



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**POSTOPERATİF HİPOTİROİDİ VE HİPOPARATİROİDİ
GELİŞEN HASTALARDA KARDİYAK PARAMETRELERİN
EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEğERLENDİRİLMESİ,
POSTOPERATİF HİPOTİROİDİSİ OLAN HASTALARLA VE
SAğLIKLI BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammed Mustafa İNCE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**POSTOPERATİF HİPOTİROİDİ VE HİPOPARATİROİDİ
GELİŞEN HASTALARDA KARDİYAK PARAMETRELERİN
EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEğERLENDİRİLMESİ,
POSTOPERATİF HİPOTİROİDİSİ OLAN HASTALARLA VE
SAğLIKLI BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammed Mustafa İNCE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. şerife Mehlika KUŞKONMAZ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Her bakımdan iyi bir hekim olmamız için bizlere bilgi ve deneyimlerini aktaran, eğitimimiz için özveriyle çalışan kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Gül GÜRSOY'a, idari sorumlumuz sayın Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ' a,

Asistanlık sürecimizde eğitimimizle yakından ilgilenen, tez süresince fikirleriyle, katkılarıyla, eleştirileriyle bana yol gösteren, eğitim hayatımda çok önemli bir yere sahip değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mehlika KUŞKONMAZ' a,

Tez sürecinin her aşamasında desteklerinden dolayı başta Uzm. Dr. Çağatay Emir ÖNDER olmak üzere endokrinoloji kliniğindeki uzmanlarımıza,

Tezim için bana değerli zamanlarını ayıran ve bana yol gösteren kardiyoloji ana bilim dalından Uzm. Dr. Fatih ÖKSÜZ'e,

Zorlu iç hastalıkları eğitim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım, asistanlık zamanının her dakikasını unutulmaz bir anı haline getiren, gerek uzmanlığını alan gerekse eğitim süresi devam eden tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca sürekli mesaide olduğumuz hemşire arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personellerine,

Bu günlere gelmem için büyük fedakarlıklar gösteren, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, annem Hatice İNCE ve babam Nizamettin İNCE'ye,

Zorlu asistanlık süresince her türlü zahmetime katlanan, kendisinden fedakarlık edip bana destek olan çok değerli eşim Ayşegül İNCE Hanımefendi'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Muhammed Mustafa İNCE

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PARATIROID BEZLERİ.....	3
2.1.1. Paratiroid Bez Anatomisi.....	3
2.1.2. Paratiroid Bez Embriyolojisi.....	4
2.2. KALSİYUM METABOLİZMASI.....	5
2.2.1. Kalsiyum ve Kalp.....	5
2.3. PARATHORMON YAPISI VE GÖREVLERİ.....	6
2.3.1. Parathormon ve Kalp.....	7
2.4. HİPOPARATIROIDİZM.....	8
2.4.1. Hipoparatiroidi Nedenleri.....	9
2.4.2. Postoperatif Hipoparatiroidi.....	10
2.4.3. Hipoparatiroidi Kliniği.....	11
2.4.4. Hipoparatiroidi Tedavisi.....	11

2.5. KALBİN DİYASTOLİK DİSFONKSİYONU VE EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ...	12
2.6. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU	15
2.6.1. Epikardiyal Yağ Dokusu Fonksiyonları	15
2.6.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçümü	16
2.6.3. Epikardiyal Yağ Dokusu Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi	17
3. MATERYAL VE METOD	18
3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ VE TÜRÜ	18
3.2. OLGU SEÇİMİ	18
3.3. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER	19
3.4. EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME	19
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	30
6. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜKLERİ	35
7. SONUÇLAR	36
8. KAYNAKLAR	38
9. EKLER	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid ve Paratiroid Bezi Anatomisi.....	4
Şekil 2. Gruplar arası LA ön-arka çap karşılaştırması.....	24
Şekil 3. Gruplar arası E' septal değeri karşılaştırması.....	25
Şekil 4. Gruplar arası E/E' oranı karşılaştırması.....	26
Şekil 5. Gruplar arası DT karşılaştırması.....	27
Şekil 6. Gruplar arası EYD boyutu karşılaştırması.....	28

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Parathormonun Temel Görevleri	7
Tablo 2. Ülkelere Göre Hipoparatiroidi Prevalansı.....	9
Tablo 3. Hipoparatiroidi Nedenleri.....	10
Tablo 4. Diyastolik Disfonksiyon Sınıflandırması.....	15
Tablo 5. Gruplar Arasında Cinsiyet, Boy, Kilo, VKİ Karşılaştırması.....	22
Tablo 6. Gruplar Arası Operasyon Yılı Ve Operasyon Tipi Karşılaştırması.....	23
Tablo 7. Grupların Biyokimya Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	23
Tablo 8. Gruplar Arası Diyastolik Parametrelerin ve EYD Boyutunun Karşılaştırılması.....	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATPaz:	Adenozin Trifosfataz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
Ca:	Kalsiyum
CaSR:	Kalsiyum Duyarlı Reseptör
CRP:	C-Reaktif Protein
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
DD:	Diastolik Disfonksiyon
DT:	Deselerasyon Zamanı
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EYD:	Epikardiyal Yağ Dokusu
FGF23:	Fibroblast Büyüme Faktör 23
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT:	Hashimoto Tiroiditi
IL-1:	İnterlökin 1
IL-6:	İnterlökin 6
IVRT:	İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
IVS:	Ventriküller Arası Septum
LA:	Sol Atriyum
LV:	Sol Ventrikül
MCP-1:	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme

PKC:	Protein Kinaz C
PTH:	Parathormon
PTHR1:	Tip 1 Parathormon Reseptörü
PW:	Arka Duvar
SD:	Sistolik Disfonksiyon
SR:	Sarkoplazmik Retikulum
sT4:	Serbest Tetraiyodotironin
TNF-alfa:	Tümör Nekroz Faktörü alfa
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Postoperatif hipoparatiroidizm; yetersiz parathormon salınımı ve düşük kalsiyum seviyeleri ile seyreden bir klinik tablodur. Tedavide kalsiyum preparatları ve aktif vitamin D kullanılarak hastalar normokalsemik tutulmaya çalışılır. Ancak hastalığa bağlı uzun vadede oluşabilecek riskler bilinmemektedir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar hipoparatiroidi hastalarında kardiyovasküler mortalitenin arttığını göstermiştir. Biz de bu çalışmamızda postoperatif hipoparatiroidi ve hipotiroidi gelişen hastalarda diyastolik parametreleri ve epikardiyal yağ dokusu boyutlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bu hasta grubunu postoperatif hipotiroidi hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık. Çalışma grupları cinsiyet, yaş, boy, kilo ve VKİ bakımından birbirine benzer 30 postoperatif hipoparatiroidi+hipotiroidi hastası, 30 postoperatif hipotiroidi hastası ve 30 sağlıklı gönüllüden oluştu. Üç grubun da TSH, sT4, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, magnezyum ve 25-OH vitamin D düzeyleri benzerdi. Sol atriyum boyutu hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda diğer gruplardan daha büyük saptandı. IVS, PW ve E'lateral değerleri bakımından gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. E'septal değeri hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda diğer gruplardan daha düşük; E/E' oranı diğer gruplardan yüksek saptandı. Her iki değer de normal sınırlarda olmasına rağmen gruplar arası bu anlamlı fark diyastolik disfonksiyon lehine yorumlandı. Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunun deselerasyon zamanı evre 1 diyastolik disfonksiyon ile uyumlu ve diğer iki gruptan anlamlı yüksek saptandı. Tüm katılımcıların EF değeri normal aralıktaydı ve gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunun epikardiyal yağ dokusu boyutları diğer iki gruptan büyük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışma sonuçları postoperatif hipoparatiroidi hastalarında epikardiyal yağ dokusu boyutlarının arttığını ve diyastol fonksiyonun etkilenmiş olduğunu göstermiştir. Bu değişikliklerin; hipoparatiroidi hastalarında daha önce kanıtlanan artmış kardiyovasküler mortalite riski ile bağlantısı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: postoperatif hipoparatiroidi, epikardiyal yağ dokusu, ekokardiyografi, diyastolik disfonksiyon

ABSTRACT

Evaluation of cardiac parameters by echocardiography in patients with postoperative hypothyroidism and hypoparathyroidism; comparison of postoperative hypothyroidism patients and healthy individuals

Postoperative hypoparathyroidism is a clinical condition with insufficient parathyroid hormone release and low calcium levels. Oral calcium supplementation and active vitamin D are used for treatment of the disease. However, long-term risks associated with postoperative hypoparathyroidism are unknown. Recent studies have shown increased mortality in patients with hypoparathyroidism. In this study, we aimed to evaluate diastolic parameters and epicardial adipose tissue sizes in patients with postoperative hypoparathyroidism and hypothyroidism. We compared these patients with postoperative hypothyroid patients and healthy controls. Study groups consisted of 30 postoperative hypoparathyroid+hypothyroidism patients, 30 postoperative hypothyroidism patients and 30 healthy volunteers. All three groups are similar to each other in terms of gender, age, height, weight and BMI. TSH, fT4, corrected calcium, phosphorus, magnesium and 25-OH vitamin D levels were similar in all three groups. Left atrium size was larger in the hypoparathyroid+hypothyroid group than the other groups. There was no significant difference between groups in terms of IVS, PW, and E' lateral values. E'septal value is lower in the hypoparathyroid+ hypothyroid group when compared to the other groups; E/E' ratio was found higher than the other groups. Although both values were within normal limits, the significant difference between groups was interpreted in favor of diastolic dysfunction. The deceleration time of the hypoparathyroid+hypothroid group was found to be consistent with grade 1 diastolic dysfunction and significantly higher than the other groups. EF values of all participants were within the normal range and no significant difference was observed between groups. Epicardial adipose tissue sizes of the hypoparathyroid + hypothyroid group were larger when compared to the other two groups and this difference was statistically significant. The results of our study indicated that epicardial adipose tissue sizes increased and diastolic function was affected in patients with postoperative hypoparathyroidism. It is predicted that these changes may be related to the previously found increased cardiovascular mortality risk in patients with hypoparathyroidism.

Key Words: postoperative hypoparathyroidism, epicardial adipose tissue, echocardiography, diastolic dysfunction



1. GİRİŞ

Parathormon (PTH) vücutta kan kalsiyum düzeyinin belirlenmesinde görevli ana hormondur. Gastrointestinal, renal ve iskelet sistemi gibi birçok dokudan kalsiyum Emilimini sağlayarak kandaki kalsiyum seviyesinin uygun aralıkta tutulmasında görev alır. Kalsiyum ise kardiyak dokunun düzenli kasılmasını sağlayan ana elementlerden biridir. Kan kalsiyum seviyesinin artmasında veya azalmasında kardiyak doku doğrudan ve dolaylı olarak etkilenir.

Hipoparatiroidizm; PTH salgısının azaldığı veya olmadığı, düşük kan kalsiyum düzeyleri ile seyreden bir klinik tablodur. Etiyolojide doğumsal ve edinsel birçok sebep olabileceği gibi en sık sebep boyun cerrahilerine bağlı olarak gelişen postoperatif hipoparatiroidizmdir. Postoperatif hipoparatiroidizm günümüzde çoğunlukla tiroid cerrahisinin bir komplikasyonu olarak görülmektedir. Hipotiroidizmle de birliktelik gösterir. Literatürde ameliyat sonrası dönemde akut hipokalsemiye bağlı kalp yetmezliği gelişen hastalarla ilgili olgu sunumları bulunmaktadır.

Preklinik çalışmalar, kalsiyumdan bağımsız olarak, PTH'nın kardiyak kontraktilite üzerine doğrudan etkisi olduğunu göstermiştir (1).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada cerrahi olmayan hipoparatiroidide kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir (2). Bir başka çalışmada ise cerrahi olmayan hipoparatiroidili ve psödohipoparatiroidili hastalarda kardiyak parametreler karşılaştırılmış ve cerrahi olmayan hipoparatiroidili hastalarda kalp hızının ve arteriyel sertliğin diğer gruba kıyasla artmış olduğu gösterilmiştir (3). Postoperatif hipoparatiroidili hastaların çoğunlukta olduğu bir kohort çalışmasında ise düşük serum kalsiyum düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki bulunmuştur (4).

Daha önce yapılan birçok çalışmada epikardiyal yağ dokusunun (EYD) kronik enflamasyonla ve koroner arter hastalığıyla ilişkisini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Postoperatif hipoparatiroidili hastaların ameliyat sonrası dönemde kalsiyum metabolizmasındaki dalgalanmalar enflamasyon mekanizmasını tetikleyebilir. EYD ölçümünün ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasının bu konuda fikir verebileceği düşünülmektedir.

Postoperatif hipoparatiroidili hastalarda kardiyak fonksiyonların değerlendirildiği ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda postoperatif hipoparatiroidi gelişen hastaların kardiyak fonksiyonlarını ve EYD ölçümlerini; postoperatif hipotiroidi gelişen hastalarla ve sağlıklı kontroller ile kıyaslayarak hipoparatiroidinin kalp üzerine etkilerini incelemeye çalıştık.



2. GENEL BİLGİLER

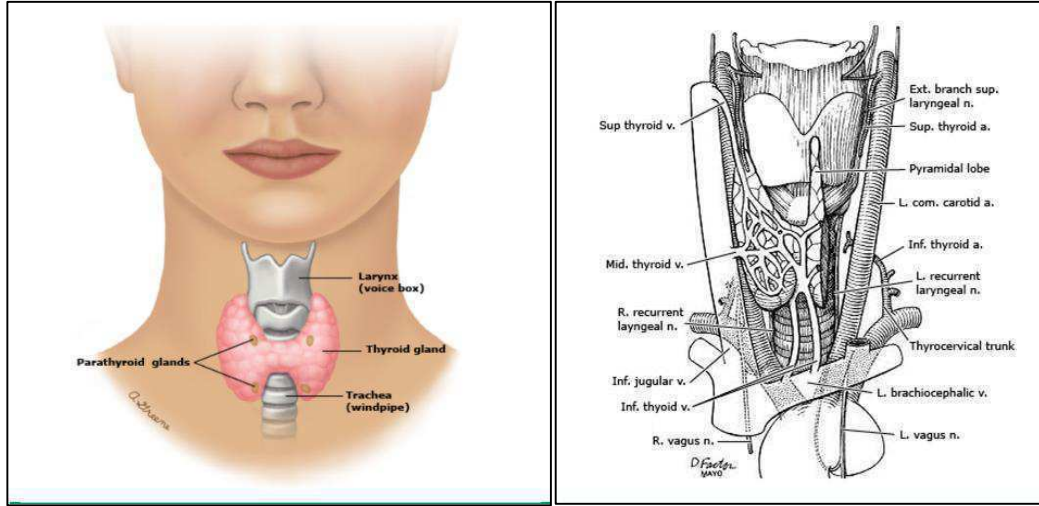
2.1.PARATİROİD BEZLERİ

2.1.1.Paratiroid Bez Anatomisi

Paratiroid bezleri; tiroid bezinin arka duvarının orta kesimine yerleşmiş endokrin bezlerdir. İkişerli gruplar şeklinde 4 adet bez bulunur. İki tanesi inferior tiroid arterin tiroid bezine girdiği noktanın 1 cm kadar üzerinde bulunur. Bunlara Süperior Paratiroid Bezleri denir. İki tanesi de tiroid bezinin alt polüne yerleşmiştir. Bunlara İnférieur Paratiroid Bezleri denir (5). Her biri yaklaşık 35-40 mg ağırlığında, 3-8 mm boyutlarında, rengi açık sarıdan kahverengine değişebilen bezlerdir (6).

Paratiroid bezleri esas hücre ve oksifil hücre adında 2 tür hücre içerir. Esas hücreler PTH salgısından sorumludur. Sayıca oksifil hücrelerden fazladır. Oksifil esas hücrelerden daha iridir ve yaşlanmayla birlikte sayıları artar. Ancak bu hücrelerin görevi tam olarak anlaşılamamıştır (7).

Paratiroid bezi ve tiroid bezi aynı kanlanmaya sahiptir. İnférieur tiroidal arterden beslenirler. Ayrıca süperior tiroid arter, larenjial, özefagial ve tiroid ima arterinden gelen kollerallerden de beslenir. Venöz drenajı tiroid ven pleksus yoluyla (7).



Şekil 1. Tiroid ve Paratiroid Bezi Anatomisi

(https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PI%2F66834&topicKey=SURG%2F2154&search=thyro%C4%B1d%20anatomy&source=outline_link&selectedTitle=1~10&sp=0

(https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F68986&topicKey=SURG%2F2154&search=thyro%C4%B1d%20anatomy&source=outline_link&selectedTitle=1~10&sp=0

adreslerinden alınmıştır.)

2.1.2. Paratiroid Bez Embriyolojisi

Paratiroid bezleri 3. ve 4.faranjial keseden gelişirler. Gelişim intrauterin 5. haftada başlar (8). İnférieur paratiroid bezleri 3. faranjial kese endoderminden köken alırlar. Timus da buradan gelişim gösterir. Paratiroid bezleri ve timüs birlikte gelişir daha sonra faranjial duvardan aşağı boyna doğru birlikte göç ederler. Timusun anterior mediastene girmesiyle de ayrılmış olurlar (9). İnférieur paratiroid bezleri; tipik olarak tiroid bezinin inferior polünün 1 cm inferior, posterior veya lateralinde olabilir. Rekürren larenjial sinirin ön yüzünde bulunur (9). İnférieur paratiroid bezler uzun göçleri sebebiyle mandibuladan mediastinuma kadar uzun bir hatta ektopik olarak bulunabilirler. Ancak ektopik olarak en fazla buldukları yer anterior mediastinum olarak bildirilmiştir (10).

Süperior paratiroid bezleri 4.faranjial keseden gelişir. İnférieur 6. haftadan itibaren farinksten ayrılır kaudala doğru göç ederek tiroid bezinin orta kısmının posterioruna yerleşir. Bu göç diğer paratiroid bezlerine kıyasla daha kısadır bu sebeple bezlerin lokalizasyonunda varyasyon görülme ihtimali daha azdır. %85 sıklıkla

inferior tiroid arterin tiroid bezine girdiği noktanın 1 cm üzerinde 2 cm yarıçaplı alana yerleşirler (8,9,11). Daha önce yapılan otopsi serilerinde süperior paratiroid bezlerinin %2 oranında tiroid bezinin superiorunda %1 den daha az oranda ise daha yukarda olduğu bildirilmiştir (11).

2.2.KALSİYUM METABOLİZMASI

İnsan vücudunda 1000 - 1200 gr arası kalsiyum bulunmaktadır. Bu kalsiyumun yaklaşık %99 u kemiklerde depolanmaktadır. Kalan %1 lik kısım ise hücre içi ve hücre dışı alanda bulunmaktadır (12). Plazmada bulunan kalsiyumun ise iyonize, proteinlere bağlı ve kompleksler şeklinde olmak üzere 3 formu vardır. İyonize kalsiyum total kalsiyumun yaklaşık %40 ını oluşturmaktadır ve fizyolojik olarak aktif bileşen iyonize kalsiyumdur. Kalsiyum; sinir dokusunda duyuların iletimi, kas kasılması, hormonların salınımı, pıhtılaşma kaskadı ve birçok dokuda aktif görev yaptığı için kalsiyum plazma düzeyinin korunmasında çeşitli mekanizmalar görev almaktadır (13,14). Bu mekanizmaların başında PTH gelir. Vitamin D ve kalsitonin hormonu da kalsiyum metabolizmasında etkilidir. Kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR) de hücre içi ve hücre dışı birçok yoluğı aktifleştirerek kalsiyum düzeyinin korunmasında etkilidir (15).

Vücuttaki toplam kalsiyumun miktarını; diyetle alınan kalsiyum miktarı ile idrar ve feçesle atılan kalsiyum miktarının farkı belirler. Atılan miktar da kemiklerin kalsiyum ihtiyacına göre düzenlenir. Örneğin; çocukluk ve gençlik yıllarında ihtiyaç fazla olduğu için diyetle alınan kalsiyum miktarı atımdan fazladır. Orta yaşlarda alınan ve atılan miktar eşitlenir. İleri yaşlarda ise bu denge tersine döner (16).

2.2.1. Kalsiyum ve Kalp

Kalsiyumun kalp dokusunda iki temel görevi vardır. Birincisi kasılmanın başlamasını sağlayan iletide ikinci haberci olmak, diğeri ise kalp kasının kasılmasını sağlayan miyofilamanların direk aktivatörü olmaktır (17). Miyositlerin kalsiyumu kullanmasındaki sorunlar kasılma ve ritimdeki bozulmaların ana sebebini oluşturmaktadır (18).

Kardiyak aksiyon potansiyelinin oluşumu sırasında kalsiyum, depolarizasyonla aktive olan kalsiyum kanalları aracılığıyla hücreye girer. Kalsiyumun hücre içine girişi aksiyon potansiyeli platosunun oluşumuna katkıda bulunur ve sarkoplazmik retikulumdan hücre içine kalsiyum salınımı tetiklenir. Hem hücrenin içine kalsiyum girişi hem de sarkoplazmik retikulumdan (SR) kalsiyum salınımı hücre içi kalsiyum yoğunluğunu artırır. Bu artış kalsiyumun kardiyak miyofilaman olan Troponin C'ye bağlanmasını sağlar ve kasılma mekanizması aktif hale gelir. Gevşemenin gerçekleşmesi için de kalsiyumun troponinden ayrılması gerekir. Bunun için de sitoplazmadaki kalsiyumun geri çekilmesi gerekir. Bu geri çekilme 4 mekanizmayla olur. Bu mekanizmalar; SR Ca^{+2} ATPaz, sarkolemmal Na^{+}/Ca^{+2} değişimi, sarkolemmal Ca^{+2} ATPaz ve mitokondriyal Ca^{+2} taşınımı sitoplazmadan kalsiyum taşıma yöntemleridir (19).

Kalsiyum metabolizmasının bozulduğu durumlarda hücre içi mekanizmalar da bozulmakta ve bunun sonucu olarak kalp yetmezliği ve aritmi gibi çeşitli kardiyak patolojiler görülebilmektedir (20).

2.3. PARATHORMON YAPISI VE GÖREVLERİ

Parathormon; 115 aminositlik preproPTH olarak paratiroid bezlerinde sentezlenir. Bu öncü peptit hücre içinde olgunlaşarak 84 aminoasitlik son haline (PTH 1-84) dönüşür. Paratiroid bezlerinde granüllerin içinde depolanır, kan kalsiyum seviyesi düşünce kana salgılanır. İki ana hedef organı olan böbrek ve kemikteki tip 1 PTH reseptörüne (PTH1R) bağlanarak kan kalsiyum seviyesini yükseltir (21).

PTH'nın kalsiyum metabolizmasıyla ilgili temel görevleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Parathormonun Temel Görevleri

Kemik dokusundan kalsiyum ve fosforun rezolüsyonu, salınımı
Böbrekten kalsiyumun emilimi ve fosforun atılımı
Böbrekte 1-a Hidroksilaz enziminin aktivitesini artırarak 25(OH)D ₂ -1,25(OH) ₂ D ₃ dönüşümünün sağlanması
Gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosforun emiliminin artması

PTH bu etkileri sayesinde sağlıklı bireylerde hipokalsemi durumunda seviyesi artarak serum kalsiyum seviyesini normal düzeyde tutabilir (16). PTH'nın böbreğe etkisi kemik üzerindeki etkisinden çok daha hızlıdır (22).

PTH sekretuar granüllerde depolanır. Hipokalsemi, hiperfosfatemi, 1,25(OH)₂D₃ eksikliği ve Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF23) seviyesinin artması durumunda PTH sekresyonu artar (23,24). Dakika dakika PTH salgısının en önemli belirleyicisi hücre dışı iyonize kalsiyum düzeyidir. İyonize kalsiyum seviyesindeki değişimlere PTH cevabı CaSR sayesinde saniyeler içinde gerçekleşir (25,26).

2.3.1. Parathormon ve Kalp

Parathormonun kalp üzerine etkisi hem doğrudan etkiyle hem de kalsiyum düzeyi ile dolaylı yoldan olur (1). Son çalışmalar göstermiştir ki PTH kardiyomiyositleri ve düz kas hücrelerini PTH1R aracılığıyla doğrudan etkileyebilmektedir. PTH1R G protein kenetli bir transmembran proteindir. Bu bağlanma sonrasında hücre içinde diğer yollar tetiklenir. Bunlar cAMP/Protein Kinaz A yolağı veya Protein kinaz C (PKC) yolağıdır (27,28).

Parathormonun aşırı salgılandığı Primer Hiperparatiroidi durumunda miyokard infarktüsü, inme ve diğer kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin arttığı gözlenmiştir. Hatta tüm sebeplere bağlı mortalitede de artış izlenmiştir (29). Bunun sebebi olarak uzun süre yüksek seyreden PTH ve kalsiyum düzeyine bağlı olarak

gelişen hipertansiyon, kardiyak aritmi, kalsifik kalp kapak hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi düşünülmüştür (1).

Parathormonun fazlalığı gibi az salgılanmasının veya hiç salgılanmamasının da kalp üzerine olumsuz etkileri vardır. Bu etkileri hipokalsemi gelişimi ile meydana gelir. Hipokalsemi ile QT mesafesinde artış meydana gelir ve hayatı tehdit edici aritmiler gelişebilir (30). Ayrıca dilate kardiyomyopati kronik hipokalseminin nadir görülen bir komplikasyonudur. Mekanizması tam olarak bilinmese de hipokalseminin kontraktiliteyi azaltmasına bağlı geliştiği düşünülmektedir (31).

2.4. HİPOPARATİROİDİZM

Hipoparatiroidizm; plazma kalsiyum düzeyinin azaldığı, plazma fosfor düzeyinin arttığı, PTH salgısının olmaması veya yetersiz salgılanması ile karakterize klinik durumdur. Etiyolojide; otoimmün endokrinopati, demir veya bakır depolanması, PTH salgısının olmadığı veya PTH salgısına direncin olduğu genetik hastalıklar olabileceği gibi tiroid, paratiroid veya boyun cerrahisine sekonder gelişen hipoparatiroidiler de olabilir (32).

Hiperparatiroidinin insidansını ve prevalansını tespit etmek kolay değildir. Bunun sebeplerinden biri postoperatif hipoparatiroidilerde geçici ve kalıcı tanımının yapılmasında yaşanan zorluklardır. Bu konuda genel kabul postoperatif 6 aydan fazla süren hipoparatiroidilere kalıcı hipoparatiroidi, 6 aydan kısa sürelerle geçici hipoparatiroidi denilmesi şeklindedir. Diğer bir sebep; farklı veri tabanlarında cerrahi ve cerrahi olmayan hipoparatiroidi ayrımının sağlıklı bir şekilde yapılmış olmamasıdır. Son olarak farklı ülkelerde farklı tedavi rejimleri uygulandığı için hipoparatiroidili hastaların tespitinde zorluk oluşmaktadır (32).

Hipoparatiroidi için yapılan prevalans çalışmalarına göre sağlık sistemi verileri kullanılarak ABD’de toplam 77 bin hasta olduğu tahmin ediliyor. Operasyon sonrasında %7,6 oranında hipoparatiroidi geliştiği, bunların %75 inin geçici %25 inin kalıcı olduğu düşünülüyor (33,34). Rochester epidemiyoloji çalışmasında 54 hipoparatiroidili hasta tespit edilmiş, bu hastaların ortalama yaşı 58 ± 20 , %71’i kadın olmakla birlikte prevalans 37/100 000 olarak hesaplanmıştır (33,34). Olmsted

şehrindeki hipoparatiroidilerin %78 inin postoperatif olduğu görülmüş, %9'u diğer sebepler, %7'si ailesel ve %6'sı idiopatik olarak saptanmıştır (33,34).

Danimarka'da yapılan bir çalışmada postoperatif hipoparatiroidi prevalansı 22/100 000, cerrahi olmayan hipoparatiroidi prevalansı 2,3/100 000 olarak saptanmıştır (35,36). Bu cerrahilerin yüzde 90'ını tiroid cerrahileri, yüzde 10'unu primer hiperparatiroidinin oluşturduğu gözlenmiştir (35,36). İskoçya, İtalya ve Norveç merkezli yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (37-39).

Ükelere göre hipoparatiroidi prevalansı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Ükelere Göre Hipoparatiroidi Prevalansı

Ülke adı	Prevalans	Cerrahi	Cerrahi olmayan
ABD	37	29	8
Danimarka	24,3	22	2.3
İskoçya	40	23	17
İtalya	27	?	?
Norveç	10,2	6.4	3.0

(Not: Tablodaki prevalans verileri 100000 kişilik nüfusa göre verilmiştir.) (32)

Hipoparatiroidi nadir görülen bir hastalık olduğu için ABD ve birçok Avrupa ülkesinde insidansı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Danimarka verilerine göre yıllık postoperatif hipoparatiroidi insidansı 0,8/100 000 dir (36). Hindistan'da yapılan bir çalışmaya göre ise yıllık postoperatif hipoparatiroidi insidansı 2,6/100 000 olarak tespit edilmiştir (40). Postoperatif hipoparatiroidinin Türkiye'deki insidansı ve prevalansı hakkında veri bulunmamaktadır.

2.4.1. Hipoparatiroidi Nedenleri

Hipoparatiroidizmin etiolojisinde birçok sebep bulunmaktadır. Bunların içerisinde en sık görüleni postoperatif hipoparatiroididir. İkinci sırada otoimmün

hipoparatiroidi ve üçüncü sırada da genetik hastalıklara bağlı hipoparatiroidi gelmektedir (Tablo 3) (41).

Tablo 3. Hipoparatiroidi Nedenleri

Boyun ameliyatları	Tiroidektomi, paratiroidektomi, boyun disseksiyonu
Otoimmün nedenler	Otoimmün poliglandüler sendromu(AIRE gen mutasyonu)
Genetik nedenler	İzole hipoparatiroidi ile seyreden; GMC2, PTH, CASR, GNA11 mutasyonları Hipoparatiroidi ile seyreden sendromlar; DiGeorge sendromu(kromozom 22q), HDR sendromu(GATA3), Sanjad-Sakati ve Kenny-Caffey tip 1 sendromları(1q42.3,TBCE), mitokondriyal DNA, X-bağlı(Xq26-27)
İnfiltrasyon	Metastazlar, hemokromatozis, Wilson hastalığı
Radyasyon	Radyoaktif iyot tedavisi
Elektrolit bozuklukları	Hipermagnezemi, hipomagnezemi
Enfeksiyon	HIV enfeksiyonu
PTH'a dirençli durumlar	Psödohipoparatiroidizm

2.4.2. Postoperatif Hipoparatiroidi

Hipoparatiroidilerin en sık görülen sebebidir. Kadınlarda daha sık görülür. Bunun sebebi olarak kadınlara boyun cerrahisinin daha fazla yapılması gösterilmektedir (32). Tiroid hacmi büyük olanlarda, multinodüler veya retrosternal guatrı olanlarda, Graves hastalarında, geniş boyun disseksiyonu yapılan hastalarda postoperatif hipoparatiroidi riskinde artış vardır. Hipoparatiroidi çoğunlukla ameliyat esnasında paratiroid bezlerinin kanlanması bozulması, bezlerde termal hasar meydana gelmesi veya paratiroid bezlerinin tiroid beziyle birlikte çıkarılmasına bağlı

olarak gelişir (42). Tekrarlayan boyun ameliyatlarında ameliyat sonrası hipoparatiroidi oranı %30 olarak bildirilmiştir (43). Postoperatif hipoparatiroidiler çoğunlukla geçicidir. Günler veya haftalar içinde düzelir. 6 aydan uzun süren hipoparatiroidi olguları kalıcı hipoparatiroidi olarak adlandırılır (42).

2.4.3. Hipoparatiroidi Kliniği

Hipoparatiroidi semptomları hipokalsemi sebebiyle ortaya çıkar ancak her zaman serum kalsiyum seviyesiyle orantılı değildir. Akut hipokalsemi durumunda serum kalsiyum seviyesinde düşük düzeyde bir azalma olduğunda bile semptomlar ortaya çıkabilir. Ancak kronik hipokalsemi de çok daha düşük seviyelerde bile semptom olmayabilir (41).

Belirtiler ilk olarak halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, depresyon şeklinde başlayabilir. Hipokalsemi kas sinir kavşağında uyarılmayı artırdığı için hastalarda tetani, parestizi ve kramplar gelişebilir. Hipokalseminin derinleştiği durumlarda fokal veya generalize nöbetler, laringeal spazm ve karpopedal spazm meydana gelebilir.

2.4.4. Hipoparatiroidi Tedavisi

Hipoparatiroidinin tedavisi oral aktif vitamin D replasmanı (kalsitriol ve alfakalsidiol) ve oral kalsiyum preparatları ile yapılır. Aktif vitamin D ve kalsiyum dozu kan kalsiyum düzeyine göre ayarlanır. Amaç kan kalsiyum düzeyini uygun aralıkta tutmaktır ve bundan dolayı ilaç dozları hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Doz titresi yapılırken iki amaç vardır. Birincisi hipokalseminin semptomlarını en aza indirmek ikincisi ise hiperkalsiüri riskini azaltmaktır. Böbrekten kalsiyumu absorbe eden PTH etkisinden yoksun olan bu hastalarda uygunsuz ilaç dozuyla hiperkalsiüri riski artmaktadır. Bu dengeyi ilaçlarla sağlamak zor olduğu için tedaviyle serum kalsiyum hedef seviyesi normalin alt sınırı (8-8.5 mg/dl) olarak belirlenir.

Hipoparatiroidide görülen hiperfosfatemi genellikle ek müdahaleyi gerektirmeden mevcut tedaviyle geriler. Hiperfosfateminin sebat etmesi durumunda

diyetteki fosfor alımı azaltılmaya çalışılır. Ayrıca fosforun bağlanabilmesi için kalsiyum preparatlarının diyetle alınması istenir. Bazı durumlarda oral kalsiyum dozunun artırılıp vitamin D dozunun azaltılması tedaviye yardımcı olabilir (44).

Hipoparatiroidi hastalarında yüksek doz vitamin D ve kalsiyum preparatı kullanımına bağlı olarak çok fazla yan etki görülmektedir. Kalsiyum seviyesindeki dalgalanma yan etki sıklığını artırmaktadır. ABD’de yapılan bir çalışmada hipoparatiroidi ile takipli hastaların %50’sinde böbrek yetmezliği veya nefrokalsinozis görülmüştür (45). Bazı durumlarda bazal gangliyon kalsifikasyonu da görülebilmektedir (46).

Hipoparatiroidinin; onaylanmış bir hormon replasman tedavisi olmayan son klasik endokrin yetmezlikle karakterize hastalık olduğu düşünülmektedir. Hipotiroidi, diyabetes mellitus gibi hastalıkların aksine hormon replasman tedavisi yapılamamaktadır. Günümüzde uygulanan konvansiyonel tedavi ise PTH replasmanının yerini tutmamaktadır ve çok fazla yan etki görülmektedir (44).

İnsan PTH (1-34) şiddetli osteoporozda kullanım için onay almıştır. Hipoparatiroidide kullanımı için de çalışmalar yapılmış ancak onay alınamamıştır (47-53). Rekombinant teknoloji ile üretilen PTH(1-84)’ ün faz 3 çalışmaları yapılmış 2015 yılının ocak ayında hipoparatiroidi tedavisi için rhPTH (1-84) kullanılmasına onay verilmiştir (54-60).

2.5. KALBİN DİYASTOLİK DİSFONKSİYONU VE EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Son 30 yılda klinisyenlerin kalp yetmezliğine bakışlarında önemli değişiklikler olmuştur. Başlıca değişiklik olarak kalbin diyastolik ve sistolik disfonksiyonunun arasındaki farkın daha iyi anlaşılması gösterilebilir. Basitçe özetlemek gerekirse; sistolik disfonksiyon (SD) kalbin yeterince kasılıp kanı yüksek basınçla aorta pompalayamaması ve ejeksiyon fraksiyonunun (EF) azalmasıdır. Diyastolik disfonksiyon (DD) ise; sol ventrikülün (LV) yeterince gevşeyememesi ve kanın atriyal kasılma olmaksızın ventriküle düşük basınçla dolamaması ayrıca dolunun yavaş ve yetersiz olması olarak ifade edilebilir (33). DD kalbin diyastol sırasındaki mekanik

fonksiyonlarındaki bir anormalliği ifade ederken bu duruma kalp yetmezliği belirti ve bulguları eklenmesiyle ortaya çıkan tabloya diyastolik kalp yetmezliği adı verilmektedir (61).

1970'li yıllarda diyastolik fonksiyon üzerine çalışmalar kardiyak kataterizasyon laboratuvarında sınırlı kalmıştır. Bu çalışmalar sonucunda araştırmacılar LV diyastol sonucu basıncını, hacmini ve diyastolik disfonksiyonun altında yatan mekanizmaları tespit ettiler. LV kompliyansının azalmasıyla yeterli dolunun ve genişlemenin sağlanamadığı hastalarda Frank-Starling yasası gereği sistolik fonksiyonların da olumsuz etkilendiğini keşfettiler (62).

1980'li yıllarda yüksek oranda (yaklaşık %30) LV sistolik fonksiyonları korunmuş konjestif kalp yetmezliği hastası prevalansı bildirildi (63-65). LV sistolik fonksiyonları normal olan, tedavileri farklılık gösteren bu kadar çok hastanın tespit edilmesiyle birlikte diyastolik kalp yetmezliği ve diyastolik disfonksiyon terimleri tıp literatürüne girmiştir (66-69).

1990'lı yıllarda ekokardiyografinin kullanılması ve yayılmasıyla birlikte kalbin gevşemesinin ve dolun basıncının değerlendirilmesi kolaylaştı. Bu sayede birçok araştırma yapıldı ve literatür bilgisi genişledi (70). Ayrıca hastaların prognozu ile ilgili önemli bilgiler elde edildi. Örneğin; asemptomatik hastalarda DD tespit edilmesi kalp yetmezliği gelişimi için risk faktörü olduğu saptandı (71). Bu durum prelinik bir kalp hastalığı olan DD'nin önceden tanı konulup ilerleyişinin engellemesi için hastalara bir fırsat sunmuştur (72).

Hastalığın prevalansı ile ilgili net bilgi olmasa da kalp yetmezliği tanısı alan hastaların %40'nun korunmuş EF li kalp yetmezliği olduğu gösterilmiştir (73-75).

Bu hastalarda LV boyutu ve kontraktilesi normal olmasına rağmen diyastolik fonksiyonlarda bozulma vardır. Kompliyansı azaldığı için kalp yeterince gevşeyemez ve normal diyastol basıncında dolamaz (76-78). Bu durum diyastol sonu hacminde azalmaya ve diyastol sonu basıncında artmaya sebep olur. Diyastol hacminde azalma atım hacminin azalmasına, diyastol sonu basıncında artma pulmoner konjesyone sebep olmaktadır. Buna bağlı olarak hastalarda nefes darlığı, çabuk yorulma ve halsizlik görülür (79).

Diyastol fonksiyonlarının bozulmasında birçok durum etkilidir. Hipertansif kalp hastalığı, iskemik hastalıklar, kalp kapak hastalıkları, kardiyomyopatiler, perikard hastalıkları diyastolik disfonksiyona sebep olan durumların başında gelir (70).

Kalbin diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede pratik ve noninvazif olması sebebiyle en çok kullanılan yöntemlerden biri 2 boyutlu ekokardiyografidir. Doppler ekokardiyografi ile pulmoner ve transmitral akım değerlendirilirken; doku doppler ile de miyokard hareketleri değerlendirilebilmektedir. Doppler ekokardiyografide transmitral akım doppleriyle sıklıkla bakılan parametreler şunlardır:

- 1) E dalgası zirve hızı (E): Erken diyastolde transmitral zirve dolum hızı.
- 2) A dalgası zirve hızı (A): Geç diyastolde transmitral atriyal zirve dolum hızı.
- 3) Deselerasyon zamanı (DT): E dalgası pik hızının sıfıra yaklaşırken gösterdiği eğimin süresi.
- 4) İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT): Aort kapağının kapanması ile mitral kapağın açılması arasında geçen süre.

Normal bir bireyde diyastolde atriymdaki kanın büyük kısmı ventriküle pasif olarak dolar. Bu yüzden E dalgası A dalgasından büyüktür. E/A oranı sağlıklı bireylerde genellikle 1'den büyük çıkar.

Doku doppler ekokardiyografi ile de mitral anulustan lateral ve septal pencere kullanılarak erken diyastol zirve akımı (E') ölçülebilir. E' miyokard dokusundan ölçüm esasına dayandığı için gevşeme bozukluklarının erken safhasında değişir. E/E' oranı sol ventrikül doluş basıncındaki artışın gösterilmesinde ve DD'nin değerlendirilmesinde kullanılır.

Doppler ekokardiyografi elde edilen verilerle oluşturulan diyastolik disfonksiyon sınıflandırılması Tablo 4'te verilmiştir (80).

Tablo 4. Diyastolik Disfonksiyon Sınıflandırması

	Normal	Evre 1	Evre 2	Evre 3
E/A	>0,8	<0,8	0,8-1.5	1,5-2
E' lateral(cm/sn)	>10	<10	<10	<10
E' septal(cm/sn)	>8	<8	<8	<8
DT(msn)	180-200	>200	160-200	<160
E/E'	<8	<8	9-12	>13

2.6. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU

Epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalpte miyokardiyumla perikardiyumun visseral yaprağı arasında bulunan visseral yağ dokusudur. Kahverengi yağ dokusundan köken alır. Çoğunlukla atriyoventriküler veya interventriküler aralıkta yer alır (81,82). Koroner arterlerin dalları tarafından beslenir. Bu dokuyu miyokardiyumdan ayıran bir fasya bulunmamaktadır. Bu durum kalbin ve yağ dokusunun ortak mikrodolaşıma sahip olmasına ve metabolizmaları arasında yakın bir ilişki oluşmasına yol açmaktadır (83). Epikardiyal dokunun masif büyümesi durumunda visseral epikard ile miyokard arasını doldurabilmekte hatta tüm epikardiyumu sarabilmektedir. Bazı zamanlarda ise bu küçük boyutlu yağ dokusu miyokardiyumun içine doğru büyüyebilmektedir (84).

2.6.1. Epikardiyal Yağ Dokusunun Fonksiyonları

Atriyoventriküler ve interventriküler oyukta koroner arterlerin seyrine eşlik eder. Bir yastık görevi görerek bu arterleri kalbin kasılması sırasında torsiyone olmaktan korur (85).

EYD serbest yağ asidi bakımından zengindir. Yağ asidi depolaması ve salınımı yapabilmektedir(86). Epikardiyal yağ dokusunun miyokarda yakın komşuluğu sayesinde kalbin yüksek enerji ihtiyacı olduğu zamanlarda difüzyon yoluyla yağ asitlerini miyokardiyuma verebilmektedir. Ancak kalbin enerji sağlayıcısı konumunda olan epikardiyal yağ dokusunun kalbe enerji katkısının oranı bilinmemektedir (87).

Son yapılan çalışmalar göstermektedir ki; epikardiyal yağ dokusu normal fizyolojik şartlarda adinopektin, adrenomedullin gibi antiaterosklerotik, anti-enflamatuvar etkili sitokinler üretmektedir. Ancak enflamasyon durumlarında anti-enflamatuvar sitokinlerin salınımı azalırken TNF-alfa, IL-1, IL-6, MCP-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin de EYD den salınımı artmaktadır (88-91). Ayrıca enflamasyon ile karakterize koroner arter hastalığı, bazı kanserlerde ve metabolik sendromda artmış EYD boyutları bildirilmiştir (92,93).

2.6.2. Epikardiyal Yağ Dokusunun Ölçümü

Epikardiyal yağ dokusunun ölçümünde 2 boyutlu ekokardiyografi, manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır (94,95). Yağ dokusunun hacminin ölçülmesi kalınlığının ölçülmesine göre daha değerli olmasına rağmen hacim ölçümü yapmak daha zordur.

Kalınlık ölçümü 2 boyutlu ekokardiyografi ile kolayca ve güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir. Yağ dokusu genellikle miyokardın dış yüzü ile visseral perikard arasında eko alınmayan alan olarak tespit edilir. Ölçüm ise sağ ventrikülün serbest duvarında en az iki noktada paryetal perikard ile epikardiyal yüzey arasından yapılır. Ölçümün hangi siklusta yapılması gerektiğine dair fikir birliği yoktur. Diyastolde oluşan kompresyonun önlenmesi amacıyla ölçümün sistolde yapılması gerektiğine söyleyenler olduğu gibi; diğer BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleriyle uyuşması açısından diyastolde ölçülmesi gerektiğini söyleyenler de vardır (92,94,96).

MR kullanımıyla hem kalınlık hem de hacim hesaplaması kolayca yapılabilmektedir. Diyastol sonunda kısa aksı tespit edilerek hacim ve kalınlık hesabı yapılabilir veya modifiye Simpson metoduyla manuel olarak hesaplanabilir (92,93).

Kontrastsız BT yağ dokusunun kalınlığı ve hacmi hakkında daha hassas ve kesin sonuç verir. Fakat ölçümü zahmetlidir (94,96). Ölçüm sağ ventrikül serbest duvarında koroner arterler yanından yapılır. Sonrasında 2 ve 3 mm boyutunda kesitler alınarak 3 boyutlu görüntüler elde edilebilir (92,97,98). Bu yöntemle daha ayrıntılı bilgi elde edilebilir ancak teknik destek gerektirir ve hasta için daha fazla radyasyon maruziyeti demektir.

2.6.3. Epikardiyal Yağ Dokusunun Kardiyovasküler Hastalık İle İlişkisi

EYD ile obezite arasında doğrudan ilişki gösterilmiştir (99). Birçok çalışmada artmış EYD'nin metabolik sendromla ilişkili olduğu bildirilmiştir (93). EYD hacminin yüksek açlık kan şekeri, yüksek CRP, karotis intima-media kalınlığı, düşük HDL gibi birçok bağımsız kardiyovasküler hastalık risk faktörü ile ilişki olduğu gösterilmiştir (100). Bu ilişkilerin visseral yağ dokusunun büyüklüğü ile birlikte risk faktörü olduğu düşünülse bile visseral yağ dokusuna göre düzeltilme yapıldığında bile EYD'nin koroner arter hastalığı ve bazı kanserler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (92).

EYD'nin 65 yaş ve üzeri kişilerde %22 daha kalın olduğu tespit edilmiştir (101). Bu veri yağ dokusunun yaşla birlikte büyüdüğünü düşündürmektedir. EYD boyutunun kadınlarda erkeklere göre daha fazla risk oluşturduğunu öne süren çalışmalar olsa da cinsiyetin EYD üzerine etkisi hakkında fikir birliği yoktur (102).

EYD'nin kalbin fonksiyonlarına ve yapısına etkisi ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre EYD hacim artışıyla birlikte ventriküllere mekanik bası olmakta ve ventriküllerin iş gücü artmaktadır. Bu bası zamanla LV hipertrofisine sebep olmaktadır (103). Ayrıca EYD'nin boyutlarıyla miyokardın yağ içeriği pozitif korelasyon göstermekte ve yağ dokusunun büyümesiyle miyosit fonksiyonları etkilenmektedir (104).

EYD'nin koroner arter hastalarında proinflamatuvar sitokinler salgıladığı, bazı çalışmalarda ise yağ dokusunda makrofaj, T lenfosit ve mast hücrelerinin bulunduğu; bu sayede enflamasyon yolağının tetiklendiği ifade edilmiştir (88-91,105).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ VE TÜRÜ

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 05.12.2019 tarihinde E-19/121 sayı numaralı etik kurul (EPK) onayı alındıktan sonra, 01.01.2020-01.07.2020 tarihleri arasındaki 6 aylık süre içerisinde yapıldı. Katılımcılar; hastanemiz Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerinde postoperatif hipoparatiroidi ve hipotiroidi tanısı ile takip edilen hastalar arasından seçildi. Çalışmamız kesitsel vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.2. OLGU SEÇİMİ

Çalışmamıza postoperatif hipoparatiroidi ve hipotiroidi gelişen 30 hasta, postoperatif hipotiroidi gelişen 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 90 olgu kabul edildi. Bu katılımcılar yukarıda bahsedilen sırayla Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 olarak isimlendirildi. Tüm katılımcılar; ayrıntılı bilgilendirme yapıldıktan sonra onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

- Grup 1 (hipoparatiroidi+hipotiroidi): Hastanemizin iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran, 18 ile 65 yaş arası, postoperatif hipoparatiroidi ve hipotiroidi tanısı ile takipli, Levotiroksin replasman tedavisi ile ötiroid, aktif D vitamini ve kalsiyum preparatları kullanan, 25-hidroksi D vitamini 20'nin üzerinde, düzeltilmiş kalsiyum 8-9 mg /dl, magnezyum 0.8-1 mmol/l, fosfor 2.5-4.5mg /dl arasında olan hastalar
- Grup 2 (hipotiroidi): Hastanemizin iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran, 18 ile 65 yaş arası, postoperatif hipotiroidi tanısı ile takipli, paratiroid fonksiyonları ve hormon seviyesi normal olan, Levotiroksin replasman tedavisi ile ötiroid, 25-hidroksi D vitamini 20'nin üzerinde, düzeltilmiş kalsiyum 8-9 mg /dl, magnezyum 0.8-1 mmol/l, fosfor 2.5-4.5mg /dl arasında olan hastalar

- Grup 3 (kontrol grubu): Hastanemiz iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine genel kontrol amaçlı başvuran, 18 ile 65 yaş arası, sürekli kullandığı bir ilaç öyküsü olmayan, ötiroid, herhangi bir dahili problemi saptanmayan, 25-hidroksi D vitamini 20'nin üzerinde, düzeltilmiş kalsiyum 8-9 mg /dl, magnezyum 0.8-1 mmol/l, fosfor 2.5-4.5 mg /dl olan sağlıklı gönüllülerden oluştu.

Katılımcıların genel muayeneleri ve kardiyovasküler sistem muayeneleri iç hastalıkları ve kardiyoloji doktorları tarafından yapılmıştır.

Herhangi bir kronik karaciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet, gebelik, kronik böbrek hastalığı, aktif veya kronik enflamasyonu olanlar, bilinen malignite tanısı olanlar veya maligniteye bağlı operasyon geçirmiş olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Tüm katılımcıların boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) TANITA cihazı yardımıyla ölçüldü.

Katılımcıların plazma TSH, sT4, albümin, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve vitamin D düzeyleri biyokimyasal olarak ölçüldü. Kanlar bekletilmeden derhal çalışıldı. Kanların çalışıldığı referans aralığı Tablo 7 de gösterilmiştir.

3.4. EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME

İki boyutlu transtorasik ekokardiyografi tüm katılımcılara gün ortasında, Toshiba Aplio Aritda marka cihaz ile lateral dekübit pozisyonda yapıldı. 3,0 mHz prob kullanıldı. Klasik ekokardiyografik değerlendirme için parasternal uzun aks, kısa aks ve apikal görüntüler kullanıldı. Atriyum ve ventrikül boyutlarının ölçümü parasternal uzun aks M mode görüntüleri kullanılarak Amerika Ekokardiyografi Derneği kılavuzu esas alınarak yapıldı (106). Ekokardiyografi çekimi yapılırken eş zamanlı EKG kaydı alındı. Tüm ekokardiyografik görüntüler ardışık üç atım içerecek şekilde elde edildi

ve ileri incelemeler için cihaz hafızasına kaydedildi. Bütün ekokardiyografik incelemeler hastalara kör tek bir uzman kardiyolog tarafından yapıldı.

Ejeksiyon fraksiyonu Simpson metodu kullanılarak hesaplandı. Parasternal uzun aks M mode görüntüleri kullanılarak sol ventrikül arka duvar kalınlığı (PW), ventriküller arası septum kalınlığı (IVS), sistol ve diyastol sonu sol ventrikül çapı ölçüldü. Ayrıca tüm katılımcılarda sol atriyum ön-arka çapı ölçüldü.

Diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için dört boşluk görünümde LV transmitral akım doppleri yapıldı. Erken diyastolde transmitral zirve dolum hızı (E), atriyal kasılmaya bağlı geç diyastol zirve akım hızı (A) ve E dalgası deselerasyon zamanı (DT) hesaplandı. Mitral anulus doku doppler görüntüleme kullanılarak erken diyastol zirve akımı (E') hesaplandı. Tüm katılımcılarda lateral E' ve septal E' ölçümü yapıldı, E/E' oranı hesaplandı.

Epikardiyal yağ dokusu (EYD); 2 boyutlu ekokardiyografide perikard yaprakları arasında ekodan korunmuş alan olarak tanımlandı. Kalınlığı sistol sonunda, sağ ventrikül serbest duvarında diklemesine ölçüldü. Ölçüm ardışık üç atımda tekrarlandı. Parasternal uzun aks; standart ekokardiyografi penceresi olarak kullanıldı. Diğer çalışmalarla uyumlu olması açısından önceden belirlenmiş anatomik referans kullanıldı. Aort anulusu parasternal uzun aks görünümde anatomik referans olarak belirlendi. Ölçüm; ultrason ışını sağ ventrikül serbest duvarı orta hattındayken, aort anulusuna dik olacak şekilde yapıldı. İstatiksel değerlendirme için ardışık üç ölçümün ortalaması alındı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 22.0 (IBM, ABD) Windows versiyonu kullanılarak analiz edildi. Yüzde 95 güven aralığı ile çalışılmış olup p değeri < 0,05 olan durumlar anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Analiz edilen verilerin ifade edilmesinde ortalama, standart sapma (SS) ve yüzdelik dilimler kullanıldı. Niteliksel verilerin ikili karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin ikili karşılaştırılmasında Independent Samples T testi, üçlü karşılaştırılmasında One Way

Anova testi kullanıldı. One Way Anova testinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan değişkenlerde alt grup analizi için Tukey testi uygulandı.



4. BULGULAR

Çalışmamız her birinde 30 kişi bulunan 3 gruptan oluştu. Her grupta 28 kadın (%93), 2 erkek (%7) toplam 90 kişi yer aldı.

Çalışmamıza katılan gruplar arasında cinsiyet, yaş, ağırlık, boy, VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplar Arasında Cinsiyet, Yaş, Boy, Kilo, VKİ Karşılaştırması

	Hipoparatiroidi+ Hipotiroidi (n:30) Ortalama±SS	Hipotiroidi (n:30) Ortalama±SS	Kontrol (n:30) Ortalama±SS	P
Cinsiyet (K/E)	28/2	28/2	28/2	
Yaş	44,3±5,8	45,77±5,9	44,47±4	0,51
Boy (cm)	159,8±7	160,3±6,12	160,3±8,66	0,96
Ağırlık (kg)	77,1±11,3	78,5±13,2	73,1±11,6	0,21
VKİ (kg/cm ²)	30,2±4,8	30,6±5,9	28,5±4,4	0,23

Hipoparatiroidi + hipotiroidi grubunda operasyondan sonra geçen süre ortalama 9,87±5,6 yıldır. Hastaların 26'sı total tiroidektomi 4 tanesi ise subtotal tiroidektomi operasyonu geçirmiştir.

Postoperatif hipotiroidi grubunda hastaların operasyondan sonra geçen süre ortalama 10,9±7,1 yıldır. Hastaların 24'ü total tiroidektomi 6 tanesi de subtotal tiroidektomi operasyonu geçirmiştir. Bu iki grup arasında operasyon yılı ve operasyon türü arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar Arası Operasyon Yılı Ve Operasyon Tipi Karşılaştırması

	Hipoparatiroidi+ Hipotiroidi(n:30)	Hipotiroidi (n:30)	Kontrol (n:30)	P
Operasyon yılı	9,87±5,6	10,9±7,1		0,524
Operasyon tipi				0,48
Total	26	24		
Subtotal	4	6		

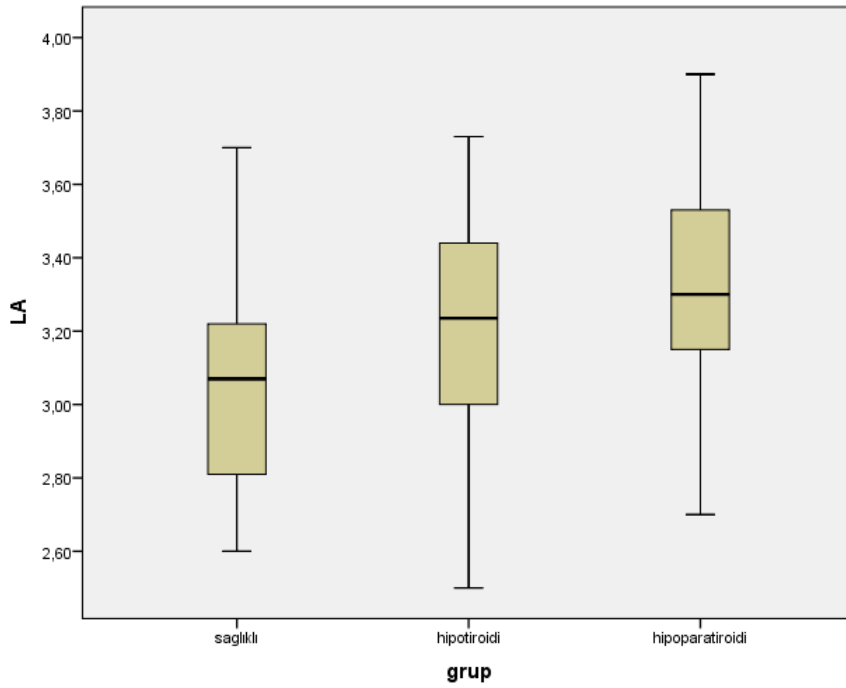
Çalışmaya katılan gruplar arasında TSH, sT4, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, magnezyum, 25 OH vitamin D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların Biyokimya Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hipoparatiroidi + Hipotiroidi(n:30) Ortalama±SS	Hipotiroidi (n:30) Ortalama±S S	Kontrol (n:30) Ortalama± SS	P
TSH (0,4-3,77 mIU/l)	1,9±0,68	1,88±0,93	2,01±0,85	0,82
sT4 (0,93-1,6 ng/dL)	1,46±0,23	1,4±0,18	1,35±0,14	0,08
D.kalsiyum (8,8-10,6 mg /dl)	8,59±0,24	8,76±0,36	8,71±0,24	0,06
Fosfor (2,6-4,5 mg /dl)	3,62±0,37	3,46±0,43	3,44±0,41	0,19
Magnezyum (0,66-1,07 mmol /L)	0,83±0,03	0,85±0,04	0,85±0,05	0,16
25 OH Vitamin D (30-80 µg/l)	24,42±4,25	24,37±3,83	24,74±3,21	0,92

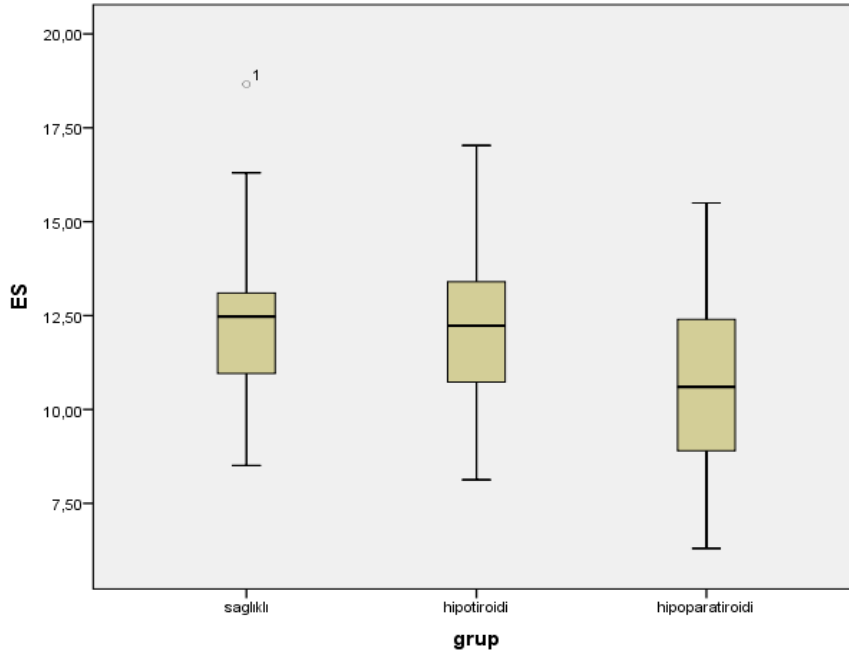
Çalışmamızda gruplar arasında IVS, PW, E/A, E' lateral ve EF ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

LA ön-arka çap ölçümü hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda ($3,34\pm 0,31$ cm); kontrol grubundan ($3,05\pm 0,29$ cm) yüksek saptandı. Bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p:0,002$). Hipotiroidi grubunda ise LA ölçümü $3,22\pm 0,32$ cm olarak saptandı. Hipotirodi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında değerler arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p:0,08$). Hipotiroidi grubu ile hipoparatiroidi+hipotiroidi grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p:0,3$) (Şekil 2) (Tablo 8).



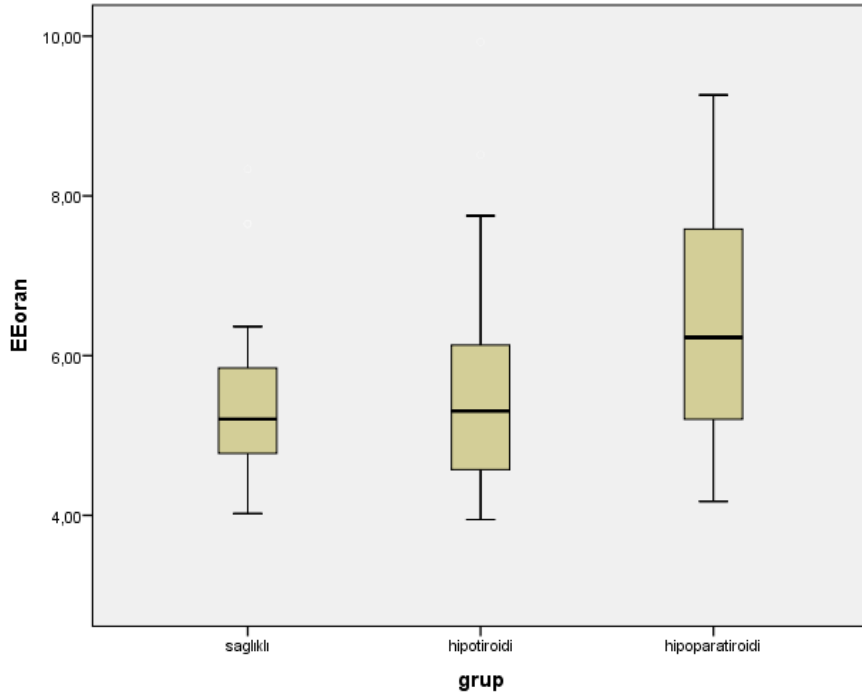
Şekil 2. Gruplar arası LA boyutu karşılaştırması

E' septal ölçümü hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda $10,76 \pm 2,34$ cm/sn; kontrol grubunda $12,24 \pm 2,41$ cm/sn olarak saptandı. Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubu değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlemlendi ($p:0,038$). Hipotiroidi grubunda ise E' septal değeri $12,11 \pm 2,13$ cm/sn olarak saptandı. Hipotiroidi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,97$). Hipotiroidi grubu ile hipoparatiroidi+hipotiroidi grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p:0,06$) (Şekil 3) (Tablo 8).



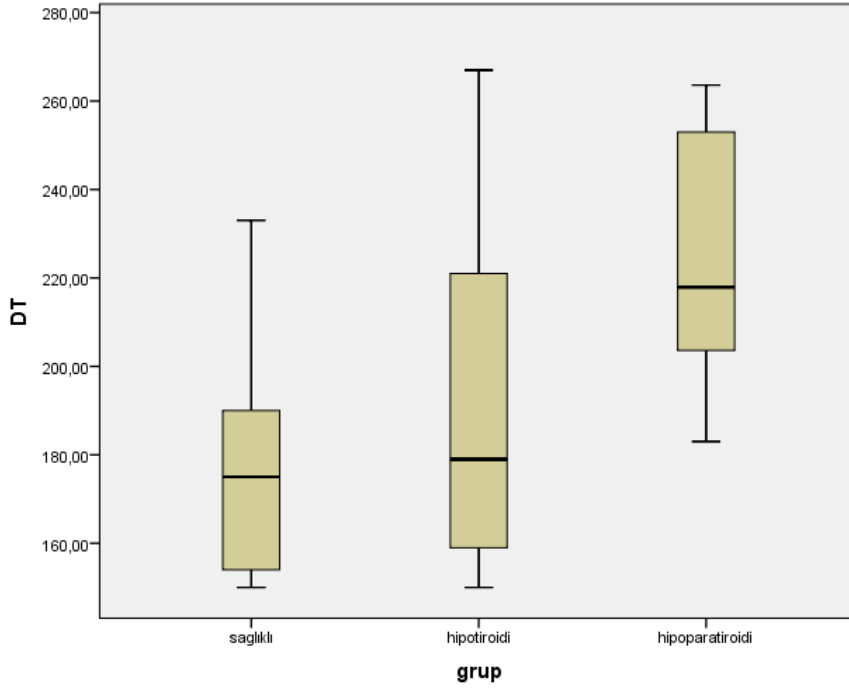
Şekil 3. Gruplar arası E' septal değeri karşılaştırması

E/E' ölçümü hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda $6,36\pm 1,34$; kontrol grubunda $5,44\pm 1,02$ olarak saptandı. Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubu değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ($p:0,015$). Hipotiroidi grubunda ise E/E' değeri $5,65\pm 1,37$ olarak saptandı. Hipotiroidi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,8$). Hipotiroidi grubu ile hipoparatiroidi+hipotiroidi grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p:0,07$) (Şekil 4) (Tablo 8).



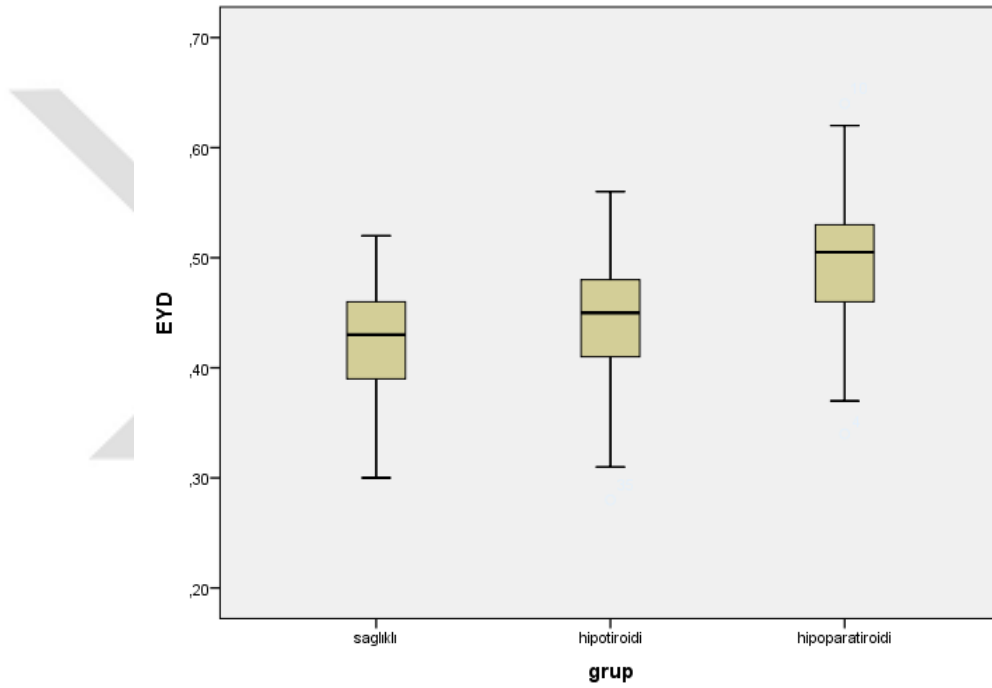
Şekil 4. Gruplar arası E/E' oranı karşılaştırılması

DT ölçümü hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda $224,6 \pm 26$ msn, hipotirodi grubunda $189,6 \pm 36,5$ msn ve kontrol grubunda $176,1 \pm 22,8$ msn olarak saptandı. Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunun diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu gözlemlendi ($p:0,00$). Hipotiroidi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseklik saptanmadı ($p:0,17$) (Şekil 5) (tablo 8).



Şekil 5. Gruplar arası DT karşılaştırması

EYD ölçümü hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda $4,9\pm0,6$ mm; hipotiroidi grubunda $4,4\pm0,7$ mm ve kontrol grubunda $4,2\pm0,6$ mm olarak saptandı. EYD boyutlarının hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda hipotiroidi grubundan istatistiksel olarak daha büyük olduğu gözlemlendi ($p:0,01$). Aynı şekilde hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda EYD boyutunun kontrol grubundan da istatistiksel olarak daha büyük olduğu gözlemlendi ($p:0,00$). Ancak hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında EYD boyutu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p:0,48$) (Şekil 6) (Tablo 8).



Şekil 6. Gruplar arası EYD boyutu karşılaştırması

Tablo 8. Gruplar Arası Diyastolik Parametrelerin ve EYD Boyutunun Karşılaştırılması

	Hipoparatiroidi+ Hipotiroidi(n:30) Ortalama±SS	Hipotiroidi (n:30) Ortalama±SS	Kontrol (n:30) Ortalama±SS	P
LA (cm)	3,34±0,31	3,22±0,32	3,05±0,29	0,002
IVS (cm)	0,86±0,09	0,89±0,09	0,87±0,08	0,36
PW (cm)	0,79±0,09	0,83±0,10	0,81±0,07	0,28
E/A	1,09±0,26	1,13±0,30	1,13±0,24	0,77
E' lateral (cm/sn)	12,88±2,84	13,46±2,70	14,07±2,55	0,24
E' septal (cm/sn)	10,76±2,34	12,11±2,13	12,24±2,41	0,02
E/E'	6,36±1,34	5,65±1,37	5,44±1,02	0,015
DT (msn)	224,6±26	189,6±36,5	176,1±22,8	0,00
EF (%)	65,09±2,7	64,67±4,4	63,17±2,4	0,069
EYD (mm)	4,9±0,6	4,4±0,7	4,2±0,6	0,00

5. TARTIŞMA

Postoperatif hipoparatiroidi sıklıkla tiroid cerrahisinden sonra meydana gelir. Tiroid cerrahisine bağlı gelişen durumlarda hipotiroidi kliniği de eşlik etmektedir. Bu hastalar kalsiyum preparatları, aktif vitamin D analogları ve tiroid hormon replasmanı almaktadırlar. Tedavi sonucunda hormon ve elektrolit değerleri normal aralığa gelse bile hastaların uzun süreli takiplerinde bu değerlerde dalgalanmalar meydana gelmektedir. Bu dalgalanmalar hastaların hastaneye başvuru sıklığını arttırmakta ve yaşam kalitelerinde düşüőe sebep olmaktadır.

Daha önce yapılan bir çalışmada cerrahiye bağlı hipoparatiroidi gelişen hastaların hipoparatiroidisi olmayan bireylere oranla mortalitesinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (107). Ayrıca Carmel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ekokardiyografi sonuçlarına göre normal EF'li ancak diyastolik disfonksiyonu olan kişilerde mortalite oranlarının arttığı gösterilmiştir (108). Biz de bu çalışmamızda hipoparatiroidiye bağlı mortalite artışında sessiz seyirli kardiyovasküler bir değişiklik olan diyastolik disfonksiyonun rolünü araştırdık. Çalışmamız kronik hipoparatiroidi hastalarında diyastolik disfonksiyonun çalışıldığı literatürdeki ilk çalışmadır.

Postoperatif hipoparatiroidi hastalarının vücutlarında PTH salgısı olmadığı için hipokalsemi gelişmekte ve bu hastalar tedavide oral kalsiyum ve aktif vitamin D preparatları kullanmaktadırlar. Bu sayede kalsiyum seviyeleri normal aralığa gelse de kalsiyum seviyesinde dalgalanmalar olmaktadır. Biz de bu hastalarda değişken kalsiyum seyrinin kardiyak fonksiyonları etkileyip fonksiyon kaybına sebep olabileceğini düşündük.

Bu çalışmada postoperatif hipoparatiroidi hastalarında EYD'nin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Çalışmamız kronik hipoparatiroidi hastalarının EYD boyutlarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Daha önce yapılan birçok çalışmada EYD boyutlarındaki artış ile enflamasyon yolaklarının aktiflendiği ve kardiyovasküler mortalitede artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları hipoparatiroidi hastalarındaki kardiyovasküler mortalite artışı ile EYD arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

Postoperatif hipoparatiroidisi olan hastalarda aynı zamanda hipotiroidi de görülmektedir. Bu hastalar levotiroksin replasman tedavisi de almaktadır. Ancak hastalarda TSH düzeyi hedef aralıkta sürekli tutulamamakta ve TSH düzeyinde dalgalanmalar olmaktadır. Bu durum da henüz bilemediğimiz mekanizmalarla hastalarda mortalite artışına sebep olabilir. Postoperatif hipoparatiroidi hastalarında mortalite artışına hipotiroidi kliniğinin etki edip etmediğini görebilmek için çalışmamızı; postoperatif hipoparatiroidi, postoperatif hipotiroidi ve sağlıklı kontroller olmak üzere 3 grup şeklinde oluşturduk. Bu sayede her bir grubu birbiri ile kıyaslama imkanı elde ettik.

Çalışmamızda her 3 grupta da kadın/erkek oranı aynıydı. 3 grup arasında yaş, boy, kilo, VKİ açısından anlamlı fark yoktu. Ayrıca gruplar arasında bakılan TSH, sT4, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum, fosfor ve 25 OH vitamin D değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı. Hipoparatiroidi+hipotiroidi ve hipotiroidi grupları arasında operasyon yılı ve operasyon türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Bu sayede çalışmamızda bakılan kardiyak parametrelerin; hastalara ait biyokimyasal ve demografik diğer değişkenlerden etkilenmediğini düşünebiliriz.

LA ön-arka çapında hipoparatiroidi grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı bir büyüklük tespit edildi. Çalışmada IVS ve PW boyutlarında anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla beraber LA çapındaki bu artışın; hipoparatiroidi grubunda sol ventriküldeki gevşeme kusuruna bağlı olarak gerçekleştiği düşünülebilir.

E' septal değeri ve E/E' değerlerinin ortalamaları tüm gruplarda normal aralıkta olmasına rağmen; hipoparatiroidi grubunda E' septal değeri diğer gruplardan anlamlı olarak düşük ve E/E' oranı ise diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuçlara dayanarak postoperatif hipoparatiroidi hastalarının daha yakın takip edilmesi gerektiğini, bu hastalarda sağlıklı bireylere oranla daha erken diyastolik disfonksiyon gelişebileceğini söyleyebiliriz.

Deselerasyon zamanı hipoparatiroidi grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı. DT değerindeki bu uzama evre 1 diyastolik yetmezlik ile uyumlu olmakla beraber tek başına tanı koymak için yeterli değildir (Tablo 4). Çalışmamızın sonuçları hipoparatiroidi hastalarında diyastol fonksiyonunun etkilenmiş olduğunu göstermiştir.

Vered ve arkadaşları 1989 yılında herhangi bir kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 8 kronik hipokalsemik hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada akut hipokalseminin aksine bu hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunduğunu tespit etmişlerdir. Bu veriler bizim çalışmamızla uyumaktadır. Bizim çalışmamızda da tüm katılımcıların EF değerleri normal sınırlardaydı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı (109).

Hipoparatiroidi hastalarındaki elektrolit bozukluğu benzeri –yani hipokalsemi ve hiperfosfatemi- kronik böbrek hastalığı sürecinde de görülmektedir. L. Gromadzinski ve arkadaşları 2013 yılında 81 KBH hastası ile yaptıkları çalışmada hastaları diyastolik disfonksiyonu olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayırıp karşılaştırma yapmışlar ve diyastolik disfonksiyonu olan 39 hastanın kalsiyum değerleri diyastolik disfonksiyonu olmayan diğer 42 KBH hastasına göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p=0,02). Bizim çalışmamızda hipokalsemik hasta grubu yoktu ancak kalsiyum seviyesinde dalgalanmalar olduğunu düşündüğümüz hipoparatiroidi grubunda diyastolik disfonksiyon lehine değişiklikler mevcuttu (110).

Çalışmamızda tiroid hormon replasman tedavisi altında olmanın kardiyak etkilerinin sonuçları etkilememesi için kontrol grubu yanında bir de postoperatif hipotiroidi grubu değerlendirilmiştir. Literatürde hipotiroidinin kardiyak etkileri konusunda çeşitli çalışmalar mevcuttur. Masaki ve arkadaşları levotiroksin tedavisi almayan 43 subklinik hipotiroidi hastasını 40 sağlıklı kontrolle arteriyel sertlik ve diyastolik disfonksiyon açısından karşılaştırmıştır. Hipotiroidi grubunun TSH değerleri (6,9±2,1) kontrol grubundan (2,3±1,1) anlamlı olarak yüksek; sT4 değerleri (1,2±0,2) ise kontrol grubundan (1,3±0,2) anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p<0,01). Yapılan ekokardiyografi sonuçlarına göre hipotiroidi grubunun E'septal değeri (5,8±1,6) kontrol grubunun E'septal değerinden (7,5±2,1) anlamlı olarak düşüktür (p<0,001). Hipotiroidi grubunun E/E' oranı (11±3) kontrol grubunun E/E' oranından (9±3) anlamlı olarak yüksektir (p<0,05). Hasta grubunun sonuçları DD ile uyumlu çıkmıştır. Bizim çalışmamızda postoperatif hipotiroidi grubunun değerleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DD ile uyumlu değerler çıkmamıştır. Hastalarımızın levotiroksin tedavisi alması bu duruma sebep olmuş olabilir (111).

Aşık ve arkadaşları 2013 yılında yeni tanı 57 Hashimoto tiroidit (HT) hastası ile 32 sağlıklı kontrolü karşılaştırmıştır. HT hastaları TSH değerine göre 33'ü subklinik hipotiroidi ve 24'ü primer hipotiroidi olarak 2 gruba ayrılmıştır. Daha sonra bu 3 grup birbiriyle EYD ve karotis intima-media kalınlığı açısından karşılaştırılmıştır. Primer hipotiroidi grubunun TSH ($59,46 \pm 54,4$) değerleri beklendiği üzere subklinik hipotiroidi grubundan ($9,37 \pm 3,91$) ve kontrol grubundan ($1,37 \pm 1,05$) istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p < 0,001$). Primer hipotiroidi grubunun sT4 değeri ($0,68 \pm 0,18$) subklinik hipotiroidi ($1,04 \pm 0,17$) ve kontrol grubundan ($1,07 \pm 0,12$) istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p < 0,001$). Bu 3 grubun EYD boyutları karşılaştırıldığında primer hipotiroidi grubunun ($4,58 \pm 1,61$) subklinik hipotiroidi grubundan ($3,53 \pm 0,92$) ve kontrol grubundan ($2,89 \pm 0,38$) anlamlı olarak büyük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Aynı zamanda subklinik hipotiroidi grubunun da kontrol grubundan anlamlı olarak büyük EYD boyutuna sahip olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (112). Bizim çalışmamızda postoperatif hipotiroidi grubunun EYD boyutları kontrol grubundan anlamlı olarak büyük çıkmamıştır. Bunun sebebi olarak bizim hastalarımızın levotiroksin replasmanı alması, TSH ve sT4 değerlerinin normal aralıkta olması gösterilebilir. Ayrıca Hashimoto tiroiditinin otoimmün bir hastalık olması EYD boyutlarında artışa sebep olmuş olabilir.

Aydoğdu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 30 subklinik hipotiroidili hasta 30 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve hipotiroidi grubunun EYD boyutları ($0,685 \pm 0,237$ cm) kontrol grubundan ($0,52 \pm 0,16$ cm) anlamlı olarak büyük saptanmış ($p = 0,03$). Daha sonra hasta grubuna 3-6 ay süreyle levotiroksin replasman tedavisi verilmiş ve EYD boyutları tekrar ölçülmüş. Kontrol EYD boyutlarında ($0,582 \pm 0,182$ cm) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüş ($p = 0,004$) (113).

Masaki ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidi hastalarında diyastolik disfonksiyonu araştırdığı çalışma ile Aşık ve arkadaşlarının Hashimoto tiroiditi hastalarında EYD boyutlarını araştırdığı çalışma bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında; Levotiroksin replasman tedavisi ile hipotiroidinin kalp üzerinde oluşturduğu olumsuz etkinin büyük oranda önlenmiş olduğu anlaşılabilir. Çünkü Aydoğdu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi alan hastaların EYD boyutlarında anlamlı bir azalma saptanmış; bizim çalışmamızda ise Levotiroksin kullanan postoperatif hipotiroidi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar

görülmemiştir. Ancak postoperatif hipoparatiroidi grubu için aynı şeyleri söyleyemeyiz. Çünkü bu hastaların kalsiyum ve aktif vitamin D replasmanı almaları, kalsiyum ve fosfor değeri normal aralıkta olmasına rağmen ekokardiyografik incelemelerinde EYD boyutlarında anlamlı artış ve DD lehine anlamlı değişiklikler saptanmıştır.

Hipoparatiroidi hastalarında diyastol fonksiyonu ve EYD'nin değerlendirildiği ilk çalışma olan bu araştırmada hipoparatiroidili hastalarda kalsiyum ve fosfor düzeyleri sağlıklı kontrollerle benzer olduğu halde, diyastol işlevinin etkilendiği ve EYD kalınlığının arttığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak hipoparatiroidi hastalarında normal fizyolojinin hassas kalsiyum fosfor dengesinin sürekli korunamıyor oluşu ve kalsiyum seviyesindeki dalgalanmaların kardiyovasküler sistem üzerinde olası olumsuz etkileri öne sürülebilir. Ayrıca PTH'nın doğrudan miyokard hücresi düzeyindeki etkileri de ileride yapılacak araştırmalarla ayrıntılı değerlendirilmelidir.

6. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜKLERİ

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları sayısı istatistiksel güç analizine göre yeterlidir. Daha fazla katılımcı alınmamasının sebepleri arasında; toplumda postoperatif hipoparatiroidi prevalansının düşük olması, çalışmamızda çok fazla parametreye bakılması ve hasta seçiminde kullandığımız dışlama kriterlerinin fazla olması gösterilebilir.

Çalışmamızda hipoparatiroidi grubunu postoperatif hipoparatiroidi hastaları ile sınırladık. Çünkü takibimizde diğer sebeplere bağlı hipoparatiroidi hastası çok azdı. Ancak bu durum bize spesifik bir grup üzerinde ayrıntılı veri elde etme imkanı sağladı.

Çalışmamızdaki tüm hipoparatiroidi hastaları tedavi olarak Levotiroksin, aktif vitamin D ve kalsiyum preparatları kullanmaktaydı. Ancak rekombinant PTH kullanan hasta yoktu. Rekombinant PTH tedavisinin kalp üzerine etkisini değerlendiremedik.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ bakımından benzer gruplar karşılaştırıldı. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubu ile hipotiroidi grubunun operasyon yılı ve operasyon türü benzerdi.

3 grubun da TSH, sT4, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, magnezyum ve vitamin D değerleri benzerdi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

LA ön-arka çapı hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda diğer iki gruba göre yüksek saptandı. Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$).

IVS ve PW değerleri en yüksek hipotiroidi grubunda saptandı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

E/A oranı ve E' lateral değeri en düşük hipotiroidi+hipoparatiroidi grubunda saptandı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

E'septal hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda diğer gruplardan daha düşük saptandı. Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,038$).

E/E' oranı hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda diğer gruplardan daha yüksek saptandı. Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,015$).

Deselerasyon zamanı hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda diğer iki gruba göre yüksek saptandı ve DT değerinin evre 1 diyastolik disfonksiyonla uyumlu olduğu görüldü. DT' deki bu uzama diğer iki grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,00$). Hipotiroidi grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Tüm grupların EF değerleri normal aralıktaydı ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuştu.

EYD boyutları hipoparatiroidi+hipotiroidi grubunda diğer gruplardan yüksek saptandı. Hipoparatiroidi+hipotiroidi grubundaki bu yükseklik diğer iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,00$). Hipotiroidi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç olarak; postoperatif hipoparatiroidi hastalarında diyastolik disfonksiyon lehine anlamlı bulgular saptanmıştır. Ayrıca EYD boyutları diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek görülmüştür. Bu veriler ışığında postoperatif hipoparatiroidili kişilerin kardiyovasküler hastalıklara sağlıklı bireylerden daha yatkın olduğunu söyleyebiliriz.



8. KAYNAKLAR

1. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2017 13(2):49-54.
2. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 90(2):285-292.
3. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Cardiovascular findings in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: A cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 90(4):592-600.
4. Tabacco G, Naciu AM, Maggi D, Santonati A, Pedone C, Cesareo R et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy as a New Complication of Postsurgical Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2019 34(3):475-481.
5. Figueiredo M, Neves H. Two-step Approach to Explore Early- and Late-stages of Organ Formation in the Avian Model: The Thymus and Parathyroid Glands Organogenesis Paradigm. *J Vis Exp.* 2018 Jun 17;(136)
6. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Apr;43(2):221-7, vii.
7. Ilahi A, Muco E, Ilahi TB. Anatomy, Head and Neck, Parathyroid. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
8. Moore K, Persaud T. *The developing human.* 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
9. Randolph G. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* Philadelphia: WB Saunders; 2003.
10. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976;183(3):271-5.
11. Akerstro'm G, Malmaeus J, Bergstro'm R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95(1):14-21.
12. Allgrove J. Physiology of Calcium, Phosphate, Magnesium and Vitamin D. *Endocr Dev.* 2015;28:7-32.
13. Kumar R: Calcium metabolism. In: *The Principles and Practice of Nephrology*, edited by Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, 2nd Ed., St. Louis, MO, Mosby-Year Book, 1995, pp 964-971.
14. Hebert SC, BrownEM: The scent of an ion: Calcium-sensing and its roles in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996 5:45-53.
15. Brown EM, Macleod RJ: Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001; 81: 239.
16. Moe SM. Calcium Homeostasis in Health and in Kidney Disease. *Compr Physiol.* 2016 Sep 15;6(4):1781-1800.
17. Bers, D. M. *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force* edn 2 (Kluwer Academic, Dordrecht, Netherlands, 2001).

18. Pogwizd, S. M., Schlotthauer, K., Li, L., Yuan, W. & Bers, D.M. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: roles of sodium–calcium exchange, inward rectifier potassium current and residual b-adrenergic responsiveness. 2001 *Circ. Res.* 88, 1159–1167.
19. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002 Jan 10;415(6868):198-205.
20. Eisner D. Calcium in the heart: from physiology to disease. *Exp Physiol*. 2014 Oct;99(10):1273-82.
21. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1-13.
22. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Dec;47(4):743-758.
23. Naveh-Many T, Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat. *J Clin Invest*. 1990 Oct;86(4):1313-9.
24. Silver J, Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int*. 2009 May;75(9):898-905.
25. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Mar;56(3):572-81.
26. Brown EM. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev*. 1991 Apr;71(2):371-411.
27. Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*. 1998 Jan;37(1):34-41.
28. Schlüter KD. PTH and PTHrP: Similar Structures but Different Functions. *News Physiol Sci*. 1999 Dec;14:243-9.
29. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J*. 2004 Oct;25(20):1776-87
30. Part 10.1: Life-threatening electrolyte abnormalities. *Circulation*. 2005 Dec;112(24 suppl):IV-121-5.
31. Bansal B, Bansal M, Bajpai P, Garewal HK. Hypocalcemic cardiomyopathy-different mechanisms in adult and pediatric cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2627-32.
32. Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):773-780.
33. Clarke BL. Epidemiology and complications of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2018;47:771-82.
34. Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2013;28:2570-6
35. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2015;30:1738-44.

36. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2013;28:2277-85.
37. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A population-based study of the epidemiology of chronic hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2018;33:478-85.
38. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, et al. Prevalence of chronic hypoparathyroidism in a Mediterranean region as estimated by the analysis of anonymous healthcare database. *Calcif Tissue Int* 2018;103:144-50.
39. Astor MC, Lovas K, Debowska A, et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metabol* 2016;101:3045-53.
40. Hari Kumar KVS, Patnaik SK. Incidence of parathyroid disorders in Indian adult male population: a 25-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:605-8.
41. (TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.2019; sayfa:154)
42. Marcocci C, Cianferotti L: The parathyroids; in Miccoli P, Terris Dj, Minuto MN, Seybt MW (eds): *Thyroid Surgery: Preventing and Managing Complications*.Hoboken, John Wiley & Sons, 2013.
43. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 1996;224(3):308–20 [discussion: 320–1].
44. Monis EL, Mannstadt M. Hypoparathyroidism - disease update and emerging treatments. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 May;76(2):84-8.
45. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4507–14.
46. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:200–6.
47. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4214–20.
48. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz Jr B, Cutler Jr GB. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3389–95.
49. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler Jr GB. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2680–8.
50. Winer KK, Yanovski JA, Cutler Jr GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996;276:631–6.

51. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler Jr GB. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3480–6.
52. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:391–9.
53. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, Lucchini P, Silve C, Bougneres P. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3308–12.
54. Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, Kjaer SG, Mosekilde L, Rejnmark L. PTH (1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects following 6 months of treatment. *J Bone Miner Res* 2013;28:2232–43.
55. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2011;26:2358–70.
56. Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, Fuglsang-Frederiksen A, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2014;25:1717–26.
57. Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, Tietze A, Bruel A, Andersen G, et al. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2012;27:781–8.
58. Rubin MR, Sliney Jr J, McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2010;21:1927–34.
59. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Zhang C, Ives R, Tulley A, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:137–44.
60. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:275–83.
61. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1387-93.
62. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001;104:779–782.
63. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, Kessler KM. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med*. 1983 Nov;75(5):750-5

64. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol.* 1984 Oct 1;54(7):778-82.
65. Soufer R, Wohlgeleinter D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HJ, Zaret BL. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1985 Apr 1;55(8):1032-6.
66. Kessler KM. Heart failure with normal systolic function. Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis, and therapy. *Arch Intern Med.* 1988 Oct;148(10):2109-11.
67. Kessler KM. Diastolic heart failure. Diagnosis and management. *Hosp Pract (Off Ed).* 1989 Jul 15;24(7):137-41, 146-8, 158-60.
68. Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation.* 1990 Feb;81(2 Suppl):III1-7.
69. Stauffer JC, Gaasch WH. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1990 Mar-Apr;32(5):319-32.
70. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med.* 2004;55:373-94.
71. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 15;37(4):1042-8.
72. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):194-202.
73. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol.* 1984;54:778-82.
74. Soufer R, Wohlgeleinter D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HL, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1985;55:1032-6.
75. Aquirre FV, Pearson AC, Lewen MK, McCluskey M, Labovitz AJ. Usefulness of Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989;63:1098-102.
76. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol.* 1976;38:645-53
77. Grossman W, McLaurin WT. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med.* 1976;84:316-26.
78. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:1557-64.
79. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med.* 1992 Sep 15;117(6):502-10.
80. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Mar;10(2):165-93.

81. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Oct;2(10):536-43.
82. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989;94(2):225-32.
83. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Apr;17(4):625; author reply 626-7.
84. Corradi D, Maestri R, Callegari S, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol*. 2004 Nov-Dec;13(6):313-6.
85. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? *Eur Heart J*. 2003;24:329-36.
86. Pezeshkian M, Noori M, Najjarpour-Jabbari H, et al. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Apr;7(2):125-31.
87. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017 Jan-Mar;13(1):20-24.
88. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2460-6.
89. Baker AR, Harte AL, Howell N, et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor- κ B and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):261-7.
90. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006 Jan 13;5:1.
91. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4620-7.
92. Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010 Oct;11(3):103-8.
93. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5163-8.
94. Nelson AJ, Worthley MI, Psaltis PJ, et al. Validation of cardiovascular magnetic resonance assessment of pericardial adipose tissue volume. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 May 5;11:15.
95. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12):1311-9; quiz 1417-8.
96. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Jun;11(6):363-71.
97. Doesch C, Haghi D, Fluchter S, et al. Epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Jul 12;12:40.

98. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013 Jul;101(1):e18-e28.
99. Forouzandeh F, Chang SM, Muhyieddeen K, et al. Does quantifying epicardial and intrathoracic fat with noncontrast computed tomography improve risk stratification beyond calcium scoring alone? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan;6:58-66.
100. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6300-2.
101. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010 May;210(1):150-4.
102. Shmilovich H, Dey D, Cheng VY, et al. Threshold for the upper normal limit of indexed epicardial fat volume: derivation in a healthy population and validation in an outcome-based study. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 1;108(11):1680-5.
103. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2004 Oct 15;94(8):1084-7.
104. Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 15;105(12):1831-5.
105. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 12;58(3):248-55.
106. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
107. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2018 Sep;105(10):1313-1318.
108. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 27;171(12):1082-7.
109. Vered I, Vered Z, Perez JE, Jaffe AS, Whyte MP. Normal left ventricular performance documented by Doppler echocardiography in patients with long-standing hypocalcemia. *Am J Med*. 1989 Apr;86(4):413-6.
110. Gromadziński L, Januszko-Giergielewicz B, Pruszczyk P. Hypocalcemia is related to left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *J Cardiol*. 2014 Mar;63(3):198-204.
111. Masaki M, Komamura K, Goda A, Hirotsu S, Otsuka M, Nakabo A, et al. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J*. 2014;78(6):1494-500.
112. Asik M, Sahin S, Ozkul F, Anaforglu I, Ayhan S, Karagol S, Gunes F, Algun E. Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct;79(4):571-6.



113. Aydogdu A, Karakas EY, Erkus E, Altıparmak İH, Savık E, Ulas T, et al. Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroidism. Arch Med Sci. 2017 Mar 1;13(2):383-389.



EKLER

ETİK KURUL ONAYI

EK 1



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul -E-19

121-no'lu çalışma

Hastanemiz İç Hastahkları Kliniği'nden "Postoperatif Hipotroidi ve Hipoparatiroidi Gelişen Hastalarda Kardiyak Parametrelerin Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi, Postoperatif Hipotiroidi Gelişen Hastalarla ve Sağlıklı Kişilerle Karşılaştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

05/12/2019

Prof. Dr. Uğur KOÇER
Etik Kurul Başkanı

TEZ KONUSU ONAY FORMU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı:	MUHAMMED MUSTAFA İNCE
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal):	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	ANKARA SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	16.09.2019
Karar No:	253
Tez Konusu:	() Uygundur. (x) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu