğu gibi kalp hastalığı ve ateroskleroz riski değerlendirilmiştir. Ayrıca total kolesterol artışı ile ilişkili olduğu düşünülen, obezite, diyabet, sigara ve alkol kullanımı, beta blokör, anabolik steroid, D

vitamini, oral kontraseptif ve epinefrin gibi ilaçların kullanımı konusunda da hastalar değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Yedi adet sigara içici dışında, herhangi bir etki faktörü tespit edilmemiştir.

Çizelge 3.7 Total Kolesterol

Test Adı	Total Kolesterol
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Aşırı Hemoliz ve Lipidemi
Numune Stabilitesi	15 - 25 ^{o}C'de 8 Saat
Çalışma Yöntemi	Spektrofotometrik, enzimatik.
Referans Aralığı (Yetişkin Birey)	70 – 200 mg/dL
İlişki	HDL, LDL, Trigliserid.

3.3.8 Trigliserid (Kod numarası/LOT 032022A)

Trigliserid tahlili ile kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişim riski değerlendirilmiştir. Trigliserid azalışı ile ise abetalipoproteinemi malnütrisyon, hipertroidizm, hiperparatiroidizm ve malabsorpsiyon sendromu hususlarına dikkat edilmiştir.

Çizelge 3.8 Trigliserid

Test Adı	Trigliserid (TG)
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Aşırı Hemoliz ve Lipidemi
Numune Stabilitesi	2 – 8 ^{o}C'de 5 gün
Çalışma Yöntemi	Spektrofotometrik, enzimatik.
Referans Aralığı (Yetişkin Birey)	Erkek: 40-160 mg/dL Kadın: 40-130 mg/dL
İlişki	Total Kolesterol, HDL, LDL.

3.3.9 Ca^{++} (Kod numarası/LOT 022011A2)

Çizelge 3.9 Serum Ca^{++}

Test Adı	Serbest Triiyodotironin (T3)
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Lipidemi
Numune Stabilitesi	15 – 25 ºC'de 8 saat
Çalışma Yöntemi	Spektrofotometrik
Referans Aralığı (Yetişkin Birey)	8,5-10,5 mg/dL (%95)
Test Tekrar Aralığı	15 Gün

3.3.10 D vitamini (Kod numarası/LOT 48468802)

D vitamini eksikliği genel olarak vücut sağlığına zarar verir ve eksikliği bazı otoimmün hastalıklarla ilişkilidir ve bu hastalıklar arasında tiroid hastalığı da vardır. Hipotiroidizmden muzdarip olanlara sabah erken saatlerde egzersiz yapmaları, sağlıklı egzersizler yapmaları, Güneş ışığını almak için temiz havada yürüyün Faydalı ve bu vücuda kalsiyum verir ve tiroid bezinin çalışmasını uyarır.

Çizelge 3.10 D Vitamini

Test Adı	Serbest Triiyodotironin (T3)
Numune Alış Saati	09:15
Sonuç Alış Saati	14:00
Numune Türü	Serum
Numune Kabı	Sarı Kapaklı Jelli Numune Tüpü
Numune Red Kriteri	Lipidemi
Numune Stabilitesi	15 – 25 ºC'de 8 saat
Çalışma Yöntemi	Mini vadis
Referans Aralığı (Yetişkin Birey)	2,3 – 4,5 pg/mL (% 95)
Test Tekrar Aralığı	15 Gün

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde istatistiksel değerlendirmeler için Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 25 (SPSS Inc; Chicago USA) paket programından yararlanılmıştır. Elde edilen sonuçlar ortalama ve standart sapmalar şeklinde ifade edilmiştir. Elde edilen verilerin analizinde Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri sonuçlarına göre, parametrik test yöntemleri kullanılmıştır. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Student's t testi kullanılırken, ikiden fazla grubun incelenen değişkenler bakımından analizinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki dağılımlar Pearson ki-kare analizi ile incelenerek sonuçlar yüzde olarak kaydedilmiştir. Kategorik ve sürekli veri tiplerine uygun değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde Spearman's rho (r) korelasyon analizi kullanılarak istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p 0,05 kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamındaki deney grubunda genel cerrahi kliniğinde hiperparatiroidiye bağlı paratiroidektomi öncesi ve sonrası 40 sağlıklı kişi ile 80 hasta cinsiyet ve ek hastalık varlığı dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Deney grupları A Grubu (Kontrol Grubu), B Grubu (hiperparatiroidili hastalar) ve C Grubu (paratiroidektomlu hastalar) olmak üzere üçe ayrılmıştır. Tüm vakalar için kan serumu örneklerinde PTH, TSH, ST3, ST4, LDL, HDL, total kolesterol düzeyleri, TG, Ca^{++} ve D vitamini seviyeleri ölçülmüştür. Analiz sonucunda elde edilen sonuçların ortalama değerleri Çizelge 4.1 de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Deney gruplarındaki katılımcıların numunelerinin analiz sonuçları

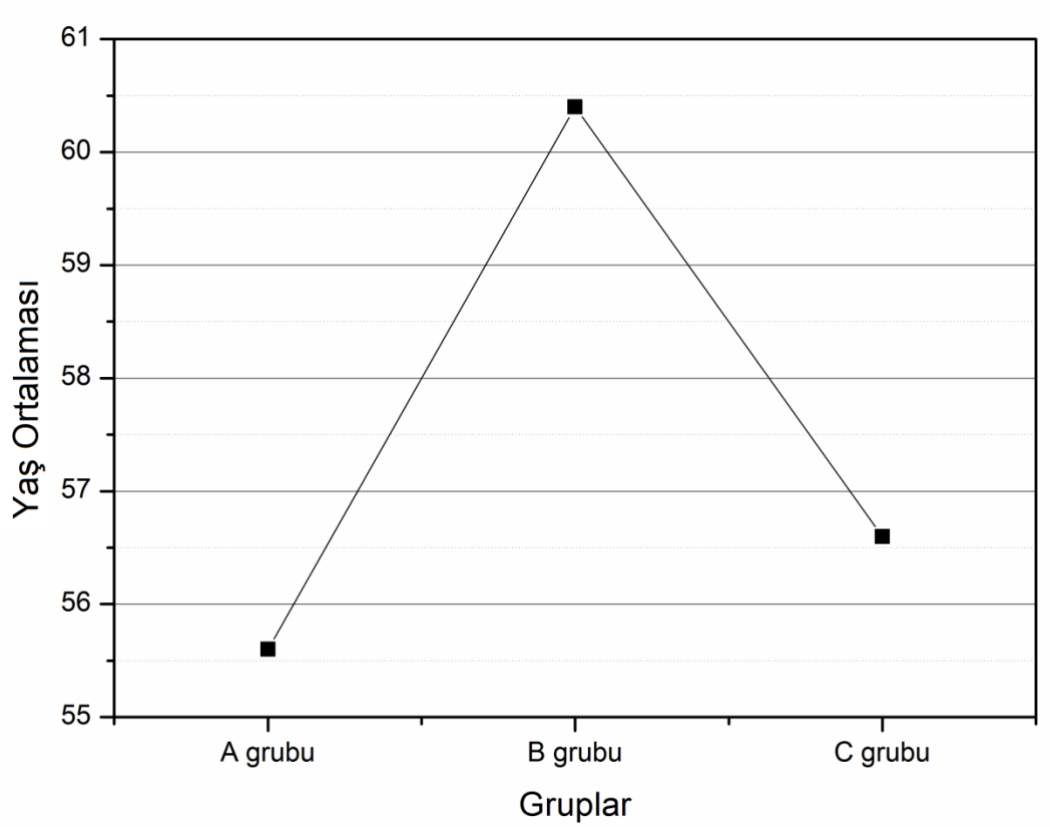
	A Grubu = 40 Ort ± SS	B Grubu = 40 Ort ± SS	C Grubu = 40 Ort ± SS	Toplam = 120 Ort ± SS	Sig.
Yaş	55,6 ± 11,2	60,4 ± 7,91[a]	56,6 ± 9,64[b]	57,5 ± 9,75	0,065
PTH (pg/ml)	37,6 ± 14,5	89,06 ± 27,9[a]	9,9 ± 5,72[a]	45,52 ± 16,04	0,001
TSH (µU/ml)	1,72 ± 1,05	8,90 ± 1,85[a]	1,01 ± 0,39[a]	3,87 ± 2,01	0,001
Serbest T4 (pmol/I)	1,29 ± 0,42	0,61 ± 0,25[a]	5,01 ± 1,75[a]	2,3 ± 0,81	0,001
Serbest T3 (pmol/I)	2,57 ± 1,94	1,45 ± 0,97[a]	5,84 ± 1,52[a]	3,28 ± 1,96	0,001
LDL (mg/dL)	82,5 ± 22,9	160,1 ± 82,4[a]	188,1 ± 102,2[a]	143,6 ± 88,4	0,013
HDL (mg/dL)	66,2 ± 16,7	32,8 ± 9,27[a]	34,5 ± 11,2[a]	44,5 ± 19,9	0,013
CHOL (mg/dL)	182,9 ± 41,9[a]	274,3 ±129,2[a]	272,5 ± 161,8[a]	243,8 ± 128,3	0,022
Trigliserid (mg/dL)	131,8 ± 37,3	241,9 ±192,5[a]	318,5 ± 247,8[a]	230,7 ± 196,5	0,001
Ca^{++} (mg/dL)	8,94 ± 0,75	11,60 ± 0,70[a]	7,76 ± 0,58[b]	9,433 ± 0,71	0,002
D vitamini (pg/mL)	43,4 ± 11,5	18,7 ± 6,2[a]	64,5 ± 12,7[a]	42,2 ± 10,13	0,031

a = A, B ve C grupları arasında anlamlı ortalama

b = A, B ve C grupları arasındaki ortalama

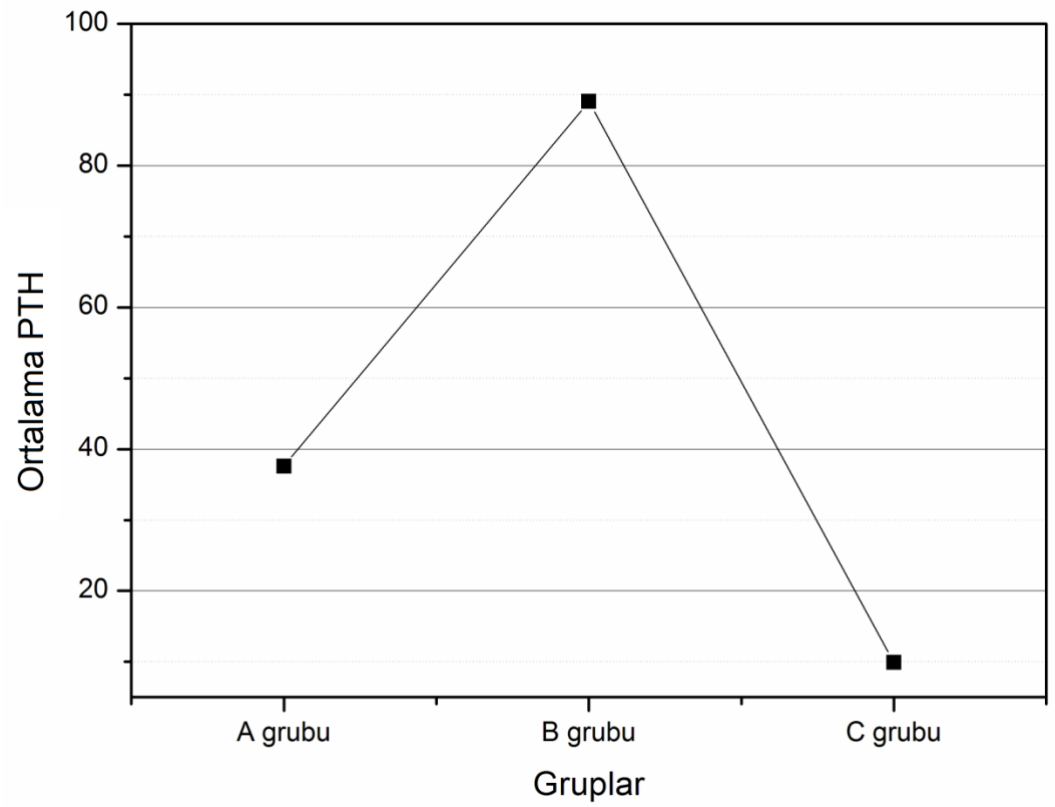
AO = Anlamlı olmayan

Çalışmada yaş ortalaması kontrol grubunda (A Grubu) 55,6 ± 11,2, hiperparatiroidili hasta grubunda (B Grubu) 60,4 ± 7,91, paratiroidektomlu hasta grubunda (C Grubu) ise 56,6 ±9,64'dir. B grubu ile mukayese edildiğinde yaş artalamaları C grubu ile anlamlı olmasına rağmen A grubu ile anlamlı değildir. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında önemli ölçüde farklılık bulunmadığını göstermiştir (Şekil 4.1).



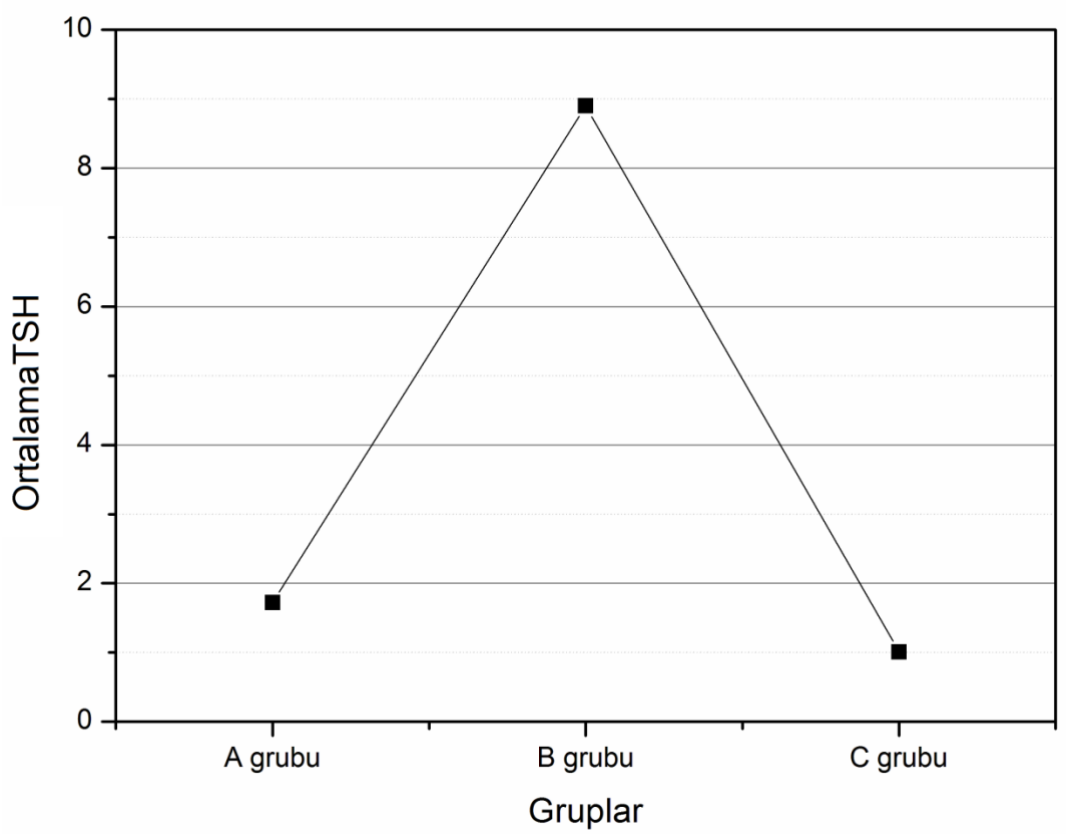
Şekil 4.1 Üç grup ve ortalama yaş arasındaki ilişki

Çalışmamızda hastaların PTH seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 37,6 ±14,5, 89,06 ± 27,9, 9,9 ± 5,72 ve 45,52 ±16,04 olarak bulundu. Grupların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde B grubu hastaların PTH düzeyleri A ve C grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksektir ve farklılık anlamlıdır. C grubu hastaların PTH düzeyleri ise kontrol grubuna kıyasla daha düşüktür (Şekil 4.2). İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir.



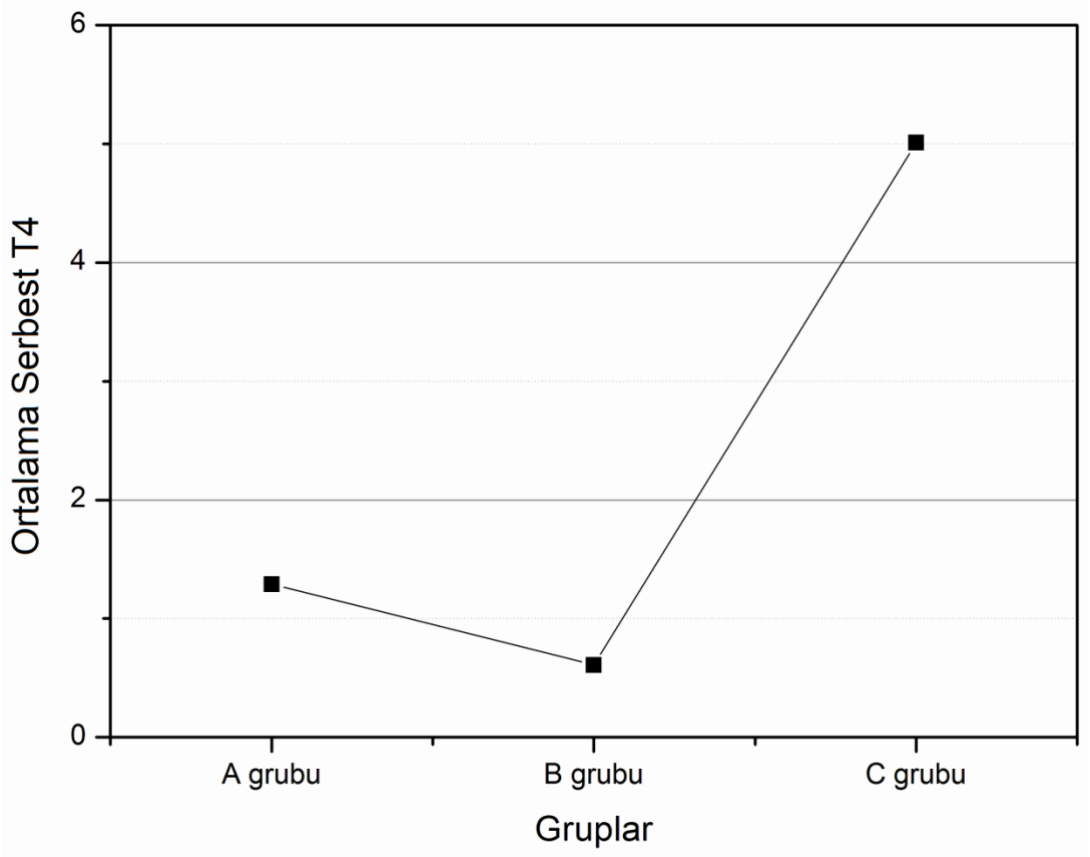
Şekil 4.2 Üç grup ve PTH arasındaki ilişki

Çalışmamızda hastaların TSH seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 1,72 ±1,05, 8,90 ±1,85, 1,01 ±0,39 ve 3,87 ±2,01 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.3).



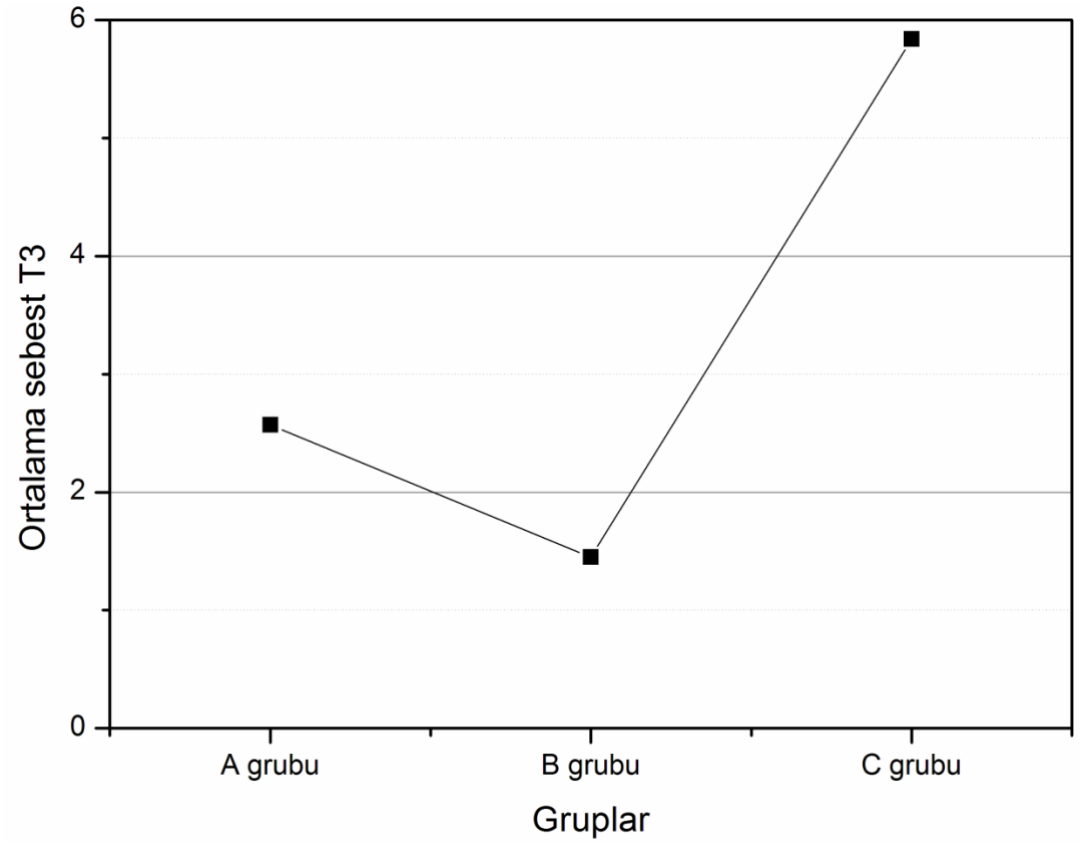
Şekil 4.3 Üç grup ve ortalama TSH arasındaki ilişki

Hastaların serbest T4 seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 1,29 ± 0,42, 0,61 ± 0,25, 5,01 ± 1,75 ve 2,3 ± 0,81 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.4).



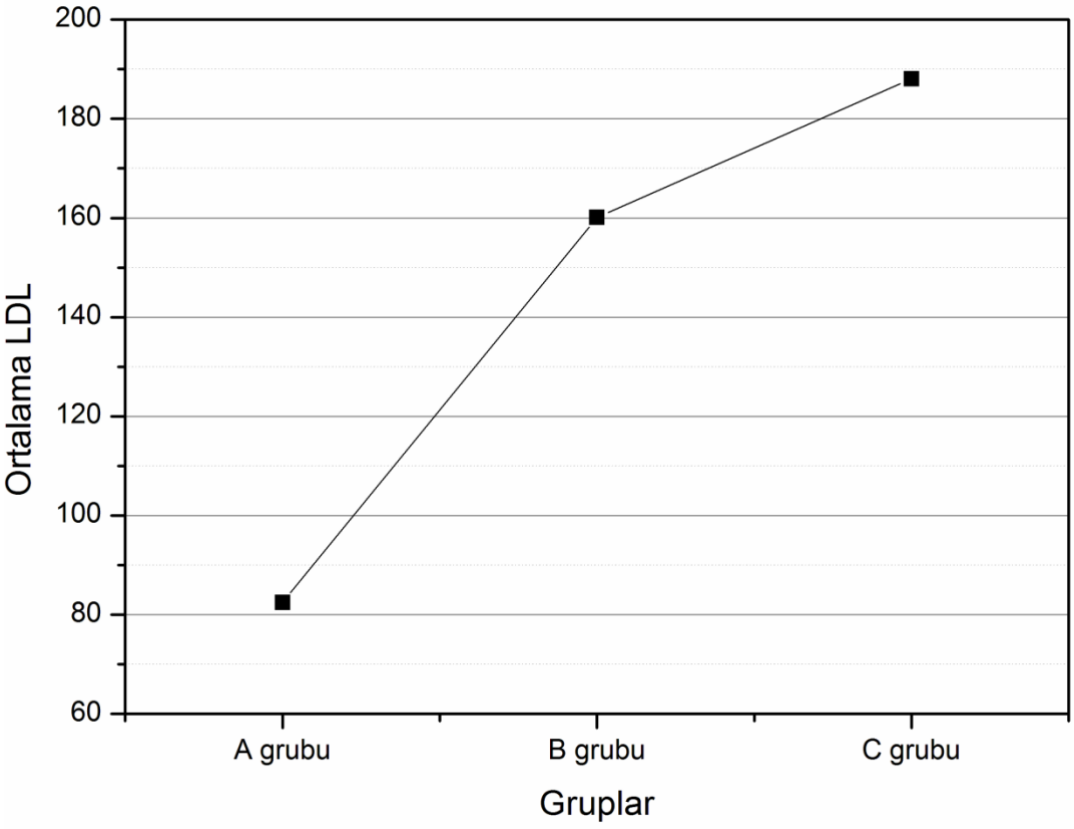
Şekil 4.4 Üç grup ve ortalama serbest T4 arasındaki ilişki

Hastaların serbest T3 seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 2,57 ± 1,94, 1,45 ± 0,97, 5,84 ± 1,52 ve 3,28 ± 1,96 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.5).



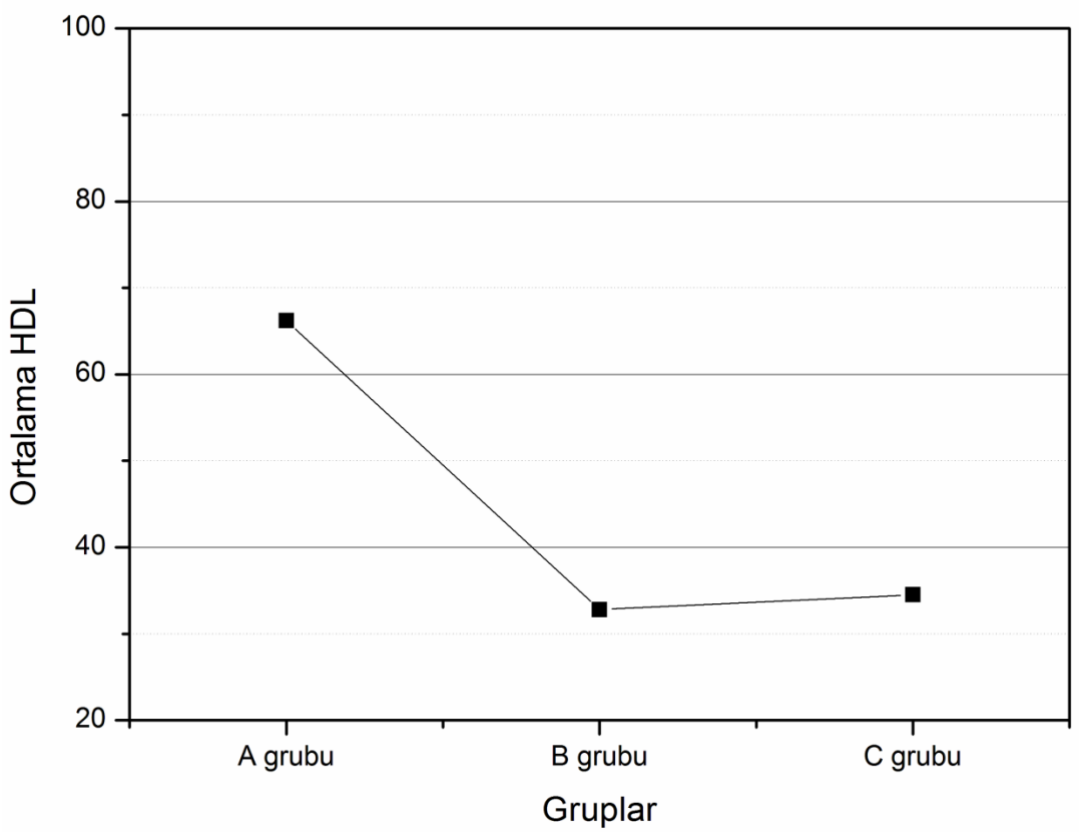
Şekil 4.5 Üç grup ve ortalama serbest T3 arasındaki ilişki

Çalışmamızda hastaların LDL seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 82,5 ± 22,9, 160,1 ± 82,4, 188,1 ± 102,2 ve 143,6 ± 88,4 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.6).



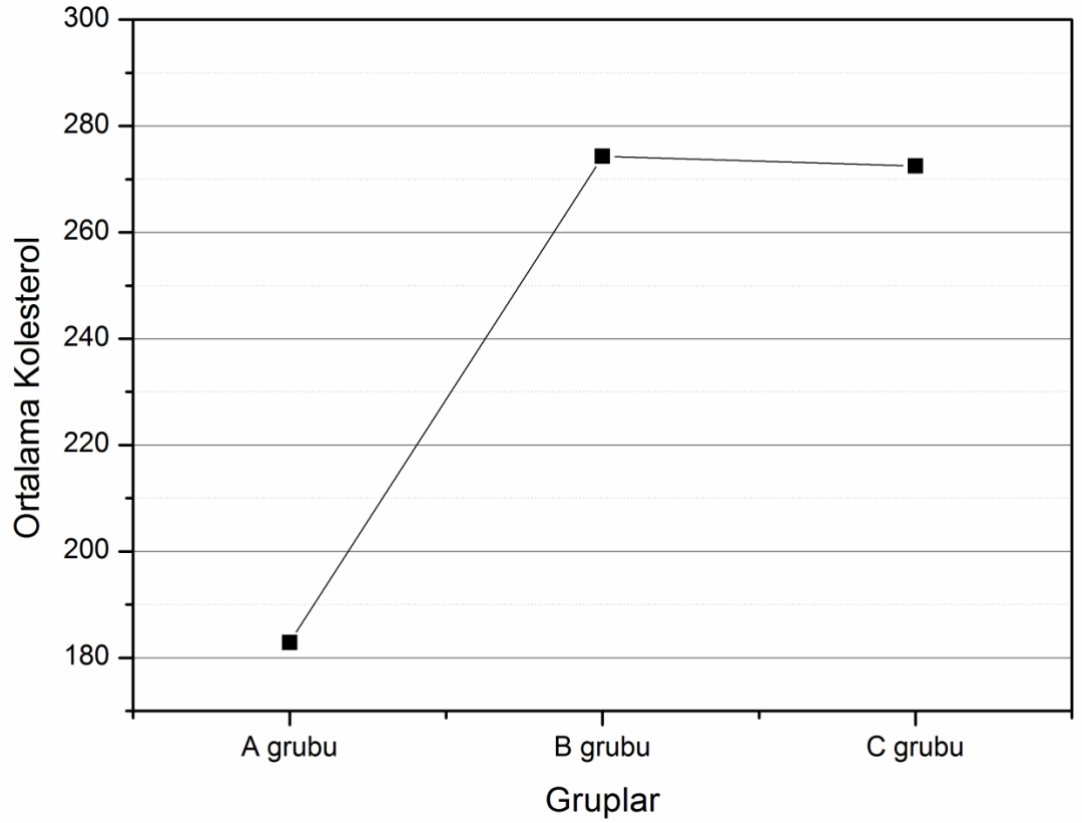
Şekil 4.6 Üç grup ve ortalama LDL arasındaki ilişki

Hastaların HDL seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 66,2 ± 16,7, 32,8 ± 9,27, 34,5 ± 11,2 ve 44,5 ± 19,9 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.7).



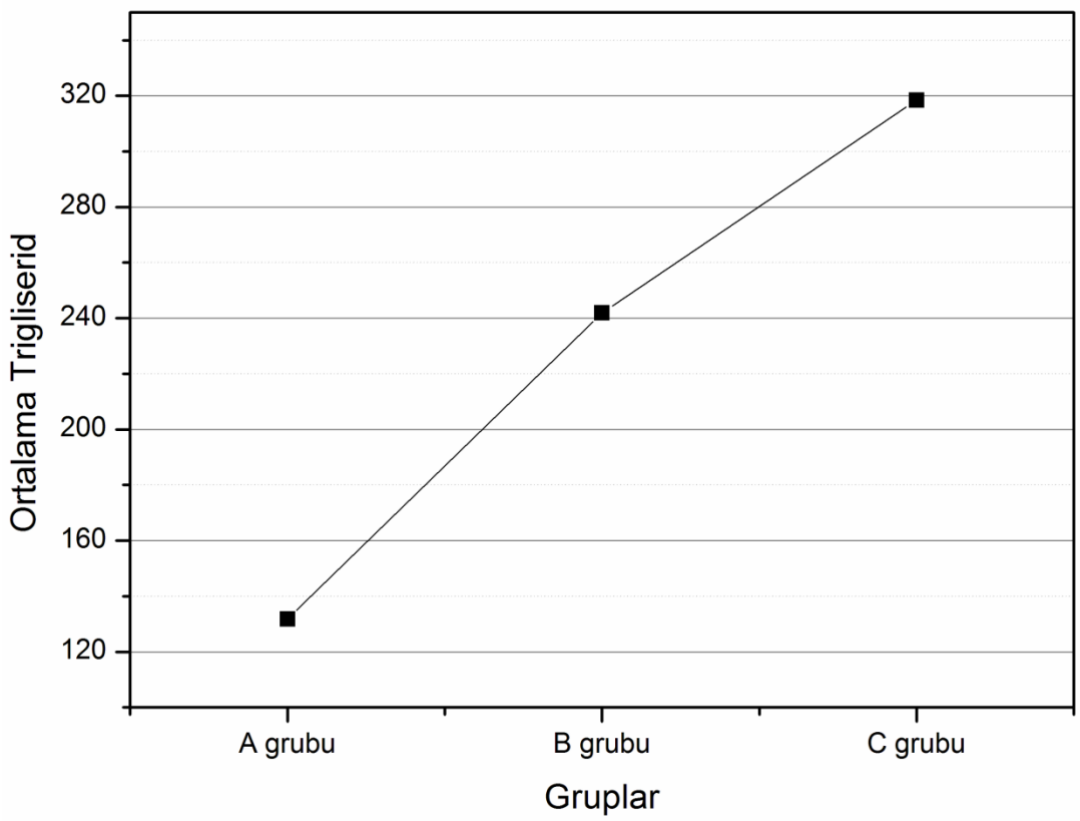
Şekil 4.7 Üç grup ve ortalama HDL arasındaki ilişki

Hastaların kolesterol seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 182,9 ± 41,9, 274,3 ± 129,2, 272,5 ± 161,8 ve 243,8 ± 128,3 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.8).



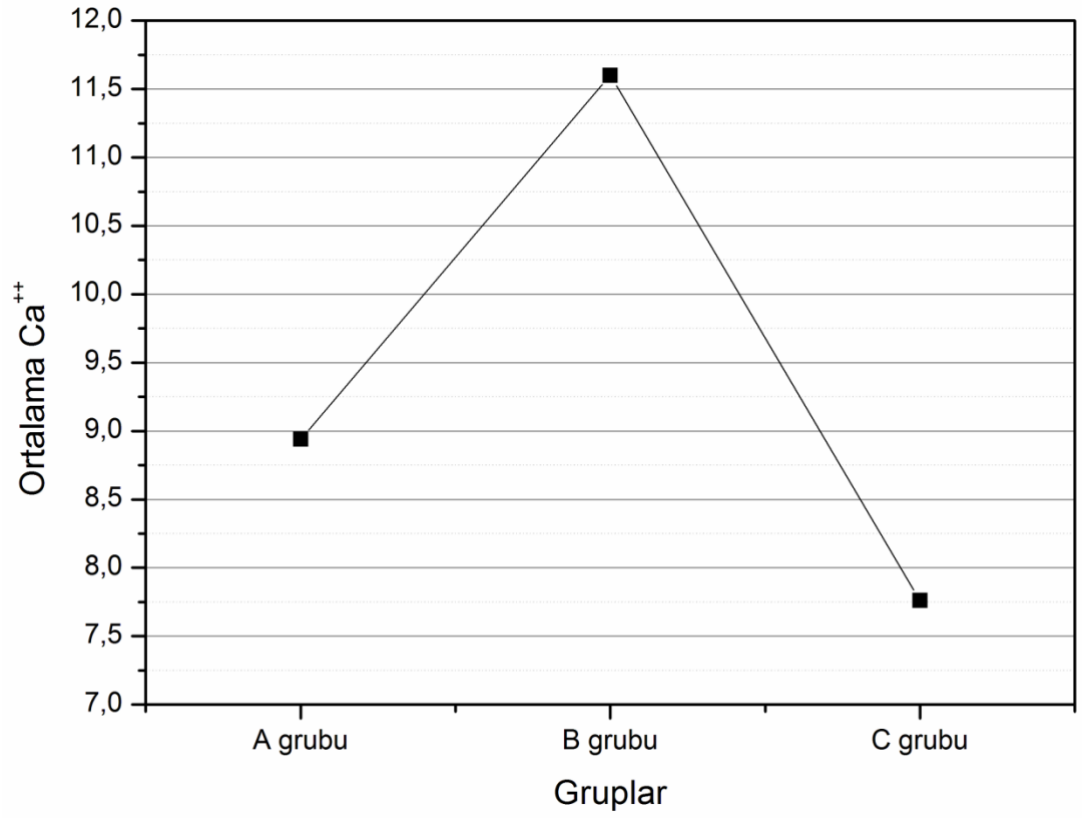
Şekil 4.8 Üç grup ve ortalama kolesterol arasındaki ilişki

Hastaların trigliserid seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 131,8 ± 37,3, 241,9 ± 192,5, 318,5 ± 247,8 ve 230,7 ± 196,5 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.9).



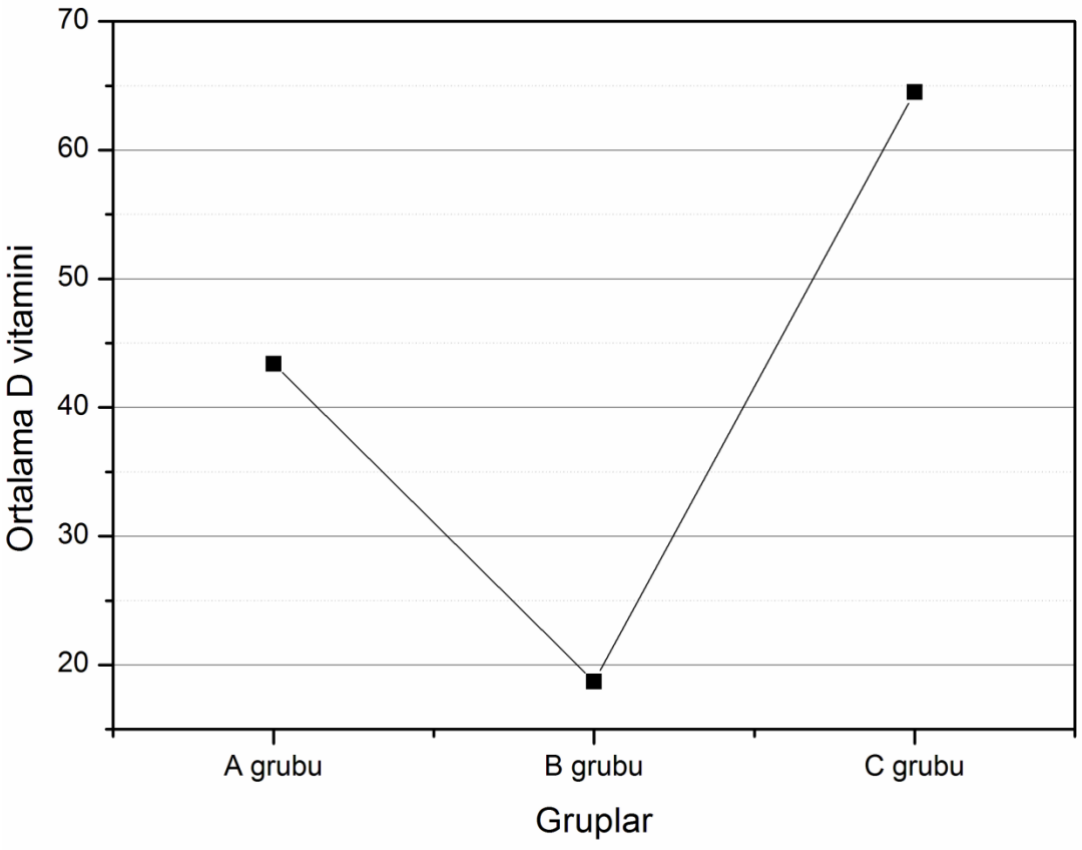
Şekil 4.9 Üç grup ve ortalama trigliserid arasındaki ilişki

Hastaların Ca^{++} seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 8,94 ± 0,75, 11,60 ± 0,70, 7,76 ± 0,58 ve 9,433 ± 0,71 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.10).



Şekil 4.10 Üç grup ve ortalama Ca^{++} arasındaki ilişki

Hastaların D vitamini seviyeleri kontrol grubu, hiperparatiroidili hasta grubu ve paratiroidektomlu hasta grubu ve toplamda olmak üzere sırasıyla 43,4 ± 11,5, 18,7 ± 6,2, 64,5 ± 12,7 ve 42,2 ± 10,13 olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonuçları, hasta gruplarının ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11 Üç grup ve ortalama D vitamini arasındaki ilişki

Tiroid hormonu doğrudan kalbi ve periferik damar sistemini etkiler. Hormon, kalp kası tutulumunu ve kalp atış hızını artırabilir ve kalp debisini artırmak için periferik arterleri genişletebilir. Aşırı tiroid hormonu eksikliği, kardiyovasküler hastalığa neden olabilir ve önceden var olan birçok durumu kötüleştirebilir. Jabbar et al. (2017) yüksek serum kalsiyum ve PTH konsantrasyonlarının doğrudan veya dolaylı olarak artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada hiperparatiroidili hastalar için yüksek PTH ve Ca^{++} seviyeleri ölçülmüştür ve bu bulgular literatürle (Jabbar et al. 2017) uyum içerisindedir.

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Paratiroid bezleri sadece kemik metabolizmasının sürdürülmesinde hayati öneme sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler sistemle ilgili olduğu için kalsiyum homeostazının da merkezidir. Kesin mekanizmalar tam olarak belirlenmemiş olsa da, kalsiyum, fosfor, D vitamini ve PTH'nin kalp üzerinde doğrudan ve dolaylı etkileri olduğu açıktır. Paratiroid fonksiyonundaki bozulmaların, tümü kardiyak morbidite ve mortaliteyi artıran hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği ve kalsifik hastalığa katkıda bulunduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir.

Bu çalışmada elde edilen PTH, TSH, serbest T4, serbest T3, LDL, HDL, CHOL, Trigliserid, Ca^{++} ve D vitamini değerleri kontrol grubu (A grubu) ile karşılaştırıldığında, kalp hastalarında anlamlı farklılık göstermiştir. Kolesterol, TG ve LDL, serum Ca^{++}, D vitamini ve PTH arasındaki önemli ilişkiler bulunmaktadır. B Grubu (hiperparatiroidili hastalar) hastalarda TSH, LDL, CHOL, Trigliserid Ca^{++} seviyeleri kontrol gurubundaki hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. C grubundaki hastaların LDL, CHOL ve Trigliserid, seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek iken TSH ve Ca^{++} seviyeleri daha düşüktür. B grubu hastalarda serbest T4, serbest T3, HDL ve D vitamini düzeyleri kontrol grubu ile mukayese edildiğinde daha düşüktür ve farklılık anlamlıdır. C grubu (paratiroidektomlu hastalar) hastaların serbest T4, serbest T3 ve D vitamini düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek ve anlamlıdır. HDL düzeyleri ise kontrol grubundan düşük seviyededir.

PTH seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıkların şiddeti ve yaygınlığı arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir. PTH seviyeleri ile Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf bir korelasyon bulunmaktadır. PTH'nin kandaki kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarını düzenlediği iyi bilinmektedir. Hagström et al. (2014) yüksek kalsiyumun, vasküler hastalık için bir risk faktörü olduğunu ve artan vasküler sertlik ve yüksek nabız basıncı ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Schillaci et al. (2011) yüksek PTH seviyelerinin bozulmuş vasküler fonksiyon, artan vasküler sertlik, karotis ve brakiyal arter intima-media kalınlığı ve artmış sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Önceki çalışmalarda, artan PTH seviyelerinin,

kardiyovasküler mortalite ve morbidite için yüksek risklerle ilişkili olduğu da belirtilmiştir. Hagström et al. (2014) yüksek PTH seviyelerinin ölümcül aterosklerotik CVD ve periferik ve merkezi büyük arterlerde ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yüksek PTH seviyelerine sahip hastaların daha hipertansif olduğunu ve daha düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular Hagström et al. (2014) tarafından elde edilen bulgular ile uyumlu değildir. Çalışmada PTH seviyeleri ile T3 seviyesi ve serbest T4 seviyesi arasında önemli farklılıklar bulundu. Ayrıca PTH seviyesi ile D vitamini ve Ca^{++} arasında bir ilişki olduğuda belirlendi. Çalışma popülasyonu için seçim kriterleri elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca, çalışma popülasyonunun ve grupların homojen olmadığını kabul edilebilir ancak gruplar arasındaki ilişki ayrı ayrı değerlendirildiğinde sonuçların değişmediği görülmüştür. Hastaların glomerüler filtrasyon hızlarına ve PTH düzeylerine göre değerlendirilmesiyle daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

PTH ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki özellikle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda da gözlenmiştir (Altay et al. 2012). Ayrıca, daha yüksek PTH seviyeleri, kardiyovasküler hastalığı olmayan yaşlı popülasyonlarda ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, benzer şekilde böbrek hastalığı olmayan hastalarda yüksek PTH seviyelerinin artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu iddia edilmiştir (Walker et al. 2010, van Ballegooijen et al. 2013). Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır ve uzun vadeli mortalite veya morbidite verilerine sahiptir. Bu nedenle, elde edilen sonuçlar bu konuyla ilgili ek veriler sağlayabilir. Bu çalışmanın bazı önemli sınırlılamaları bulunmaktadır. Öncelikle bu çalışma kesitsel bir çalışmadır ve PTH seviyeleri yalnızca bir kez ölçülmüştür. Kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş kronik böbrek hastalığı olan hastaların çalışmaya dâhil edilmemesi, önemli bir sınırlama olabilir.

Çalışmada PTH seviyeleri ile kardiyovasküler hastalığın yaygınlığı arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, PTH seviyeleri ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki gelecekte bir tartışma konusu olacaktır. Mevcut verilerle PTH'nin ateroskleroz üzerinde etkisi olduğunu iddia etmek zordur. Sonuçlar, serum PTH seviyeleri ile kardiyovasküler hastalığın ciddiyeti ve boyutu arasında pozitif bir bağlantı olduğunu doğrulamaktadır. Hiperparatiriodizm ve kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin tam ve eksiksiz bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda çalışma yapılmalıdır. Kalp hastalıkları riskinin değerlendirilmesi ve hiperparatiriodizm ve kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin tespiti için, farklı tahlillerin de yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği hastalarında, bu ilişkileri değerlendirmek için ek istatistiksel verilerin elde edildiği daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Akerstrom, G., Malmaeus, J., Berstrom, R. 1984. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery, 95, 14-21.

Almqvist, E.G., Bondeson, A.G., Bondeson, L., Mellström, D., Svensson, J. 2012. Factors influencing insulin sensitivity in patients with mild primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 72, 92–99.

Altay, H., Zorlu, A., Binici, S., Bilgi, M., Yilmaz, M. B., Colkesen, Y., ... and Muderrisoglu, H. 2012. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure. The American journal of cardiology, 109(2), 252-256.

Alveryd, A. 1968. Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism--identification and autotransplantation of parathyroid glands. Acta Chirurgica Scandinavica, 389, 1-120.

Andersson, P., Rydberg, E., and Willenheimer, R. 2004. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. European heart journal, 25(20), 1776-1787.

Ayturk, S., Gursoy, A., Bascil Tutuncu, N., Ertugrul, D.T., and Guvener Demirag, N. 2006. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 91, 4260–4263.

Bansal, N., Zelnick, L., Robinson-Cohen, C., Hoofnagle, A. N., Ix, J. H., Lima, J. A., ... and de Boer, I. H. 2014. Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Journal of the American Heart Association, 3(6), e001278.

Barletta, G., De Feo, M.L., Del Bene, R., Lazzeri, C., Vecchiarino, S., La Villa, G., Brandi, M.L., and Franchi, F. 2000. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85 1815–1821.

Baykan, M., Erem, C., Erdoğan, T., Hacıhasanoğlu, A., Gedikli, Ö., Kırış, A., Küçükosmanoğlu M, Ersöz, H.O., and Celik, S. 2007. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. The international journal of cardiovascular imaging, 23(3), 323-328.

Bilezikian, J. P., Khan, A., Potts Jr, J. T., Brandi, M. L., Clarke, B. L., Shoback, D., ... and Sanders, J. 2011. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. Journal of Bone and Mineral Research, 26(10), 2317-2337.

Bollerslev, J., Rosen, T., Mollerup, C. L., Nordenström, J., Baranowski, M., Franco, C., Pernow Y, Isaksen, G.A., Godang, K., and Ueland, T. 2009. Effect of surgery on

cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94(7), 2255-2261.

Brown, S.J., Ruppe, M.D., and Tabatabai, L.S. 2017. The parathyroid gland and heart disease. Methodist DeBakey cardiovascular journal, 13(2), 49.

Cardenas, M. G., Vigil, K. J., Talpos, G. B., Lee, M. W., Peterson, E., & Rao, D. S. (2008). Prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine Practice, 14(1), 69-75.

Carrelli, A.L., Walker, M.D., Di Tullio, M.R., Homma, S., Zhang, C., McMahon, D.J., and Silverberg, S.J. 2013. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism. Clinical endocrinology, 78(2), 204-209.

Chang, C.J., Chen, S.A., Tai, C.T., Yu, W.C., Chen, Y.J., Tsai, C.F., Hsieh, M.H., Ding, Y.A., and Chang, M.S. 2000. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism. Pacing and Clinical Electrophysiology, 23, 534–537.

de Jong, M.A., Petrykiv, S.I., Laverman, G.D., van Herwaarden, A.E., de Zeeuw, D., Bakker, S.J., ... and de Borst, M. H. 2019. Effects of dapagliflozin on circulating markers of phosphate homeostasis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 14(1), 66-73.

Delfini, E., Petramala, L., Caliumi, C., Cotesta, D, De Toma, G., Cavallaro, G., Panzironi, G., Diacinti, D., Minisola, S. And D'Erasmo, E. 2007. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. Metabolism, 56, 30–36.

Dipette, D.J., Christenson, W., Nickols, M.A., and Nickols, G.A. 1992. Cardiovascular responsiveness to parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein in genetic hypertension. Endocrinology, 130, 2045–2051.

Diri, H., Unluhizarci, K., and Kelestimur, F. 2014. Investigation of glucose intolerance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism: 4-year follow-up. Endocrine, 47, 971–972.

Dural, C., Okoh, A. K., Seicean, A., Yigitbas, H., Thomas, G., Yazici, P., ... & Berber, E. (2016). A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism. Surgery, 159(1), 218-225.

El-Sherif, N., and Turitto, G. 2011. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. Cardiology Journal, 18, 233–2345.

Farahnak, P., Ring, M., Caidahl, K., Farnebo, L.O., Eriksson, M.J., and Nilsson, I.L. 2010. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy. European Journal of Endocrinology, 163, 461–467.

Farahnak, P., Lärfars, G., Sten-Linder, M., and Nilsson, I.L. 2011. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 296, 2112–2118.

Fitzpatrick, L.A., Bilezikian, J.P., and Silverberg, S.J. 2008. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. Current Osteoporosis Report, 6, 77–83.

Fonarow, G. C., Abraham, W. T., Albert, N. M., Stough, W. G., Gheorghiade, M., Greenberg, B. H., ... and Optimize-HF Investigators and Hospitals. 2007. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. Jama, 297(1), 61-70.

Gianotti, L., Tassone, F., Baffoni, C., Pellegrino, M., Cassibba, S., Castellano, E., Magro, G., Cesario, F., Visconti, G., and Borretta, G. 2014. Relationship between insulin sensitivity and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. Clinical endocrinology, 81(3), 350-355.

Hagström, E., Lundgren, E., Rastad, J., and Hellman, P. 2006. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. European Journal of Endocrinology, 155(1), 33-39.

Hagström, E., Michaëlsson, K., Melhus, H., Hansen, T., Ahlström, H., Johansson, L., Ingelsson, E., Sundström, J., Lind, L., and Ärnlöv, J. 2014. Plasma–parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 34(7), 1567-1573.

Han, D., Trooskin, S., and Wang, X. 2012. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism. Journal of Endocrinological Investigation, 35, 548–552.

Heyliger, A., Tangpricha, V., Weber, C., and Sharma, J. 2009. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. Surgery, 146 1042–1047.

Jabbar, A., Pingitore, A., Pearce, S.H., Zaman, A., Iervasi, G., and Razvi, S. 2017. Thyroid hormones and cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology, 14(1), 39.

Kalla, A., Krishnamoorthy, P., Gopalakrishnan, A., Garg, J., Patel, N. C., and Figueredo, V. M. (2017). Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. International journal of cardiology, 227, 335-337.

Karakose, M., Caliskan, M., Arslan, M.S., Demirci, T., Karakose, S., and Cakal, E. 2017. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. Endocrine, 55, 283–288.

Khan, A. A., Hanley, D. A., Rizzoli, R., Bollerslev, J., Young, J. E. M., Rejnmark, L., Thakker R, D'Amour P, Paul T., and Bilezikian, J. P. 2017. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporosis International, 28(1), 1-19.

Khan, M., Jose, A., Sharma S. (2020). Physiology, Parathyroid Hormone. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499940/

Kiernan, T.J., O'Flynn, A.M., McDermott, J.H., and Kearney, P. 2006. Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system. International journal of cardiology, 113(3), E89-E92.

Kumar, S., Olukoga, A.O., Gordon, C., Mawer, E.B., France, M., Hosker, J.P., Davies, M., and Boulton, A.J. 1994. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. Clinical Endocrinology, 40, 47–53.

Levy, D., Garrison, R.J., Savage, D.D., Kannel, W.B., Castelli, W.P. 1990. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. New England Journal of Medicine, 322(22), 1561-1566.

Lishmanov, A., Dorairajan, S., Pak, Y., Chaudhary, K., Chockalingam, A. 2012. Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease. International urology and nephrology, 44(2), 541-547.

Luboshitzky, R., Aviv, A., Herer, P. and Lavie, L., 2002. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid, 12(5), 421-425.

Luigi, P., Chiara, F.M., Laura, Z., Cristiano, M., Giuseppina, C., Luciano, C., ... and Claudio, L. 2012. Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: preliminary results. International journal of endocrinology, 2012.

Lum, H., and Malik, A.B. 1994. Regulation of vascular endothelial barrier function. American Journal of Physiology, 267, 223–241.

Lumachi, F., Ermani, M., Luisetto, G., Nardi, A., Basso, S.M.M., Camozzi, V., Favia, G. 2002. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis. European journal of endocrinology, 146(5), 643-647.

Lumachi, F., Camozzi, V., Luisetto, G., Zanella, S., Basso, S.M. 2011. Arterial blood pressure, serum calcium and PTH in elderly men with parathyroid tumors and primary hyperparathyroidism. Anticancer research, 31(11), 3969-3972.

Mansberger Jr, A.R., and Wei, J.P. 1993. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surgical Clinics of North America, 73(4), 727-746.

McMahon, D.J., Carrelli, A., Palmeri, N., Zhang, C., DiTullio, M., Silverberg, S.J., Walker, M.D. 2015. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100(12), 4399-4407.

Mendoza-Zubieta, V., Gonzalez-Villaseñor, G.A., Vargas-Ortega, G., Gonzalez, B., Ramirez-Renteria, C., Mercado, M., ... and Ferreira-Hermosillo, A. 2015. High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). BMC endocrine disorders, 15(1), 1-7.

Nalbant, A., Gokosmanoglu, F., Cinemre, H., Varim, C., Kaya, T., and Ergenc, H. 2017. The relation between serum vitamin D levels and Hashimoto thyroiditis in women. Kuwait Med J, 49, 223-226.

Nilsson, I.L., Åberg, J., Rastad, J., & Lind, L. 2005. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. Surgery, 137(6), 632-638.

Norenstedt, S., Pernow, Y., Brismar, K., Sääf, M., Ekip, A., Granath, F., ... and Nilsson, I. L. 2013. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. European Journal of Endocrinology, 169(6), 795.

Persson, A., Bollerslev, J., Rosen, T., Mollerup, C.L., Franco, C., Isaksen, G.A., ... SIPH Study Group. 2011. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. Clinical Endocrinology, 74(2), 174-180.

Prades, J.M., Asanau, A., Timoshenko, A. P., Gavid, M., and Martin, C. 2011. Endoscopic parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. European archives of oto-rhino-laryngology, 268(6), 893-897.

Procopio, M., Barale, M., Bertaina, S., Sigrist, S., Mazzetti, R., Loiacono, M., ... and Maccario, M. 2014. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. Endocrine, 47(2), 581-589.

Putnam, R., Dhibar, D. P., Varshney, S., Behera, A., Mittal, B. R., Bhansali, A., ... and Bhadada, S.K. 2016. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance. Indian journal of endocrinology and metabolism, 20(6), 784.

Pyram, R., Mahajan, G., and Gliwa, A. 2011. Primary hyperparathyroidism: skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. Maturitas, 70(3), 246-255.

Rashid, G., Bernheim, J., Green, J., & Benchetrit, S. 2008. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor. European journal of clinical investigation, 38(11), 798-803.

Rosa, J., Raska, I., Wichterle, D., Petrak, O., Strauch, B., Somloova, Z., ... and Widimsky, J. 2011. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. Hypertension Research, 34(3), 296-300.

Rubin, M.R., Maurer, M.S., McMahon, D.J., Bilezikian, J.P., and Silverberg, S.J. 2005. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(6), 3326-3330.

Schiffl, H., and Lang, S.M. 2011. Hypertension secondary to PHPT: cause or coincidence?. International Journal of Endocrinology, 2011.

Schillaci, G., Pucci, G., Pirro, M., Monacelli, M., Scarponi, A. M., Manfredelli, M. R., ... and Mannarino, E. 2011. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. Atherosclerosis, 218(1), 96-101.

Schlüter, K. D., and Piper, H. M. 1998. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Cardiovascular research, 37(1), 34-41.

Shoback, D. 2008. Hypoparathyroidism. New England Journal of Medicine, 359(4), 391-403.

Smith, J.C., Page, M.D., John, R., Wheeler, M.H., Cockcroft, J.R., Scanlon, M. F., Davies, J.S. 2000. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 85(10), 3515-3519.

Stamatelopoulos, K., Athanasouli, F., Pappa, T., Labrinoudaki, I., Papamichael, C., Polymeris, A., ... and Alevizaki, M. 2014. Hemodynamic markers and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99(8), 2704-2711.

Stefenelli, T., Abela, C., Frank, H., Koller-Strametz, J., Globits, S., Bergler-Klein, J., and Niederle, B. 1997. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 82(1), 106-112.

Taylor, W.H., and Khaleeli, A.A. 1997. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. Diabetic Medicine, 14, 386–389.

Tomaschitz, A., Verheyen, N., Meinitzer, A., Pieske, B., Belyavskiy, E., Brussee, H., ... and Pilz, S. 2016. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial. Journal of Hypertension, 34(7), 1347-1356.

Torun, A.N. 2008. Primer hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmde serum total antioksidan kapasite ve lipid peroksidasyon belirteci malondialdehid (MDA) düzeyleri.

Tuna, M.M., Doğan, B.A., Arduç, A., Imga, N.N., Tütüncü, Y., Berker, D., and Güler, S. 2015. Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. Clinical endocrinology, 83(6), 951-956.

Tuna, M.M., Çalışkan, M., Ünal, M., Demirci, T., Doğan, B.A., Küçükler, K., Özbek M, Berker D, Delibaşı T., Güler, S. 2016. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. Journal of bone and mineral metabolism, 34(3), 331-335.

Uludağ, M. 2014. Tiroid ve paratiroid cerrahisi sonrası hipokalsemi ve tedavisi. Şişli Etfal Tıp Bülteni, 48(3), 161-175.

van Ballegooijen, A. J., Reinders, I., Visser, M., & Brouwer, I. A. 2013. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. American heart journal, 165(5), 655-664.

Van Heerden, J.A., Farley D.R. 1999. Parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE; eds. Principles of Surgery. 7. Edition, New York, 1671-1715.

Vlachakis, N.D., Frederics, R., Valasquez, M., Alexander, N., Singer, F., Maronde, R.F. 1982. Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients. Hypertension. May-Jun; 4 3: 452– 458.

Walker, M.D., Fleischer, J.B., Di Tullio, M.R., Homma, S., Rundek, T., Stein, E.M., ... and Silverberg, S.J. 2010. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95(5), 2172-2179.

Wolf, M. 2012. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. Kidney international, 82(7), 737-747.

Yao, L., Folsom, A. R., Pankow, J. S., Selvin, E., Michos, E. D., Alonso, A., ... & Lutsey, P. L. (2016). Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Journal of hypertension, 34(2), 196.

Zhang, J., and Lazar, M. A. 2000. The mechanism of action of thyroid hormones. Annual review of physiology, 62.