

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALİ

PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA PROADRENOMEDÜLİN
SEVİYELERİNİN İNCELEMESİ

DR. ZAHİT FURKAN YORGANCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MELİA KARAKÖSE

KONYA 2025

TC.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA PROADRENOMEDÜLİN
SEVİYELERİNİN İNCELEMESİ

DR. ZAHİT FURKAN YORGANCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MELİA KARAKÖSE

KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi, deneyim ve tecrübesini paylaşmakta tereddüt etmeyen tez danışmanı sayın hocam Doç. Dr. Melia KARAKÖSE'ye,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlarken desteklerini her daim yanında hissettiğim, her konuda yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLUNA'na ve Prof. Dr. Feridun KARAKURT'a, Dr. Öğrt. Üyesi Muhammet Kocabaş'a ve Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı yandal uzmanlarımıza

Hayatımda olduğu ilk andan itibaren tek önceliği ailemiz olan ve her daim arkamda olan sevgili eşim Kevser YORGANCI'ya,

Tez hazırlığı sırasında desteklerini esirgemeyen ve her soruma içtenlikle ve son derece yardım sever şekilde cevaplayan saygıdeğer Dr. Hülya KAYNAK'a

Asistanlığa başladığımdan beri yanı başımda bir abi ve kardeş figürü ile boy gösteren, dert ortağım, değerli abim Uzm. Dr. Fethi YÖNET'e,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan keyif aldığım, bana mesleki ve hayat görüşü katan değerli uzman, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Asistanlığımın ilk dakikalarından beri yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen dostum Dr.Cengizhan DOĞAN'a,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren, maddi manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve yakın arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Proadrenomedülin Seviyelerinin İncelemesi

Dr. Zahit Furkan YORGANCI, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025

Amaç: Primer Hiperparatiroidizm(PHPT) en yaygın rutin biyokimyasal taramada asemptomatik hiperkalsemi ile saptanır. Bununla birlikte, klinik semptomatik şiddetli hiperkalsemiden (paratiroid krizi) normokalsemik PHPT'ye kadar değişen bir kalsiyum homeostazı bozuklukları spektrumunu içerebilir. PHPT, gözlemsel çalışmalarda hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi ve vasküler kapak kalsifikasyonu, karotis intima media kalınlığı (CIMT)'nda artış dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir¹. Yapılan çalışmalarda pro-Adrenomedülin (pro-ADM) seviyelerinin kardiyovasüler hastalılarda artmış olduğu gösterilmiş olup, yapılan bu çalışmamızda primer hiperparatiroidili hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum proaderenomedülin seviyelerinin karşılaştırılması ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya primer hiperparatiroidi tanısı almış 43 hasta ve 34 adet sağlık kontrol grubu dahil edilmiştir. Primer hiperparatiroidi tanısı alan ve takipte olan hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden rutin kontroller sırasında bakılan biyokimyasal tetkikler, antropometrik ölçümler ve pro-Adrenomedülin (pro-ADM) seviyeleri değerlendirilecektir. Aynı zamanda çalışmaya ultrasonografi ile bakılan karotis intima media (CIMT) kalınlığı dahil edilmiştir.

Bulgular: Primer hiperparatiroidili hastalar ile kontrol grubu arasında kalsiyum (Ca), fosfor (P), paratiroid hormonu (PTH), alkalin fosfataz (ALP), karotis intima media kalınlığı (CIMT) ve proadrenomedülin değerlerinde anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0.000$). Yaş, bel, kalça, bel/kalça, VKİ, albümin, TSH, üre, glukoz, HBA1C, kolesterol, LDL, trigliserit, HDL, insülin, D vitamini, CRP değerleri bakımından hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).Hasta ve kontrol grubu arasındaki yapılan değerlendirmede Pro-adrenomedülin seviyeleri ile kalsiyum ,PTH, ALP ve CIMT değerleri ile pozitif yönlü ilişki tespit edilirken, fosfor ile ters yönlü bir istatistiki ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda primer hiperparatiroidili hastalarda Pro-ADM düzeylerinin daha yüksek oluşu ve bunun kardiyovasküler risk faktörleri ile korele olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Primer hiperparatiroidi, kardiyovasküler risk, Pro-ADM, Karotis İntima Media Kalınlığı

ABSTRACT

Examination of Proadrenomedulin Levels in Patients with Primary Hyperparathyroidism

Dr. Zahit Furkan YORGANCI, Specialist Thesis, KONYA, 2025

Objective: Primary Hyperparathyroidism (PHPT) is most commonly detected by asymptomatic hypercalcemia on routine biochemical screening. However, it may include a spectrum of calcium homeostasis disorders ranging from clinically symptomatic severe hypercalcemia (parathyroid crisis) to normocalcemic PHPT. Observational studies have shown that PHPT is associated with cardiovascular diseases including hypertension, arrhythmia, ventricular hypertrophy and vascular valve calcification, and increased carotid intima-media thickness (CIMT). In this study, we aimed to compare serum proadrenomedullin levels between patients with Primary Hyperparathyroidism and healthy controls and to examine the relationship with cardiovascular risk factors.

Materials and Method: This study included 43 patients diagnosed with Primary Hyperparathyroidism and 34 health controls. Biochemical tests, anthropometric measurements and pro-Adrenomedullin (pro-ADM) levels will be evaluated during routine check-ups from patients diagnosed with Primary Hyperparathyroidism and those in the control group. Carotid intima media (CIMT) thickness measured by ultrasonography was also included in the study.

Results: There was a significant difference between primary hyperparathyroidism patients and the control group in terms of calcium (Ca), phosphorus (P), parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), carotid intima media thickness (CIMT) and proadrenomedullin values ($p=0.000$). The difference between hyperparathyroidism patients and the control groups in terms of age, waist, hip, waist/hip, BMI, albumin, TSH, urea, glucose, HBA1C, cholesterol, LDL, triglyceride, HDL, insulin, vitamin D, CRP values was not statistically significant ($p>0.05$). In the evaluation made between the patient and control groups, a positive correlation was found between pro-adrenomedullin levels and calcium, PTH, ALP and CIMT values, while an inverse statistical correlation was found with phosphorus.

Conclusion: In our study, it was found that Pro-ADM levels were higher in patients with primary hyperparathyroidism and this was correlated with cardiovascular risk factors.

Keywords: primary hyperparathyroidism,cardiocaskuler risk,Pro-ADM,carotis intime media thickness

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR.....	xi
TABLolar	xii
ŞEKİLLER	xiii
GRAFİKLER	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Primer Hiperparatiroidi	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve genetiği.....	4
2.1.3. Patogenez ve sınıflaması	4
2.1.4. Klinik.....	5
2.1.4.1. Kemik	5
2.1.4.1.1. Osteitis Fibrosa Sistika.....	5
2.1.4.1.2. Kırıklar	6
2.1.4.2. Böbrek.....	6
2.1.4.2.1. Nefrolitiazis.....	6
2.1.4.2.2. Sublinik Böbrek Hastalığı	6
2.1.4.3. Nöromuskuler(Proksimal Myopati)	7
2.1.4.4. Kardiyovasküler.....	7
2.1.4.5. Nöromuskuler (Spesifik Olmayan Bulgular)	8
2.1.5. Tanı ve laboratuvar	8
2.1.6. Ayırıcı tanı	9

2.1.6.1. Malignite.....	9
2.1.6.2. Ailevi Hipokalsürik Hiperkalsemi	9
2.1.6.3. İlaçlar	10
2.1.6.3.1. Tiyazidler	10
2.1.6.3.2. Lityum.....	10
2.1.6.3.3. Sekonder Hiperparatiroidizm	11
2.1.7. Tedavi	12
2.1.7.1. Semptomatik Primer Hiperparatiroidi.....	12
2.1.7.1.1. Kalıcı veya Tekrarlayan Primer Hiperparatiroidi	13
2.1.7.1.2. Ailevi Primer Hiperparatiroidi	14
2.1.7.1.3. Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi.....	14
2.1.7.1.4. Paratiroid Kanseri.....	14
2.1.7.1.5. Paratiroid Krizi.....	14
2.1.7.1.6. Paratiroid Cerrahisinin Kontrendikasyonları.....	15
2.2. Karotis İntima Media Kalınlığı	15
2.2.1. Giriş.....	16
2.2.2. USG ile CIMT Ölçümü	16
2.2.3. Ölçüm Tekniği	17
2.2.4. Kardiovasküler Risk Sınıflandırması İçin CIMT.....	17
2.3. Pro-Adrenomedülin	18
2.3.1. Pro-ADM Biyolojik Rolü ve Fizyolojik Etkileri	18
2.3.2. Pro-ADM Klinik Kullanımı ve Tanısal Değeri.....	18
2.3.3. Pro-ADM Ölçüm Yöntemleri	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi	19
3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	25

KISALTMALAR

PHPT	:	Primer Hiperparatiroidi
CIMT	:	Carotis İntima Media Kalınlığı
LEVf	:	Sol ventrikül sistolik fonksiyonu
CABGO	:	Koroner bypass grefti
STEMI	:	ST Eleve Myokard Enfarktüsü
KY	:	Kalp Yetmezliği
Ca	:	Kalsiyum
PTH	:	Parathormon
Pro-ADM	:	Proadrenomedülin
FHH	:	Ailesel Hipokalsürik Hiperkalsemi

TABLÖLAR

TABLO 1: PRİMER HİPERPARATİROİDİ'NİN KLİNİK PREZENTASYONALARI	5
TABLO 2: SEKONDER HİPERPARATİROİDİ SEBEPLERİ	12
TABLO 4: HASTA VE KONTROL GRUBUN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	21
TABLO 5: PRO ADM İLE DİĞER DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLER	22
TABLO 6: ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI	24

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1:CA-PTH EĞRİSİNİN LİTİUM ETKİSİ İLE SAĞA KAYMASI 11

ŞEKİL 2:İNTİMA-MEDİA KALINLIĞININ (IMT) ÖLÇÜLDÜĞÜ KAROTİS ARTER ULTRASONU 17

GRAFİKLER

Şekil tablosu ögesi bulunamadı.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer Hiperparatiroidizm (PHPT) en yaygın rutin biyokimyasal taramada asemptomatik hiperkalsemi ile saptanır. Bununla birlikte, klinik semptomatik şiddetli hiperkalsemiden (paratiroid krizi) normokalsemik PHPT'ye kadar değişen bir kalsiyum homeostazi bozuklukları spektrumunu içerebilir.

PHPT, gözlemsel çalışmalarda hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi ve vasküler kapak kalsifikasyonu dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. PHPT'li hastalarda, hafif hastalığı olanlarda bile hipertansiyon olarak görülmektedir. Ortalama karotis intima media kalınlığı (CIMT), hafif PHPT'li hastalarda bile kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ek olarak, aort sertliğinin ve karotis vasküler sertliğinin indirekt ölçümü PTH yüksekliğinin derecesi ile ilişkilendirilmiş, bu da damar sertliğinin hiperparatiroidizmin ciddiyeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Yetişkin popülasyonlarda, CIMT ile koroner ateroskleroz varlığı arasında orta dereceli pozitif bir ilişki vardır.¹

Yapılan çalışmalarda LDL yüksekliği Vücut Kitle İndeksi'nde (VKİ) yükseklik, bel/kalça oranındaki artışın kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diyabetes Mellitus'un kardiyovasküler risk artışında başlıbaşına önemli bir faktör olduğu çalışmalarda gösterilmiş olup çalışmamızda bu amaçla HBA1C ve açlık kan glukozu değerlendirilmiştir.

Joanna ve arkadaşlarının korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu (LEVF) olan ve koroner bypass grefti (CABGO) uygulanan 93 hastayla yaptığı çalışmada postoperatif LEVF'de azalma olan grupta önemli ölçüde daha yüksek proadrenomedülin konsantrasyonu gözlenmiştir.(1,68'e karşı 0,77 nmol/l,p=0,005). Proadrenomedülin konsantrasyonu >0,77 nmol/l olan hasta grubunda proadrenomedülin konsantrasyonu <0,77 nmol/l olan hasta grubuna göre ejeksiyon fraksiyonunda azalma relativite riski on iki kattan daha fazla olduğu gösterilmiştir.(P=0,013)¹

Anggoro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada midregional-proADM düzeyi STEMI'nin akut fazında önemli ölçüde artmış ve iyileşme fazında azalmıştır. STEMI'nin akut fazı sırasında daha yüksek MR-proADM seviyesi STEMI'nin akut fazından sonraki 90 günlük takipte advers kardiyak olayların bağımsız bir göstergesi olduğu bildirilmiştir²

Adlbrecht ve ark. kronik kalp yemezliği (KY) tanısı olan 786 ayakta tedavi gören hastada yaptıkları çalışmada BNP'nin prognostik değerinin MR-proADM ile karşılaştırıldığında daha dūřuk olduğunu gōstermiřlerdir. MR-proADM'nin prognostik değerinin KY etiyolojisine bağlı olduğunu, iskemik olmayanlara gōre iskemik KY hastalarını tercih edildiğini ve MR-proADM'nin prognostik değerinin hastalığın ciddiyetine bağlı olarak farklılık gōsterdiđini, özellikle hafif/orta derecede KY hastalarını değerlendirmede MR-proADM'nin anlamlı olduğunu gōstermiřlerdir.³

Yapılan bu alışmamızda Primer Hiparatiroidili hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum proaderenomedūlin seviyelerinin karşılaştırılması ve kardiovaskūler risk faktōrleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi (PHPT), parathormonun (PTH) normalden fazla salgılanması ile karakterize kalsiyum (Ca) metabolizmasının düzenlenmesinde dengesizlik ile sonuçlanan endokrin bir bozukluktur. Paratiroid bezlerin keşfi, morfolojisi ve hastalıklarının zamansal tespiti geçmiş 125 yılı içine almaktadır.

2.1.1. Tarihçe

Paratiroid bezler, memelilerde son tespit edilen organlardır. 1850 yılında, Sir Richard Owen paratiroid bezlerini, Londra Zooloji Derneği tarafından aracılık edilen bir Hint Gergedanı'nın otopsisinde belirledi⁴. Otuz yıl sonra, Upsala'dan İsveçli bir tıp talebesi Ivor Sandstrom ilk defa insanda, fonksiyonları bilinmemesine rağmen kaba anatomik ve mikroskopik özellikleriyle paratiroid bezleri tespit etmiş ve 'glandulae parathyroidea' olarak isimlendirmiştir⁵. Paratiroid bezlerin anlaşılması zor olan işlevinin, bezlerin anatomik keşfinden önce, ilk defa Anton Wölfler tarafından 1879 senesinde, C.A. Theodor Billroth'un opere ettiği ve postoperatif tetani gelişen bir hastada değerlendirilmiş olması dikkat çekmiştir⁶. Parisli Fizyolojist Eugene Gley, 1891 yılında, köpeklerde selektif paratiroidektomi operasyonu yaptıktan sonra paratiroid bezlerin kaybının tetaniye sebep olduğunu tespit etmiştir⁴. Buna eşlik eden gözlemleri paratiroid bezleri ile Ca dengesi arasındaki yakın ilişkiyi tanımlayamamıştır⁷. Max Askanazy, 1903 yılında, von Recklinghausen tarafından tanımlanan bir kemik hastalığı olan osteitis fibroza sistika ile ilişkili soliter paratiroid tümörlerini fark etmiştir⁸. Jacob Erdheim, 1906 yılında, kemik hastalığı olan birkaç hastada kompensatuar olduğu sonucuna vardığı büyümüş paratiroid bezlerini bulmuştur⁹. Paratiroidler, Ca ve tetaninin çeşitli tipleri arasındaki bu bağlantı, 1909 yılında, köpeklerde klinik tetaniyi paratiroid ekstresi ya da ekzojen Ca uygulaması ile düzelteren, W. G. MacCallum ve Carl Voegtlin tarafından gösterilmiştir¹⁰. Paratiroid bezlerinin işlevini günışığına çıkarmak, tanı ve tedavisini hızlandırmak için; Faribault Minnesota'dan genel cerrah Adolph Hanson ve Kanadalı biyokimyacı James Collip, sırasıyla 1923 ve 1925 yıllarında ayrı olarak tetani, hipoparatiroidizm ve osteoporozu tedavi etmek için paratiroid ekstresi saflaştırmışlardır^{11,12}. İlerlemiş osteitis fibroza sistikaya ikincil şiddetli kemik ağrısı olan 38 yaşındaki bir erkek hastaya ilk başarılı paratiroidektomi ameliyatı (konvansiyonel iki taraflı eksplorasyon) 1925 yılında, Viena Avusturya'dan Felix Mandl tarafından, uygulandı. Hastanın hastalıkla ilişkili şiddetli semptomları, operasyondan sonra

düzelmiştir. İlk ameliyat başarılıydı ve o zamanda, hiperparatiroidizmin tedavisi için olan pratik dogmayı değiştirdi ¹³. Birkaç ay sonra, hiperparatiroidizmin tedavisi, Oliver Cope ve arkadaşları tarafından Boston ve New York'da 7 kez opere edilen ünlü gemi kaptanı Charles Martell aracılığıyla öğrenilecekti¹³. O zamandan beri, PHPT'nin identifikasyon, teşhis ve tedavisi; gelişmiş laboratuvar testleri, preoperatif doğru lokalizasyon ve daha az invaziv cerrahi prosedürler nedeniyle evrim geçirmiştir.

Collip, 1925 yılında, Parathormon ölçümünü ticari olarak ulaşılabilir hale getirmek için çalışmıştır¹³. Solomon Berson and Rosalyn Yalow, 1963 yılında, PTH için radyoimmün test geliştirdiler ¹⁴. Samuel Nussbaum ve arkadaşları, 1987 yılında, intakt PTH'yi ölçmek için yüksek sensitiviteli 2 yönlü immünoradyometrik antikor testi (IRMA) geliştirdiler ¹⁵. İntakt PTH testi, ikinci nesil PTH ölçümleri olarak adlandırıldı. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi aydınlatma profilinde (HPLC) karakterize edildiğinde; intakt 1-84 PTH'yi ölçtükleri gibi intakt PTH'ya benzeyen 7-84 N-terminal-uçlu PTH peptid bölümünü de ölçtükleri gösterilmiştir¹⁶. 1970 yılında, pratikte serum Ca ölçümü yaygın hale gelmesinden sonra, hastaların birçoğu insidental olarak saptanan hiperkalsemi tanısı almıştır.¹⁶

2.1.2. Epidemiyoloji ve genetiği

PHPT polikliniğe başvuran hastalar arasında üçüncü en sık görülen endokrinolojik hastalık olup benzer şekilde poliklinik başvurularında tespit edilen en sık hiperkalsemi nedenidir ¹⁵. PHPT'nin günümüzdeki prevalansı, nüfusun yaklaşık olarak %0.25'i ile %0.66'sı arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir. Yeni tespit edilen hastalar yaşla artış gösterir ve 50 yaşından sonra pik görülür. Tarihsel olarak birçok hasta, PHPT'nin belirgin semptom ve bulgularıyla kendini göstermiştir. Otomatik kan ölçüm cihazlarının icadı ve yaygınlaşması ile, günümüzde çoğunluğu minimal semptomatik ya da asemptomatik olan birçok hastaya rutin ölçümler sırasında tanı konabilmektedir. Günümüzde PHPT için tek küratif tedavi cerrahidir, ancak PHPT'li tüm hastalara cerrahi gereksinimi halen net değildir. Bu nedenle, asemptomatik PHPT tedavisindeki araştırma ve tartışmalar üzerinde uzlaşma sağlamak için 1990, 2002, 2008, ve 2013 yıllarında ardışık çalıştaylar düzenlenmiştir ¹⁶.

2.1.3. Patogenez ve sınıflaması

Olguların çoğu sporadik olup, yaklaşık %5'i familial. Nedenleri; olguların %80-85'inde tek paratiroid adenomu, %4-5'inde çift adenom, %10-15'i çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azı

paratiroid kanserini içerir (18). Primer hiperparatiroidi ile birlikte olan familial sendromlar; multiple endokrin neoplazi-1 (MEN-1), MEN-2A, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu ve şiddetli yenidoğan primer hiperparatiroidisidir. Sınıflandırma 4 grup altında yapılır. Bunlar Tablo 1’de gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 1: Primer Hiperparatiroidi’nin klinik prezentasyonları⁶

Terimler	Tanım
Semptomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ya da PTH fazlalığı ile birlikte kemik, renal, gastrointestinal ya da nöromüsküler bozuklukları içeren klinik semptom ve bulgularla prezente olurlar.
Aseptomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ve/veya PTH fazlalığı ile prezente olmalarına rağmen, hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili klinik semptom ve bulgular yoktur.
Normokalsemik pHPT	Yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin yokluğunda, sürekli yüksek PTH ile normal total ve iyonize serum kalsiyum konsantrasyonları ile karakterizedir.
Hafif pHPT	Güncellenmiş uluslararası kılavuzlar tarafından düzenlenen cerrahi kriterleri karşılamayan aseptomatik hastaların hastalığıdır.

Kısaltmalar: pHPT: primer hiperparatiroidizm, PTH: paratiroid hormon

2.1.4. Klinik

PHPT'nin klasik semptomları ve bulguları artan PTH salgılanmasının ve hiperkalseminin ortak etkilerini yansıtır. Hiperparatiroidizmle özel olarak ilişkili anormallikler nefrolitiazis ve kemik hastalığıdır; her ikisi de uzun süreli PTH fazlalığından kaynaklanır^{18,19}. Hiperkalsemiye atfedilebilen semptomlar arasında anoreksi, mide bulantısı, kabızlık, polidipsi ve poliüri bulunur. PHPT'deki semptomlar mutlaka serum kalsiyum seviyeleriyle ilişkili değildir²⁰, ancak hiperkalseminin hızla geliştiği veya hiperkalseminin orta ila şiddetli olduğu hastalarda daha yaygın görünmektedir.

Primer hiperparatiroidizmin (PHPT) klasik bulguları kemik hastalığı (kemik ağrısı, kırıklar, kistler, osteitis fibrosa sistika), nefrolitiazis/nefrokalsinozis ve proksimal miyopati. PHPT, bu bulguların gelişiminde yerleşik, nedensel bir rol oynar. Osteitis fibrosa sistika ve proksimal miyopati gibi ciddi bulgular Amerika Birleşik Devletleri'nde nadirdir ancak kaynak kısıtlı ülkelerde hala yaygındır^{21,22}. PHPT ayrıca kardiyovasküler, nöropsikiyatrik ve nöromüsküler özelliklerle de ilişkilidir, ancak nedensel bir ilişki iyi bir şekilde belirlenmemiştir²³. PHPT kemik ve böbrekte uç organ etkilerine neden olur ve ayrıca proksimal miyopatiye neden olabilir. Bu etkiler klinik olarak belirgin (yani semptomatik) veya subklinik olabilir ve yalnızca görüntüleme veya laboratuvar değerlendirmesinde tespit edilebilir²³.

2.1.4.1. Kemik

2.1.4.1.1. Osteitis Fibrosa Sistika

PHPT kemik hastalığının klasik belirtisi, klinik olarak kemik ağrısı ve radyografik olarak orta falanksların radyal yönünde subperiosteal kemik rezorpsiyonu, distal klavikuların sivrilmesi, kafatasının "tuz ve biber" görünümü, kemik kistleri ve uzun kemiklerin kahverengi tümörleri ile karakterize osteitis fibrosa sistikadır. Kahverengi tümörler aşırı osteoklast aktivitesinden kaynaklanır ve lifli doku ve zayıf mineralize dokunmuş kemikle karışmış osteoklast koleksiyonlarından oluşur. Kahverengi renklenme hemosiderin birikiminden kaynaklanır. Osteitis fibrosa sistika artık Amerika Birleşik Devletleri'nde çok nadirdir. Genellikle şiddetli hastalığı olan hastalarda, özellikle paratiroid karsinomu olanlarda görülür¹⁹. Öte yandan, kronik böbrek hastalığına bağlı sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda kemik hastalığı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

2.1.4.1.2. Kırıklar

Çoğu çalışma PHPT'li hastalarda vertebral kırık riskinin arttığını göstermektedir²⁴. Aşırı paratiroid hormonu (PTH), endosteal kemik rezorpsiyonu nedeniyle kortikal incelmeye neden olur ancak aynı zamanda periosteal appozisyonu artırarak kemik çapını artırır. Azalmış alan kemik yoğunluğu kırık riskini artırırken, artmış kemik çapı ve korunmuş trabeküler mikro mimari kırıklara karşı koruma sağlar¹⁸.

2.1.4.2. Böbrek

2.1.4.2.1. Nefrolitiazis

Nefrolitiazis, PHPT'nin evrensel olarak kabul görmüş, klasik böbrek belirtisidir²⁵. Nefrolitiazis, PHPT'li hastaların %5 ila %55'inde görülür²¹. Bu geniş aralık muhtemelen böbrek görüntüleme için kullanılan yöntemlerdeki farklılıkları ve PHPT şiddetindeki heterojenliği yansıtır. Tersine, nefrolitiazisli hastaların yaklaşık %5'inde hiperparatiroidizm vardır. Nefrokalsinozis daha az yaygındır ve aynı hastalık sürecinin bir spektrumunu temsil edebilir, ancak PHPT'ye ilişkin çoğu çalışma sıklığını bildirmemiştir²⁵.

Nefrolitiazisli normokalsemik hastalarda, PHPT'nin hiperkalsimisi aralıklı olabileceği ve yalnızca çoklu ölçümlerle tespit edilebileceği için serum kalsiyum konsantrasyonu yüksek normal aralıktaysa PHPT'den şüphelenilmelidir.

2.1.4.2.2. Subklinik Böbrek Hastalığı

PHPT'nin önemli subklinik böbrek belirtileri şunlardır:

- Asemptomatik Nefrolitiazis
- Hiperkasiüri
- Nefrokalsinozis
- Kronik Böbrek Yetmezliği
- Böbrek Tübüleri Fonksiyon Anormallikleri

Asemptomatik PHPT'li hastaların %20'sine kadarında tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 60 mL/dak/1,73'nin altındadır. PHPT'de böbrek yetmezliğinin gelişimi hiperkalseminin derecesi ve süresiyle ilişkilidir. Hafif hiperkalsemi nadiren böbrek yetmezliğiyle ilişkilidir. İki ila üç yıllık süreli randomize çalışmalarda, PHPT'ye bağlı hafif kronik hiperkalsimisi olan hastalarda böbrek fonksiyonunun bozulduğuna dair çok az kanıt vardır²⁶. Subklinik nefrokalsinozis ve nefrolitiazis, hiperparatiroidizmi olan hastalarda hiperparatiroidizmi olmayanlara göre daha yaygındır^{27,28}.

Hiperkasiüri, PHPT'de taş oluşumuna katkıda bulunan bir faktördür. PTH, kalsiyumun distal tübüler reabsorpsiyonunu doğrudan uyarmasına rağmen bu etki hiperkalsimi nedeniyle filtrelenmiş kalsiyumdaki artış tarafından gölgede bırakılır ve PHPT'li hastaların %35 ila %40'ında idrarla kalsiyum atılımının artmasına neden olur²⁹.

2.1.4.3. Nöromusküler(Proksimal Myopati)

Klasik PHPT'de, tip II kas liflerinin atrofisiyle karakterize bir nöromusküler sendrom görülmüştür³⁰. Ancak, bu sendrom ve miyopati veya zayıflığın herhangi bir nesnel kanıt günümüzde nadiren görülmektedir³¹.

2.1.4.4. Kardiyovasküler

PHPT, gözlemsel çalışmalardaki aşağıdaki bulgularla gösterildiği gibi hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi ve vasküler ve kapak kalsifikasyonu dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabilir^{32,33}.

Ortalama karotis intima-media kalınlığı (CIMT), hafif PHPT'li hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksekti (0,96'ya karşı 0,91 mm). Ek olarak, aort sertliğinin ve karotis vasküler sertliğinin dolaylı bir ölçüsü, PTH yükselmesinin derecesiyle ilişkilidir ve bu da damar sertliğinin hiperparatiroidizmin şiddetiyle ilişkili olabileceğini

düşündürmektedir. Yetişkin popülasyonlarda, karotis IMT ile koroner ateroskleroz varlığı arasında orta düzeyde, kademeli, pozitif bir ilişki vardır³⁴.

2.1.4.5. Nöromuskuler (Spesifik Olmayan Bulgular)

Zayıflık, kas krampları, parestezi ve yorgunluk PHPT'li hastalar tarafından sıklıkla bildirilen spesifik olmayan nöromusküler semptomlardır. Bu semptomların bazıları, PTH aracılı olmayan hiperkalsemik durumlarda bildirildiği gibi hiperkalsemiden kaynaklanabilir. Hipofosfatemi ve hipovitaminoz D de katkıda bulunan faktörler olabilir.

2.1.5. Tanı ve laboratuvar

Primer Hiperparatiroidi düşünüldüğünde veya hiperkalsemi tespit edildiğinde, laboratuvar doğrulaması gereklidir. Hiperkalseminin hastanede yatan hastalarda en yaygın nedeni malignitelerken, ayaktan başvuran hastalardaki en yaygın nedeni Primer Hiperparatiroidi olarak tespit edilmiştir¹⁷. Primer Hiperparatiroidi tanısı; böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği, intestinal absorpsiyon anormallikleri ve renal kaçış sendromu gibi ikincil hiperparatiroidi sebepleri ekarte edilerek, yüksek serum kalsiyum seviyesine eşlik eden intakt parathormon yüksekliği ile doğrulanır. Maligniteye bağlı hiperkalsemi hastaları, önceden tanımlanmış ilerlemiş hastalıkla ilişkili tipik semptomlara sahiptir. Laboratuvar olarak malignitede parathormon düzeyleri çoğunlukla baskılanmıştır. Maligniteler ile ilişkili hiperkalsemi genellikle parathormon ilişkili peptit ile olur ve PTH için olan immün testlerde saptanmaz.

Primer Hiperparatiroidi'den şüphelenilen hastalarda ilk yapılması gereken biyokimyasal tetkik paneli; serum total ve iyonize kalsiyum, PTH, fosfor, kreatinin, albümin, 25-OH vitamin D ve 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümünü içerir. Primer Hiperparatiroidinin tanı konulması aşamasında total Ca kullanımı önerilmektedir. Normokalsemik Primer Hiperparatiroididen şüpheleniliyorsa tanı albümine bağlı normla total ve iyonize Ca seviyeleri ile doğrulanmalıdır.

Klasik Primer Hiperparatiroidi, yüksek serum Ca ve PTH seviyeleri ile tanımlanır. Hiperkalsemisi olan ya da normalin üst sınırına yakın Ca seviyeleri olan hastalarda normal PTH seviyeleri Primer hiperparatiroidiyi dışlamaz. Yüksek Ca seviyesine rağmen uygunsuz olarak normal veya baskılanmamış parathormon seviyesi yinede hiperkalsemiye uygunsuz PTH yanıtını gösterir ve Primer Hiperparatiroidi ile uyumludur.

2.1.6. Ayırıcı tanı

Primer hiperparatiroidizmin (PHPT) en yaygın klinik sunumu, yükselmiş veya yüksek-normal intakt paratiroid hormonu (iPTH) konsantrasyonu ile asemptomatik hiperkalsemi olmasına rağmen, sunum atipik olabilir. Atipik sunumlar, semptomatik şiddetli hiperkalsemiden (paratiroid krizi) normokalsemik PHPT'ye kadar uzanan bir dizi kalsiyum homeostaz bozukluğunu içerir. Laboratuvar testleri genellikle PHPT'nin atipik sunumlarını malignite, ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) ve sekonder hiperparatiroidizm gibi diğer hastalıklardan ayırt edebilir. PHPT ve FHH'de kalsiyum ve PTH seviyeleri genellikle aynı anda yükselir. Hastanın önceki serum kalsiyum seviyelerinin ve aile geçmişinin dikkatli bir şekilde incelenmesi PHPT'yi FHH'den ayırt etmeye yardımcı olabilir. Süt-alkali sendromu, granülomatöz hastalık ve hipervitaminoz D dahil olmak üzere hiperkalseminin paratiroid dışı aracılı nedenleri yüksek PTH konsantrasyonlarından ziyade baskılanmış PTH konsantrasyonlarıyla ilişkilidir.

2.1.6.1. Malignite

PHPT ve malignite, hiperkalseminin en yaygın nedenleridir ve vakaların %90'ından fazlasını oluşturur. Genellikle aralarında ayırım yapmak zor değildir. Malignite, hiperkalsemiye neden olduğu zaman klinik olarak sıklıkla belirgindir ve malignite hiperkalsemisi olan hastalarda kalsiyum konsantrasyonları daha yüksektir ve hiperkalsemiden PHPT'li bireylere göre daha fazla semptom gösterirler. PTH seviyeleri de baskılanmıştır.

2.1.6.2. Ailevi Hipokalsiürik Hiperkalsemi

FHH, uzun süreli, hafif hiperkalsemi; normal veya hafif yükselmiş PTH seviyeleri; ve düşük idrar kalsiyum atılımı ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Çoğu durumda, paratiroid bezlerindeki ve böbreklerdeki kalsiyum algılayan reseptördeki inaktive edici bir mutasyondan kaynaklanır; bu FHH formu artık FHH1 olarak adlandırılmaktadır.³⁵ Özellikle küçük çocuklarda hiperkalsemi aile öyküsü ve hiperkalsemi semptomlarının ve belirtilerinin olmaması bu hastalığın karakteristiğidir. FHH'li hastaların yaklaşık %15 ila %20'sinde hafif yükselmiş PTH konsantrasyonu olabilir³⁶⁻³⁸. Bu bireylerde asemptomatik PHPT'yi FHH'den ayırt etmek zor olabilir. Ancak bu ayrımı yapmak önemlidir çünkü FHH, tipik olarak paratiroidektomi gerektirmeyen ve bununla tedavi edilemeyecek iyi huylu kalıtsal bir durumdur.

2.1.6.3. İlaçlar

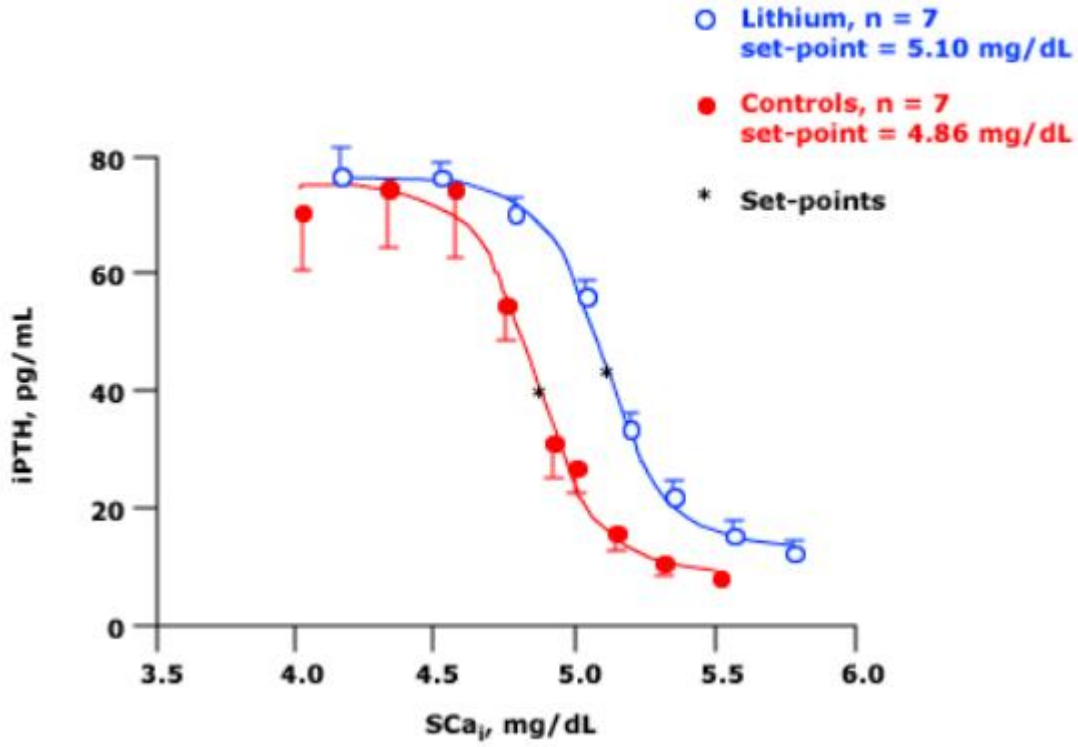
Hiperparatiroidizm ayırıcı tanısında hastayı değerlendirirken dikkate alınması gereken en önemli iki ilaç tiazid grubu diüretikler ve lityumdur.

2.1.6.3.1. Tiyazidler

Klortalidon dahil olmak üzere tiazid diüretikleri, idrar kalsiyum atılımını azaltır ve bu nedenle hafif hiperkalsemiye (11,5 mg/dL'ye [2,9 mmol/L] kadar) neden olabilir. İlaç kesildikten sonra dahi hiperkalsemik kalabilir. Bunda dolayı tiazid grubu diüretik kullanan bir hastanın hiperkalsemik olduğu bulunursa herhangi bir kontrendike durum yoksa ilaç kesilmeli ve serum Ca değeri ve parathormon düzeyi üç ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Tiazid grubu diüretik tedavisi kesildikten sonra sebat eden hiperkalseminin olması ilacın primer hiperparatiroidi'yi ortaya çıkardığını akla getirmelidir.

2.1.6.3.2. Lityum

Lityum, paratiroid bezinin Ca'a olan duyarlılığını azaltır ve Ca-PTH eğrisini sağa kaydırır. Lityum buna ek olarak idrardan Ca atılımını da azaltabilir. Lityum kullanımı olan bazı hastalarda hiperkalsemi ve hipokalsiüri gelişir ve bazı hastalarda yüksek serum PTH konsantrasyonu tespit edilir. Lityum tedavisi psikiyatrik tabloyu kötüleştirmeden kesilebilirse hiperkalsemi çözülebilir ancak ilaç kullanımının süresi burada önem arzeder. Çünkü lityum kullanım birkaç yıl ile sınırlı ise serum Ca'unun normale dönme olasılığı daha yüksek iken lityum kullanımı 10 yılı geçtiyse Ca seviyesinin normale dönmesi daha düşük bir olasılıktır.



Şekil 1:Ca-PTH Eğrisinin Litium Etkisi ile Sağa Kayması

(Adapted from: Haden ST, Stoll AL, McCormick S, et al. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2844)

2.1.6.3.3. Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm böbrek fonksiyonları bozuk olan ve buna bağlı olarak kalsitriol (1,25 dihidroksivitamin D) üretiminde bozulma olan hastalarda ve kalsiyum alımı veya emilimi yetersiz olan kişilerde, D vitamini eksikliğinde veya malabsorbsiyona neden olan gastrointestinal hastalıklarda ortaya çıkabilir. Böbrek fonksiyonunun (serum kreatinin), D vitamini durumunun (25-hidroksivitamin D [25(OH)D]) ve kalsiyum yeterliliğinin (idrarda kalsiyum atılımı) değerlendirilmesi normokalsemik primer ve sekonder hiperparatiroidizmi ayırt etmeye yardımcı olabilir. Spesifik gastrointestinal bozukluklar için daha ileri değerlendirme ve çalışma genellikle yalnızca klinik şüphe yüksek olduğunda yapılır. Normokalsemik PHPT tanısını koymadan önce sekonder hiperparatiroidizmin nedenlerini dışlamak önemlidir. Bazı hastalarda PTH salgılanmasının artmasına yol açan birden fazla durum olabilir. Eş zamanlı primer hiperparatiroidi ve D vitamini eksikliği nadir değildir. Bu gerçekleştiğinde, primer hiperparatiroidili hastada serum kalsiyum seviyesi D vitamini eksikliği

nedeniyle düşebilir (bazı durumlarda normal aralığa düşebilir). Bu hastalarda D vitamini takviyesi hiperkalsemelerini ortaya çıkaracaktır.

Tablo 2: Sekonder Hiperparatiroidi Sebepleri

Kronik böbrek hastalığı <ul style="list-style-type: none">▪ Bozulmuş kalsitriol üretimi▪ Hiperfosfatemi▪ Hipokalsemi
Kalsiyum alımının azalması
Kalsiyum malabsorpsiyonu <ul style="list-style-type: none">▪ D vitamini eksikliği▪ Bariatrik cerrahi▪ Çölyak hastalığı▪ Pankreas hastalığı (yağ malabsorpsiyonu)
Böbrek kalsiyum kaybı <ul style="list-style-type: none">▪ İdiyopatik hiperkalsüri▪ Döngü diüretikleri
Kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu <ul style="list-style-type: none">▪ Bifosfonatlar▪ Denosumab
Aç kemik sendromu

Şu kaynaktan uyarlanmıştır: Prince RL. İkincil ve üçüncül hiperparatiroidizm. İçinde: Metabolik kemik hastalıkları ve mineral metabolizması bozuklukları üzerine temel bilgiler, 6., Favus MJ (Ed), ASBMR, 2006. s. 191.

2.1.7. Tedavi

Hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi, nefrolitiazis ve osteoporoz gibi klinik durumlara yol açabilir. Paratiroidektomi, primer hiperparatiroidi için kesin tedavi sağlar ve semptomatik bir ailevi hastalığı olan tüm hastalar ve asemptomatik hastalığı olan seçilmiş hastalar için önerilir. Primer hiperparatiroidizm tanısı biyokimyasal olarak konulduğunda, cerrahi müdahale ile gözlem arasında bir karar verilmelidir. Bu karar, hastanın semptomatik, asemptomatik veya ailevi hastalığı olup olmadığına bağlı olarak değişir.

2.1.7.1. Semptomatik Primer Hiperparatiroidi

Semptomatik PHPT'li tüm hastalar için cerrahi müdahale endikedir.³⁹ Hiperparatiroidizmin klinik belirtileri şunlardır^{39,40}:

- Poliüri ve polidipsi
- Nefrolitiazis veya nefrokalsinozis
- Hiperkalsüri (24 saatlik idrar kalsiyum düzeyinin >400mg/dl olması)
- Böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR<60 ml/dk)
- Osteoporoz (kemik yoğunluğu skoru <-2,5), vertebra kompresyon kırığı

- Pankreatit, peptik ülser veya gastroözefagial reflü hastalığı
- Primer hiperparatiroidiye bağlı nörobilişsel işlev bozukluğu veya nöropsikiyatrik semptomlar.

Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda primer hiperparatiroidinin laboratuvar olarak tanısı vardır ancak semptom veya bulguları mevcut değildir. Buna rağmen tamamen asemptomatik primer hiperparatiroidi nadirdir. Birçok asemptomatik primer hiperparatiroidili hastada yorgunluk, depresyon, sinirlilik, anksiyete, iştahsızlık, konsantrasyon güçlüğü veya hafıza bozukluğu gibi nonspesifik hafif semptomlar bulunabilir.⁴¹

Asemptomatik PHPT'li hastalarda cerrahi müdahale endikasyonları şunlardır^{39,41}:

- Yaş<50
- Serum Ca düzeyi normal aralığın >1 mg/dl üzerinde olması
- Görüntüleme sessiz nefrolitiazis veya nefrokalsinozis saptanması
- Gözetim protokollerine uymak istemeyen veya uymayan hastalar
- Hipertansiyon dışındaki olası kardiyovasküler sekellerin hafifletilmesinden fayda görebilecek, kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastalar
- Ayrıca kas güçsüzlüğü, fonksiyonel kapasitede azalma, anormal uyku düzeni ve fibromiyalji gibi klinik özellikleri olan hastalar

2.1.7.1.1. Kalıcı veya Tekrarlayan Primer Hiperparatiroidi

İlk paratiroidektomiden sonra bazı hastalarda kalıcı (ilk eksplorasyondan <6 ay sonra) veya tekrarlayan (ilk eksplorasyondan >6 ay sonra) hastalık gelişir. Kalıcı veya tekrarlayan primer hiperparatiroidi tanısından şüpheleniliyorsa, biyokimyasal olarak doğrulanmalı ve operasyon endikasyonları dikkate alınmalıdır^{39,42}. Cerrahide laringeal sinir (RLN) yaralanması, kalıcı hipoparatiroidizm ve gibi komplikasyon riskleri daha yüksek olduğundan, bu operasyonlar boyun cerrahisi konusunda deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirilmelidir⁴³. Kalıcı veya tekrarlayan PHPT için yeniden eksplorasyondan önce lokalizasyon için bir diğer değerli teknik, aspirat üzerinde hem histoloji hem de paratiroid hormonu (PTH) testi yapılarak şüpheli bezin veya bezlerin ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonudur^{44,45}.

Artan riskler nedeniyle, yeniden ameliyat endikasyonları ilk ameliyata göre daha katıdır ve hiperkalseminin majör belirtileriyle sınırlıdır, bunlara şunlar dahildir⁴²:

- Böbrek taşı varlığı
- Osteoporoz
- Serum Ca >12 mg/dl
- Hiperkalsiüri
- Renal kreatinin klirensinde %30 azalma

2.1.7.1.2. Ailevi Primer Hiperparatiroidi

PHPT'nin kalıtsal formları, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromunun bir parçası olarak veya izole familyal hiperparatiroidizm (FHPT) olarak ortaya çıkar. MEN tip 1 ile ilişkili hiperparatiroidizm genellikle daha erken bir baŐlangıç yaŐına sahiptir ve multigland lerdir. PHPT'nin kalıtsal formlarında cerrahi müdahale endikedir.

2.1.7.1.3. Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi

Normokalsemik PHPT için operatif müdahale endikasyonları tanımlanmamıŐtır ve Şu anda asemptomatik hiperkalsemik PHPT'li hastalar için kullanılan aynı kriterlerin kullanılması  nerilmemektedir^{44,46}. Gözlemsel  alıŐmalar, bu hastalardan bazılarının hiperkalsemik PHPT'ye ilerleyeceğini göstermektedir; bu nedenle, bunların zaman içinde takip edilmesi  nemlidir^{44,47}.

2.1.7.1.4. Paratiroid Kanseri

Paratiroid kanseri PHPT'nin nadir bir nedenidir. Belirgin Şekilde yükselmiş serum kalsiyum ve PTH seviyeleri, elle tutulabilen veya ağrılı boyun kitlesi olan hiperparatiroidizm, homojen olmayan veya büyük bir kitle gösteren görüntüleme veya lokal yumuŐak doku invazyonu olan bir hastada ameliyat  ncesi Ő phelenilebilir. Paratiroid kanseri Őüphesi olduğunda paratiroidektomi endikedir³⁹.

2.1.7.1.5. Paratiroid Krizi

Paratiroid krizi, serum kalsiyum konsantrasyonu >14 mg/dL (3,8 mmol/L) ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, mide bulantısı ve kusma gibi dramatik semptomlarla karakterize Şiddetli hiperkalsimi ile karakterizedir. PHPT ilerleyici bir hastalık olduğundan, çoğu hastada akut ani yükselmeler yerine zamanla yavaŐ ve istikrarlı artış gösteren kalsiyum seviyeleri görülür.

Acil paratiroidektomi, paratiroid krizi geçiren hastalarda endikedir. Paratiroid krizi nedeniyle acil ameliyata alınan 43 hastaya ilişkin bir raporda, 42'sinin ameliyattan hemen sonraki dönemde normokalsemik olduğu görülmüştür⁴⁸.

2.1.7.1.6. Paratiroid Cerrahisinin Kontrendikasyonları

Paratiroid cerrahisinin göreceli ve mutlak kontrendikasyonları şunlardır:

- Bilinen bir kontralateral rekürren laringeal sinir (RLN) yaralanması veya ses teli disfonksiyonu, paratiroidektomi için boyun eksplorasyonu yapılmasında göreceli bir kontrendikasyondur, çünkü bilateral RLN yaralanması yaşamı tehdit edici olabilir.
- Semptomatik bir servikal disk hernisi varlığı, tiroid ve paratiroid cerrahisi için hastaların konumlandırılmasında gerekli olan boyun ekstansiyonu için engel teşkil edebileceğinden göreceli bir kontrendikasyondur. Hiperekstansiyon, servikal disk hastalığı olan hastalarda potansiyel olarak omurilik yaralanmasına neden olabilir. Bu nedenle, servikal disk hastalığı mevcutsa, hasta paratiroidektomi öncesinde bir ortopedi uzmanı veya beyin cerrahı tarafından değerlendirilmelidir.
- Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH), paratiroid cerrahisi için mutlak bir kontrendikasyondur. Bu hastalarda primer hiperparatiroidizm (PHPT) yoktur ve cerrahi müdahale iyileşmeyle sonuçlanmaz.

Çoğu hasta için, paratiroidektomi sonrası kür, en az altı ay süren normal kalsiyum homeostazının yeniden sağlanması olarak tanımlanır. Normokalsemik PHPT'li hastalarda, kür olduğunu göstermek için PTH seviyesi ameliyattan sonra en az altı ay normla seyretmelidir. Deneyimli ellerde, cerrahi kür ilk paratiroidektomilerin $\geq 95\%$ 'inde elde edilir; hastalığın tekrarlama olasılığı tekrarlayan ameliyatlarda daha yüksektir. Primer hiperparatiroidizm için eksplorasyon sırasında, cerrahi kür elde etmek için paratiroid bezlerinin embriyolojisi ve anatomisi konusunda uzman bilgisi esastır. Gözden kaçan paratiroid adenomu, başarısız ilk paratiroid ameliyatının ve kalıcı hiperparatiroidizmin en yaygın nedenidir.

Paratiroidektomi sonrası görülen başlıca komplikasyonlar arasında hiperkalsemiyi tedavi edememe, hava yolunun tıkanmasına neden olan hematoma, hipoparatiroidizm ve RLN yaralanması yer alır.

2.2. Karotis İntima Media Kalınlığı

2.2.1. Giriş

Kardiyovasküler sağlık durumu için doğrulanmış biyobelirteçler olarak hizmet edebilen, hastalık risk faktörlerinin tanımlanmasına yardımcı olabilen ve hastalığı önlemek için önlemleri belirleyip değerlendirebilen invaziv olmayan ateroskleroz görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Ateroskleroz görüntülemenin gerekçelerinden biri, aterosklerozun yaşamın erken dönemlerinde mevcut olduğunu ve klinik olarak ortaya çıkan kardiyovasküler olaylardan önce geldiğini ortaya koyan ergenler ve genç yetişkinlerde yapılan otopsi çalışmalarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, invaziv olmayan arteriyel görüntüleme, ateroskleroz ilerlemesinin ve gerilemesinin tüm aşamalarını tanımlamak için sürekli bir değişken olarak tüm yaş gruplarındaki kişilerde arteriyel duvar yapısı hakkında bilgi sağlama potansiyeline sahiptir^{49,50}.

Sonuç olarak, erken ateroskerozu tespit etmek için görüntülemenin kullanılması, popülasyonlardaki gelecekteki kardiyovasküler olayların durumunu belirleme ve riskini tahmin etme ve ayrıca aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkmasından önce kardiyovasküler tedavilere rehberlik etmek için mevcut ve yeni ilaç etkinliğini değerlendirme potansiyeline sahiptir.

En yaygın kullanılan ve en iyi doğrulanmış ateroskleroz görüntüleme tekniklerinden biri ultrason karotis intima-media kalınlığı (CIMT) ölçümüdür.

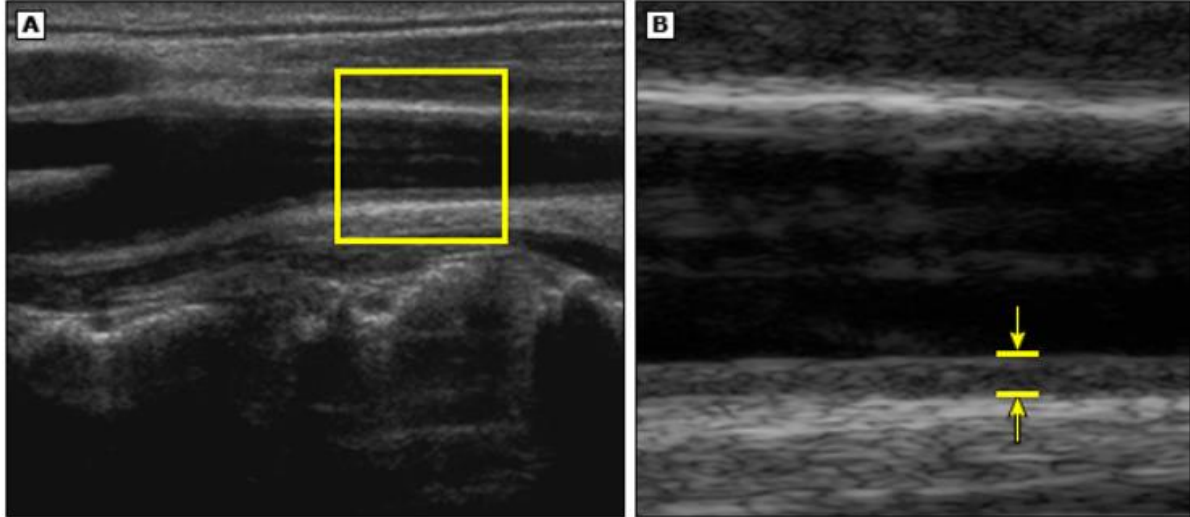
2.2.2. USG ile CIMT Ölçümü

CIMT, yüksek çözünürlüklü ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılarak ölçülebilir. Şu anda, karotis ultrasonu görüntüleme verilerinin çoğunu sağlamıştır; ancak, artan kullanılabilirliğiyle MRI, yeni uygulamalara sahip teknoloji olarak ortaya çıkmıştır

Büyük yüzeysel atardamarlar, özellikle karotid atardamarlar, yüzeysel ve vasküler yapılar için doğrusal dizi dönüştürücüler kullanılarak B-mod (veya "parlaklık" modu) ultrason ile yüksek çözünürlükte görüntülenebilir (tipik olarak 5 ila 15 MHz frekans aralıklarına ve yüksek sinyal-gürültü oranına sahip geniş bant dönüştürücüler kullanılır). Bu dönüştürücülerle elde edilen mekânsal çözünürlük, aksenal olarak 0,05 mm ve lateral olarak 0,2 mm mertebesindedir. Çoğu tarama protokolünde, karotid ultrason görüntüleri sağ ve sol distal ortak karotid

atardamarlarının yakın ve uzak duvarlarından, karotid çatallanmasından ve proksimal internal karotid arter segmentlerinden elde edilir.

İntimal-media kalınlığının (IMT) ölçüldüğü karotis arter ultrasonu



Şekil 2:İntima-Media Kalınlığının (IMT) ölçüldüğü karotis arter ultrasonu ⁵⁰

2.2.3. Ölçüm Tekniği

CIMT ölçümleri için, arter duvarının lümen-intima ve medya-adventitia arayüzlerinin ön kenarlarının (çift hatlı desen) intima-medya kompleksini temsil ettiği karotis arterlerinin uzunlamasına görüntüleri elde edilir^{49,50}. Tipik olarak, 10 yaşındaki normal ortak karotis CIMT'si yaklaşık 0,4 ila 0,5 mm iken, yaşamın beşinci on yılından itibaren bu değer 0,7 ila 0,8 mm veya daha fazlasına ilerler.

CIMT ölçümü için önerilen endikasyonlar şunlardır:

- Ateroskleroz taraması
- Gelecekteki kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olaylar için risk sınıflandırması
- İlaç etkinliği değerlendirilmesi

2.2.4. Kardiyovasküler Risk Sınıflandırması İçin CIMT

Asemptomatik bireylerde kardiyovasküler risk tahmini risk puanlarına dayanır. Kılavuzlar risk değerlendirmesini çok değişkenli risk modellerinin kullanımına dayandırsa da, gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin etme yeteneklerinin sınırlamaları vardır^{51,52}.

Aslında, kardiyovasküler olayların yüksek bir yüzdesi düşük ve orta riskli kişilerde meydana gelir⁵¹. CIMT, aterosklerozun doğrudan bir ölçüsünü içerdiği, gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu ve güvenli, ucuz ve yaygın olarak bulunan bir teknik olduğu için kardiyovasküler risk sınıflandırmasına yardımcı olmak için potansiyel bir araç olarak önerilmiştir^{49,52,53}. Çok sayıda prospektif epidemiyolojik çalışma, CIMT'nin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler olayların bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir^{54,55}.

2.3. Pro-Adrenomedülin

Pro-ADM, farklı fizyolojik durumlarda, özellikle de kardiyovasküler ve inflamatuvar süreçlerde rol alan bir biyomarkerdir. Pro-ADM, vasküler tonus, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi süreçlerde görev alır. Farklı çalışmalarda Pro-ADM kan seviyelerinin kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra sepsis, pnömoni ve akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) gibi ciddi inflamatuvar süreçlerde artış gösterdiği gösterilmiştir⁵⁶ ir.

2.3.1. Pro-ADM Biyolojik Rolü ve Fizyolojik Etkileri

Pro-ADM, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve bağışıklık hücreleri gibi çeşitli hücrelerde sentezlenir ve salınır. Damar tonusunun düzenlenmesinde katkı sağlarken, hücrelerdeki inflamatuvar yanıtı da destek olur. Adrenomedullinin kendisi gibi, Pro-ADM'nin de vazodilatasyon sağlaması, endotel fonksiyonlarını iyileştirmesi ve damar geçirgenliğini azaltması gibi etkileri bulunmaktadır. Özellikle septik şok ve ağır enfeksiyonlar sırasında artan Pro-ADM düzeyleri, bu molekülün patofizyolojik rolünü desteklemektedir^{56,57}.

2.3.2. Pro-ADM Klinik Kullanımı ve Tanısal Değeri

Pro-ADM, özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve sepsis gibi enflamatuvar durumların tanı ve prognozunda kullanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarda yüksek Pro-ADM düzeyleri, kötü prognoz ve artmış ölüm oranları ile ilişkilidir. Örneğin, akut kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek Pro-ADM düzeylerinin kısa ve uzun vadeli mortalite riskini öngörebileceği gösterilmiştir⁵⁷. Sepsis gibi ağır enfeksiyonlarda Pro-ADM, hastalığın ciddiyetini değerlendirmede ve yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliğini belirlemede kullanılabilen güvenilir bir göstergedir. Çalışmalar, Pro-ADM'nin, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi klasik enflamatuvar belirteçlerle karşılaştırıldığında daha hassas olduğunu ortaya koymaktadır⁵⁸.

2.3.3. Pro-ADM Ölçüm Yöntemleri

Pro-ADM düzeyleri, kan örnekleri üzerinden immünokimyasal yöntemlerle ölçülür. Bu ölçümler, klinik laboratuvarlarda kullanılmak üzere geliştirilmiş ticari kitler yardımıyla yapılabilmektedir. Pro-ADM düzeylerinin rutin olarak ölçülmesi, özellikle yüksek risk altındaki hasta gruplarında, erken tanı ve tedavi kararlarının desteklenmesi için önemlidir⁵⁹.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışma tek merkezli, prospektif, kesitsel bir çalışmadır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15 Mart 2024 tarihli 2024/4867 sayılı karar onayı ile çalışmaya başlanmıştır. Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran Primer Hiperparatiroidi tanılı 18-65 yaş grubu 43 hasta ve kontrol grubu olarak 34 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun demografik verileri (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, bel/kalça oranı, ek hastalık) kaydedildi, sistem üzerinden lipid paneli, böbrek fonksiyon testleri, HBA1C, açlık kan glukozu, ALP, CRP, PTH, fosfor, Ca, D-vitamini, albumin gibi parametrelerin tarandı ve değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı bireylerin karotis intima media çapı (CIMT) ölçümleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde bulunan ultrasonografi cihazı ile yapılmıştır.

Pro-adrenomedülin (Pro-ADM) seviyeleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi biyokimya laboratuvarında toplamda 79 numune olarak hasta ve sağlık kontrol grubunun kanlarında çalışılmıştır. Kan örnekleri hasta ve kontrol grubunda 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00-10.00 arasında alındı. Alınan venöz kanlar, 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri analizler yapılana kadar -80 derecede donduruldu. Pro-ADM için insan serum düzeyleri ticari ELİZA kiti, otomatik ELİZA okuyucu ve bilgisayar programı kullanılarak ELİZA yöntemi ile belirlenmiştir. Duyarlılık: 0,1 pmol/L ve analiz aralığı: 1-24 pmol/L'dir. Sonuçlar pmol/L olarak belirlenmiştir.

3.2. Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences version 29.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY:IBM Corp. USA) kullanılarak yapılmıştır.

Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler n (%), aritmetik ortalama±standart sapma, Medyan (Min-Maks) şeklinde verilmiştir. Sürekli verilerin normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı Levene homojenlik testi ile test edilmiştir. Varsayımların sağlanma durumuna göre grup karşılaştırmaları, Independent T test ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapılmıştır. Pro-ADM ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler normallik varsayımının sağlandığı durumlarda Pearson korelasyon analizi ile varsayımın sağlanmadığı durumlarda Spearman Rho korelasyon analizi ile test edilmiştir.

Pro-ADM üzerinde etkili olan faktörleri tespit etmek için çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Çoklu doğrusal regresyon analizinde Pro-ADM'yi en doğru şekilde kestirebilen regresyon modelini tespit etmek için Backward değişken seçimi yöntemi kullanılmıştır.

Tüm istatistik analizlerde P değeri 0.05'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma 77 kişi dahil edilmiştir. Bu katılımcılar 43(55.8%)'ü primer hiperparatiroidli hasta, 34(44.1%)'ü kontrol grubundan oluşmaktadır. Hiperparatiroidli hastalar içerisinde 27 hastada ek hastalık tespit edilmiştir. Bunlardan 20(46.51%) si HT, 1(2.33%) tanesi DM ve 6(13.95%) tanesi DM+HT hastasıdır.

Hasta ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları Tablo 4'te özetlenmiştir. Bu sonuçlara göre yaş, bel, kalça, bel/kalça, VKİ, albümin, TSH, üre, glukoz, HBA1C, kolesterol, LDL, trigliserit, HDL, insülin, D vitamini, CRP değerleri bakımından

hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

PTH değerleri bakımından hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Kontrol grubunun PTH değerinin hasta grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Kalsiyum değeri bakımından hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Kontrol grubunda kalsiyum değerinin hasta olan gruba göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Fosfor değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Hiperparatiroidli hastaların fosfor değerleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur.

Kreatin değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.002$). Hiperparatiroidli hastaların kreatin değerleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. ALP değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Hiperparatiroidli hastaların ALP değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. CIMT değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Hiperparatiroidli hastaların CIMT değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Pro-ADM değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Hasta grubun Pro ADM değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubun değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta n=43	Kontrol n=34	p
Yaş	54.95±11.88 56.00(25.0-78.0)	52.05±10.82 52.0(29.0-78.0)	0.273*
Bel/Kalça	0.87±0.08 0.90(0.70-1.10)	0.88±0.07 0.90(0.80-1.10)	0.718&
VKI	29.97±6.35 30.0(18.00-53.40)	27.77±4.64 27.05(20.80-39.00)	0.094*
PTH	140.38±70.26 120.0(57.00-453.00)	36.72±14.20 34.25(15.00-72.90)	0.000&
Kalsiyum	11.43±0.85 11.30(9.18-13.40)	9.37±0.44 9.35(8.20-10.30)	0.000&
Albümin	43.69±3.28 44.0(35.00-50.00)	44.67±2.37 44.0(40.00-50.00)	0.147*

Fosfor	2.40±0.52 2.50(1.10-3.30)	3.27±0.67 3.25(2.00-4.90)	0.000*
TSH	1.77±1.20 1.40(0.30-6.00)	1.65±1.00 1.35(0.40-4.90)	0.754&
Üre	27.00±8.07 27.0(13.00-50.00)	24.38±6.49 24.0(14.00-41.00)	0.128*
Kreatinin	0.70±0.20 0.60(0.50-1.40)	0.82±0.16 0.80(0.50-1.10)	0.002&
Glukoz	102.95±27.47 94.0(76.00-191.00)	94.76±15.87 90.50(64.00-149.00)	0.302&
HBA1C	5.85±0.72 5.80(4.40-7.90)	5.59±0.36 5.60(5.00-6.60)	0.069&
Kolestrol	195.97±49.27 190.5(127.00-318.00)	180.52±32.87 174.0(11.00-262.00)	0.368&
LDL	110.14±34.30 108.0(53.00-214.00)	100.77±29.34 104.65(40.00-170.00)	0.217*
Trigiliserit	161.82±87.78 135.0(52.00-460.00)	179.44±11.70 132.5(43.00-412.00)	0.808&
HDL	49.89±12.96 47.0(31.00-82.00)	45.76±13.00 41.5(28.00-76.00)	0.086&
İnsülün	20.05±15.80 13.5(2.00-61.00)	21.70±17.47 16.5(4.00-69.00)	0.746&
D Vitamini	15.66±7.04 15.0(2.00-34.00)	16.91±9.30 16.0(2.00-49.00)	0.509*
ALP	116.19±43.51 106.0(61.00-229.00)	71.58±20.91 68.5(23.00-126.00)	0.000&
CRP	2.41±3.43 1.0(0.00-18.00)	1.67±2.67 1.00(0.00-0.13)	0.281&
CIMT	0.73±0.16 0.7(0.40-1.20)	0.61±0.10 0.6(0.40-0.90)	0.000&
Pro-ADM	4.51±1.29 4.7(0.94-8.34)	2.71±1.27 2.52(0.35-5.08)	0.000*

*: Independent T test, &: Mann-Whitney U

Pro ADM ile değişkenler arasındaki ilişkileri gösteren katsayılar Tablo 5'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre Pro-ADM ile PTH arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir (Rho=0.549**, p=0.000). Kalsiyum değerleri ile Pro-ADM arasındaki ilişki pozitif yönlü ve istatistiki olarak anlamlıdır (Rho=0.454**, p=0.000). Fosfor ile Pro ADM arasında negatif yönlü ve istatistiki olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (r=-0.466**, 0.000). Kreatin ile Pro-ADM arasında negatif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur (Rho=-0.316**, p=0.005). ALP ile Pro-ADM arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur (Rho=-0.438**, p=0.000). CIMT ile Pro-ADM arasında pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur (Rho=0.255*, p=0.025). Pro-ADM ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Tablo 4: Pro ADM ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler

Değişkenler	İlişki Katsayıları	Pro ADM
-------------	--------------------	---------

Yaş	r	-0.109
	p	0.347
Bel	r	0.028
	p	0.812
Kalça	r	0.085
	p	0.461
Bel/Kalça	Rho	-0.090
	p	0.436
VKİ	r	0.056
	p	0.628
PTH	Rho	0.549**
	p	0.000
Kalsiyum	Rho	0.454**
	p	0.000
Albümin	r	-0.082
	p	0.482
Fosfor	r	-0.466**
	p	0.000
TSH	Rho	0.140
	p	0.223
Üre	r	0.068
	p	0.556
Kreatinin	Rho	-0.316**
	p	0.005
Glukoz	Rho	-0.022
	p	0.847
HBA1C	Rho	-0.022
	p	0.848
Kolesterol	Rho	0.089
	p	0.451
LDL	r	0.129
	p	0.278
Trigiliserit	Rho	0.014
	p	0.908
HDL	Rho	0.005
	p	0.967
İnsülün	Rho	0.094
	p	0.441
Dvit	r	-0.113
	p	0.330
Alp	Rho	0.438**
	p	0.000
CRP	Rho	0.091
	p	0.432
CİMT	Rho	0.255*
	p	0.025

Çalışmaya konu olan değişkenlerin Pro-ADM üzerindeki etkilerini tespit etmek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Pro-ADM'nin en güçlü tahmin edicilerini tespit edebilmek amacıyla Backward değişken seçimi kullanılmıştır. Backward çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda elde edilen regresyon denkleminde ait katsayılar

Tablo 6’da verilmiştir. Bu sonuçlara göre Pro-ADM üzerinde fosfor değerlerinin etkisi istatistiki olarak anlamlıdır (B=-0.893, p=0.000). Fosfor değerindeki 1 birimlik azalış Pro ADM değerini 0.893 birim artırmaktadır. CIMT değerinin Pro ADM üzerindeki etkisi istatistiki olarak anlamlıdır (B=2.688, p=0.016). Pro-ADM değerindeki 2,688 birim artış CIMT değerinin kendi biriminden 1 birim artırmaktadır. TSH değerindeki 1 birimlik artış Pro-ADM değerini 0.473 birim artırmaktadır. TSH değerinin Pro-ADM üzerindeki bu etkisi istatistiki olarak anlamlıdır (B=0.473, p=0.001). Glikoz değerinin Pro-ADM üzerindeki etkisi istatistiki olarak anlamlıdır (B=-0.020, p=0.000). Benzer şekilde insülin değerinin Pro-ADM üzerindeki etkisi istatistiki olarak anlamlıdır (B=0.025, p=0.004).

Tablo 5: Çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	B	95.0 Confidence Interval		p
		Lower	Upper	
PTH	0.004	-0.001	0.009	0.101
Fosfor	-0.893	-1.356	-0.430	0.000
Kreatin	-1.433	-2.926	0.059	0.059
CIMT	2.688	0.524	4.852	0.016
VKİ	-0.046	-0.103	0.012	0.116
TSH	0.473	0.204	0.742	0.001
Üre	-0.027	-0.069	0.014	0.192
Glukoz	-0.020	-0.033	-0.007	0.004
İnsülin	0.025	0.008	-0.042	0.004
Sabit (Constant)	7.646			

Bağımlı değişken: Pro ADM, R²=0.60

5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi (PHPT), parathormonun (PTH) normalden fazla salgılanması ile karakterize kalsiyum (Ca) metabolizmasının düzenlenmesinde dengesizlik ile sonuçlanan endokrin bir bozukluktur. Primer hiperparatiroidizm sıklıkla kadınlarda ve 50 yaş sonrasında görülmektedir. Bizim çalışmamıza dahil olan hasta grubunun 31'i (%74,40) kadın, 13'ü (%25,6) erkek; sağlıklı kontrol grubunun 15'i (%42,85) kadın, 20'si (%57,15) erkekti. Primer hiperparatiroidili hasta grubunun yaş ortalaması 54,95, sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 52,05 yıldır. Çalışmada ortaya çıkan bulgular literatür ile uyumludur.

PHPT, hiperkalsimisi olan bir hastada açıkça yükselmiş bir PTH konsantrasyonunun bulunmasıyla teşhis edilir. Bulgular en az iki hafta arayla iki kez belirgin olmalıdır⁶⁰. Bizim çalışmamızda özellikle primer hiperparatiroidili hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.000). Kontrol grubunun PTH ve kalsiyum değerleri primer hiperparatiroidili hasta grubun sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ve literatür ile uyumludur.

Hafif primer hiperparatiroidizm (PHPT) hastalarının çoğunda fosfat seviyeleri açıkça düşük değildir, bunun yerine normal aralığın alt yarısındadır. Daha şiddetli hastalığı olan bazı hastalarda serum fosfat konsantrasyonları düşüktür çünkü PTH fosfatın proksimal tübüler azalma, lüminal membrandaki sodyum-fosfat kotransporterinin aktivitesinin azalmasından kaynaklanır, böylece filtrelenmiş fosfatın tübüler hücrelere girişi ve dolayısıyla sistemik dolaşıma dönüşü azalır⁶¹.Yapılan çalışmamızda fosfor değeri özellikle primer hiperparatiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde düşük gelmiştir.

Asemptomatik PHPT'li hastaların %20'sinde tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 60 mL/dak/1,73 m² altındadır²⁶. PHPT'de böbrek yetmezliğinin gelişimi hiperkalseminin derecesi ve süresiyle ilişkilidir. Hafif hiperkalsemi nadiren böbrek yetmezliğiyle ilişkilidir. İki ila üç yıllık süreli randomize çalışmalarda, PHPT'ye bağlı hafif kronik hiperkalsimisi olan hastalarda böbrek fonksiyonunun bozulduğuna dair çok az kanıt vardır. Serum kalsiyum konsantrasyonundaki daha yüksek yükselmeler (serum kalsiyum değerleri 12 ila 15 mg/dL [3 ila 3,75 mmol/L]), doğrudan renal vazokonstriksiyon ve natriürez kaynaklı hacim daralması ile aracılık edilen glomerüler filtrasyon hızında geri dönüşümlü bir düşüşe yol açabilir⁶². Lians LE ve ark.larının 13 merkezli retrospektif yaptığı bir çalışmada serum kalsiyum/serum kreatinin ve

serum kalsiyum/serum fosfat oranları primer hiperparatiroidizmli hastalarda hiperkalsimisi olmayan hiperparatiroidili hastalara göre önemli ölçüde daha yüksekti ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Bu, hiperparatiroid ve hiperparatiroid olmayan hastalarda kalsiyumun glomerüler filtrasyon hızı üzerinde farklı bir etkisi olduğunu, ikinci grubun hiperkalseminin etkisine daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu farkın olası açıklamaları, örneğin PTH'nin glomerüler filtrasyon üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu tartışılmaktadır⁶³. Tarafımızca yapılan çalışmada kreatinin değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiş olup hiperparatiroidili hastaların kreatinin değerleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Yaygın kabule göre primer hiperparatiroidili hastalarda kreatinin artışı beklenirken yeni yapılan çalışmalarda yukarıda belirtildiği gibi PTH'nin glomerüler filtrasyon hızında koruyucu etkisi olduğu tartışılmaktadır⁶³.

Ortalama karotis intima-media kalınlığı (CIMT), hafif PHPT'li hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksekti (0,96'ya karşı 0,91 mm). Walker MD ve ark.'larının yaptığı Primer Hiperparatiroidili 49 erkek ve kadın ile Primer Hiperparatiroidisi olmayan 991 sağlıklı kontrol grubu incelenen vaka-kontrol çalışmasında CIMT, karotis plak kalınlığı, karotis sertliği ve gerilebilirliği PHPT hastalarında anormaldi ve CIMT hastalarda kontrollerden daha yüksekti (0,959'a karşı 0,907 mm, $P < 0,0001$). Hafif PHPT, subklinik karotis vasküler belirtileriyle ilişkili olduğu ve kardiyovasküler sonuçların bir öngörücüsü olan CIMT arttığı tespit edilmiş⁶⁴. Bizim çalışmamızda da Primer Hiperparatiroidili hastalarda CIMT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Pro-ADM, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve bağışıklık hücreleri gibi çeşitli hücrelerde sentezlenir ve salınır. Damar tonusunun düzenlenmesinde katkı sağlarken, hücrelerdeki inflamatuvar yanıtı da destek olur. Adrenomedullinin kendisi gibi, pro-ADM'nin de vazodilatasyon sağlaması, endotel fonksiyonlarını iyileştirmesi ve damar geçirgenliğini azaltması gibi etkileri bulunmaktadır. Özellikle septik şok ve ağır enfeksiyonlar sırasında artan pro-ADM düzeyleri, bu molekülün patofizyolojik rolünü desteklemektedir⁵⁶⁻⁵⁸. Anggoro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada midregional-proADM düzeyi STEMI'nin akut fazında önemli ölçüde artmış ve iyileşme fazında azalmıştır. STEMI'nin akut fazı sırasında daha yüksek MR-proADM seviyesi STEMI'nin akut fazından sonraki 90 günlük takipte advers kardiyak olayların bağımsız bir göstergesidir^{2,3}. Adlbrecht ve ark. kronik kalp yemeziği (KY)'li 786 ayakta tedavi gören hastadan oluşan bir kohortta BNP'nin prognostik değerinin MR-proADM

ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu gösterdi. MR-proADM'nin prognostik değerinin KY etiyojisine bağlı olduğunu, iskemik olmayanlara göre iskemik KY hastalarını tercih edildiğini ve MRproADM'nin prognostik değerinin hastalığın ciddiyetine bağlı olarak farklılık gösterdiğini, özellikle hafif/orta derecede KY hastalarında MR-proADM'nin anlamlı olduğunu göstermiştir^{2,3}. Kulcznska-Przybik ve ark. yaptığı hastaneye yatırılan 44 hasta ve sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmada post-COVID hastalarında kontrol grubuna göre hastane yatış anındaki MR-proADM seviyeleri ve 6 ay sonraki kontrollerinde yine kontrol grubuna göre anlamlı tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmaya göre post-COVID ve sepsis tablosunda ölçümleri önerilmektedir⁶⁵. Baldwin ve ark. 3 yıllık kesitsel prospektif çalışmada başvuru ve 3 yıllık ambulator ofis kan basıncı ölçümleri ve MR-proADM seviyeleri incelenmiş ve MR-proADM'nin DBP ile kesitsel negatif ilişkisi, ADM'nin bilinen vazodilatör özellikleriyle uyumlu bulunmuştur. MR-proADM ile başlangıçtaki gece SBP arasındaki pozitif ilişki, gece hipertansiyonunun patogenezinin bir parçası olduğuna inanılan endotel disfonksiyonunu yansıtabileceği görülmüştür. Daha yüksek bazal MR-proADM düzeylerinin 3 yıllık takipte artan SBP ve PP ile ilişkisi, ADM düzeylerinin kardiyovasküler riskin bir belirteci olabileceğini düşündürmüştür⁶⁶. Cander ve ark. yaptığı prospektif 28 sepsis³⁸ septik şok ve 30 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada hastaların MR-proADM, prokalsitonin ve kopeptin seviyeleri kaydedilmiştir. Aynı zamanda sıralı organ yetmezliği skorları, hastane kalış süresi ve 30 günlük mortalite kaydedilmiştir. Vefat eden hastalar ile taburcu edilen hastalar arasında MR-proADM, prokalsitonin ve kopeptin düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmiş ve hastanede kalış süresi ile MR-proADM ve kopeptin arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. MR-proADM, PCT ve kopeptin sepsisin prognozunda ve hastanede kalış süresinin ve mortalitenin tahmin edilmesinde faydalı olabileceği önerilmiştir⁶⁷.

Bizim çalışmamızda da pro-ADM düzeyleri PHPT hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Fosfor değeri ise hem primer hiperparatiroidili hastalarda sağlık kontrol grubuna göre hem de Pro-ADM ile istatistiksel olarak negatif yönlü anlam ifade ettiği tespit edilmiştir (p=0.000).

6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmada primer hiperparatiroidili hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında kardiyovasküler risk tespiti için literatürde de kullanılan karotis intima media çapı

kullanılmış ve hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Yeni çalışmalarda kalp yetmezliği ve STEMI gibi durumlarda kardiovasküler risk belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülen Pro-Adrenomedülini çalışmamızda primer hiperparatiroidili hastalarda kardiovasküler riski belirlemede kullanılabilirliği açısından değerlendirdik ve primer hiperparatiroidili hastalarda CIMT ile elde edilen kardiovasküler riskin Pro-Adrenomedülin seviyeleri ile tespitinin yapılabileceği sonucuna vardık. Sonuç olarak çalışmamızda Primer Hiperparatiroidili hastalarda artan pro-Adrenomedülin (pro-ADM) seviyelerinin kardiyovasküler risk ile korele olduğunu saptadık.

7. KAYNAKLAR

1. Stanisz-Kempa J, Gašior Z, Kułach A. Proadrenomedullin in Patients with Preserved Left Ventricular Systolic Function Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2022;37(2):219-226. doi:10.21470/1678-9741-2020-0616
2. Hartopo AB, Puspitawati I, Anggraeni VY. High Level of Mid-Regional Proadrenomedullin during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Is an Independent Predictor of Adverse Cardiac Events within 90-Day Follow-Up. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(7). doi:10.3390/MEDICINA58070861
3. Potocki M, Breidthardt T, Reichlin T, et al. Midregional pro-Adrenomedullin in addition to b-type natriuretic peptides in the risk stratification of patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care.* 2009;13(4):R122. doi:10.1186/CC7975
4. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med.* 2004;97(10):494. doi:10.1258/JRSM.97.10.494
5. Primary Hyperparathyroidism: Current Situation in the Clinical and Biochemical Presentation. 2016;50(3):171-180. Accessed November 3, 2024. /en/yayin/detay/204159/primary-hyperparathyroidism-current-situation-in-the-clinical-and-biochemical-presentation
6. Uludağ M, Aygün N, Hamidiye Ş, et al. Primer Hiperparatiroidi: Klinik ve Biyokimyasal Bulguların Güncel Durumu. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital.* 2016;3(3):50. doi:10.5350/SEMB.20160724041035
7. Lew JJ, Solorzano CC. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism: State of the Art. *Surgical Clinics of North America.* 2009;89(5):1205-1225. doi:10.1016/J.SUC.2009.06.014/ASSET/9BAD97AC-84A7-485F-A10F-C85322466424/MAIN.ASSETS/GR4.SML
8. Vermeulen AHM. The birth of endocrine pathology: How Erdheim misunderstood parathyroids. *Virchows Archiv.* 2010;457(3):283. doi:10.1007/S00428-010-0953-1

9. MacCallum WG, Voegtlin C. ON THE RELATION OF TETANY TO THE PARATHYROID GLANDS AND TO CALCIUM METABOLISM. *J Exp Med.* 1909;11(1):118-151. doi:10.1084/JEM.11.1.118
10. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(5):801-807. doi:10.1016/0272-6386(95)90447-6
11. Kalra S, Baruah MP, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):320. doi:10.4103/2230-8210.109703
12. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1205-1225. doi:10.1016/J.SUC.2009.06.014
13. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int.* 2000;58(2):753-761. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00222.x
14. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2306-2312. doi:10.1210/JC.2008-2006
15. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):171-177. doi:10.1359/JBMR.050910
16. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009;94(2):373-381. doi:10.1210/jc.2008-1762
17. Pellitteri PK. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):389-397. doi:10.1016/J.OTC.2010.02.006
18. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005;257(1):6-17. doi:10.1111/J.1365-2796.2004.01422.X

19. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2036-2040. doi:10.1210/JCEM.81.6.8964825
20. Harrison BJ, Wheeler MH. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1991;15(6):724-729. doi:10.1007/BF01665306
21. Lazaretti-Castro M. The diagnosis of primary hyperparathyroidism in developing countries remains in the past century: still with bones, stone and groans. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(2):101-102. doi:10.20945/2359-3997000000240
22. Sun B, Guo B, Wu B, et al. Characteristics, management, and outcome of primary hyperparathyroidism at a single clinical center from 2005 to 2016. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):635-642. doi:10.1007/S00198-017-4322-7
23. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, et al. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2330-2350. doi:10.1002/JBMR.4679
24. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Harsløf T, Rejnmark L. Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1053-1060. doi:10.1007/S00198-021-05822-9
25. Medline ® Abstract for Reference 81 of “Primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations” - UpToDate. Accessed December 29, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-clinical-manifestations/abstract/81>
26. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4458-4461. doi:10.1210/JC.2009-0587
27. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2377-2385. doi:10.1210/JC.2011-0569

28. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, et al. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocr Pract.* 2014;20(11):1137-1142. doi:10.4158/EP14074.OR
29. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest.* 1992;90(3):749-758. doi:10.1172/JCI115947
30. Patten BM, Bilezikian JP, Mallette LE, Prince A, Engel WK, Aurbach GD. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1974;80(2):182-193. doi:10.7326/0003-4819-80-2-182
31. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1989;87(5):553-557. doi:10.1016/S0002-9343(89)80613-8
32. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(10):925-931. doi:10.1007/BF03346443
33. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):132-137. doi:10.1210/JC.2011-2107
34. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3849-3856. doi:10.1210/JC.2009-1086
35. Walker MD, Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *Endotext.* Published online April 19, 2021. Accessed November 3, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278923/>
36. Nissen PH, Christensen SE, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Molecular genetic analysis of the calcium sensing receptor gene in patients clinically suspected to have familial hypocalciuric hypercalcemia: phenotypic variation and mutation spectrum in a Danish population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4373-4379. doi:10.1210/JC.2007-0322

37. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med.* 1980;92(3):351-356. doi:10.7326/0003-4819-92-3-351
38. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia caused by an R648stop mutation in the calcium-sensing receptor gene. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2002;17(12):2174-2182. doi:10.1359/jbmr.2002.17.12.2174
39. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-968. doi:10.1001/JAMASURG.2016.2310
40. Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: A medical misnomer? *Surgery.* 2005;137(2):127-131. doi:10.1016/j.surg.2004.06.037
41. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):366-372. doi:10.1210/JC.2008-1761
42. Carty SE, Norton JA. Management of patients with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1991;15(6):716-723. doi:10.1007/BF01665305
43. Karakas E, Müller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK. Reoperations for primary hyperparathyroidism--improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(1):99-106. doi:10.1007/S00423-012-1004-Y
44. Owens CL, Rekhman N, Sokoll L, Ali SZ. Parathyroid hormone assay in fine-needle aspirate is useful in differentiating inadvertently sampled parathyroid tissue from thyroid lesions. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(4):227-231. doi:10.1002/DC.20783
45. Li W, Zhu Q, Lai X, et al. Value of preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration for localization in Tc-99m MIBI-negative primary hyperparathyroidism patients. *Medicine.* 2017;96(49). doi:10.1097/MD.00000000000009051
46. Larsson L, Magnusson P. Ionized calcium or corrected total calcium? *J Bone Miner Res.* 2003;18(8):1554-1555. doi:10.1359/jbmr.2003.18.8.1554

47. Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg.* 2002;26(8):931-936. doi:10.1007/S00268-002-6621-0
48. Lew JI, Solorzano CC, Irvin GL. Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch Surg.* 2006;141(7):696-699. doi:10.1001/ARCHSURG.141.7.696
49. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(10):1025-1038. doi:10.1016/J.JCMG.2013.11.014
50. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(5):280-288. doi:10.1038/NCPCARDIO1163
51. Øyegarden H. Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1). doi:10.1161/JAHA.116.005313
52. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PWF, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):1863-1874. doi:10.1016/s0735-1097(03)00358-9
53. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation.* 2020;142(7):621-642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361
54. Lorenz MW, Gao L, Ziegelbauer K, et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One.* 2018;13(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0191172

55. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803. doi:10.1001/JAMA.2012.9630
56. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):R816. doi:10.1186/CC3885
57. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2062-2076. doi:10.1016/J.JACC.2010.02.025
58. Pereira JM, Azevedo A, Basílio C, Sousa-Dias C, Mergulhão P, Paiva JA. Mid-regional proadrenomedullin: An early marker of response in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia? *Rev Port Pneumol*. 2016;22(6):308-314. doi:10.1016/J.RPPNEN.2016.03.012
59. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823-1829. doi:10.1373/CLINCHEM.2005.051110
60. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293-2314. doi:10.1002/JBMR.4677
61. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2683-2688. doi:10.1681/ASN.2006070783
62. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *J Clin Invest*. 1983;71(6):1624-1632. doi:10.1172/JCI110918
63. Lins L -E. Reversible renal failure caused by hypercalcemia. A retrospective study. *Acta Med Scand*. 1978;203(4):309-314. doi:10.1111/J.0954-6820.1978.TB14879.X

64. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3849-3856. doi:10.1210/JC.2009-1086
65. Kulczyńska-Przybik A, Czupryna P, Adamczuk J, Kruszewska E, Mroczko B, Moniuszko-Malinowska A. Clinical usefulness of the serum levels of neuroinflammatory and lung fibrosis biomarkers in the assessment of cognitive dysfunction in post-COVID19 patients. *Sci Rep.* 2024;14(1):25798. doi:10.1038/S41598-024-76630-4
66. Baldwin J, Burnier M, Ponte B, et al. Association of mid-regional pro-adrenomedullin with office and 24-h ambulatory blood pressure in a Swiss general population sample. *J Hypertens.* 2024;42(12):2187-2195. doi:10.1097/HJH.0000000000003866
67. Cander B, Visneci EF, Karaoglan O, Cakmak F, Tuncar A, Taslidere B. Diagnostic and prognostic value of MR-pro ADM, procalcitonin, and copeptin in sepsis. *Open Med (Wars).* 2023;18(1). doi:10.1515/MED-2023-0865

