



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK HİPOPARATİROİDİ TANILI HASTALARDA SERUM
ENDOKAN VE PENTRAXİN 3 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gönül OR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK HİPOPARATİROİDİ TANILI HASTALARDA SERUM
ENDOKAN VE PENTRAXİN 3 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gönül OR

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Şerife Mehlika KUŞKONMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca hedefim olan hekimlik mesleğinin önemli noktalarından biri olan uzmanlık eğitimimin sonuna yaklaşmanın gurur ve mutluluğunu taşımaktayım.

En büyük teşekkürüm; bugünlere gelmemi sağlayan, doğduğum andan itibaren üzerimde olan emeğinin hakkını asla ödeyemeyeceğim, asistanlık sürecime başlarken ne kadar mutlu olduğumu bildiğim gibi sonuna yaklaşırken de beni aynı mutlulukla izlediğine emin olduğum rahmetli canım anneannem Gönül Ergürer'e

Hayatımın her adımında en büyük destekçim olan, benim için her türlü fedakarlığı yapan, hekimlik sanatını icra ediş şekilleri ile bu mesleği seçmemde katkıları olan canım annem Uzm. Dr. Müjgan Or'a ve canım babam Uzm. Dr. Mustafa Haydar Or'a

Kardeşi olmaktan gurur duyduğum, her zaman yanımda olan, idolüm canım ablam Doç. Dr. Arzu Or Koca'ya, ailemizin cerrahı, bana abi olan eşi Uzm. Dr. Hüseyin Samet Koca'ya ve asistanlık sürecimde dünyaya gelerek hayatımıza anlam katan tatlı oğulları, biricik yeğenim Doruk Koca'ya

Asistanlığım süresince hep gülyüzlü, deneyim ve bilgisini bizlere aktaran kıymetli hocam rahmetli Prof. Dr. Gül Gürsoy'a

Asistanlık ve tez yazım süresince eğitimimde önemli yeri olan, her türlü destek ve yardımı gösteren kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Şerife Mehlika Kuşkonmaz'a

Bu zorlu asistanlık sürecini benimle birlikte paylaşan, varlıklarıyla bu süreci keyifli hale getiren başta sevgili eşkıdemlerime ve bu süreci beraber paylaştığım asistan arkadaşlarıma

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gönül OR

Ankara 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PARATİROİD BEZLER: EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ, HİSTOLOJİ	3
2.1.1. Embriyoloji.....	3
2.1.2. Anatomi	4
2.1.3. Histoloji	4
2.2. PARATİROİD HORMON	5
2.2.1. PTH'nin Böbrek Üzerine Etkileri.....	6
2.2.2. PTH'nin Kemik Üzerine Etkileri.....	7
2.3. KALSİYUM, FOSFOR, MAGNEZYUM METABOLİZMALARI.....	7
2.4. PARATİROİD HASTALIKLARI.....	9
2.4.1. Hiperparatiroidizm	9
2.4.2. Hipoparatiroidizm.....	10
2.4.2.1. Klinik değerlendirme	10
2.4.2.2. Laboratuvar değerlendirme	11
2.4.2.3. Tedavi	12
2.5. ENDOKAN.....	15
2.6. PENTRAXİN 3.....	17
2.7. ENDOKAN VE PENTRAXİN 3'ÜN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİLERİ.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ VE TÜRÜ.....	21
3.2. OLGU SEÇİMİ.....	21
3.2.1. Hasta Dahil Edilme Kriterleri.....	22
3.2.2. Çalışma Dışlama Kriterleri.....	22

3.2.3. Sağlıklı Kontrol Dahil Edilme Kriterleri.....	22
3.3. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3.3.1. Laboratuvar Ölçümleri	23
3.3.2. Antropometrik ve Biyoelektrik Empedans Ölçümleri.....	24
3.3.3. Kan Basıncı Ölçümleri	25
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25
3.5. ETİK KURUL ONAYI.....	25
3.6. ETİK ÖNGÖRÜ	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43
8. ÖZGEÇMİŞ	51
EKLER.....	53
EK-1. SBÜ ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ETİK KURUL ONAYI.....	53
EK-2. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TEZ ONAY BELGESİ	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKS	: Akut Koroner Sendrom
ALP	: Alkalen Fosfataz
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BNP	: B Tipi Natriüretik Peptit
CaSR	: Kalsiyum Duyarlı Reseptör
CRP	: C Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
ESM1	: Endotel Hücre Spesifik Molekül 1
EYA1	: Eyes Absent 1
FGF-2	: Fibroblast Büyüme Faktörü-2
FOXN1	: Forkhead Box Preotein N1
GC-M2	: Glial Cell Missing2
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIF-1α	: Hipoksiye Duyarlı Faktör 1-Alfa
HOXA3	: Homebox A3
ICAM-1	: Hücreler Arası Yapışma Molekülü 1
IFN- γ	: Interferon Gama
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
KYA	: Koroner Yavaş Akımın
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LFA-1	: Lenfosit-Fonksiyon İlişkili Antijene
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
NF-Kβ	: Nükleer Faktör Kappa B
NLR	: Nervus Laringeus Rekürrens
PAX9	: Paired Box 9 N
PI3K	: Fosfatidilinositol 3 Kinaz
PKC	: Protein Kinaz C

PTH	: Parathormon
PTX3	: Pentraxin 3
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
sT3	: Serbest Triiodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
TBX1	: T- Box Transcription Factor
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testi
TG	: Trigliserit
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
VCAM-1	: Vasküler Hücre Yapışma Molekülü 1
VEGF-A	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A
VSMC	: Vasküler Düz Kas Hücresi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Vaka ve kontrol gruplarının demografik verileri ve klinik bulguları	27
Tablo 2:	Postoperatif ve idiyopatik hipoparatiroidi tanılı hasta gruplarının klinik verileri	29
Tablo 3:	Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri	30
Tablo 4:	Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile demografik ve bazı klinik bulgularının Spearman korelasyon analizi	31
Tablo 5a:	Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin Spearman korelasyon analizi	31
Tablo 5b:	(devam) Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin ve D vitamini tedavisiyle ilgili değişkenlerin Spearman korelasyon analizi	32
Tablo 6:	Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile demografik ve bazı klinik bulguların Spearman korelasyon analizi	32
Tablo 7a:	Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin Spearman korelasyon analizi	33
Tablo 7b:	(devam) Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin ve D vitamini tedavisiyle ilgili değişkenlerin Spearman korelasyon analizi	33
Tablo 8:	Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum PTX3 düzeyleri ile demografik ve bazı klinik bulguların Spearman korelasyon analizi	34
Tablo 9a:	Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum Pentraksin 3 düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin Spearman korelasyon analizi	34
Tablo 9b:	(devam) Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum Pentraksin 3 düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin ve D vitamini tedavisiyle ilgili değişkenlerin Spearman korelasyon analizi .	34
Tablo 10:	Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaları serum Pentraksin 3 düzeyleri ile demografik ve bazı klinik bulguların Spearman korelasyon analizi	35
Tablo 11a:	Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum Pentraksin 3 düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin Spearman korelasyon analizi	35
Tablo 11b:	(devam) Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum Pentraksin 3 düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin ve D vitamini tedavisiyle ilgili değişkenlerin Spearman korelasyon analizi	35

Tablo 12: Hipoparatiroidizmi öngörmek için serum endokan düzeyi ROC analizi	36
--	----



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Postoperatif hipoparatiroidizmle sonuçlanan cerrahi etyolojik nedenler (%)	28
Şekil 2: Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum PTX3 ve endokan düzeyleri arasındaki saçılım grafiği	33
Şekil 3: Serum endokan düzeyi ve hipoparatiroidizm tanısı için ROC analizi eğrisi	36



ÖZET

Kronik Hipoparatiroidi Tanılı Hastalarda Serum Endokan ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, kronik hipoparatiroidi tanısı ile takipli hastaların kardiyovasküler risk değerlendirmesi için; endotel hasarının ve inflamasyonun göstergesi kabul edilen, aynı zamanda olumsuz prognostik sonuçlarla ilişkilendirilen, yeni nesil biyobelirteçlerden serum endokan ve pentraksin 3 (PTX3) düzeylerinin yol gösterici olup olmadığını araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Aralık 2023 ve Mart 2024 tarihleri arasında Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran kronik hipoparatiroidi tanısı almış 18-65 yaş arası 44 hasta ile benzer yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine sahip 41 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların demografik verileri, sigara-alkol kullanım bilgileri, boy-kilo bilgileri, kan basıncı ölçümleri, biyokimyasal ve hormonal analiz sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Kronik hipoparatiroidizm tanısı ile takipli hastalarda serum endokan ve PTX3 düzeyleri; benzer yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi değerleri bulunan sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p<0.01$, $p=0.047$). Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların; serum endokan ile serum PTX3 düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($Rho=.653$, $p<0.001$). Serum endokan düzeyinin hipoparatiroidizm öngörmede kesme değeri %70,0 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 0.223 ng/ml hesaplanmıştır.

Sonuç: Paratiroid bezler; sadece kalsiyum -fosfor metabolizmasını sürdürmede hayati öneme sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda inflamatuvar mekanizmaları da etkilemektedirler. Serum endokan ve PTX3, özellikle olumsuz prognostik sonuçları predikte etme yetenekleri bakımından önemli yerleri bulunan yeni nesil biyobelirteçlerdir. Aterosklerozun en erken göstergelerinden biri olan endotel disfonksiyonu durumunda oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllükte gösteren bu biyobelirteçlerin kronik hipoparatiroidizmi bulunan hastalardaki sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek seviyeleri belki de bu hastalarda artmış olan kardiyovasküler hastalık riskini öngördürebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hipoparatiroidi, Endokan, Pentraxin 3, Kardiyovasküler hastalık riski

ABSTRACT

Evaluation of Serum Endocan and Pentraxin 3 Levels of Patients Diagnosed With Chronic Hypoparathyroidism and Comparison With Healthy Control Groups

Introduction and Objective: The aim of this study was to investigate whether serum endocan and pentraxin 3 (PTX3) levels, which are considered to be indicators of endothelial damage and inflammation and are also associated with unfavourable prognostic results, can be guiding for cardiovascular risk assessment of patients with chronic hypoparathyroidism.

Materials and Methods: Forty-four patients aged 18-65 years with chronic hypoparathyroidism and 41 healthy individuals with similar age, gender and body mass index who were admitted to Endocrine and Metabolic Diseases outpatient clinics in Ankara Training and Research Hospital between December 2023 and March 2024 were included in our study. Demographic data, smoking and alcohol use, height and weight, blood pressure measurements, biochemical and hormonal analyses were evaluated.

Results: Serum endocan and PTX3 levels were higher in patients with chronic hypoparathyroidism compared to healthy volunteers with similar age, gender and body mass index values ($p<0.01$, $p=0.047$, respectively). A strong positive correlation was found between serum endocan and serum PTX3 levels in patients with hypoparathyroidism ($Rho=.653$, $p<0.001$). The cut-off value of serum endocan level for predicting hypoparathyroidism was calculated as 0.223 ng/ml with a sensitivity of 70.0% and a specificity of 100%.

Conclusion: Parathyroid glands are not only vital in maintaining calcium-phosphorus metabolism but also affect inflammatory mechanisms. Serum endocan and PTX3 are next-generation biomarkers that are particularly important for their ability to predict unfavourable prognostic outcomes. The high levels of these biomarkers in patients with chronic hypoparathyroidism compared to healthy controls may perhaps predict an increased risk of cardiovascular disease in these patients, showing high sensitivity and specificity for endothelial dysfunction, one of the earliest indicators of atherosclerosis.

Keywords: Chronic hypoparathyroidism, Endocan, Pentraxin 3, Cardiovascular disease risk

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoparatiroidizm, kalsiyum düşüklüğü, yetersiz parathormon (PTH) salgısı ya da çok nadir olarak PTH reseptör direnci nedeni ile görülen bir endokrin bozukluktur. Hipoparatiroidizmin yetişkinlerdeki en sık nedeni boyun ameliyatlarıdır. Diğer nedenler arasında otoimmün ve genetik nedenler, paratiroid bezin infiltrasyonu, radyasyon, elektrolit bozukluğu, enfeksiyon ve PTH'a direnç bulunmaktadır. Boyun bölgesi cerrahisi sonrası görülen hipoparatiroidizm; cerrahi sırasında paratiroid bezlerinin istenmeden çıkarılması veya hasarlanması nedeni ile oluşabileceği gibi, daha sıklıkla paratiroid bezlerine giden kan akımının kesilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Hipoparatiroidizmin klasik bulgusu; hipokalsemi varlığında (albüminle düzeltilmiş) PTH'nin düşük veya normal düzeylerde olmasıdır. Ek olarak fosfor düzeyinde de yükseklik görülebilir (1, 2).

Son yıllarda hipoparatiroidizm hastalarında kardiyovasküler olumsuz olayların arttığını gösteren çeşitli araştırmalar yayınlanmıştır. On yıllık periyodu içeren bir kohort çalışmasında hipoparatiroidizmin, artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) ve aritmi riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışma sonucunda; kronik hipoparatiroidizm hastalarının %3,2'sinde klinik ve %12,8' inde subklinik koroner arter hastalığı olduğu, koroner anjiyografi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi tetkikleri kullanılarak ortaya konmuştur (4). KVH riski için güvenilir bir gösterge olan arteriyel sertliğin de hipoparatiroidizm tanısı bulunan hastalarda arttığı saptanmıştır (5). Kronik hipoparatiroidizmde sıklıkla görülen “yorgunluk” semptomunun nedenlerinden birinin kardiyovasküler otonom nöropati olduğu görüşü tartışılmaktadır (6). Bilinen KVH'si olan ve kronik hipoparatiroidizm gelişen hastalarda ise kardiyovasküler olay riskinde 1,8 kat artış olduğu saptanmıştır (7). Kronik hipoparatiroidizmli hastalarda bu ve benzeri kardiyovasküler olumsuz sonuçların anormal mineral homeostazından kaynaklı olduğu düşünülmektedir (8). Tam mekanizması bilinmemekle birlikte hipokalsemi, kardiyak kontraktiletiyi azaltmakta; ani kardiyak ölüm, iskemik kalp hastalığı gibi birtakım KVH'lerde artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (9). Ayrıca uzun süreli hiperfosfateminin de vasküler kalsifikasyona ve kardiyovasküler risk artışına sebep olduğu bilinmektedir

(5). Tüm bu veriler ışığında kronik hipoparatiroidizmi bulunan hastaların artmış KVH riskinin olduğu ve olumsuz sonuçlar oluşmadan bu riski öngördüren pratik ve yol gösterici belirteçlere ihtiyaç olduğu görülmektedir. KVH'ler dünya çapında en önde gelen ölüm sebepleridir. Deneysel ve klinik kanıtlar, KVH'lerin altında yatan mekanizma olan aterosklerozun ana nedeninin inflamatuvar olaylar olduğunu işaret etmektedir (10). Son yıllarda popüler olan bir molekül olan Pentraxin 3 (PTX3) inflamatuvar olayları gösteren pentraxin süper ailesinin bir üyesidir. Hayvan modellerinden elde edilen veriler, PTX3'ün inflamasyonu düzenleyen kardiyoprotektif ve ateroprotektif rollere sahip bir molekül olduğunu ortaya koymuştur. PTX3, KVH'nin olası biyobelirteci olarak çeşitli klinik ortamlarda araştırılmıştır. Şimdiye kadar toplanan veriler, akut miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve kardiyak arrest durumlarında PTX3 plazma seviyelerinin hızla yükseldiğini, doku hasarının derecesini yansıttığını ve mortalite riskini öngördüğünü göstermektedir. C reaktif protein (CRP) ile aynı kökene sahip bir molekül olan PTX3; inflamasyonda, hücre dışı matriks organizasyonunda ve yeniden şekillenmesinde karmaşık düzenleyici rollere sahip çok işlevli bir proteindir (11, 12). PTX3'ü CRP'den farklı kılan en önemli özelliği, CRP'den daha sensitif bir molekül olmasıdır (inflamatuvar durumlarda PTX3 6-8 saatte zirve konsantrasyonuna yükselir iken; CRP için bu süre 24-48 saattir) (10). Endokan, KVH risk göstergesi açısından bir diğer önemli prediktör olarak kabul edilen proteoglikan yapıda moleküldür. Son 10 yılda KVH'ler ve serum endokan düzeyi ilişkisi araştırmalara çokça konu olmuştur (13-15). Aterosklerozun en erken göstergelerinden biri endotel disfonksiyonudur. Endokanın yüksek plazma seviyeleri, endotelyal aktivasyonu ve disfonksiyonunu yansıtabilir ve KVH ile ilişkili olabilecek potansiyel bir immüno-inflamatuvar belirteç olarak kabul edilmektedir (16).

Bu çalışmada kliniğimizde takipli kronik hipoparatiroidizm tanısı bulunan hastaların, serum endokan ve PTX3 düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak, kardiyovasküler risk artışı ile ilgili ilişkili olup olmadığını araştırmak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARATIROID BEZLER: EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ, HİSTOLOJİ

Paratiroid bezler; 35-40 gram ağırlığında, 3-8 cm çaplarında kirli sarı renkli ve yassı bezelye benzeri şekilli endokrin bezlerdir. İnsanlarda sayıları genellikle 2-6 kadar olup, bu sayı nadiren 12'ye kadar ulaşabilmektedir. Alt-üst paratiroid bezleri ve simetrik olarak bulunurlar. Genellikle boyutları oldukça küçük olup hiperplazi ya da adenom gibi hastalıklar olmadıkça, görüntüleme yöntemlerinde ayırt edilemezler.

2.1.1. Embriyoloji

Paratiroid bezler; gebeliğin beşinci ve altıncı haftası sırasında gelişmeye başlamaktadır. Homebox A3 (HOXA3), glial cell missing2 (GC-M2), forkhead box preotein N1 (FOXP1), eyes absent 1(EYA1), T-box transcription factor (TBX1) ve paired box 9 n(PAX9) genlerini etkisi ile üçüncü ve dördüncü faringeal keselerin dorsal endoderminden paratiroid bezler gelişmektedir. Üçüncü faringeal kesenin kraniyal dorsal yüzü inferior paratiroidleri; dördüncü faringeal kesenin dorsal kanalı süperior paratiroid bezleri oluşturmaktadır. Süperior paratiroid bezler tiroid bezinin bir kısmı ile birlikte dördüncü faringeal keseden kökden aldığı için, anatomik lokalizasyonu daha stabil olarak kabul edilmektedir. Gebeliğin 7. Haftasında süperior paratiroid bezler gestasyonel 7. Haftada farinksle bağlantılarını kaybedip kaudale göç ederek tiroid bezine tutunurlar. Süperior paratiroid bezler 'tiroid paratiroidleri' olarak da adlandırılmaktadır. Süperior paratiroid bezlerin göç uzunlukları inferior paratiroid bezlerden daha kısa olup, nihai pozisyonları inferior paratiroid bezlere göre daha az değişkenlik göstermektedir. Süperior paratiroidler inferior paratiroidlerden genellikle daha posterior ve medial lokalizasyonda bulunmaktadır. Inferior paratiroid bezler ise ve timus üçüncü faringeal keseden geliştiği için (dorsal kanattan inferior paratiroid, ventral kanattan timus) 'timik paratiroidler' olarak da adlandırılır. Inferior paratiroid bezlerin süperior bezlere göre olan daha uzun göç uzunluğunun bir sonucu olarak; ektopik yerleşim olasılıkları süperior paratiroid bezlere göre daha fazladır (17-19).

2.1.2. Anatomi

Süperior paratiroid bezler, nervus laringeus rekürrens'in (NLR) posterior superiorunda dorsal derin planda yerleşimlidirler. Tiroid alt polü posteriorunda ve daha inferiorda da yerleşmiş olabilirler. Çok nadir olarak tiroid bezi üst polünün yukarısında da yerleşmiş olabilirler. Ayrıca, NLR, inferior tiroid arter, zuckerkanndl tüberkülü tarafından gizlenmiş olabilirler. Çok büyük oranda sabit yerleşimli kabul edilen süperior paratiroid bezler; posterior mediasten, trakea özefagial oluk, karotis kılıf, retroözefagial alan da ektopik olarak bulunabilirler. Nadiren, intratiroidal alan ya da retrofarengeal olarak da bulunabilirler (18).

İnferior paratiroid bezler %50 oranında tiroid bezinin lateral alt polünün bir santim aşağısında konumlanmış olup, tiroitremik ligamanla yakın birliktelik göstermektedirler. İnferior paratiroid bezler, mandibular köşeden parikardın üst sınırına kadar inen geniş bir alan boyunca herhangi bir yerde bulunabilirler. Timusla birlikte aşağı göç eden inferior paratiroid bezlerin yetersiz göçü söz konusu olduğunda inferior paratiroid bezler, embriyolojik orijini yakınında karotis bifurkasyonu veya ektopik timik kalıntı içine gömülü olarak da bulunabilirler (18, 20, 21).

Paratiroid bezlerin arteriyel kanlanması inferior tiroid arter veya inferior – süperior tiroid arterler arasındaki anastomozdan sağlanmaktadır. Venöz drenajları ise genellikle; süperior, orta ve inferior tiroid venlere olmaktadır. Bu venlerde derin juguler vene dökülmektedir. Lenfatik drenajları da, tiroid ve 4imüs bezlerinden gelen lenfatiklerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerine olmaktadır (18, 19).

2.1.3. Histoloji

Tiroid bezinden ince bir fibröz kapsülle ayrılan paratiroid bezler, bu fibröz kapsülden çıkan ve bezlerin içine giren ince fibröz bantlarla lobüllere ayrılmış şekilde bulunmaktadırlar. Fibröz bantları arterler, venler, lenfatikler ve sinirler takip ederek paratiroid bezlerin içerisine girmektedir. Paratiroid bez hücreleri, zengin kılcal damar ağı ile sarılmış olup kümeler veya kordonlar şeklinde düzenlenmişlerdir. Paratiroid bezinin ağırlığı büyük oranda yaşlanma ile birlikte artış gösteren bağ dokusunun yağ

hücrelerinden oluşmaktadır. Paratiroid bezi parankimi retiküler bir aę ile desteklenmiş olup epitelyal hücre sütunları ve kümelerinden meydana gelmektedir. Paratiroid bezlerde, esas hücreler ve oksifil hücreler olmak üzere iki ana hücre grubu bulunmaktadır (18).

Esas hücreler, PTH sentez ve salınımından sorumlu hücreler olup kapillerlere yakın yerleşimlidirler. şef hücre olarak da adlandırılan, 7-10  çapa sahip esas hücreler, oksifil hücrelere kıyasla sayıca daha fazla olup açık ve koyu esas hücreler olarak ikiye ayrılırlar. Açık esas hücreler birkaç granül içeren sitoplazma ve büyük veziküler çekirdeğe sahiptir. Koyu esas hücrelerin ise sitoplazması ince granüllü olup çekirdekleri daha küçüktür. Her iki tip esas hücre de glikojenden zengindir. Kalsiyum seviyeleri normal olan bireylerde çoğu zaman inaktif olarak bekleyen esas hücreler, aktif esas hücrelere göre düşük oranda sekretuar granül içerirler. Sekretuar granüllerde asit fosfataz bulunmaktadır. Kandaki kalsiyum seviyesi düşünce inaktif halden aktif hale geçen esas hücrelerde sekretuar granül sayısı ve içeriğindeki asit fosfataz miktarı artmaktadır. Kalsiyum duyarlı reseptörlerle (CaSR) dolaşımdaki kalsiyum seviyesini algılamaktadırlar (22) (18).

Paratiroid bezinin bir diğer hücre grubu olan oksifil hücrelerin, fonksiyonları yeterince anlaşılmamış olup salgılama rolleri bulunmamaktadır. Oksifil hücreler, esas hücrelerden daha büyük olup karakteristik olarak gruplar halinde bulunurlar. Yaş arttıķa daha belirgin duruma gelmektedirler. Bu hücrelerin ince granüllere ve çok sayıda mitokondriye sahip asidik sitoplazmaları vardır. Ayrıca çekirdekleri; küçük olup koyu boyanır, yuvarlaktır, genellikle merkezi yerleşim gösterir. Oksifil hücreler glikojen içermemektedir (18).

2.2. PARATİROİD HORMON

PTH 84 aminoasitlik kalsiyum homeostazında rol alan bir peptiddir. İnvasküler ve interstisyel alandaki iyonize kalsiyum seviyesinin sıkı kontrolündeki ana hormon kabul edilmektedir. Pre-pro-PTH olarak sentezlenir. Daha sonra pro sekansa ayrılıp matür PTH (1-84) olarak esas hücrelerdeki salgı kesecikleri ve sekretuar granüller içerisinde konsantre edilir. PTH salgılanması için ana düzenleyici

sinyal serum kalsiyumudur. İyonize kalsiyumdaki artış hücre içi depolardan kalsiyum salınımını, hücre zarları ve kanallarından hücre dışı kalsiyumun hücreye akışı yoluyla hücre içi kalsiyumunu artırarak PTH salınmasını engeller. Serum kalsiyumu ile PTH arasında sigmoidal bir doz yanıt eğrisi vardır. Paratiroid hücre yüzeyinde G-protein bağımlı reseptör ailesinin üyesi olan CaSR bulunmaktadır. Kan kalsiyumundaki ani ve kademeli düşüşler bu reseptörler aracılığı ile algılanıp hızlı bir biçimde PTH sekresyonu cevabına yol açmaktadır. PTH (1-84) hem de PTH'nin karboksi terminal fragmanları paratiroid bezden salgılanmaktadır. Daha sonra karaciğer ve böbrekte metabolize edilmektedir. Salgılanan inaktif PTH (1-84) karaciğerde %70 böbrekte %20 oranında metabolize ediliyor olup yarı ömrü 2 dakikadır. PTH'nin bu hızlı periferik metabolizması, 1-25 hidroksi vitamin D düzeyinden ve kan kalsiyumundan etkilenmez. Salgılanan hormonun %1' inden azı fizyolojik olarak hedef organlardaki PTH reseptörlerinde ulaşmaktadır. Paratiroid bezinden salgılanan ana PTH formu intakt PTH olmasına rağmen dolaşımdaki karboksi terminal fragman konsantrasyonu daha fazladır (23, 24).

PTH direkt olarak börek ve kemik üzerine etkileri ve aktif vitamin D üretimini etkileyerek dolaylı olarak da gastrointestinal sistem üzerine etkisiyle kalsiyum metabolizmasını düzenlemede görevli ana regülatör hormondur.

2.2.1. PTH'nin Böbrek Üzerine Etkileri

Böreklerde kalsiyumun %70 civarı proksimal kıvrımlı tübül ve düz tübüller tarafından emilmektedir. Kalan kalsiyum büyük ölçüde daha distalde emilir. PTH'nin böbrekler de dahil olmak üzere tüm etki ettiği bölgelerdeki ana hedefi kan kalsiyumunu yükseltmektir. Henle kulpunun çıkan kalın kolunda %20, distal kıvrımlı tübüllerde %10 emilim gerçekleşir. PTH proksimal tübüldeki kalsiyum emilimini hafif düzeyde etkilerken ağırlıklı olarak distal kıvrımlı tübülde kalsiyum yeniden emilimini artırır. Ayrıca renal proksimal tübülde fosfat yeniden emilimini engelleyerek hiperkalsemi ve hipofosfatemiyeye neden olur. PTH, hem proksimal tübül hem de distal tübüllerde fosfat geri emilimini inhibe eder.

PTH'nin gastrointestinal kanaldan kalsiyum ve fosfat Emilimi üzerine doğrudan etkisi zayıftır. PTH 1- α -hidroksilaz geninin transkripsiyonunu indükleyerek renal proksimal tübülde 25-hidroksi vitamin D'den aktif form olan 1,25-hidroksi vitamin D sentezini uyarır. PTH aktif D vitamini sentezi üzerindeki renal bu etkisi dolayısıyla bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır (23).

2.2.2. PTH'nin Kemik Üzerine Etkileri

PTH'nin sürekli yapım ve yıkım döngüsü içinde olan kemik üzerine etkileri, oldukça kompleks mekanizmalara dayanmaktadır. PTH reseptörünün kemikteki ana ekspresyonu osteoblastlarda olmaktadır. Bu nedenle PTH kemik üzerine osteoblastlar üzerinden etki etmektedir. Osteoblastların osteoklastları da uyarması nedeniyle PTH hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivite üzerinde oldukça önemli pozisyonda olan bir hormondur. PTH uygulamalarında, hem osteoklast sayısı artırılarak kemik rezorpsiyonu hem osteoblast sayısı artırılarak yeni kemik oluşumu uyarılır. Ancak hangi aktivitenin daha ön planda olduğu uygulanan PTH'nin düşük ya da yüksek seviyede olmasına, epizodik uygulanıp uygulanmamasına göre değişmektedir (23).

2.3. KALSİYUM, FOSFOR, MAGNEZYUM METABOLİZMALARI

Fizyolojik fonksiyonların devamı için kan kalsiyum, fosfor ve magnezyum seviyelerinin dar sınırlar içinde tutulması kritik önem taşımaktadır. Bu iyonlar vücuttaki birçok olayda rol alan elementlerdir.

Kalsiyum vücutta en yüksek oranda bulunan iyondur. Kalsiyumun hücre membranı fonksiyonlarında ve hücre içi sinyalizasyonda hayati rolleri bulunmaktadır. Total kalsiyumun %99'undan fazlası kemikte bulunurken, %1'inden azı hücre dışı matrikste dağılmış bulunmaktadır. Hücre içi kalsiyum seviyesi de oldukça düşüktür. Kemikte kalsiyum, yapısal olarak kalsiyum-hidroksi apatit olarak bulunmaktadır. Hücre dışı matriks ve kemik arasındaki kalsiyum geçişi kemiğin dinamik döngüsünün sağlanması açısından oldukça önemlidir. Hücre dışı sıvıda kalsiyum, üç farklı formda bulunmaktadır (25). Kalsiyum, % 40 oranında albümin başta olmak üzere proteinlere bağlı olarak bulunur. Bu formda bulunan kalsiyum böbrekler tarafından filtre edilemez. Kalsiyumun %10'u ise dolaşımda çeşitli anyonlarla birleşik halde olup

çözülebilir formdadır. Hücre dışı sıvıdaki geri kalan kalsiyumun en önemli formu aktif olan serbest iyonize formudur. Serbest iyonize fraksiyon, kalsiyumun fizyolojik etkisini belirleyen temel elementtir. Çünkü iyonize kalsiyum, kalsiyum kanalları ve CaSR vasıtasıyla hücre membranı ile direkt etkileşim halinde olan fraksiyondur (25, 26).

Paratiroid hücrelerinde yüksek oranda bulunan CaSR'ler nedeniyle bu hücreler iyonize kalsiyum düzeylerindeki çok küçük değişiklikleri bile algılayıp hızlı PTH sekrete edebilirler. Azalmış plazma kalsiyum seviyesi ise CaSR' yi inaktive ederek PTH sekresyonunu artırmakta, PTH da direkt olarak renal kalsiyum emilimi ve kemik absorpsiyonu üzerine etkili olmaktadır (25).

Fosfor birçok fizyolojik olayda kritik rol oynayan bir diğer elementtir. Kalsiyuma benzer olarak fosfor da kemikte çoğunlukla hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur (27). Geri kalan fosforun %10'u yumuşak dokuda, %3'ü hücre dışı sıvılarda bulunur. Plazma fosfor dengesi, böbrekten fosfor geri emilimi ve bağırsaktan fosfor emilimi ile sağlanır (25).

Magnezyum insan vücudunda kalsiyum, potasyum ve sodyumdan sonra en fazla bulunan elementtir. Vücuttaki total magnezyumun %99'undan fazlası hücre içerisinde lokalize olup başlıca kemikte depolanmaktadır. Magnezyum, kemikte kalsiyum ve fosfor ile birlikte iskelet yapısının oluşmasına katkıda bulunur. Kemikten sonra en yüksek oranda kas, yumuşak dokular ve organlarda bulunurken, %1-2 sinden azı ise dolaşımda ve hücre dışı sıvılarda bulunmaktadır. Magnezyum metabolizması; bağırsaktan emilim, böbrekten geri emilim/atılım ve kemikte magnezyum havuzu olarak dinamik değişimlerle sağlanmaktadır. Magnezyum ve PTH arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Magnezyum seviyesi düşük olduğunda PTH salınımı uyarılır ancak çok düşük magnezyum seviyelerinde PTH salınımı inhibe olur. Düşük kalsiyum seviyesi varlığında magnezyum, PTH salınımını azaltır. Hedef organların PTH uyarısına duyarlılığı için de magnezyum gerekli bir elementtir (25).

Özetle PTH, kalsiyum, fosfor ve magnezyum arasında oldukça önemli etkileşimler bulunmaktadır. PTH, 1-25 hidroksi vitamin D üretimini artırarak

bağırsaktan kalsiyum-fosfor emilimini artırır. Böbrekte fosfor atılımını artırır ve kemikte rezorpsiyonu artırır.

2.4. PARATIROID HASTALIKLARI

Paratiroid bezi hastalıkları temelde benign patolojiler ve paratiroid karsinomu olarak ikiye ayrılabilir. Ayrıca patolojiler, paratiroid fonksiyonelliğine göre hipoparatiroidizm ve hiperparatiroidizm ile seyreden hastalıklar olarak da ikiye ayrılabilir.

2.4.1. Hiperparatiroidizm

Hiperparatiroidizm; primer, sekonder ve tersiyer olarak 3'e ayrılmaktadır. Primer hiperparatiroidizmde paratiroid bezlerden uygunsuz yüksek PTH sekresyonu bulunmaktadır. Paratiroid hiperplazisi ve adenomu hiperparatiroidizme yol açan başlıca patolojilerdir. Daha nadir olarak paratiroid karsinomu da hiperparatiroidizme yol açan neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Sekonder hiperparatiroidizmde ise renal yetmezlik ilişkili hipokalsemi veya hiperfosfateminin tetiklediği PTH artışı vardır. Tersiyer hiperparatiroidizmde sekonder hiperparatiroidi hastalarında olan artmış otonom paratiroid bez fonksiyonu bulunmaktadır (28).

Primer hiperparatiroidi; yüksek serum kalsiyumu, yüksek/uygunsuz serum PTH, düşük/normal serum fosfor, normal/yüksek 24 saatlik idrar kalsiyum seviyeleri ile karakterizedir (29, 30).

Sekonder hiperparatiroidi; normal/düşük serum kalsiyumu, yüksek PTH, düşük/normal/yüksek serum fosfor, genellikle düşük 24 saatlik idrar kalsiyum seviyeleri ile karakterizedir (31).

Tersiyer hiperparatiroidi; yüksek serum kalsiyumu, yüksek serum PTH, genellikle yüksek serum fosfor, düşük 24 saatlik idrar kalsiyum seviyeleri ile karakterizedir (31).

2.4.2. Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm; hipokalsemi ve eşlik eden düşük/ normal PTH düzeyleriyle karakterize bir hastalıktır. Hipoparatiroidizm paratiroid bezlerinin intrinsek faktörler nedeniyle yeterli hormon üretememesi nedeniyle primer; cerrahi, otoimmünite, metastaz, ağır metal depolanması nedeniyle sekonder (kazanılmış) olarak ya da PTH reseptör direnci ile ilişkili olarak gelişebilmektedir (9). Paratiroid bezlerinin boyun cerrahileri sonrası harabiyeti ya da çıkarılması sonucu oluşan sekonder (postoperatif) hipoparatiroidi, klinikte en sık karşılaşılan hipoparatiroidizm sebebi olup vakaların %75'ini oluşturmaktadır. İkinci en sık sekonder hipoparatiroidi sebebi ise paratiroid bezleri veya multipl endokrin bezleri etkileyen otoimmün harabiyettir. Daha nadir kazanılmış hipoparatiroidizm sebepleri olarak infiltratif hastalıklar, metastazlar, radyasyon maruziyeti, demir-bakır birikimi sayılabilir (32).

Cerrahi sonrası gelişen hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerinin istenmeden çıkarılmasından ziyade kan akımının kesilmesi nedeniyle gelişmektedir. Boyun bölgesine uygulanan her çeşit cerrahi girişim sonrası hipoparatiroidizm gelişme riski mevcuttur. Ancak daha sıklıkla total tiroidektomiler ya da boyun diseksiyonları sonrası gelişmektedir. Kan akımının kesilmesine bağlı paratiroid bezlerdeki iskemi nedeniyle oluşan hipoparatiroidizmin 6 aydan uzun sürmesi “kalıcı hipoparatiroidizm” olarak tanımlanmaktadır. Tiroid/paratiroid konusunda uzmanlaşmış cerrahlar tarafından yapılan cerrahiler sonrasına kalıcı hipoparatiroidizm %1'den az oranda görülmektedir. Ancak santral kompartman diseksiyonu eklendiğinde bu oran %15'lere kadar çıkabilmektedir (2).

2.4.2.1. Klinik değerlendirme

Hipoparatiroidizm, klinikte akut ya da kronik olarak prezente olabilir. Akut gelişen hipokalsemi durumunda serum kalsiyumundaki çok düşük düzeydeki değişiklikler bile semptomlara neden olabilirken; kronik hipokalsemi durumlarında semptomlar serum kalsiyum düzeyleri ile korelasyon göstermeyebilir (33).

Hipoparatiroidizmin tipik klinik bulguları hipokalsemi ile ilişkilidir. Hipokalseminin derecesine göre hafiften şiddetliye bulgularla hastalar karşımıza

gelebilir. Postoperatif hipoparatiroidizmde hipokalsemi ilişkili el-ayak parmak uçlarında ve ağız kenarında pareteziler, kas krampları görülmektedir. Şiddetli hipokalsemik vakalarda ise fokal veya jeneralize epileptik nöbetler, karpopedal spazmlar, larengeal spazm görülebilir. Ayrıca hastalarda yorgunluk, depresif bozukluk, psikoz da görülebilir (34). Hipokalsemi ilişkili kardiyak bulgular; QT aralığında uzama, hipotansiyon, kalp yetersizliği ve nonspesifik aritmilerdir. Kronik hipoparatiroidizmde sıklıkla karşılaşılan bulgular ise; bazal gangliyon kalsifikasyonu, ürolitiazis ve kataraktır (33, 35).

Hipokalseminin fizik muayene belirtileri, Chvostek ve Trousseau bulgularıdır. Chvostek, tragus önünde masseter kası üzerinde parmakla vurulduğunda fasiyal sinir uyarımı sonucu ağız ve burun kenarlarında kasılma meydana gelmesidir. Trousseau; tansiyon aleti manşonunun sistolik kan basıncının biraz üzerinde olacak şekilde şişirilip 3 dakika bekletildiğinde el bileği ve metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon, proksimal ve distal interfalangeal eklemlerde ekstansiyon ve parmaklarda adduksiyon meydana gelmesidir. Elin bu şekli “ebe eli” olarak adlandırılmaktadır (33).

2.4.2.2. Laboratuvar değerlendirme

Hipoparatiroidizmde hipokalsemi durumunda düşük/normal PTH düzeyleri bulunmaktadır. Ek olarak fosfor düzeyleri de sıklıkla yüksek seyretmektedir. 1-25 hidroksi vitamin D düzeyleri normal/alt sınırdan veya düşük olabilmektedir. Hipokalsemi saptanan hastada mutlaka albümin ile düzeltilmiş kalsiyum hesaplanması yapılmalıdır. Düzeltilmiş kalsiyum $[(4 - \text{albumin gr/dL}) \times 0,8]$ formülüyle hesaplanmaktadır. İyonize kalsiyum düzeyindeki düşüklük tanıyı desteklemektedir. Hipoparatiroidizmde, genellikle diğer çoğu hipokalsemik durumdan farklı olarak idrar kalsiyumu rölatif artmış olarak saptanabilir (36).

En sık gözüken hipoparatiroidizm türü olan postoperatif hipoparatiroidi için cerrahi sonrası PTH düzeyinin <15 pg/ml saptanması hipokalsemi gelişeceğini erken öngören eden laboratuvar bulgusu kabul edilir. Çünkü genellikle kalsiyum düzeyindeki düşme PTH seviyesi azalmasından çok daha sonra ortaya çıkar (37). Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği osteoporoz ve metabolik kemik

hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu'nda (2022) göre cerrahi günü akşamı ve ertesi günü sabah kalsiyum PTH düzeyleri kontrolü ve gerekirse 6-12 saatte bir tekrarı önerilmektedir (2).

Multiple endokrin bez bozuklukları şüphesinde, genç yaşta ortaya çıkan nedeni bilinmeyen hipoparatiroidizmde, aile hikayesi olanlarda genetik testlerle değerlendirme düşünülmelidir (38).

Hipomagnezemiye bağlı hipokalsemi PTH düzeyleri normal ya da düşük olabilir. Bu nedenle hipoparatiroidizm laboratuvar değerlendirmesinde magnezyum düzeyinin kontrolü oldukça önemlidir (36).

2.4.2.3. Tedavi

Hipoparatiroidizm tedavisi akut ve kronik hipokalsemi düzeyleri, semptomların şiddetlerine göre düzenlenir. Tedavi hedefleri; semptomatik hipokalsemi gelişimini engellemek, serum kalsiyum düzeylerini düşük normal aralıkta tutmak, serum fosfor düzeylerini normal seviyeye yakın tutmak, normal serum magnezyum düzeyini sağlamak, serum kalsiyum-fosfor çarpımını $<55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ tutmak, hiperkalsüriyi (dolayısıyla nefrokalsinozisi ve nefrolithiyazisi) engellemek, bazal gangliyon kalsifikasyonunu engellemek, yaşam kalitesini yükseltmektir. Postoperatif hipoparatiroidide, hipoparatiroidi geçici olabilir, bu nedenle verilen tedavinin yakın takibi ve azaltılarak kesilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hipoparatiroidi akut tedavisinde genellikle parenteral yol tercih edilirken, kronik tedavisinde oral replasman tedavileri uygulanır. Uzun süreli hipokalsemik hastalarda şiddetli hipokalsemi durumlarında bile semptomlar aynı şiddette olmayabileceğinden, bu durumlarda oral tedaviler parenteral tedavilere göre yakın izlemle tercih edilebilir. Hipoparatiroidi replasman protokolleri genellikle merkezden merkeze farklılık göstermektedir (35).

2.4.2.3.1. Akut hipoparatiroidi tedavisi

Hafif orta şiddetli semptomlar varlığında (hafif şiddette parestezi) ve düzeltilmiş serum kalsiyumu $>7,5 \text{ mg/dl}$ varlığında oral kalsiyum ve aktif vitamin D

desteği ile tedavi verilmektedir. Oral kalsitriol ve elementer kalsiyum glukonat (800 mg'dan 4 grama kadar bölünmüş dozlarda) tedaviye başlanarak semptomlar ve serum kalsiyum- fosfor düzeylerine göre doz ayarlamaları yapılır. Gastrointestinal kanalda tek seferde 500 mg kadar kalsiyum emilimi olduğu için, bu dozun üzerindeki kalsiyum replasman ihtiyacı bölünmüş dozlarda verilmelidir. Kalsiyum alımı tüm güne yayılmalıdır. Şiddetli devam eden semptomlarda parenteral kalsiyum replasmanı yapılabilir (39).

Şiddetli semptomlar varlığında veya serum kalsiyumu $\leq 7,5$ mg/dl düzeyinde acil tedavi gerekmektedir. Acil tedavide %10 kalsiyum glukonat 1 ampul (10 ml) %10 kalsiyum glukonat (90 mg elementer kalsiyum) 10-15 dakika da intravenöz yoldan verilmeli ve ardından 0,5-1 mg/kg/sa kalsiyum glukonat infüzyonuna 8-10 saat devam edilmelidir. Kalsiyum infüzyonunun ektravaze olması durumunda doku nekroz riski, diğer kalsiyum preparatlarına göre daha az düzeydedir. Kalsiyum, %5 dekstroza ya da salin ile seyreltilerek verilmelidir. Kalsiyum solüsyonlarına; bikarbonat, fosfat ya da magnezyum eklenmemelidir. Oral almaya başlayan hastada oral kalsitriol ve bölünmüş dozlarda elementer kalsiyum tedavisine geçilmelidir (39).

2.4.2.3.2. Kronik hipoparatiroidi tedavisi

Kronik hipoparatiroidi tedavisinde hastayı asemptomatik hale getirmek, serum kalsiyum fosfor düzeylerini olabildiğince istenen sınırlara çekmek, aktif vitamin D düzeyini normal aralıkta tutmak hedeflenmektedir (39).

Kronik hipoparatiroidi yaşam boyu kalsiyum ve aktif vitamin D replasmanı gerektirmektedir. Bu hastalarda serum kalsiyum düzeyini 'düşük/normal' (8-8,5 mg/dl) tutmak, kalsiyum fosfor çarpımını $< 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ tutmak, iskelet dışı kalsifikasyonları ve nefrolitiazis gelişimini önlemek açısından önemlidir. Kalsiyum düzeylerinin 'yüksek/normal' aralıkta tutulması uygun bir yaklaşım değildir. Günlük kalsiyum replasmanı bölünmüş dozlarda verilir. Kalsiyum karbonatın emilimi için asidik ortam gerekmektedir. Bu nedenle yemeklerle birlikte alınmalıdır. Proton pompa inhibitörü kullanımına bağlı mide asiditesi azalan ve aklorhidrisi olan hastalarda, kalsiyum karbonat ile konstipasyonu olanlarda kalsiyum sitrat replasmanı

önerilmelidir. Kalsiyum sitrat emilimi için asidik ortam gerekmemekte ve konstipasyona neden olmamaktadır. Ancak %40 elementer kalsiyum içeren kalsiyum glukonata karşın, kalsiyum sitrat sadece %21 elementer kalsiyum içermektedir. Bu nedenle aynı kalsiyum seviyesi için kalsiyum glukonattan daha yüksek kalsiyum sitrat dozları gerekmektedir. Ayrıca kalsiyum karbonata bağlı konstipasyon ve dispepsi semptomları şiddetli olan hastalarda magnezyum içeren kalsiyum karbonat preparatları tercih edilebilir (40). Ortalama günlük 1-2 gram kalsiyum karbonat replasmanı yeterli olmaktadır. Ancak günlük kullanılan doz bireyden bireye değişmektedir. Günlük 1000 mg'ın üstünde kalsiyum alımı hiperkalsiüriye neden olabilir. Ancak seçilmiş vakalarda yüksek kalsiyum replasmanı gerekebilir. Hiperkalsiüri olan hastalarda kalsiyum alımının azaltılması, sodyumdan kısıtlı diyet, tiyazid diüretiklerin tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Ayrıca vitamin D düzeyini artırmak, hiperkalsiüriyi azaltıcı bir diğer yaklaşımdır (38, 39).

Hiperfosfatemisi olan hastalarda; diyetle fosfor kısıtlaması, vitamin D düzeyinin artırılması önerilmektedir. Kalsiyum yemeklerle birlikte alındığında fosfat bağlayıcı olarak da görev yapar. Bu nedenle hiperfosfatemisi olan hastalarda kalsiyumun yemeklerle birlikte alınması uygun bir yaklaşımdır. Fosfat bağlayıcı ajanların hipoparatiroidi hastalarında kullanımlarıyla ilgili yeterli kalitede kanıta dayalı veri bulunmamaktadır (39, 40).

Kalsidiolün (25-OH vitamin D) aktif metaboliti olan kalsitriole renal dönüşümü için PTH gerektiğinden hipoparatiroidizmi bulunan hastalarda aktif vitamin D replasmanı yapılmaktadır. Günlük aktif vitamin D dozu bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Genellikle 0,25-2 mcg/gün aktif vitamin D yeterli olmaktadır. Kalsitriolün yarı ömrü 4-6 saat olduğu için günlük bir ya da iki kez kullanımı önerilmektedir. Aktif vitamin D dozu titre edilerek günlük kalsiyum replasman dozu azaltılabilir. Aktif D vitamini analogları alan hastalarda günlük 400-800 IU kolekalsiferol alımı da önerilmektedir. Bu hastalarda serum 25-OH vitamin D düzeylerinin >20ng/ml olması hedeflenmelidir. İdrar kalsiyum düzeyi >300mg/gün olması durumunda kalsiyum ve aktif vitamin D dozları azaltılmalıdır (38, 39).

Dirençli hipoparatiroidizmi bulunan olgularda paratiroid transplantasyonu son yıllarda artan oranlarda uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Çalışmalar, canlı dokudan yapılan paratiroid naklinin kadavraya göre daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir. Paratiroid donör kaynağı, transplantasyon tekniği, immünsüpresif rejimler ile ilgili genel kabul gören konsensuslar bulunmamakta olup; hasta bazlı yaklaşımda önerilebilecek bir tedavi seçeneği olarak paratiroid transplantasyonu göz önünde bulundurulmalıdır (39-41).

2.5. ENDOKAN

Endokan, ilk olarak 1996'da insan umblikal ven endotel hücrelerinde komplementer DNA kütüphanesinden tanımlanmıştır. Daha önce “endotel hücre spesifik molekül 1 (ESM1)” diye isimlendirilirken, proteoglikan yapısı ve özellikle endotel hücreleri tarafından üretilmesi nedeniyle daha sonra ismi “Endokan” olarak değiştirilmiştir. Endokan, 5. kromozomun uzun kolunda bulunan, iki intronla ayrılmış üç eksondan oluşan ESM1 geni tarafından kodlanmaktadır (14, 42). Endokanın fonksiyonel olan formu, 165 amino asitlik bir protein çekirdeğinden ve serin 137 aracılığıyla proteine kovalent olarak bağlı bir kondroitin/dermatan sülfat zincirinden oluşan dermatan sülfat (DS) yapısında proteoglikandır.

Endokan, proteoglikan ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak hücre dışı matriks veya hücre zarıyla ilişkili olmayıp doğrudan salgılanan bir proteoglikandır. Ayrıca lösin tekrarları açısından diğer proteoglikanlara göre fakirdir (14, 43, 44).

Endokan; büyük oranda sağlıklı akciğer ve böbreklerde, daha az miktarda cilt, gastrointestinal sistem, epididim, tiroid bezi, lenf düğümü, karaciğer ve beyinde üretilmektedir. Çoğunlukla aktif üreme veya yenilenme safhasındaki dokularda bulunan endokanın esas olarak endotel hücreleri tarafından özellikle akciğer ve renal kaynaklı üretimi inflamasyon durumlarında önemli ölçüde artar (42). Dahası, fareler üzerinde yapılan çalışmalar endokanın özellikle vasküler büyümeyi ve neoanjiyogenezi düzenleyen endotel uç hücrelerinde eksprese edildiğini göstermektedir (45). İnsanda renal endokan sadece glomerüler endotel tarafından değil, aynı zamanda distal ve proksimal tübüllerdeki epitel hücreleri tarafından da

üretilmektedir. İnsan akciğeri endokanı; venüllerde, arteriollerde ve alveoler kılcal damarlarda eksprese eder, ancak büyük damarlarda eksprese etmez. Endokan ayrıca bronşlardaki epitel hücreler ve akciğer submukozal bezlerde de üretilir. Kalpte endokan yalnızca miyokard hücrelerinde gözlenmiştir; endokardda, mezenkimal endotelde bulunmamaktadır (14, 45).

Endokan kanda ve idrarda, hem sağlıklı bireylerde hem de bazı patoloji durumlarında tespit edilebilmektedir (14, 46, 47). Aynı zamanda endokanın çeşitli sitokinlerle ve diğer biyoaktif moleküllerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsan umblikal ven endotel hücrelerinde, tümör nekroz faktör alfa'nın (TNF- α) ve interlökin -1 β 'nin endokan ekspresyonunu artırdığı, interferon gama'nın (IFN- γ) ise TNF- α 'nın bağımlı endokan ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A), endotel hücrelerinde endokan ekspresyonunu protein kinaz C (PKC)/nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yoluyla artırmaktadır. Ayrıca fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) hem endotelial hem de tümöral hücrelerden endokan salgılanmasını uyarmaktadır (14, 48). Hipoksiye duyarlı faktör 1-alfa (HIF-1 α) hipoksik koşullarda endotel hücrelerinde ve kolon kanseri hücrelerinde endokan ekspresyonunu artırmaktadır (49, 50).

Endokan ekspresyonu ve salgılanması üzerindeki inhibitör etkiler hem IFN- γ tarafından hem de fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) yolağıyla mümkündür (51). Endokanın bir saatlik bir yarı ömre sahip olduğu öngörülmektedir. Ancak endokan yıkım döngüsünde henüz tam olarak bilinmemektedir. İn vitro deneyler, endokanın; katepsin G, nötrofil elastaz ve proteinaz 3 gibi nötrofil proteazları tarafından parçalandığını göstermiştir. Endokanın aktif nötrofillerden katepsin G tarafından yıkımı ile oluşan, p14 olarak adlandırılan katabolitinin, sepsisteki hastaların yaklaşık %40'ında önemli ölçüde artmış olduğu tespit edilmiştir (52).

Endokanın; inflamasyon, proliferasyon ve neovaskülarizasyonda rolleri olduğu gösterilmiştir. Daha önce belirtildiği gibi, endokan önemli ölçüde vasküler endotel tarafından üretilir ve salgılanır. Bu sayede endotel hücre aktivasyonunda ve dolaşımdaki lökositler ile damar duvarı arasındaki etkileşimin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (42). Endokan, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir

ve endotel ile ilişkili hastalıkların tedavisi için potansiyel bir hedef olabilir olarak düşünülmektedir (50). Yapılan hayvan çalışmalarında endokanın; vasküler hücre yapışma molekülü 1'in (VCAM-1), hücreler arası yapışma molekülü 1'in (ICAM-1) ve E-selektinin ekspresyonunu artırdığı, inflammatuar kemokinlerin (IL-8, MCP-1) ve sitokinlerin (TNF- α) salınımını artırdığı ve proinflammatuar sinyal yollarını aktive ettiği gözlenmiştir. Endokan, yalnızca VEGF-A'nın reseptörü üzerinden endotel geçirgenliğini kolaylaştırılmakla kalmayıp aynı zamanda endotel hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesine ve daha fazla hücre kasılmanın indüklenmesine de aracılık etmektedir. Tüm bu vasküler inflammatuar etkilerin, ateroskleroz gibi vasküler hastalıkların ve diğer endotel-bağımlı patolojik durumların oluşumunda da rol oynayabileceği düşünülmektedir (53).

Endokanın ayrıca lenfositlerde lenfosit-fonksiyon ilişkili antijene (LFA-1) bağlanmasıyla anti-inflammatuar etkileri olduğu görülmektedir. LFA-1'e bağlanarak endokan, ICAM-1 ile LFA-1 arasındaki etkileşimi artırmakta ve inflamasyon bölgesinde LFA-1'e bağlı lökosit adezyonunu ve aktivasyonunu engellemektedir (43). Dikkat çekici olarak, endokanın vasküler ekspresyonunun arttığı çeşitli tümörlerde, tümör içi mikrovasküler yoğunlukla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümör ilerlemesi üzerindeki bu etkilerinin yanı sıra, endokanın insan koroner aort düz kas hücrelerinde vasküler düz kas hücresi (VSMC) proliferasyonunu ve göçünü artırdığı ve muhtemelen ateroskleroz sırasında neointima oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (14).

2.6. PENTRAXİN 3

PTX3, pentraksin süper ailesine ait, akut ve kronik inflamasyonda rol oynayan bir plazma proteindir. PTX3 inflamasyon haricinde; doğal bağışıklık, doku onarımı ve kanser immünolojisi üzerinde karmaşık düzenleyici rolleri bulunan önemli bir moleküldür (10). TNF ile indüklenebilir gen 14 proteini olarak da bilinen PTX3, çeşitli inflamasyon hücreleri için bir kemotaktik faktör olarak işlev görmektedir ve kompleman aktivasyonuna neden olmaktadır. Çok sayıda hücre, TNF- α , interlökin 1, lipopolisakkaritler gibi çeşitli uyarılara yanıt olarak PTX3 molekülleri üretir. IFN- γ , IL-6, 1,25-dihidroksi vitamin D3 ve prostaglandin E2, PTX3'ün sentezini baskılayarak

etkilerini düzenlemektedir. PTX3 seviyeleri, immün-inflamatuvar yanıtın yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir. PTX3, CRP ile aynı kategoriye aittir ve benzer moleküler yapıdadır. PTX3'ün CRP'den en önemli farkı, daha hızlı yükselen serum konsantrasyonudur (PTX3 için 6-8 saatte zirve; CRP için 24-48 saatte). Ayrıca CRP omurgalılarda hem de omurgasız canlılarda bulunan bir molekül iken; PTX3 yalnızca omurgalılarda bulunmaktadır (54). Vasküler endotel inflamatuvar sinyallere yanıt olarak PTX3 üretimi, sistemik PTX 3'ün başlıca kaynağıdır. Normal fizyolojik koşullarda PTX3'ün düzeyi, kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksektir ve yaşla birlikte düzeyi artmaktadır (55).

PTX 3'ün klinik pratikte, inflamasyon veya enfeksiyon tanısından ziyade, prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır. PTX3'ün sistematik seviyelerinin, sepsis veya bakteriyemisi olan kritik hastalarda çok az tanısal değeri bulunmaktadır. Ancak; PTX3 düzeyinin, bu hastalarda yaygın olarak kullanılan diğer biyolojik belirteçlere göre üstün prognostik güce sahiptir olduğu gösterilmiştir. Sistemik yüksek PTX3 seviyeleri kötü prognostik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, PTX3 düzeyi hastalıkların akut fazlarında yükselip, iyileşme sırasında azalmaktadır (56).

2.7. ENDOKAN VE PENTRAXİN 3'ÜN KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Endotel disfonksiyonu, inflamasyon, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişimi yakından birbirleriyle bağlantılıdır (14). Endotel disfonksiyonu, hem akut hem de kronik kalp yetersizliğinin patofizyolojisine katkıda bulunur ve bu hastalardaki olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (14, 57). Endotel disfonksiyonu ayrıca akut kalp yetersizliğinde de patofizyolojik olarak önemlidir ve bu daha önce "sistemik endotelit" olarak tarif edilmiştir (58). Endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun olumsuz prognozuyla bağlantılı olması nedeniyle, endokan, kalp yetersizliği hastalarında endotel fonksiyonundaki bozuklukların değerlendirilmesi ve prognostik etkileri için umut veren bir biyobelirteç olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Dikkat çekici olarak endokan, B tipi natriüretik peptit (BNP) ve laktik asidoz ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna

(LVEF) göre sınıflandırılması, endokanın LVEF bozulma derecesiyle uyumlu olarak belirgin şekilde arttığını ortaya koymuştur (14).

Aterosklerotik plağın oluşumunda merkezi bir rol oynayan lökositler aktive edilmiş endotele yapışır ve etkilenen dokulara göç eder (59). ICAM-1, endotel aktivasyonu ve inflamasyon nedeniyle aterosklerotik alanlarda fazlaca eksprese edilmektedir. Bu, lökositlerin toplanmasına, sitokinlerin daha fazla salgılanmasına ve lipidlerin aterosklerotik plak içine entegre olmasına izin verir (14). Endokanın; ICAM-1, VCAM-1 ve E-selectin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (14, 50). Öte yandan endokanın; ICAM-1 ve LFA-1 etkileşimini engelleyen LFA-1'e bağlanarak lökosit adezyonunu baskılayabilmektedir (43). Son olarak endokanın, aterosklerotik plağın gelişimine neointima oluşumunu artıran vasküler düz kas proliferasyonunu uyardığı için doğrudan katkıda bulunabilmektedir (14). Serum endokanın konsantrasyonlarının koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (60-62). KAH tanısı bulunan hastalardaki yüksek serum endokanın düzeyleri, belirgin endotel hasarıyla uyumlu daha ciddi bir endotel disfonksiyonunu ve daha ileri bir aterosklerotik süreci yansıtabileceği düşünülmektedir. Üstelik serum endokanın düzeyleri, KAH'nın her iki durumunda da, yani akut koroner sendromlarda (AKS) ve kronik, stabil anginada yüksek saptanmıştır (61, 63, 64).

Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon koroner yavaş akımın (KYA) patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığından, bazı çalışmalarda biyobelirteç olarak endokanın yararlılığı araştırılmış, KYA'lı hastalarda serum endokanın düzeylerinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Ek olarak, endokanın KYA varlığıyla bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, endokanın KYA varlığıyla ve şiddetiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (65, 66).

PTX3'ün ateroskleroz, kalp yetersizliği gibi kardiyak hastalıklarda belirteç rolünü araştıran çok sayıda araştırma bulunmaktadır. PTX3 eksikliği; artmış inflamasyon, kardiyak hasar ve ateroskleroz ile ilişkilendirilirken; aşırı ekspresyonun anjiyoplastiden sonra karotis restenozunu sınırladığı düşünülmektedir. PTX3'ün özellikle interlökin-1 beta ve TNF- α olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin üretimini

azaltmak için antiinflamatuvar bir özellik göstermesi ile ilişkili olarak kardiyovasküler koruyucu etkisi bulunduğu, kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda artmış PTX3 seviyelerinin çeşitli kardiyovasküler bozukluklarda gözlemlenen immünoinflamatuvar yanıtla ilişkili koruyucu bir fizyolojik mekanizmayı yansıttığı düşünülmektedir (67, 68). Ayrıca PTX3'ün doku onarımını desteklediği gösteren veriler bulunmaktadır (69).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ VE TÜRÜ

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan Etik Kurul onayı (E. Kurul-E-22 sayı ve 933-no'lu çalışma) alındıktan sonra; 02.12.2023- 02.05.2024 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran kronik hipoparatiroidi tanısı almış 65 yaş altı 18 yaş üstü kadın ve erkek hastalar ile, benzer yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi 'ne (BKİ) sahip gönüllü sağlıklı kişiler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız prospektif kesitsel vaka-kontrol çalışmasıdır.

Yapılan güç analizi sonucunda 0,05 hata payı ve 0,95 güç için 0,792 etki büyüklüğüne ulaşabilmek için iki gruptaki hasta sayısının en az 43 olması gerektiği hesaplandı. Çalışmaya vaka grubu olarak kronik hipoparatiroidi tanısı olan 44 hasta ve kontrol grubu olarak 41 sağlıklı gönüllü, (toplamda 85 kişi) ayrıntılı bilgilendirme yapıldıktan sonra, onamları alınarak dahil edildi.

3.2. OLGU SEÇİMİ

Çalışmaya dâhil edilmesi gereken örnek hesaplaması için G*Power 3.1.9.4 yazılımı kullanılmıştır. G*Power 3.1.9.4 yazılımı kullanılarak yapılan örneklem büyüklüğü ve güç analizinde Lv ve arkadaşlarının (PMID: 28502328) çalışması referans alınarak etki büyüklüğü 0,792 olarak hesaplandı. Kronik hipoparatiroidi tanısı olan toplam 87 hasta çalışmaya dahil edildi, ancak bu hastalardan bakılan kan tahlilleri sonucunda 13 hasta tiroid fonksiyon testi bozukluğu, 18 hasta böbrek fonksiyon testi bozukluğu, 5 hasta akut faz reaktanlarında yükseklik ve 7 hasta da eşlik eden hastalıkları (astım, koroner arter hastalığı vs.) nedeniyle çalışmamızdan çıkarıldı. Araştırmaya katılan hastalara, Helsinki Bildirgesi doğrultusunda çalışmanın amacı anlatılmış ve araştırmaya katılımları sözlü ve yazılı olarak Bilgilendirilmiş Gönüllü Onay Formu ile alınmıştır.

3.2.1. Hasta Dahil Edilme Kriterleri

1. Polikliniğimize başvurusunda kronik hipoparatiroidizm ile takipli hastalar
2. Polikliniğimize başvurusunda alınan anamnezi, klinik olarak ve kan sonuçları ile kronik hipoparatiroidizm tanısını alan hastalar
3. 18-65 yaş arası erkek veya kadın cinsiyet
4. Hastaların çalışmaya katılma isteğinin belgelenmesi

3.2.2. Çalışma Dışlama Kriterleri

1. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar (hipertansiyon, akut koroner sendrom, geçirilmiş miyokard enfarktüsü)
2. Akut enfeksiyonu bulunanlar
3. Solid ya da hematolojik malignitesi bulunanlar
4. Gebeler
5. Lohusalar
6. Hipoparatiroidi nedeni ile daha önce paratiroid nakli hikayesi olanlar
7. Bilinen aktif romatizmal hastalığı olanlar
8. Böbrek fonksiyon testi bozuk olanlar
9. Tiroid fonksiyon test sonucunda hipotiroidisi saptananlar
10. Tiroid fonksiyon test sonucunda hipertiroidisi saptananlar
11. Son 6 ay içinde çalışma protokolünde belirtilen laboratuvar verileri bulunmayan hastalar
12. Astım tanısı olanlar
13. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı olanlar
14. Kronik ürtiker tanısı olanlar
15. Covid 19'un uzun süreli yanıtı olduğu saptanan veya şüphesi olan hastalar

3.2.3. Sağlıklı Kontrol Dahil Edilme Kriterleri

1. Bilinen herhangi bir sağlık sorunu olmayan ve genel kontrol amacıyla başvuran yapılan değerlendirmede patoloji saptanmayan kişiler
2. 18-65 yaş arası erkek veya kadın cinsiyet
3. Sağlıklı kontrollerin çalışmaya katılma isteğinin belgelenmesi

3.3. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamıza kronik hipoparatiroidi tanısı olan veya tanısını yeni alan 44 birey olmak üzere dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan toplam 85 kişi dahil edildi. Çalışmamız kesitsel bir araştırma olup hastalar rutin poliklinik başvurusu sırasında gönüllü olmaları halinde çalışmaya alındı.

Hastaların demografik bilgileri sorgulanarak kayıt altına alındı. Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak fizik muayeneleri detaylı bir şekilde yapıldı. Hipoparatiroidizm hastalarının ve sağlıklı kontrol grubun şikâyetleri, hipoparatiroidi sebebi ve süresi, kullanmakta oldukları ilaç ve dozları, eşlik eden hastalıkları, sigara ve alkol bilgileri sorgulandı. Tüm bireylerin boy, ağırlık ve kan basıncı ölçümleri kayıt altına alındı.

3.3.1. Laboratuvar Ölçümleri

Her iki gruptaki bireylerden antekübital venden alınan kan örnekleri vakumlu jel ve EDTA içeren tüpler ile biyokimya laboratuvarına gönderildi. Tıbbi Biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek ve uygun koşullar altında muhafaza edildi. (Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra Eppendorf tüplere aktarılıp -80 derece buzdolabında muhafaza edilmiştir).

Serum örneği numune tüplerinin 3500 xg'de 10 dakika santrifüj edilmesi sonucu ortaya çıkarıldı. İmmünokimyasal testlerden olan TSH, sT3, sT4 Roche Cobas 6000 cihazı ile diğer biyokimya parametreleri ise Roche Cobas 8000 otoanalizör cihazında enzimatik kalotimetrik yöntem kullanılarak Roche firmasının kitleri ile çalışıldı. ESM-1 testi Cloud-Clone corp. SEK411Hu ve PTX3 testi Cloud-Clone corp. SEC463Hu ticari ELISA kitleri ile çalışıldı. Test sonuçlarından PTH, kalsiyum, fosfor, albümin, 25 hidroksi vitamin D, alkalen fosfataz (ALP), üre, kreatinin, sodyum, potasyum, CRP, sedimentasyon, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest triiodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), açlık kan glukozu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit (TG), HbA1c, serum endokan, serum PTX3 düzeyleri kayıt altına alındı.

Bakılan parametreler ve referans aralıkları aşağıda belirtilmiştir.

Laboratuvar parametreleri	Normal Aralıkları
Üre (mg/dl)	19-44
Kreatinin (mg/dl)	<1,2
Sodyum (mmol/L)	136-145
Potasyum (mmol/L)	3.5-5
Kalsiyum (mg/dL)	8.8-10.6
Fosfor (mg/dL)	2.6-4.5
Albümin (gr/L)	35-52
HDL (mg/dL)	40-85
LDL (mg/dL)	60-130
Trigliserit (mg/dL)	50-200
TSH (mIU/L)	0,4-4,2
Serbest Triiodotironin (ng/L)	2-4,4
Serbest tiroksin (ng/dL)	0,93-1,7
CRP (mg/L)	<5
Sedimentasyon (mm/h)	0-20
PTH (ng/L)	15-65
25 Hidroksi Vitamin D	30-80
ALP (U/L)	<141
Endokan (ng/mL)	<0.156
Pentraxin 3 (pg/mL)	<93.75

3.3.2. Antropometrik ve Biyoelektrik Empedans Ölçümleri

Tüm bireylerin boy (cm), kilo (kg), BKİ'leri, yağ yüzde dağılımı ve biyoelektrik empedans ölçümleri TANITA (Body Composition Analyzer TBF-300) cihazı ile değerlendirildi. Ölçüm sırasında hastalar dik pozisyonda fazla ağırlık yapan eşya, metal ürünler ve çoraplar çıkartılmış şekilde cihazın üzerine çıkarıldı.

3.3.3. Kan Basıncı Ölçümleri

Tüm bireylerin kan basıncı ölçümleri OMRON marka ölçüm cihazı ile değerlendirildi. Ölçüm sırasında hastalar oturur pozisyonda, kol kalp hizasında olacak şekilde yapıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın verileri SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences, version IBM Inc., Armonk, NY, ABD) programı ile analiz edilmiştir. Çalışmanın bulguları ortalama, ortanca, frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Normal dağılıma sahip nümerik değişkenler medyan ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Beklenen frekanslara göre Fischer kesin testi ve Yate's düzeltmesi uygulanmıştır. Normal dağılıma sahip olan ve olmayan sayısal değişkenler sırasıyla bağımsız örneklemelerde t-testi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılıma uyan ve uymayan nümerik değişkenler gruplar arasında tek-yön ANOVA veya Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmış, analiz sonucuna göre post hoc Bonferroni testi uygulanmıştır. Serum PTX3 ve endokan ile ilişkili değişkenleri belirlemek için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Serum PTX3 ve endokan arasındaki korelasyon saçılım grafiği ile gösterilmiştir. Serum PTX3 ve endokan için hipoparatiroidizmle ilişkisini öngörmede kesme değer değerlendirmek için ROC analizi yapılmıştır. %95 güven aralığı ve %5 hata payı ile istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 06.09.2023 tarihinde (E. Kurul--E-23 sayı ve 1378-no'lu çalışma) etik açıdan (Ek-1) ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu tarafından 24.10.2023 tarihinde (E-93471371-514.99-223939751 no'lu sayı) tez konusu olarak uygun bulunmuştur (Ek-2).

3.6. ETİK ÖNGÖRÜ

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamaları ile uygun olarak yürütüldü.



4. BULGULAR

Çalışma toplam 85 katılımcı ile tamamlanmıştır. Katılımcılar; hipoparatiroidi tanısı bulunan 44 hasta (vaka) ve 41 sağlıklı gönüllüden (kontrol) oluşmaktadır. Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların 37'sinde postoperatif hipoparatiroidi, 7'sinde idiyopatik hipoparatiroidi bulunmaktadır. Erkek/kadın cinsiyet oranı vaka ve kontrol gruplarında benzerdir ($p=1.000$). Yine yaş açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.376$). BKİ, Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ve kalp atım hızları da vaka ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Vaka ve kontrol grubunun demografik verileri, kan basıncı ve kalp atım hızı bulguları tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo1).

Tablo 1: Vaka ve kontrol gruplarının demografik verileri ve klinik bulguları

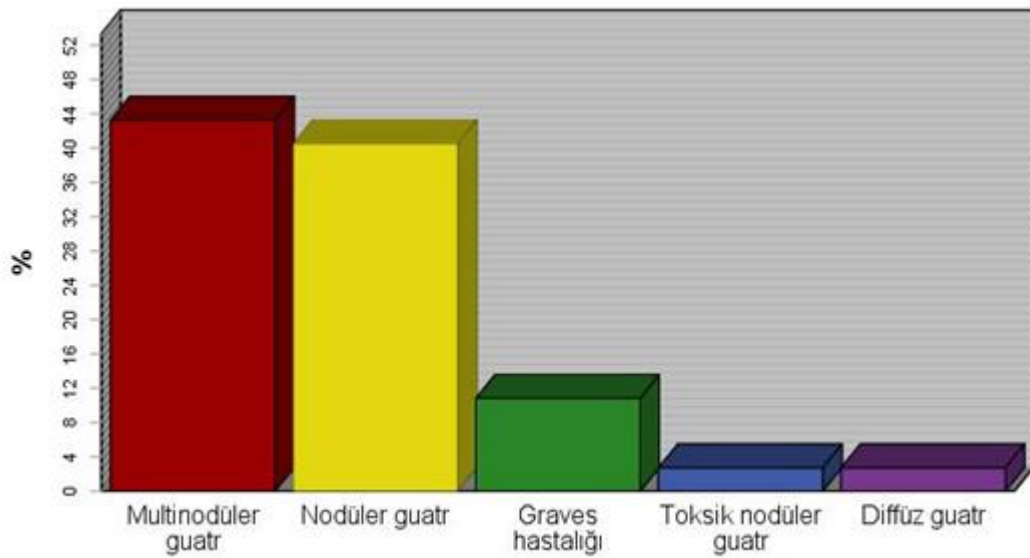
	Vaka grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=41)	p
Cinsiyet (n/%)			1.000
Kadın	38 (86.4)	36 (87.8)	
Erkek	6 (13.6)	5 (12.2)	
Yaş (yıl) (Ort. $\pm$ SS)	48.2 $\pm$ 7.6	46.9 $\pm$ 6.8	0.376
BKİ (kg/m ²) (Ort. $\pm$ SS)	29.9 $\pm$ 4.9	29.3 $\pm$ 3.8	0.402
Sigara kullanımı (n/%)	5 (11.4)	-	*
Alkol kullanımı (n/%)	2 (4.5)	-	*
Ek hastalık (n/%)			*
DM	1 (2.3)	-	
Epilepsi	1 (2.3)	-	
SKB (mmHg) (Ort. $\pm$ SS)	124.5 $\pm$ 19.1	124.6 $\pm$ 14.8	0.858
DKB (mmHg) (Ort. $\pm$ SS)	84.7 $\pm$ 11.7	78.8 $\pm$ 10.8	0.050
Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort. $\pm$ SS)	83.9 $\pm$ 11.4	81.5 $\pm$ 9.9	0.475

BKİ: Beden kitle indeksi, DKB: Diastolik kan basıncı, DM: Diabetes Mellitus, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Standart sapma

Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastalarının büyük çoğunluğu (31 hasta) nodüler guatr hastalığı nedeni ile yapılan boyun cerrahisi sonrası hipoparatiroidi tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. Katılımcılar arasında diğer sekonder hipoparatiroidi nedenleri ise; diffüz guatr, Graves hastalığı ve toksik nodüler hastalık

nedeni ile yapılan cerrahiler sonrası gelişen hipoparatiroidi olduğu saptanmıştır (Şekil 1).

Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastalarının etyoloji, operasyon tipi, operasyon sonrası geçen süre ile postoperatif ve idiyopatik hipoparatiroidi tanısı bulunan hastalarının aldıkları medikal tedaviler tablo 2 ile sunulmuştur. Kalsiyum/kolekalsiferol, kalsitriol ve antifosfat replasman dozları açısından postoperatif ve idiyopatik hipoparatiroidi tanısı bulunan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla, $p=0.800$, $p=0.389$ ve $p=0.109$).



Şekil 1: Postoperatif hipoparatiroidizmle sonuçlanan cerrahi etyolojik nedenler (%)

Tablo 2: Postoperatif ve idiyopatik hipoparatiroidi tanılı hasta gruplarının klinik verileri

Postoperatif hipoparatiroidi (n=37)	
Etiyoloji (n/%)	
Difüz guatr	1 (2.7)
Nodüler guatr	15 (40.5)
Multinodüler guatr	16 (43.2)
Graves	4 (10.8)
Toksik nodüler guatr	1 (2.7)
Operasyon tipi (n/%)	
Total tiroidektomi	30 (81.1)
Subtotal tiroidektomi	7 (18.9)
Operasyon sonrası süre (yıl) (Ort. ±SS)	15.0±6.4
Levotiroksin dozu (mcg/hafta) (Ort. ±SS)	849.3±264.0
Antifosfat (n=5) (mg/gün) (medyan, ÇAA)	1300.0 (750.0)
Kalsiyum ve kolekalsiferol (mg/IU) (n=27) (medyan, ÇAA)	1200.0 (1200.0) /800.0 (800.0)
Kalsitriol (n=34) (mcg/gün)	2.5 (3.0)
Kolekalsiferol (IU/gün) (medyan, ÇAA)	2000.0 (29250.0)
İdiyopatik hipoparatiroidi (n=7)	
Levotiroksin dozu (mcg/hafta) (n=0)	-
Antifosfat (n=1) (mg/gün)	1000.0
Kalsiyum ve kolekalsiferol (mg/IU) (n=5) (medyan, ÇAA)	1200.0 (1800.0) / 800.0 (800.0)
Kalsitriol (n=5) (mcg/gün)	4.0 (1.5)
Kolekalsiferol (IU/gün) (n=0)	-

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma

Serum fosfor düzeyi vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ($p<0.001$), düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ise vaka grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (her bir ikili karşılaştırma için de $p<0.001$). Serum “kalsiyum x fosfor” değeri ise vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0.01$). Sedimentasyon ve serum CRP düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.025$, $p>0.01$)

Serum TSH düzeyi vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.208$). Fakat vaka grubunda serum sT3 düzeyi daha düşük ($p=0.035$) ve sT4 düzeyi ise daha yüksek ($p<0.001$) bulunmuştur. Vaka grubunda

serum 25-OH D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (p<0.01). Serum PTH düzeyi ise beklenildiği üzere vaka grubunda daha düşük saptanmıştır (p<0.001).

Serum PTX3 (p=0.047) ve endokan (p<0.01) düzeyleri, vaka grubunda kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri

	Vaka grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=41)	p
	Ortalama±SS veya Medyan (ÇAA;25-75 persentil)		
Glukoz (mg/dL)	99.4±16.3	94.1±8.8	0.064
HbA1c	5.7 (0.6)	5.6±0.3	0.140
Üre (mg/dL)	27.6±7.0	26.0 (12.0)	0.912
Kreatinin (mg/dL))	0.8 (0.1)	0.7 (0.2)	0.492
Albümin (g/L)	46.0 (3.5)	46.0 (3.0)	0.763
Sodyum (mmol/L)	139.4±2.1	139.7 (2.0)	0.344
Potasyum (mmol/L)	4.4±0.3	4.5 (0.5)	0.054
Fosfor (mg/dL)	4.3 (1.0)	3.6±0.4	<0.001
Kalsiyum (mg/dl)	8.6 (1.2)	9.6 (0.5)	<0.001
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	8.3±0.8	9.2±0.3	<0.001
KalsiyumxFosfor	33.7 (6.8)	33.0 (4.2)	<0.01
HDL (mg/dL)	54.5±11.9	52.8±11.5	0.500
LDL (mg/dL)	127.7±36.0	131.6±31.2	0.538
TG (mg/dL)	125.3±56.4	112.0 (62.0)	0.654
ALP (U/L)	73.1±20.3	78.0±25.9	0.328
CRP (mg/L)	4.2 (3.5)	2.5 (2.6)	<0.01
Sedimentasyon (mm/st)	9.0 (16.0)	5.0 (10.0)	0.025
TSH (mIU/L)	1.22 (1.75)	1.73 (1.38)	0.208
sT3 (ng/L)	2.75 (0.44)	3.04 (0.59)	0.035
sT4 (ng/dL)	1.41 (0.21)	1.16±0.15	<0.001
Vitamin D (µgr/L)	26.8 (9.1)	20.0 (15.3)	<0.01
PTH (ng/L)	14.2 (13.0)	50.0 (23.2)	<0.001
PTX3 (pg/ml)	71.0 (103.3)	47.0 (64.5)	0.047
Endokan (pg/ml)	0.07 (0.02)	0.07 (0.0)	<0.01

ALP: Alkalen fosfataz, CRP: C reaktif protein, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, HbA1c: Glikolize hemoglobin, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PTH: Parathormon, PTX3: Pentraksin 3, SS: Standart sapma, sT3: Serbest triiodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TG: Trigliserid, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Postoperatif hipoparatiroidi grubunda serum endokan düzeyi ile demografik veriler ve kan basıncı arasındaki korelasyon analizi Tablo 4 ile gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet sigara, BKİ ve kan basıncı ile serum endokan düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4: Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile demografik ve bazı klinik bulgularının Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho		Yaş	Cinsiyet	Sigara	BKİ	SKB	DKB
Endokan	Rho	.038	-.255	.132	-.145	-.035	-.077
	p	.826	.133	.449	.398	.856	.687
	n	37	37	37	37	37	37

BKİ: Beden kitle indeksi, DKB: Diyastolik kan basıncı SKB: Sistolik kan basıncı

Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında serum endokan ile TSH düzeyleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon ($Rho=.341$, $p=0.042$), serum endokan ile serum PTX3 düzeyleri arasında ise güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($Rho=.697$, $p<0.001$); serum endokan düzeyi ile diğer laboratuvar parametreleri ve vitamin D tedavisi ile ilgili değişkenlerle korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Postoperatif hipoparatiroidi grubunda laboratuvar parametreleri ve D vitamin tedavisi ile serum endokan düzeyi arasındaki korelasyon analizi tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5a: Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho	Açlık kan glukozu	HbA1c	Üre	Kreatinin	Albumin	Sodyum	Potasyum	Fosfor	Düzeltilmiş Kalsiyum	Kalsiyum	CaxP	HDL	LDL	TG	
Endokan	Rho	-.175	-.125	.088	.119	.055	-.037	-.004	.256	.043	-.034	.175	-.070	-.015	.005
	p	.306	.469	.608	.489	.751	.830	.981	.133	.805	.843	.306	.684	.929	.975
	n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	33

CaxP: Kalsiyumx Fosfor, HbA1c: Glikozile hemoglobin, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

Tablo 5b: (devam) Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin ve D vitamini tedavisiyle ilgili değişkenlerin Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho	Sedimentasyon	CRP	TSH	sT3	sT4	ALP	Vitamin D	PTH (ng/L)	Serum PTX 3	Vitamin D replasman türü	25 OH vitamin D replasman dozu	1,25- OH vitamin D replasman dozu
Endokan Rho	.117	.112	.341	-.001	-.018	.043	-.013	.143	.697	.108	-.328	.021
p	.502	.515	.042*	.995	.916	.804	.938	.407	<0.001**	.530	.102	.906
n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	26	33

ALP: Alkalen fosfataz, CRP: C reaktif protein, PTH: Parathormon, PTX3: Pentraksin 3, SS: Standart sapma, sT3: Serbest triiodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların demografik ve klinik veriler ve laboratuvar parametrelerle korelasyon analizi yapıldığında, erkek cinsiyet ile serum endokan düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Rho=-.313, p=0.041) (Tablo 6).

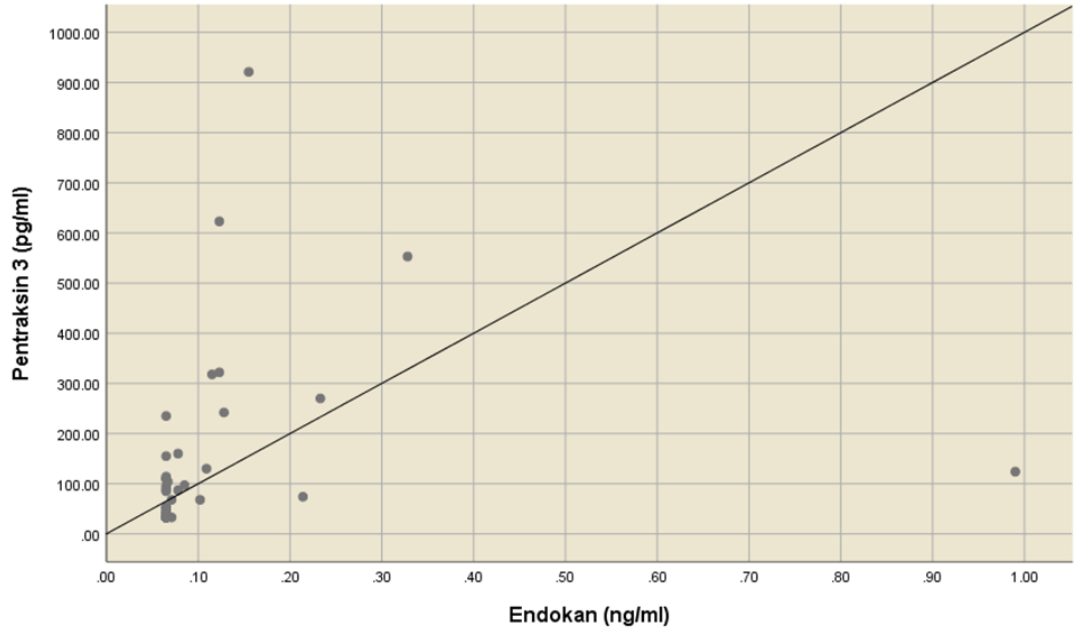
Tablo 6: Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile demografik ve bazı klinik bulguların Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho	Yaş	Cinsiyet	BKİ	SKB	DKB
Endokan Rho	.079	-.313	-.088	.028	.003
p	.614	.041*	.585	.873	.986
n	44	44	44	44	4

BKİ: Beden kitle indeksi, DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı

Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların; serum endokan ile serum PTX3 düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır (Rho=.653, p<0.001) (Şekil 2). Diğer laboratuvar parametreleri ve vitamin D tedavisi ile ilgili değişkenlerle korelasyon saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 7).

Sadece idiyopatik hipoparatiroidi hastalarında korelasyon analizi yapıldığında ise serum endokan düzeyi ile korelasyon gösteren herhangi bir demografik ve klinik değişken bulunmamıştır (p>0.05).



Şekil 2: Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum PTX3 ve endokan düzeyleri arasındaki saçılım grafiği

Tablo 7a: Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho	Açlık kan glukozu	HbA1c	Üre	Kreatinin	Albumin	Sodyum	Potasyum	Fosfor	Düzeltilmiş Kalsiyum	Kalsiyum	CaxP	HDL	LDL	TG
Endokan Rho	-.186	-.076	.110	-.007	-.012	-.069	.084	.165	.014	-.067	.095	.047	.005	.000
p	.232	.629	.484	.965	.938	.660	.591	.290	.930	.672	.543	.762	.975	.998
n	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44

CaxP: KalsiyumxFosfor, HbA1c: Glikolize hemogloblin, HDL: Yüksel dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

Tablo 7b: (devam) Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum endokan düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin ve D vitamini tedavisiyle ilgili değişkenlerin Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho	Sedimentasyon	CRP	TSH	sT3	sT4	ALP	Vitamin D	PTH (ng/L)	Serum Pentraksin3	Vitamin D replasman türü	25-OH vitamin D dozu	1,25-OH vitamin D dozu
Endokan Rho	.153	.107	.279	-.034	.011	-.043	-.055	.167	.653	.070	-.283	-.033
p	.334	.496	.070	.829	.943	.783	.728	.283	<0.001**	.659	.123	.844
n	44	44	44	44	44	44	44	44	44	42	31	39

ALP: Alkalen fosfataz, CRP: C reaktif protein, PTH:Parathormon, sT3: Serbest triiodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastalarında; yaş, cinsiyet, BKİ, SKB ve DKB değerleri ile serum PTX3 düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum PTX3 düzeyleri ile demografik ve bazı klinik bulguların Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho		Yaş	Cinsiyet	BKİ	SKB	DKB
Serum Pentraksin 3	Rho	-.233	.087	-.138	-.022	-.178
	p	.165	.609	.415	.904	.337
	n	37	37	37	37	37

BKİ: Beden kitle indeksi, DKB: Diastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı

Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hasta grubunda serum PTX3 düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır (Rho=.365, $p=0.025$). Diğer laboratuvar parametreleri ve vitamin D tedavisi ile ilgili değişkenlerle korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9a: Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum Pentraksin 3 düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho		Açlık kan glukozu	HbA1c	Üre	Kreatinin	Albümin	Sodyum	Potasyum	Fosfor	Düzeltilmiş Kalsiyum	Kalsiyum	CaxP	HDL	LDL	TG
Serum pentraksin 3	Rho	.001	-.002	.097	.187	.119	-.163	-.138	.307	-.055	-.068	.192	-.031	-.096	.006
	p	.993	.990	.569	.268	.484	.335	.414	.064	.746	.688	.256	.854	.571	.974
	n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

CaxP: Kalsiyumx Fosfor, HbA1c: Glikolize hemoglobin, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

Tablo 9b: (devam) Postoperatif hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum Pentraksin 3 düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin ve D vitamini tedavisiyle ilgili değişkenlerin Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho		Sedimentasyon	CRP	TSH	sT3	sT4	ALP	Vitamin D	PTH (ng/L)	Vitamin D replasman türü	25-OH vitamin D replasman dozu	1,25- OH vitamin D replasman dozu
Pentraksin 3	Rho	.175	.037	.365	-.142	-.270	.098	-.287	.098	.144	-.329	-.067
	p	.307	.826	.026*	.401	.106	.564	.086	.564	.396	.094	.708
	n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	34	27

ALP: Alkalen fosfataz, CRP: C reaktif protein, PTH: Parathormon, sT3: Serbest triiodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum PTX3 düzeyi ile kadın cinsiyet arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmış ($Rho=-.308$, $p=0.042$); yaş, BKİ, SKB ve DKB değerleri ile korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaları serum Pentraksin 3 düzeyleri ile demografik ve bazı klinik bulguların Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho		Yaş	Cinsiyet	BKİ	SKB	DKB
Pentraksin 3	Rho	.027	.308	-.044	.036	-.050
	p	.864	.042*	.784	.832	.769
	n	44	44	44	44	44

BKİ: Beden kitle indeksi, DKB: Diastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı

Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum PTX3 düzeyleri ile vitamin D düzeyleri arasında zayıf negatif korelasyon bulunmuştur ($Rho=-.353$, $p=0.019$). Diğer laboratuvar parametreleri ve D vitamin tedavisiyle serum PTX3 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11a: Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum Pentraksin 3 düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho	Açlık plazmaglukozu	HbA1c	Üre	Kreatinin	Albümin	Sodyum	Potasyum	Fosfor	Düzeltilmiş Kalsiyum	Kalsiyum	CaxP	HDL	LDL	TG
Pentraksin 3 Rho	-.026	.009	.007	.085	.139	-.194	.001	.276	-.108	-.109	.160	.018	-.080	.010
p	.868	.954	.965	.584	.369	.207	.996	.070	.485	.481	.299	.910	.605	.950
n	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44

CaxP: Kalsiyumx Fosfor, HbA1c: Glikolize hemoglobin, HDL: Yüksel dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

Tablo 11b: (devam) Hipoparatiroidi tanısı bulunan hastaların serum Pentraksin 3 düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinin ve D vitamini tedavisiyle ilgili değişkenlerin Spearman korelasyon analizi

Spearman Rho	Sedimentasyon	CRP	TSH	sT3	sT4	ALP	Vitamin D	PTH (ng/L)	Vitamin D replasman türü	25OH vitamin D replasman dozu	1,25 OH vitamin D replasman dozu
Pentraksin 3 Rho	.283	.107	.271	-.149	-.187	.117	-.353	.065	.066	-.317	-.162
p	.066	.489	.075	.335	.224	.451	.019*	.675	.674	.077	.318
n	43	44	44	44	44	44	44	44	40	32	40

ALP: Alkalen fosfatase, CRP: C reaktif protein, PTH: Parathormon, sT3: Serbest triiodotironin, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

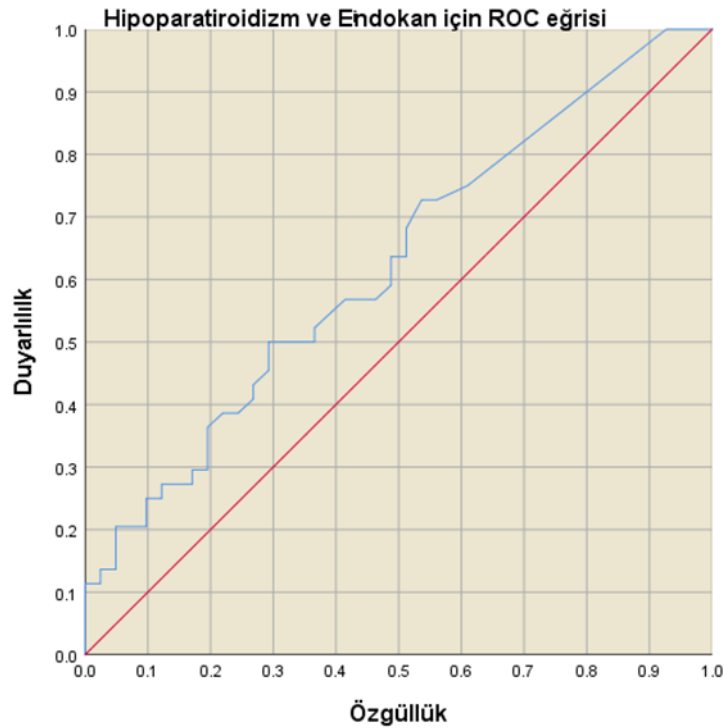
Sadece idiyopatik hipoparatiroidi tanısı bulunan hastalara bakıldığında serum PTX3 düzeyi ile yaş arasında güçlü negatif korelasyon ($Rho=-.852$, $p=0.015$), ALP düzeyi ile ise güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($Rho=.823$, $p=0.023$).

Hipoparatiroidizm öngörmede serum PTX3 düzeyi ile ROC analizinde anlamlı kesme değeri saptanmamıştır ($p=0.050$). Serum endokan düzeyinin hipoparatiroidizm öngörmede kesme değeri %70,0 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 0.223 ng/ml hesaplanmıştır. Serum endokan testi ile hipoparatiroidizm arasındaki ROC analizi sonuçları Tablo 12 ile sunulmuş ve ROC analiz grafiği şekil 3 ile gösterilmiştir.

Tablo 12: Hipoparatiroidizmi öngörmek için serum endokan düzeyi ROC analizi

Risk faktörü	EAA (%95 güven aralığında alt-üst sınır)	Cut-off	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Endokan	662 (.545-.779)	0.223	0.011	70,0	100,0

EAA: Eğrinin altındaki alan



Şekil 3: Serum endokan düzeyi ve hipoparatiroidizm tanısı için ROC analizi eğrisi

5. TARTIŞMA

Araştırmamız sonucunda; kronik hipoparatiroidizm tanısı ile takipli hastalarda; endotel hasarının ve inflamasyonun göstergesi kabul edilen, aynı zamanda olumsuz prognostik sonuçlarla ilişkilendirilen, yeni nesil biyobelirteçlerden serum endokan ve PTX3 düzeylerinin; benzer yaş, cinsiyet ve BKİ değerleri bulunan sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, hipoparatiroidizm tanısı bulunan hastalarda serum endokan ve PTX3 düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır.

Hipoparatiroidizm, PTH düzeylerinin yetersizliği veya PTH yokluğundan kaynaklanan bir endokrin hastalıktır. PTH, doğrudan kemik rezorpsiyonunu ve renal tutulumu düzenleyerek ve dolaylı olarak da renal 1,25-dihidroksi vitamin D üretimine katkı yoluyla gastrointestinal emilimi düzenleyerek, vücutta kalsiyum ve fosfor homeostazının korunmasından sorumludur. PTH seviyelerindeki azalma hipokalsemi, hiperfosfatemi ve kalsiyumun idrarla fraksiyonel atılımında artışa neden olur. Hipoparatiroidizmin 100.000 kişide 23-37 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (70). Hipoparatiroidizmin en sık nedeni, ön boyun cerrahisine bağlı cerrahi hasardır (tüm vakaların %75-78'i).

Hipoparatiroidizmin konvansiyonel tedavisi; kalsiyum takviyesi ve aktif D vitamini analoglarıdır. Tedavi hedefi, semptomatik hipokalsemiyi hafifletmek, hiperkalsiüriyi önlemek, serum kalsiyum seviyelerini referans aralığının alt yarısında veya biraz altında tutmaktır. Ek olarak, serum fosfat ve 25-hidroksi vitamin D konsantrasyonları normal referans aralığında tutulmalıdır. Geleneksel tedavi rejiminin, dalgalanan kalsiyum konsantrasyonları ve önemli böbrek komplikasyonları açısından sınırlamaları bulunmaktadır (39, 70).

Hipoparatiroidizmde hiperkalsiüri kaynaklı; nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve kronik böbrek hastalığı gelişme riski bulunmaktadır. Ayrıca, hipoparatiroidizm, belirgin şekilde azalmış kemik dönüşümü ve bozulmuş kemik mikro-mimarisine yol açar. PTH aracılı kemik rezorpsiyonunda azalma belirgin olup, dengesiz kemik

mineral yoğunluğu nedeni ile hipoparatiroidizm hastalarında artmış kırık riski mevcuttur (71).

Hipoparatiroidizmin böbrek ve kemik sağlığını etkileyen komplikasyonları iyi bilinmektedir. Ancak yakın zamanda yapılan araştırmalar hipoparatiroidizm komplikasyonlarının bununla sınırlı olmadığını göstermiştir. Hipoparatiroidizm, uzun vadede çeşitli organ sistemlerinde işlev bozukluğunu tetiklemekte ve çeşitli klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hipoparatiroidizmde sinir sistemi tutulumu; sensörimotor bozukluklar, bazal ganglion kalsifikasyonları ve nöbetlere kadar değişen semptomlara yol açabilir. Yine bu hastalarda artmış katarakt riski ve enfeksiyonlara karşı duyarlılık bulunmaktadır. Hipoparatiroidizm ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar ise geniş bir çerçevede olup, aritmilerden kardiyomiyopatiye kadar uzanabilmektedir (72).

Son klinik araştırma sonuçları paratiroid bezi bozuklukları olan hastalarda; aritmiler, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği ve kalsifik hastalık insidansının daha yüksek olduğunu göstermektedir (73).

Hipoparatiroidizmin kardiyak etkilerinin ilk planda hipokalsemi kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Hipokalsemi, QT aralığının uzamasına neden olur ve bu da hastaları potansiyel olarak yaşamı tehdit eden aritmilere yatkın hale getirebilir. Ek olarak, kronik hipokalsemi kaynaklı kardiyomiyopati nadir görülen bir diğer kardiyak komplikasyondur. Kesin mekanizma iyi belirlenmemiş olup, hipokalseminin kardiyak kontraktiletiyi azalttığı düşünülmektedir (73). Ayrıca PTH'nin kardiyak hücreler üzerinde bağımsız bir etkisi olduğu da gösterilmiştir (74). Hipoparatiroidi ile kardiyak aritmi ilişkisinin patofizyolojisini aydınlatacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hipoparatiroidi kaynaklı kardiyovasküler etkilenimde CaSR'nin önemli araçlardan biri olabileceği düşünülmektedir (75). CaSR, G-proteinlerine bağlı reseptörlerin C sınıfının bir üyesidir, böbreklerdeki kalsiyum atılımını doğrudan kontrol ederek ve paratiroid bezlerinden PTH salınımını dolaylı olarak düzenleyerek kalsiyum homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. CaSR'nin vücutta yaygın olarak eksprese edildiği ve çok sayıda ek işlevi olduğu bulunmuştur. CaSR'nin, sepsis veya

yanık sonrasında kritik hastalarda sıklıkla bulunan hipokalsemi ve düşük PTH seviyelerinden sorumlu anahtar faktör olduğu düşünülmektedir. CaSR'nin immün sistem hücrelerinde de ifade edildiği, bağışıklık yanıtını ve kemokinezi uyardığı bulunmuştur. Öte yandan, CaSR ekspresyonunun özellikle proinflamatuvar sitokinler tarafından inflamatuvar uyarı altında arttırıldığı görülmektedir (76). Son çalışmalar CaSR'nin inflamasyon, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve obezite gibi kardiyovasküler sistemle ilgili çok çeşitli hücre ve süreçleri etkilediğini göstermiştir (77, 78). Özetle hipoparatiroidi ilişkili kardiyovasküler etkilerde CaSR'nin etkisi bulunuyor ancak bu etkinin diğer etkileyici faktörlere göre ne düzeyde olduğu henüz belirsizliğini koruyor gözükmektedir.

Hipoparatiroidizm ilişkili kardiyovasküler etkilerde bir diğer rol alan antitenin inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Ancak literatürde hipoparatiroidizm ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır (9, 79, 80). Yapılan kesitsel bir vaka kontrol çalışması, hipoparatiroidizmde oksidan statüde artışı ortaya koymuştur (9). Hipoparatiroidizm ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi dolaylı inceleyen çalışmalarda ise neden sonuç ilişkisinin hiperfosfatemisi ilişkili serbest oksijen radikallerinin artması gibi alt faktörlere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (5). Aynı zamanda, bu hastalarda yaşlanmanın ve endotel düzeyindeki değişikliklerin inflamasyona etkisinin de göz önünde bulundurulması önerilmiştir (81-83). Çalışmamızda genç-orta yaş grubunda ve obezitesi bulunmayan bireylerden oluşan katılımcılarımız ile olası bu etkilenme önlenmeye çalışılmıştır. Hipoparatiroidizm tanısı bulunan bireylerin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum CRP, endokan ve PTX3 düzeylerine sahip olması hipoparatiroidizmde inflamatuvar aktivitenin arttığı fikrini desteklemektedir. Serum endokan ve PTX3 endotel hasarını göstergesidir ve yüksek düzeyleri kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada hipoparatiroidi hastalarında serum endokan ve PTX3 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durumun, endotel hasarının, inflamatuvar aktivitenin ve artmış kardiyovasküler riskin göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Vitamin D eksikliği, inflamasyonu tetiklenmesinde rol alan önemli bir antitedir (84, 85). Vitamin D replasmanı ile inflamasyonun azaldığı, antioksidan kapasitenin arttığı; CRP, interlökin 6 gibi inflamatuvar belirteçlerin serum düzeylerinde belirgin

azalma olduğu gösterilmiştir (86, 87). Çalışmamızda da saptadığımız gibi, serum vitamin D ile PTX3 düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon, vitamin D seviyesindeki düşüklüğün inflamasyonu arttırdığı görüşünü desteklemektedir. Hipoparatiroidi tedavisinde hem aktif hem de inaktif vitamin D'nin yerinin olması nedeni ile, hipoparatiroidizmi bulunan hasta grubumuzun yeterli vitamin D replasmanını aldığı, hatta vitamin D düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Dolayısı ile vitamin D eksikliğinin inflamatuvar durumu arttırıcı etkisinin nötralize olduğu görülmektedir, bu durum sonuçlarımızı daha anlamlı kılmaktadır.

Bulgularımızdaki DKB'nin hipoparatiroidizmi bulunan hastalarda daha yüksek saptanması literatür ile paralellik göstermektedir (5). Underbjerg ve arkadaşları da çalışmalarında PTH seviyesi ile DKB ve ortalama arter basıncı arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptamıştır (88). Yaşlanma ile birlikte en sık görülen hipertansiyon tipi izole sistolik kan basıncı yükselmesidir (89). Bununla beraber; hem SKB hem de DKB bağımsız olarak istenmeyen kardiyovasküler olay riskini etkilemektedir (90, 91). Kimura ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise; diabetes, hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan postmenopozal kadınlarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili tek bağımsız faktörün yüksek normal diyastolik kan basıncı (DKB) (≥ 85 mmHg) olduğunu ortaya koymuştur (92). Aslında ateroskleroz ve kalp yetersizliği çok parametrelili değışkenlerden etkilenmektedir. Örneğın, PTH dolaylı yollarla aldosteron salınımını artırır. Bir görüşe göre, paratiroidektomi sonrası düşen aldosteron seviyelerine bağılı artan kardiyovasküler hastalık riski bu mekanizma ile açıklanabilir (93). Ayrıca klinik araştırmalar paratiroid bozukluklarının erken tedavisinin kardiyovasküler yeniden şekillenmeyi tersine çevirebileceğini ve kardiyak risk faktörlerini azaltabileceğini göstermektedir (73). Hipoparatiroidi hastalarında DKB ve kardiyovasküler hastalık riski ilişkisi konusunda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç bulunduğu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayısı başlıca kısıtlılığımızdır. Bu nedenle bulgularımızın genellenebilirlik oranı düşüktür. Ayrıca kardiyovasküler patolojileri tespit etmeye yönelik analiz (ekokardiyografi, anjiyografi vb.) yapılmaması bir diğeri kısıtlılığımızdır. Kesitsel bir çalışma olması ve prospektif

olarak katılımcılarımızın izlenmemesini de bir diğer kısıtlılığımız olarak kabul etmekteyiz. Ancak; çalışmamızda çok geniş bir dışlama kriteri yelpazemiz bulunmaktaydı. İnflamatuvar belirteçler pek çok durumdan etkilenebildiği için uygun katılımcı dahil etme süreci oldukça fazla kritere göre yapıldı. Karıştırıcı faktörleri ekarte etmek için akut enfeksiyonu olanlar, yakın zamanda enfeksiyon geçirme hikayesi olanlar, >60 yaş bireyler, anti hipertansif kullananlar, ofis kan basıncı ölçümü yüksek olanlar, antihipertansif kullanmamasına rağmen kan basıncı yüksekliği kaynaklı patolojisi tespit edilenler, alkolizmi olanlar, herhangi bir kardiyovasküler semptomu olanlar, fizik muayenesinde kardiyovasküler patolojiyi işaret eden bulgu saptananlar dışlandı. Çalışmamız bu özel seçilmiş hipoparatiroidi hasta grubunda inflamasyon olduğunu göstermesi çalışmamızın üstün özelliği olup, sonuçlarımızın güvenilirliğini arttırmaktadır. Genç-orta yaş kabul edilen ve “iyi tedavi” edildiği düşünülen (düzeltilmiş kalsiyum değeri, fosfor düzeyleri istenen limitler içinde tutulan katılımcılar) popülasyonda bile gösterilen bu inflamatuvar belirteç yüksekliği, bu hastalardaki ilerde gelişebilecek komplikasyonlara işaret edebilir. Herhangi bir semptomu veya bulgusu olmayan bu hastalardaki gösterilen bu sonuçlar, hipoparatiroidinin inflamasyon kaynaklı patolojilere yatkınlık/katkı sağladığına yönelik farkındalığın artmasına sebep olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Paratiroid bezler; sadece kalsiyum -fosfor metabolizmasını sürdürmede hayati öneme sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda inflamatuvar mekanizmaları da etkilemektedirler. Kesin mekanizmalar tam olarak belirlenmemiş olsa da kalsiyum, fosfor, vitamin D ve PTH'nin kardiyovasküler sistem üzerinde doğrudan ve dolaylı etkileri olduğu açıktır. Serum endokan ve PTX3, özellikle olumsuz prognostik sonuçları predikte etme yetenekleri bakımından önemli yerleri bulunan yeni nesil biyobelirteçlerdir. Aterosklerozun en erken göstergelerinden biri olan endotel disfonksiyonu durumunda oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllükte gösteren bu biyobelirteçlerin kronik hipoparatiroidizmi bulunan hastalardaki sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek seviyeleri belki de bu hastalarda artmış olan kardiyovasküler hastalık riskini öngördürebilir. Ancak bu konuda kardiyovasküler parametre analizlerini de içine alan, daha büyük kohortların, daha uzun süreli takibinin yapıldığı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Onder CE, Kuskonmaz SM, Koc G, Firat SN, Omma T, Culha C. Evaluation of management of patients with postoperative permanent hypoparathyroidism. How close are we to the targets? *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2023; 48(1):12-18.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Tanı ve Tedavi Kılavuzu 16.baskı. 2022:155-161.
3. Gosmanova EO, Chen K, Ketteler M, Rejnmark L, Mu F, Swallow E, et al. Risk of Cardiovascular Conditions in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther*. 2021;38(8):4246-4257.
4. Saha S, Narang R, Goswami R, Pandey NN, Sharma V, Kalaivani M, et al. Coronary artery disease and its vascular associates in patients with chronic nonsurgical hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;98(4):505-515.
5. Pamuk N, Akkan T, Dağdeviren M, Koca AO, Beyan E, Ertuğrul DT, et al. Central and peripheral blood pressures and arterial stiffness increase in hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(4):374-382.
6. Tabacco G, Naciu AM, Cesareo R, Maggi D, Pedone C, Lelli D, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy as a cause of fatigue in chronic hypoparathyroidism. *Endocrine*. 2020;67(1):198-203.
7. Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Surgery*. 2020;167(1):124-128.
8. Kaul S, Ayodele O, Chen K, Cook EE, Swallow E, Rejnmark L, et al. Association of Serum Calcium and Phosphate With Incident Cardiovascular Disease in Patients With Hypoparathyroidism. *Am J Cardiol*. 2023;194:60-70.
9. Or KA, Dağdeviren M, Akkan T, Ateş İ, Neşelioğlu S, Erel Ö, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis and oxidant status in patients with hypoparathyroidism. *J Med Biochem*. 2020;39(2):231-239.
10. Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, Mantovani A, Olivari D, Novelli D, et al. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. 2019;10:823.
11. Chu Y, Teng J, Feng P, Liu H, Wang F, Li X. Pentraxin-3 in coronary artery disease: A meta-analysis. *Cytokine*. 2019;119:197-201.

12. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(3):243-249.
13. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP. Endocan: a new marker of endothelial function. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(4):462-468.
14. Bessa J, Albino-Teixeira A, Reina-Couto M, Sousa T. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. *Clin Chim Acta.* 2020;509:310-335.
15. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):73.
16. Chen J, Jiang L, Yu XH, Hu M, Zhang YK, Liu X, et al. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:798699.
17. Peissig K, Condie BG, Manley NR. Embryology of the Parathyroid Glands. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):733-742.
18. Akarsu E, 2023, Paratiroid bezler: Embriyoloji, Anatomi, Histoloji, Paratiroid Hastalıkları, Bekir Çakır, sf: 1-7, Akademisyen Yayınevi Kitabevi, Ankara.
19. Policeni BA, Smoker WR, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(2):104-14.
20. Itani M, Middleton WD. Parathyroid Imaging. *Radiol Clin North Am.* 2020;58(6):1071-1083.
21. LoPinto M, Rubio GA, Khan ZF, Vaghaiwalla TM, Farra JC, Lew JI. Location of abnormal parathyroid glands: lessons from 810 parathyroidectomies. *J Surg Res.* 2017;207:22-26.
22. Kokenge F. Die Geschichte der Nebenschilddrüsen – Ein Beitrag zur Historie der Nebenschilddrüsen, zu ihrer Anatomie, Funktion und ihren Erkrankungen [The history of the parathyroid glands - A contribution to the history of the parathyroid glands, their anatomy, function and their diseases.]. *Laryngorhinootologie.* 2022;101(8):646-651.
23. Ünlütürk U, 2023 Paratiroid Hormon ve Paratiroid Hormon İlişkili Peptid, Paratiroid Hastalıkları, Bekir Çakır, sf 9-20, Akademisyen Yayınevi Kitabevi, Ankara.
24. Leung EKY. Parathyroid hormone. *Adv Clin Chem.* 2021;101:41-93.
25. Oya Topaloğlu, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum: Kimyasal Özellikleri ve Metabolizmaları, Paratiroid Hastalıkları, Bekir Çakır, Ankara, 2023; sf 47-58.

26. Ciosek Ź, Kot K, Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, Rotter I. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue. *Biomolecules*. 2021;11(4):506.
27. Fellingner P, Beiglböck H, Semmler G, Pflieger L, Smajis S, Baumgartner C, et al. Increased GH/IGF-I Axis Activity Relates to Lower Hepatic Lipids and Phosphor Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):e989-e997.
28. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391(10116):168-178.
29. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16033.
30. Zhu CY, Sturgeon C, Yeh MW. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA*. 2020;323(12):1186-1187.
31. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):64-8.
32. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1722–36.
33. Gogas Yavuz D, 2023, Hipoparatiroidi: Etiyoloji, Klinik ve Tanıtı Gidiş, Paratiroid Hastalıkları, Bekir Çakır, sf 347-352, Akademisyen Yayınevi Kitabevi, Ankara.
34. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273-83.
35. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al.; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-20.
36. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2300-12.
37. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism--Definitions and Management. *Endocr Pract*. 2015;21(6):674-85.

38. Hamny I, Chanson P, Borson-Chazot F. New directions in the treatment of hypoparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(4):460-465.
39. Ekşi Haydardedeoğlu F, Ertörer ME, 2023, Hipoparatiroidi Tedavisi, Paratiroid Hastalıkları, Bekir Çakır, sf 365-374, Akademisyen Yayınevi Kitabevi, Ankara.
40. Yao L, Li J, Li M, Lin C, Hui X, Tamilselvan D, et al. Parathyroid Hormone Therapy for Managing Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res*. 2022;37(12):2654-2662.
41. Kim E, Ramonell KM, Mayfield N, Lindeman B. Parathyroid allotransplantation for the treatment of permanent hypoparathyroidism: A systematic review. *Am J Surg*. 2022;223(4):652-661.
42. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem*. 1996;271(34):20458-20464.
43. Béchard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem*. 2001;276(51):48341-48349.
44. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1765(1):25-37.
45. del Toro R, Prahst C, Mathivet T, Siegfried G, Kaminker JS, Larrivee B, et al. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood*. 2010;116(19):4025-4033.
46. Lee YH, Kim JS, Kim SY, Kim YG, Moon JY, Jeong KH, et al. Plasma endocan level and prognosis of immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 2016;35(3):152-159.
47. Laloglu E, Aksoy H, Aksoy Y, Ozkaya F, Akcay F. The determination of serum and urinary endocan concentrations in patients with bladder cancer. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2016;53(6):647-653.
48. Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, Petersson L, Botling J, Ameer A, et al. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res*. 2007;313(7):1285-1294.
49. Kim JH, Park MY, Kim CN, Kim KH, Kang HB, Kim KD, et al. Expression of endothelial cell-specific molecule-1 regulated by hypoxia inducible factor-1 α in human colon carcinoma: impact

- of ESM-1 on prognosis and its correlation with clinicopathological features. *Oncol Rep.* 2012;28(5):1701-1708.
50. Sun H, Zhang H, Li K, Wu H, Zhan X, Fang F, et al. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia. *J Cell Physiol.* 2019;234(2):1512-1521.
 51. Nirala BK, Perumal V, Gohil NK. Glycated serum albumin stimulates expression of endothelial cell specific molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells: Implication in diabetes mediated endothelial dysfunction. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(4):290-297.
 52. De Freitas Caires N, Gaudet A, Portier L, Tsicopoulos A, Mathieu D, Lassalle P. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2018;22(1):280.
 53. Lee W, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *J Cell Physiol.* 2014;229(5):620-630.
 54. Wang Y, Chen W, Ding S, Wang W, Wang C. Pentraxins in invertebrates and vertebrates: From structure, function and evolution to clinical applications. *Dev Comp Immunol.* 2023;149:105064.
 55. Zlibut A, Bocsan IC, Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction. *Adv Clin Chem.* 2019;91:163-179.
 56. Liu S, Qu X, Liu F, Wang C. Pentraxin 3 as a prognostic biomarker in patients with systemic inflammation or infection. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:421429.
 57. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(1):28-35.
 58. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as "acute endothelitis"--Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):170-175.
 59. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-1866.
 60. Zhao T, Kecheng Y, Zhao X, Hu X, Zhu J, Wang Y, et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(49):e13407.
 61. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology.* 2015;66(8):727-731.

62. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Karayigit O, Topcuoglu C, Kilinckaya MF, et al. Admission Endocan Level may be a Useful Predictor for In-Hospital Mortality and Coronary Severity Index in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*. 2017;68(1):46-51.
63. Qiu C, Sui J, Zhang Q, Wei P, Wang P, Fu Q. Relationship of Endothelial Cell-Specific Molecule 1 Level in Stress Hyperglycemia Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Angiology*. 2016;67(9):829-834.
64. Emet S, Elitok A, Onur I, Kocaaga M, Bilge AK, Oflaz H, et al. Endocan: a novel biomarker associated with well-developed coronary collateral circulation in patients with stable angina and chronic total occlusion. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):60-67.
65. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Topcuoglu C, Cetin M, Cicekcioglu H, et al. The Relationship Between Serum Endocan Levels With the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(5):472-477.
66. Sığircı S, Sarıkaya R, Keskin K, Yıldız SS, Pilten Güzel S, Çetinkal G, et al. Biyobelirteçler koroner yavaş akım patogenezi anlamamıza yardımcı olabilir mi? Koroner yavaş akım fenomeninde endocan ve omentin-I [Can biomarkers help us to understand the pathogenesis of coronary slow flow? Endocan and omentin-I in slow coronary flow phenomenon]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(4):251-257. Turkish.
67. Slusher AL, Huang CJ, Acevedo EO. The Potential Role of Aerobic Exercise-Induced Pentraxin 3 on Obesity-Related Inflammation and Metabolic Dysregulation. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1092738.
68. Bonacina F, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:725102.
69. Magrini E, Mantovani A, Garlanda C. The Dual Complexity of PTX3 in Health and Disease: A Balancing Act? *Trends Mol Med*. 2016;22(6):497-510.
70. Cetin E, Pedersen B, Furkan Burak M. Clinical unmet needs in hypoparathyroidism and current pipeline agents. *Endocrinol Res Pract*. Published online August 19, 2024.
71. Pal R, Bhadada SK, Mukherjee S, Banerjee M, Kumar A. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021;32(11):2145-2153.
72. Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):642-650.

73. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13(2):49-54.
74. Bansal B, Bansal M, Bajpai P, Garewal HK. Hypocalcemic cardiomyopathy-different mechanisms in adult and pediatric cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2627-2632.
75. Schreckenber R, Schlüter KD. Calcium sensing receptor expression and signalling in cardiovascular physiology and disease. *Vascul Pharmacol*. 2018; S1537-1891(17)30323-3.
76. Iamartino L, Brandi ML. The calcium-sensing receptor in inflammation: Recent updates. *Front Physiol*. 2022;13:1059369.
77. Sundararaman SS, van der Vorst EPC. Calcium-Sensing Receptor (CaSR), Its Impact on Inflammation and the Consequences on Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2478.
78. Chu H, Qin Z, Ma J, Xie Y, Shi H, Gu J, et al. Calcium-Sensing Receptor (CaSR)-Mediated Intracellular Communication in Cardiovascular Diseases. *Cells*. 2022;11(19):3075.
79. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:28-31.
80. Kaçmaz M, Atmaca M, Arslan A, Demir H, Özbay MF. Oxidative stress in patients with thyroidectomy and thyroparathyroidectomy under replacement therapy. *Endocrine*. 2015;48(1):227-32.
81. Iijima K. [Hyperphosphatemia and cardiovascular diseases : impact of vascular calcification and endothelial dysfunction]. *Clin Calcium*. 2012;22(10):1505-1513.
82. Troyano N, Nogal MD, Mora I, Diaz-Naves M, Lopez-Carrillo N, Sosa P, et al. Hyperphosphatemia induces cellular senescence in human aorta smooth muscle cells through integrin linked kinase (ILK) up-regulation. *Mech Ageing Dev*. 2015;152:43-55.
83. Nguyen TT, Quan X, Hwang KH, Xu S, Das R, Choi SK, et al. Mitochondrial oxidative stress mediates high-phosphate-induced secretory defects and apoptosis in insulin-secreting cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(11): 933-941.
84. Tao S, Yuan Q, Mao L, Chen FL, Ji F, Cui ZH. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget*. 2017;8(40):67605-67613.
85. Damiani S. A Pilot Study to Assess Kidney Functions and Toxic Dimethyl-arginines as Risk Biomarkers in Women with Low Vitamin D Levels. *J Med Biochem*. 2019;38(2):145-152.

86. Martins D, Meng YX, Tareen N, Artaza J, Lee JE, Farodolu C, et al. The Effect of Short Term Vitamin D Supplementation on the Inflammatory and Oxidative Mediators of Arterial Stiffness. *Health (Irvine Calif)*. 2014;6(12):1503-1511.
87. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-1947.
88. 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.
89. Pinto E. Blood pressure and ageing. *Postgrad Med J*. 2007;83(976):109-114.
90. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):243-251.
91. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(3):293-297.
92. Kimura M, Sekiguchi H, Shimamoto K, Kawana M, Takemura Y, Hagiwara N, et al. High-normal diastolic blood pressure as a risk factor for left ventricular diastolic dysfunction in healthy postmenopausal women. *Hypertens Res*. 2022;45(12):1891-1898.
93. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2014;63(1):20-31.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler:

Adı-Soyadı : Gönül OR
Doğum yeri ve Tarihi :
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
İletişim adresi :

E-mail :
Yabancı Dili : İngilizce

II-Eğitimi:

2020 – Halen : SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İç Hastalıkları
Kliniği
2012-2018 : Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
2008-2012 : Konya Selçuklu Anadolu Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

Tabip 2018-2020
Asistan Tabip 2020-Halen

IV-Mesleki Deneyimi:

Kulu Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim 2018 Ekim-2018 Kasım
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi- İç Hastalıkları Asistanı 2020-Halen

V- Bilimsel İlgi Alanları:

Yayınları: -

VI- Bilimsel Etkinlikleri:

Aldığı burslar -

Ödüller: -

Projeleri -

Verdiği konferans ya da seminerler -

Katıldığı paneller (panelist olarak) -

VII- Diğer Bilgiler:

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

2.İç Hastalıkları Güncelleme Toplantısı 26-27 Eylül 2022

Vakalarla Multidisipliner Tıp Buluşmaları 02-04 Haziran 2023

12. Ulusal Obezite ve Eşlik Eden Hastalıklar Kongresi 03-06 Mart 2024

26. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 8-12 Mayıs 2024

EKLER

EK-1. SBÜ ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-93471371-514.99-229970938
Konu : E.Kurul – E-23-1445- Etik Kurul Kararı

23.11.2023

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

1445 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nden “**Kronik Hipoparatiroidi Tanılı Hastalarda Serum Endokan ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması**” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle **22.11.2023** tarihinde uygun görülmüştür.

Prof. Dr. UĞUR KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: FEAA4626-5706-45FD-AF7A-9027D39CB4C4

Belge doğrulama adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>

Hacettepe Mh. Uluçanlar Cd. No:89 06230 Altındağ / ANKARA 06230
Telefon No:
e-Posta: [Internet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/](https://www.saglik.gov.tr/)
Kep Adresi:

Bilgi için: Sibel TOKU
Sağlık Teknikeri
Telefon No: 03125953189



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Hipoparatiroidi Tanılı Hastalarda Serum Endokan ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 598 36 00
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	acahetikkurul06@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Şerife Mehlika KUŞKONMAZ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Gözlemsel Çalışma	a-	☒	
	a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol.Kesitsel)	b-	☐	
	b-)Prospektif Çalışma	c-	☐	
	c-)Retrospektif Çalışma			
	FAZ 1			
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
Diğer ise belirtiniz:				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Hipoparatiroidi Tanılı Hastalarda Serum Endokan ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
DİĞER:	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1445/2023	Tarih: 22/11/2023				
	Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nden Doç. Dr. Şerife Mehlika KUŞKONMAZ, Prof. Dr. Mehmet ŞENES, Uzm. Dr. Emine Feyza YURT, Dr. İbrahim YANGIN tarafından yapılması planlanan ve Dr. Gönül OR' un Tez çalışması olan "Kronik Hipoparatiroidi Tanılı Hastalarda Serum Endokan ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Uğur KOÇER				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Uğur KOÇER	Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT	Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hülya BAŞAR	Anestezi ve Reanimasyon	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hatice ÇELİK	Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağır Yüz ve Çene Cerrahisi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Güray SOYDAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN	Radyoloji	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Yunus Emre BULUT	Halk Sağlığı Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi	SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Öğr. Grv.Dr. Seyhan DEMİR KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Hipoparatiroidi Tanılı Hastalarda Serum Endokan ve Pentraxin 3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ	Göz Hastalıkları	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Aziz Mutlu BARLAS	Genel Cerrahi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Erdal DEMİRTAŞ	Acil Tıp	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Av. Fatma Handenur HENDEK	Avukat	Ankara Barosu/Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Müh. Alperen ORHAN	Biyomedikal Mühendisi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Öğr. Mustafa Sıddık ÖZCAN	Öğretmen	Ankara Kız Anadolu İmam- Hatip Lisesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐

Etik Kurul Başkanının
İmvanı/Adı/Sovadı: Prof. Dr. Uğur KOCER

EK-2. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TEZ ONAY BELGESİ

Evrak Tarih ve Sayısı: 21.05.2024-360501



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--360501
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

21.05.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 14.05.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 86 (seksen altı) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSDLC29BY7* Pin Kodu : 51062

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Etilik/Keçiören/ANKARA

Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90

Web: <http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Unvanı: Uzman



Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanlığına
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSDLC29BY7* Pin Kodu : 51062

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon : 0 312 304 61 73 Faks : 0 312 304 61 90
Web : <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi : sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



S NO	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr. Nur KIVRAK	Ankara Şehir SUAM	'Servikal Smear Örneklerinde Ara lezyonlarda Mikronükleol ve Nükleer Tomurcuklanma Varlığının Ayrıcı Taniya Katkısı ve Yüksek Riskli HPV ile ilişkisi	Kabul edildi.
2	Dr. Hüseyin Oytun İNSAN	Ankara Şehir SUAM	Meme kanseri harici aksiller lenfadenopati ile başvuran hastaların retrospektif analizi	Kabul edildi.
3	Dr. Ayşe DORUK	GTF Otr.ve Trav AD.Bşk.lığı	Birinci Basamak Sağlık Hizmeti Sunulan Geriatrik Hastalarda Depresif Belirtiler ve Anksiyete Düzeylerinin Uyku Kalitesi ile ilişkisi	Kabul edildi.
4	Dr. Mehmet Ali PAK	Ankara Şehir SUAM	Elektronik sigara ve sigara kullanımının kolon anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi: Hayvan Deneyi Modeli	Kabul edildi.
5	Dr. Furkan ÖZKAN	GTF Kalp Damar Cerr.AD.Bşk.lığı	Robotik Kalp Cerrahisinin orta ve uzun dönem sonuçlar	Kabul edildi.
6	Dr. Gizem IŞIK	GTF Kalp Damar Cerr.AD.Bşk.lığı	Subareolar kesi ile yapılan minimal invaziv Kardiyak Cerrahi Klinik sonuçlarımız	Kabul edildi.
7	Dr. Feyza Nur GENÇ ARSLAN	Ankara Şehir SUAM	İstemli Yasal Kürtaj Yaptıran Kadınların Akut Dönemdeki Kararlarıyla İlgili Pışmanlıkları İle Öncesinde İstemli Yasal Kürtaj Yaptırmış Menopoz Dönemindeki Kadınların Geçmişteki Kararlarıyla İlgili Pışmanlıklarının Karşılaştırılması	Kabul edildi.
8	Dr. Gönül OR	Ankara SUAM	Kronik Hipoparatiroidi tanılı hastalarda serum endokan ve Pentraxin 3 düzeylerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	Kabul edildi.
9	Dr. Hasan BASRİ	Ankara Şehir SUAM	Akut Apandisit ve Perfore Akut Apandisit Hastalarında İntestinal Fatty Acide Binding Protein (IFABP), Tiyoil disülfid ve iskemi Modifiye Albumin (IMA) değerleri ile rutinde kullanılan inflamasyon markerlerinin karşılaştırılması "	Kabul edildi.
10	Dr. Fatma KARCIOĞLU	Ankara SUAM	Çocuk acil servise febril konvülsiyon nedeniyle başvuran hastaların ebeveynlerinin deneyimleri: Kalitatif Çalışma	Kabul edildi.
11	Dr. Abdullah Ömer AYDAR	GTF İç Hst AD. Bşk.lığı	Primer İmmün Yetmezlik Hastalarında Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği ve Tam Kan İntlamasyon indeksleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	Kabul edildi.
12	Dr. Beyzanur KARLIDAĞ	Ankara Şehir SUAM	Nikotin bağımlılarında Krebs von den Lungen 6 (KL-6) Düzeyi ve Solunum Fonksiyon Testlerinde Etkisi	Kabul edildi.
13	Dr. Umut İRFAN	Ankara Şehir SUAM	Meme koruyucu cerrahi uygulanan invaziv meme kanserli hastalarda cerrahi sınır pozitifliğini etkileyen faktörler	Kabul edildi.
14	Dr. Şükriye DEMİRKAYA	Ankara Şehir SUAM	Anorektal Malformasyon Nedeniyle Opere Edilen Okul Çağındaki Çocuklarda Fekal/Üriner Kontinansın, Hayat Kalitelerinin Değerlendirilmesi ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi	Kabul edildi.
15	Dr. Müge YILDIZ	Ankara Şehir SUAM	Karın Ön Duvarı Defekti ile Doğan Hastaların Değerlendirilmesi ve Uzun Dönem Takip Sonuçları '	Kabul edildi.
16	Dr. Ezgi Çisil ERDOĞAN	Ankara Şehir SUAM	Bipolar Bozukluk Manik Epizot Hastalarında Serum Oreksin-A, Oreksin-B Düzeyleri ve Oreksin-1, Oreksin-2 Reseptör Düzeylerinin Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması	Kabul edildi.
17	Dr. Şeyma YAVUZ	Ankara SUAM	HIV tanılı bireylerde tetanoz antikor düzeylerinin saptanması ve rapel doz gerekliliğinin araştırılması'	Kabul edildi.