

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Primer Hiperparatiroidinin Farklı Formlarında Glukoz, Lipid Metabolizması ve
Osteokalsin, Lipokalin-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Dr. Sezen GENÇ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç.Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM

İSTANBUL

2019

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Primer Hiperparatiroidinin Farklı Formlarında Glukoz, Lipid Metabolizması ve
Osteokalsin, Lipokalin-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Dr. Sezen GENÇ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç.Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM

İSTANBUL

2019

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2019-33441

ÖNSÖZ

6 yıllık tıp eğitiminden sonra uzmanlık eğitimim için geldiğim İstanbul Üniversitesi'nde kendimi her zaman evimde gibi hissettim. Başladığım ilk günden itibaren işimi severek, özveriyle, tutkuyla ve umutla yapmam yönünde teşvik edildim. Çok şey öğrendim. Bu uzun yolda, özellikle de tezimi yaptığım süreçte desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yol gösteren, her sorunuma anında çözüm bulan, tez danışmanım, değerli ve sevgili hocam Doç. Dr. Ayşe Kubat Üzümlü'ne, laboratuvar aşamasında bize büyük destek sunan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Beyhan Ömer'e, hastaların ameliyatları sırasında bize yardımcı olan Doç. Dr. Nihat Aksakal ve Genel Cerrahi E servisi çalışanlarına, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki bütün değerli hocalarıma, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hiçbir zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen aileme (özellikle anneme) teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızın, emeklerimizin bilime katkı sağlaması dileğiyle...

Dr. Sezen Genç

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
I. GİRİŞ.....	3
II. GENEL BİLGİLER.....	5
A. PARATİROİD BEZİ	5
1. Tarihçe	5
2. Embriyoloji	6
3. Anatomi ve Histoloji.....	6
B. PARATHORMON.....	7
C. KALSİYUM METABOLİZMASI	10
D. HİPERPARATİROİDİ	10
1. Primer Hiperparatiroidi	11
E. PRİMER HİPERPARATİROİDİ VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER.....	17
1. Adiponektin.....	17
2. Leptin	17
3. Ghrelin	18
4. Osteokalsin.....	18
5. Lipokalin-2.....	20
III. AMAÇLAR	22
IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER	23
V. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	26

VI. BULGULAR.....	27
VII. TARTIşMA	43
VIII. SONUÇLAR.....	52
IX. KAYNAKLAR	53
X. EKLER.....	65
XI. ÖZGEÇMİş	67



KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DXA	: Dual enerji X-ray Absorbsiyometri
DM	: Diabetes mellitus
EMG	: Elektromiyografi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein (High density lipoprotein)
IMK	: Intima medya kalınlığı
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LCN-2	: Lipokalin-2
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein)
MDRD	: “Modification of Diet in Renal Disease”
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
MR	: Manyetik rezonans
OC	: Karboksile Osteokalsin
PTH	: Parathormon
PHPT	: Primer hiperparatiroidizm
TVS	: Total vücut sıvısı
ucOC	: Karboksillenmemiş Osteokalsin
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YVK	: Yağsız vücut kitlesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Asemptomatik primer hiperparatiroidi hastalarında yıllara göre cerrahi endikasyonları	14
Tablo 2: Cerrahi endikasyonu olmayan hastada yıllara göre izlem önerileri.....	16
Tablo 3: Çalışmaya dahil olan grupların demografik verileri	27
Tablo 4: Hasta gruplarının demografik veri ve laboratuvar değerlerinin birbirleri ile kıyaslanması.....	29
Tablo 5: Paratiroidektomi uygulanan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası değerlendirmesi.	32
Tablo 6: Operasyon öncesi ve sonrası değerlerin sağlıklı kontroller ile kıyaslanması	34
Tablo 7: Gruplara göre osteokalsin, adiponektin, lipokalin leptin, ghrelin, karboksillenmemiş osteokalsin değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu.....	37
Tablo 8: Asemptomatik ve primer hiperparatiroidi hasta gruplarında DXA ölçümlerinin diğer parametreler ile korelasyonu	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Parathormon sentezi.....	8
Şekil 2: Osteokalsin sentezi ve fonksiyonları	20
Şekil 3: Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	28



ÖZET

Primer Hiperparatiroidinin Farklı Formlarında Glukoz-Lipid Metabolizması ve Osteokalsin, Lipokalin-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaçlar: Son dönemlerde kemiğin endokrin bir organ olduğu ve kemikten salınan bazı moleküllerin glukoz metabolizması, insülin direnci ve obezite ile ilişkili olabileceğini gündeme getiren çalışmalar bildirilmiştir. Çalışmamızda primer hiperparatiroidinin (PHPT) farklı formlarında osteokalsin ve lipokalin-2 konsantrasyonlarını belirlemeyi, paratiroidektomi sonrası bu belirteçlerin takipteki önemini ve operasyon kararında etkili olup olmayacağını araştırmayı hedefledik.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışma grubumuz asemptomatik PHPT (n=34, yaş ortalaması 53±7,4), aşikar PHPT hastaları (n=17, yaş ortalaması 45,1±12,9) ve sağlıklı kontrollerden (n=33, yaş ortalaması 50,2±5,0) oluşmaktaydı. Paratiroidektomi olan hastalar ameliyat sonrası 3. ayda tekrar değerlendirildi. Başlangıçta ve postoperatif dönemde kalsiyum, fosfor, PTH, glukoz, insülin, lipid profili, leptin, adiponektin, ghrelin, lipokalin-2 ve osteokalsin ölçümü için kan örnekleri alındı, vücut yağ kompozisyon ve karotis intima-medya kalınlıkları ölçüldü.

Bulgular: Aşikar ve asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda osteokalsin ve adiponektin konsantrasyonları benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunurken (p=0,003 ve p<0,001), hastalık grupları arasında anlamlı fark görülmedi. Paratiroidektomi olan hastalarda postoperatif 3. ayda osteokalsin düzeyinde anlamlı düşüş görüldü (p=0,01), ancak kontrol grubuna göre hala yüksek düzeyde saptandı. Postoperatif değerlendirmede hastalarda başlangıca göre kilo artışı olmasına rağmen HOMA-IR (p=0,01), yağ oranında (p=0,04), HbA1c' de (p=0,001) azalma, kas (p=0,008) ve kemik (p<0,001) kitlesinde iyileşme, serum ghrelin konsantrasyonunda artış (p=0,01) saptandı. Leptin, lipokalin-2, karboksillenmemiş osteokalsin düzeylerinde gruplar arasında ve postoperatif değerlendirmede fark saptanmadı. Osteokalsin; femur boyun ve toplam kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile pozitif, adiponektin; radius 1/3 distal KMY ile negatif korele idi.

Sonuçlar: Primer hiperparatiroidide osteokalsinin yüksek, adiponektinin düşük olması enerji homeostazı ve kemik metabolizması üzerinde etkili bulunmuştur. (Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2019-33441)

ABSTRACT

Assesment of Glucose-Lipid Metabolism and Osteocalcin, Lipocalin-2 Levels in Different Forms of Primary Hyperparathyroidism

Objectives: Recent studies have been reported that bone is an endocrine organ and some molecules released from bone may be associated with glucose metabolism, insulin resistance and obesity. In this study, we aimed to determine the osteocalcin and lipocalin-2 concentrations in different forms of primary hyperparathyroidism (PHPT) and to investigate the importance of these markers in the follow-up after parathyroidectomy and whether they would be effective in operation decision.

Patients and methods: Our study group consisted of asymptomatic PHPT (n=34, mean age $53 \pm 7,4$ years), overt PHPT patients (n=17, mean age $45,1 \pm 12,9$ years) and healthy controls (n=33, mean age $50,2 \pm 5,0$ years). Patients with parathyroidectomy were reevaluated 3 months after surgery. Blood samples were taken for calcium, phosphorus, PTH, glucose, insulin, lipid profile, leptin, adiponectin, ghrelin, lipocalin-2 and osteocalcin measurement at baseline and postoperative period, body fat percentage and carotid intima-media thickness were measured.

Results: Osteocalcin and adiponectin concentrations were found to be higher in patients with overt and asymptomatic primary hyperparathyroidism compared to healthy controls with similar age and sex distribution ($p = 0.003$ and $p < 0.001$), whereas there was no significant difference between patient groups. Patients with parathyroidectomy had a significant decrease in osteocalcin level in the third month of postoperative period ($p = 0.01$), but still higher than the control group. In postoperative evaluation, although there was an increase in weight compared to baseline, HOMA-IR ($p = 0.01$), fat ratio ($p = 0.04$), HbA1c ($p = 0.001$) decrease and muscle ($p = 0.008$) and bone mass ($p < 0.001$) improvement, increase in serum ghrelin concentration ($p = 0.01$) revealed. Leptin, lipocalin-2, undercarboxylated osteocalcin levels were not different between the groups and postoperative evaluation. Osteocalcin was positively correlated with femoral neck and total bone mineral density (BMD), while adiponectin was negatively correlated with radius 1/3 distal BMD.

Conclusions: In primary hyperparathyroidism, high osteocalcin and low adiponectin were found to have an effect on energy homeostasis and bone metabolism. (This study was funded by Istanbul University with the project number TTU-2019-33441).

I. GİRİŞ

Paratiroid bezlerin otonomi kazanarak aşırı parathormon sentezlemesi ile karakterize primer hiperparatiroidi hiperkalseminin en sık sebeplerindendir. Laboratuvar tekniklerinin gelişmesi ve doktora ulaşılabilirliğin kolaylaşması ile özellikle asemptomatik primer hiperparatiroidi vakalarının da sayısı artmıştır. Hastalığın prevalansı her 1000 kişi için 1-4 olgudur. 50 yaş öncesinde kadın ve erkekte benzer oranlarda görülürken bu yaşlardan sonra kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir (1). Hiperparatiroidi ile gelişen hiperkalsemi; kas-eklem ağrıları, halsizlik, yorgunluk, kabızlık, karın ağrıları, kas güçsüzlüğü, ellerde uyuşma, entelektüel becerilerde azalma, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, depresyon, hipertansiyon ve nefrolitiazis gibi birçok semptom ve bulgunun gelişmesine neden olabilmektedir. Bunlar hiperparatiroidili hastalarda muhtemelen hiperkalsemi ile ilişkili semptomlar olmakla birlikte glukoz intoleransı, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişiminde parathormonun direkt etkisini inceleyen birkaç çalışma yayınlanmıştır (2,3). Paratiroidektomi sonrasında da belirtilen hastalıkların sıklığında azalma olması bu etkiyi doğrulamıştır (4,5).

Son zamanlarda ön plana çıkan osteokalsin ve lipokalin-2 moleküllerinin de bu sürece katkısı olup olmadığı fare deneyleri ile araştırılmaya başlanmıştır. Osteoblastlardan salındıktan sonra osteoklast ile sağlanan asidik pH'da aktif formuna dönüşen Osteokalsin; kas dokuya egzersiz sırasında glukoz girişini, adipoz dokuda adiponektin salınımını, pankreas beta hücresinin hem proliferasyonunu hem de bu hücrelerden insulin salınımını, glukoz toleransını ve karaciğer ile yağ dokuda insulin duyarlılığını arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (6,7). Yine osteoblastlardan salınan lipokalin-2'nin de direkt etki ile glukoz toleransını, insulin duyarlılığını ve sekresyonunu regüle ettiği, hipotalamusta melanokortin 4 reseptörü üzerinden yeme davranışını inhibe ettiği görülmüştür (8).

Serum kalsiyum seviyesinin belirgin artış gösterdiği ve hiperkalsemi semptomlarının görüldüğü aşikar primer hiperparatiroidi grubunda operasyon kararı rahatlıkla alınırken asemptomatik grupta bu sınır oldukça dar tutulmaktadır (9). Asemptomatik hiperparatiroidili hasta grubunda bu yeni belirteçlerin etkisi anlaşıldıkça belki de operasyon endikasyonları da bu ölçüde geliştirilecektir.

Çalışmamızda aşikar ve asemptomatik primer hiperparatiroidili vakalar ile sağlıklı kontrollerin glukoz, lipid profilindeki farklılıklar, osteokalsin ve lipokalin-2 düzeyleri ile

karotis intima-medya kalınlığı ölçümü değerdendirilecektir. Bu değerdendirme yapılırken daha önce glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkileri görece daha iyi bilinen leptin, adiponektin ve ghrelin gibi belirteçler de kullanılarak hem bunların etkileri bir kere daha gösterilmiş olacak hem de araştırmanın esas konusu olan yeni belirteçler ile ilişkileri de incelenmiş olacaktır. Ayrıca opere edilen hastaların pre ve postoperatif değerdendirilmesi sonucunda hiperparatiroidinin kemik metabolizması dışında glukoz, lipid metabolizması üzerine rolü ve osteokalsin ve lipokalin-2 ile ilişkisi de gösterilmiş olacaktır. Çalışmaya kliniğimizde takipli ve operasyonu ITF Genel Cerrahi Anabilim Dalı E Servisi'nde yapılan hastalar dahil edilmiştir.



II. GENEL BİLGİLER

A. PARATİROİD BEZİ

1. Tarihçe

Paratiroid bezleri ilk olarak 1850 yılında gergedanların otopsisinde İngiliz biyolog ve paleontolojist olan Sir Richard Owen tarafından tarif edilmiş, ancak bu bulgular 1862 yılında yayınlanmıştır (10). Bezler insanda ilk defa 1875 yılında Uppsala Üniversitesinde tıp eğitimi almakta olan Ivar Sandström tarafından insan kadavrasında bulunmuş, tiroid bez ile ilişkisi betimlenmiş ve ‘‘paratiroid’’ adı verilmiştir (10). Bezlerin ilk fonksiyonu rastlantısal olarak Fransız fizyolog Eugene Gley tarafından yapılan tiroid cerrahisi sırasında paratiroid bezlerin de çıkartılması ile tetani ve kasılma gözlenmesi ile anlaşılmış ve bu bezlerin tiroid bezinden farklı fonksiyonları olduğu fark edilmiştir (11). 1906 yılında da William Stewart Halsted, John Hopkins Hastanesi’nde yapılan tiroidektomi ameliyatlarından sonra görülen tetani komplikasyonlarının sığır paratiroid dokusu kullanıldığında azaldığını gözlemlemiş ve bu bulguların ışığında vücuttaki kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde paratiroid bezlerinin rolü olabileceği fikri ortaya çıkmıştır (10).

İlk paratiroid ameliyatı da 1925 yılında Viyana Tıp Fakültesinde Felix Mendel tarafından gerçekleştirilmiş ve olgunun boyun bölgesinde yerleşik olan paratiroid tümörü eksize edilerek deney hayvanlarına verilmesi ile kan kalsiyumunun arttığı yine ilk kez bu ameliyatla betimlenmiştir (10,11). Paratiroid bezinden salınan parathormon ise ilk olarak 1924 yılında James Collip tarafından Kanada’da Alberta Üniversitesi’nde izole edilmiştir (10). Parathormonun kalsiyum fosfat metabolizmasında görevli olabileceğinin anlaşılmasından sonraki yıllarda Dr. Aub tarafından bir olguya hiperparatiroidizm tanısı ile mediyastinal paratiroid eksizyonu operasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu olgunun daha önce de inatçı hiperparatiroidizm nedeniyle altı kere boyun eksplorasyonu uygulanan ancak ektopik odağın bulunamadığı, hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi kliniğinin devam ettiği tespit edilen ve literatürde hiperparatiroidizm nedeniyle mediyastinal paratiroid eksizyonu uygulanan ilk olgu olduğu bilinmektedir (12). Olgunun üzerinden yaklaşık olarak 100 yıl geçmesine rağmen ektopik paratiroid dokusunun mediyastinal bölgede tespit edilebilmesi ve patolojik dokunun başarılı eksizyonunun gerçekleştirilmesi cerrahlara çeşitli zorluklar yaşatmaya hala devam edebilmektedir.

2. Embriyoloji

İlkel farinks boşluğu primitif ön barsaktan köken alarak, kraniyal yönde gelişme gösteren ve dört çift endodermal farengeal cep oluşturan embriyolojik bir yapıdır (13). Paratiroid bezleri de bu ilkel farengeal ceplerin ve timus dokusunu oluşturacak hücrelerin fizyolojik göç ve farklılaşma süreci sonunda normal lokalizasyonunda bulunmaktadır.

Gestasyonun beşinci haftasında üçüncü farengeal cepten inferior paratiroid bezler gelişmeye başlamaktadır. Göç sırasında timüs ile beraber aşağıya inerken boynun alt kısmında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunda yer alırlar. Primitif paratiroid hücreleri yol üzerinde herhangi bir yere ekilirse implante olan bölgeye bağlı olarak gelecekte ektopik paratiroid dokusundan söz edilebilir (10). Bazen bu inişi gerçekleştirmez ve üst paratiroid bezlere yakın lokalizasyona yerleşir, bazen de inişe devam ederek mediasten içinde yerleşebilir. Bu yüzden paratiroid bezi çeneden mediastinum'a kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir.

Süperior paratiroid bezler ise 4. farengeal cepten tiroid bezi ile beraber gelişmeye başlayıp tiroid dokusunun üst kutbunun posterior ve lateraline doğru daha kısa mesafe olacak şekilde göç ederler (13). Bundan dolayı üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid bezi ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisine yerleşebilir.

Nadir olgularda dört adetten fazla paratiroid bezi bulunmaktadır. Fazla sayıda bez bulunması büyük olasılıkla orijinal hücre taslaklarının ikiye bölünmesinden, eksik sayıda bez bulunması da ya bölünmenin gerçekleşmemesinden ya da intrauterin hayatın erken döneminde atrofiye uğramasından kaynaklanır (13).

3. Anatomi ve Histoloji

Tiroid bezleri boyunda krikoid kıkırdağın önünde ve altında, derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında, kas dokunun altında yer alan, iki adet süperior ve iki adet inferior olmak üzere dört kutbu bulunan bir bezdir (14). Paratiroid bezleri ise sıklıkla tiroid bezinin her kutbunun posterior ve lateral yüzüne yerleşik birer adet olmak üzere toplamda iki çift olarak bulunmaktadır. Farklı sayılarda varyasyonları olabilir. Akerstörn ve arkadaşlarının 503 vakanın dahil olduğu otopsi çalışmasında 18 (%3,6) olguda üç adet paratiroid bezinin saptandığı; 64 olguda (% 12.7) ise dörtten fazla paratiroid bezine rastlandığı bildirilmektedir (15).

Paratiroid bezlerinin yerleştiği ektopik lokalizasyonlar arasında paratimik bölge, timus içi, tiroid bezinin içi, karotis kılıfı, karotis arter bifürkasyonu, trakea posterior yüzü, trakeal bifürkasyon, retroözefageal veya paraözefageal alanlar, büyük damar komşulukları; yani mediastende veya boyunda herhangi bir lokalizasyon sayılabilir (16).

Her bir bez ortalama 1x3x5 mm boyutunda olup, ağırlıkları 10-80 mg arasında değişmektedir (15). Bezlerin kanlanması, beslenmesi ve venöz drenajı tiroid dokusu ile benzerlik göstermektedir. Paratiroid bezlerinin beslenmesi temel olarak eksternal karotis arterden köken alan süperior ve subklavyen arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alan inferior tiroid arterler tarafından gerçekleştirilmektedir. Mediastinal yerleşimli paratiroid bezleri ise bulundukları bölgeye göre değişmekle birlikte internal mamarian arter, subklavyen arter veya direkt aortadan gelen dallarla beslenebilirler (17). Venöz drenajları süperior, orta ve inferior tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülür. Lenfatik drenajı da boyun lenfatik sistemine olmaktadır. Paratiroid bezinin anatomik olarak diğer bir önemli noktası da rekürren sinir ile yakın komşuluğudur(17).

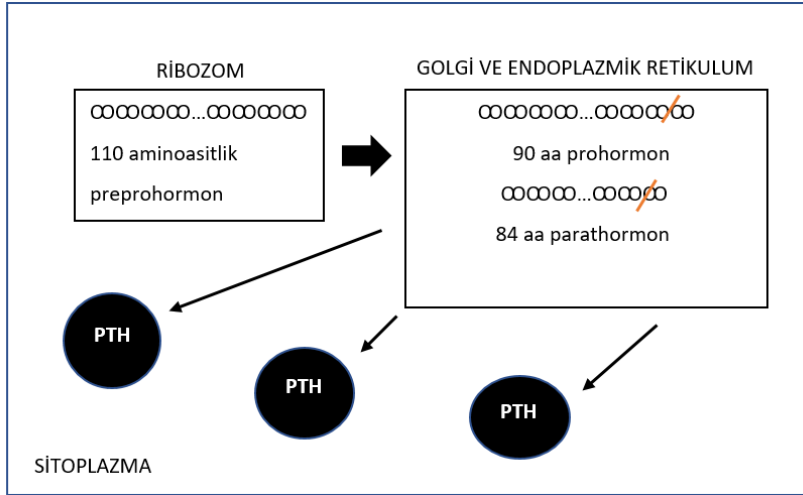
Normal paratiroid bezleri oval veya sferik şekillerde ve ince fibröz bir kapsülle ayrılmış olarak sarı-kahverengi olarak izlenirler. İleri yaş ile birlikte dokudaki yağ miktarının artması ile bezin rengi koyulaşmaktadır. Bu da normal yağ dokusu ile kolayca karışmasına neden olur. Cerrahi eksplorasyon sırasında normal paratiroid dokusu rahatlıkla tiroid dokusu, yağ dokusu veya lenfoid doku olarak algılanabilir (16).

Paratiroid bezinin büyük kısmını içinde parathormon salgılayıcı granüllerin bulunduğu esas hücreler oluşturur. Oksifil hücreler ise tek tek veya küçük kümeler halinde bulunur. Oksifil hücrelerinin fizyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmemekte; pek çok memeli hayvan grubunda ve genç yaştaki insanlarda bulunmamaktadır. İleri yaştaki insanlarda bulunması sebebiyle artık parathormon üretimini durdurmuş esas hücreler oldukları düşünülmektedir. Gerek adenom, gerek hiperplazide çoğalarak lezyon oluşturan paratiroid bezinin esas hücreleridir (18).

B. PARATHORMON

Paratiroid bezlerinin esas görevi kalsiyum-fosfor metabolizmasının temel düzenleyicilerinden biri olan parathormonun (PTH) üretimidir. Parathormon 110 aminoasit zincirli bir polipeptit olarak preprohormon şeklinde ribozomlarda sentezlenir. Bu form endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında önce 90 aminoasitlik prohormona, sonra da 84

aminoasitlik hormona parçalanır ve hücre sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir (19), (Şekil 1). Hormonun bu şekli 9500 Dalton moleküler ağırlığa sahiptir. Çok kısa yarılanma ömrüne sahip bu hormon karaciğer ve böbrekler tarafından yıkılır. PTH molekülünün 84 aminoasitlik büyük molekülünün amino terminal ucuna yakın 34 aminoasitlik daha küçük bileşikler izole edilmiştir. Büyük form böbreklerde dakikalar içinde uzaklaştırılabilirken bu küçük form saatlerce uzaklaştırılamamaktadır. Bu yüzden de hormonun etkisini gösteren esas kısmının burası olduğu düşünülmektedir (19).



Şekil 1: Parathormon sentezi

Parathormon yıkımı sırasında karboksi terminal fraksiyonları kana verilir. Ayrıca hiperkalsemiye yanıt sırasında da proteazlar aktifleşerek yine karboksi terminal kısmın salgılanmasına neden olur. Bu nedenle dolaşımda inaktif karboksi terminal kısmının bulunması hem paratiroid hücre salgısının hem de tam uzunluktaki PTH molekülünün periferik metabolizmasının sonucudur. Bu fraksiyon böbrek yetmezliği durumunda birikir. Bugün PTH molekülünün, amino terminal, karboksi terminal veya mid-fragman aminoasitlerine karşı spesifik antikorların kullanıldığı 3 temel ölçüm yöntemi bulunmaktadır. Amino fragman antiserumu diğerlerinin aksine biyolojik olarak aktif formu ölçtüğünden duyarlılığı en yüksek ve dolayısıyla klinik kullanıma en uygun olan amino (N) terminal ölçümüdür (20,21).

Parathormonun esas fonksiyonu ekstrasellüler sıvının iyonize kalsiyum konsantrasyonunu normal aralıkta tutmaktır. Bunu kemik ve böbrek üzerine doğrudan, barsak üzerine ise 1,25 dihidroksi kolekalsiferol sentezi ile indirekt olarak gösterir. Hormonun salınımının esas düzenleyicisi ise kalsiyum seviyesidir. Hipokalsemi durumunda dakikalar içinde artan PTH kemik mineralinin çözünme hızını artırır, kemikten kana kalsiyum akışını

hızlandırır, kalsiyumun renal atılımı azalır ve barsaktan kalsiyum emilimini arttırarak durumu hızlıca tersine çevirir. Bahsedilen hızlı etkiden esas olarak kemik ve daha az renal kontrol ile sağlanırken, kararlı durumda kalsiyum dengesinin devamını sağlayan ise muhtemelen 1,25 dihidroksi kolekalsiferolün barsaktan kalsiyum emilimi üzerine etkisi ile sağlanmaktadır (20).

Parathormonun kemikten kalsiyum salınımı üzerine iki ayrı etkisi vardır. Biri dakikalar içerisinde gerçekleşen, saatler içinde giderek artan başlıca osteositlerin görev aldığı kemik hücrelerinin kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu arttırması iken diğeri daha yavaş, hatta tam gelişmesi için günler haftalar gerektiren, osteoblast ve osteoklast sayısının, dolayısıyla kemik rezorpsiyonunun arttığı dönemdir (19). Parathormon osteoblast kökenindeki tüm hücrelere direkt etki eder. Osteoblast havuzunu arttırır ve işlevlerini yükseltir. Osteoklast üzerinde ise indirekt etkiye sahiptir. Osteoblastları uyararak koloni stimule edici faktör-1 ve RANKL gibi osteoklastların yapımını ve matür osteoklastların aktivasyonunu sağlayan sitokinlerin salınımına neden olur. Ayrıca osteoklast gelişimini engelleyen bir RANKL yalancı reseptörü olan osteoprotegerinin de osteoblasttan üretimini engeller. Halen tam olarak anlaşılmamış mekanizmalar ile devamlı PTH yüksekliği osteoklastları osteoblastlara göre çok daha fazla aktive ederken, aralıklı PTH yükseklikleri ise tam tersini yaparak osteoblastları daha fazla uyarır. Sonuçta PTH devamlı maruziyeti ile net kemik rezorpsiyonu olurken, aralıklı maruziyette kemik formasyonu uyarılır (22).

Parathormon esas olarak distal tübüllerin son kısmı ve toplayıcı tübüllerin ilk bölümüne etki ederek kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırır. Ancak kalsiyumun %90' ı proksimal tübül ve Henlenin inen kolunda, geri kalanı ise distal tübülde meydana gelir. Hiperparatiroidi de kalsiyum renal emiliminin artmasına rağmen idrar kalsiyumunun da artmış olmasının nedeni filtre olan miktarın artmasındandır (20).

Parathormon artışı ile proksimal tübülden organik fosfatın geri emilimi azaltılarak fosfatın idrarla atılımı sağlanır. Plazma fosforu hızla düşer. Böbrek fonksiyonu normal olan kişide bu etki, kemikten fosfat rezorpsiyonunun arttırıcı etkisinden çok daha güçlüdür. Bu yüzden serum fosforu düşer.

Parathormon böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin arttırarak 25-OH-kolekalsiferolden aktif D vitamini formu olan 1,25 dihidroksi kolekalsiferol yapımını arttırır. Aktif D vitamini üzerinden de barsaktan kalsiyum ve fosfat emilimi artar.

Parathormon ayrıca karaciğerde glukoneogenezi arttırır.

C. KALSİYUM METABOLİZMASI

Sağlıklı, 70 kg bir erişkinde ortalama 1200 gram kalsiyum bulunur. Bunun yaklaşık %99' u kemik dokuda bulunurken geri kalanın büyük kısmı hücre içinde çok küçük bir kısmı da hücre dışında bulunur. Kalsiyumun çözülmeyen kalsiyum tuzları (özellikle hidroksi apatit) yapısal özellikler (hareket sırasında kas fonksiyonlarına yardımcı, iç organları koruyan, ağırlık taşıyıcı) sağlar. Normal koşullarda plazma kalsiyum düzeyi 8,5-10.5 mg/dL veya 4,5-5 mEq/L' dir. Total miktarın çok az kısmını oluşturan, çözünebilen hücre dışı kalsiyum ise biyokimyasal reaksiyonların, sinyal kaskadlarının ve elektriksel ileti sisteminin devamı için hayati öneme sahiptir. Dolaşımda total kalsiyumun %50' si iyonize formdadır. Kalan başlıca albumin olmak üzere proteinlere ve sitrat, sülfat gibi anyonlara bağlı olarak bulunur (19). Fizyolojik olarak esas fonksiyondan iyonize kalsiyum sorumlu olsa da ölçüm kolaylığı nedeniyle total serum kalsiyumu ölçüm de kullanılabilir.

Kalsiyum metabolizmasının kontrolünü sağlayan organlar başlıca paratiroid bezler, böbrekler, kemikler ve barsaklardır. Hormonlar ise PTH, D vitamini ve PTH ilişkili peptiddir (PTHrP).

Erişkin bir erkek günlük diyetle yaklaşık olarak 900 mg kalsiyum alırken kadında bu miktar 550-700 mg kadardır. Kalsiyum alımı ilerleyen yaşla azalır. Diyetle alınan kalsiyumun % 30-40' ı barsaklardan özellikle de duodenum ve jejunumda emilir. Emilen kısmın neredeyse yarısı barsak lümenine geri salınır. Diyetle alınan kalsiyum azaldığında, gaita ve idrarla kalsiyum atılımı devam ettiğinden vücutta kalsiyum dengesi negatif yönde bozulur (19,23). İşte kalsiyum dengesinin bu gibi bozulduğu durumlarda kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) de denilen bir G protein ilişkili reseptör değişimi algılar. Parathormon salgılanmasını arttırarak kalsiyum seviyesinin normal aralıkta tutulmasını sağlar. Kalsiyum duyarlı reseptör başlıca; paratiroid bez, böbrek tubül hücreleri, tiroid C hücreleri, kemik, gastrointestinal sistem, plasenta, pankreas ve beyin hücrelerinde bulunmaktadır (24).

D. HİPERPARATİROİDİ

Hiperparatiroidi bezlerden biri veya birkaçının normale göre daha fazla çalışması ile parathormonun aşırı salgılanması sonucu başlıca kemik, fosfat ve kalsiyum metabolizması üzerinde gelişen bozukluklardır. Hiperparatiroidizm primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 gruba ayrılır.

Primer hiperparatiroidide hiperkalsemiye rağmen PTH negatif geri bildiriminin bozulması sonucu PTH salınımının kontrolsüz devam ettiği bir grup otonomi bozukluğudur. Yüksek PTH ve hiperkalsemiye özgü klinik semptom ve bulgularla karakterize aşikar PHPT olabileceği gibi, yüksek PTH düzeyleri ve hiperkalsemi olmasına rağmen klinik semptom ve bulguların olmadığı asemptomatik hiperparatiroidizm şeklinde de görülebilir. Ayrıca başka bir nedene bağlanamayan PTH yüksekliği ile; normal kalsiyum, düşük veya normal fosfor düzeyinin görüldüğü normokalsemik hiperparatiroidizm şeklinde de prezente olabilir. Bu tabloda sekonder hiperparatiroidi mutlaka ekarte edilmelidir.

Sekonder hiperparatiroidi paratiroid bezlerinde herhangi bir patoloji bulunmazken başka nedenlerle gelişen patolojiye (sıklıkla hipokalsemi) paratiroid bezinin hormon salınımını arttırarak verdiği cevaptır. Kronik böbrek yetmezliğinin sık görülen bir komplikasyonudur. Bunun dışında raşitizm, osteomalasi, intestinal malabsorbsiyon durumları, Fankoni sendromu ve renal tübüler asidozda da görülebilmektedir (25).

Tersiyer hiperparatiroidi uzun süre devam eden sekonder hiperparatiroididen sonra hiperplaziye uğrayan paratiroid bezlerinin otonom bir biçimde fazla PTH salgılamasıdır. Burada da aslında gerçek bir otonom paratiroid işlevi yoktur.

1. Primer Hiperparatiroidi

a. Genel Bilgiler: Primer hiperparatiroidi, paratiroid bezlerinin otonom olarak aşırı PTH salgılaması sonucu gelişen bir hastalık tablosudur. Toplumda hiperkalseminin en sık sebebidir. Toplumda doktora başvurunun artması ve gelişen laboratuvar teknikleri nedeniyle ölçüm yöntemlerinin de hassaslaşması ile PHPT vakalarının da sıklığı artmıştır (26). Prevalansı her 1000 kişi için 1-4 olgudur. 45 yaşından önce kadın ve erkekte sıklığı aynıdır. 50 yaşından sonra hem kadın, hem de erkekte görülme sıklığı artarken, kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla görülür (1).

Primer hiperparatiroidide hastaların %80'inde sorumlu tek paratiroid adenomudur. Bu adenomlar esas hücrelerin benign klonal neoplazileridir. Her ne kadar adenomların moleküler kökeni kısmi olarak anlaşılmış olsa da, bu tümörlerin büyük olasılıkla tek bir hücredeki somatik mutasyondan köken aldığı düşünülmektedir. Mutasyonların yanı sıra erken yaşta boyun ışınlamasının, Vitamin D fizyolojisindeki anormalliklerin ve uzun dönem lityum kullanımının da adenom gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (27). Adenomlar sıklıkla inferior bezde yerleşir. % 6-10 oranında timüs, tiroid, perikardiyum veya özefagus

arkasında da yerleşebilir. Tek bir adenomdan daha az sıklıkla hiperplazi veya iki ya da daha fazla paratiroid bezinin adenomu görülebilir. Karsinomlar ise en nadir (< %1) görülen patolojidir (28).

Vakaların çoğu sporadik olmasına rağmen, %10' unda hiperparatiroidiler ailevidir. Paratiroid hiperplazileri MEN Tip 1 ve 2A'nın komponenti olabilir. MEN 1, 11. kromozomun uzun kolunda yer alan (11q13) MEN1 geninde mutasyonla karakterizedir. Hastaların %95' inde PHPT görülebilir, hatta ilk bulgu olabilir. Sendroma pankreas ve pitüiter bez tümörleri de eşlik eder. MEN 2A, 10. kromozomda RET protoonkogeninde mutasyonun olduğu, medüller tiroid karsinomu ve feokromositoma ile karakterizedir. Bu vakaların da %20' sine hafif düzeyde PHPT eşlik eder. Daha az sıklıkla HRPT2 geninde "germ-line" mutasyonun tanımlandığı hiperparatiroidizm-çene tümör sendromunda da görülebilir (27). Paratiroid kist, adenom ve karsinom ile mandibula ve maksilla ossifiye fibromların birlikte görüldüğü, ayrıca kist, hamartom, tümör gibi renal lezyonların da eşlik ettiği otozomal dominant ailevi bir sendromdur.

b. Belirti ve Bulgular: Günümüzde doktora başvurunun artması ve kolaylaşması, otoanalizörlerin rutin kullanıma girmesi ile serum kalsiyum ölçüm sıklığı artmış ve klasik primer hiperparatiroidi vakaları daha az görülmeye başlamıştır. Hastaların çoğu asemptomatik dönemde yakalanmakta ve komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır. Hastalar özel olarak sorgulandığında da hafif semptomlar saptanabilir. Bunlar genelde iskelet sistemi ve böbreklerle alakalıdır.

Hiperparatiroidi iskelet sisteminde kortikal kemikte kayba ve trabeküler kemik oluşumunda azalmaya neden olur. Kemik yoğunluğu ölçümlerinde özellikle 1/3 distal radius değerlendirmelerindeki düşüklük dikkat çekiciyken, kalça ve vertebralarda ölçümlerde erken dönemde patoloji saptanmayabilir. Hastalığın erken dönemlerinde kemik yoğunluğu ölçümlerinde olduğu gibi semptomlar da hafif olabilir. Hatta kemik hastalığına ait bulgu saptanmayabilir. Semptomu olan hastalarda ise sıklıkla kemik ağrısı ve hassasiyeti olarak ortaya çıkar. Erken tanı sıklığının artması ile tipik hastalık bulgusu olmasına rağmen, daha çok ileri dönemde görülen "osteitis fibrosa cystica" görülme sıklığı azalmıştır. Kemik kistleri, patolojik fraktürler, kafatasında tuz-biber görünümü PHPT tablosunda görülen diğer kemik bulgularıdır. Diğer bir bulgu olan osteoklastom (Brown tümörü), stromal hücreler ve matrikste çok nukleuslu osteoklastların (dev osteoklastlar) oluşturduğu görünümüdür. Çenenin

trabeküler parçasında, uzun kemiklerde ve kostalarda görülür. Tüm bu kemik bulgularının görülme sıklığı %5 seviyelerinin altındadır (29,30).

Böbrekte nefrokalsinozis ve nefrolitiazis gelişebilir. Özellikle tanı geciktiğinde bozulmuş konsantrasyon yeteneği ile son dönem böbrek yetersizliği, poliüri, polidipsi ve ağrı sık görülen renal semptomlardır. Böbrek kalsiyum taşlarının %5'inden daha azında sebep hiperparatiroidizmdir. Hiperkalsiüri ise % 40 olguda görülür (29).

Nöropsikiyatrik bulgular arasında yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük, konsantrasyon güçlüğü, depresyon, apati, demans, psikoz, koma, emosyonel dalgalanma, hafıza kayıpları sayılabilir (31).

Nöromusküler bulgular arasında simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, yürüyüş bozuklukları, kas atrofisi, karakteristik EMG bulguları, jeneralize hiperrefleksi, dil fasikülasyonları gözlenebilir. Bu bulgular genellikle cerrahi sonrası düzelir (31).

Kardiyovasküler bulgular sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon ve aritmilerdir. Asemptomatik PHPT hastalarında bile endotel disfonksiyonu ile intravasküler gengenlikte artma ve diyastolik disfonksiyon sonucu kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (31).

Görülebilecek diğer komplikasyonlar; konjunktival kalsifikasyonlar, band keratopati, peptik ulkus, akut veya kronik pankreatittir (31).

c. Tanı: Anamnez ve fizik muayene tüm hastalıklarda olduğu gibi ilk basamak olmasına rağmen PHPT tanısı koymada yeterli değildir. Tanının mutlaka laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir. Tipik PHPT bulgusu olarak yükselmiş PTH seviyesi ile normal veya yüksek serum kalsiyum ölçümleri gerekmektedir. Hiperkalsemi tespit edilirken, başlıca serum kalsiyum taşıyıcısı albumin olduğundan mutlaka düzeltilmiş değer hesaplanmalıdır.

$$\text{Düzeltilmiş kalsiyum} = \text{Ölçülen kalsiyum (mg/dl)} + 0.8 \times (4 - \text{albümin değeri g/dl})$$

PTH'nın biyolojik aktif, tam uzun formunun (1-84) immünoradyometrik ölçüm (IRMA) ile tespiti güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir [normal değer 10-65 pg/mL (ng/L)]. PTH optimum değerlendirilmesi için 25(OH)D vitamini düzeyinin ve renal fonksiyonların bilinmesi gerekir. Toplumda sık olan 25(OH)D vitamini düzeyi düşüklüğünün PHPT

durumunda da mutlaka dışlanması gerekmektedir. Renal fonksiyonların tespiti ise renal osteodistrofi ayırıcı tanısı için esastır. Burada hesaplanan $GFR < 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ kronik böbrek hastalığı sınırır. GFR hesabı için MDRD veya Cockcroft-Gault yönteminin kullanılması önerilmektedir (31). Bunların yanında serum fosfor düzeyi normal veya düşük olabilir. Serum ALP düzeyi yüksek olabilir. Kemik yapımını (kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin) ve kemik yıkımını (idrarda piridinolin, deoksipiridinolin ve tip I kollajen N-telopeptidi) gösteren spesifik göstergeler, aşık kemik bulgusu olmadan da yüksek bulunabilir. Bu kemik yapım belirteçleri tanı için gerekli değildir. Üriner kalsiyum atılımı tanısında gerekli olmamasına rağmen hem asemptomatik hastaların cerrahi kararında hem de ailevi hiperkalsemik hipokalsiüri ayırıcı tanısında oldukça değerlidir. 2013 yılı 4. Uluslararası Uygulamalı Çalışması'nda asemptomatik vakalarda cerrahi endikasyon kriterleri yeniden değiştirilmiştir (9).

Tablo 1: Asemptomatik primer hiperparatiroidi hastalarında yıllara göre cerrahi endikasyonları (9)

Ölçümler	1990 kılavuzu	2002 kılavuzu	2008 kılavuzu	2013 kılavuzu
Düz. Ca (>normalin üst sınırı)	1,0-1,6 mg/dL	1,0 mg/dL	1,0 mg/dL	1,0 mg/dL
İskelet	DXA Z skoru <-2 SD (bölge belirtilmemiş)	DXA T skoru <-2,5 SD (herhangi bir bölge)	DXA T skoru <-2,5 SD (herhangi bir bölge) Geçirilmiş fragilite fraktürü	DXA T skoru <-2,5 SD (lomber vertebra, total kalça, femur başı veya distal 1/3 radius) Vertebra fraktürü (Direkt grafi, BT ya da MRI ile)
Renal	GFR'de >%30 azalma 24 saat idrar Ca >400 mg/gün	GFR'de >%30 azalma 24 saat idrar Ca >400 mg/gün	GFR <60 cc/dk 24 saat idrar Ca ölçümü önerilmez.	Kreatinin klirensi <60 cc/dk 24 saat idrar Ca >400 mg/gün Görüntüleme ile nefrolitiazis veya nefrokalsinozis
Yaş	<50	<50	<50	<50

Ca: Kalsiyum, **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **MRI:** Manyetik rezonans görüntüleme, **SD:** Standart sapma

Biyokimyasal tanıdan emin olunduktan sonra hastalıktan sorumlu bezin lokalizasyonu saptanmalıdır. Burada etkinlik maliyet açısından en iyi yöntem boyun USG yapılmasıdır. USG'nin paratiroid adenom saptanmasındaki duyarlılığı %65-85 arasında değişir (32). Ancak USG mediastinal yerleşimlerde yetersiz kalmaktadır. Bu durumda MR veya BT kullanılabilir. Tc99M-sestamibi görüntüleme ise maliyeti biraz daha yüksek ancak lokalizasyonu saptamada oldukça etkili, hatta altın standart yöntemidir. Yine lokalizasyonu saptamada intraoperatif PTH ölçümü de kullanılabilir.

d. Tedavi: Primer hiperparatiroidizme ait semptomları olan hastada spesifik bulgulardan en az birinin olması durumunda hastalara cerrahi tedavi önerilir. Bu bulgular arasında; nefrolitiazis, başka nedenle açıklanamayan GFR düşüklüğü, hiperparatiroidi ilişkili kemik hastalığının radyolojik bulguları, hiperparatiroidik nöromusküler hastalık bulguları, hiperkalsemiye ait semptomlar ve hayati tehlike yaratan hiperkalsemi atakları sayılabilir. Asemptomatik hasta grubunda ise cerrahi tedavi endikasyonları aranmalıdır (9). Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün 2013 yılında yayınlanan son kılavuzuna göre asemptomatik hasta grubunda; serum kalsiyumu değerinin referans aralığı üst sınırını 1 mg/dL aşması, herhangi başka bir neden olmaksızın $GFR < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olması, kemik mineral yoğunluğunun lumbar vertebra, total kalça, femoral boyun ve 1/3 distal radius alanında T skorunun -2,5 SD daha düşük olması, X-Ray, BT, MR veya vertebral fraktür değerlendirmesinde vertebral kırık varlığı, 24 saat idrar kalsiyum atılımının $> 400 \text{ mg/gün}$ ve biyokimyasal taş risk analizi ile artmış taş riski, X-Ray, BT veya ultrasonografiyle tespit edilmiş nefrolitiazis ve nefrokalsinozis varlığı ve hastanın 50 yaşından genç olması cerrahi endikasyonları arasındadır (9). Belirlenmiş endikasyonlar dahilinde operasyon kararı verilen hastalar deneyimli endokrin cerrahı tarafından değerlendirilmeli, operasyon ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Operasyon sonrasında 24-36 saatte serum kalsiyum düzeyinin en alt seviyelere düşebileceği unutulmamalı, yakın elektrolit takibi ile gerekli replasmanlar yapılmalıdır. Hipokalsemi sıklıkla geçicidir.

Medikal tedavi basamağında ise hiperkalsemik hastada yakın kalsiyum monitorizasyonu oldukça önemlidir. Hiperkalsemik hastada yeterli hidrasyonun sağlanması, immobilizasyondan kaçınılması, günlük kalsiyum alımının 800 mg/gün ' ü geçmemesi alınacak başlıca önlemlerdendir. Bu önlemlerle kalsiyum düzeylerinde yeterli düşüş sağlanamayan, ameliyata hazırlanan hastalarda kullanabileceğimiz diğer bir ajan kalsitonin preparatlarıdır. Kalsitonin osteoklast fonksiyonlarını doğrudan baskılar, renal kalsiyum atılımını artırır. Genellikle etkinliğinin hızlı başlaması nedeniyle kalsiyum düşüşü sağlamak

amacı ile kullanılır. Kalsiyum düzeyini en fazla 2 mg/dL düşürür. Etkisine hızla tolerans gelişir. Bu yüzden tedavide tek başına yetersizdir (33). Kalsiyum düşüşünü daha çok uzun dönemde sağlayan bifosfonatlar ameliyata hazırlık döneminden çok, kemik mineral yoğunluğu osteoporoz sınırında olan ancak cerrahiye gidemeyecek hastalarda kullanılmalıdır. Hafif hiperparatiroidizmli hastalarda diğer bir alternatif tedavi ise kalsimimetik bir ajan olan cinacalcet kalsiyumdur. Bu tedavi ile hastaların çoğunda kalsiyum düzeylerini normalleştirir. Hiperparatiroidizmli hiperkalsemik ve cerrahiye gidemeyecek hastalarda alternatif olabilir (30).

Cerrahi endikasyonu olmayan ya da diğer sebeplerle cerrahi uygulanamayan asemptomatik PHPT hasta grubu ise takibe alınmalıdır. Hidrasyon açısından mutlaka hasta ve yakınları bilgilendirilmeli, günde 2000 ml sıvı alınması önerilmelidir. Yıllık serum kalsiyum ve kreatinin takibi önerilirken, idrar kalsiyum atılımı ve düzenli abdominal görüntüleme ile takip öneriler arasında bulunmamaktadır. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü sıklığı hasta bazında belirlenirken genellikle 1-2 yılda bir yapılması önerilen ölçümler sırasında mutlaka 3 bölge (ön kol, femur ve vertebra) ölçümü yapılmalıdır. Osteoporoz durumunda antirezorptif tedavi önerilir. Tiyazid diüretik kullanımından kaçınılmalıdır (9).

Tablo 2: Cerrahi endikasyonu olmayan hastada yıllara göre izlem önerileri (9)

Ölçümler	1990 kılavuzu	2002 kılavuzu	2008 kılavuzu	2013 kılavuzu
Serum Ca ölçümü	Yılda 2 kez	Yılda 2 kez	Yılda 1 kez	Yılda 1 kez
İskelet	DXA yılda 1 kez (ön kol)	DXA yılda 1 kez (üç bölge)	DXA 1-2 yılda bir (üç bölge)	DXA 1-2 yılda bir (üç bölge)
Renal	Yıllık GFR ve kreatinin ölçümü	GFR önerilmiyor. Yıllık kreatinin ölçümü	GFR önerilmiyor. Yıllık kreatinin ölçümü	Yıllık GFR ve kreatinin ölçümü Taş şüphesi varsa 24 saat idrar Ca ve görüntüleme

E. PRİMER HİPERPARATİROİDİ VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER

1. Adiponektin

1995 ve 1996 yıllarında iki farklı grup tarafından bulunduğu “adipose most abundant gene transcript 1” (apM1), “adipocyte complement-related protein of 30 kDa” (Acrp30), adipoQ ve “gelatin binding protein of 28 kDa” (GBP28) gibi farklı isimlendirmeler yapılan bir polipeptittir (34,35). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin proteolize uğradıktan sonra aktif formu adipositte dolaşıma salınır. Salınımı subkutan yağ dokuda visseral yağ dokuya göre, kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (36). Adiponektinin obezitede düzeyi azalırken, kilo verildiğinde düzeylerinde artış olur (37). Antiinflamatuvar özelliği olan adiponektin seviyesinin artması insülin duyarlılığını artırır, karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek glukoz üretimini azaltır ve yağ asit oksidasyonunu artırır (38,39).

2. Leptin

İlk olarak 1994 bulunmasıyla yağ dokunun da endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin, başlıca adiposit dokudan sentez edilen, dolaşımda ve serebrospinal sıvıda da bulunabilen 167 aminoasitlik bir polipeptittir (40,41). Subkutan yağ dokuda üretimi visseral dokuya göre daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve beslenme durumu ile doğrudan ilişkilidir. Düzeyleri vücut yağ oranı ve beden kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterir (42). Kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek düzeylerde bulunur (43). Leptin salınımı gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeydedir. Bu diüurnal ritim yeme alışkanlığı ile bozulabilir (44).

Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı leptin düzeylerinde düşüşe neden olur (45). İnsulin leptin üretimi ve salınmasını artırır (46). Leptin kilo azaltıcı etkisinden bağımsız olarak hipoglisemik etkiye sahiptir ve hepatositlerde insülin etkisine antagonist etki gösterir. Yağdan zengin beslenme leptin düzeylerini düşürür (47). Kan beyin bariyerini de geçebilen leptin beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle direkt ilişkisi ile besin alımının ve enerji harcanımının düzenlenmesinde görevlidir. Leptin aslında enerji yeterliliği durumunda metabolik bir sinyal görevi görür. Hipotalamusa ulaşan bu sinyal, yağ depolarının dolu olduğunu bildirerek oreksijenik peptidlerin özellikle de Nöropeptid Y’nin salınımını baskımlarken, anoreksijenik peptidlerin de ekspresyonunu artırır. Bunların sonucunda da besin alımı azalır, enerji harcanımı ise artar (48). Enerji harcanımının artmasını nörepinefrin

etkinliğini arttırarak sempatik sistem aktivasyonu ile yapar (49). Leptin aynı zamanda lipolizi de uyarır (50). İnsulin duyarlılığını arttırarak, yağ doku dışında ektopik yağ birikimini de azaltır (51). Bu görevlerinin yanı sıra kadın üreme organlarının olgunlaşmasında (52,53), immun fonksiyonların düzenlenmesi (54), anjiogenez, kemik gelişiminde (55) de görev alır. Kemik üzerine etkilerini muhtemel sempatik sistem aktivasyonu ile indirekt olarak yapmaktadır.

3. Ghrelin

1999 yılında Kojima ve ark. tarafından bulunan, 28 aminoasitlik bir peptit hormondur (56). Esas olarak mide fundusundan salgınır. Bu hormon santral sinir sistemi, paratiroid bez, ince barsak, plasenta, pankreas alfa hücreleri, akciğer, tükürük bezi ve immun sistem gibi birçok farklı yerde sentezlenir (57,58). Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olduğundan ilk olarak “grow” (büyüme) sözcüğünün kökü olan ‘ghre’ ile ‘relın (salgılama)’ sözcüklerinden türeyen ghrelin adı verilmiştir (56). Sonrasında etkileri gözlemlenince açlık hormonu (hunger hormone) olarak da isimlendirilmiştir.

Ghrelin seviyesi açlık ile yükselirken, tokluk durumunda azalmaktadır. İnsülin salgınının ghrelin salgınımını inhibe ettiği görülmüştür (59). Serum leptin düzeyi ile ghrelin arasında ise negatif bir korelasyon vardır (58). Sonuç olarak ghrelin büyüme ve iştah artması, yağ birikimi ve glukoneogenezi arttırması gibi etkileri ile beyin ve periferel dokularda enerjinin harcanması ve depolanmasında görevli anabolik bir hormon olarak kabul edilmektedir.

4. Osteokalsin

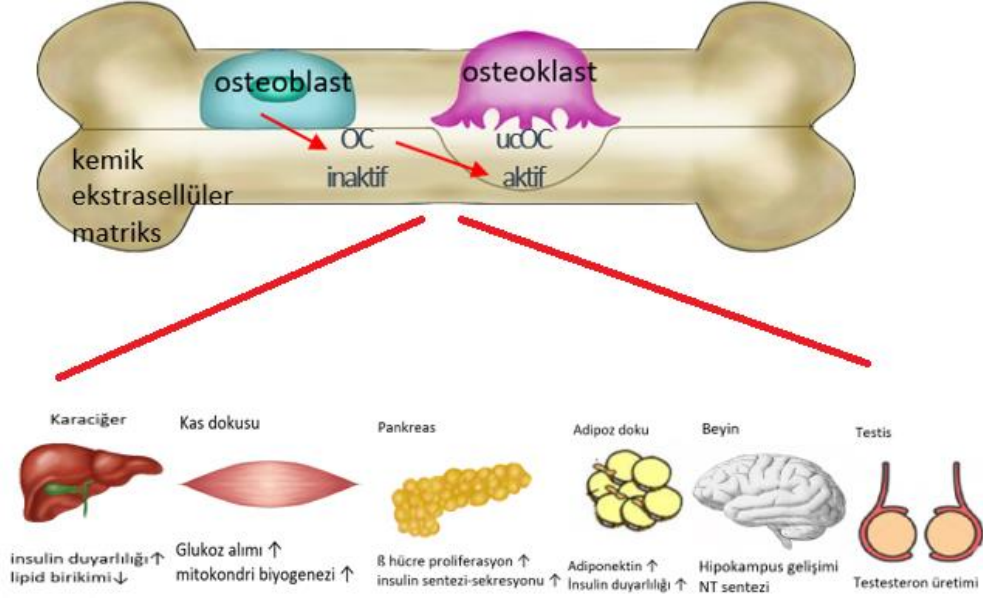
Başlangıçta “bone gama-carboxyglumate proteine” (BGLAP) olarak bilinen osteokalsin (OC) birbirinden bağımsız olarak buzağı ve tavuk kemiğinden izole edilmiştir (60,61). Osteokalsin en fazla bulunan osteoblast spesifik, non-kollajenöz proteindir ve kemik formasyonunun belirleyicisidir (62,63). Osteokalsin adipöz doku, karaciğer, kas, pankreas, testis ve beyin gibi birçok organda endokrin hormon olarak etki gösterir (64,65).

Osteokalsin pro-hormon (pro-OC) olarak sentezlenir, furin adı verilen bir konvertaz enzimi ile parçalanarak osteoblastlarda olgunlaşır (66). Salgılanmadan önce osteoblastın endoplazmik retikulumda c-glutamil karboksilaz enzimi tarafından K vitamini kofaktörlüğünde glumat kalıntıları ile karboksillenir. Bu post-translasyonel modifikasyon ile

Osteokalsin Ca^{++} ve hidroksi apatit kristallerine affinitesi artar. Bu mineraller de ekstrasellüler matriksin başlıca yapısını oluşturduğundan, yapısında daha fazla mineral tutmak için karboksile osteokalsin en fazla sekrete edilen non-kollajenöz peptittir (63). Osteoklastlar tarafından kemik yıkımı için oluşturulan asidik pH'da OC dekarboksilasyon ile karboksillenmemiş (ucOC) hale geçer. Böylece kemik matriks için affinitesi azalır ve dolaşıma geçer. Hem osteokalsin hem de karboksillenmemiş osteokalsin dolaşımda bulunmasına rağmen sadece ucOC enerji metabolizmasında hormon olarak fonksiyon gösterebilir (64,67). Tüm bunlar göstermiştir ki; osteokalsin osteoblasttan salınsa da aktivasyonu için osteoklast gerekmektedir. Artmış osteoklast aktivitesi olan farelerde biyoaktif ucOC seviyelerinin artışı ile glukoz toleransı ve insülin duyarlılığında iyileşme görülürken, osteoklastı olmayan farelerde aktif form azaldığından glukoz toleransı da bozulmuştur (68).

Osteokalsinin glukoz metabolizması üzerine etkileri fare çalışmaları ile gösterilmiştir. Osteokalsin defekti olan OC +/- farelerde anormal vücut yağ birikimi, azalmış insülin duyarlılığı ile glukoz metabolizması bozulmuştur. Yine bu farelerde karaciğer yağlanması ve yağ dokuda inflamasyon da görülmüştür (69,67). Bu farelerde rekombinant OC enjeksiyonu ile enerji harcamasını artmış, yağlı doku azalmış, insülin duyarlılığı düzelmiş ve karaciğer yağlanması azalmıştır (70,71). Bu çalışmaların ileri aşamaları osteokalsinin enerji metabolizmasını düzenleme mekanizmasını ve hedef organları belirlemeye yardımcı olmuştur. Örneğin adipöz dokuda OC tedavisi ile adiponektin üzerinden glukoz “uptake” ve insülin duyarlılığında iyileşme in vivo çalışmalarda görülmüştür (6). Egzersiz sırasında kas dokuda artan osteoklast aktivasyonu ile biyoaktif OC salınımı artar. Osteokalsin, IL-6 ile birlikte kemik ve iskelet sisteminin egzersize uyumunu artırır (72). Pankreasta osteokalsinin hem beta hücre proliferasyonunu hem de insülin sekresyon ve duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (69,67,73). Tüm bu etkilerin yanı sıra erkek testis üzerine Leydig hücrelerden testosteron salınımını arttırdığı ancak kadınlarda overden östrojen salınımını arttırmadığı (74) ve hipokampus gelişimi ile beyin kognitif fonksiyonları üzerine de olumlu etkileri gösterilmiştir (75).

Esas endokrin fonksiyondan sorumlu form karboksillenmemiş osteokalsin gibi görünse de yakın zamanda yapılan bir meta analiz, hem total osteokalsinin hem de karboksillenmemiş osteokalsinin glukoz metabolizması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (76).



Şekil 2: Osteokalsin sentezi ve fonksiyonları

5. Lipokalin-2

İlk olarak nötrofillerde tanımlandığından ismi de nötrofil jelatinöz ilişkili lipokalin olarak kalmış, hidrofobik yapıda proteindir (77,78). Karaciğer ve yağ dokuda da sentez edilmesine rağmen yapılan çalışmalar kemik için de spesifik bir lipokalin-2 molekülü olduğu gösterilmiştir. Osteoblast ablasyonundan sonra OCN eklenmesi ile iştahın ve enerji metabolizmasında iyileşme olmaması bu regülasyonda OCN dışında ek kemik ilişkili hormonların görevli olduğunu desteklemiştir (79). Daha önce yapılmış çalışmalarda LCN osteoblastlarda negatif farelerde (adipöz doku negatif değil iken) azalmış glukoz toleransı, insülin duyarlılığı ve sentezi, pankreatik beta hücre sayısı görülürken, adipöz dokuda LCN-2 negatif (osteoblast negatif değil iken) farelerde artmış yemek alımı ve kilo artışı görülmüştür (8). Artmış yeme isteği olan LCN negatif farelerde, ekzojen LCN verilmesi ile iştah azalması anoreksijenik bir fonksiyonu düşündürmüştür. Lipokalinin hipotalamusta salgılanmadığı, ancak LCN tamamen silinmiş farelerde intraperitoneal veya intraserebral infüzyon ile verildiğinde hipotalamusta doğrudan cAMP sinyalini etkileyerek gıda alımının düzenlemesi; kan-beyin bariyerini de geçebildiğini göstermiştir. Bunun yanında iştah üzerine etkili melanokortin-4 reseptörü eksprese eden hipotalamus paraventriküler ve ventromedial nükleusunda LCN bulunmuş ve melanokortin-4 bağımlı anoreksijenik sinyali aktive ettiği görülmüştür (8).

Lipokalin-2 ile ilgili yapılmış tüm bu çalışmalar enerji metabolizmasının kemik ilişkili regülasyonunda iştahın kontrolü üzerine özgün bir görevi olduğunu göstermiştir, yine de proteinin görevinin tam olarak anlaşılması için daha ileri çalışma gerekmektedir.

Tüm bu inflamatuvar belirteçlerin yanı sıra 1990' lı yıllardan sonra özellikle ateroskleroz riskini öngörmede karotis intima-medya kalınlığı (IMK) ölçümünden yararlanılmaya başlanmıştır. Ateroskleroz bilindiği gibi endotel disfonksiyonu ile inflamatuvar sitokinlerin ilgili bölgeye toplanması ile ilk olarak yağlı çizgilenme şeklinde başlayan bir süreçtir. Sonrasında medya tabakasındaki düz kasın proliferasyon olarak ateroskleroz plağını oluşturmaya başlamasıyla olay komplike bir hal almaktadır. Ateroskleroz için riskli grupta görece daha erken gelişen intimal kalınlaşmanın BT ve MR ile görülemezken bile ultrason ile görülmesi erken tanı açısından çok büyük fayda sağlamıştır (80). Diğer bir avantaj yöntemin non-invaziv olması, maliyetinin düşük ve kolay uygulanabilir olmasıdır.

Parathormonun direkt etki ile kardiyovasküler hastalık sıklığını arttırmasının yanı sıra; paratiroidektomi ile aterosklerozun uygulanabilirlik açısından daha kolay yansıması olan karotis IMK ölçümünün de azaldığını gösteren çalışmalar olmuştur (81).

III. AMAÇLAR

Paratiroidektomi operasyonu geçiren hastalarda insülin direnci, kardiyovasküler olaylar ve metabolik sendrom bulgularında düzelme olması hormonun direkt olarak bu olaylar üzerine etkisi olduğunu doğrulamıştır. Özellikle primer hiperparatiroidi tanısı ile ameliyat endikasyonu olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası değerlendirme ile bu ilişkiyi destekleyecek bulguların elde edilmesi amaçlanmıştır.

Yine son zamanlarda osteokalsin ve lipokalin-2 gibi moleküller ile glukoz toleransı, insülin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak primer hiperparatiroidinin kemik üzerine etkileri ile belirtilen belirteçlerde görülen düzey değişiklikleri ile bahsedilen hastalıklar arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda da bu belirteçler kullanılarak primer hiperparatiroidinin aşikar ve asemptomatik formlarında ve operasyon endikasyonu olan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası değerlendirmeleri ile herhangi bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda 01.01.2019-24.09.2019 tarihleri arasında primer hiperparatiroidi tanısı ile izlenmekte olan hastalar 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Aşkar primer hiperparatiroidili 17 hasta

Grup 2: Asemptomatik primer hiperparatiroidili 34 hasta

Kontrol grubu: Herhangi bir paratiroid patolojisi bulunmayan yaşa ve cinse göre eşleştirilmiş 33 sağlıklı gönüllü

Hasta gruplarından operasyon endikasyonu olanlar operasyondan 3 ay sonra tekrar değerlendirildi. Hastaların hepsine çalışmanın içeriği ile bilgi verildikten sonra onamları alındı.

Tüm hastalara ait demografik veriler, hastalıkları ile ilgili bilgiler, uygulanan tedaviler poliklinik dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Hastaların cinsiyetleri, yaş, eşlik eden komorbid durumlar, kullandığı ilaçlar, sigara öyküsü, primer hiperparatiroidi tanı tarihi, hiperkalsemi bulgularının varlığı, paratiroid USG ve sintigrafi bulguları, DXA ölçümleri, morbidite verileri retrospektif olarak elde edildi. Hastaların glukoz ve insülin ölçümleri kullanılarak HOMA-IR skoru hesaplandı.

8-10 saatlik açlık sonrası bakılan ;

HOMA-IR=açlık kan şekeri (mmol/l) x açlık insülin (mU/l) / 22.5 formülü ile hesaplandı.

Hasta gruplarında ve sağlıklı kontrollerde vücut kompozisyonlarının belirlenmesinde elektriksel empedans biyometri [TANITA; vücut yağ analizatörü TBF-300 (Tanita, Tokyo, Japan)] kullanıldı.

Tüm hasta grubundan ve kontrol grubundan ilk vizitte leptin, adiponektin, lipokalin-2, ghrelin, karboksillenmiş osteokalsin ve karboksillenmemiş osteokalsin konsantrasyonları çalışılmak üzere kan örnekleri alındı. Hasta grubundan takipte paratiroidektomiye yönlendirilen vakalar postoperatif 3. ayda tekrar değerlendirilerek, kilo, antropometrik ölçümler, karotis intima medya kalınlık ölçümü tekrarlandı ve yine aynı parametreleri değerlendirmek üzere bir kez daha kan örneği alındı.

Karotis arter intima medya kalınlığı ölçümü her hasta için aynı operatör tarafından aynı cihazla yapıldı. Ölçümlerde LogiQ P5 marka ultrasonografi, 7.5 Mhz'lik lineer prob kullanıldı. Ölçüm hastalar sırt üstü yatar pozisyonda iken yapıldı. İncelemeyi kolaylaştırma adına hastaların boynunun altına ince bir yastık yetleştirildi ve hastadan ölçüm yapılacak tarafa ters yönde başını çevirmesi istendi. Ölçümler sırasında aterosklerotik plaklı alanlar kullanılmadı. Ultrasonografik ölçüm için lümen-intima ve medya-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinde yararlanılarak karotis intima-medya kalınlığı için 3 ölçüm yapıldı ve bu üç ölçümün ortalaması alınarak değerlendirilmeye dahil edildi. İşlem bilateral uygulandı.

Serum leptin, adiponektin, lipokalin-2, ghrelin ve osteokalsin, karboksillenmemiş osteokalsin konsantrasyonu için alınan kan örnekleri santrifüjlenerek -80°C' de saklandı ve tüm vizitler tamamlandıktan sonra dondurulmuş kan örnekleri çözündürülerek ELİSA yöntemi ile İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Bu testler için gerekli kitlerin İ.Ü. BAP Birimi tarafından sağlandı (Proje numarası: TTU-2019-33441).

Serum adiponektin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" yöntemi uygulandı (eBioscience cat no BMS2032/2, Austria). Referans aralığı 1,31-13,93 µg/ml idi. Kitin intra ve interassay CV'leri sırasıyla %4,2 ve %3,1 idi.

Serum lipokalin-2 düzeylerinin belirlenmesinde sandviç "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" yöntemi uygulandı. (eBioscience cat no BMS2202, Austria). Referans aralığı 108-235 ng/ml idi. Kitin intra ve interassay CV'leri sırasıyla %4 ve %5,8 idi.

Serum ghrelin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" yöntemi uygulandı (eBioscience cat no BMS2192, Austria). Referans aralığı 540-1000 pg/ml idi. Kitin intra ve interassay CV'leri sırasıyla %6 ve %8,5 idi.

Serum osteokalsin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" yöntemi uygulandı (eBioscience cat no BMS2020INST, Austria). Referans aralığı 2,3-3,6 ng/ml idi. Kitin intra ve interassay CV'leri sırasıyla %8,3 ve %8,1 idi.

Serum karboksillenmemiş (underkarboksile) osteokalsin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" yöntemi uygulandı (Bioassay

Technology Laboratory Cat. No E1280Hu, China). Referans aralığı 0,05-20 ng/ml idi. Kitin intra ve interassay CV'leri sırasıyla <%8 ve <%10 idi.

Serum leptin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi uygulandı (DRG cat no EIA-2395, Germany). Referans aralığı 0,7-100 ng/ml idi. Kitin intra ve interassay CV'leri sırasıyla %7,3 ve %3,7 idi.



V. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler SPSS 21.00 (IBM, New York) versiyonunda yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılan nicel değişkenlerin iki grup için karşılaştırılmasında ise Student's t testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda normal dağılım şartının sağlandığı durumlarda Paired t test; sağlanmadığı durumlarda Wilcoxon sıra işaret testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde normal dağılım şartı sağlanmıyorsa Spearman korelasyon katsayısı ile korelasyon incelenmiştir. Normal dağılıma uyan nicel veriler arası ilişkinin karşılaştırılmasında ise Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Nitel değişkenler arasında anlamlı fark olup olmadığına ise Pearson ki-kare, Fisher kesin ki-kare, Yates ki-kare testleri ile bakılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

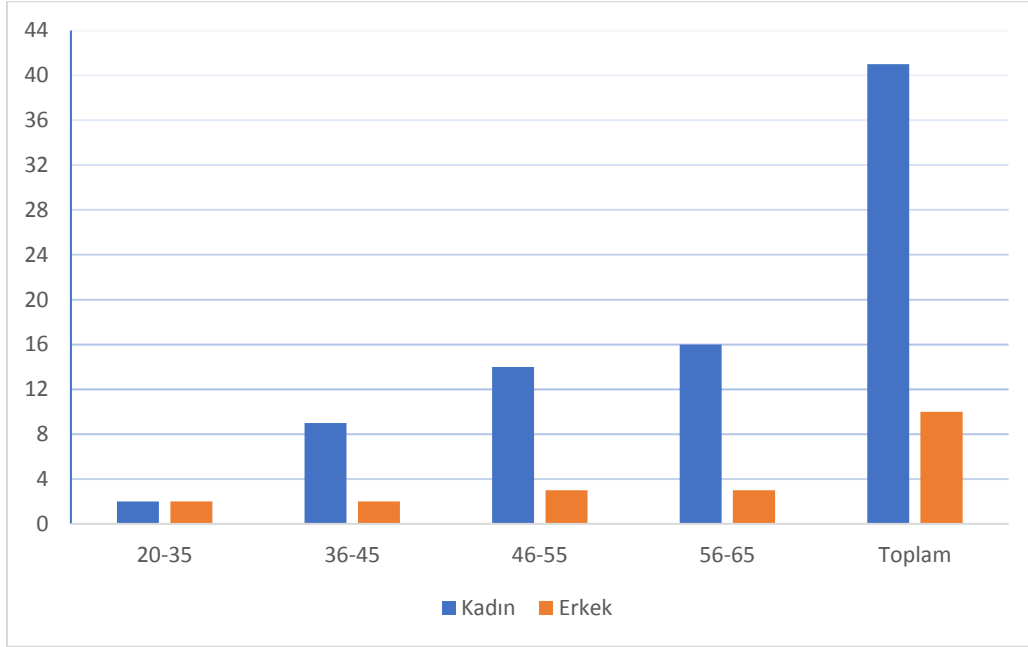
VI. BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2019-24.09.2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından primer hiperparatiroidi tanısı ile izlenen 51 hasta dahil edildi. Bu hastaların 34'ü (%66,7) asemptomatik, 17'si (%33,3) ise aşikar primer hiperparatiroidi idi. Benzer yaş ve vücut kitle indeksine göre seçilen 33 kişilik sağlıklı gönüllülerden kontrol grubu oluşturuldu. Asemptomatik hasta grubunda 2013 Ulusal Sağlık Enstitüsü kılavuzu doğrultusunda operasyon endikasyonu olan 18 asemptomatik ve aşikar hiperparatiroidi tanısı konulan 17 hasta İstanbul Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda opere edilmek üzere yönlendirildi (9). Operasyon sonrası 3. ayda hastalar tekrar kontrole çağırıldı. Operasyon endikasyonu olan 14 hasta henüz opere edildiğinden ya da şehir dışında yaşadığından kontrol muayenesine çağırılmadı. Olguların yaş ortalaması $50,4 \pm 10,2$ yıl idi. 51 kişilik hasta grubunun 41'i (%80,4) kadın, 10'u (%19,6) erkek idi (Tablo 3). Cinsiyete göre yaş dağılımına bakıldığında 46-65 yaş arası kadınlarda hastalığın daha fazla görüldüğü tespit edildi (Şekil 3).

Tablo 3: Çalışmaya dahil olan grupların demografik verileri

Özellik	Asemptomatik (n:34)	Aşikar (n:17)	Toplam hasta (n:51)	Kontrol (n:33)
Yaş (yıl)	53,1 $\pm$ 7,4	45,1 $\pm$ 12,9	50,4 $\pm$ 10,2	50,2 $\pm$ 5,02
Cinsiyet (n; %)	K:30 (%58,8) E:4 (%7,8)	K:11 (%21,6) E:6 (%11,8)	K:41 (%80,4) E:10 (%19,6)	K:28(%84,8) E:5 (%15,2)
VKİ (kg/m ²)	30,0 $\pm$ 4,6	27,84 $\pm$ 5,52	29,3 $\pm$ 5,0	28,0 $\pm$ 4,0
Sigara (n)				
Evet	7	6	13	12
Hayır	27	11	38	21
Nefrolithiyazis (n)				
Evet	14	11	25	0
Hayır	20	6	26	33
DM (n)				
Evet	3	5	8	1
Hayır	31	12	43	32
HT (n)				
Evet	11	5	16	4
Hayır	23	12	35	29
HL (n)				
Evet	3	2	5	1
Hayır	31	15	46	32

Kontrol grubu, hasta grubu ile benzer yaş ve vücut kitle indeksine sahip sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. 51 hastanın dahil olduğu primer hiperparatiroidi grubunda hiperkalseminin bulguları açısından sorgulandığında sadece depresyon asemptomatik grupta aşikar gruba göre daha yüksek oranda bulunmuştur (sırasıyla %8,8 ve %5,9). Ancak bu sorgulamanın güvenilirliği parametre hastalık dışında da çok değişkenden etkilendiği için anlamlı kabul edilmedi. Halsizlik-yorgunluk (sırasıyla %70,6 ve %61,8), konstipasyon-karın ağrısı (sırasıyla %11 ve %0), parestezi (sırasıyla %23,5 ve %2,9) ve böbrek taşı sıklığı (sırasıyla %64,7 ve %41,2) aşikar hasta grubunda asemptomatik gruba göre daha yüksek bulundu. Halsizlik ve yorgunluk sorgulamasının ise iki hasta grubunda da benzer oranda olduğu görüldü.



Şekil 3: Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Tablo 4: Hasta gruplarının demografik veri ve laboratuvar değerlerinin birbirleri ile kıyaslanması

	Grup 1 (n:34)	Grup 2 (n:17)	Grup 3 (n:33)
Yaş	53,1±7,4 ^{*b}	45,1±12,9 ^{*b}	50,2±5,0 [*]
Kilo (kg)	78,6 (51,4-111,0)	69,3 (58,4-107,1)	70,3 (56,7-109,3)
VKİ (kg/m²)	30,5 (20,6-38,4) 30±4,6 [*]	26,2 (20,7-40,5)	28±4 [*] 27,9 (22,1-38,2)
Yağ (%)	36,7 (23-44,3) ^{a,d}	31,2 (11,8-47,8) ^a 30,1±10,8 [*]	33,3 (20,1-46,6) 33±7 [*]
Yağ kitlesi (kg)	28,5±8,3 [*] 27,4 (12,3-47) ^d	23,5±11,7 [*] 21,6 (7,5-47,4)	23,6 (14-48,5)
YVK (kg)	46,8 (39,1-67,8)	51,6 (41,1-76,9)	47,2 (40,7-86,2)
Kas kitlesi (kg)	44,4 (37,1-64,4)	49 (39-73,1)	44,8 (38,6-82)
TVS	33,0 (26,5-46,6)	37,1 (28,1-53,1)	33 (28,2-59,2)
TVS (%)	44,3 (39,8-53,6) ^a	47,6 (37,9-61,8) ^a 49,1±7,4 [*]	46,6 (38,8-57,2) 46,7±4,3 [*]
Kemik kitlesi (kg)	2,4 (2-3,4)	2,6 (2,1-3,8)	2,4 (2,1-4,2)
Glukoz (mg/dl)	94 (78-180) ^e	90 (77-137)	87 (70-138)
HbA1c (%)	5,4 (4,9-7,6) ^f	5,7 (5,2-6,4) ⁱ	5 (4,5-6,1)
BUN (mg/dl)	11 (7-23)	13,5 (6,6-19) 12,6±4 [*]	11,5 (5,8-21) 12±3,3 [*]
Kreatinin (mg/dl)	0,7 (0,5-1,5)	0,8 (0,4-1)	0,6 (0,4-1,1)
Düz. Ca (mg/dl)	10,3 (9,7-11,4) ^c 10,5±0,4 ^{*f}	11,5 (10,6-15,3) ^{c,i}	8,9±0,3 [*] 8,9 (8,1-9,3)
Fosfor (mg/dl)	2,8±0,5 ^{*f}	2,6±0,5 ^{*i}	3,5±0,5 [*]
ALP (U/L)	94,5 (34-146) 93±25,6 ^{*f}	106 (48-210) ⁱ	63,1±20,3 [*] 62 (34-107)
ALT (U/L)	20 (7,3-45)	20 (10-56)	17 (9-31)
AST (U/L)	19 (11-34)	22 (14-77) ^g	18 (13-32)
Trigliserid (mg/dl)	129 (45-427)	152 (45-690)	105,5 (31,6-763)
T. kolest (mg/dl)	224,4±33,2 [*]	222,6±48,8 [*]	217±58,5 [*]
HDL-kolesterol (mg/dl)	51,9±15,8 [*]	45,7±13,9 ^{*h}	56,2±13,9 [*]
LDL (mg/dl)	142,4±31,0 [*]	137,6±35,4 [*]	130,3±42,7 [*]
Mg (mmol/L)	0,9 (0,6-2,1) ^a	0,8 (0,6-0,9) ^a 0,8±0,1 ^{*i}	0,9 (0,8-1) 0,9±0,04 [*]
CRP (mg/l)	2 (0,1-29)	2 (0,1-8,3)	1,4 (0,4-9)
sT4 (pmol/l)	14,7±2,1 [*] 15 (10-19)	15,2±2,3 [*] 14,9 (11,9-20)	14,1 (11,1-21)
TSH (mIU/L)	2,2 (0,3-8,1)	1,6 (0,6-6,1)	2,2 (0,4-12)
İnsulin (mU/ml)	10,9 (5,6-148) ^e	12 (4-64)	8,4 (0,6-21,5)
HOMA-IR	2,5 (1,3-30) ^e	2,5 (0,8-16)	1,7 (0,1-7,3)
PTH (pg/ml)	116 (45-272) 125,6±48,2 ^{*f}	141 (49-482) ⁱ	48±16,6 [*] 46,1 (19,9-78)
İdrar Ca (mg/gün)	339,7±143,6 [*]	379,3±184,9 [*]	-
25OHD (ng/ml)	23,6 (7,8-53)	17 (7-89)	23,9 (5-73)
T. protein (g/dl)	7,3±0,4 ^{*e}	7,4±0,5 ^{*h}	6,9±0,5 [*]

Albümin (g/dl)	4,6±0,3* 4,6 (4-5,3)	4,7±0,3* 4,7 (4-5,1)	4,5 (3,6-4,9)
Leptin (ng/ml)	10,3 (1,7-29,7)	6,2 (1-32,6)	9,9 (1,5-34,5)
Adiponektin (µg/ml)	22,5±9,7* 22,3 (6,1-39,8) ^e	22,1±13,5* 22,1 (3,3-48,3) ^g	10,2 (0,8-43,2)
Ghrelin (pg/ml)	1747,2 (94,9-4127,5)	703,4 (56,9-4028,9)	1491,6(40,5-4948)
OC (ng/ml)	6,2 (5,7-23,6) ^f	7,3 (5,6-14,1) ^h	5,7 (0,1-7,6)
ucOC (ng/ml)	4,6 (2,8-177,7)	5 (2,6-236,4)	7,7 (0,6-234,9)
ucOC/OC	0,7 (0,1-29,2) ^e	0,8 (0,2-25,3)	1,9 (0,1-74,4)
LCN-2 (ng/ml)	143 (33,2-533,3)	128,5 (44,2-776,4)	132,1(11,6-850,9)
Karotis IMK sağ (cm)	0,06 (0,03-0,1)	0,06 (0,04-0,1)	0,06 (0,03-0,08)
Karotis IMK sol (cm)	0,06 (0,04-0,09)	0,06 (0,04-0,1)	0,06 (0,04-0,1)

Grup 1:Asemtomatik primer hiperparatiroidi, Grup2: Aşıkâr primer hiperparatiroidi, Grup 3:Sağlıklı kontrol grubu

Normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U testi ile ortanca değeri (maksimum değeri-minimum değeri) hesaplanmıştır. Normal dağılıma uygun verilerde Student t testi kullanılarak ortalama değeri±standart sapma hesaplanmış olup * ile belirtilmiştir.

^a Asemtomatik ve aşıkâr hasta gruplarında $p<0,05$, ^b Asemtomatik ve aşıkâr hasta gruplarında $p<0,01$, ^c Asemtomatik ve aşıkâr hasta gruplarında $p<0,001$, ^d Asemtomatik hastalar ve kontrol grubunda $p<0,05$, ^eAsemtomatik hastalar ve kontrol grubunda $p<0,01$, ^f Asemtomatik hastalar ve kontrol grubunda $p<0,001$, ^g Aşıkâr hastalar ve kontrol grubunda $p<0,05$ ^h Aşıkâr hastalar ve kontrol grubunda $p<0,01$, ⁱ Aşıkâr hastalar ve kontrol grubunda $p<0,001$

Hasta grupları ile sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği tabloda (Tablo 4) asemtomatik hastaların yaş ortalamasının aşıkâr gruba göre daha yüksek seyrettiği görüldü ($53,1\pm7,4$ 'e $45,1\pm12,9$; $p=0,007$). Çalışma kurgusuna uygun olarak hasta grupları ile kontrol grubu benzer yaş, kilo ve vücut kitle indeksine sahip bireylerden oluşturuldu.

Asemtomatik primer hiperparatiroidili hastalar sağlıklı kontroller ile benzer kilolarda olmalarına rağmen yağ yüzdesi [% 36,7 (23-44,3)'e %33,3 (20,1-46,6); $p=0,03$] ve yağ kitlesi [27,4 (12,3-47) kilograma 23,6 (14-48,5) kg; $p=0,03$] anlamlı derecede yüksek saptandı. Asemtomatik grubun glukoz [94 (78-180) mg/dl ile 87 (70-138) mg/dl; $p=0,005$], HbA1c % [5,4 (4,9-7,6) ile 5 (4,5-6,1); $p<0,001$], insülin [10,9 (5,6-148) mU/ml ile 8,4 (0,6-21,5) mU/ml; $p=0,01$] ve HOMA-IR [2,5 (1,3-30) ile 1,7 (0,1-7,3); $p=0,007$] düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olarak belirlendi. Aşıkâr ve asemtomatik grup arasında ise bu değerler açısından fark bulunmadı.

Beklenildiği gibi; serum PTH ve serum düzeltilmiş kalsiyum değerleri aşıkâr grupta asemtomatik gruba göre yüksek olmasının yanı sıra, tüm hiperparatiroidili hastalar göz önüne alındığında kontrol grubuna göre ileri derecede yüksek bulundu (Tüm kıyaslamalarda $p<0,001$). Fosfor düzeyi asemtomatik ve aşıkâr grupta sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyelerde olduğu görüldü. (Sırasıyla $2,8\pm0,5$ mg/dl $2,6\pm0,5$ mg/dl ve $3,5\pm0,5$ mg/dl; $p<0,001$ ve $p<0,001$). Hasta grupları arasında fosfor seviyesi açısından fark bulunmadı.

HDL-kolesterol düzeyinin sağlıklı kontrol grubunda ($56,2 \pm 13,9$ mg/dl), aşık hiperparatiroidi hastalarına ($45,7 \pm 13,9$ mg/dl) göre daha yüksek seyrettiği görüldü ($p=0,01$). Magnezyum düzeyi de benzer şekilde sağlıklı grupta ($0,9 \pm 0,04$ mmol/l) aşık hiperparatiroidi hastalarına ($0,8 \pm 0,1$ mmol/l) göre daha yüksek seviyelerde bulundu ($p<0,001$).

Albümin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken total protein düzeyi hem asemptomatik grupta ($7,3 \pm 0,4$ g/dl) hem de aşık hastalık grubunda ($7,4 \pm 0,5$ g/dl) sağlıklı kontrollere ($6,9 \pm 0,5$ g/dl) göre daha yüksek bulundu ($p=0,002$ ve $p=0,003$).

Adiponektin düzeyi asemptomatik grupta [$22,3$ ($6,1-39,8$) $\mu\text{g/ml}$] ve aşık hiperparatiroidi hastalarında [$22,1$ ($3,3-48,3$) $\mu\text{g/ml}$]; sağlıklı kontrollere göre [$10,2$ ($0,8-43,2$) $\mu\text{g/ml}$] anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen ($p<0,001$ ve $p=0,02$), hasta grupları arasında fark saptanmadı.

Osteokalsin düzeyi de benzer şekilde hem asemptomatik hasta grubunda [$6,2$ ($5,7-23,6$) ng/ml] hem de aşık primer hiperparatiroidi hastalarında [$7,3$ ($5,6-14,1$) ng/ml] sağlıklı kontrollere [$5,7$ ($0,1-7,6$) ng/ml] göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p=0,003$). Ancak hasta grupları arasında fark saptanmadı. Osteokalsin için hasta grupları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı yükseklik saptanırken; karboksillenmemiş osteokalsinin, karboksile osteokalsine oranının karşılaştığı kıyaslamada sadece sağlıklı kontrollerin değeri [$1,9$ ($0,1-74,4$)], asemptomatik hasta grubuna [$0,7$ ($0,1-29,2$)] göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,003$).

Leptin, ghrelin, karboksillenmemiş osteokalsin ve lipokalin-2 düzeyleri için yapılan karşılaştırmada hasta grupları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hasta gruplarının karotis IMK ölçümü de sağlıklı kontroller ile benzer seviyelerde görüldü.

Aşık ve asemptomatik hastaların DXA ölçümlerinin değerlendirilmesinde 1/3 distal radius+ulna KMY ölçümünde ($0,600 \pm 0,054$ ve $0,650 \pm 0,088$ g/cm²; $p=0,042$) ve 1. lomber vertebra KMY ölçümünde ($0,745 \pm 0,113$ ve $0,845 \pm 0,176$ g/cm²; $p=0,034$) aşık grubun değerleri, asemptomatik gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Kontrol grubunun değerlendirmeye dahil edilmediği verilerde, DXA ölçümünün diğer parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı.

Operasyon endikasyonu konularak opere edilen 35 hasta ameliyat sonrası 3. ayda çalışma parametreleri açısından değerlendirildi. (Tablo 5).

Tablo 5: Paratiroidektomi uygulanan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası değerlendirmesi

	Grup 1 ve 2 Operasyon öncesi (n:21)	Grup 1 ve 2 Operasyon sonrası (n:21)	Grup 1 Operasyon öncesi (n:10)	Grup 1 Operasyon sonrası (n:10)
Kilo (kg)	79,0±13,3 ^{*a}	79,8±13,3 ^{*a}	81,9±12,9 [*]	82,5±12,9 [*]
VKİ (kg/m ²)	29,9±5,2	30,3±5,4	31,2±3,4 [*]	31,6±3,4 [*]
Yağ (%)	34,4 ±9,6 ^{*a}	33,1 ±9,3 ^{*a}	36,9±6,7 [*]	36,1±6,7 [*]
Yağ kitlesi (kg)	28,0 ±11,4 [*]	27,3 ±11,2 [*]	30,5±9,0 [*]	30,1±9,2 [*]
YVK (kg)	50,7 (42,2-64)	52,8 (23,9-61,1)	49,2 (44-64)	50,3 (23,9-61,1)
Kas kitlesi (kg)	48,4 ±5,7 ^{*b}	49,9 ±5,5 ^{*b}	48,8±6,9 [*]	49,7±6,1 [*]
TVS (kg)	36,2 ±4,6 ^{*b}	37,3 ±4,5 ^{*b}	36,4±5,6 [*]	37,2±5,0 [*]
TVS (%)	46,4 ±6,7 ^{*a}	47,4 ±6,5 ^{*a}	44,7±4,7 [*]	45,3±4,7 [*]
Kemik kitlesi (kg)	2,6 ±0,3 ^{*c}	2,6 ±0,3 ^{*c}	2,6±0,4 [*]	2,6±0,3 [*]
Glukoz (mg/dl)	93 (77-116) ^a	99 (73-149) ^a	96,1±9,6 [*]	102,9±7,7 [*]
HbA1c %	5,6±0,3 ^{*b}	5,3 ±0,4 ^{*b}	5,6 (5-6,1) ^d	5,1 (4,8-5,9) ^d
BUN (mg/dl)	11,8±3,4 [*]	11,6 ±2,8 [*]	11,3±2,3 [*]	11,3±1,6 [*]
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,2 [*]	0,8 ±0,2 [*]	0,8±0,3 [*]	0,8±0,3 [*]
Düz. Ca (mg/dl)	11,1±0,7 ^{*c}	8,9±0,7 ^{*c}	10,3 (10-11,4) ^e	9 (7-9,3) ^e
Fosfor (mg/dl)	2,6 (1,7-3,5) ^c	3,00 (2,1-5,0) ^c	2,6 (1,7-3,1) ^e	3,1 (2,1-5) ^e
ALP (U/L)	97 (48-196) ^b	80 (37-135) ^b	102,3±15,2 ^{*d}	91,0±24,6 ^{*d}
ALT (U/L)	20 (10-44)	20 (10-38)	20±3 [*]	22,2±6,8 [*]
AST (U/L)	21 (13-31)	20 (11-25)	19,8±4,1 [*]	20,8±2,8 [*]
Trigliserid (mg/dl)	121 (45-690)	139 (53-197)	143,3±79,3 [*]	158,2±85,3 [*]
T. kolesterol (mg/dl)	226,3 ±48,0 [*]	226,8 ±47,9 [*]	228,6±37,6 [*]	229,5±55,4 [*]
HDL-kolesterol (mg/dl)	49,9±13,8 [*]	51,4±11,4 [*]	51,6±11,5 [*]	50,3±7,9 [*]
LDL (mg/dl)	140,8±34,9 [*]	141,4±40,6 [*]	144,4±34,6 [*]	146,9±48,5 [*]
Mg (mmol/L)	0,8±0,1 [*]	0,8±0,1 [*]	0,8±0,1 [*]	0,8±0,0 [*]
CRP (mg/l)	2 (0,2-29)	1,9 (0,1-14)	2,1 (0,2-29)	2,0 (0,1-6,5)
sT4 (pmol/l)	14,9±1,8 [*]	14,8±2,4 [*]	15 (13-17)	15 (12-20)
TSH (mIU/L)	1,6 (0,7-6,1)	2,3 (0,0-99)	2,5±1,2 [*]	2,2±1,7 [*]
İnsulin (mU/ml)	12,4 (6,6-148) ^b	11, (2,8-47) ^b	13,3 (9,2-148)	12,1 (6,1-4,7)
HOMA-IR	3 (1,3-30) ^b	2,6 (0,6-13) ^b	3,0 (2,2-30)	3,2 (1,3-13)
PTH (pg/ml)	141 (49-482) ^c	54 (24-179) ^c	149,4±56,4 ^{*f}	57,1±18,9 ^{*f}
İdrar Ca (mg/gün)	368,1±136,7 ^{*c}	191,9±88,1 ^{*c}	377,5±168,2 ^{*e}	193,5±88,6 ^{*e}
25OHD (ng/ml)	21,2 ±8,0 [*]	22,1±11,7 [*]	24,6±7,7 [*]	25,2±10,7 [*]
T. protein (g/dl)	7,4 ±0,4 [*]	7,3±0,3 [*]	7,3 (6,4-8)	7,4 (6,7-7,8)
Albümin (g/dl)	4,6±0,3 [*]	4,7±0,3 [*]	4,6±0,4 [*]	4,7±0,3 [*]
Leptin (ng/ml)	12,2±8,0 [*]	12,1±8,9 [*]	10,9±5,6 [*]	11,6±6,7 [*]
Adiponektin (µg/ml)	21,5±11,6 ^{*a}	25,4±13,6 ^{*a}	23,3±12,2 [*]	27,4±12,0 [*]
Ghrelin (pg/ml)	1293,2 ±1070,9 ^{*b}	2176,0 ±1249,7 ^{*b}	1758,2±1216,1 [*]	1950,8±1143,9 [*]
OC (ng/ml)	8,1±2,8 ^{*b}	6,7±1,4 ^{*b}	8,6±3,2 ^{*d}	6,7±1,5 ^{*d}

ucOC (ng/ml)	5,5 (2,6-236,4)	5,3 (2,7-151,4)	5,3 (4,1-30,4)	4,8 (3,9-63,6)
ucOC/OC	0,7 (0,4-25,3)	0,8 (0,4-23,1)	0,7 (0,4-2,6)	0,8 (0,6-8,4)
LCN-2 (ng/ml)	133,1 (44,2-776,4)	156,3 (39,1-786,7)	129,7 (76,3-230,6)	156,1 (39,1-654,2)
Karotis IMK sağ (cm)	0,06 (0,04-0,1)	0,06 (0,04-0,09)	0,06 (0,05-0,08)	0,06 (0,05-0,09)
Karotis IMK sol (cm)	0,06 (0,04-0,09)	0,06 (0,03-0,09)	0,06 (0,04-0,09)	0,06 (0,05-0,09)

Grup 1:Asemptomatik primer hiperparatiroidi Grup2: Aşık primer hiperparatiroidi

Normal dağılıma uymayan verilerde Wilcoxon testi ile ortanca değer (maksimum değer-minimum değer) hesaplanmıştır. Normal dağılıma uygun verilerde Eşli serilerde T testi kullanılarak ortalama değer±standart sapma hesaplanmış olup * ile belirtilmiştir.

^a Opere olan tüm hastaların ameliyat öncesi ve sonrası p<0,05 ^b Opere olan tüm hastaların ameliyat öncesi ve sonrası p <0,01 ^c Opere olan tüm hastaların ameliyat öncesi ve sonrası p<0,001. ^dAsemptomatik primer hiperparatroidi hastalarından endikasyonu olanların ameliyat öncesi ve sonrası p<0,05 ^e Asemptomatik primer hiperparatroidi hastalarından endikasyonu olanların ameliyat öncesi ve sonrası p<0,01 ^f Asemptomatik primer hiperparatroidi hastalarından endikasyonu olanların ameliyat öncesi ve sonrası p<0,001.

Öncelikle opere olan tüm hastalar ameliyat öncesi ve sonrası değişkenler açısından değerlendirildi. Sonrasında sadece operasyon endikasyonu olan asemptomatik grup ameliyat öncesi ve sonrası değerleri ile kıyaslandı. Opere olan tüm hastaların dahil edildiği grupta operasyon sonrasında (79,0±13,3 kg) önceki döneme (79,8±13,3 kg) göre kiloda anlamlı artış olmasına rağmen (p=0,04); hastaların yağ yüzdesinde belirgin azalma görüldü (%34,4±9,6 ve %33,1±9,3; p=0,04).

Kas kitlesi, total vücut sıvısı, total vücut sıvısı yüzdesi ve kemik kitlesinde opere olan tüm hastaların dahil edildiği değerlendirmede operasyon sonrası dönemde (sırasıyla 48,4±5,7 kg, 36,2±4,6 kg, 46,4±6,7 % ve 2,57±0,3 kg) operasyon öncesine (49,9±5,5 kg, 37,3±4,5 kg, 47,4±6,5 % ve 2,64±0,3 kg) göre anlamlı artış görüldü (Sırasıyla p=0,008, p=0,008, p=0,03 ve p<0,001). Ancak asemptomatik grupta bu değerlerde artış görülse de anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Opere olan tüm hastaların dahil edildiği grupta ameliyat sonrası glukoz [93 (77-116) mg/dl ve 99 (73-149) mg/dl; p=0,02] değerindeki anlamlı artışa rağmen HbA1c [5,6±0,3 % ve 5,3±0,4 %; p=0,001], insülin [12 (4-148) mU/ml ve 11,9 (2,8-47) mU/ml; p=0,01] ve HOMA-IR [3 (1,3-30) ve 2,6 (0,6-13); p=0,01] değerlerinde daha anlamlı düzeylerde iyileşme görüldü. Benzer iyileşme asemptomatik hastaların ameliyat öncesi ve sonrası dönemde HbA1c düzeylerinde anlamlı [5,6 (5-6,1) % ve 5,1 (4,8-5,9) %; p=0,02] şekilde görülürken;

İnsulin ve HOMA-IR değerlerinde iyileşme görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmadı.

Hem tüm hasta gruplarının sağlıklı kontroller ile kıyaslanmasında hem de asemptomatik grubun ameliyat öncesi ve sonrası dönemde beklenildiği gibi düzeltilmiş kalsiyum (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,005$), parathormon (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) ve idrar kalsiyumunda (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,007$) ileri derecede anlamlı azalma; fosfor (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,008$) ve ALP (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,04$) değerlerinde ise anlamlı artışlar görüldü.

Leptin, ucOC ve lipokalin düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmezken; adiponektin ($21,5\pm11,6$ $\mu\text{g/ml}$ ve $25,4\pm13,6$ $\mu\text{g/ml}$; $p=0,04$) ve ghrelin ($1293,2\pm1070,9$ pg/ml ve $2176,0\pm1249,7$ pg/ml ; $p=0,01$) ameliyat olan tüm hastalar dahil edildiğinde ameliyat sonrasında anlamlı artış görüldü. Benzer artışlar asemptomatik hasta grubunun operasyon sonrası döneminde de görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Osteokalsin düzeyinde ise hem tüm grupların dahil edildiği kıyaslamada ($8,1\pm2,8$ ng/ml ve $6,7\pm1,4$ ng/ml ; $p=0,01$) hem de asemptomatik hastaların operasyon sonrası değerlendirilmesinde ($8,6\pm3,2$ ng/ml ve $6,7\pm1,5$ ng/ml ; $p=0,03$) anlamlı derecede azalma görüldü. Osteokalsindeki bu artışa rağmen ucOC/OC oranında anlamlı fark görülmeydi.

Operasyon öncesi ve sonrası 3. ayda bakılan karotis intima-medya kalınlıklarında anlamlı fark görülmeydi.

Tablo 6: Operasyon öncesi ve sonrası değerlerin sağlıklı kontroller ile kıyaslanması

	Grup 1a ve Grup 2 Operasyon öncesi (n:35)	Grup 1a ve Grup 2 Operasyon sonrası (n:21)	Grup 3 (n:33)
Kilo (kg)	78,2 (58,4-111)	78,9 (62,1-107,1)	70,3 (56,7-109,3)
VKI (kg/m²)	29,6 $\pm$ 4,8*	30,3 $\pm$ 5,4*	28,0 $\pm$ 4,0*
Yağ (%)	36,2 (11,8-47,8)	33,1 $\pm$ 9,3*	33,3 (20,1-46,6) 33,0 $\pm$ 7*
Yağ kitlesi (kg)	26,2 (7,5-47,4)	24,4 (9,4-47,2)	23,6 (14-48,5)
YVK (kg)	49,1 (41,1-76,9)	52,8 (23,9-61,1)	47,2 (40,7-86,2)
Kas kitlesi (kg)	46,6 (39-73,1)	50,1 (39,4-58) ^e	44,8 (38,6-82)
TVS (kg)	34,8 (28,1-53,1)	37,2 (28,5-43,6) ^e	33 (28,2-59,2)
TVS (%)	45,6 (37,9-61,8)	47,4 $\pm$ 6,5*	46,6 (38,8-57,2) 46,7 $\pm$ 4,3*
Kemik kitlesi (kg)	2,5 (2,1-3,8)	2,7 (2,1-3,1) ^d	2,4 (2,1-4,2)
Glukoz (mg/dl)	93 (77-137) ^a	99 (73-149) ^e	87 (70-138)
HbA1c %	5,6 $\pm$ 0,4 ^{*c}	5,3 $\pm$ 0,5*	5,1 $\pm$ 0,4*
BUN (mg/dl)	11,9 $\pm$ 3,7*	11,6 $\pm$ 2,8*	12,0 $\pm$ 3,4*

Kreatinin (mg/dl)	0,7 (0,4-1,5)	0,7 (0,4-1,5)	0,6 (0,4-1,1)
Düz. Ca (mg/dl)	11,2 (9,9-15,3) ^c	8,9±0,7 [*]	8,9(8,1-9,3) 8,9±0,3 [*]
Fosfor (mg/dl)	2,6±0,5 ^{*c}	3 (2,1-5) ^e	3,5±0,5 [*] 3,5 (2,3-4,8)
ALP (U/L)	106 (48-210) ^c	80,6±25,3 ^{*e}	62 (34-107) 63,1±20,3 [*]
ALT (U/L)	20 (7,3-56) ^a	20 (10-38)	17 (9-31)
AST (U/L)	21 (12-77) ^a	20 (11-25)	18 (13-32)
Trigliserid (mg/dl)	148 (45-690)	139 (53-797)	105,5 (31,6-763)
T. kolest (mg/dl)	224,1±41,1 [*]	226,8 ±47,9 [*]	217,0±58,5 [*]
HDL-kolesterol (mg/dl)	47,2±13,1 ^{*b}	51,4±11,4 [*]	56,2±13,9 [*]
LDL (mg/dl)	142,1± 32,9 [*]	141,4±40,6 [*]	130,3±42,7 [*]
Mg (mmol/L)	0,8 (0,6-0,9) ^a	0,8 (0,6-0,9) ^e	0,9 (0,8-1)
CRP (mg/l)	2 (0,1-29)	1,9 (0,1-14)	1,4 (0,4-9)
sT4 (pmol/l)	15 (11,9-20)	15 (11,3-20)	14,1 (11,1-21)
TSH (mIU/L)	1,6 (0,3-8,1)	2,3 (0,02-99)	2,2 (0,4-12)
İnsulin (mU/ml)	12 (4-148) ^b	11,9 (2,8-47)	8,4 (0,6-21,5)
HOMA-IR	2,8 (0,8-30) ^b	2,9 (0,6-13) ^d	1,7 (0,1-7,3)
PTH (pg/ml)	141 (49-482) ^c	54 (24-179) ^d	46,1 (19,9-78)
25OHD (ng/ml)	22 (7-89)	18,5 (6,9-45)	23,9 (5-73)
T. protein (g/dl)	7,3±0,4 ^{*c}	7,3±0,3 ^{*e}	6,9±0,5 [*]
Albümin (g/dl)	4,6 (4-5,1)	4,7 (4,1-5,2) ^e	4,5 (3,6-4,9)
Leptin (ng/ml)	10,5 (1,0-32,6)	11,8 (1,4-38,7)	9,9 (1,5-34,5)
Adiponektin (µg/ml)	21,9 (3,3-48,3) ^b	24 (4-46,7) ^e	10,2 (0,8-43,2)
Ghrelin (pg/ml)	1341,1 (56,9-4127,6)	2280,3 (94,9-4131,7)	1491,6(40,5-4948)
Osteokalsin (ng/ml)	7 (5,6-23,6) ^c	5,9 (5,7-9,9) ^e	5,7(0,05-7,6)
ucOC (ng/ml)	4,9 (2,6-236,4)	4,8 (2,7-151,4)	7,7 (0,6-234,9)
ucOC/OC	0,7 (0,1-25,3) ^a	0,8 (0,4-23,1) ^d	1,9 (0,1-74,4)
LCN-2 (ng/ml)	129,1 (33,2-776,4)	156,6 (39,1-786,7)	132,2 (11,6-850,9)
Karotis IMK sağ (cm)	0,06 (0,03-0,1)	0,06 (0,04-0,09)	0,06 (0,03-0,08)
Karotis IMK sol (cm)	0,06 (0,04-0,1)	0,06 (0,03-0,09)	0,06 (0,04-0,1)

Grup 1a:Asemptomatik primer hiperparatiroidi operasyon endikasyonu olanlar Grup2: Aşkar primer hiperparatiroidi Grup 3:Sağlıklı kontrol grubu

Normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi ile ortanca değer (maksimum değer-minimum değer) hesaplanmıştır. Normal dağılıma uygun verilerde Student T testi kullanılarak ortalama değer±standart sapma hesaplanmış olup * ile belirtilmiştir.

^a Opere olan tüm hastaların ameliyat öncesi değerleri ve kontrol grubu p<0,05 ^b Opere olan tüm hastaların ameliyat öncesi değerleri ve kontrol grubu p <0,01 ^c Opere olan tüm hastaların ameliyat öncesi değerleri ve kontrol grubu p<0,001 ^d Opere olan tüm hastaların ameliyat sonrası değerleri ve kontrol grubu p<0,05 ^e Opere olan tüm hastaların ameliyat sonrası değerleri ve kontrol grubu ^f <0,01 ¹ Opere olan tüm hastaların ameliyat sonrası değerleri ve kontrol grubu p<0,001

Hastaların ilk olarak operasyon öncesi verileri sağlıklı kontroller ile sonrasında da operasyon sonrası değerler sağlıklı kontroller ile kıyaslandı (Tablo 6). Hastaların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ve sağlıklı kontrollerde vücut kitle indeksleri, yağ kitleleri arasında fark bulunmadı. Ameliyat öncesi kas kitlesi ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark

bulunmaz iken ameliyat sonrası sağlıklı kontrollerin kas kitlesi açısından değerlendirilmesinde operasyon sonrası değerler sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu [50,1 (39,4-58) kg ve 44,8 (38,6-82) kg; $p=0,01$]. Benzer fark total vücut sıvısında [37,2 (28,5-43,6) kg ve 33 (28,2-59,2) kg; $p=0,01$] ve kemik kitlesinde [2,7 (2,1-3,1) kg ve 2,4 (2,1-4,2) kg; $p=0,02$] de görüldü. Ameliyat öncesi sağlıklı kontroller ile fark bulunmazken opere olan hastalarda toplam vücut sıvısı ve kemik kitlesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Ameliyat öncesi ile sağlıklı kontrollerin değerlendirilmesinde glukoz [93 (77-137) mg/dl ve 87 (70-138) mg/dl; $p=0,03$], HbA1c [$5,6\pm0,4$ % ve $5,1\pm0,4$ %; $p<0,001$], insülin [12 (4-148) mU/ml ve 8,4 (0,6-21,5) mU/ml; $p=0,007$] ve HOMA-IR [2,8 (0,8-30) ve 1,7 (0,1-7,3); $p=0,003$] değerlerindeki yükseklik ileri derecede anlamlı idi. Ameliyat sonrasında insülin ve HbA1c düzeylerinde sağlıklı kontroller ile fark bulunmadı. Glukoz [99 (73-149) mg/dl ve 87 (70-138) mg/dl; $p=0,001$] ve HOMA-IR [2,9 (0,6-13) ve 1,7 (0,1-7,3); $p=0,03$] seviyelerindeki anlamlı yükseklik ise devam ediyordu.

Beklenildiği üzere ameliyat öncesinde sağlıklı kontroller ile düzeltilmiş kalsiyum düzeyi açısından anlamlı yükseklik [11,2 (9,9-15,3) mg/dl ve 8,9 (8,1-9,3) mg/dl; $p<0,001$] var iken, ameliyat sonrasında fark görülmedi. Ameliyat öncesi ile sağlıklı kontroller arasındaki PTH [141 (49-482) pg/ml ve 46,1 (19,9-78) pg/ml; $p<0,001$], fosfor [$2,6\pm0,5$ ve $3,5\pm0,5$ mg/dl; $p<0,001$] ve ALP [106 (48-210) U/l ve 62 (34-107) U/l; $p<0,001$] düzeylerindeki anlamlı fark operasyon sonrasında (sırasıyla $p=0,02$ $p=0,004$ ve $p=0,008$) da devam ediyordu.

AST [21 (12-77) U/l ve 18 (13-32) U/l; $p=0,03$] ve ALT [20 (7,3-56) U/l ve 17 (9-31) U/l; $p=0,04$] düzeylerinde operasyon öncesi grubun değerleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda yüksekti. Operasyon sonrası sağlıklı kontroller ile bu değerler açısından fark görülmedi.

HDL-kolesterol değeri operasyon öncesi grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük [$47,2\pm13,1$ ve $56,2\pm13,9$ mg/dl; $p=0,008$] iken operasyon sonrasında sağlıklı kontroller ile fark görülmedi.

Operasyon öncesi, operasyon sonrası ve sağlıklı kontroller arasında leptin, ghrelin, lipokalin ve karboksillenmemiş osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Osteokalsin düzeyinde operasyon öncesi ile sağlıklı kontroller arasındaki anlamlı fark [7 (5,6-

23,6) ng/ml ve (5,7 (0,05-7,6) ng/ml; $p<0,001$], operasyon sonrasında [5,9 (5,7-9,9) ng/ml; $p=0,003$] da devam ediyordu. Osteokalsinde görülen bu anlamlı fark karboksillenmemiş osteokalsin/osteokalsin oranında da hem operasyon öncesi ile sağlıklı kontrollerin kıyaslanmasında [0,7 (0,1-25,3) ve 1,9 (0,1-74,4); $p=0,015$] hem de operasyon sonrası [0,8 (0,4-23,1); $p=0,046$] dönemde görüldü. Adiponektin düzeyinde de hem operasyon öncesi ile sağlıklı grupta [21,9 (3,3-48,3) $\mu\text{g/ml}$ ve 10,2 (0,8-43,2) $\mu\text{g/ml}$; $p=0,001$] hem de operasyon sonrası ile sağlıklı kontroller arasında [24 (4-46,7) $\mu\text{g/ml}$ ve 10,2 (0,8-43,2) $\mu\text{g/ml}$; $p=0,001$] anlamlı yükseklik devam ediyordu.

Tablo 7: Gruplara göre osteokalsin, adiponektin, lipokalin leptin, ghrelin, karboksillenmemiş osteokalsin değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	r	p	r	p	r	p
Osteokalsin						
YVK	0,482	0,005				
Kas kitlesi	0,482	0,005				
TVS	0,489	0,004				
Kemik kitlesi	0,462	0,008				
Glukoz			-0,578	0,015		
AST			-0,571	0,017		
ALP	0,451	0,010				
HDL-kolesterol			0,513	0,035		
İnsülin			-0,490	0,046		
Adiponektin						
TVS	-0,353	0,04				
Kemik kitlesi	-0,349	0,047				
AST	-0,371	0,04				
HDL- kolesterol	0,405	0,02				
Magnezyum	0,459	0,007				
İnsülin	-0,382	0,045				
Ghrelin					0,397	0,022
Lipokalin						
VKİ	-0,539	0,001				
Yağ %	-0,355	0,04				
Yağ kitlesi	-0,359	0,04				
Kortizol	0,487	0,025				
İnsülin			0,495	0,043		
HOMA-IR			0,497	0,043		
Unk. Osteokalsin			0,547	0,023		
Glukoz					0,393	0,029
Düz. kalsiyum					0,456	0,024

Leptin	r	p	r	p	r	p
VKİ	0,702	<0,001	0,509	0,037	0,442	0,010
Kilo	0,534	0,001				
Yağ %	0,715	<0,001	0,801	<0,001	0,640	<0,001
Yağ kitlesi	0,717	<0,001	0,743	0,001	0,581	<0,001
TVS %	-0,686	<0,001	-0,787	<0,001	-0,640	<0,001
Glukoz	0,392	0,027			-0,405	0,021
HbA1c	0,429	0,016				
CRP	0,453	0,008				
İnsülin	0,413	0,029				
HOMA-IR	0,486	0,009				
Albümin	-0,345	0,049				
Düz Ca			-0,702	0,002		
Unk. Osteokalsin			0,583	0,014		
AST			-0,518	0,033		
Ghrelin						
AST	-0,382	0,031				
Magnezyum	0,379	0,030				
LDL			0,565	0,018		
Fosfor					0,549	0,001
Adiponektin					0,397	0,022
UcOC						
T. kolesterol	0,530	0,002				
LDL	0,519	0,002				
Düz. Ca			-0,501	0,04		
Leptin			0,583	0,014		
Lipokalin			0,547	0,023		
Kilo			0,559	0,020		
AST					0,389	0,028
ALT					0,393	0,026
ucOC/OC						
Osteokalsin	-0,459	0,008			-0,403	0,046
T. kolesterol	0,392	0,029				
ucOC	0,806	<0,001	0,941	<0,001	0,852	<0,001
Lipokalin			0,495	0,043		
Kilo			0,529	0,029		
İnsülin			0,538	0,026		
HOMA-IR			0,532	0,028		
T. protein			0,486	0,048		
AST					0,421	0,036
ALT					0,456	0,022

Çalışmanın esas araştırılan parametreleri olan osteokalsin, karboksillenmemiş osteokalsin, lipokalin, ghrelin, leptin ve adiponektinin korelasyon gösterdiği parametreler incelendi (Tablo 7).

Aseptomatik primer hiperparatiroidi hasta grubunda osteokalsin ile yağsız vücut kitlesi ($r=0,482$; $p=0,005$), kas kitlesi ($r=0,482$; $p=0,005$), total vücut sıvısı ($r=0,489$; $p=0,004$), kemik kitlesi ($r=0,462$; $p=0,008$) ve ALP ($r=0,451$; $p=0,010$) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olduğu görüldü. Aşıkarda ise osteokalsin ile glukoz ($r=-0,578$; $p=0,015$), AST ($r=-0,571$; $p=0,017$) ve insülin ($r=-0,490$; $p=0,046$) arasında orta dereceli negatif korelasyon saptandı. Aşıkarda osteokalsin HDL-kolesterol ile ise orta düzeyde pozitif korelasyon gösteriyordu ($r=0,513$; $p=0,035$). Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda osteokalsin çalışılan diğer parametreler ile herhangi bir korelasyon görülmedi.

Aseptomatik hasta grubunda karboksillenmemiş osteokalsin ile total kolesterol ($r=0,530$; $p=0,002$) ve LDL ($r=0,519$; $p=0,002$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görüldü. Aşıkarda ise karboksillenmemiş osteokalsin ile leptin ($r=0,583$; $p=0,014$), lipokalin ($r=0,547$; $p=0,023$) ve kilo ($r=0,559$; $p=0,020$) arasında orta derecede pozitif; düzeltilmiş kalsiyum ile ($r=-0,501$; $p=0,004$) negatif korelasyon görüldü. Sağlıklı kontrollerde ise karboksillenmemiş osteokalsin için AST ($r=0,389$; $p=0,028$) ve ALT ($r=0,393$; $p=0,026$) ile çok zayıf pozitif korelasyon görüldü.

Adiponektin ile aseptomatik hasta grubunda total vücut sıvısı ($r=-0,353$; $p=0,04$), kemik kitlesi ($r=-0,349$; $p=0,047$), AST ($r=-0,371$; $p=0,04$) ve insülin ($r=-0,382$; $p=0,045$) ile zayıf negatif korelasyon; HDL-kolesterol ($r=0,405$; $p=0,02$) ve magnezyum ile ($r=0,459$; $p=0,007$) zayıf pozitif korelasyon görülmesine rağmen aşıkarda hiçbir parametre ile korelasyon saptanmadı. Sağlıklı kontrollerde ise ghrelin düzeyi ile pozitif korelasyon görüldü ($r=0,397$; $p=0,022$).

Lipokalin düzeylerine bakıldığında aseptomatik grupta vücut kitle indeksi ($r=-0,539$; $p=0,001$), yağ yüzdesi ($r=-0,355$; $p=0,04$) ve yağ kitlesi ($r=-0,359$; $p=0,04$) ile negatif; kortizol ($r=0,487$; $p=0,025$) ile pozitif korelasyon görüldü. Aşıkarda ise karboksillenmemiş osteokalsin ($r=0,547$; $p=0,023$), insülin ($r=0,495$; $p=0,043$) ve HOMA-IR ($r=0,497$; $p=0,043$) değerlerinde pozitif korelasyon vardı. Sağlıklı kontrol grubunda ise

glukoz ($r=0,393$; $p=0,029$) ve düzeltilmiş kalsiyum ($r=0,456$; $p=0,024$) ile pozitif korelasyon görüldü.

Asemptomatik primer hiperparatiroidi, aşikar primer hiperparatiroidi ve sağlıklı kontrollerin her üçünde de leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi (sırasıyla $r=0,702$; $p<0,001$ $r=0,509$; $p=0,037$ ve $r=0,442$; $p=0,010$), yağ yüzdesi (sırasıyla $r=0,715$; $p<0,001$ $r=0,801$; $p<0,001$ ve $r=0,640$; $p<0,001$) ve yağ kitlesi (sırasıyla $r=0,717$; $p<0,001$ $r=0,743$; $p=0,001$ ve $r=0,581$; $p<0,001$) ile pozitif; total vücut sıvısı yüzdesi (sırasıyla $r=-0,686$; $p<0,001$ $r=-0,787$; $p<0,001$ ve $r=-0,640$; $p<0,001$) ile de negatif korelasyon görüldü. Ek olarak leptin ile asemptomatik hasta grubunda kilo ($r=0,534$; $p=0,001$), glukoz ($r=0,392$; $p=0,027$), HbA1c ($r=0,429$; $p=0,016$), CRP ($r=0,453$; $p=0,008$), insülin ($r=0,413$; $p=0,029$), HOMA-IR ($r=0,486$; $p=0,009$) arasında pozitif; albümin ($r=-0,345$; $p=0,049$) ile ise negatif korelasyon görüldü. Aşikar hasta grubunda leptinin karboksillenmemiş osteokalsin ($r=0,583$; $p=0,014$) ile pozitif; düzeltilmiş kalsiyum ($r=-0,702$; $p=0,002$) ve AST ($r=-0,518$; $p=0,033$) ile negatif korelasyonu vardı. Sağlıklı kontrollerde de ek olarak glukoz ($r=-0,405$; $p=0,021$) ile negatif korelasyon görüldü.

Ghrelin asemptomatik hasta grubunda sadece AST ($r=-0,382$; $p=0,031$) ile negatif; magnezyum ($r=0,379$; $p=0,030$) ile pozitif korelasyon gösterirken aşikar hasta grubunda sadece LDL ($r=0,565$; $p=0,018$) düzeyi ile pozitif korelasyonu vardı. Sağlıklı kontrollerde ise fosfor ($r=0,549$; $p=0,001$) ve adiponektin ($r=0,397$; $p=0,022$) düzeyi ile pozitif korelasyon görüldü.

Karboksillenmemiş osteokalsinin, karboksillenmiş osteokalsine oranı tüm hasta gruplarında ucOC ile pozitif (asemptomatik $r=0,806$; $p<0,001$ aşikar $r=0,941$; $p<0,001$ ve kontrol $r=0,852$ $p<0,001$); OC (asemptomatik $r=-0,459$; $p=0,008$ aşikar $r=-0,450$; $p=0,032$ ve kontrol $r=-0,403$ $p=0,046$) ile negatif korelasyon gösterdi. Asemptomatik hasta grubunda ek olarak total kolesterol ($r=0,392$; $p=0,029$) ile pozitif korelasyonu görüldü. Aşikar grupta lipokalin ($r=0,495$; $p=0,043$), kilo ($r=0,529$; $p=0,029$), insülin ($r=0,538$; $p=0,026$), HOMA-IR ($r=0,532$; $p=0,028$) ve total protein ($r=0,486$; $p=0,048$) ile de pozitif korelasyonu görüldü. Sağlıklı kontrollerde ise AST ($r=0,421$; $p=0,036$) ve ALT ($r=0,456$; $p=0,022$) düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 8: Asemtomatik ve primer hiperparatiroidi hasta gruplarında DXA ölçümlerinin diğer parametreler ile korelasyonu

	R	P
Radius+ulna 1/3 distal KMY		
Yağ yüzdesi	-0,379	0,021
Kas kütlesi	0,617	<0,001
Adiponektin	-0,366	0,028
Lipokalin	0,353	0,035
Radius+ulna 1/3 distal T skoru		
Düzeltilmiş kalsiyum	-0,386	0,020
Radius+ulna toplam KMY		
Yağ yüzdesi	-0,455	0,005
Kas kitlesi	0,604	<0,001
Kemik kitlesi	0,581	<0,001
Adiponektin	-0,394	0,019
Radius+ulna toplam T skoru		
Düzeltilmiş kalsiyum	-0,445	0,007
ALP	-0,370	0,028
PTH	-0,381	0,024
Femur boyun KMD		
Kas kitlesi	0,418	0,007
Kemik kitlesi	0,393	0,011
Osteokalsin	0,332	0,039
Femur boyun T skoru		
-		
Femur toplam KMD		
Kas kitlesi	0,400	0,009
Kemik kitlesi	0,371	0,017
Adiponektin	-0,444	0,004
Osteokalsin	0,332	0,039
Femur toplam T skoru		
Adiponektin	-0,340	0,032
Lomber toplam KMY		
Kas kitlesi	0,361	0,020
Kemik kitlesi	0,343	0,028
Lomber toplam T skoru		
-		

Primer hiperparatiroidi tanılı hasta grubunda ölçülen parametrelerin DXA verileri ile korelasyonu incelendi (Tablo 9).

Primer hiperparatiroidi tanısında da kullanılan radius 1/3 distal kemik mineral yoğunluğunu ölçümünde beklenildiği üzere kas kitlesi ($r=0,617$ $p<0,001$) ve kemik kitlesi($r=0,600$; $p<0,001$) ile pozitif korelasyon vardı. Benzer şekilde pozitif korelasyon

lipokalin ($r=0,353$; $p=0,035$) ile de görüldü. Aynı şekilde yağ yüzdesi ($r=-0,379$; $p=0,021$) ile görülen negatif korelasyon adiponektin ($r=-0,366$; $p=0,028$) için de görüldü.

Radius 1/3 distal T skoru ile sadece kalsiyum arasında negatif korelasyon görüldü ($r=-0,386$; $p=0,020$).

Radius toplam kemik mineral yoğunluğu ile kas kitlesi ($r=0,604$; $p<0,001$) ve kemik kitlesi ($r=0,581$; $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon görüldü. Yağ yüzdesi ($r=-0,455$; $p=0,005$) ile görülen negatif korelasyon ise yine adiponektinde de ($r=-0,394$; $p=0,019$) görüldü.

Radius toplam T skoru ile düzeltilmiş kalsiyum ($r=-0,445$; $p=0,007$), ALP ($r=-0,370$; $p=0,028$) ve PTH ($r=-0,381$; $p=0,024$) arasında beklenildiği gibi negatif korelasyon görüldü.

Femur boyun kemik mineral yoğunluğu ile kas kitlesi ($r=0,418$; $p=0,007$) ve kemik kitlesi ($r=0,393$; $p=0,011$) arasında görülen pozitif korelasyon osteokalsin ile de ($r=0,332$; $p=0,039$) görüldü.

Femur boyun T skoru ile çalışılan parametreler arasında korelasyon görülmedi.

Femur toplam kemik mineral yoğunluğu ile kas kitlesi ($r=0,400$; $p=0,009$) ve kemik kitlesi ($r=0,371$; $p=0,017$) arasında görülen pozitif korelasyon osteokalsin ile de ($r=0,322$; $p=0,039$) görüldü. Adiponektin ile ise negatif korelasyon saptandı ($r=-0,444$; $p=0,004$).

Femur toplam T skoru ile adiponektin arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,340$; $p=0,032$).

Lomber total kemik mineral yoğunluğu ile kas kitlesi ($r=0,361$; $p=0,020$) ve kemik kitlesi ($r=0,343$; $p=0,028$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Lomber total T skoru ile çalışılan parametreler arasında korelasyon görülmedi.

VII. TARTIŞMA

Hiperkalsemi, osteoporoz, kırık öyküsü gibi klinik bulguların eşlik ettiği aşık ar hiperparatiroidili hastalarda operasyon endikasyonları iyi belirlenmiştir ve tartışmasız bir şekilde operasyon kararı alınabilmektedir. Asemptomatik hiperparatiroidide de operasyon endikasyonları belirlenmiş olmasına rağmen, endikasyonu net olarak karşılamayan hastalarda izlem kararı alınabilmekte ve hasta belirli aralıklarla serum kalsiyumu, idrar kalsiyum atılımı, kemik mineral yoğunluğunda kayıp, osteoporotik kırık, nefrolitiyazis açısından takip edilmektedir. Asemptomatik hiperparatiroidili hastalarda kardiyovasküler hastalıklarda, glukoz metabolizmasında, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak postoperatif dönemde bu olumsuz etkilerin kalktığını gösteren çalışmaların yetersiz olması nedeni ile bu sistemlerdeki etkilenmeler paratiroidektomi endikasyonunu belirlemede günümüzde kullanılamamaktadır.

Kemik osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin devam ettiği büyük bir havuzdur. Son yıllarda iskelet sisteminin endokrin yollar aracılığı ile enerji homeostazı üzerinde önemli rol alabileceği ile ilgili çalışmalar dikkati çekmektedir.

Bu çalışmada asemptomatik ve aşık ar primer hiperparatiroidili hastalar glukoz, lipid ve enerji metabolizması ve bunlarda rol alabilecek bazı belirteçler açısından değerlendirilmiş ve postoperatif dönemde saptanan farklılıklar ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz en önemli bulgulardan biri aşık ar ve asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda osteokalsin ve adiponektin konsantrasyonlarının sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna göre yüksek bulunması, aşık ar ve asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalar arasında ise anlamlı bir fark saptanmaması idi. Paratiroidektomi uygulanan hastalarda osteokalsin konsantrasyonunda anlamlı azalma olmasına rağmen, postoperatif 3. ayda halen kontrol grubunun değerlerinden daha yüksekti. Karboksile olmamış osteokalsin gruplar arasında farklı değildi. Ancak sadece opere olan hastalar değerlendirildiğinde ucOC/OC oranı preoperatif dönemde kontrol grubuna göre daha düşüktü ve postoperatif dönemde istatistiksek olarak anlamlı olmayan bir artış görülmesine rağmen düşük kalmaya devam etmişti.

Tüm hasta gruplarında operasyon öncesi dönemde kontrol grubuna göre yüksek olan adiponektin düzeyleri operasyon sonrasında da bir miktar daha artarak kontrol grubuna göre anlamlı yüksekliğini korumuştur.

Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda preoperatif dönemde glukoz, insülin, HbA1c, HOMA-IR, AST, ALT ve yağ kitlesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, HDL-kolesterol ise düşüktü. Postoperatif dönemde HbA1c’ de anlamlı azalma saptandı. Operasyon sonrası vücut ağırlığında görülen artış; yağ, kemik ve kas kitlesindeki artış yönünde anlamlı idi.

Serum ghrelin konsantrasyonu da postoperatif dönemde başlangıca göre anlamlı olarak yükseldi. Serum leptin, lipokalin 2 konsantrasyonları gruplar arasında ve pre-postop dönemde anlamlı farklı bulunmadı.

Osteokalsin defekti olan OC +/- farelerde adipozitede artış, periferik insülin duyarlılığında azalma ve glukoz toleransında azalma olduğu bildirilmiştir. Osteokalsin karaciğerde yağlanma, karaciğer ve beyaz yağ dokusunda inflamasyonda rol alır. Ayrıca osteokalsinin olmaması durumunda global enerji harcamasını da azalır. İntermitan osteokalsin enjeksiyonu ile zayıf ve obez fare ve sıçanlarda ise tam tersi olarak enerji harcamasının arttığı, yağ kitlesinde azalma, insülin sensitivitesinde düzelme görüldüğü ve karaciğer yağlanmasını önlediği saptanmıştır (82). Osteokalsinin in vivo olarak hangi mekanizma ile insülin duyarlılığı ve enerji harcamasını üzerine etki gösterdiği tam olarak anlaşılmış değildir. Beyaz yağ dokusunda adipositlerde adiponektin ekspresyonunu uyardığı düşünülmektedir (83). Ayrıca lipolizi suprese eder, direkt olarak glukoz “uptake”ini artırır ve beyaz yağ dokusunda ve yağlı karaciğerde proinflamatuvar sitokinlerin salınımını suprese eder (71,84). Osteokalsinin ayrıca obez farelerde kaslarda mitokondri biyogenezini uyardığı ve kahverengi yağ dokusunda termogenezde rol alan genlerin ekspresyonunu artırdığı (85,70) gösterilmiştir. Osteokalsinin obezite ve insülin direnci üzerine koruyucu etkisi, kas ve kahverengi yağ dokusunda enerji harcama kapasitesini artırmasının bir sonucu olduğunu düşündürmektedir (82).

Osteokalsinin pankreatik β -hücreleri üzerinde dual etkisinden bahsedilmektedir; bir yandan insülin sentez ve sekresyonunu uyarırken, diğer yandan da β -hücre proliferasyonunu uyarmaktadır (85,86). Osteokalsinin insülin sekresyonu üzerine akut etkisi β -hücrelerinde Ca^{2+} sinyalizasyonu aracılığı ile (70).

Bizim çalışmamızda osteokalsin aşikar grupta glukoz, insulin ve AST ile negatif korelasyon göstermekteydi. Belki de bu hepatosteatoz ile sıklıkla ALT düzeyi ilişkili bulunsa da; AST ile bu negatif korelasyon osteokalsinin hepatosteatoz açısından koruyucu olabileceğini akla getirebilir.

Maser ve ark. primer hiperparatiroidili, yaş ortalaması 60 ± 9 yıl olan 30 hastada preoperatif dönemde ve operasyondan bir ay sonra kemik döngü belirteçleri, insulin direnci ve inflamasyon ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada operasyondan sonra osteopontin ve ucOC konsantrasyonlarında anlamlı olarak azalma, lipokalin 2 konsantrasyonunda ise artma saptanmış ve bu bulgular postoperatif dönemde rezorbsiyonun azalması ile, ayrıca ucOC’deki azalma enerji metabolizmasındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık IL-6, HOMA-IR, leptin ve adiponektin açısından preoperatif ve postoperatif bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın en önemli eksiği sağlıklı kontrol grubunun oluşturulmamış olması, hastaların yaş ortalamalarının yüksek olması ve VKİ, HOMA-IR, leptin, adiponektin gibi insulin direnci ile ilgili parametrelerin erken postoperatif dönemde değerlendirilmiş olmasıdır (87).

Osteokalsinin endokrin fonksiyonlarından ucOC’ nin sorumlu olabileceği speküle edilmiştir (87). Hayvan çalışmaları ucOC’ nin enerji metabolizması üzerinde düzenleyici olabileceği, insulin sekresyonu ve periferde insulin duyarlılığı üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir (88,71). Ancak insanlarda yapılan çalışmaların tümünde bu bulgu desteklenmemiştir (89,90). Bazı çalışmalarda yüksek total osteokalsin ve ucOC ile düşük açlık plazma glukozu veya HbA1c ilişkisi gösterilir iken (91,92,93); hiçbir ilişki bulunmayan çalışmalar da vardır. Çalışmaların heterojen gruplardan oluşması, bazı çalışmalarda glukoz intoleransı, tip 2 diyabetlilerin dahil edilmiş olması, yaş, cins, etnik köken gibi demografik verilerin farklı olması gibi faktörler bu çelişkili sonuçlarda rol oynamış olabilir. Bir metaanalizde ucOC ve total OC açlık plazma glukozu ve HbA1C ile negatif korele bulunmuş, ancak dahil edilen 23381 kişinin sadece 180’ inin beyaz ırktan olması nedeni ile bu ırk için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (91,92,93). Aynı analizde total osteokalsin ve ucOc düzeyleri oldukça kuvvetli korelasyon göstermiş, bu sebeple vitamin K eksikliği gibi osteokalsinin karboksillenmesini etkileyebilecek bir faktör olmadıkça total osteokalsinin ölçümünün ucOC konsantrasyonu için önemli bir indikatör olabileceği ve hem total, hem de ucOC’ nin glukoz metabolizmasını değerlendirirken bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (94,95,96,97).

Bizim çalışmamızda ucOC sağlıklı kontrol grubunda AST, ALT, asemptomatik PHPT' li hastalarda total kolesterol ve LDL-kolesterol ile, aşikar PHPT' li vakalarda ise kilo, leptin ve lipokalin-2 ile korele idi. Yine aşikar grupta kalsiyum ile ucOC arasında negatif korelasyon vardı. Vitamin K, ucOC konsantrasyonlarını da, kemik döngüsünü de etkileyebilecek bir parametredir. Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrol grubu K vitamini takviyesi almıyorlardı, ancak vitamin K düzeylerini de ölçülmemiştir.

Yapılan bir çalışmada asemptomatik primer hiperparatiroidili 45 hasta paratiroidektomi öncesi ve bir yıl sonrasında değerlendirilmiş ve serum lipid konsantrasyonları, eritropoetin ve HOMA indeksinde bir fark saptanmamış, SHBG ve osteokalsinde azalma, adiponektinde ise artma saptanmıştır. Bu çalışmada pre- ve postoperatif dönemde insulin duyarlılığının en güçlü prediktörünün SHBG olduğu bildirilmiştir. Postoperatif metabolik değerlendirmenin literatürdeki diğer çalışmalara göre daha uzun bir sürede yapılmış olması, bu çalışmanın güçlü, sağlıklı kontrol grubunun olmaması ise zayıf yönüdür (98).

Primer hiperparatiroidinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olup olamayacağını araştıran açık etiketli, randomize, çok merkezli SIPH (Scandinavian Investigation of Primary Hyperparathyroidism) çalışmasında 119 hastanın 58 i izlem grubuna, 61' i paratiroidektomi grubuna randomize olmuş ve 5. yılın sonunda glukoz metabolizması ve yağ kitlesi değerlendirilmiştir. İzlem yapılan grupta total kolesterol ve LDL- kolesterol düşerken, paratiroidektomi uygulanan grupta değişiklik saptanmamıştır. İzlem grubunda 5, paratiroidektomi grubunda 1 hasta lipid düşürücü ilaç almaktaydı ve kolesterol düşüşünde lipid düşürücü ilaç kullanımı etkili bulunmuştur. İzlem grubunda boyun bölgesinde yağ kitlesinde artış saptanırken, iki grup arasında fark saptanmamıştır. Glukoz metabolizması ile ilgili parametrelerde de fark saptanmamıştır. Bu beş yıllık çalışma neticesinde metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerinin paratiroidektomi ile modifiye edilmediği ve izlemin güvenli olduğu, kardiyovasküler risk azaltılmasının paratiroidektomi için bir endikasyon olmadığı savunulmuştur (94).

Karaköse M ve ark. primer hiperparatiroidili 48 hastada ADAMTS1, ADAMTS4 ve karotis intima-medya kalınlığını ve kardiyovasküler risk skoruna PHPT ve paratiroidektominin etkisini değerlendirmişlerdir. Postoperatif 6. ayda açlık glukozu, insulin ve HOMA-IR, ADAMTS1, ADAMTS4 değerlerinin ve karotis intima-medya kalınlığının anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir. Kardiyovasküler risk skorunda

paratiroidektomiden sonra istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır. Kardiyovasküler risk skoru ve bel-kalça oranı, kalsiyum, LDL-kolesterol, karotis İMK, ADAMTS4 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır. Açlık glukozu, insulin, ADAMTS1, ADAMTS4, karotis İMK' nın cerrahi sonrası düzelmesi nedeni ile PHPT' li hastaların yönetiminde kullanılabilecek ilave parametreler olabileceğini bildirmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda postoperatif 3. ayda bakılan karotis intima kalınlığında anlamlı farklılık saptanmamış olması değerlendirmenin erken dönemde yapılmış olması ile ilişki olabilir.

Primer hiperparatiroidide bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet sıklığının primer hiperparatiroidide artmış olduğu gösterilmiştir. Paratiroidektominin insülin duyarlılığı üzerine etkisi ile ilgili çalışma sonuçları da insulin duyarlılığını ölçen metoda bağlı olarak çelişkilidir. HOMA ve QUICKI metodlarına göre bir fark yok iken minimal modele göre anlamlı düzelme gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda insulin direncini değerlendirmek için kullanılan HOMA-İR formülasyonu kullanıldı.

Çok yeni yayınlanan bir çalışmada paratiroidektomi öncesi ve sonrası erken dönemde (postoperatif 2-6 hafta) PTH ve HOMA-2 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Açlık glukozu, insulin ve inkretin konsantrasyonlarında fark saptanmazken postoperatif 75 gr oral glukoz toleransı sırasında GLP-1 konsantrasyonunda 60. ve 120. dakikada preoperatif dönemdekine göre anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgu glukoz metabolizmasında paratiroidektomi sonrası adaptif mekanizmaların var olduğunu ve erken evrede bir iyileşme fazı olduğunu düşündürmektedir (115).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan hiperglisemik klemp testi ile artmış PTH konsantrasyonunun insülin sekresyonu ve direnci üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir. PTH insulin sensitivite indeksi ile ters, ilk faz insulin yanıtı ile pozitif korelasyon göstermiştir. PTH insulin sensitivite indeksi için bir negatif belirleyici olmuş ve her 1 pg/mL PTH artışında insulin sensitivite indeksinde $0.247 \text{ mmol/L/m}^2/\text{min}/\text{pmol/L}$ azalma saptanmıştır (95).

Daha önce yapılan in vivo hayvan ve insan modellerinde PTH' nın kronik yüksekliği ile mitokondriyal oksidasyonun ve adacık hücrelerinde ATP azalmasına, Ca(2p)ATPaz aktivitesinde V_{maks} azalmasına, adacıklarda sitozolik Ca^{++} artışına sebep olduğu, ATP-bağımlı potasyum kanalları ve glukozun indüklediği kalsiyum sinyalizasyonunda değişiklikler meydana geldiği ve böylelikle glukozun indüklediği insulin sekresyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir (96).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Beysel ve ark. normokalsemik primer hiperparatiroidi (n=35), yaş ve cinse göre eşleştirilmiş hiperkalsemik PHPT (n=60) ve sağlıklı kontrol (n=60) gruplarını karşılaştırmışlar, paratiroidektomi uygulanan hastaları postoperatif 6. ayda tekrar değerlendirmişlerdir. Normokalsemik ve hiperkalsemik grupta diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, obezite, insulin direnci, osteoporoz sıklığı fazla bulunmuştur. Kan basıncı, glukoz, insulin, HOMA-IR her iki PHPT grubunda da yüksek bulunurken paratiroidektomi sonrası kan basıncı, total kolesterol ve HOMA-IR ve kardiyovasküler risk skorlaması anlamlı olarak azalmıştır (97).

Cvijovic G ve ark. primer hiperparatiroidili 44 hasta ile yaş ve vücut kitle indeksine göre eşleştirilmiş 11 sağlıklı kontrolde öglisemik klemp test ile insulin duyarlılığını karşılaştırmışlardır. Cerrahi öncesi primer hiperparatiroidide M değerleri ve HOMA-IR insulin direnci varlığına işaret ederken M değeri, HOMA-IR, glukoz ve insulin için eğri altında kalan alan sağlıklı kontrolden farklı değildi. Paratiroidektomiden sonra insulin duyarlılığında anlamlı bir düzelme sağlanırken HOMA IR, glukoz ve insulin için eğri altında kalan alanda değişiklik saptanmadı. İnsülin sekresyonunu gösteren parametrelerde operasyon sonrasında bir fark saptanmadı (98).

Primer hiperparatiroidide paratiroid esas hücreler ile adipositler arasında pozitif “feedback” olduğu, PTH’ nın adipositlerden leptin sekresyonunu, leptinin de esas hücrelerden PTH artışını uyardığına işaret eden deneysel çalışmalar mevcuttur. Bu etkisini FGF23 aracılığıyla, $1,25(\text{OH})_2\text{D}'$ yi inhibe ederek PTH sekresyonun uyardığı öngörülmektedir. Bugüne dek PHPT’ de leptin konsantrasyonunu inceleyen 2 kesitsel (99,100), 2 kohort çalışması (101,102) ve 1 randomize kontrollü çalışma vardır (103). Bu çalışmalardan birinde normalde de beklendiği gibi metabolik sendromun eşlik ettiği PHPT’ li hastalarda leptin yüksek bulunmuş (100), Bollerslev’ in randomize kontrollü çalışmasının 2. yıl sonuçlarında paratiroidektomi uygulanan ve izlem kolunda olan hastalar karşılaştırıldığında leptin konsantrasyonları farklı değildi (103). Bhadada ve ark 10 hastayı paratiroidektomi öncesi ve sonrası glukoz, leptin, adiponektin konsantrasyonları, HOMA-IR ve insülin duyarlılığını (QUICKI) karşılaştırmışlar ve operasyon sonrası anlamlı bir fark saptamamışlardır. Çalışmada normal sağlıklı kontrol grubu oluşturulmamış ve örneklem sayısının çok az olmasına rağmen glukoz metabolizması ve leptin, adiponektin konsantrasyonunun paratiroidektomi kararında etkili olamayacağı kanaatine varmışlardır (101). Hoang D ve ark.

ise paratiroidektomi uygulandıktan 1 saat sonra leptin konsantrasyonunda azalma, 1. ayda ise artış olduğunu bildirmişlerdir (102).

Bu çalışmada cerrahi stresin leptin konsantrasyonu üzerine etkisini bertaraf etmek için kontrol grubu aynı cerrah ve anesteziist tarafından opere edilen ve hemitiroidektomi uygulanan hastalar kontrol grubu olarak seçilmiştir ve benzer cerrahi strese maruz kalan kontrol grubunda leptin konsantrasyonunda postoperatif saatler içinde düşme saptanmamıştır. Paratiroidektomi sonrası 1 ay içinde leptinin tekrar bazal değerlere ulaşması iyi izah edilememiş, geriye kalan paratiroid dokularının hipertrofiye uğramasının rol alabileceği öne sürülmüştür.

Leptin konsantrasyonunda postoperatif saatler içinde bir azalma olduysa da, ölçüm yapmadığımız için saptamamış olabiliriz.

Leptin konsantrasyonunun en önemli belirleyeni yağ kitlesidir. Bizim çalışmamızda aşikar ve asemptomatik primer hiperparatiroidili hastaların ortalama BKİ ve leptin konsantrasyonları kontrolden farklı değildi. Postoperatif dönemde de bir farklılık saptanmaması Bahdada ve Bollerslev'in çalışma sonuçları ile uyumlu idi. Hasta gruplarında ve sağlıklı kontrol grubunda leptin ile kilo, BKİ, yağ kitlesi, insulin, hsCRP ve HOMA-IR pozitif kolere idi.

Delfini ve ark. metabolik sendromun eşlik ettiği PHPT' li hastalarda leptin konsantrasyonlarında artış ve adiponektinde azalma bulmuşlar ve bunun kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol alabileceğini savunmuşlardır. Adiponektin antiinflamatuvar etkilidir ve koroner arter hastalıkları ile plazma adiponektin düzeyi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Adiponektinin metabolik sendromun eşlik ettiği PHPT' de düşük bulunması hızlanmış aterosklerozda rol alıyor olabilir (104).

Leptin nöropeptid Y ve AGRP' I baskılayarak yemek yemeyi azaltır. Adiponektin reseptörlerinin de arkuat ve lateral hipotalamik nukleusta bulunduğu ve intraventriküler adiponektin uygulaması ile anoreksijenik etkilerin ortaya çıktığı ve leptin ve insulin gibi gıda alımını azalttığı gösterilmiştir (105). Hayvan modellerinde de leptinin termogenez ve yağ asidi oksidasyonu üzerine etkilerini potansiyelize ettiği gösterilmiş (106).

Adiponektin insülin duyarlılığını artırır. İnsanlarda adiponektin ile yağ dokusu arasında negatif “feedback” gösterilmiştir (107). Bizim çalışmada adiponektin asemptomatik

PHPT' li hastalarda TVS, kemik kitlesi, AST ve insulin konsantrasyonu ile negatif, HDL-kolesterol ile pozitif korele idi. Adiponektin her iki PHPT' li grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksekti.

Hem osteoblastlar, hem de osteoklastlar adiponektin ve reseptörlerini eksprese ederler. “In vitro” çalışmalarda AdipoR1 reseptörleri aracılığıyla osteoblast proliferasyonu ve diferansiyasyonunu uyarmıştır. Ayrıca RANKL aracılıklı osteoklastogenezi inhibe eder. Adiponektinin KMY üzerine negatif etkili olduğu gösterilmiştir (108).

Ekzojen ghrelin uygulanması ile büyüme hormon-IGF-1 aksının uyarılarak kemik kitlesinin arttığı gösterilmiştir. Kültüre edilmiş osteoblastların (primer kültürler ve hücre serileri) GHSR1a ve ghrelin transkriptlerini eksprese ettiği ve her iki proteinin de kemik yüzeyinde bulunduğu gösterilmiş (109). Ekzojen ghrelin normal ve büyüme hormon defektli sıçanlara uygulandığında kemik mineral yoğunluğunda artış gözlenmiş. “In vitro”, ghrelin osteoklastogenezi suprese eder ve osteoblast proliferasyon ve diferansiyasyonunu artırır (110). Bu bulgular ghrelinin BH' dan bağımsız olarak kemik üzerine direkt etkisi olduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda serebral ventriküllere ghrelin infüzyonu uygulandığında da kemik kütlesinde artış olması iştah ve kilo artışından bağımsız bir etki olduğunu göstermektedir (111).

Epidemiyolojik çalışmalar serum ghrelin düzeyleri ve kemik kitlesi arasında çelişkili sonuçlar sunmaktadır. [8].

Literatürde primer hiperparatiroidili hastalarda ghrelin konsantrasyonunu değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. PHPT' de GHRH ve arginin ile yapılan uyarı testi ile büyüme hormon sekresyonunda bozulma olduğu ve paratiroidektomi sonrası BH sekresyonunun çoğu vakada normale döndüğü gösterilmiştir (112). Primer hiperparatiroidide somatotrop hücrelerdeki fonksiyon bozukluğunun altında yatan patofizyolojik mekanizma halen açıklanabilmiş değildir. Ancak hipokalsiürik hiperkalsemili hastalarda da BH sekresyonunda bozulma olması, PTH' dan ziyade kalsiyumun etkisi olabileceğini düşündürmüştür (113).

Bizim çalışmamızda serum ghrelin konsantrasyonu asemptomatik, aşikar PHPT ve kontrol grupları arasında farklı değildi ancak paratiroidektomi uygulanan hastalarda başlangıca göre anlamlı olarak yükseldiği saptandı. Ghrelinin osteoklastogenezi suprese edici etkisi primer hiperparatiroidili hastalarda rezorpsiyonun şiddetinin azalmasına katkıda

bulunarak, PTH' nın kemik üzerindeki olumsuz etkilerini azaltıyor olabilir. Paratiroidektomi sonrası artan ghrelin konsantrasyonu osteoblastik aktiviteyi artırarak; rezorbsiyonun yavaşlamasına, kemik formasyonun artmasına ve bu anabolik etki ile de kemik kazanımının hızlanmasına katkıda bulunabilir.

Lipokalin-2 beslenmeyi takiben osteoblastlardan salınır ve hipotalamusta paraventriküler nükleusta ve ventromedial nöronlarda bulunan melanokortin 4 reseptörüne (MC4R) bağlanır. Bu reseptörün aktivasyonu ile gıda alımı suprese olur. Bizim çalışmamızda hasta grupları ve kontrol grubu karşılaştırmalarında ve operasyon öncesi ve sonrası değerlendirmelerde lipokalin 2 konsantrasyonları açısından fark saptanmadı. Lipokalin 2 konsantrasyonunun sedanter yaşam, yatak istirahati, kemiklere yük binmemesi gibi durumlarda ve yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (114).

Kemik mineral yoğunluğunun DXA ile değerlendirilmesinde femur boyun ve toplam KMY kas ve kemik kitlesi ve osteokalsin ile pozitif korele idi. Osteokalsinin asemptomatik ve aşikar hiperparatiroidili hastalarda başlangıçta sağlıklı kontrole göre yüksek olduğu, operasyon sonrası ise azaldığını dikkate alırsak; primer hiperparatiroidili hastalarda osteokalsin yüksekliğinin özellikle femur kemik yoğunluğu üzerinde koruyucu etkili olabileceği ve serum osteokalsin konsantrasyonu düşük olan vakalarda osteokalsinin anabolik etkisinin göreceli olarak az olmasının kemik kaybını hızlandırabileceği düşünülebilir.

Asemptomatik ve aşikar PHPT' li hastaların radius 1/3 distal KMY ölçümleri de kas ve kemik kitlesi ile pozitif, adiponektin ve yağ yüzdesi ile de negatif korelasyon göstermekteydi. Bu hasta grubunda adiponektinin yüksek olması da kemik kaybında rol alan faktörlerden biri olabilir.

VIII. SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde ettiğimiz en önemli bulgulardan biri aşikar ve asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda osteokalsin ve adiponektin konsantrasyonlarının sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna göre yüksek bulunması, aşikar ve asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalar arasında ise anlamlı bir fark saptanmaması idi. Paratiroidektomi uygulanan hastalarda osteokalsin konsantrasyonlarında anlamlı azalma saptandı.

Serum ghrelin konsantrasyonu asemptomatik, aşikar PHPT ve kontrol grupları arasında farklı değildi ancak paratiroidektomi uygulanan hastalarda başlangıca göre anlamlı olarak yükseldiği saptandı.

Paratiroidektomi yapılan hastalarda kemik kitlesi, kas kitlesi, total vücut sıvı miktarlarında anlamlı düzelmeler görüldü.

Asemptomatik ve aşikar PHPT' li hastaların radius 1/3 distal KMY ölçümleri de kas ve kemik kitlesi ile pozitif, adiponektin ve yağ yüzdesi ile de negatif korelasyon göstermekteydi. Femur boyun ve toplam KMY ise kas ve kemik kitlesi ve osteokalsin ile pozitif korele idi.

Hastaların egzersiz süreleri, tükettikleri öğünler, kullanılan ilaçların etkileri, aşikar hastaların parenteral tedaviler nedeni yatakta geçirdikleri zamanın uzun olması ile ilgili detaylı bilginin olmaması serum lipokalin-2 konsantrasyonları ile ilgili anlamlı bilgi edinmemizde rol alan önemli bir faktördü.

IX. KAYNAKLAR

1. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ. The rise and fall of primary hiperparathyroidism: A population study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997;126:433-40.
2. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N and et al., The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet. Med.* 19, 958–961 (2002)
3. Karaköse M, Caliskan M, Arslan MS, Demirci T, Karakose S, Cakal E. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insülin resistance and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017; 55: 283-288.
4. Ljunghall S, Palmer M, Akerström G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur. J. Clin. Invest.* 13, 373–377 (1983).
5. Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A, Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *J. Intern. Med.* 244, 241–249 (1998)
6. Otani T, Mizokami A, Hayashi Y, Gao J, Mori Y, Nakamura S and et al. Signaling pathway for adiponectin expression in adipocytes by osteocalcin. *Cell. Signal.* 27, 532–544 (2015).
7. Han Y, You X, Xing W, Zhang Z, Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone- the functions of secretory proteins from osteoblast, osteocytes and osteoclasts. *Bone Res.* 2018; 24: 6-16.
8. Mosialou I, Shikhel S, Liu JM, Maurizi A, Luo N, He Z and et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. *Nature* 2017; 543: 385–390.
9. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT. Guidelines for the Manegement of Asymtomatic Primary Hyperthyroidism: Summary statement from Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561-69.

10. Hall BL, Moley J. Mediastinal Parathyroid Tumors. In: Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Rice TW, editors. Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008.p.1677-83.
11. Halsted WS, Evans HM. I. The parathyroid glandules. Their blood supply and their preservation in operation upon the thyroid gland, Ann Surg 1907;46(4):489-506.
12. Bondeson AG, Thompson NW. Mediastinal Parathyroid Adenomas and Carcinomas. In: Shields TW, Locicero III J, Ponn RB, Rusch VW editors. General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.p.2812-20).
13. Karaöz E. Faringeal (Brankial) Kompleks. In: Moore, Persaud editörler; Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. çeviri editörleri. İnsan Embriyolojisi. 6. baskıdan çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2002;sf:222-31.
14. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoglu F. Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. Okmeydanı Tıp Dergisi 2012;28(Ek sayı1):1-9).
15. Akerstörn G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery. 1984;95(1):14-21.
16. Kocatürk C. Mediastinal Paratiroid Adenomları ve Karsinomları. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ editörler. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, Göğüs Cerrahisi Kitabı. 2.baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti. 2013; sf:1765-75.
17. Altaca G, Onat D. Tiroidektomi komplikasyonları. Sayek İ (Editör). Temel Cerrahi'de. 3.baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2004:1621-31.
18. Ronald A. Tumors of the parathyroid gland. In: DeLellis. Atlas of tumor pathology. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1993:93-4.
19. Guyton CA, Hall EJ. Paratiroid hormonu (çeviri: H.Çavuşoğlu). Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ (Editörler). Tıbbi Fizyoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001:906-11.
20. Guyton CA, Hall EJ. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. Çavuşoğlu H (Editör). Tıbbi Fizyoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996:992-5).

21. Lopez MF, Rezai T, Sarracino DA, Prakash A, Krastins B, Athanas M and et al. Selected reaction monitoring-mass spectrometric immunoassay responsive to parathyroid hormone and related variants. *Clinical chemistry* 2010;56:281-90
22. Qin L, Raggatt LJ, Partridge NC. Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2004;15:60-5.
23. Karakoç D, Hamaloğlu E. Sıvı ve elektrolit metabolizması ve bozuklukları. Sayek İ (Editör). *Temel Cerrahi'de*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004:82-3
24. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:129-48.
25. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. *Otolaryngol Clin N Am* 2010; 43: 433-40.
26. Callendar GG, Udelsman R. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, Gosnell JE, Shen WT, editors. , eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. 3rd ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016; pp 685–696.
27. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician* 2004;69:333-39.
28. Edafe O, Collins EE, Ubhi CS, Balasubramanian SP. Current predictive models do not accurately differentiate between single and multi gland disease in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study of two endocrine surgery units. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018 Feb;100(2):140-145.
29. Fraser DW. Hyperparathyroidism. *Oncologist* 2009;64:145-54
30. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, Borba V, Castro LC, Borges JL, Bilezikian L. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – A scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57: 406-24.
31. Aliksanyan V. Paratiroid hastalıkları. Teşhisten tedaviye'de. 9. Baskı. İstanbul: Filiz Kitabevi; 1991:975-8).

32. Ahuja At, Wong KT, Ching AS. Imaging for primary hyperparathyroidism-what beginners should know. *Clin Radiol* 2004;59:967-76).
33. Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clinic Proc* 2007;82:351-5.
34. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
35. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. (1995) A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 270, 26746–26749.
36. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H and et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
37. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J and et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
38. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521-9.
39. Erkel RH, Robert HE, Scot MG, Paul ZZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;366:1059
40. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
41. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
42. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594-602.

43. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 5):717-23.
44. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998;101:1020-7.
45. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003;35:337-42.
46. Bradley RL, Cheatham B. Regulation of ob gene expression and leptin secretion by insulin and dexamethasone in rat adipocytes. *Diabetes* 1999;48:272-8.
47. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999;48:334-41.
48. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.). (Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-37).
49. Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:711-7.
50. Fruhbeck G, Aguado M, Martinez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240:590-4.
51. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4637-41.
52. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
53. Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001;142:5198-202.

54. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.
55. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998;13: 2-12.
56. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
57. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:27-68.)
58. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
59. Leonetti F, Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, et al. Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity. *Regul Pept* 2004;122: 179-83.
60. Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM. Direct identification of the calciumbinding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 72, 3925–3929 (1975).
61. Price PA, Otsuka AA, Poser JW, Kristaponis J, Raman N. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 73, 1447–1451 (1976).
62. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 382, 448–452 (1996).
63. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol. Rev.* 69, 990–1047 (1989).
64. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochem Pharmacol.* 132, 1–8 (2017).
65. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone* 82, 42–49 (2016).

66. Al Rifai O, Chow J, Lacombe J, Julien C, Faubert D, Susan-Resiga D, et al. Proprotein convertase furin regulates osteocalcin and bone endocrine function. *J. Clin. Investig.* 127, 4104–4117 (2017).
67. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A and et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 142, 296–308 (2010).
68. Lacombe J, Karsenty G, Ferron M. In vivo analysis of the contribution of bone resorption to the control of glucose metabolism in mice. *Mol. Metab.* 2, 498–504 (2013).
69. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch. Biochem. Biophys.* 561, 137–146 (2014).
70. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 5266–5270 (2008).
71. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C and et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 130, 456–469 (2007).
72. Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei J, Galán-Díez M and et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab.* 23, 1078–1092 (2016).
73. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone* 50, 568–575 (2012).
74. Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith CE and et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell* 144, 796–809 (2011).
75. Oury F, Khirimian L, Denny CA, Gardin A, Chamouni A, Goeden N and et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. *Cell* 155, 228–241 (2013).

76. Liu DM, Guo XZ, Tong HJ, Tao B, Sun LH, Zhao HY and et al. Association between osteocalcin and glucose metabolism: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015;26:2823–2833. doi:10.1007/s00198-015-3197-8
77. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J.* 318, 1–14 (1996).
78. Kjeldsen L, Bainton DF, Sengelov H, Borregaard N. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood* 83, 799–807 (1994).
79. Yoshikawa Y, Kode A, Xu L, Mosialou I, Silva BC, Ferron M and et al. Genetic evidence points to an osteocalcin-independent influence of osteoblasts on energy metabolism. *J. Bone Mineral. Res.* 26, 2012–2025 (2011).
80. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987; 316:1371-1375.
81. Cansu GB, Yilmaz N, Ozdem S, Balcı MK, Suleymanlar G, Arıcı C and et al. Parathyroidectomy in asemptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotis intima-media thickness and arterial stiffness. *Clinical Endocrinology* 2016; 84;39-57.
82. Mera P, Ferron M, Mosialou I. Regulation of energy metabolism by bone-derived hormones. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2018; 8:6.
83. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubato N, Hara K and et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nature Med.* 7, 941–946 (2001).
84. Hill HS, Grams J, Walton RG, Liu J, Moellering DR, Garvey WT. Carboxylated and uncarboxylated forms of osteocalcin directly modulate the glucose transport system and inflammation in adipocytes. *Horm Metab Res* 2014;46:341–7
85. Kode A, Mosialou I, Silva BC, Joshi S, Ferron M, Rached MT, et al. FoxO1 protein cooperates with ATF4 protein in osteoblasts to control glucose homeostasis. *J Biol Chem* 2012;287:8757–8768)

86. Wei J, Hanna T, Suda N, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin promotes beta-cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. *Diabetes* 2014; 63:1021–31.
87. Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT, Balagopal PB, Abdel-Misih R. Effect of parathyroidectomy on osteopontin and undercarboxylated osteocalcin in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Res*. 2018; 43(1): 21-28.
88. Kim YS, Paik IY, Rhie YJ, et al. Integrative physiology: defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci*. 2010;25:985–991.
89. Lacombe J, Ferron M. Gamma-carboxylation regulates osteocalcin function. *Oncotarget*. 2015;6:19924–19925
90. Wang Q, Zhang B, Xu Y, Xu H, Zhang N. The relationship between serum osteocalcin concentration and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:842598.
91. Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, Gao Y and et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individual. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:723–729
92. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta* 2008; 396:66–69.
93. Bao Y, Zhou M, Lu Z, Li H, Wang Y, Sun L and et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75: 196–201
94. Gundberg CM, Lian JB, Booth SL. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin: friend or foe? *Adv Nutr* 2012;3: 149–157
95. Booth SL, Centi A, Smith SR, Gundberg C. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nat Rev Endocrinol* 2013;9: 43–55.
96. Kirmani S, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd, Riggs BL, Amin S, Khosla S. Relationship of testosterone and osteocalcin levels during growth. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2212–2216.

97. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Gauci R, Byrnes E, Beilby JP, Ebeling PR, Handelsman DJ, Allan CA, Grossmann M, Norman PE, Flicker L. Higher serum undercarboxylated osteocalcin and other bone turnover markers are associated with reduced diabetes risk and lower estradiol concentrations in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:63–71.
98. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Mellström D, Svensson J. Factors influencing insulin sensitivity in patients with mild primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012 ;72(2):92-9.
94. Godang K, Lundstam K, Mollerup C, Fougner F, Pernow Y, Nordenström J and et al . The SIPH Study Group. The effect of surgery on fat mass, lipid and glucose metabolism in mild primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*. 2018 ;7(8):941-948.
95. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP and et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism*. 2000;49:1501e1505.
96. Perna AF, Fadda GZ, Zhou XJ, Massry SG. Mechanisms of impaired insulin secretion after chronic excess of parathyroid hormone. *Am J Physiol*. 1990;259(2 Pt 2):F210eF216.
97. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, Apaydin M, Kan S, Ozbek M, Cakal E. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19: 106.
98. Cvijovic G, Micic D, Kendereski A, Milic N, Zoric S, Sumarac-Dumanovic M and et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism-an never ending story? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015 Jun;123(6):336-41.
99. Delfini E, Petramala L, Caliumi C, Cotesta D, De Toma G, Cavallaro G and et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 2007; 56, 30–36
100. De Luis DA, Soto GD, Conde R, Izaola O, De la Fuente B. Relation of leptin and adiponectin with cardiovascular risk factors, intact parathormone, and vitamin D levels in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Lab. Anal*. 2012; 26, 398–402 .

101. Bhadada SK, Bhansali A, Shah VN, Rao DS. Changes in serum leptin and adiponectin concentrations and insulin resistance after curative parathyroidectomy in moderate to severe primary hyperparathyroidism. *Singapore Med. J.* 2011; 52, 890–893.
102. Hoang D, Broer N, Roman SA, Yao X, Abitbol N, Li F and et al. Leptin signaling and hyperparathyroidism: clinical and genetic associations. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218, 1239–1250 (2014).
103. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenstrom J, Baranowski M, Franco C. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94, 2255–2261.
104. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y and et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules adipocyte- derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473 - 6.
105. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016; 59, 30–43.
106. Polyzos SA, Mantzoros CS. Nonalcoholic fatty future disease. *Metabolism* 2016; 65, 1007–1016.
107. Liu K, Liu P, Liu R, Wu X, Cai M. Relationship between serum leptin levels and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 444, 260–263 (2015).
108. Khor EC, Yun Wee NK, Baldock PA. Influence of hormonal appetite and energy regulators on bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(3):194-202.
109. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Iskihawa H and et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 2005;20:790–798.
110. Maccarinelli G, Sibia V, Torsello A, Raimondo F, Pitto M, Giustina A et al. Ghrelin regulates proliferation and differentiation of osteoblastic cells. *J Endocrinol* 2005;184:249–256.

111. Choi HJ, Ki KH, Yang JY, Jang BY, Song JA, Baek WY and et al. Chronic central administration of Ghrelin increases bone mass through a mechanism independent of appetite regulation. *PLoS One*. 2013 Jul 2;8(7):e65505
112. Cecconi, E, Gasperi, M, Bogazzi, F, Grasso L, Genovesi M, Marcocci C. Improvement of growth hormone deficiency in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy: results of a prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89, 1213–1216.
113. Cecconi E, Bogazzi F, Cetani F, Grasso L, Marcocci C, Genovesi M. Impaired GH secretion to provocative stimuli in two families with hypocalciuric hypercalcaemia. *Clinical Endocrinology* 2003; 59, 604– 606.
114. Liu DM, Mosialou I, Liu JM. Bone: another potential target to treat, prevent and predict diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(8):1817-1828.
115. Antonopoulou V, Karras SN, Koufakis T, Yavropoulou M, Katsiki N, Gerou S and et al. Rising glucagon-like peptide 1 concentrations after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Journal of Surgical Research* 2020 (245) 22-30.

X. EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Primer hiperparatiroidi hiperkalseminin en sık sebebidir. Toplumda her 1000 kişiden 4 kişide bulunmaktadır. Primer hiperparatiroidinin glukoz (şeker) ve lipid (kan yağları) metabolizması üzerine etkileri uzun zamandır bilinir ve araştırılırken son zamanlarda yapılan çalışmalar ile bazı kemik belirteçlerinin de bu olaya dahil olması gündeme gelmiştir. Bugün sizden hem glukoz ve lipid metabolizmanız ile ilgili bilgi sahibi olmak hem de bahsedilen kemik belirteçlerinin hastalığınız süresince değişimi ile metabolik durum arasındaki ilişkiyi saptamak üzere planladığımız çalışmaya katılmanız istenmektedir. Yapılması planlanan testlerin bir kısmı sizin rutin takibiniz boyunca yapılması zaruri olan testlerdir. Ancak çalışmamız için de bazı ilave testler gereklidir.

Bu çalışmada fizik muayeneniz yapılacak, bel çevresi, kalça çevresi, boy ve kilonuz ölçülecektir. Ardından sizden kan örneği alınacaktır. İstanbul Üniversitesi Endokrinoloji servisinde Doppler ultrasonografi ile boynunuzdaki bir damarın kalınlığı ölçülecektir. Bu ölçüm girişimsel bir yöntem değildir ve sizin için herhangi bir risk oluşturmamaktadır. Vücut yağ analizinizi belirlemek için İç Hastalıkları Anabilim Dalı Diyabet polikliniğinde bulunan TANITA cihazı ile ölçüm yapılacaktır ve sadece bir tartıya çıkmanız istenecektir.

Eğer takibiniz sırasında paratiroid bezine yönelik bir operasyon gerekliliği doğarsa ise aynı değerlendirmeleri ameliyattan 3 ay sonra tekrarlamamız istenecektir.

Bu çalışma için vereceğiniz kan örneğinin bir kısmının sonuçları hemen alınacaktır. Böylece bu çalışma hastalığınızın takibinde gecikmeye neden olmayacaktır. Kan örneğinin bir kısmı ise İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji Laboratuvarında bulunan bir buzdolabında dondurularak saklanacak ve tüm kan örnekleri toplandığında toplu halde çalışılacaktır. Yapılacak bilimsel çalışma, çok sayıda örnekle (yaklaşık 90) yürütülecektir. İsminiz kesinlikle saklı tutulacaktır.

Bu çalışmadan toplu bir sonuç çıkacaktır. Bu nedenle kısa dönemde çalışma sonuçlarından sizin ve/veya ailenizin diğer bireylerinin yararlanması söz konusu olmayabilir. Fakat vermiş olduğunuz kan örneği ve bu çalışmada yer almanız, uzun dönemde, primer hiperparatiroidinin lipid-glukoz metabolizması ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin tam

olarak anlaşılmasını, yeni tedavi yöntemlerini ortaya koyacak çalışmaların yapılmasını sağlayabilir.

Bu çalışmanın sonuçlarından herhangi bir ticari kazanç beklememeyi taahhüt ediyorsunuz. Bu çalışmaya katılmak için herhangi bir ücret ödemeniz de gerekmemektedir.

Bu çalışma bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumuna bir gider yüklemeyecektir. Çalışma sırasında, herhangi bir ilaç kullanılmayacağı, damar ya da vücut içine herhangi bir girişimde bulunulmayacağından, çalışmaya katılmanın size getireceği bir yan etki söz konusu değildir.

Bu çalışmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeseniz de merkezimizde yürütülen tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır.

Yürümekte olan bu çalışmanın sonuçları hakkında Dr. Sezen GENÇ' den bilgi alabilirsiniz. Herhangi bir sorun ya da soru olduğu takdirde bu doktora 0 212 414 20 00 /32155 no lu telefondan ulaşabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda genetik/biyolojik incelemeler yapılmak üzere kendi rızamla hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın kan vermeyi ve çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı-soyadı

İmzası

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin

Adı-soyadı

İmzası

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı : Dr. Sezen Genç

İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı

İmzası

Tarih:

XI. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Sezen GENÇ

sezenngenc@gmail.com | Çapa - Fatih, İstanbul

EĞİTİM

- 2015 – ...** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Eğitimi, İç Hastalıkları
- 2008 – 2014** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Doktorluğu
- 2004 – 2008** ÇEAŞ Anadolu Lisesi, İngilizce (Adana)
- 1996 – 2004** Seyhan İlköğretim Okulu (Adana)

İŞ DENEYİMİ

- 2015 – ...** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İç Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi
- 2014-2015** Haliliye Toplum Sağlığı Merkezi, Şanlıurfa
Pratisyen Hekim

ARAŞTIRMA DENEYİMİ

- 2018 – 2019** Araştırma Görevlisi / Tıpta Uzmanlık Tezi
Primer hiperparatiroidinin farklı formlarında glukoz, lipid metabolizması ve osteokalsin, lipokalin 2 düzeylerinin değerlendirilmesi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı – Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Kubat
Üzüm

Destek: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

Koordinasyon Birimi (Proje numarası: TTU-2019-33441)

YAYINLAR

- Tiryaki TO, Genc S, Ozan G, Cefle K, Palanduz S, Yegen G. Developing Hemaphagocytic Syndrome during the transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia: Case reports of t(7;14), t(14;19) and deletion of 17p. Medical Science and Discovery 2018; 5:188-191.

ULUSLARARASI KONGRELERDE YER ALAN POSTER BİLDİRİLERİ

-

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum tarihi/yeri

08.11.1990 /Adana