

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PARATİROİDEKTOMİ GEÇİREN HASTALARDA RETROSPEKTİF OLARAK
KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.KAMİLE BÜŞRA ÇAKIL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA,2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PARATİROİDEKTOMİ GEÇİREN HASTALARDA RETROSPEKTİF OLARAK
KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.KAMİLE BÜŞRA ÇAKIL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:DOÇ.DR MELİA KARAKÖSE

KONYA,2023

TEŞEKKÜR

Tez sürecinin her aşamasında yanımda olan, desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her sorunuma çözüm bulan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Melia Karaköse 'ye teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez sürecinde yardımcı olan Uzm. Dr. Yusuf Öztürk'e teşekkür ederim.

İç hastalıkları eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım da maddi ve manevi en büyük destekçilerim, her durumda yanımda olan, tüm kararlarıma saygı duyan, annem Emine Çakıl ve babam İbrahim Çakıl'a teşekkür ederim.

DR.KAMİLE BÜŞRA ÇAKIL

KONYA 2023

ÖZET

Paratiroidektomi Geçiren Hastalarda Retrospektif Olarak Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi

Dr.Kamile Büşra Çakıl, Uzmanlık Tezi, Konya, 2023

Giriş ve Amaç:Primer hiperparatiroidizm (PHPT),dört paratiroid bezinin bir veya daha fazlasından aşırı paratiroid hormonu (PTH) salgılanmasıyla karakterize bir hastalıktır. Hastalık bir çok organ sistemini etkiler ve çeşitli semptomlara neden olur.Anormal paratiroid bezlerinin cerrahi olarak çıkarılması, hastalığın en etkili tedavi yöntemidir.Bu çalışma,PHPT nedeniyle ameliyat edilen hastaların preoperatif ve postoperatif değişkenleri sunmayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod:Bu çalışmaya paratiroidektomi operasyonu geçiren 35 hasta dahil edilmiştir.Paratiroid adenom tanısı alan ve paratiroidektomi sonrası takipte olan hastalardan rutin kontroller sırasında bakılan biyokimyasal tetkikler ve antropometrik ölçümler ve kemik dansitometre değerlendirilecektir.Aynı zamanda çalışmaya ultrasonografi ile bakılan karotis intima media kalınlığı ve transtorasik ekokardiyografi ile bakılan epikardiyal yağ doku kalınlığı dahil edilmiştir.

BulgularPreoperatif ve postoperatif bakılan laboratuvar değerlerinde PTH,kalsiyum,fosfor ve 24 saat idrar değerlerinde anlamlı düzeyde fark saptandı($p<0.001$).Antropometrik ölçümler ise operasyon öncesi ve sonrası istatistiksel olarak benzer bulundu($p:0.883$).Paratiroidektomi yapılan hastalarda preoperatif döneme göre karotis intima media kalınlığında anlamlı düzeyde azalma tespit edildi($p<0.001$).Epikardiyal yağ doku kalınlığında operasyon öncesi ve sonrası anlamlı bir fark saptanmadı($p:0,798$). Postoperatif dönemde bakılan KIMK ve epikardiyal yağ doku kalınlıkları ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç:Paratiroidektomi sonrası KIMK düzeyinin anlamlı azaldığı tespit edildi.Postoperatif dönemde bakılan KIMK ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon saptanmadı.

Anahtar Kelimeler:Paratiroidektomi,karotis intima media kalınlığı,epikardiyal yağ doku kalınlığı

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Clinical and Laboratory Parameters in Patients Undergoing Parathyroidectomy

Dr.Kamile Büşra Çakıl, Specialty Thesis, Konya, 2023

Objective:Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disease characterized by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) from one or more of the four parathyroid glands. The disease affects many organ systems and causes various symptoms. Surgical removal of abnormal parathyroid glands is the most effective treatment for the disease.This study aims to present the preoperative and postoperative variables of patients operated for PHPT.

Method:This study includes 35 patients who underwent parathyroidectomy operation. Biochemical tests and anthropometric measurements taken during routine controls will be evaluated in patients diagnosed with parathyroid adenoma and followed up after parathyroidectomy.At the same time,carotid intima-media thickness measured by ultrasonography and epicardial adipose tissue thickness measured by transthoracic echocardiography were included in the study.

Result:A significant difference was found in PTH,calcium,phosphorus and 24-hour urine values in preoperative and postoperative laboratory values ($p<0.001$). Anthropometric measurements were found to be statistically similar before and after the operation ($p:0.883$).A significant decrease in carotid intima media thickness was detected in patients who underwent parathyroidectomy compared to the preoperative period ($p<0.001$).There was no significant difference in epicardial adipose tissue thickness before and after the operation ($p:0.798$).No correlation was found between CIMT and epicardial adipose tissue thicknesses measured in the postoperative period and laboratory parameters.

Conclusion:It was determined that CIMT level decreased significantly after parathyroidectomy.There was no correlation between CIMT measured in the postoperative period and laboratory parameters.

Keywords:Parathyroidectomy/carotid intima media thickness/epicardial fat tissue thickness

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 PRİMER HİPERPARATİROİDİZM	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Parathormon ve Kalsiyum Metabolizması	2
2.1.3 Etiyopatogenez ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.4 Epidemiyoloji.....	3
2.1.5 Klinik Sınıflama	3
2.1.5.1 Asemptomatik hiperparatiroidi	3
2.1.5.2 Normokalsemik hiperparatiroidi	4
2.1.5.3 Klasik primer hiperparatiroidi	4
2.1.5.4 Paratiroid fırtınası.....	4
2.1.6 Semptom ve Bulgular	5
2.1.6.1 Kemik Sistemi Bulguları.....	5
2.1.6.2 Renal Bulgular	5
2.1.6.3 Nöropsikiyatrik Bulgular.....	5
2.1.6.4 Kardiyovasküler Bulgular	5
2.1.6.4.1 Hipertansiyon	6
2.1.6.4.2 Sol Ventrikül Hipertrofisi	6
2.1.6.4.3 Karotis Damar Sistemi	7
2.1.6.4.4 Valvüler ve Myokardiyal Kalsifikasyon	7
2.1.6.5 Diğer bulgular	7
2.1.7 Tanı.....	7
2.1.7.1 Tanı ve laboratuvar bulguları	7
2.1.7.2 Tanıda görüntüleme yöntemleri.....	9
2.1.8 Tedavi	9

2.1.8.1 Cerrahi tedavi	10
2.1.8.2 Medikal Tedavi	11
2.1.9 Persistan ve Rekürren Primer Hiperparatiroidi.....	12
2.2 PHPT ve Metabolik Sendrom	12
2.3 PHPT ve Kardiyovasküler Risk Fakörü İlişkileri	13
2.4 Epikardiyal Yağ Doku.....	14
2.5 Karotis İntima Media Kalınlığı	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
4.BULGULAR	17
5.TARTIŞMA.....	27
6.SONUÇLAR.....	31
7. KAYNAKÇA.....	32

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Preoperatif Dönemde Hastalara Ait Demografik ve Hastalık Özelliklerin Dağılımı	17
Tablo 2: Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Hastalarda PTH Yıkama Yapılan Bölgelerin Dağılımı.....	18
Tablo 3: Postoperatif Dönemde Parametrelerin Değişme Oranlarının Dağılımı.....	19
Tablo 4: Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Hastalarda Antropometrik Ölçümlerin ve Vital Bulguların Dağılımı.....	20
Tablo 5: Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Hastalarda DEXA Ölçümlerinin Dağılımı.....	22
Tablo 6 : Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı.....	23
Tablo 7: Regresyon Analizi Sonuçları.....	26
Tablo 8: Regresyon Analizi Sonuçları.....	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastalarda PTH Yıkama Yapılan Bölgelerin Dağılımı.....	19
Şekil 2: Preoperatif ve Postoperatif Dönemlerde Ölçülen CIMT Değerinin Dağılımı.....	21
Şekil 3: Preoperatif ve Postoperatif Dönemlerde Ölçülen L1-L4 T Skoru, Femur Boyun T Skoru ve Total Femur T Skoru Sonuçlarının Dağılımı.....	23

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	:Alkaleen Fosfat
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CASR	:Kaliyum Duyarlı Reseptör
CRP	:C Reaktif Protein
DEXA	:Dual X ray absorpsiyometri
EYD	:Epikardiyal Yağ Doku
FHH	:Familyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi
MEN 1	:Multiple Endokrin Neoplazi 1
HT	:Hipertansiyon
HOMA	:Homeostasis Model Assessment
KIMK	:Karotis İntima Media Kalınlığı
KMY	:Kemik Mineral Yoğunluğu
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
LDL	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MetS	:Metabolik Sendrom
MIBI	:Teknesyum 99m Metoksiizobütizonitrit
MIP	:Minimal İnvaziv Paratiroidektomi
MRI	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCEP-ATPIII	:National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
OFS	:Osteitis Fibrosa Sistika
PHPT	:Primer Hiperparatiroidi
PKC	:Protein Kinaz C
PTH	:Paratiroid hormon
PTX	:Paratiroidektomi
SVH	:Sol Ventrikül Hipertrofisi

TG	:Trigliserid
TSH	:Tiroid Stimulan Hormon
USG	:Ultrasonografi
VKI	:Vucüt Kitle İndeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm,aktivitesi yüksek olan paratiroid bezi tarafından normalden fazla paratiroid hormonu üretimi ile sonuçlanan ve serum kalsiyumunda önemli bir artışa neden olan bir endokrin bozukluktur(1).Diyabet ve tiroid hastalığından sonra görülen üçüncü sık endokrinopatidir(2).En sık 50 yaşından sonra ve kadınlarda üç ila dört kat daha fazla görülür(3).PHPT'in %80-85'ine tek paratiroid adenomu,%4-5'ine çift adenom, %10-15'ine çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azına paratiroid kanseri sebep olmaktadır(4). PHPT'de,klasik semptomlar hiperkalsemi ile ilişkilidir.Hiperkalsemi PHPT'nin biyokimyasal özelliklerinden biridir(5).PHPT'nin klinik sunumu asemptomatik hastalıktan (biyokimyasal taramanın rutin olduğu ülkelerde görülen) iskelet,böbrek,merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem dahil olmak üzere birçok organ sistemini etkileyebilen ve çeşitli derecelerde semptomlarla kendini gösteren değişkenliktedir (5) (6).

PHPT'nin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır(7).PHPT'in geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olan obezite,dislipidemi,bozulmuş glukoz toleransı, diyabetes mellitus, hipertansiyon (HT) ile ilişkili olduğu bilinmektedir(8). PHPT'nin biyokimyasal özellikleri olan serum kalsiyum ve PTH yükselmelerinin her ikisi de kardiyovasküler sistemini etkilemektedir. Hiperkalsemi,hipertansiyon,sol ventrikül hipertrofisi(SVH), aritmiler, vazokonstriksiyon ve ayrıca miyokard,kalp kapakçıkları ve koroner arterlerin kalsifikasyonu ile ilişkilendirilmiştir(7).Bu etkilerinden dolayı PHPT hastalarında artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranı söz konusudur (9).

Karotis arterin intima-media kalınlık ölçümü ultrasonografi ile ölçülür ve aterosklerotik değişikliklerin erken tespiti için kullanılan non-invazif bir yöntemdir(10).Karotis intima media kalınlığı (KIMK),subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunu gösteren belirteçtir.KIMK düzeylerinde artış olması kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi açısından risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(11).

Epikardiyal yağ dokusu (EYD),lokalize bir yağ deposu olarak miyokardiyal yüzey ile perikardın visseral tabakası arasında bulunur. EYD,ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olup,kardiyovasküler hastalıklarda umut verici yeni bir tedavi hedeflerinden birisi haline gelmiştir(12).

Primer hiperparatiroidizm tedavi edilmelidir çünkü tedavisiz bırakılırsa ölüme yol açabilir (1).Semptomatik hastalığı olanlar için paratiroidektomi (PTX) endikedir. Asemptomatik

hastalar için son kılavuzlar cerrahi için kriterler önermiştir,ancak cerrahi kriterlere uymayan ve ameliyatı tercih eden hastalarda da paratiroidektomi'de düşünülebilir(3).

Biz bu çalışmamızda hastaların paratiroidektomi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerini,laboratuvar parameterelerini ve kardiyovasküler açıdan epikardial adipoz doku kalınlıkları ile karotis intima media kalınlık değerlerini ve klinik durumu kıyaslamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

2.1.1 Tanım

Primer hiperparatiroidizm (PHPT),dört paratiroid bezinden bir veya daha fazlasından aşırı paratiroid hormonu (PTH) salgılanması ile karakterize yaygın bir hastalıktır(5).

2.1.2 Parathormon ve Kalsiyum Metabolizması

PTH mineral metabolizmasının ana düzenleyicisinden birisidir(13).Kalsiyum dengesini hormonal olarak paratiroid hormonu (PTH) ve kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D)sağlar ve bu hormonlar kalsiyumun bağırsak emilimini,kemik oluşumunu ve kalsiyumun idrarla atılımını etkiler(14).

Kanda total kalsiyum düzeyi normalde 8,5-10,5 mg/dl'dir.Kalsiyum plazmada farklı şekillerde dolaşır(15).Plazma kalsiyumunun yaklaşık % 40'ı albümine bağlanır ve %45'i fizyolojik olarak önemli iyonize (veya serbest) kalsiyum olarak bulunur(16).Bu nedenle serum protein düzeyinde olan değişimler kanda total kasiyum düzeyini değiştirir.İyonize kalsiyum seviyesinde değişiklik olmaz.Bu durumda serum kalsiyum düzeyini tekrar hesaplamak gerekir(15). Hesaplamak için kullanılan formül ise ;

Düzeltilmiş [Ca]=Total[Ca]+(0,8x[4–albumin düzeyi]).

PTH dolaşımdaki iyonize kalsiyumun düzenleyicisidir ve bağırsak,böbrek ve kemik üzerindeki etkileri,serum kalsiyumunu dar bir aralıkta tutmaya yarar(13).Serum kalsiyum seviyeleri düştüğünde paratiroid hormonu (PTH) ve 1 α ,25(OH)2D3 aktive olur. Kalsiyum , seviyelerini normale yükseltmek için böbrekler,kemikler ve bağırsaklar üzerinde etkiler gösterir.Bu yüzden,mineral homeostazını sürdürmek için PTH ve 1 α ,25(OH)2D3'ün birleşik etkisi gereklidir(17).

2.1.3 Etiyopatogenez ve Risk Faktörleri

Primer hiperparatiroidizmin sebebi %80 tek adenoma,%15 hiperplazi'ye,%2-4 çoklu adenoma,%1'i maligniteye bağlıdır.(18-21).Bu adenomların %90'nı alt paratiroid bezinde , %10'nu ektopik yerleşimlidir(22).Ektopik olarak timus,tiroid,perikard,özofagusun arkası veya superior mediasten yerleşimlidir(22, 23).Primer hiperparatiroidizm kalıtsal olarak ise %3 multipl endokrin neoplazi (MEN) ile ilişkilidir(24,25).MEN1'de klinik olarak genellikle ilk PHPT görülür ve ikinci dekatta ortaya çıkar.MEN1 hastaları semptom göstermezler ve açıklanamayan yüksek kalsiyum düzeyi ile tanı alırlar(24).Kesin tanı laboratuvar ve genetik test ile konur.Men tip 1,tip 2A,tip 4 ve ailesel izole hiperparatiroidizm 'de birden fazla paratiroid bez tutulumu görülür(24).Paratiroid karsinomu hiperparatiroidizmin <%1'lik kısmını oluşturur ve daha genç yaşlarda görülür(26).Yüksek kalsiyum ve PTH düzeyleri izlenir,agresif seyir göstermektedir(26).Direncili hiperkalsemi nedeniyle yaşam tehlikesi oluşturur(26).

2.1.4 Epidemiyoloji

Hiperkalseminin en sık nedeni PHPT'dir.Postmenopozal kadınlarda ve 5-6.dekatta daha sık görülür.PHPT gelişiminde multifaktöryel risk rol oynar(27).Bu riskler içinde obezite,diyetle kalsiyumun az alımı,diüretik kullanımı,radyoterapi öyküsü,hipertansiyon yer alır(27).Daha önceleri nadir görülen ve morbiditesi yüksek olan PHPT günümüzde yaygın ve asemptomatiktir(27).Prevalansı %0,1-1 arasında değişkenlik göstermektedir(1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde,1998-2010 yılları arasında primer hiperparatiroidizm insidansı yaklaşık 50 /100.000 kişidir(28,29).

2.1.5 Klinik Sınıflama

2.1.5.1 Asemptomatik hiperparatiroidi

PHPT'li hastaların %80'ni asemptomatik klinik prezentasyon göstermektedir(30).Asemptomatik PHPT tanımı olarak klinik belirti göstermezler ancak %30 kişide böbrek ve kemik bulguları gelişmiştir(31-35).Asemptomatik PHPT'de kalsiyum düzeyi hafif yüksektir ve normal aralığın üst sınırının 1 mg/dl'si içindedir(32).PTH düzeyi normalin üst sınırının 1.5-2 katı kadar yüksektir(31).Hastaların serum fosfor düzeyleri normal/yüksek ve 2/3'ünde idrarla kalsiyum atılımı düşüktür(31).Bir diğer laboratuvar bulgusu ise D vitamini eksikliğidir(31).

2.1.5.2 Normokalsemik hiperparatiroidi

Yeni tanımlanan normokalsemik PHPT, normal albümine göre hesaplanmış normal sınırlarda iyonize ve total kalsiyum, yüksek parathormon düzeyleri ile kendini gösterir(36). PTH yüksekliği yapan ikincil nedenleri dışlamak gerekir. Bunlar arasında 25(OH) D vitamin eksikliği(<30ng/ml), bazı ilaçlar(hidroklorotiyazid ve liyum gibi), kronik böbrek yetmezliği(GFR<60mL/dk), hiperkalsiüri, gastrointestinal malabsorbsiyonlar yer alır(37). Normokalsemik PHPT osteoporoz, düşük kemik yoğunluğu ve metabolik kemik hastalıklarının ayrıntılı değerlendirilmesi sırasında ortaya çıkabilir(37).

2.1.5.3 Klasik primer hiperparatiroidi

Klasik PHPT multisistemik bir hastalıktır. İskelet, böbrek, gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik sistemi etkiler(38). Laboratuvar bulgusu olarak belirgin hiperkalsemi mevcuttur(39). Hiperkalseminin sistematik etkileri semptom olarak kendini gösterir ve kalsiyum düzeyinden bağımsızdır(40). Klasik sınıflama içindeki bulguları nefrolitiazis ve osteitis fibrosa sistica(OFS)'dir (41,42).

OFS tipik bir kemik tutulum bulgusudur. Yaygın kemik ağrısı ve patolojik kırık ile belirti verir. Radyolojik olarak subperiostal kemik rezorpsiyonu, distal klavikuların sivrilmesi, kistler ve brown tümör ile kendini gösterir(39). Paratiroid adenomu gibi agresif seyirli hastalıklarda daha belirgindir(41).

Primer hiperparatiroidi vakaları renal sistemi sıklıkla etkiler. Nefrolitiazis, PHPT'li hastalarında %20 ile en sık görülen komplikasyonların içindedir. (43). Diğer renal bulgular olan nefrokalsinoz daha nadir olup hiperkalsiüri ise PHPT vakalarının %35-40'ında görülür(44,45).

PHPT, hiperkalsemiye sekonder bulantı, kusma, peptik ülser gibi gastrointestinal yan etkiler ve ayrıca yorgunluk halsizlik gibi spesifik olmayan klinik özellikler gösterir(39).

2.1.5.4 Paratiroid fırtınası

Paratiroid krizi olarak da bilinen acil bir durumdur. Genellikle kalsiyum seviyesi 15mg/dl 'nin üzerindedir. Gastrointestinal, kardiyovasküler semptomlara, iştahsızlık, dehidratasyon ve ani ölüme neden olur(46).

2.1.6 Semptom ve Bulgular

2.1.6.1 Kemik Sistemi Bulguları

PHPT'de olan temel kemik patolojik bulgusu kırık,şekil bozuklukları hiperrefleks ve kas güçsüzlüğü ile karakterize edilen osteitis fibrosa sistica'dır(47).PTH,kortikal kemikler üzerinde katabolik etki gösterir.Bu yüzden radius distal 1/3 kortikal kemikte kemik mineral yoğunluğu (KMY) azalmıştır(48).PTH kemikte osteoblastlardan osteoklastlara dönüşümü uyararak kemikte rezorpsiyon oluşturur(49).Bu durum kemikte osteopeni,osteoporoz,fibrosiz neden olur(50).Radyolojik olarak kafatası kemiklerinde tuz-biber görünümü,falanksalarda rezorpsiyon daha ileri evrelerde ise lokal olarak yıkım yaparak brown tümör olarak kendini gösterir(51,52).Ayrıca ileri evrelerde trabeküler kemiklerde etkilenecek kırık insidansında artış olduğu görülmüştür(48).

2.1.6.2 Renal Bulgular

Klasik renal bulguları hiperkalsiüri ve renal kalsifikasyonlardır.Renal kalsifikasyonları da nefrolitiasiz ve nefrokalsinosiz oluşturur.Hiperkalsiüri (24 saatlik üriner kalsiyum >400 mg) nefrolitiasizin risk faktörlerinden biridir(53).Diğer risk faktörleri ise genç yaş,erkek cinsiyet ve kalsiyum düzeyidir(30).Nefrokalsinosiz ise nadir görülür(53) ve radyolojik olarak böbrekte kalsiyum fosfat birikimidir(52).Bunun sonucunda % 15-17 oranında böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR <60 ml/dk) saptanır(54).Nefrolitiasiz böbrek yetmezliği için risk faktörü oluşturmaz(55).Paratiroidektomi sonrasında hiperkalsiüri ve nefrolitiasiz riskinde azalma,böbrek yetmezliği ilerlemesinde regresyon izlenmiştir(56).

2.1.6.3 Nöropsikiyatrik Bulgular

Kalsiyum sinapslarda ileti sisteminde görev alır.Hiperkalseminin ileti sistemine ve PTH'nun damar yapısına etkisinden kaynaklı nöropsikiyatrik bulgular ortaya çıkabilir(57, 58).Bu bulgular depresyon,uyuşukluk,uyku bozuklukları ,bilişsel fonksiyon bozukluklarını içerir(59).Paratiroidektomi sonrası nöropsikiyatrik bulguların ortadan kaybolduğu görülmüştür(60).

2.1.6.4 Kardiyovasküler Bulgular

PTH'nun kalp üzerine etkileri direkt ve indirekt (hiperkalseminin neden olduğu etkiler) olmak üzere iki yolla gösterir(61).PTH damar düz kasına, damar endoteline ve kardiyomyositlerin fizyolojisine etkilidir.L tipi kalsiyum kanalları kardiyomyositlerin kasılması ile ilişkilidir ve PTH bu kanala etki gösterir(62).PTH kalsiyum üzerinden kalp kasılmasını etkiler ve ileri dönemde myokardial fibrosiz neden olur. Aynı zamanda bu

kanal etkisi ile cAMP düzeylerinde azalma ile vazokonstriksiyon yapar.Ayrıca PTH bir peptit hormonu olup g protein üzerinden protein kinaz c(PKC) bağlanır.PKC aktivasyonu ile myokardiyal hipertrofiye neden olur(61).

PHPT'de kalsiyum ve PTH seviyeleri ile ilişkili olarak hipertansiyon,kardiyak aritmiler ve kapak kalsifikasyonları,sol ventrikül hipertrofisi gibi farklı komplikasyonlar görülür(61). PHPT'de ritim bozukluğuna ait veriler tutarsız olup kalsiyum düzeyi ile bağlantılıdır(7).Hiperkalsemi QT aralığında kısalma ve kalpte ritm bozukluğu oluşturur(63).

Paratiroidektomi'nin HT ve kalsifik kapak hastalığı komplikasyonları üzerine etkisiz olduğu görülmüştür.Yapılan bir meteanaliz(2015) çalışmasında ise sol ventrikül kütlelerinde paratiroidektomi sonrasında azalma olduğu görülmüştür. PTH düzeyi ile orantılı intima media kalınlığında artma olduğu ancak paratiroidektomi sonrası geri dönüşümü belirsizdir(30).

2.1.6.4.1 Hipertansiyon

Yüksek PTH seviyesi paradoksal etki göstererek vazokonstriksiyona neden olur.HT etki mekanizması belirsiz olup katekolamin düzeylerinde artma,vazokonstriksiyon, renin anjiotensin-aldosteron sistemine bağlı olabileceği hipotezler arasındadır(7).

PTH seviyelerinde yükseklik($PTH \geq 65$ pg/mL) ve 25-OH vitamin D seviyelerinde düşüklük olması hipertansiyon riski ile ilişkilendirilmiştir(64).Steiermark 292 hasta üzerinde yapılan Hipertansiyon Çalışması'nda,yüksek PTH seviyelerinin normalden yüksek ölçülen gece kan basıncına neden olduğu görülmüştür.Bu sonuç sirkadiyen ritme etkisini göstermiştir(65).PHPT hastalarında HT %40-60 arasında prevalansa sahiptir(66). Paratiroidektomi sonrası kan basıncında azalma olup olmadığı belirsizdir.Yapılan çalışmaların bir kısmında kan basıncında düzelme olduğu diğerlerinde kan basıncında yüksekliğin devam ettiği bildirilmiştir(64).

2.1.6.4.2 Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi kardiyak mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir patolojidir(67,68).Bu patoloji yüksek kan basıncından bağımsızdır(68).Paratiroidektomi sonrası sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği fakat bunun 4-5 yıl kadar sürdüğü gösterilmiştir(61).

2.1.6.4.3 Karotis Damar Sistemi

Karotis intima media kalınlığında artma sistemik ateroskleroz ile birlikte klinik olarak serobrovasküler olayların habercisidir(69).PHPT hastalarında karotis damar sistemi üzerine yapılan çalışmalar da farklı sonuçlar elde edilmiş olup 20 hasta ile yapılan bir çalışmada belirgin karotis intima media kalınlığında artma olduğu görülmüştür(70).Diğer bir çalışmada ise PHPT veya tedavisinin intima media kalınlığına etkisi olmadığı gösterilmiştir.Bu çalışmalar hasta sayısının azlığı ve yetersiz incelemelerden dolayı kısıtlı kalmıştır(71-73).

Farklı bir çalışma da PHPT'de kardiyovasküler risk faktörü var ise intima media kalınlıklarında artma ve bu artışın hiperkalsemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.Ancak kalsiyum ve intima media kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(7).Toplumda intima-media kalınlığına bakıldığında ortalama değeri 0.4-1.0 mm arasındadır.İntima-media kalınlığında yıllık 0.001-0.003 mm'lik artış olmaktadır(74).

2.1.6.4.4 Valvüler ve Myokardiyal Kalsifikasyon

Kalsiyum düzeyi ile ilişkili olarak kalbin myokard tabakasında ve kapaklarda kalsifikasyonlar izlenir.Kalsifik kalp hastalığı insidansı %78 olarak saptanmıştır.En sık aort ve mitral kapakta kalsiyum birikimi olur.Biküspit aort kapakları kalsifikasyona yatkındır.Bu yüzden PHPT hastalarında ilk klinik bulgu olarak kapak darlığı görülebilir.Ayrıca nadir olmasına karşın triküspit kapak tutulumu olması paratiroid hastalığını gösterir(61).

2.1.6.5 Diğer bulgular

PHPT hastalarında gastrointestinal sistem belirtileri görülebilir.Bunlar dispepsi,reflü, pankreatit,kabızlık ve peptik ülser gelişimidir.Ayrıca spesisitesi olmayan myalji, yorgunluk,nöropsikiyatrik bulgular izlenmektedir.Paratiroidektomi(PTX) sonrası bulgularda gerileme olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(75).

2.1.7 Tanı

2.1.7.1 Tanı ve laboratuvar bulguları

PHPT biyokimyasal olarak hiperkalsemi,yüksek PTH olarak tanımlanmıştır(50).Kalsiyum kanda albümine bağlandığı için normal değerler dışında olan kalsiyum için albümine göre düzeltilmiş kalsiyum değerini hesaplamamız gerekir.

Düzeltilmiş Ca değeri := serum Ca düzeyi (mg/dL) + 0.8 × (4- serum albümini [g/dL])(76).

Hiperkalsemi yapan nedenlerden olan PHPT'de karakteristik olarak PTH yüksektir.KBY ve D vitamin eksikliği(<30ng/dl) PTH yüksekliğine neden olabileceğinden böbrek fonksiyonları ve D vitamin düzeyine de bakılmalıdır.D vitamini >30ng/dl üstünde olmalıdır(77).Laboratuvar bulgusu olarak normal PTH düzeyleride PHPT ile uyumlu saptanmıştır.PTH'nun(N:10-65 pg/mL) normal seviyesinden 20 pg/mL kadar düşük olan PHPT vakalarında mevcuttur(78).Ayrıca PHPT'li hastalarda klor/fosfor >33'dür(76).

PHPT,hiperkalsiürik (kadınlarda 250 mg/gün ve erkeklerde 300 mg/gün'den fazla kalsiyum atılımı) (76) ve fosfatürik etki gösterir(78).Bu etkiden kaynaklı hipofosfotemi görülür(78).25 OH vitamin D düzeyi normalin alt sınırına yakın ,1-25 OH vitamin D düzeyi yüksek/normal aralıktadır(79).Hafif hiperkloremik asidoz, alkalin fosfataz düzeylerinde artış görülür(77).

Hiperkalsemi saptanan hastalarda PHPT tanısı için diğer hiperkalsemi yapan nedenleri dışlamak gerekir.Hiperkalsemi yapan diğer nedenler ise;ilaçlar (tiyazid grubu diüretik ve lityum),vitamin intoksikasyonu(A ve D vit),immobilizasyon,süt-alkali sendromu, maligniteler,multiple myelom,hipertiroidizm,sarkoidoz gibi hastalıklardır(80).Bu hiperkalsemi nedenlerinde PTH baskılanmasını bekleriz.Kalsiyum PTH üzerinde negatif geri bildirim gösterir(50).Ayrıca biotin kullanımı da PTH'nın düşük saptanmasına neden olur(81).

Lityum,tiyazid gibi ilaçlar ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi'de PTH düzeyleri yüksektir(78).İlaça bağlı PTH yüksekliği düşünülüyorsa en az 3 ay önceden ilaç kesilir ve sonrasında PTH düzeyine bakılır(31).

Genç yetişkin kişilerde PHPT saptanması durumunda multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1,2A ve 4,hiperparatiroidizmin çene tümörü sendromu gibi kalıtsal bozukluklar akla gelmelidir(3).

Ailesel benign hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) ile PHPT arasında biyokimyasal olarak benzerlik mevcuttur(50).FHH,CASR'nin (kalsiyum duyarlı reseptör geni) mutasyonu sonucu olup otozomal dominant karakterdedir(82).Aile öyküsünde hiperkalsemi mevcut ve asemptomatiktir.FHH hastalarında 30 yaşından önce yüksek kalsiyum düzeyi tespit edilir (83).Biyokimyasal olarak hafif hiperkalsemi,hipokalsiüri ve yüksek serum PTH sahiptir(3).PHPT ve FHH ayrımı için 24 saatlik idrarda kalsiyum toplanır ve kalsiyum kreatinin klirens'in oranı hesaplanır.FHH'de 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı çok düşük (<100 mg) ve kalsiyum klerensi/kreatinin klerensi oranı <0.01 olacaktır(84).

FHH tanı koymanın önemli kısmı kalıcı hiperkalsemi olduğu için cerrahi operasyon gerektirmemesidir (83).

Normokalsemik PHPT tanısı sekonder hiperparatiroidizm yapan nedenleri dışladıktan sonra konulur.6 ay içinde iki kez kalsiyum değerine bakılmalıdır.Sekonder hiperparatiroidizm yapan nedenlerin başında ise 25(OH) vitamin D eksikliği,böbrek yetmezliği ve idiyopatik hiperkalsiüri gelir(76).Normokalsemik PHPT prevelansı %16'dır(37).

Tersiyer hiperparatiroidi,sekonder hiperparatiroidi ile paratiroid bezlerinde hiperplazi gelişip sonrasında otonomi kazanarak hiperkalsemi ile kendini gösteren durumdur.En sık diyalize giren son dönem böbrek yetmezliğinde ve böbrek nakli sonrası görülür(30).

2.1.7.2 Tanıda görüntüleme yöntemleri

PHPT'de fazla çalışan paratiroid bezlerinin lokalizasyonu için görüntüleme yapılması gereklidir(82).Her zaman görüntülemeye lokalizasyon tespit edilmeyebilir fakat bu durum tanının dışlanmasını göstermez(50).Görüntüleme olarak ultrasonografi (USG),Tc-99m sestamibi görüntüleme(MIBI),Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT),manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi taraması (4-D BT) kullanılır(85).

USG'de paratiroid adenomu yuvarlak /oval,iyi sınırlı,hipoekojenik yapı özelliğindedir.Boyut olarak büyük adenomlar kist ve kalsifikasyona sahip olabilir(3).MIBI kullanımı >1,8 cm büyük olan adenomların görüntülenmesinde daha güvenilir sonuçlar verir ve aynı zamanda ektopik bezleri tespit etmek için kullanılır.(86).SPECT ise posterior retroözofageal veya retrofaringeal boşluklarda lokalize olan paratiroid adenomların görüntülenmesinde yarar gösterir(87).4-D BT,ektopik mediastinal yerleşimli paratiroid bezlerinin tesbitinde kullanılır ve anatomik bilgiler sağlar(76).

2.1.8 Tedavi

Semptomatik hiperkalsemi ve ciddi hiperkalsemi(14 mg/dl) acil tedavi gerektiren durumlardır.%0,9 salin infüzyonu başlanır rehidratasyon sağlanır.Rehidratasyon sağlandıktan sonra hiperkalsiürik etkisinden dolayı loop diüretikler kullanılıyor.Ayrıca hiperkalsemi tedavisinde intravenöz bifosfonatlar,glukokortikoid,kalsimimetik,denosumab ve kalsitonin yer alır.Bifosfanat'ların etkisi 48-72 saat sonra ortaya çıkar ayrıca böbrek yetmezliği durumunda dikkatli olunması gerekir.(88).

PHPT'in tek küratif tedavisi paratiroidektomidir(PTX).Semptomatik ve asemptomatik hastalarda cerrahi kriterlerinden en az birini karşılayan PHPT hastalarına tedavi seçeneği olarak cerrahi planlanır(89).

Bu kriterler;Semptomatik olarak nefrolitiazis, hiperparatiroidik kemik hastalığının radyolojik bulguları,başka nedenle açıklanamayan kreatinin klirensi düşüklüğü,hiperparatiroidi ilişkili nöromüsküler hastalık bulguları, hiperkalsemiye bağlanan semptomlar,hayatı tehdit eden hiperkalsemi semptomları kabul edilir.Asemptomatik hastaların cerrahi kriterleri 4.Uluslararası Uygulamalı alışması'nda belirlenmiştir(48).

Bu kriterler;

1-Hastanın yaşının <50 yıl olması

2-Postmenopazal ve 50 yaşından büyük erkeklerde ise DEXA ile değerlendirilen

Radius distal 1/3,femur boyun,total kalça ve lomber omurga bölgelerinden en az

birinde kemik mineral yoğunluğu T skorunun < -2,5 SD(Standart Deviasyon) olması

ya da görüntülemeler esnasında vertabral fraktür saptanması

3-Serum kalsiyum seviyesinin üst sınır değerinden 1 mg/dl'den fazla geçmesi

4- Kreatin klirensinin 60 mL/dk'dan az olması,linik olarak veya abdominal

görüntülemede nefrolitiazis/nefrokalsinosiz saptanması ve yüksek taş riski analizinin

eşlik ettiği hiperkalsiüri olması(24 saat idrarda kalsiyum atılımı >400 mg/dl) .

Normokalsemik PHPT'de ise yıllık olarak kemik mineral yoğunluğu ,PTH ve kalsiyum değerlerine bakılır.Hiperkalsemik durum gelişirse   nc  Uluslararası alıştay'ın yayınlanmış olan kılavuz takip edilir.Kalsiyum değer normal,fakat kemik mineral yoğunluğuunda kötüleşme,kırık ve böbrek taşı gelişmesi durumunda cerrahi yaklaşım önerilir(37).

2.1.8.1 Cerrahi tedavi

Paratiroidektomi cerrahi açıdan herhangi bir kontrendike durum olmayan hastalarda ilk tercih olarak önerilir(90).PTX k r sağlanması durumunda kırık riski ve böbrek taşı oluşumu azalır(76).Ayrıca kemik mineral yoğunluğuunda düzelme olur (76) ve OFS hastalarında kemik mineral yoğunluğuunda yükselme görülebilir(91).İki temel cerrahi yaklaşım vardır.Bunlardan biri bilateral boyun eksplorasyonu olup klasik tekniktir.Bu

teknik ile 4 bez incelenir ve büyük,hiperfonsiyone olan bez veya bezler çıkarılır(50).Kür oranı %95 'in üzerindedir(92).Diğeri ise Minimal invaziv paratiroidektomide (MIP) tek taraflı boyun eksplorasyonu yapıp hiperfonksiyonel adenomun çıkarılır(93).MIP ile boyun eksplorasyonun başarı oranları %95-98'dir(94).

Cerrahi sonrası komplikasyon oranı <% 1'in altındadır(94).Bu komplikasyonlar; hematoma, hipokalsemi,hipoparatiroidizm,laringeal sinir hasarı,tedavi edilmeyen hiperparatiroidizmi içerir(95).Başka bir komplikasyonu ise aç kemik sendromudur. PTX sonrası kemik dokusunun fazla miktarda kalsiyum absorpsiyonuna bağlı hipokalsemi gelişimidir(96).

PTX 'den yaklaşık 2 hafta sonra ve 6.ayda serum kalsiyumuna bakılması önerilir.6.ayda bakılan kalsiyum değeri normal aralıkta ise kür elde edilmiştir.Kalsiyum değeri normal olan hasta sonrasında yıllık kalsiyum bakılması planlanır(93).

2.1.8.2 Medikal Tedavi

Cerrahi kriterleri karşılamayan,operasyonu kabul etmeyen,hamile kadınlar(2.ve 3.trimester olanlar),cerrahi sonrası kür sağlanamayan kişilerde medikal tedavi uygulanır(97). Hiperkalsemik hastalarda kalsiyum dengesini sağlaması açısından sinakalset gibi kalsimimetik ajanlar(43) ve kemik mineral yoğunluğunun artması için antirezorptif tedaviler(bifosfanatlar ve östrojen, seçici östrojen reseptör modülatörleri) uygulanır(95).

Östrojen ve seçici östrojen reseptör modülatörleri PHPT'li hastalarda konjuge östrojen (östrojen günde 0.625 mg ve medroksiprogesteron günde 5 mg) ile plaseboya karşı yapılan bir randomize kontrollü çalışma da hormon replasman tedavisinin tüm iskelet bölgelerinde KMY üzerinde artış olduğunu ve en büyük artışların lomber omurgada olduğunu göstermiştir.Bir başka randomize kontrollü çalışma da,8 haftalık raloksifen (plasebo ile karşılaştırıldığında günde 60 mg;n=18) tedavisinden sonra serum kemik yıkım belirteçleri ve serum kalsiyum düzeylerinin azaldığı görülmüştür ancak KMY'na dair veriler mevcut değildir(30).

Bifosfanat:Randomize kontrollü bazı çalışmalar alendronat'ın PHPT'li hastalarda lomber omurga ve kalça bölgelerinde KMY'de artma olduğunu göstermiştir,ancak çoğu çalışma serum biyokimyasında herhangi bir değişiklik olmadığını saptamıştır.Alendronat ile kırık riskinin azaltılmasına ilişkin veri yoktur.Paratiroidektomiye karşı risedronat,kalsiyum ve D vitamini içeren küçük bir randomize olmayan çalışma,PHPT'li hastalarda risedronat sonrası omurgadaki KMY'nin arttığı ancak cerrahinin daha etkili olduğunu göstermiştir ancak kırık riskinin azaltılmasına ilişkin veri mevcut değildir(30).Pamidronat kullanımı

üzerine kısa süreli olan 7 çalışma bildirilmiştir.Bu çalışmalar da pamidronatın KMY'na etkileri üzerine veri yoktur fakat tedavi sonrası birkaç gün içinde serum kalsiyum düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir(98).Paratiroidektomi uygulanmayan, osteoporozu olan, frajilite kırığı öyküsü olan veya yüksek kırık riski olan hastalarda anti-rezorptif tedaviler verilebilir(30).

Sinakalset:Sinakalset,CASR'ye bağlanan ve duyarlılığını artıran bir tip 2 kalsimimetektir. Sinakalset,PHPT'li hastalarında serum kalsiyum seviyelerini etkili bir şekilde düşürür.Hastaların uzun süreli normokalsemik kalmasını sağlar.Sinakalset, paratiroidektomi yapılmayan PHPT'li hastalarında şiddetli hiperkalseminin tedavisi için kullanılmaktadır.Sinakalset tedavisi ile KMY'de ve üriner kalsiyum atılımında düzelme saptanmaz.Ayrıca Sinakalset tedavisi sonrası baş ağrısı,mide bulantısı ve kusma gibi yan etkiler görülebilir(30).

Cerrahi planlanmayan PHPT hastalarında yıllık olarak serum kalsiyum,PTH,kreatin klirensi bakılması,1-2 yılda bir DEXA veya vertebra kırık şüphesi durumunda omurgaya yönelik görüntüleme yapılması, klinik olarak nefrolitiasis şüphesinde ise 24 saatlik biyokimyasal kalsiyum ve abdominal görüntüleme yapılması önerilir(48).

2.1.9 Persistan ve Rekürren Primer Hiperparatiroidi

PTX sonrası hastaların %3,9 (99) persistan PHPT ve %2-3(100) tekrarlayan PHPT ile karşımıza çıkmaktadır.Bu hastaların %2-5'i arasında ikinci bir operasyona ihtiyaç duyarlar(101).Persistan PHPT,opearasyonda fazla çalışan bezlerin çıkarılmamasından kaynaklı 6 ay içinde hiperkalsemik durumun oluşması olarak tanımlanır(99).Tekrarlayan PHPT ise normal olmayan paratiroid bezinde tekrar büyüme görülmesidir.Hastalar ilk 6 aylık periyodik dönemde kalsiyum değerleri normal düzeyde seyreder ancak 6 aydan sonra hiperkalsemik durum gözlenir(93).

2.2 PHPT ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom üç veya daha fazla kriter varlığında tanımlanır.NCEP-ATPIII(National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III-2001) kriterlerine göre ;bel çevresi erkek ve kadında sırasıyla 102 cm ve 88 cm,TG>150 mg/dl,kadın HDL<50 mg/dl ve erkek HDL<40 mg/dl veya daha önce dislipidemi tedavisi alması,yüksek tansiyon >130/85 mmHg veya hipertansiyon tanısı olması veya antihipertansif kullanımı,açlık kan şekeri>100 mg/dl olması veya diyabetes mellitus tanısı olması(102).

PTH ve vitamin D 'nin metabolik sendrom üzerine olan etkileri farklı şekillerde açıklanmıştır.Bir derleme makalesinde özet bir şekilde sunulmuştur.PTH ile iskelet kası ve adipositlerde hücre içi kalsiyum alımı arttığı için glukoz alımı baskılanır ve insülin direncinin tetiklenmesine neden olur(103).Ayrıca hücre içi kalsiyum yüksekliği lipogenez ve adiposit hacminde artma ile bağlantılı olup hipertrigliseridemiye neden olur(104).PTH 'nın insülin direnci artmasının başka bir mekanizması ise yağ dokusu farklılaşmasını uyarmasıdır(105).PTH'nun diğer bir etkisi ise vasküler düz kas hücrelerinin prosklerotik sürecidir(106).

Paratiroid hormonu insülin direnci ve MetS gelişimi ile pozitif bir bağlantı içindedir(107,108).PTH/D vitamini ile MetS arasındaki ilişkiyi saptamak için büyük popülasyona dayalı verilerle yapılan çalışmaların sonuçlarında tutarsızlıklar olduğu gösterilmiştir(108-110).Bazı kesitsel çalışmalar, nüfüse dayalı olup,yaşlı erkek(107) ve morbid obez (111) kişilerde PTH ve MetS arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir.Yaşlı erkeklerde PTH ve MetS arasındaki ilişki insülin direnci,yüksek kan basıncı,hiperglisemi ve düşük HDL-kolesterol değerleri ile gösterilmiştir(107,108).Ayrıca normokalsemik PHPT'li postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan çalışmada hiperglisemi,hipertrigliseridemi ve yüksek vücut kitle indeksi saptanmıştır ancak HDL kolesterol konsantrasyonları düşüktür(112).

2.3 PHPT ve Kardiyovasküler Risk Fakörü İlişkileri

Hiperkalsemi ve yüksek PTH düzeyleri direk veya indirek etki göstererek kardiyovasküler risk ile ilişkilidir(113,114).Hiperkalsemik PHPT hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbidite yüksektir(115,116).Kardiyovasküler hastalıkların potansiyel risk faktörleri ;obezite,hipertansiyon,hiperlipidemi,diyabet(8,66,117).Bu risk faktörleri normal popülasyona kıyasla PHPT hastalarında daha fazla görülür ve değiştirilemez risk faktörleri içindedir(118).Bu risk faktörlerinin olması ile aterosklerozun başlaması endotel disfonksiyonu ile olur.Sonraki süreç monositlerin okside düşük dansiteli lipoprotein(LDL) ile dolup birikmesi ve yağlı çizgilenmelerin ortaya çıkması ile devam eder.Risk faktörlerinin devamı ile damar intima tabakasında LDL birikimi artar ve aterom plakları oluşur.Aterom plağının kalsiyum içeriği ön planda olan çeşitleri mevcuttur ve hiperkalseminin ateroskleroz oluşumundaki önemini göstermektedir(119).PHPT'de olan PTH yüksekliği damar yatağında inflamatuvar reaksiyona yol açıp farklı yollar üzerinden nitrik oksit salınımı yapar ve endotelde fonksiyon bozukluğuna katkı

sağlar(120).Ateroskleroza yönelik yapılan çalışmalarda PHPT hastalarında KVH riskin arttığı gösterilmiştir(121).

2.4 Epikardiyal Yağ Doku

Metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı oluşumunda risk faktörlerinden biri visseral yağdır(122).Epikardiyal yağ doku(EYD) kalp çevresinde ve perikardın visseral tabakasının altında ve epikardiyal koroner arterlerin çevresinde biriken visseral yağ türüdür(123). EYD hem parakrin hem de direk olarak proinflamatuvar ve antiinflamatuvar adipokinleri salgılar.Bu etki ile myokardı ve koroner arterleri etkileyip yeniden düzenlenmesini sağlar(124,125).Klinik olarak koroner arter ateroskerozu ile bağlantılı bulunmuştur(122, 126) ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(127).Ek olarak EYD serum lipid paneli,insülin direnci ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkilidir(128, 129).

Ekokardiyografi,epikardiyal yağ dokuyu değerlendirilmesi için güvenli,ucuz ve non-invaziv yaklaşımdır(130).Ekokardiyografik olarak EYD;parasternal uzun ve kısa eksen görüntülerinde sağ ventrikülün serbest duvarındaki azalan izoekoik alan kalınlığıdır(131, 132).Epikardiyal yağ doku kalınlığının normal üst sınır değerleri arasında fikir birliği sağlanamamıştır.İacobellis ve ark.yaptığı tespitlere göre EYD kalınlık ölçümlerinin 1mm 'den 23 mm'ye kadar değiştiği ve ortanca değerlerin ise kadınlarda 6,5 mm erkeklerde 7mm 'dir(130). 200 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise EYD kalınlığı için ortanca değer 6,3 mm olarak saptamıştır(129).

2.5 Karotis İntima Media Kalınlığı

KVH'nın geleneksel risk faktörleri hipertansiyon,diyabet,fibrinojen,düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve sigara kullanımınıdır.Bu geleneksel risk faktörlerinin,KVH için zayıf belirleyiciler olduğu bildirilmektedir(133).Kardiyovasküler hastalıklar için altta yatan neden aterosklerozdur.Ateroskleroz non-invaziv görüntüleme teknikleri kullanılarak hastalık sürecinin erken evrelerinden geç evrelerine kadar değerlendirilebilir(134).KİMK ölçümü erken aterosklerotik değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılır ve invaziv olmayan bir tanı yöntemidir(134).B-modu ultrason görüntüleri ile intima media kalınlığı değerlendirilir ve ekojenik medya-adventisya tabakası ile ekojenik lümen-intima tabakası arasında olan mesafenin ölçümüdür.İntima media kalınlığının 9mm ve üzerinde olması anormal kabul edilir(58).KİMK aterosklerotik sürecin erken aşamalarını öngören bir belirteçtir.Ayrıca kardiyovasküler, serebrovasküler olayların oluşumu ve kardiyovasküler

sonuçlarla ilişkilidir. Ek olarak, sigara kullanımı, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon ve kolesterol dahil olmak üzere koroner risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(133).

V.Nuzzo ve ark.yaptığı 20 PHPT'li hasta ve 20 kontrol grubunun içerdiği çalışmada PHPT'li hastalarında karotis intimal-medial kalınlığının önemli ölçüde daha fazla olduğu gösterildi(70).20 PHPT hastasında yapılan çalışmada hiperkalsemisi (11,4–13,5 mg/dl) olan kişilerde KIMK düzeyinin arttığı görülmüştür.Şiddetli hiperkalsemik hastalarda yapılan başka bir çalışma,yalnızca geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olan PHPT hastalarında intima media kalınlığında ve plak sıklığında saptanmış(58).

PHPT hastalarının normal popülasyona göre yüksek KVH prevalansına sahip oldukları bildirilmiştir(71).Klasik PHPT hastalarında 1970 yıllarından önce myokardiyal infarktüs ve kardiyovasküler kalsifikasyondan,kardiyak ölüme kadar değişen komplikasyonlar yaygındı.Günümüzde ise PHPT genellikle hafif asemptomatik bir hastalık olarak saptanır.Ancak PHPT hastalarında sol ventrikül kütlelerinde artma,diyastolik disfonksiyon,kapak kalsifikasyonu,artmış karotis intima-media kalınlığı ve artmış vasküler sertlik dahil olmak üzere subklinik kardiyovasküler durumlar bildirilmiştir(135).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma,2019-2021 tarihleri arasında N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran PHPT tanısı alan ve paratiroidektomi sonrası takipte olan 35 gönüllü hastayı içeren hasta takip dosyalarının değerlendirildiği retrospektif bir incelemedir.Araştırmamız için N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 30.12.2021 tarih ve E-47811134-900-134693'nolu karar ile onay alınmıştır.Çalışmaya 18 yaşını doldurmuş, malign hiperkalsemi gibi diğer hiperkalsemi nedenleri ile sekonder veya tersiyer hiperparatiroidi tanıları dışlanmış hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip dosyalarından şu parametreler incelendi;yaş, cinsiyet,preoperatif;glukoz,insülin,albümin,kalsiyum,fosfor,parathormon,üre,kreatin, vitamin D, ALP, CRP, TSH, HBA1C, HDL, LDL, TG, HOMA indeksi 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, kemik mineral yoğunluğu,KIMK ve epikardiyal yağ doku kalınlık ölçümleri, boyun ultrasonu, paratiroid sintigrafisi,sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı,VKİ,bel çevresi,kalça çevresi,bel/kalça oranı.

Operasyon sonrasında takip dosyalarından boyun ultrasonu, paratiroid sintigrafisi dışında operasyon öncesi bakılan aynı parametreler incelendi.VKİ,ağırlık/boy² olarak (kg/m²)hesaplandı.Bel çevresi(cm) ölçümü superior iliak kristalar hizasından yapıldı.Kalça çevresi (cm) ise önde simfizis pubis seviyesinde ve arkadan kalça kaslarının maksimal çıkıntı seviyesi olarak ölçüldü.

DEXA ile yapılan değerlendirmede postmenopozal kadın ve >50 yaş üzeri erkeklerin T skorları değerlendirildi.Hastaların yapılan KMY'e göre T skoru -2,5 ve altı osteoporoz, osteoporoza kırık eklenmesi şiddetli osteoporoz,-1 ile -2,5 arası osteopeni,-1 ve üzeri normal olarak kaydedildi.Premenopozal kadın ve <50 yaş erkeklerin ise Z skorları değerlendirildi.Z skoru < -2.0 olması yaşa göre beklenenden düşük,>-2.0 olması yaşa göre beklenen sınırdan olarak yorumlandı.

İnsülin direnci tespiti için HOMA indeksi kullanıldı.Homeostasis Model Assessment (HOMA) formülü [Açlık insülini (microU/mL)×Açlık glukozu(mg/dl)/405] kullanılarak hesaplandı.

KIMK (karotis intima-media kalınlığı) ölçümü B-Mod USG cihazı ile ana karotis arterden KIMK ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı.Hastalar sırtüstü pozisyonda yatırıldıktan sonra,iki taraflı ana karotis arter ayrımının 1 cm proksimalinden üç kez ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması alındı.

Epikardiyal yağ doku kalınlıkları parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks pencerelerinde sağ ventrikül komşuluğundan transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi.EYD miyokard ve viseral perikard arasında hipoekojen alan olarak tanımlandı.

Verilerin Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise mean ± standart sapma, median (minimum-maksimum) kullanılarak verildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile incelendi.Bağımlı grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Eşleştirilmiş öneklerde T test (Paired Samples T testi) ile,normal dağılmayan sayısal verilerin bağımlı grupta dağılımı Wilcoxon İşaretli Sıra testi ile incelendi.

Normal dağılmayan iki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi.Korelasyon ilişkileri:r=0.00-0.20 ise çok zayıf korelasyon,r=0.20-0.40 ise zayıf düzeyde korelasyon,r=0.40-0.60 ise orta düzeyde korelasyon,r=0.60-0.80 ise yüksek düzeyde korelasyon,r=0.80-1.00 ise çok yüksek düzeyde korelasyon olarak kabul edildi.

Değişkenlerin PTH farkı üzerine etkisi lineer regresyon analizi ile incelendi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında,anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü'nde yapılan bu çalışmaya primer hiperparatiroid tanısı alan 35 hasta dahil edildi. Bu hastaların ameliyat öncesi ve sonrası antropometrik, vital,DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %91.40'ı (n=32)kadın,%8.50'i (n:3)erkektir.Hastaların yaş ortalamasının 52.03 ± 9.54 yıl,vücut kitle indeksi ortalamasının $30.41 \pm 4.63 \text{ kg/m}^2$ olduğu tespit edildi.Bu hastaların %28.60'ında (n=10) hipertansiyon, %17.10'unda (n=6) nefrolitiazis mevcuttu.Sintigrafik görüntülemeye göre en sık lokalizasyon %37.20 (n=13) ile sağ alt,ultrasonografik görüntülemeye göre en sık lokalizasyon %37.20 (n=13) ile sağ alt idi.Hastalar ameliyattan ortalama 29.22 ± 3.72 ay sonra tekrar değerlendirildi.Primar hiperparatiroid tanısı olan hastaların ameliyat öncesi demografik ve hastalık özelliklerinin tüm hastalarda ve cinsiyetlerde dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Preoperatif Dönemde Hastalara Ait Demografik ve Hastalık Özelliklerin Dağılımı

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=35)	Kadın (n=32)	Erkek (n=3)
	Mean \pm SS Median (min-max)	Mean \pm SS Median (min-max)	Mean \pm SS Median (min-max)
Yaş (yıl)	52.03 ± 9.54 53.00 (29-70)	51.38 ± 9.70 52.50 (29-70)	59.00 ± 3.00 59.00 (56-62)
VKİ (kg/m^2)	30.41 ± 4.63 30.42 (22.60-43.28)	30.65 ± 4.71 30.45 (22.60-43.28)	27.89 ± 3.24 29.40 (24.17-30.12)
Bel Çevresi (cm)	93.51 ± 11.15 93.00 (73-119)	93.25 ± 11.62 91.00 (73-119)	96.33 ± 2.51 96.00 (94-99)

Kalça Çevresi (cm)		110.37 ± 12.57 108.00 (93-146)	111.28 ± 12.77 109.00 (93-146)	100.67 ± 2.30 102.00 (98-102)
Bel/Kalça Oranı		0.84 ± 0.06 0.84 (0.73-0.98)	0.83 ± 0.06 0.83 (0.73-0.98)	0.95 ± 0.03 0.97 (0.92-0.98)
Adenom Boyutu (mm)		14.39 ± 7.91 14.00 (5-36)	14.54 ± 8.14 14.00 (5-36)	12.50 ± 4.90 12.50 (9-16)
Ameliyattan Kontrole Kadar Geçen Süre (ay)		29.22 ± 3.72 28.00 (19.83-35.40)	28.25 ± 3.82 28.50 (19.00-34.00)	28.66 ± 2.88 27.00 (27.00-32.00)
		n(%)	n(%)	n(%)
Hipertansiyon	Var	10 (28.60)	10 (31.30)	0 (0.00)
	Yok	25 (71.40)	22 (68.80)	3 (100.00)
Opere Papiller Troid Kanseri	Var	7 (20.00)	5 (15.60)	2 (66.70)
	Yok	28 (80.00)	27 (84.40)	1 (33.30)
Nefrolitiyazis	Var	6 (17.10)	6 (18.80)	0 (0.00)
	Yok	29 (82.90)	26 (81.30)	3 (100.00)
Frajilite	Yok	35 (100.00)	32 (100.00)	3 (100.00)
Sintigrafik Lokalizasyon	Sağ alt	13 (37.20)	12 (37.50)	1 (33.30)
	Sağ üst	1 (2.90)	1 (3.10)	0 (0.00)
	Sol alt	12 (34.30)	11 (34.40)	1 (33.30)
	Sol üst	2 (5.70)	2 (6.30)	0 (0.00)
	Tutulum yok	7 (20.00)	6 (18.80)	1 (33.30)
Ultrasonografide Adenom Lokalizasyonu	Sağ alt	13 (37.20)	12 (37.50)	1 (33.30)
	Sağ üst	1 (2.90)	1 (3.10)	0 (0.00)
	Sol alt	12 (34.30)	11 (34.40)	1 (33.30)
	Sol üst	2 (5.70)	2 (6.30)	0 (0.00)
	Adenom yok	7 (20.00)	6 (18.80)	1 (33.30)

Mean ± Standart Sapma, Median (minimum-maximum), n(%)

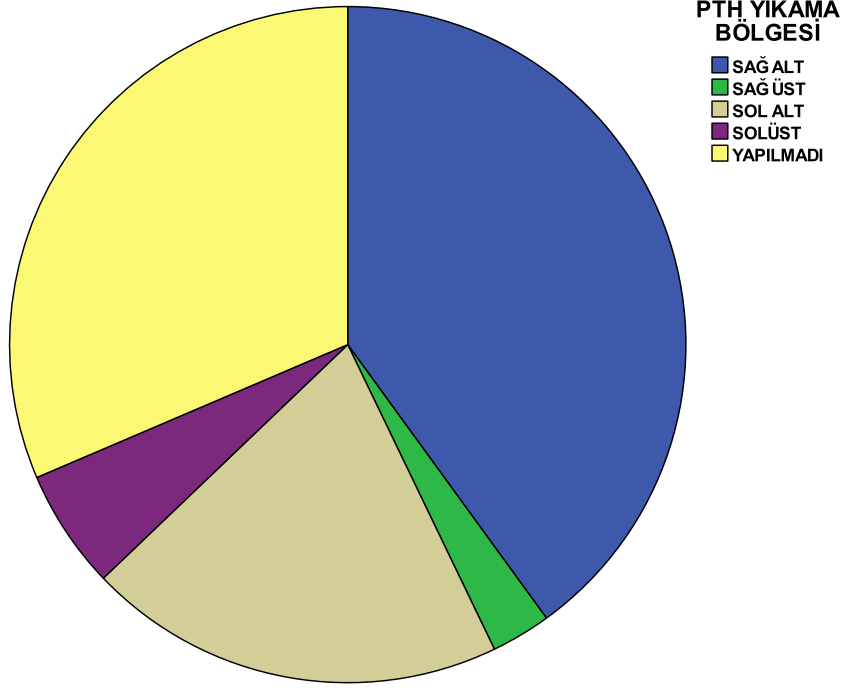
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Araştırma kapsamına alınan hastalarda, ameliyat öncesi dönemde parathormon (PTH) yıkama yapılan bölgelerin %34.30 (n=12) ile en yüksek oranda sağ alt bölge olduğu tespit edildi (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 2: Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Hastalarda PTH Yıkama Yapılan Bölgelerin Dağılımı

Değişken	Sonuçlar (n =35) n (%)
PTH Yıkama Bölgesi	
Sağ alt	14 (40.00)
Sağ üst	1 (2.90)
Sol alt	7 (20.00)
Sol üst	2 (5.70)
Yapılmadı	11 (31.40)

PTH: Parathormon



Şekil 1: Hastalarda PTH Yıkama Yapılan Bölgelerin Dağılımı

Postoperatif dönemde preoperatif döneme göre ölçülen tüm parametrelerin değişim oranları Tablo 3'te gösterildi. Postoperatif dönemde VKİ'nin hastaların %62.90'ında (n=22) arttığı, %34.20'sinde (n=12) azaldığı tespit edildi. Bel/kalça oranı postoperatif dönemde 19 hastada artmış, 15 hastada azalmış olarak saptandı. Karotis intima media kalınlığı (KIMK) hastaların %97.10'unda (n=34) azalmış olarak tespit edildi. Postoperatif dönemde L1-L4 T skoru'nun hastaların %77.10'unda (n=27) arttığı, %20.00'ında (n=7) azaldığı tespit edildi.

Tablo 3: Postoperatif Dönemde Parametrelerin Değişme Oranlarının Dağılımı

Değişkenler	Sonuç Yok n(%)	Artan n(%)	Azalan n(%)	Değişmeyen n(%)
VKİ	-	14 (40.00)	17 (48.60)	4 (11.40)
Bel Çevresi	-	25 (71.40)	9 (25.70)	1 (2.90)
Kalça Çevresi	-	26 (74.30)	7 (20.00)	2 (5.70)
Bel /Kalça Oranı	-	19 (54.30)	15 (42.80)	1 (2.90)
KIMK (mm)	-	-	34 (97.10)	1 (2.90)
Epikardiyayal Yağ Doku Kalınlığı	-	13 (37.10)	15 (42.80)	7 (20.00)

Sistolik Kan Basıncı	-	21 (60.00)	14 (40.00)	-
Diastolik Kan Basıncı		20 (57.10)	14 (40.00)	1 (2.90)
L1-L4 T Skoru	-	27 (77.10)	7 (20.00)	1 (2.90)
Femur Boyun T Skoru	-	21 (60.00)	13 (37.10)	1 (2.90)
Total Femur T Skoru	-	27 (77.10)	7 (20.00)	-
HbA1C	-	14 (40.00)	16 (45.70)	5 (14.30)
İnsülin	-	12 (34.30)	23 (65.70)	-
HOMA-IR	-	10 (28.50)	22 (62.90)	3 (8.60)
Glukoz	-	15 (42.90)	20 (57.10)	-
Üre	-	18 (51.45)	17 (48.55)	-
Kreatinin	-	20 (57.20)	15 (42.80)	-
Albümin	-	15 (42.90)	20 (57.10)	-
Trigliserid	-	18 (51.45)	17 (48.55)	-
HDL	-	18 (51.45)	17 (48.55)	-
LDL	-	16 (45.70)	19 (54.30)	-
TSH	-	21 (60.00)	14 (40.00)	-
Vitamin D	-	23 (65.70)	12 (34.30)	-
Parathormon	-	-	35 (100.00)	-
Kalsiyum	-	-	35 (100.00)	-
Fosfor	-	31 (88.60)	4 (11.40)	-
Magnezyum	-	17 (48.55)	17 (48.55)	1 (2.90)
İdrar Kalsiyumu	-	-	35 (100.00)	-
ALP	-	7 (20.00)	27 (77.10)	1 (2.90)
CRP	-	19 (54.30)	16 (45.70)	-

Primer hiperparatiroid tanısı ile takipli hastaların ameliyat öncesi ve sonrası dönemlerde antropometrik ölçümleri ve vital bulgularının dağılımı Tablo 4’te gösterildi. Hastaların bel çevresi, kalça çevresi ve sistolik kan basıncı ölçümlerinde, postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla; 0.001; 0.002; 0.010). Fakat bel/kalça oranında ve VKİ’de preoperatif ve postoperatif dönemde anlamlı fark saptanmadı (p: 0.185; p: 0.883). Hastalardaki KIMK değerleri postoperatif dönemde azalmış olarak belirlendi (p < 0.001). VKİ, epikardiyal yağ doku kalınlığı ve diastolik kan basıncı ölçümleri preoperatif ve postoperatif dönemlerde istatistiksel olarak benzer bulundu (p > 0.05). Hastaların KIMK değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönemdeki dağılımı Şekil 2’de sunuldu.

Tablo 4: Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Hastalarda Antropometrik Ölçümlerin ve Vital Bulguların Dağılımı

Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif	Test İstatistiği	p
	Mean ± SS	Mean ± SS		
	Median (min-max)	Median (min-max)		
VKİ (kg/m ²)	30.41 ± 4.63 30.42 (22.60 - 43.28)	30.46 ± 4.68 29.76 (22.99-42.91)	0.149	0.883* *

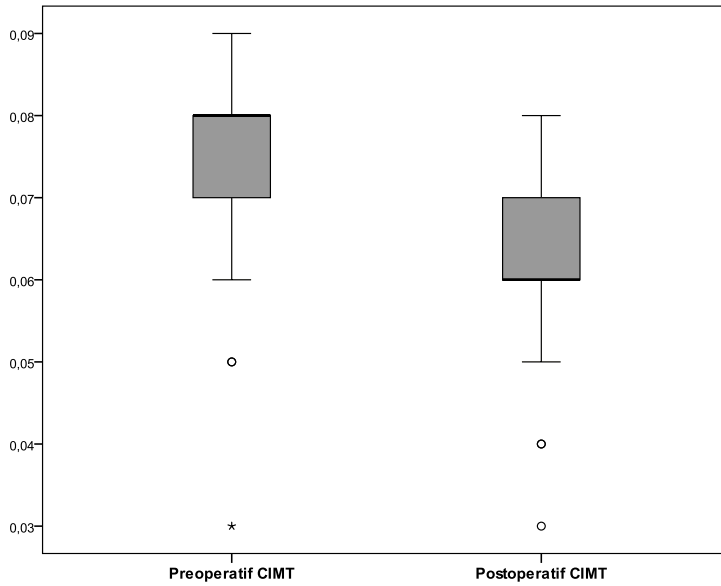
Bel Çevresi (cm)	93.51 ± 11.15 93.00 (73.00 – 119.00)	99.23 ± 11.24 99.00 (75.00 – 124.00)	3.616	0.001* *
Kalça Çevresi (cm)	110.37 ± 12.58 108.00 (93.00 – 146.00)	114.77 ± 10.56 114.00 (97.00 – 141.00)	3.113	0.002*
Bel /Kalça Oranı	0.84 ± 0.06 0.84 (0.73-0.98)	0.86 ± 0.05 0.85 (0.77-1.05)	1.352	0.185* *
KIMK (mm)	0.07 ± 0.01 0.06 (0.03-0.09)	0.06 ± 0.01 0.06 (0.06 - 0.08)	5.218	<0.001 *
Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı (cm)	0.36 ± 0.11 0.40 (0.05 - 0.50)	0.37 ± 0.12 0.30 (0.20 - 0.70)	0.256	0.798*
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	127.29 ± 18.4 125.00 (100.00 – 180.00)	138.57 ± 19.90 139.00 (98.00 – 178.00)	2.718	0.010* *
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	80.43 ± 14.42 80.00 (50.00 – 110.00)	85.11 ± 13.06 85.00 (64.00 – 121.00)	1.510	0.140* *

Mean ± Standart Sapma, Median (minimum-maximum)

KIMK: Karotis İntima Media Kalınlığı

*: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

** : Eşleştirilmiş Örneklerde T Testi



Şekil 2: Preoperatif ve Postoperatif Dönemlerde Ölçülen KIMK Değerinin Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların DEXA ölçümlerine ait sonuçların ameliyat öncesi ve sonrası dönemlerde dağılımı Tablo 5’te gösterildi. Hastaların L1-L4 T skoru, femur boyun T skoru ve total femur T skoru ölçümlerinde postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artma tespit edildi (p değerleri sırasıyla; <0.001; 0.034; 0.005). Hastaların L1-L4 T skoru, femur boyun T skoru ve total femur T skoru değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönemdeki dağılımı Şekil 3’te sunuldu.

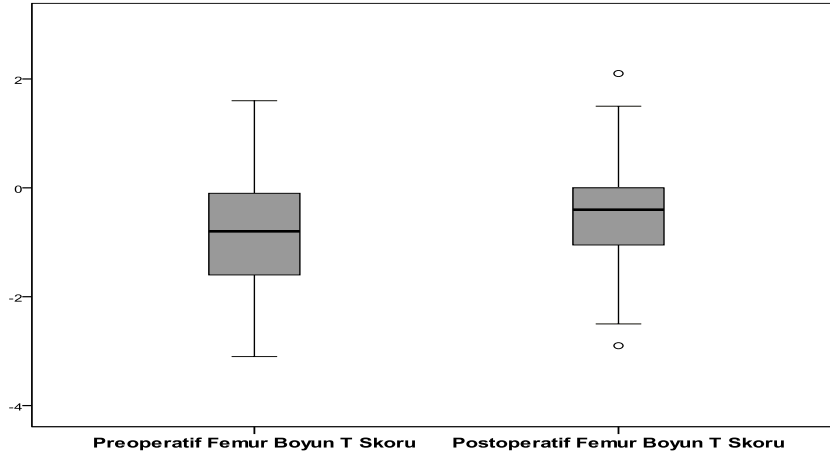
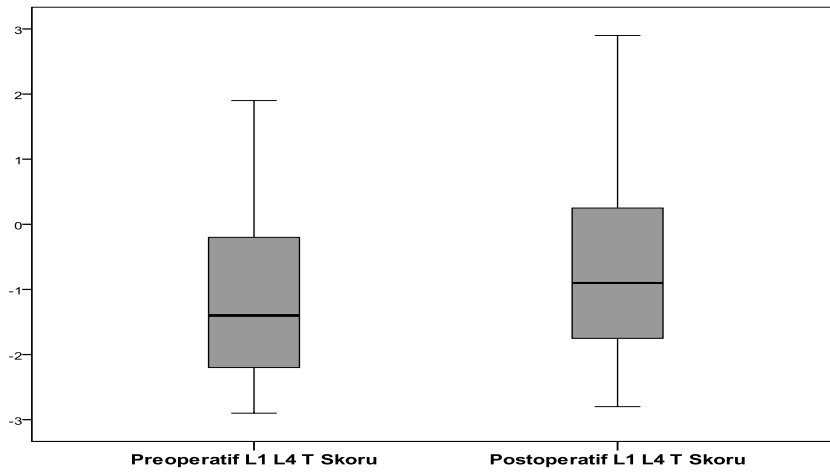
Tablo 5: Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Hastalarda DEXA Ölçümlerinin Dağılımı

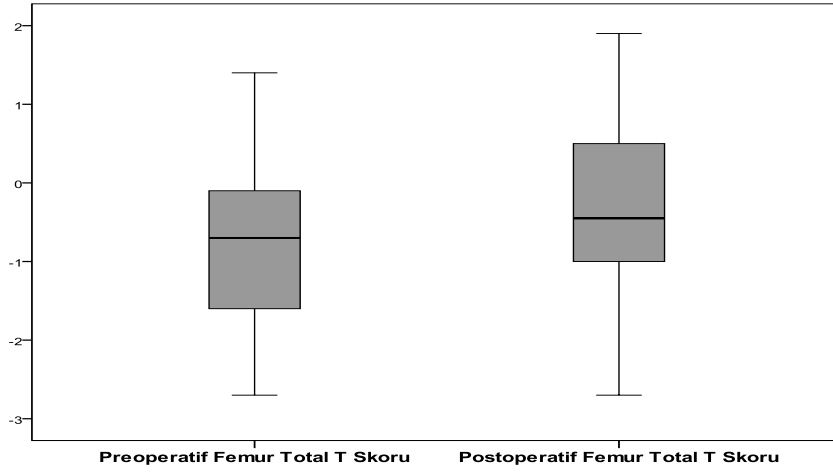
Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif	Test İstatistiği	p
	Mean ± SS Median (min-max)	Mean ± SS Median (min-max)		
L1-L4 T Skoru	-1.08 ± 1.37 -1.40 (-2.90 - 1.90)	-0.48 ± 1.49 -0.90 (-2.80 - 2.90)	3.646	<0.001*
Femur Boyun T Skoru	-0.86 ± 1.16 -0.80 (-3.10 - 1.60)	-0.54 ± 1.08 -0.40 (-2.90 - 2.10)	2.203	0.034**
Total Femur T Skoru	-0.68 ± 1.07 -0.70 (-2.70 - 1.40)	-0.30 ± 1.04 -0.40 (-2.70 - 1.90)	2.976	0.005**

Mean ± Standart Sapma, Median (minimum-maximum)

*: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

** : Eşleştirilmiş Örneklerde T Testi





Şekil 3: Preoperatif ve Postoperatif Dönemlerde Ölçülen L1-L4 T Skoru,Femur Boyun T Skoru ve Total Femur T Skoru Sonuçlarının Dağılımı

Preoperatif ve postoperatif dönemlerde ölçülen DEXA sonuçları değerlendirildi.Hastaların menopoz durumu,yaş ve cinsiyetleri göz önüne alındı.DEXA sonucuna göre preoperatif dönemde olgularda %28.60(n:10) normal,%51.40(n:18) osteopeni, %20(n:7) osteoporoz saptandı.Postoperatif dönem değerlendirildiğinde %54.30(n:19) normal,%40(n:14) osteopeni, %5.70(n:2) osteoporoz saptandı.Çalışmaya alınan hastalar preoperatif ve postoperatif dönemde bifosfanat tedavisi almamıştır.

Primer hiperparatroid tanısı ile takipli hastaların ameliyat öncesi ve sonrası dönemlerde laboratuvar kan parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 6’de gösterildi. İnsülin, HOMA-IR,parathormon,kalsiyum,idrar kalsiyumu ve Alkalen fosfataz (ALP) ölçümlerinde;postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalış,fosfor ölçümlerinde postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı (p değerleri sırasıyla;0.031; 0.029; <0.001; <0.001; <0.001; <0.001; <0.001). HbA1C, glukoz, üre,kreatin,total protein,albumin,trigliserit,yüksek dansiteli lipoprotein (HDL),düşük dansiteli lipoprotein (LDL),tiroid uyarıcı hormon (TSH),vitamin D,magnezyum ve C reaktif protein (CRP) ölçümleri preoperatif ve postoperatif dönemlerde istatistiksel olarak benzer bulundu (p>0.05).

Tablo 6 : Preoperatif ve Postoperatif Dönemde Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Değişkenler	Preoperatif	Postoperatif	Test İstatistiği	p
	Mean ± SS	Mean ± SS		
	Median (min-max)	Median (min-max)		
HbA1C (mmol/mol)	5.68 ± 0.34	5.66 ± 0.47	0.295	0.769**
	5.60 (4.70 - 6.40)	5.70 (4.70 - 7.10)		
İnsülin (mU/mL)	15.45 ± 9.95	12.55 ± 7.24	2.162	0.031*

	12.50 (2.00 – 48.01)	10.80 (3.38 - 36.40)		
HOMA-IR (%)	3.89 ± 2.81	3.03 ± 1.90	2.189	0.029*
	3.00 (0.40 - 13.50)	2.80 (0.50 - 9.40)		
Glukoz (mg/dL)	97.38 ± 11.73	96.16 ± 14.59	0.533	0.597**
	96.00 (76.00 – 120.00)	94.30 (54.30 - 125.10)		
Üre (mg/dL)	26.46 ± 8.14	26.94 ± 8.98	0.434	0.664*
	23.00 (15.00 – 45.00)	26.50 (14.90 - 54.20)		
Kreatinin (mg/dL)	0.67 ± 0.15	0.71 ± 0.10	1.499	0.134*
	0.70 (0.17 – 0.97)	0.73 (0.53 – 0.93)		
Albümin (g/dL)	45.84 ± 3.52	45.78 ± 2.32	0.418	0.676*
	46.20 (34.00 – 51.00)	46.00 (40.60 - 49.50)		
Trigliserid (mg/dL)	153.54 ± 71.67	175.77 ± 100.88	0.991	0.322*
	152.00 (55.00 - 383.80)	153.50 (48.40 – 527.00)		
HDL (mg/dL)	57.03 ± 29.02	52.67 ± 14.05	0.409	0.682*
	48.60 (27.50 – 195.00)	48.70 (35.10 - 93.10)		
LDL (mg/dL)	128.53 ± 35.15	123.29 ± 31.18	1.007	0.321**
	129.90 (45.90 – 199.00)	120.74 (40.70 - 179.58)		
TSH (mIU/L)	1.64 ± 0.89	2.41 ± 5.03	0.180	0.857*
	1.50 (0.10-3.59)	1.40 (0.01-30.90)		
Vitamin D (IU)	13.18 ± 6.49	17.19 ± 9.79	1.957	0.050*
	13.10 (3.00 - 30.70)	15.50 (6.15 - 53.20)		
Parathormon (pg/mL)	212.89 ± 133.46	42.04 ± 20.35	5.160	<0.001*
	179.00 (72.00 – 653.00)	35.30 (25.30 – 127.00)		
Kalsiyum (mg/dL)	11.32 ± 0.76	9.51 ± 0.32	5.160	<0.001*
	11.18 (10.50 - 14.10)	9.47 (8.79 - 10.15)		
Fosfor (mg/dL)	2.55 ± 0.54	3.42 ± 0.52	4.996	<0.001*
	2.46 (1.38 - 4.10)	3.48 (2.42 - 4.25)		
Magnezyum (mg/dL)	1.99 ± 0.18	1.98 ± 0.21	0.257	0.798*
	2.00 (1.65 - 2.45)	2.02 (1.18 - 2.49)		
İdrar Kalsiyumu (mg/kg)	392.01 ± 182.94	146.66 ± 97.73	5.159	<0.001*
	371.00 (143.00 – 900.00)	120.00 (19.50 - 351.92)		
ALP (IU/L)	110.63 ± 43.96	78.15 ± 25.30	4.326	<0.001*
	102.00 (43.00 – 229.00)	78.00 (35.00 – 145.00)		
CRP (mg/dL)	3.30 ± 3.92	3.41 ± 3.87	0.541	0.589*
	2.00 (0.16 – 18.00)	2.28 (0.18 - 18.81)		

Mean ± Standart Sapma, Median (minimum-maximum)

*:Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

** : Eşleştirilmiş Örneklerde T Testi

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein,**LDL:**Düşük Dansiteli Lipoprotein,**TSH:**Tiroid Uyarıcı Hormon,**ALP:**Alkalen Fosfataz,**CRP:**C Reaktif Protein.

Preoperatif dönemde hastalara ait VKİ,KIMK ile laboratuvar kan parametreleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi yapılarak değerlendirildi.

. VKİ ile CRP arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı korelasyon tespit edildi (r=0.421; p=0.012).KIMK ile HbA1C arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r=0.381;p=0.024).İnsülin ile vitamin D ve fosfor arasında negatif yönlü

zayıf düzeyde ilişki belirlendi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=-0.335$; $p=0.049$; $r=-0.351$; $p=0.039$).HOMA-IR ile vitamin D ve fosfor arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki belirlendi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=-0.390$; $p=0.049$; $r=-0.351$; $p=0.039$).Glukoz ile vitamin D arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon bulundu ($r=-0.475$; $p=0.004$). Kreatin ile vitamin D ve fosfor düzeyi arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki belirlendi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0.429$; $p=0.010$; $r=0.422$; $p=0.011$).Fosfor ile vitamin D ve CRP arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde,PTH ile negatif yönlü orta düzeyde korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0.361$; $p=0.033$; $r=0.362$; $p=0.033$; $r=-0.543$; $p=0.001$).

Postoperatif dönemde hastalara ait VKİ ve laboratuvar kan parametreleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi yapılarak değerlendirildi.VKİ ile insülin,HOMA-IR ve ALP düzeyleri arasında zayıf düzeyde CRP ile orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0.361$; $p=0.033$; $r=-0.387$; $p=0.022$; $r=0.379$; $p=0.025$; $r=0.459$; $p=0.006$).HbA1C ile fosfor ve CRP düzeyleri arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulundu (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0.344$; $p=0.043$; $r=0.372$; $p=0.028$).CRP ile insülin ve kalsiyum arasında pozitif yönde zayıf derecede,CRP ile HOMA-IR arasında pozitif yönde orta derecede,CRP ile ALP arasında pozitif yönde yüksek derecede anlamlı ilişki tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0.399$; $p=0.017$; $r=0.337$; $p=0.048$; $r=0.439$; $p=0.008$; $r=0.621$; $p<0.001$).Kreatinin ile vitamin D arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı ilişki bulundu ($r=0.538$; $p=0.001$).Fosfor ile idrar kalsiyum düzeyi arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı ilişki belirlendi ($r=-0.354$; $p=0.037$).ALP ile vitamin D düzeyi arasında negatif yönde zayıf derecede ilişki kaydedildi ($r=-0.338$; $p=0.047$).

Primer hiperparatoid tanısı olan hastalarda postoperatif dönem ve preoperatif dönemler arasındaki VKİ ve laboratuvar parametrelerinin değişkenli ilişkisi Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi.VKİ değişkeni ile glukoz değişkeni arasında pozitif yönlü,kalsiyum değişkeni ile negatif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki belirlendi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0.401$; $p=0.017$; $r=-0.420$; $p=0.012$).HbA1C değişkeni ile vitamin D değişkeni arasında negatif yönlü zayıf derecede ilişki bulundu ($r=-0.396$; $p=0.019$).PTH değişkeni ile insülin,HOMA-IR ve kalsiyum değişkenleri arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon belirlendi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0.490$; $p=0.003$; $r=0.441$; $p=0.008$; $r=0.565$; $p<0.001$).ALP ile kalsiyum değişkeni arasında pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon tespit edildi ($r=0.613$; $p<0.001$).

Postoperatif dönem ve preoperatif dönemler arasında PTH değişken düzeyi üzerine diğer parametrelerin postoperatif ve preoperatif farklarının etkisi lineer regresyon analizi ile incelendi ve Tablo 7’de sunuldu. Bu modeldeki değişkenler ile PTH farkının %54.7’si açıklanmaktadır ($p < 0.001$). PTH değişkeni üzerine VKİ değişkeninin anlamlı bir etkisi tespit edildi ($p = 0.013$). PTH değişkeninde 25.416 birimlik artış olduğunda BMI değişkeninde 1 birimlik artış söz konusudur. PTH değişkeni üzerine kalsiyum değişkeninin anlamlı bir etkisi tespit edildi ($p = 0.001$). PTH değişkeninde 110.059 birimlik artış olduğunda kalsiyum değişkeninde 1 birimlik artış söz konusudur.

Tablo 7: Regresyon Analizi Sonuçları

	B (%95 CI)	Beta	t	p	Zeta-order	Partial
Constant				0,235		
VKİ	25.416 (5,895-44,938)	0,383	2,676	0,013	0,069	0,465
KIMK	-5224,671 (-10717,57-268,232)	-0,294	-1,955	0,061	-0,245	-0,358
İnsülin	4,530 (-22,185-31,246)	0,398	0,349	0,730	0,260	0,068
HOMA-IR	-9,534 (-108,426-89,357)	-0,225	-0,198	0,844	0,259	-0,039
Kalsiyum	110,059 (50,50-169,368)	0,721	3,814	0,001	0,659	0,599
Fosfor	-1,921 (-68,196-64,354)	-0,008	-0,060	0,953	-0,157	-0,012
ALP	0,230 (-1,124-1,585)	0,061	0,349	0,730	0,422	0,068

B: Standartlaştırılmamış katsayı, Beta: Standartlaştırılmış katsayı

F=6.131, $p < 0.001$, Adj R²: 0.547, SE=87,505

Postoperatif dönem ve preoperatif dönemler arasında KIMK değişken düzeyi üzerine diğer parametrelerin postoperatif ve preoperatif farklarının etkisi lineer regresyon analizi ile incelendi ve herhangi bir ilişki tespit edilmedi olarak görüldü.

Tablo 8: Regresyon Analizi Sonuçları

	B (%95 CI)	Beta	t	p	Zeta-order	Partial
Constant				0,009		
İnsülin	0,001 (0,001-0,003)	1,976	1,803	0,082	-0,030	0,318
PTH	-1,766 (0,001-0,001)	-0,313	-1,951	0,061	-0,245	-0,341
HbA1C	0,006 (-0,002-0,015)	0,244	1,500	0,072	0,195	0,268
HOMA-IR	-0,004 (-0,010-0,001)	-1,791	-1,655	0,109	-0,067	-0,294

B: Standartlaştırılmamış katsayı, Beta: Standartlaştırılmış katsayı

F=2.684, $p = 0.041$, Adj R²: 0.198, SE=0,006

5.TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidizm,4 paratiroid bezinden en az birinin fazla paratiroid hormon salgılaması bunun sonucunda da serumda kalsiyum yükselmesine neden olan metabolik bir hastalıktır(1).Primer hiperparatiroidizm sıklıkla kadınlarda ve 50 yaş sonrasında görülmektedir(3).Bizim çalışmamıza dahil olan hasta grubunun 32'si (%91.40) kadın, 3'ü(%8.50) erkekti.Çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalaması 52,03 yıldır.Çalışmada ortaya çıkan bulgular literatür ile uyumludur.

PHPT esas tedavisi cerrahidir.Operasyon öncesi lokalizasyon ve cerrahi tekniğini belirlemek için görüntüleme teknikleri kullanılır(136).Misgar ve ark. tarafından yapılan çalışma paratiroid adenom lokalizasyonu olarak en sık sağ alt (%40) olarak gösterilmiştir(137).Bizim çalışmamızda da hem sintigrafik hem ultrasonografik görüntülemeye göre yerleşim yeri en sık sağ alt (n:13;%37.20) olarak bulundu.

Paratiroidektomi sonrası laboratuvar bulgularında düzelme olduğu gösterilmiştir.Nakaoka ve arkadaşlarının 44 hasta üzerinde yaptığı çalışmada operasyon öncesi ve sonrasında bakılan laboratuvar değerleri ve kemik mineral yoğunluğunu karşılaştırmıştır.Bu çalışmaya göre bakılan ortalama serum kalsiyum değeri operasyon öncesi 11.4 ± 0.15 mg/dl değerindeyken operasyon sonrası ise $9.0\pm 0,05$ mg/dl değerinde olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$).Ortalama fosfor değeri operasyon öncesi 2.1 ± 0.1 mg/dl operasyon sonrası ise 3.4 ± 0.1 mg/dl olarak ölçülmüştür.PTH'nun operasyon öncesi ve sonrası ortalama değerleri sırası ile 213 ± 30 pg/ml ve 41 ± 5 pg/ml'dir.Operasyon sonrası bakılan fosfor değerinde artma ,paratiroid hormon değerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$)(138).

Bizim çalışmamızda ise operasyon öncesi ortalama kalsiyum değeri 11.32 ± 0.76 mg/dl iken operasyon sonrası 9.51 ± 0.32 mg/dl ölçülmüştür.PTH'nun ortalama değeri operasyon öncesi 212 ± 133.46 pg/ml iken operasyon sonrası 42.04 ± 20.35 pg/ml değerindedir.Hem PTH hem kalsiyum değerindeki düşmeler istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.001$).Ortalama operasyon öncesi fosfor değeri 2.55 ± 0.54 mg/dl iken operasyon sonrası 3.42 ± 0.52 mg/dl değerindedir.Fosfor değerinde artma istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.001$).Çalışmamızda operasyon sonrası laboratuvar değerlerindeki düzelme literatür ile paralellik göstermiştir.Ayrıca çalışmamız cerrahi tedavinin etkinliğini desteklemiştir.

PTH'nu hem kemik yapımı hem de kemik yıkımı üzerine etki gösterir.PHPT'de olduğu gibi PTH'nun sürekli yüksek kalması kemikler üzerinde rezorpsiyonu baskın kılar(139).Bu durum kemik mineral yoğunluğunun kaybına yol açar ve osteopeni,osteoporozu neden olur(140).PTX sonrası ise kemik mineral yoğunluğunda artma saptanır(139).Shuai Lu ve ark.(140) yaptığı çalışmada paratiroidektomi öncesi lomber omurga T skoru -3.42 ± 1.48 , total kalça T skoru -3.39 ± 1.12 olarak ölçülmüştür.Bu T skoru ölçümleri < -2.5 altında olup ciddi kemik kaybını gösterir.Postoperatif 6 aylık, 1 ve 2 yıllık takiplerde ölçülen L1-L4'ün ortalama KMY,T skoru ve Z skorunda anlamlı artış gösterildi(tümü $p < 0.05$).Total kalça'nın KMY,T skoru ve Z skorunun postoperatif 6.ay(tümü $p < 0.001$),1 yıl(tümü $p < 0.01$) ve 2 yıllık (tümü $p < 0.05$) dönemlerinde bakılan ölçümlerinin kademeli olarak arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.Nakaoka ve ark.44 hasta üzerinde yaptığı çalışmada paratiroidektomiden 1 yıl sonra kemik dansitometri ölçümü yapılmış olup kemik mineral yoğunluğunun %12'lik bir artış saptandığı görülmüştür(138).Yapılan diğer bir çalışmada ise kemik mineral yoğunluğunda artışın en çok ilk 3 aylık süre içinde olduğu görülmüştür(141). Tarafımızca yapılan çalışmada paratiroidektomi sonrası bakılan L1-L4,femur boyun ve total femur T skor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır($p < 0.001$; $p:0.034$; $p:0.005$).

Bu çalışmada,paratiroid adenomu saptanan hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası kardiyovasküler hastalık belirteç parametrelerinden olan karotis intima media kalınlık ve epikardiyal yağ doku kalınlık ölçümlerine de bakılmıştır.

KVH gelişimi için dislipidemi,hipertansiyon,obezite,diyabet gibi geleneksel risk faktörleri ile PHPT arasında ilişki yakınlığı mevcuttur(142).Visceral yağ depolanması da kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür(143).Kalbin visseral yağ dokusu olarak kabul gören doku,epikardiyal yağ dokusudur ve kardiyovasküler hastalıkların tespit edilip tedavi edilmesinde visseral yağ miktarının belirlenmesi önemlidir(144).Aşık ve ark. yaptığı çalışmada PHPT'li hastalarda EYT'nin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir(145) Kızılgül ve ark. tarafından yapılan 34 PHPT hastası ve 28 kontrol grubunu içeren çalışmada paratiroidektomi sonrası epikardiyal yağ dokusunun azaldığı gösterilmiştir($p:0,031$).Fakat epikardiyal yağ dokusunda azalma ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında korelasyon saptanmamıştır(146).Eroğlu ve ark.yaptığı çalışmada 27 hastanın paratiroidektomiden 1 yıl sonra bakılan epikardiyal yağ doku düzeyinin operasyon öncesine göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir(147).Bizim çalışmamızda ise cerrahi sonrası epikardiyal yağ dokusu

düzeyinde cerrahi öncesi epikardiyal yağ doku düzeyine göre azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p:0.798).Çalışmamızda paratiroidektomi sonrası epikardiyal yağ doku kalınlığında anlamlı fark olmamasının sebebi postoperatif dönemde bakılan LDL seviyesinde preoperatif LDL seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olmaması sebep olmuş olabilir.

Hafif PHPT hastalarında subklinik kardiyovasküler hastalıkların oluşabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.Çalışmalar hafif PHPT hastalarında subklinik karotis vasküler değişkenlik olduğunu ve PHPT hastalarının normal popülasyona göre KIMK'da ve plak kalınlığında artma olduğunu saptamıştır (148).KIMK'da artma aterosklerozun erken ve subklinik göstergesi olup klinik olarak kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir(149).Kuoppio, İskemik Kalp Hastalığı çalışmasının öncülük ettiği ve yapılan çalışmalarla desteklendiği gibi KIMK'nın oluşabilecek KVH riskinin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermiştir(150).Kuoppio,KIMK'nın her 0,1 mm'lik artması ile miyokard enfarktüsü riskinin %11 arttığını göstermiştir(151).Nuzzo ve ark. yaptığı 20 PHPT hastası ve 20 kontrol grubunun dahil olduğu çalışmada PHPT hastalarında KIMK seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksektir(152).Markus Koch ve ark. tarafından 19 PHPT hastası ve 20 kontrol grubunun oluşturduğu çalışmada bakılan parametrelerden biri de KIMK olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.Aynı zamanda paratiroidektomi sonrasında KIMK düzeylerinde değişim olmadığı görülmüştür(153).MD.Walker ve ark. tarafından 44 PHPT'li hastanın postoperatif 1. ve 2. yılında bakılan çalışma KIMK düzeyi,karotis plak ve sertlik ölçümünü içermektedir.PTX 'den 2 yıl sonraki değerlerde karotis sertliğinin normal aralığa yaklaştığı,artmış olan KIMK düzeylerinde azalma olmadığı görülmüştür(148).Cansu ve ark.yaptığı prospektif çalışmada normokalsemik PHPT hastalarının operasyon öncesi ve operasyondan 6 ay sonra bakılan ateroskleroz parametrelerinden biri olan KIMK düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.Aynı çalışma da hiperkalsemik PHPT hastalarında ise postoperatif dönemde bakılan KIMK düzeylerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir(154). Başka bir çalışma prospektif incelenmiş olup 53 PHPT ve 46 kontrol grubu dahil edilmiş olup cerrahi sonrası KIMK düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir(155).Bizim çalışmamızda literatüre uyumlu bir şekilde paratiroidektomi sonrası KIMK düzeyinde preoperatif değere göre daha düşük saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p<0.001).Fakat çalışmamız da postoperatif dönemde bakılan epikardiyal yağ doku,KIMK ve laboratuvar parametre değişkenleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

Bu çalışmada,PHPT hastalarında paratiroidektomi sonrası KIMK düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.Preoperatif dönemde KIMK düzeylerinde yükseklik saptanması ile PHPT hastalarında KVH açısından bilgilendirme ve erken teşhis açısından takibe alınması gerektiği,postoperatif dönemde KIMK düzeylerinde azalma olması ile KVH gelişiminde gerileme olduğunu düşünmekteyiz.

Primer hiperparatiroid hastalarında hipertansiyon sıklığında artış gösterilmesi çelişkili bir durumdur(156).Heyliger ve ark.yaptığı retrospektif çalışmada PHPT ve hipertansiyon olan 147 hasta ve bu hastaların paratiroidektomi sonrası sistolik ve diyastolik tansiyonlarında yaklaşık 10 mm/Hg aşan azalma tespit edildi(157).Tersine ,prospektif yapılan 18 ve 21 hastayı içeren iki çalışmada paratiroid cerrahisi sonrası hipertansiyonda azalma saptanmadı(158,159).PHPT ve hipertansiyonu olan Nilson ve ark.(158) 20 hasta ve Stefanelli ve ark. (160) 38 hastayı değerlendirdiği retrospektif iki çalışmada paratiroidektomiden sonra 49-51 aylık süre sonunda sistolik ve diyastolik kan basınçlarında azalma bulunmadı.Bollerslev ve ark. tarafından yapılan çalışmada paratiroidektomi olan 99 hasta ile 2 yıl boyunca antihipertansif tedavi alan bir grup hasta ile karşılaştırılmıştır ve çalışmada kan basıncında değişiklik görülmemiştir(161).Birkaç çalışma da kan basıncı cevabının kişiden kişiye değişkenlik gösterdiği ve bu cevaba hiperparatiroid süresinde etkili olduğu gösterilmiştir(162,163).Bizim çalışmamızda postoperatif sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı artış(p:0.010),diyastolik kan basıncında ise preoperatif dönem ile istatistiksel olarak benzer(p:0.140) sonuç elde edildi. Çalışmamızdaki bu sonucun postoperatif dönem uzunluğundan,hastaların ortalama yaşından,primer hipertansiyon varlığından ve çalışmadaki VKİ'nin preoperatif ve postoperatif dönemdeki değerlerinin istatistiksel olarak benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Semptomatik PHPT'in glukoz intoleransı,obezite ,insülin direnci ile ilgili ilişkili olduğu veriler mevcuttur(164).Yapılan çalışmalarda paratiroidektominin glukoz düzeyinin iyiye(165) veya kötüye gitme(166),aynı kalma(167) üzerine etkisi ile ilgili sonuçları vardır.Randomize kontrollü bir çalışma 116 hafif PHPT hastasının paratiroidektomi öncesi ve operasyondan sonra 2 yıllık bir takip süresinin sonunda gruplar arasında VKİ ve glukoz arasında anlamlı bir fark bulmamıştır(168).Bizim çalışmamızda da VKİ'de ve glukoz düzeylerinde preoperatif değerler ile postoperatif değerler arasında anlamlı bir fark yoktur(p:0.883;p:0.597).Bu bulgular literatür ile uyumludur.

PHPT'de kalsiyum seviyelerindeki artma insülin direncinin oluşması ve insülin duyarlılığında azalma ile sonuçlanır.Ayrıca parathormonun lipolizi baskılaması kilo alımına ve insülin direncinde artışa neden olur (169).Procopio ve ark. yaptığı çalışma da HOMA-IR düzeylerinin 68 PHPT hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ve kalsiyum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(170).150 PHPT hastasında paratiroid cerrahi sonrasında 12 aylık takip sürecinde HOMA-IR ve glukoz düzeylerinde anlamlı azalma olduğu randomize çift kör çalışmada gösterilmiştir(171).Bizim çalışmamızda postoperatif dönemde HOMA-IR ve insülin düzeylerinde anlamlı azalma saptandı(p:0.029;p:0.031).Bununla birlikte HOMA-IR ve PTH arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon belirlendi(r:0.441;p:0.008).

6.SONUÇLAR

- Bizim çalışmamızda bakılan operasyon öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinden kalsiyum, fosfor, parathormon ve idrar kalsiyum değerlerinde anlamlı fark saptandı.DEXA ile bakılan L1-L4 ve Femur T skorlarında postoperatif dönemde literatüre uygun şekilde istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı. Preoperatif ve postoperatif dönemlerde bakılan VKİ arasında benzerlik saptandı. Çalışmamızda literatüre uygun şekilde postoperatif HOMA-IR düzeylerinde anlamlı azalma saptandı.Kardiyovasküler belirteçlerinden biri olan epikardiyal yağ dokunun operasyon öncesi ve sonrası değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.PTX sonrası ateroskleroz göstergelerinden biri olan KIMK değerinde anlamlı azalma olduğu görüldü.PTH değişkeni ile KIMK ve epikardiyal yağ doku arasında korelasyon saptanmadı.Bu çalışma ile KIMK düzeylerinin preoperatif dönemde yüksek ve cerrahi sonrası bu düzeylerde azalmanın olması , KVH gelişimini ve progresyonunu engellemek için primer hiperparatiroidizm'in kardiyovasküler hastalıklar açısından yakın takip ve tedavi altına alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynologia Polska*. 2020;71(3):260-70.
2. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*. 2016;32(1):58.
3. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(1):1-19.
4. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(2):417-32, x.
5. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16033.
6. Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas*. 2011;70(3):246-55.
7. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2008;31(10):925-31.
8. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2009;32(4):317-21.
9. Yavari M, Feizi A, Haghghatdoost F, Ghaffari A, Rezvanian H. The influence of parathyroidectomy on cardiometabolic risk factors in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021;72(1):72-85.
10. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2008;5(5):280-8.
11. Tada H, Nakagawa T, Okada H, Nakahashi T, Mori M, Sakata K, et al. Clinical Impact of Carotid Plaque Score rather than Carotid Intima-Media Thickness on Recurrence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2020;27(1):38-46.
12. Konwerski M, Gąsecka A, Opolski G, Grabowski M, Mazurek T. Role of Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Diseases: A Review. *Biology*. 2022;11(3).
13. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Comprehensive Physiology*. 2011;6(2):561-601.
14. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney international*. 1991;40(6):1177-89.
15. Guyton AC, Hall JE. *Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji: Güneş Tıp Kitabevleri*; 2017.
16. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol*. 2016;6(2):561-601.
17. Sirajudeen S, Shah I, Al Menhali A. A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: With Current Evidence on the Gastric Tissues. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(15).
18. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(6):1853-78.
19. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10116):168-78.
20. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's archives of surgery*. 2015;400(8):887-905.
21. Attie JN, Bock G, Auguste LJ. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty-three cases. *Surgery*. 1990;108(6):1014-9; discussion 9-20.

22. Agirre L, de la Quintana A, Martínez G, Arana A, Servide MJ, Larrea J. Surgical results and the location of pathological glands in the treatment of primary sporadic hyperparathyroidism with negative preoperative (99m)Tc-sestamibi scintigraphy. *Cirugia espanola*. 2020.
23. Nudelman IL, Deutsch AA, Reiss R. Primary hyperparathyroidism due to mediastinal parathyroid adenoma. *International surgery*. 1987;72(2):104-8.
24. Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery? *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):141-4.
25. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): not only inherited endocrine tumors. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2009;11(12):825-35.
26. Fingeret AL. Contemporary Evaluation and Management of Parathyroid Carcinoma. *JCO oncology practice*. 2021;17(1):17-21.
27. Pokhrel B, Leslie SW, Levine SN. Primary Hyperparathyroidism. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

28. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ, 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015;73:1-7.
29. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):1122-9.
30. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nature reviews Endocrinology*. 2018;14(2):115-25.
31. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2013;16(1):14-21.
32. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *The New England journal of medicine*. 1999;341(17):1249-55.
33. Yu N, Leese GP, Smith D, Donnan PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2011;104(6):513-21.
34. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3462-70.
35. Assadipour Y, Zhou H, Kuo EJ, Haigh PI, Adams AL, Yeh MW. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery*. 2019;165(1):99-104.
36. Díaz-Soto G, Julián MT, Puig-Domingo M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a newly emerging disease needing therapeutic intervention. *Hormones (Athens, Greece)*. 2012;11(4):390-6.
37. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2013;16(1):33-9.
38. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *The New England journal of medicine*. 1966;274(21):1174-82.
39. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *Journal of the American Medical Association*. 1934;102(16):1276-87.
40. Harrison BJ, Wheeler MH. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *World journal of surgery*. 1991;15(6):724-9.

41. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(6):2036-40.
42. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *Journal of internal medicine*. 2005;257(1):6-17.
43. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism--a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2013;57(6):406-24.
44. Cordellat IM. Hyperparathyroidism: primary or secondary disease? *Reumatologia clinica*. 2012;8(5):287-91.
45. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002;17 Suppl 2:N87-94.
46. Sala TD, Mureşan S, Roman R, Lazăr A, Ion R, Paşcanu I. Hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism: report of two cases. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2019;5(1):34-9.
47. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2014;58(5):553-61.
48. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(10):3561-9.
49. Calvi LM, Sims NA, Hunzelman JL, Knight MC, Giovannetti A, Saxton JM, et al. Activated parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in osteoblastic cells differentially affects cortical and trabecular bone. *The Journal of clinical investigation*. 2001;107(3):277-86.
50. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulusal cerrahi dergisi*. 2016;32(1):58-66.
51. Bandeira F, Griz L, Caldas G, Bandeira C, Freese E. From mild to severe primary hyperparathyroidism: The Brazilian experience. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2006;50(4):657-63.
52. al Zahrani A, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9060):1233-8.
53. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(8):2377-85.
54. Walker MD, Dempster DW, McMahon DJ, Udesky J, Shane E, Bilezikian JP, et al. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):1501-7.
55. Walker MD, Nickolas T, Kepley A, Lee JA, Zhang C, McMahon DJ, et al. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(5):1885-92.
56. Kim SM, Shu AD, Long J, Montez-Rath ME, Leonard MB, Norton JA, et al. Declining rates of inpatient parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in the US. *PLoS one*. 2016;11(8):e0161192.
57. Ogino K, Burkhoff D, Bilezikian JP. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology*. 1995;136(7):3024-30.
58. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(10):3849-56.

59. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Annals of surgery*. 2005;242(5):642-50.
60. Walker MD, Silverberg SJ. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: improves "bones" but not "psychic moans". *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(5):1613-5.
61. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist DeBaakey cardiovascular journal*. 2017;13(2):49-54.
62. Fujii H. Association between Parathyroid Hormone and Cardiovascular Disease. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2018;22(3):236-41.
63. Surawicz B. Role of electrolytes in etiology and management of cardiac arrhythmias. *Progress in cardiovascular diseases*. 1966;8(4):364-86.
64. Fisher SB, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland surgery*. 2020;9(1):142-9.
65. Verheyen ND, Kienreich K, Gaksch M, van Ballegooijen AJ, Grübler MR, Hartaigh B, et al. Plasma Parathyroid Hormone Is Independently Related to Nocturnal Blood Pressure in Hypertensive Patients: The Styrian Hypertension Study. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2016;18(6):543-50.
66. Han D, Trooskin S, Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2012;35(6):548-52.
67. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease - a review. *European heart journal*. 2004;25(20):1776-87.
68. Kiernan TJ, O'Flynn AM, McDermott JH, Kearney P. Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system. *International journal of cardiology*. 2006;113(3):E89-92.
69. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of epidemiology*. 2000;151(5):478-87.
70. Nuzzo V, Tauchmanovà L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi MR, Fontana D, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *European journal of endocrinology*. 2002;147(4):453-9.
71. Barletta G, De Feo ML, Del Bene R, Lazzeri C, Vecchiarino S, La Villa G, et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(5):1815-21.
72. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery*. 1999;126(6):1049-55.
73. Lumachi F, Ermani M, Frego M, Pilon F, Filosa T, Di Cristofaro L, et al. Intima-media thickness measurement of the carotid artery in patients with primary hyperparathyroidism. A prospective case-control study and long-term follow-up. *In vivo (Athens, Greece)*. 2006;20(6b):887-90.
74. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *Journal of internal medicine*. 1994;236(5):575-80.
75. Gopinath P, Sadler GP, Mihai R. Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's archives of surgery*. 2010;395:941-6.
76. Islam AK. Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2021;12:20406223211015965.

77. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(2):115-25.
78. Walker MD, Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.; 2000.

79. Vieth R, Bayley TA, Walfish PG, Rosen IB, Pollard A. Relevance of vitamin D metabolite concentrations in supporting the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1991;110(6):1043-6; discussion 6-7.
80. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6316-22.
81. Piketty ML, Prie D, Sedel F, Bernard D, Hercend C, Chanson P, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2017;55(6):817-25.
82. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e1013.
83. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2011;17 Suppl 1:13-7.
84. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(11):3993-4004.
85. Gawrychowski J, Buła G. Imaging diagnostics for primary hyperparathyroidism. *Endokrynologia Polska*. 2013;64(5):404-8.
86. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):902-12.
87. Sosa JA. Textbook of endocrine surgery. *Annals of surgery*. 2006;244(2):322.
88. Walsh J, Gittoes N, Selby P. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine connections*. 2016;5(5):G9-g11.
89. Mizamtsidi M, Nastos C, Mastorakos G, Dina R, Vassiliou I, Gazouli M, et al. Diagnosis, management, histology and genetics of sporadic primary hyperparathyroidism: old knowledge with new tricks. *Endocrine connections*. 2018;7(2):R56-r68.
90. Denizot A, Grino M, Oliver C. Surgical management of primary hyperparathyroidism in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(9):1759-63.
91. Kulak CA, Bandeira C, Voss D, Sobieszczyk SM, Silverberg SJ, Bandeira F, et al. Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in osteitis fibrosa cystica. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(3):732-5.
92. Gopinath P, Mihai R. Hyperparathyroidism. *Surgery (Oxford)*. 2011;29(9):451-8.
93. Kelly KJ, Chen H, Sippel RS. Primary hyperparathyroidism. *Cancer treatment and research*. 2010;153:87-103.
94. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(10):3595-606.
95. Gopinath P, Sadler GP, Mihai R. Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's archives of surgery*. 2010;395(7):941-6.
96. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *The American journal of medicine*. 1988;84(4):654-60.

97. Crowley RK, Gittoes NJ. When would I use medical therapies for the treatment of primary hyperparathyroidism? *Clinical endocrinology*. 2013;79(6):770-3.
98. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(8).
99. O'Connell RL, Afors K, Thomas MH. Re-explorative parathyroid surgery for persistent and recurrent primary hyperparathyroidism. *WJOES*. 2011;3:107-11.
100. Schneider DF, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Is minimally invasive parathyroidectomy associated with greater recurrence compared to bilateral exploration? Analysis of more than 1,000 cases. *Surgery*. 2012;152(6):1008-15.
101. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Annals of surgery*. 2014;259(3):563-8.
102. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
103. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Medical hypotheses*. 2003;61(5-6):535-42.
104. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, Avila-Burgos L, et al. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud publica de Mexico*. 2010;52 Suppl 1:S11-8.
105. Raisz LG, Kream BE. Regulation of bone formation. *The New England journal of medicine*. 1983;309(1):29-35.
106. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney & blood pressure research*. 2003;26(1):27-33.
107. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, 3rd. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *European journal of endocrinology*. 2008;159(1):41-8.
108. Reis JP, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes care*. 2007;30(6):1549-55.
109. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes care*. 2010;33(2):344-7.
110. Kim J. Association between serum vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome in middle-aged and older Korean adults. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(4):425-30.
111. Hjelmessaeth J, Hofsvø D, Aasheim ET, Jenssen T, Moan J, Hager H, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovascular diabetology*. 2009;8:7.
112. Hagström E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *European journal of endocrinology*. 2006;155(1):33-9.
113. Ahlström T, Hagström E, Larsson A, Rudberg C, Lind L, Hellman P. Correlation between plasma calcium, parathyroid hormone (PTH) and the metabolic syndrome (MetS) in a community-based cohort of men and women. *Clinical endocrinology*. 2009;71(5):673-8.
114. Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J. Population based study on serum ionised calcium, serum parathyroid hormone, and blood pressure. The Tromsø study. *European journal of endocrinology*. 1999;141(4):350-7.
115. Farahnak P, Lärfars G, Sten-Linder M, Nilsson IL. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):2112-8.

116. Procopio M, Barale M, Bertaina S, Sigrist S, Mazzetti R, Loiacono M, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine*. 2014;47(2):581-9.
117. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Cesario F, Magro G, Pellegrino M, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2012;35(9):841-6.
118. Kumar A, Cannon CP, editors. *Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I*. Mayo Clinic Proceedings; 2009: Elsevier.
119. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
120. Lind L, Jacobsson S, Palmer M, Lithell H, Wengle B, Ljunghall S. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a 15-year follow-up of operated and unoperated cases. *Journal of internal medicine*. 1991;230(1):29-35.
121. Hagström E, Michaëlsson K, Melhus H, Hansen T, Ahlström H, Johansson L, et al. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(7):1567-73.
122. Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, Jacquier A, Dutour A. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? *Compr Physiol*. 2017;7(3):1051-82.
123. Ansari MA, Mohebati M, Poursadegh F, Foroughian M, Shamloo AS. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *Electronic physician*. 2018;10(9):7249-58.
124. Schejbal V. [Epicardial fatty tissue of the right ventricle--morphology, morphometry and functional significance]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1989;43(9):490-9.
125. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2004;13(6):313-6.
126. Ghaderi F, Eshraghi A, Shamloo AS, Mousavi S. Association of Epicardial and Pericardial Fat Thickness with Coronary Artery Disease. *Electronic physician*. 2016;8(9):2982-9.
127. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2014;4(6):416-29.
128. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008;94(3):e7.
129. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(4):536-9.
130. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(4):887-92.
131. Yun KH, Rhee SJ, Yoo NJ, Oh SK, Kim NH, Jeong JW, et al. Relationship between the Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Thickness and Serum Adiponectin in Patients with Angina. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2009;17(4):121-6.
132. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(3):211-7.
133. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic role of carotid intima-media thickness for coronary artery disease: a meta-analysis. *BioMed Research International*. 2020;2020.

134. Bots ML, Evans GW, Tegeler CH, Meijer R. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials. *Chinese medical journal*. 2016;129(2):215-26.
135. Walker MD, Cong E, Kepley A, Di Tullio MR, Rundek T, Homma S, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(2):671-80.
136. Kaur P, Gattani R, Singhal AA, Sarin D, Arora SK, Mithal A. Impact of preoperative imaging on surgical approach for primary hyperparathyroidism: Data from single institution in India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016;20(5):625.
137. Misgar RA, Dar PM, Masoodi SR, Ahmad M, Wani KA, Wani AI, et al. Clinical and laboratory profile of primary hyperparathyroidism in Kashmir Valley: A single-center experience. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2016;20(5):696.
138. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(5):1901-7.
139. Jones AR, Simons K, Harvey S, Grill V. Bone Mineral Density Compared to Trabecular Bone Score in Primary Hyperparathyroidism. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(2).
140. Lu S, Gong M, Zha Y, Cui A, Chen C, Yang H, et al. Changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with moderate to severe primary hyperparathyroidism. *The Journal of international medical research*. 2020;48(10):300060520964698.
141. Abe Y, Ejima E, Fujiyama K, Kiriya T, Ide A, Sera N, et al. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism induces positive uncoupling and increases bone mineral density in cancellous bones. *Clinical endocrinology*. 2000;52(2):203-9.
142. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2009;32:317-21.
143. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937-52.
144. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Current drug targets Cardiovascular & haematological disorders*. 2005;5(4):345-53.
145. Asik M, Sahin S, Temiz A, Ozkaya M, Ozkul F, Sen H, et al. Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2014;20(1):26-32.
146. Kızılgül M, Çalışkan M, Beysel S, Özbek M, Çakal E. Effect of parathyroidectomy on epicardial fat thickness as a cardiovascular risk factor in patients with primary hyperparathyroidism. *Turkish journal of medical sciences*. 2019;49(4):1165-9.
147. Eroglu M, Ozkul F, Erbag G, Temiz A, Altun B, Arik K, et al. EVALUATION OF EPICARDIAL FAT TISSUE THICKNESS AND CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AFTER PARATHYROIDECTOMY. *ACTA MEDICA MEDITERRANEA*. 2017;33(1).
148. Walker MD, Rundek T, Homma S, DiTullio M, Iwata S, Lee JA, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *European journal of endocrinology*. 2012;167(2):277-85.
149. Walker M, Fleischer J, Rundek T, McMahon D, Homma S, Sacco R, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(10):3849-56.
150. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovascular imaging*. 2014;7(10):1025-38.
151. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*. 1991;11(5):1245-9.

152. Nuzzo V, Tauchmanova L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi M, Fontana D, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *European journal of endocrinology*. 2002;147(4):453-9.
153. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Gabriels G, Rahn KH, et al. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovascular research*. 2000;47(4):813-8.
154. Cansu GB, Yılmaz N, Özdem S, Balcı MK, Süleymanlar G, Arıcı C, et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness. *Clinical endocrinology*. 2016;84(1):39-47.
155. Tuna MM, Doğan BA, Arduç A, İmga NN, Tütüncü Y, Berker D, et al. Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Clinical endocrinology*. 2015;83(6):951-6.
156. Schiffli H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? *International journal of endocrinology*. 2011;2011:974647.
157. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009;146(6):1042-7.
158. Nilsson I-L, Åberg J, Rastad J, Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005;137(6):632-8.
159. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clinical endocrinology*. 1999;50(3):321-8.
160. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(1):106-12.
161. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström Jr, Lundgren E, Tørring O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(5):1687-92.
162. Fliser D, Franek E, Fode P, Stefanski A, Schmitt CP, Lyons M, et al. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997;12(5):933-8.
163. Çağlar A, Karahan İ, DURMAZ ŞA. Normokalsemik hiperparatiroidiye farklı bakış: Kardiyak sorunların gözden geçirilmesi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*.10(1):104-9.
164. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1525-30.
165. Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *Journal of internal medicine*. 1998;244(3):241-9.
166. Ljunghall S, Palmer M, Åkerström G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *European journal of clinical investigation*. 1983;13(5):373-7.
167. Ishay A, Herer P, Luboshitzky R. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2011;17(4):584-90.
168. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenström Jr, Baranowski M, Franco C, et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(7):2255-61.

169. Chiu KC, Chuang L-M, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2000;49(11):1501-5.

170. Procopio M, Barale M, Bertaina S, Sigrist S, Mazzetti R, Loiacono M, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine*. 2014;47:581-9.

171. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, Sääf M, Ekip A, Granath F, et al. 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*. 2013;169(6):795-804.