

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. SİBEL GÜLDİKEN

PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gökçen Tuğba ÇEVİK

EDİRNE – 2015

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yetişmemde büyük pay sahibi olan, çok değerli tez yöneticim ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN'e, değerli öğretim üyelerime, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, istatistiksel analizlerdeki yardımlarından dolayı sayın Prof. Dr. Necdet SÜT'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Beni bu günlere getiren annem, babam ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen eşime teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PARATİROİD BEZİ.....	3
HİPERPARATİROİDİZM.....	8
METABOLİK SENDROM.....	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	36
SONUÇLAR.....	43
ÖZET.....	45
SUMMARY.....	47
KAYNAKLAR.....	49
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diabetes Mellitus
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
FBHH	: Ailesel Benign Hipokalsiürik Hiperkalsemi
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL	: İnterlökin
KMD	: Kemik Mineral Dansitometrisi
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NCEP-ATP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüleri
PHPT	: Primer Hiperparatiroidizm
PTH	: Parathormon
SERMs	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), diyabet ve tiroid hastalıklarından sonra üçüncü en sık görülen endokrinolojik hastalıktır. Paratiroid bezlerden otonom olarak aşırı parathormon (PTH) salgılanması sonucu gelişen hiperkalsemi, hipofosfatemi ve artmış 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol düzeyi ile karakterize durum olarak tanımlanır (1).

Hastalığın bulguları çok değişkendir. Hastalarda tekrarlayan osteoporoz, nefrolitiazis, peptik ülser, mental değişimler ve daha az sıklıkla yaygın kemik rezorpsiyonu şeklinde çeşitli bulgular görülebilir. Ancak günümüzde serum kalsiyum ölçümünün yaygın kullanımıyla birlikte hiçbir semptomu olmayan veya hiperkalsemi ve artmış PTH düzeyleri dışında hastalığa bağlı minimal bulguları olan hastalarda tanı konulmaktadır (1).

Hastalık bulguları gelişmeden hastalığın tespit edilmesi hastaların cerrahi uygulanmadan tıbbi gözetime alınmasına, bu da cerrahisiz hastalığın doğal gidişatının takibine olanak sağlamaktadır. Bu durum primer hiperparatiroidizmin artan morbidite ve mortaliteye yol açan metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler değişiklikler ile ilişkisine dikkatleri çekmiştir (1).

Primer hiperparatiroidizmde artan morbidite ve mortalite nedenleri iyi tanımlanmış değildir. Ancak glukoz metabolizması anormallikleri, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, hiperürisemi gibi iyi tanımlanmış metabolik sendrom bileşenleri ile sol ventrikül hipertrofisi, arteriyel intimal kalınlaşma gibi primer hiperparatiroidizmin iyi bilinen sonuçlarının bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (1).

Biz bu alışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından takip edilen primer hiperparatiroidizmli olgularda “National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III” (NCEP-ATP III) 2001 kriterlerine göre metabolik sendrom parametrelerini incelemeyi ve metabolik sendrom sıklığını tespit ederek, bu hastaların uzun dönem takibine ve yönetimine katkıda bulunmayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

PARATİROİD BEZİ

İnsan paratiroid dokusu ilk defa 1855 Remark tarafından gösterilmiştir. 1880 yılında İsveçli bir tıp öğrencisi olan Ivar Sandström, insan kadavralarında bu dört bezi ve onların tiroid bez ile ilişkisini betimlemiş, bu bezlere “paratiroid” adını vermiştir. Fakat paratiroidlerin tiroide ait embriyolojik kalıntılar olduğunu zannetmiştir. Fransız fizyolog Eugene Gley 1891 yılında, tiroid cerrahisi esnasında bu bezlerin çıkartıldıklarında hipokalsemi, tetani ve kasılmaya yol açtığını bildirmiş, bu bezlerin fonksiyon açısından tiroidden farklı olduğuna dikkati çekmiştir. Yine aynı yıl Von Reclinghausen, hiperparatiroidi ile ilişkili kemik hastalığının özelliklerini tanımlamıştır. 1925 yılında paratiroid bezlerden elde edilen ekstrenin deney hayvanlarına verilmesi ile kan kalsiyumunun arttığı ilk kez belirlenmiştir (2).

Embriyoloji

Paratiroid bezleri, gebeliğin 5.-14. haftalarında, 3. ve 4. brankiyal keselerden gelişir. Endodermal orjinlidir.

Üst paratiroid bezleri, lateral tiroid bezi ile beraber gelişir ve göç sırasında tiroid bezinin median lobuna doğru yer değiştirirler. Bundan dolayı üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid bezi ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisinde yerleşebilir.

Alt paratiroid bezleri timus ile beraber gelişir. Göç sırasında timus ile beraber aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yer alırlar. Alt paratiroid bezlerin bu embriyolojik inişi gerçekleşmez ise, üst paratiroid bezleri gibi boynun üst kısmında yerleşebilir. Bazen inişe devam ederek mediastinum içinde yer

alabilirler. Bu embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid bezleri çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir (3).

Anatomi

Paratiroid bezlerin ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm kadar olup, her bir bezin ağırlığı 10 mg ile 80 mg arasında değişmektedir. Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber, insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Bez varyasyonları sayısal ve lokalizasyonla ilişkili olabilir. Dördün altındaki paratiroid bez varlığında, eksik olan paratiroidin lokalize edilemediği ileri sürülmüştür (4). Paratiroid bezleri arteriyel kanlanmalarını inferiyor tiroid arterinden sağlarlar. Özellikle olarak üst paratiroidler %15 oranında süperiyor tiroid arterinden ya da %5 oranında bu iki arterin anastomozlarından kan sağlar. Venöz drenajları süperiyor, orta ve inferiyor tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülürler. Lenfatik drenajı ise, tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerine olur. Paratiroid bezleri ile ilgili klinik önemi olan bir diğer durum da nervus rekürrens ile arasındaki komşuluk ilişkisidir (5).

Histoloji

Boyundaki diğer yapılardan ince fibroz kapsülle ayrılmış olan paratiroid bezler, kan damarından oldukça zengin dokulardır. Kan damarlarının beze giriş ve çıkış bölgeleri kapsül boyunca uzanan fibroz yapıya sahip trabeküller yapı şeklindedir. Paratiroid bezinin parankimal elemanlarını; esas hücreler, oksifil hücreler ve “waterclear” hücreler oluşturur. Gerek adenom gerek hiperplazide çoğalarak lezyon oluşturan hücreler paratiroid bezin esas hücreleridir (6).

Fizyoloji

Paratiroid bezler, kalsiyum fizyolojisinin başlıca düzenleyicisi olan parathormonu üretirler. Hormon 110 aminoasit zincirinden ibaret bir polipeptid olan preprohormon halinde ribozomlarda sentez edilir. Preprohormon endoplazmik retikulum ve golgi apareyinde önce 90 aminoasitlik prohormona, sonra 84 aminoasitlik hormona parçalanır ve daha sonra hücrenin sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir. Hormon son şekliyle yaklaşık 9500 molekül ağırlığındadır. PTH molekülünün N terminal ucuna yakın 34 aminoasitlik daha küçük bileşikler izole edilmiştir. Bunlar da parathormon aktivitesinin tümüne sahiptirler. Böbrekler 84 aminoasitlik büyük moleküllü hormonu dakikalar içerisinde uzaklaştırabilirken,

küçük molekülle bileşikleri saatler içerisinde bile uzaklaştıramamaktadır. Bu nedenle, hormonal aktivitenin büyük bir bölümünden küçük moleküller sorumludur (7).

Parathormonun ölçümü: Başlıca parathormon ölçüm metodu “radioimmunassay”dır. Bugün PTH molekülünün, N-terminal, C-terminal veya mid-fragman aminoasitlerine karşı spesifik antikorların kullanıldığı 3 temel ölçüm yöntemi bulunur. Mid- veya C- fragmanlarına karşı antiserumlar biyolojik olarak inaktif mid- veya C-fragmanlarını, N- fragman antiserumu ise, biyolojik olarak aktif N- fragmanı veya PTH 1-84’ü ölçer. Dolayısıyla plazma PTH ölçümleri, kullanılan spesifik antiseruma göre farklı sonuçlar verir. Klinik durumla en yakın korelasyon gösteren, duyarlılığı en yüksek olan ve dolayısıyla klinik kullanıma en uygun olan N- terminal ölçümüdür. Ancak renal fonksiyonun normal olması şartıyla (C-fragmanın) klirensi oldukça yavaş olduğundan, C- fragmanın ölçümü de PTH salgılanmasını oldukça iyi bir şekilde göstermektedir (9).

Parathormonun etkileri: PTH’n öncelikli fonksiyonu ekstrasellüler sıvının kalsiyum konsantrasyonunu dar sınırlar içeren normal aralıkta tutmaktır. Hormon, kemik ve böbrek üzerine doğrudan ve 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol sentezi üzerinden etkileriyle barsakta dolaylı etki göstererek, serum kalsiyum konsantrasyonunu düzenler. PTH üretimi serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Bu karşılıklı etkileşimi olan sistem, ekstrasellüler sıvı kalsiyumunun düzenlenmesinde kritik homeostatik mekanizmadır. Hipokalsemiye doğru eğilim olduğunda dakikalar içinde artan PTH sekresyonu ile kemik mineralinin çözünme hızı artar, kemikten kana kalsiyum akışı hızlanır, kalsiyumun renal atılımı azalır ve barsaktan kalsiyum emilimi artarak durum hızla tersine döner. Serum kalsiyumu 10 mg/dL civarında tutulur (8). Kan kalsiyumunun hızlı kontrolü, hormonun kemik ve daha az olarak renal kalsiyum klirensi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Kararlı durumda kalsiyum dengesini ise, muhtemelen 1,25-dihidroksi-kolekalsiferolün kalsiyum emilimi üzerindeki etkileri sağlamaktadır (9).

Parathormonun kemikten kalsiyum ve fosfat absorpsiyonuna neden olan iki ayrı etkisi vardır. Bunlardan ilki dakikalar içinde ortaya çıkar ve birkaç saat boyunca giderek artar. Bu dönem, başlıca osteositler olmak üzere mevcut kemik hücrelerinin kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu artırmalarına bağlıdır. İkinci dönem ise, daha yavaş olan ve tam gelişmesi için günler hatta haftalar gerektiren, osteoblast ve osteoklastların sayısının ve kemik yeniden yapılanmasının arttığı dönemdir. PTH’n yüksek düzeylerine sürekli, günlerce maruz kalan

kemik dokuda, mineralize kemiğin osteoklast aracılığı ile rezorbsiyonu ve çeşitli kollagenaz, lizozomal enzimlerin aktivitelerinin artmasıyla da organik kemiğin hidrolizasyonu oluşur. Sonuçta, PTH'nın kemik üzerindeki etkisi sadece demineralizasyon değil, gerçek kemik rezorbsiyonudur (7).

Glomerüllerden filtre olan kalsiyumun %98-99'u reabsorbe edilir. Bu geri emilimin %90'ı proksimal tüplerde ve henle kulbunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tüplerde meydana gelir. Parathormon ise, esas olarak distal tubulusların son kısımları, toplayıcı tubulus ve toplayıcı kanalların ilk bölümüne etki ederek kalsiyum reabsorbsiyonunu artırır. Hiperparatiroidide kalsiyumun renal reabsorbsiyonu artmasına rağmen, idrar kalsiyum atılımının genellikle artmış olması filtre olan miktarın artmasındandır (9).

Parathormon artışı, proksimal tubuluslarda inorganik fosfatın geri emilimini azaltarak, hızlı şekilde fosfat atılmasına, dolayısıyla plazma fosfat düzeyinde azalmaya neden olur. Renal fonksiyonu bozuk olmayan kişilerde, bu etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu artırıcı etkisinden daha güçlüdür (9).

Parathormon, böbrekte "1 α hidroksilaz" enzim aktivitesini artırarak, 25-hidroksi-kolekalsiferolden, aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol yapımını artırır. Böylece barsaktan kalsiyum ve fosfatın emilimi artar. Parathormonun bu etkisi, aktif D vitamini oluşumuna kadar geçen süre nedeniyle, PTH verilmesinden 24 saat veya daha uzun bir periyod sonra ortaya çıkar.

Ayrıca PTH'nın karaciğer ve böbrekte glikoneojenezi arttırıcı, meme bezlerinde kalsiyum konsantrasyonunu ve izole yağ hücrelerinde lipolizisi arttırıcı etkileri de vardır.

Parathormon fazlalığı veya eksikliği durumlarında santral sinir sisteminin, periferik sinirlerin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak sapmalar görülmektedir (10).

Kalsiyum Metabolizması

Sağlıklı, 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde yaklaşık 1200 gr kalsiyum bulunur. Bunun %99'u kemik dokusunda bulunmaktadır. Geri kalanın büyük bir kısmı hücre içinde, %0,1'i de hücre dışı sıvıdadır. Kemikteki kalsiyum, hidroksi-apatit kristalleri şeklinde bulunur. Hücre içindeki serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonu, yaklaşık 20-100 nmol/L'dir. Hücre içindeki iyonize kalsiyum, ikincil mesaj fonksiyonlarında önemli bir rol oynar ve birçok enzimin işlevinde düzenleyici görev yapar. Total vücut kalsiyumunun sadece küçük bir bölümü hücre dışı sıvıda bulunmasına karşın, plazma iyonize kalsiyumunun müsküler ve

kardiyak uyarım üzerine önemli etkileri vardır. Normal koşullarda plazma kalsiyum düzeyi 8,5-10,5 mg/dL ya da 4,5-5,0 mEq/L'dir. Kalsiyumun %50'si yani 2-2,5 mEq/L'si fizyolojik olarak aktif olan, bağlı olmayan iyonize kalsiyumdur. Toplam plazma kalsiyumunun %10'unu bikarbonat, sitrat ve fosfata bağlıdır. Kalan %40'ı, kalsiyum plazma proteinlerine (albumin, globulin) bağlı olarak bulunur (7,8).

Erişkin bir erkek diyetle günde ortalama 900 mg, kadın ise ortalama 550-700 mg kalsiyum alır. Kalsiyum alımı yaştan ilerlemesi ile birlikte azalır. Günlük alım 65 yaş üstünde yukarıdaki değerlerin üçte ikisi düzeyine düşer. Diyetle alınan kalsiyumun %30-40'ı barsaklardan emilir. Oral alımın 900 mg/gün olduğu durumlarda barsaklardan emilen miktar 350 mg/gün'dür. Kalsiyum emiliminin büyük bölümü duodenum ve jejunumdan, az bir bölümü de ileum ve kolondan olur. Barsaktan emilen 350 mg'ın 150 mg'ı barsak lümenine geri salınır. Sonuçta kalsiyumun hücre dışı sıvıya ulaşan net miktarı 200 mg/gün'e eşittir. Diyetle alınan kalsiyum miktarı kısıtlandığında, gaita ve idrarla zorunlu olarak kalsiyum atılımı devam ettiğinden (idrarla atılan kalsiyum 200 mg/L'dir), negatif bir kalsiyum dengesi oluşur. Bu durum sürekli olarak diyetle 400 mg/gün altında kalsiyum alınmasıyla oluşmaktadır (7,8).

Plazma kalsiyum düzeyi; hormonların, fosfat iyonlarının ve D vitamininin kontrolü altındadır. Fosfat iyonları, plazmada kalsiyum iyonları ile belirli bir dengede bulunmaktadır. Fosfat iyonlarında artma kalsiyum iyonlarında azalmaya; fosfat iyonlarında azalma ise kalsiyum iyonlarında artmaya neden olmaktadır. Vitamin D; barsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, PTH salınımını azaltır (7,8).

Paratiroidektomi operasyonlarından sonra beklenebilecek önemli problemlerden biri de "aç kemik sendromu" dur. Paratiroidektomiden önce aşırı PTH etkisi ile kemik, kan ve idrardan aşırı kalsiyum kaybolmuştur. İdrarla bikarbonat kaybı ve buna bağlı gelişen asidoza karşı alkaloz tampon sistemleri uyarılmıştır. Paratiroidektomi ile PTH düzeyinin düşmesi ile kalsiyum kaybı azalır ve kandan kemik yönüne süratle kalsiyum akışı başlar. Bikarbonat kaybının birden durması alkaloz yönüne bir kayma getirir; sonuçta serum kalsiyumu düşer ve alkalozun uyardığı tetaniler görülebilir. Operasyona bağlı gelişen hipoparatiroidide de, hipokalsemi oluşturur. Dört paratiroid bez çıkarılmışsa hipoparatiroidi beklenen bir sonuçtur. Tek paratiroid adenomunun çıkartıldığı olgularda da, genelde birkaç gün süren geçici hipoparatiroidi gelişebilir. Hipokalsemi gelişimi genelde operasyonu takiben ilk birkaç gün içinde görülür ya da %30 vakada olduğu gibi meydana gelmez. Ancak bu durumda bile serum kalsiyumu normalin alt sınırına yaklaşır. Operasyonu takiben ilk saatlerdeki kalsiyum

düşmesi kan volümü artmasından kaynaklanmaktadır. Daha sonraki azalma ise, demineralize olmuş kemiğe hızlı faz kalsiyum akışı sonucunda oluşur. Kemik mineralizasyonu sırasında hipomagnezemi de oluşabilir. Bu da PTH'nın salgı ve etkisini bozacağından hipokalsemiye yol açabilir. Hastalar operasyon sonrası izlenmeli, hastaneden hemen çıkarılmamalı, 5-7 gün hatta gereğinde daha fazla gözlemlenmelidir. Bu hastalara kalsiyum ve kalsitriol tedavisi verilmelidir. Eğer magnezyum düzeyi düşükse tedaviye magnezyum da eklenmelidir. Hipokalsemi, hipoparatiroidi oluşmamış olgularda bile 4 hafta veya daha uzun süre devam edebilir. İzlemlerde serum Ca^{+2} , P, Mg^{+2} , alkalen fosfataz, PTH, idrar Ca^{+2} ve P düzeyi ölçülmelidir (11,12).

HİPERPARATİROİDİZM

Paratiroid bezlerden biri veya birkaçının normale göre daha fazla çalışması ile paratiroid hormonun aşırı salgılanması sonucu kalsiyum, fosfat ve kemik metabolizması üzerinde gelişen bozukluktur. Hiperparatiroidizm; primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3'e ayrılır.

Primer hiperparatiroidizm; hücre dışı sıvıdaki iyonize kalsiyum düzeyinin yükselmesine karşın PTH salınımını denetleyen negatif geri bildirim fonksiyonunun bozulduğu, kontrolsüz bir şekilde PTH salgılandığı bir grup bozukluktur.

Sekonder hiperparatiroidizm; paratiroid bezlerinin, kendisi dışında gelişen bir anomaliye karşı göstermiş olduğu adaptasyon reaksiyonu sonucu gelişir. Kronik böbrek yetersizliğinin sık görülen bir komplikasyonudur. Bunun dışında raşitizm, osteomalazi, intestinal malabsorbsiyon sendromları, fankoni sendromu ve renal tübüler asidozda da görülmektedir.

Tersiyer hiperparatiroidizm; uzun sürmüş sekonder hiperparatiroidizimden sonra hiperplaziye uğrayan paratiroid bezlerinin otonom bir biçimde fazla PTH salgılama özelliğini kazanmasıdır. Bu durumlarda gerçek bir otonom paratiroid işlevi yoktur (13).

Primer Hiperparatiroidizm

Doğal seyir, insidans ve etyoloji: Primer hiperparatiroidi, paratiroid bezlerden otonom olarak aşırı PTH salgılanması sonucunda gelişen hastalık tablosudur. Serum kalsiyum ölçümünün yaygın olarak kullanılmaya başlaması ve ölçüm yöntemlerinin hassaslaşması ile PHPT vakalarının sıklığı artmıştır. PHPT insidansı gerek erkekte gerekse kadında 50 yaşından

sonra artar. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat fazla görülür (14). Menopoz ve yağ kitlesindeki artışın bu durumda etkili olabileceği ileri sürülmektedir (15).

Primer hiperparatiroidizmin %80-85'inden tek paratiroid adenomu, %10-15'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %1'inden paratiroid karsinomu sorumludur (16).

Primer hiperparatiroidizm vakalarının çoğu sporadik olmasına rağmen, %10'u yenidoğanın ciddi hiperparatiroidisi, çene tümörlü ailesel hiperparatiroidi sendromu ve Multiple Endokrin Neoplazinin (MEN 1 ve 2A) bir komponenti olarak kalıtsal da olabilir.

Multiple Endokrin Neoplazi 1, 11. kromozomun uzun kolunda yer alan (11q13) MENİN geninde mutasyonla karakterizedir. Hastaların %95'inde PHPT görülür. Bu sendrom pankreas ve pitüiter bezde tümörlerle seyreder. MEN 2A medüller tiroid karsinomu ve feokromositoma ile karakterizedir. Bu vakaların %20'sine hafif düzeyde PHPT eşlik eder. MEN 2A'da 10. kromozomda RET protoonkogeninde mutasyon vardır. Çene tümörlü ailesel hiperparatiroidi sendromunda HRPT2 geninde germ-line mutasyon tanımlanmıştır, artmış paratiroid kanser riskiyle ilişkilidir (17).

Adenomların nedeni somatik mutasyonlardır. Mutasyonlar için birçok kromozomal alan bulunmaktadır. 1p-pter (%40 adenomda), 6q (%32 adenomda), 15q (%30 adenomda), 11q (%25-30 adenomda) saptanmıştır. Adenom gelişiminden; erken boyun ışınlaması, vitamin D fizyolojisindeki anormallikler ve uzun dönem lityum kullanımı sorumlu tutulmaktadır (17).

Primer hiperparatiroidizmin bir diğer nedeni olan hiperplazinin nedenleri bilinmemektedir. Çoğunun ailesel olmadığı saptanmıştır.

Patoloji: Adenomlar genellikle inferior paratiroid bezlerinde yerleşir. Fakat %6-10 hastada timus, tiroid, perikardiyum veya özofagus arkasında da yer alabilir. Adenomlar 0,5-5 gram ağırlığındadır. Bazen ağırlıkları 10-20 grama kadar çıkabilir. Esas hücreler, hem adenom hem de hiperplazide belirgindir. Adenom klonal, hiperplazi poliklonal proliferasyondur. Patolog hiperplazi, adenom ve normal doku ayrımını kolaylıkla yapamayabilir. Ancak boyut ve yağ dağılımı değerlendirmede yararlı olabilir.

Paratiroid karsinomu karakter olarak agresif değildir. Eğer ilk cerrahide, kapsül yırtılmadan bez tamamen çıkarılabilirse, sıklıkla uzun dönem yaşam rekürrens olmadan mümkündür. Nadiren paratiroid karsinomu agresif olup, ilk tanıda metastatik (akciğer, karaciğer, kemik) olabilir. İlk başta primer tümörün karsinom olup olmadığını anlamak güç

olabilir. Artmış mitotik indeks ve stromadaki fibröz doku karsinom göstergeleridir. Karsinom tanısı genellikle retrospektiftir. Paratiroid karsinomundan kaynaklanan hiperparatiroidi diğer nedenler ile oluşan formdan farksızdır. Ancak 14-15 mg/dL kadar yükselen kalsiyum düzeyleri, cerrahi karsinom yönünde uyarmalı ve kapsül yırtılmadan bezin tamamının çıkarılmasına dikkat edilmelidir (18).

Belirti ve bulgular: Günümüzde serum kalsiyum ölçümünün yaygın kullanımıyla primer hiperparatiroidi hastalarının yarısından çoğu asemptomatik dönemde tanı almakta ve komplikasyonlara daha az rastlanılmaktadır. Primer hiperparatiroidizm esas olarak böbrek ve iskelet sistemi ile ilgili bulgular gösterir.

İskelet sisteminin tipik bulgusu olan osteitis fibrosa cystica, günümüzde seyrek olarak görülmektedir. Kemikte, genel olarak artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu, fibrovasküler kemik iliği, artmış osteoblastik aktivite, kemiğin genel demiyelizasyonu, kabalaşmış trabeküler patern ve subperiostal rezorpsiyon görülebilir. Kemik kistleri çok sayıda olabilir ve kahverengi seröz veya mukoid sıvı içerebilir. Metakarpların, kostaların ve pelvisin santral medüller bölgesinde oluşmaya eğilimlidirler. Osteoklastom (Brown tümörü), stromal hücreler ve matrikste çok nükleuslu osteoklastların oluşturduğu görünümüdür. Çenenin trabeküler parçasında, uzun kemiklerde ve kostalarda görülür. Patolojik fraktürler, kafatasında buzlu cam görünümü, tuz-biber görünümü diğer PHPT kemik bulgularıdır. Kemik bulgularına PHPT hastalarının %5'inden azında rastlanılmaktadır (19).

Böbrekte tekrarlayan nefrolitiazis ve nefrokalsinozis gelişebilir. Genellikle renal piramid ve medulla alanı tutulur. Bozulmuş konsantrasyon yeteneği ile son dönem böbrek yetmezliği, poliüri, polidipsi ve ağrı sık görülen renal semptomlardır. Günümüzde primer hiperparatiroidide nefrolitiazis sıklığı %20'dir (19) .

Nöropsikiyatrik bulgular olarak; güçsüzlük, yorgunluk, apati, konsantrasyon zorluğu, depresyon, demans, psikoz, koma, irritabilite, hafıza kayıpları, emosyonel labilite görülebilir (20).

Nöromusküler bulgular olarak; simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, yürüyüş bozuklukları, kas atrofisi, karakteristik elektronöromiyografi bulgularının varlığı, jeneralize hiperrefleksi, dil fasikülasyonları gözlenebilir. Cerrahi sonrası bu bulgular düzelir (20).

Kardiyovasküler bulgular; hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmilerdir. Asemptomatik PHPT'de endotelial fonksiyon değişiklikleri, intravasküler gerginlikte artma, diyastolik disfonksiyon ile kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (20).

Konjonktival kalsifikasyonlar, band keratopati, peptik ülser, akut veya kronik pankreatit PHPT'nin diğer bulgu ve komplikasyonlarıdır (20).

Tanı: Anamnez ve fizik muayene primer hiperparatiroidizmin tanısını koymada yeterli olmamakla beraber, hastalıkla ilgili faydalı bilgiler verebilir. Doğru tanı laboratuvar testleri ile konur. Primer hiperparatiroidizmin tipik bulgusu, normalin üst sınırını aşan PTH düzeyi ile serum kalsiyum düzeyinin normal veya yüksek olmasıdır. PTH'nın biyolojik aktif, tam uzun formunun (1-84) "immünoradyometrik" ölçüm ile tespiti güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (normal değer 10-65 pg/mL [ng/L]). Devamlı veya aralıklı hiperkalsemi hemen her zaman tespit edilir. Hafif hiperkalsemisi olan hastalarda, arada normal kalsiyum düzeyi bulunabilir. Normokalsemik hiperparatiroidizm, böbrek yetmezliği ve D vitamini eksikliği olmaksızın normokalsemi ve yüksek PTH düzeyi ile karakterize bir durumdur. Serum fosfor düzeyi düşük veya normalin alt sınırındadır. Serum alkalen fosfataz değeri yüksek olabilir. Kemik yapımını (kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin) ve kemik yıkımını (idrarda pridinolin, deoksidridinolin ve tip I kollajen N-telopeptidi) gösteren spesifik göstergeler, aşık kemik bulgusu olmadan da yüksek bulunabilir. PTH'nın böbrek asid-baz metabolizmasına etkisi ile serum klorür düzeyinde hafif artış ve serum bikarbonat düzeyinde azalma saptanabilir. Üriner kalsiyum atılımı tanı kriterleri arasında bulunmamakla birlikte atılımının bilinmesi önemlidir. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi ayırıcı tanısı için üriner kalsiyum atılımı değerlendirilmelidir. PHPT'de D vitamini yetersizliği sıktır. Bu nedenle 25-hidroksi-kolekalsiferol düzey ölçümünün, rutin olarak istenmesi önerilir. Özellikle normokalsemik hiperparatiroidizmde 25-hidroksi-kolekalsiferol düzeyleri bilinmelidir. Glomerül filtrasyon hızı (GFR) renal osteodistrofi ayırıcı tanısında ve tedavi kararlarında önemlidir. $GFR < 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$, kronik böbrek hastalığı sınırındadır. Glomerül filtrasyon hızı ölçümü için "The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative" 24 saatlik idrar toplamak yerine antropometrik ölçümlerin (yaş, cinsiyet, ırk, kilo) kullanıldığı "Modification of Diet in Renal Disease" veya "Cockcroft-Gault" yönteminin kullanılmasını önermektedir (20).

Biyokimyasal tanıdan emin olunduktan sonra lokalizasyon yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemi olarak en yaygın olarak ultrasonografi (USG) ve paratiroid sintigrafisi kullanılmakla beraber bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) uygulanabilir. USG'nin paratiroid adenom saptanmasındaki duyarlılığı %65-85 arasında değişir (21). Paratiroid sintigrafisi olarak Tecnesyum 99-m işaretli 2-methoxyisobutyl-isonitrile

sintigrafisinin yarı ömrünün kısa olması, daha iyi görüntü kalitesi vermesi ve daha düşük radyasyon riski nedeniyle diğer kullanılan sintigrafi yöntemlerinden daha üstündür. Hiperfonksiyone paratiroid dokusunun peroperatif lokalizasyonunun saptanmasında altın standarttır. Düzlemsel ^{99m}Tc-sestamibi sintigrafiye, pozitron emisyon komputere tomografisi eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır (22).

Lokalizasyon için mediasten düşünülüyorsa MRI veya kontrastlı BT kullanılmalıdır. Kontrastlı BT'nin paratiroid adenom saptanmasında duyarlılığı %46 ile %87 arasında değişir (22).

Tedavi: Primer hiperparatiroidizmin belirgin bulgularından olan nefrolitiazis, başka nedenle açıklanamayan kreatinin klirensi düşüklüğü, hiperparatiroidik kemik hastalığı radyolojik bulguları, hiperparatiroid nöromusküler hastalık bulguları, hiperkalsemiye bağlanan semptomlar, hayatı tehdit eden hiperkalsemi ataklarından en az birinin varlığında tedavi paratiroid lezyonun cerrahi olarak çıkarılması iken, asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonlar için bazı ölçütler belirlenmiştir. 2002 Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ölçütlerine göre serum kalsiyumunun, referans aralığın üst sınırını 1 mg/dL aşması, belirgin hiperkalsiüri (>400 mg/gün), kemik dansitometrisinde herhangi bir bölgede T skoru <-2,5 SD olması, herhangi başka bir neden olmaksızın kreatinin klirensinde %30'dan daha fazla azalma ve hastanın 50 yaşından genç olması asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonları iken, 2013'de gerçekleştirilen güncellemede kreatinin klirensinin 60 mL/dk/1,73 m²'nin altında olması, 24 saatlik idrarda >400 mg/gün kalsiyum atılımı ile birlikte biyokimyasal analizlerde artmış taş riski, görüntülemelerde böbreklerde taş varlığı, BT veya MRI ile tespit edilen vertebral fraktür, cerrahi endikasyonlarına eklenmiştir (Tablo 1) (23). Cerrahi endikasyonu olmayan vakaların takibinde önceleri yılda iki kez serum kalsiyum düzeyi, yılda bir kez serum kreatinin düzeyi, üç bölge kemik mineral yoğunluğu ölçümü önerilirken, 2013'de yapılan güncellemelere göre yılda bir defa serum kalsiyumu, kreatinin düzeyi, kreatinin klirensi, yılda bir veya iki yılda bir üç alan kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile takibi gerekir (Tablo 2) (23).

Tablo 1. Asemptomatik primer hiperparatiroidi hastalarında cerrahi endikasyonlar (23)

Parametre	1990 kılavuzu	2002 kılavuzu	2008 kılavuzu	2013 kılavuzu
Düzeltilmiş serum Ca (>normalin üst sınırı)	1,0-1,6 mg/dL	1,0 mg/dL	1,0 mg/dL	1,0 mg/dL
24 saatlik idrarda Ca atılımı	>400 mg/gün	>400 mg/gün	-	A. >400mg/gün ve biyokimyasal analizlerde artmış taş riski B. Görüntülemelerde böbreklerde taş varlığı
Kreatinin Klirensi	%30 azalmış	%30 azalmış	<60 mL/dk/1,73 m ²	<60 mL/dk/1,73 m ²
KMD	Z skoru<-2 SD (belirtilmemiş bölge)	T skoru<-2,5 SD (herhangibir bölge)	T skoru<-2,5 SD (herhangibir bölge)	A. T skoru<-2,5 SD (lumbar vertebra, total kalça femur veya distal radiusta) B. Vertebral fraktür varlığı (Direkt grafi, BT, MRI...)
Yaş (yıl)	<50	<50	<50	<50

KMD: Kemik mineral dansitometrisi, **Ca:** Kalsiyum, **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **MRI:** Manyetik rezonans görüntüleme, **SD:** Standart sapma

Tablo 2. Cerrahi endikasyonu olmayan primer hiperparatiroidi vakalarının izlemi (23)

Ölçüm	1990	2002	2008	2013
Serum kalsiyumu düzeyi	Yılda 2 kez	Yılda 2 kez	Yılda 1 kez	Yılda 1 kez
24 saatlik idrar Ca atılımı	Yılda 1 kez	Önerilmiyor	Önerilmiyor	Önerilmiyor
Kreatinin klirensi	Yılda 1 kez	Önerilmiyor	Önerilmiyor	Yılda 1 kez
Serum kreatinin düzeyi	Yılda 1 kez	Yılda 1 kez	Yılda 1 kez	Yılda 1 kez
KMD	Yılda 1 kez (ön kol)	Yılda 1 kez (üç bölgede)	1-2 yılda bir (üç bölgede)	1-2 yılda bir (üç bölgede)

KMD: Kemik mineral dansitometrisi, **Ca:** Kalsiyum

Başarılı cerrah tarafından gerçekleştirilen paratiroidektomi ile hastaların %95'den fazlasında kür sağlanmaktadır. Başarılı cerrahi sonrasında ilk birkaç gün orta düzeyde, sıklıkla asemptomatik ve spesifik bir tedavi gerektirmeyen hipokalsemi görülebilir. Nadiren kalsiyum ve fosforun kemikte depolanması (aç kemik sendromu) sonucu ortaya çıkan semptomatik olgularda oral ya da intravenöz kalsiyum ve aktif D vitamini replasmanı gerektiren uzamış hipokalsemi görülebilmektedir(18).

Cerrahi tedavi endikasyonu olmayan, komorbid durumları nedeni ile cerrahi uygulanamayan, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ya da cerrahi sonrası kür sağlanamayan hastalarda medikal tedavi söz konusu olabilir. Kalsiyum alımının hiperparatiroidiye etkisi hala tartışmalıdır. Günlük 800-1000 mg kadar kalsiyum alımı önerilmektedir. D vitamini eksikliği olan hastalarda düşük doz (400-800 ünite/gün) D vitamini verilmelidir (24).

Primer hiperparatiroidizmin medikal tedavisinde östrojen replasman tedavisi, progesteron, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM), kalsitonin, bisfosfonatlar ve kalsimimetik ajanlar kullanılmaktadır (24).

Primer hiperparatiroidizmin tedavisinde kullanımı denenen bisfosfonatlardan etidronat etkisiz bulunurken, klodronat ile sadece serum kalsiyumunda geçici bir azalma elde edilmiştir. Çalışmalarda en sık kullanılan ajan olan alendronat, kemik metabolizmasını yavaşlatmak ve üriner kalsiyum atılımını azaltmak suretiyle lomber vertebralarda kemik mineral dansitesinde anlamlı artış sağlamıştır (25). PHPT'de serum kalsiyum düzeyi >15mg/dL olduğu paratiroid krizi gibi akut hiperkalsemi durumunda intravenöz bisfosfanatlar kullanılmaktadır (26).

Bisfosfonatlara benzer olarak östrojen ve SERM'ler (raloksifen), postmenopozal PHPT'li kadınlarda kemik rezorbsiyonunu azaltır ve kemik dansitesini düzeltir. Bu tedavi serum kalsiyum düzeyini minimal azaltırken (0,5 mg/dL), PTH düzeyini değiştirmez (26).

Kalsitonin osteoklast fonksiyonlarını doğrudan baskılar, renal kalsiyum atılımını artırır. Genellikle diğer uygulamalar ile kombine edilir. Kalsiyum düzeyini en fazla 2 mg/dL düşürür. Etkisine hızla tolerans gelişir. Başlıca avantajı etkisinin saatler içinde başlamasıdır. Fraktür ve metastatik kemik hastalığı olanlarda analjezik etkilidir (26).

Sinekalset, kalsiyum duyarlı reseptörün transmembran kısmıyla etkileşim gösteren ve kalsiyuma afinitesini arttıran, oral kalsimimetik bir ajandır. Sinekalset, renal yetmezliği olan hastalarda PTH sekresyonunu azaltır ve günümüzde bu endikasyon ile kullanılmaktadır. PHPT'li hastalarda sinekalsetin kalsiyum düzeylerini düşürdüğü, kemik dansitesinde anlamlı değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (27).

Multiple Endokrin Neoplazili hiperparatiroidi vakalarında medikal tedavi ile ilgili deneyimler kısıtlıdır. Literatürde oktreotid ile yapılmış birkaç çalışma mevcut olup serum kalsiyum düzeyinde ve PTH düzeyinde düşme tespit edilmiştir (28). Bu durumun oktreotidin paratiroid tümör hücrelerindeki somatostatin reseptörlerine bağlanarak oluşturduğu ileri sürülmektedir (28).

Primer Hiperparatiroidi Varyantları

Familiyal benign hipokalsiürik hiperkalsemi: Otozomal dominant geçiş ile olur. PHPT ile ayırıcı tanısı önemlidir. Familiyal benign hipokalsiürik hiperkalsemide, serum kalsiyum düzeylerinin yükselmesine rağmen PTH uygunsuz olarak normal veya hafif yükselmiştir. İdrar kalsiyum atılımı, 100 mg/gün'ün altındadır. Vakalarının çoğu asemptomatiktir. Organ komplikasyonları tespit edilmez. Paratiroid cerrahi endikasyonu yoktur. Tedavi gerektirmez (29).

Hereditör primer hiperparatiroidi: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1 vakalarının %95'inde hiperparatiroidi görülür. Bütün paratiroid bezler tutulur. Neden 11q12-13 kromozomundaki tümör süpresör gen MENIN'in fonksiyon kaybettirici mutasyonudur.

Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2A vakalarında paratiroid hastalığı geç dönemde ve daha az sıklıkta görülür (%5-20). RET protoonkogenin mutasyonuna bağlı ortaya çıkar. MEN 2B'de hiperparatiroidi görülmez (29).

Diğer hereditör sendromlar: Hereditör izole primer hiperparatiroidi; birden çok ve malign olabilen paratiroid tümörleriyle karakterizedir. Başka endokrin bez anormallikleri görülmez. MEN 1 ve MEN 2A lokuslarında sorun yoktur. Hereditör hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu; kistik paratiroid adenomu ile birlikte fibröz çene tümörleri görülebilir (29).

Lityum tedavisi: Lityumun PTH sekresyonunu baskılayacak kalsiyum eşiğini yükseltir. Bunun sonucunda hiperkalsemi, PTH yüksekliği ve hipokalsiüri gelişir. Paratiroid bezlerde hafif büyüme saptanabilir. Lityumun kesilmesi ile kalsiyum ve PTH düzeyleri birkaç ayda normale döner (29).

METABOLİK SENDROM

İlk kez 1920 yılında Kylin tarafından hipertansiyon, hiperlipidemi ve gut birlikteliği olarak bahsedilmiştir. Yaklaşık 2 dekat sonra, Vague tarafından android obezitenin, genellikle metabolik bozukluklara eşlik ettiği bildirildi. 1988’de Raeven “Sendrom X” terimini kullandı. Sonraları insülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı tanımlamalar ileri sürüldü. Günümüzde bu metabolik anormallikler topluluğu için yaygın olarak “metabolik sendrom” terimi kullanılmaktadır (30).

Tanım

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya Diabetes Mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir endokrinopatidir (31).

Sıklık

Ülkemizde 1988-1994 yılları arasında, NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı %22 olarak bildirilmiştir. Bu değer 1999-2002 yıllarında %34,5 olarak tespit edilmiştir (31). En son Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri (TEKHARF) 2012 çalışmasına göre, metabolik sendrom görülme sıklığı, 40 yaş ve üzerinde %52,9 (erkeklerde %49,6, kadınlarda %54,4) olarak saptanmış, sıklığın yaş ile arttığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada, metabolik sendrom sıklığının, son 12 yıl içerisinde her bir yıl yaşlanma başına %1,3 arttığı tespit edilmiştir (32).

Etiyoloji

Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Sendromun etiopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, fiziksel inaktivite, yüksek karbonhidratlı beslenme, sigara sendromun seyrini alevlendirmektedir (33).

İnsülin direnci: Metabolik sendromun patofizyolojisini tanımlayan en yaygın kabul gören hipotez; insülin etkisinde tam olarak anlaşılmayan bir hasara bağlı olarak gelişen insülin direncidir. İnsülin direnci postprandial hiperinsülinemi, takiben açlık hiperinsülinemisi ve sonunda hiperglisemi ile kendini gösterir.

İnsülin direncinin ana nedenlerinden biri dolaşımdaki artmış yağ asidi miktarıdır. Plazmadaki serbest yağ asitlerinin kaynağı, ön planda hormona duyarlı lipaz aracılığı ile salınan adipoz dokulardaki trigliserid depolarıdır. Yağ asitleri ayrıca dokularda trigliseritten zengin lipoproteinlerin, lipoprotein lipaz aktivitesi ile yıkımıyla da elde edilir. Adipoz dokuda lipolizin engellenmesi insülinin temel etkilerindendir. İnsülin direnci geliştiğinde artmış lipoliz daha fazla yağ asidi üretimine neden olur. Fazla yağ asitleri de sinyalizasyon mekanizmalarını bozarak insüline direnç yaratır, böylece kısır bir döngü oluşur (33).

Artmış bel çevresi: Metabolik sendrom için en yaygın olarak kullanılan bileşenlerden birisi de bel çevresidir. Ancak bel çevresi ölçümü subkutan dokudaki artışa bağlı geniş bel çevresi ile visseral yağa bağlı geniş bel çevresini güvenle ayırt ettirmez. Bu ayrım BT veya MRI ile yapılabilir. Visseral adipoz dokuda artış olduğunda, adipoz dokudan kaynaklanan serbest yağ asitleri karaciğere yönelir. Diğer yandan abdominal subkutan doku, artmış yağ lipoliz ürünlerini sistemik dolaşıma salıverir ve doğrudan karaciğer etkilerinden kurtulur. Bu durum artmış visseral yağ dokusuna sahip kişilerde neden metabolik sendrom prevalansının yüksek olduğunu açıklar (34).

Dislipidemi: Genel olarak karaciğere serbest yağ asidi akışı, artmış trigliseritten zengin çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin yapımına neden olur. Bu süreçte insülin etkisi karmaşıktır. Ancak hipertrigliseridemi insülin direnci durumunun ve dolayısıyla metabolik sendromun mükemmel bir göstergesidir.

Metabolik sendromun diğer bir ana lipoprotein bozukluğu yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolde azalmadır. Bu azalma HDL yapısı ve metabolizmasındaki değişikliklerin sonucudur. Hipertrigliseridemi varlığında, lipoprotein merkezinin azalmış kolesterol ester içeriği ve trigliseridi küçük ve yoğun yapan kolesterol ester transfer proteini aracılı değişiklikler, HDL'nin yapısını değiştirerek dolaşımdan temizlenmesini artırır.

Buna ek olarak düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) bileşiminde değişiklikler olur. Açlık serum trigliseridleri 180 mg/dL üzerinde olduğunda ortamda her zaman küçük yoğun LDL kolesterol hakimiyeti bulunmaktadır. Bunlar çöpçü makrofajlar üzerindeki reseptörlere yapışarak metabolik sendromlu hastalarda aterosklerotik riski artırır (35).

Glukoz intoleransı: İnsülin etkisindeki hasarlar, kas ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokularda azalmış glukoz alımı ve metabolizmasına, karaciğer ve böbrekte glukoz

üretiminin artmasına neden olur. Vücut bu durumu dengelemek ve öglisemiye sağlamak için insülin salınması ve klirensini değiştirir. Ancak insülin direnci nedeniyle bu kompensatuar mekanizmalar etkisiz kalır, zamanla bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve DM'ye ilerleyiş görülür (34).

Hipertansiyon: Normal fizyolojik durumlarda insülin, böbreklerden sodyum reabsorbsiyonuna yol açar. Bunun yanı sıra vazodilatatör etkiye sahiptir. Ancak insülin direnci varlığında insülinin vazodilatatör etkisi kaybolur, sadece böbrek üzerinde sodyum tutucu etkisi devam eder. İnsülin ayrıca sempatik sinir sistemi aktivitesini artırır ve bu etki insülin direnci varlığında da sürebilir. Yine insülin direnci nedeniyle gelişen fosfotidil inozitol 3-kinaz sinyal sistemindeki bozukluk endotelin-1 ve nitrik oksit üretimi arasındaki dengeyi bozarak azalmış kan akımına neden olur (36).

Proinflamatuvar sitokinler: Adipoz dokudan kaynaklanan makrofajlar lokal ve sistemik dolaşımdaki artmış interlökin (IL)-1, IL-6, IL-18, rezistin, tümör nekroz faktör α ve C reaktif proteinin kaynağıdır. Artan bu sitokinlerin parakrin ve endokrin etkileri insülin direncine katkıda bulunmaktadır (36).

Adiponektin: Adiponektin sadece adipositlerde üretilen antiinflamatuvar sitokindir. İnsülin duyarlılığını artırır ve inflamatuvar süreçteki pek çok basamağı inhibe eder. Karaciğerde glukoneojenik enzimleri ve glukoz üretim hızını baskılar, kasta glukoz transportunu artırır ve yağ asidi oksidasyonunu kuvvetlendirir. Adiponektin üretimi metabolik sendromda azalır (36).

Tanı Kriterleri

İlk olarak 1998 yılında, Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından bir konsensus oluşturularak sendrom için evrensel tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 3) ve insülin direnci ile sendromun tüm komponentleri arasındaki nedensel ilişkisinin kesin olmaması sebebiyle sendroma “metabolik sendrom” denilmesi önerilmiştir. Metabolik sendrom terimi genel olarak kabul görmekle birlikte tanı kriterleri ile ilgili tartışmalar devam etmiş, ortaya farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır (37).

Tanıda glukoz intoleransını ve insülin direncini ön plana çıkaran Dünya Sağlık Teşkilatı kriterleri daha çok bilimsel araştırmalarda kabul görürken, NCEP-ATP III kriterleri

(Tablo 4), uygulama kolaylığı nedeniyle pratik hayatta daha çok kabul görmüştür. Ancak her iki tanımlamada da farklı etnik gruplarda, özellikle obezite için koydukları sınır değerlerinden dolayı sorunlar yaşanmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), abdominal obezitenin diğer metabolik sendrom risk faktörleriyle olan ilişkisinin etnik gruplara göre farklılık göstereceğini vurgulayarak, bel çevresi sınır değerini; Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm, Asyalı erkeklerde ≥ 90 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olarak belirtmiştir. Açlık hiperglisemisinde ise sınır değer 100 mg/dL indirilmiştir (Tablo 5) (38).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü-1999 metabolik sendrom tanı kriterleri (37)

Aşağıdakilerden en az biri
• İnsülin direnci
• Bozulmuş glukoz toleransı
• Aşık Diabetes Mellitus
ve
Aşağıdakilerden en az ikisi:
• Hipertansiyon (kan basıncı $>140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alanlar)
• Dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dL veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dL, kadında <39 mg/dL, antihiperlipidemik tedavi alanlar)
• Abdominal obezite ($VKİ >30$ kg/m ² veya bel/kalça oranı erkekte $>0,90$, kadında $>0,85$)
• Mikroalbuminuri (idrar albumin atılımı >20 mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı >30 mg/gün)

VKİ: Vücut kitle indeksi, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein.

Tablo 4. National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III-2001 metabolik sendrom tanı kriterleri (39)

Aşağıdakilerden en az üçü:
• Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
• Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL veya antihiperlipidemik tedavi alanlar)
• Düşük HDL kolesterol (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL)
• Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif ilaç alanlar)
• Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL veya diyabete yönelik tedavi alanlar ya da tanı konmuş Tip 2 DM)

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, **DM:** Diabetes Mellitus.

Tablo 5. International Diabetes Foundation-2005 metabolik sendrom tanı kriterleri (38)

• Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)
ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

- Trigliserid ≥ 150 mg/dL veya antihiperlipidemik tedavi alanlar
- HDL kolesterol: erkekte <40 mg/dL, kadında <50 mg/dL
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya veya antihipertansif ilaç alanlar
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL veya Tip 2 DM

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein. **DM:** Diabetes Mellitus.

Semptom ve bulgular

Metabolik sendrom tipik semptomlarla birlikte değildir. Fizik muayenede bel çevresi geniş, kan basıncı yüksek tespit edilen kişilerde metabolik sendromla ilişkili diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ile tespit edilir. Daha az sıklıkla muayenede lipoatrofi ve akantozis nigricans bulunabilir. Bu fizik muayene bulguları ciddi insülin direnci ile ilişkili olduğundan metabolik sendromun diğer özellikleri değerlendirilmelidir (36).

Tedavi

Metabolik sendrom tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin hayat tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak için ilaç tedavisinin başlanmasıdır.

Obezite: Obezite metabolik sendromun arkasındaki itici güçtür. Bu nedenle kilo verme bu bozukluğa birincil yaklaşımdır. %5-10'luk kilo kaybı bile metabolik sendromun tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir. Kilo kaybı önerileri içinde kalori kısıtlaması, artmış fiziksel aktivite ve davranış modifikasyonu kombinasyonu yer alır. Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa iştah baskılayıcı ve emilim inhibitörleri kullanılabilir. BMI >40 kg/m² veya BMI >35 kg/m² ile komorbiditeleri olan olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. Başarılı kilo vermeden sonra da yeniden kilo alımının engellenmesi için, uzun süreli davranış değişikliğinin önemi vurgulanmalıdır. Bazı veriler kalori kısıtlamaya egzersizin eklenmesi ile visseral depodan daha fazla kayıp olacağını göstermektedir (39).

Dislipidemi: Açlık trigliserid düzeyi <150 mg/dL önerilmektedir. Genel olarak açlık trigliseridlerinin kilo vermeye yanıtı eş orandadır. Açlık trigliseridini düşürebilmek için >10 kilo verilmelidir. Fibratlar (fenofibrat, gemfibrozil) açlık hipertrigliseridemisinin farmakolojik tedavisinde etkilidir ve trigliserid düzeylerinde %35-50 azalmaya yol açarlar. Statin, yüksek

doz omega-3, nikotinic asit de trigliseridleri düşürür. Ancak ilaç seçiminde metabolik sendrom ve diyabetli hastalarda nikotinic asitin açlık glukozunu yükseltebileceği, fibrat ve statinlerin birlikte kullanımlarında miyopati olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Yapılan çalışmalarda fibratların, trigliseridi azaltması ile kardiovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilememiştir (34).

Yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini artırmanın temel yolu kilo kaybıdır. Nikotinic asit öngörülebilir HDL kolesterol arttırıcı etkileri olan tek ilaçtır. Statin, fibrat ve safra asitlerinin %5-10 gibi ılımlı arttırıcı etkileri vardır. Metabolik sendromlu hastalarda HDL kolesterolü yükseltmenin, kardiyovasküler olaylara LDL kolesterolün düşürülmesinden bağımsız biçimde faydalı olduğunu gösteren kanıt azdır (34).

Metabolik sendrom ve diyabeti olanlarda LDL kolesterol <100 mg/dL'ye indirilmeli, kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda daha da düşük değerler hedeflenmelidir. Metabolik sendromu olup diyabeti olmayanlarda, Framingham 10 yıllık kardiyovasküler risk skoru %20'yi aşıyorsa LDL kolesterol hedefi <100mg/dL alınmalıdır. 10 yıllık risk <%10 ise, LDL kolesterol hedefi <130 mg/dL'dir. LDL kolesterol hedeflerine ulaşmak için öncelikle kolesterolden fakir diyet uygulanmalıdır. Eğer diyetle LDL kolesterol hedefi sağlanamıyorsa farmakolojik müdahale gereklidir. LDL kolesterolde %20-60 azalma sağlayan statinler genellikle tıbbi müdahalede ilk tercih edilen ilaçlardır. İkinci sırada kolesterol emilim inhibitörü olan ezetimib tercih edilmektedir. Ezetimib LDL kolesterolü %15-20 azaltır. Safra sekestranları kolestiramin ve kolestipol ezetimibden daha etkilidirler ancak genellikle trigliseridleri arttırdıklarından metabolik sendromda dikkatle kullanılmalıdırlar. Nikotinic asit ılımlı bir LDL kolesterol azaltıcı ilaçtır (<%20). Fibratlar hem LDL kolesterol hem de nontrigliseridler yüksekse kullanılır. Fenofibrat bu grupta gemfibrozilden daha etkilidir (39).

Kan basıncı: Düzenli fizik aktivite ve tuz kısıtlanması kan basıncı kontrolünü sağlamada, kardiyovasküler fonksiyonları düzenlemede temel yaklaşımdır. İnsülin duyarlılığını arttırmaları, Tip 2 DM gelişimini önlemeleri ve bunun yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda ilk tercih anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleridir. Diğer antihipertansiflerden kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. Ancak tiyazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL kolesterol düşüklüğüne yol açmaları tedavide gözönünde bulundurulmalıdır (34).

Bozulmuş açlık glikozu: Metabolik sendrom ve Tip 2 DM hastalarda agresif glisemik kontrol açlık trigliseridlerini ve HDL kolesterolü olumlu yönde etkiler. DM tanısı olmayan bozulmuş açlık glikozlu hastalarda kilo verme, diyetle yağ kısıtlama, artmış fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri Tip 2 diyabet insidansını azaltır. Metforminin de diyabet insidansını azalttığı gösterilmiş ancak etkisi yaşam tarzı değişikliklerinden daha azdır (39).

İnsülin direnci: Biguanidler ve tiazolidindionelar karaciğerde insülinin etkisini artırır ve endojen glikoz üretimini baskırlar. Ayrıca tiazolidindionelar kas ve adipoz dokuda insülin aracılı glikoz alımını artırır (40).

Metabolik Sendromla İlişkili Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalık: Metabolik sendromlu hastalarda yeni başlangıçlı kardiyovasküler hastalık görel riski diyabet yokluğunda 1,5 ila 3 kat arasında değişmektedir. “Framingham Offspring” çalışmasında (41), orta yaşlı erkek ve kadınların 8 yıllık gözleminde, metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimi için popülasyona atfedilen risk, erkeklerde %34, kadınlarda %16 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hem metabolik sendrom hem de diyabeti olanlarda, tek başına diyabeti olanlara göre daha yüksek inme riski olduğu gösterilmiştir (41). Metabolik sendromlu hastalar aynı zamanda periferik arter hastalığı riski altındadır.

Tip 2 Diabetes Mellitus: Genel olarak metabolik sendromlu hastalarda, Tip 2 diyabet riski 3 ila 5 kat artmıştır. Framingham Offspring çalışmasında, 8 yıllık orta yaşlı kadın ve erkek takibinde, Tip 2 diyabet gelişimi popülasyona ithaf edilen risk erkeklerde %62, kadınlarda %47’dir (41).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NASH): Yağlı karaciğer nispeten sıktır. Ancak NASH hem trigliserid birikimine hem de inflamasyonun varlığına bağlıdır. Obezite ve metabolik sendrom prevalansı artıkça NASH, son dönem karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinomun daha sık nedenlerinden biri olacaktır (38).

Polikistik over sendromu: Polikistik over sendromu yüksek derecede metabolik sendromla ilişkilidir. Metabolik sendromu olan kadınlarda prevalansı %40 ila %50

arasındadır. Polikistik over sendromlu kadınlar, bu hastalığı olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla metabolik sendrom riskine sahiptir (38).

Obstrüktif uyku apne sendromu: Obstrüktif uyku apne sendromu sıklıkla obezite, hipertansiyon, artmış dolaşan sitokinler, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci ile birlikte bulunur. Bu birlikteliklerle metabolik sendromun sık beraber bulunması şaşırtıcı değildir. Ayrıca insülin direncinin biyobelirteçleri, obstrüktif uyku apneli hastalarla, ağırlığına göre eşleştirilmiş kontroller arasında karşılaştırıldığında insülin direnci, obstrüktif uyku apneli hastalarda daha sık bulunmuştur (38).

Primer hiperparatiroidizm: Günümüzde serum kalsiyum düzeyi ölçümünün rutin tetkikler içinde yer alması ile primer hiperparatiroidi tanısı, çoğunlukla primer hiperparatiroidinin kemik ve böbrekte geliştirdiği komplikasyonlar ortaya çıkmadan konulmaktadır. Bu durum primer hiperparatiroidi hastalarının cerrahi yapılmadan takip edilebilmesine olanak sağlamıştır. Takip sürecinde ilk fark edilen artan kardiyovasküler morbidite ve mortalite olmuştur. Bu durumun nedenleri tam açıklanamamakla birlikte, başta insülin direnci olmak üzere glukoz metabolizması anormallikleri, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, hiperürisemi gibi iyi tanımlanmış metabolik sendrom bileşenlerinin etken olabileceği düşünülmüş (1) ve paratiroidektomi sonrası insülin direnci ve buna bağlı bulguların tamamen düzeldiği görüldüğü (42) üzerine bu yöndeki çalışmalar artarak, primer hiperparatiroidinin cerrahi endikasyonları ve cerrahi yapılmaksızın hasta izlemi gözden geçirilmeye başlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından takip edilen, primer hiperparatiroidizm olarak tanımlanan 78 hastada “National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III” 2001 metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığının tespitinin yapıldığı kesitsel bir incelemedir. Araştırmamız için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ndan 27/03/2013 tarih ve 07/01 nolu karar ile izin alındı (Ek 1). Bilgilendirilmiş onam formu Ek 2’de sunulmuştur.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından değerlendirilip, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm ekarte edilerek primer hiperparatiroidizm olarak tanımlanan, 18 yaşını doldurmuş, gebe olmayan, böbrek ve karaciğer yetmezliği ve diğer sistemik hastalıkları olmayan 98 hasta ve verileri değerlendirildi. Bu hastalardan 14’ü dış merkezde primer hiperparatiroidi tanısı alıp, paratiroidektomi uygulandıktan sonra tarafımıza takip süreci için başvurduğu ve operasyon öncesine ait metabolik sendrom kriter verilerine ulaşamadığı için, 6 kişi de kayıt öncesi Diabetes Mellitus tanısı olmaksızın, son 3 ayda glukoz metabolizmasına etki ettiği bilinen ilaç kullanımı mevcut olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza kabul edilme kriterlerini taşıyan 78 primer hiperparatiroidi hastası dahil edildi.

Primer hiperparatiroidizm tanısı, artmış PTH düzeyleri olan kişilerde kronik böbrek yetmezliği, osteomalazi, malabsorbsiyon, psödohipoparatiroidizm gibi sekonder ve uzun sürmüş sekonder hiperparatiroidizme bağlı tersiyer hiperparatiroidinin ekartasyonu ile kondu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik takip dosyaları incelenerek boy (ayakta, düz zeminde, stadiometre ile ölçülen), kilo (aç karna, ince kıyafetlerle ölçülen), bel çevreleri (ayakta, ince kıyafetlerle, ekspiryum ortasında, en alt kot ile spina iliaca anterior süperior ortasından ölçülen), diyastolik, sistolik tansiyonlar (son bir saat içinde kafein ve tütün kullanımı olmaksızın, 5 dakika dinlendirilip, dik pozisyonda her iki koldan yapılan ölçümde yüksek olan değer kayıt edilen) değerleri kayıt edildi. Hastaların vücut kitle indeksi: kilogram cinsinden vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplandı. Hastaların kullandığı tedaviler (antihipertansif, antihiperlipidemik, antidiyabetikler ...) incelendi. Açlık kan şekeri, açlık lipid profili (HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid), düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi, PTH düzeyi, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, kreatinin klirensi dosya verilerinden kayıtları.

Yine hastaların dosya verilerinden hiperparatiroidizme bağlı olarak gelişen kemik patolojileri (osteoporoz, el falankslarında subperiostal rezorpsiyon, kafatasında tuz-biber manzarası, kemik kistleri gibi), üriner sisteme ait patolojileri (nefrolitiazis, ürolitiazis, nefrokalsinozis gibi) kayıt edildi.

Hastalarda Diabetes Mellitus tanısı varlığı Amerikan Diyabet Birliği kriterlerine (43) göre, hipertansiyon tanısı varlığı ise Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine (44) göre belirlendi.

Koroner arter hastalığı, konjestif kalp hastalığı, periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalık öyküsü kayıtlardan ve hastaların tekrar sorgulanması ile değerlendirildi.

Mevcut primer hiperparatiroidizm tanılı 78 hastamız, taş hastalığı, hiperparatiroidik kemik hastalığı, hayati tehdit eden hiperkalsemi, hiperkalsemiye bağlı bulantı-kusma, hiperparatiroidik nöromusküler hastalık bulguları açısından değerlendirilerek; mevcut bulgular görülen hastalar semptomatik, görülmeyenler asemptomatik primer hiperparatiroidizm olarak değerlendirildi.

Yine aynı hasta grubunda NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerine göre (39);

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL veya antihiperlipidemik tedavi alanlar)
- Düşük HDL kolesterol (erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif ilaç alanlar)

- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL veya diyabete yönelik tedavi alanlar ya da tanı konmuş Tip 2 DM) değerlendirilerek, herhangi u veya daha fazlasını taşıyan hastalar metabolik sendrom olarak tanımlandı. Hastalara ait veriler Ek 3’de sunulmuştur.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel değerlendirme, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı’na ait SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, ortanca, standart sapma, standart hata) yanısıra, nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Nitel olarak belirtilen bağımlı değişkenimizle, bağımsız değişkenlerimiz arasındaki ilişki backward stepwise lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından ocak 2005 ile aralık 2014 tarihleri arasında takip edilen toplam 78 primer hiperparatiroidi hastası üzerinde yapılan kesitsel çalışmada; hastaların 62'si (%79,5) kadın, 16'sı (%20,5) erkek, K/E: 3,875, yaş ortalamaları $55,3 \pm 12,6$ (minimum: 27, maksimum: 78) olarak saptandı. Cinsiyete göre yaş dağılım aralıkları incelendiğinde, primer hiperparatiroidinin kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu ve özellikle 30-50 yaş arası dönemlerde kadınlardaki sıklığın daha belirgin olduğunu tespit ettik ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Primer hiperparatiroidili hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı

Yaş aralığı (yıl)	KADIN Sayı (%)	ERKEK Sayı (%)
20-30	1 (%1,60)	1 (%6,25)
30-40	8 (%13,00)	1 (%6,25)
40-50	13 (%21,00)	2 (%12,50)
50-60	19 (%30,60)	6 (%37,50)
60-70	14 (%22,60)	4 (%25,00)
>70	7 (%11,30)	2 (%12,50)
Toplam Sayı (%)	62 (%100)	16 (%100)

Çalışmaya dahil edilen hastaların antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 7’ de sunulmuştur.

Tablo 7. Çalışmamıza dahil edilen primer hiperparatiroidi hastalarının antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri

DEĞİŞKEN	VERİ
VKİ Kadın/ Erkek (kg/m ²)	29,6±3,7 / 28,7±4,4
Bel çevresi Kadın/Erkek (cm)	96,3±8,9 / 100,1±10,5
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132,9±18,3
Diastolik kan basıncı (mmHg)	82,2±10,1
Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi (mg/dL)	10,6±0,9
PTH (pg/mL)	215,2±241,9
Serum kreatinin (mg/dL)	0,7±0,1
24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (mL/dakika /1.73 m ²)	110,5±19,2
24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı (mg/gün)	271,5±145,8
Açlık kan şekeri (mg/dL)	101,4±17,1
HDL kolesterol (mg/dL)	49,6±10,3
LDL kolesterol (mg/dL)	120,0±26,5
Trigliserid (mg/dL)	112,4±54,7
Hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığı (Sayı, %)	20 (%25,6)
Üriner sisteme ait taş hastalığı (Sayı, %)	26 (%33,3)
Hipertansiyon (Sayı, %)	37 (%47,4)
Diabetes Mellitus (Sayı, %)	8 (%10,3)
Kardiyovasküler hastalık (Sayı, %)	6 (%7,7)
Asemptomatik /septomatik vaka (Sayı, %)	20/58 (%25,6 / %74,4)

VKİ: Vücut kitle indeksi, **PTH:** Parathormon, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein. Nitel veriler sayı ve yüzde, nicel veriler ortalama± standart sapma olarak ifade edildi.

Çalışma grubumuzdaki hastalar, metabolik sendrom tanı kriterlerine göre değerlendirildi. Tespit edilen anormallik sayısı ve oranları Tablo 8’de sunulmaktadır.

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen primer hiperparatiroidi hastalarının anormal metabolik sendrom kriter sayılarına göre dağılımları

Anormal metabolik sendrom kriter sayısı	KİŞİ SAYISI	SIKLIK
0	9	%11,5
1	24	%30,8
2	13	%16,7
3	23	%29,5
4	7	%9,0
5	2	%2,5
Toplam	78	%100

Çalışmamıza dahil edilerek, metabolik sendrom tespit edilen 32 primer hiperparatiroidizm hastasının, taşıdığı metabolik anormallikler tek tek ele alındığında; tüm hastalarda (%100,0) artmış bel çevresi, 28’inde (%87,5) yüksek kan basıncı, 25’inde (%78,1) düşük HDL kolesterol düzeyi, 12’sinde (%37,5) hipertrigliseridemi, 10’nunda (%31,5) yüksek açlık kan şekeri düzeyi tespit edildi.

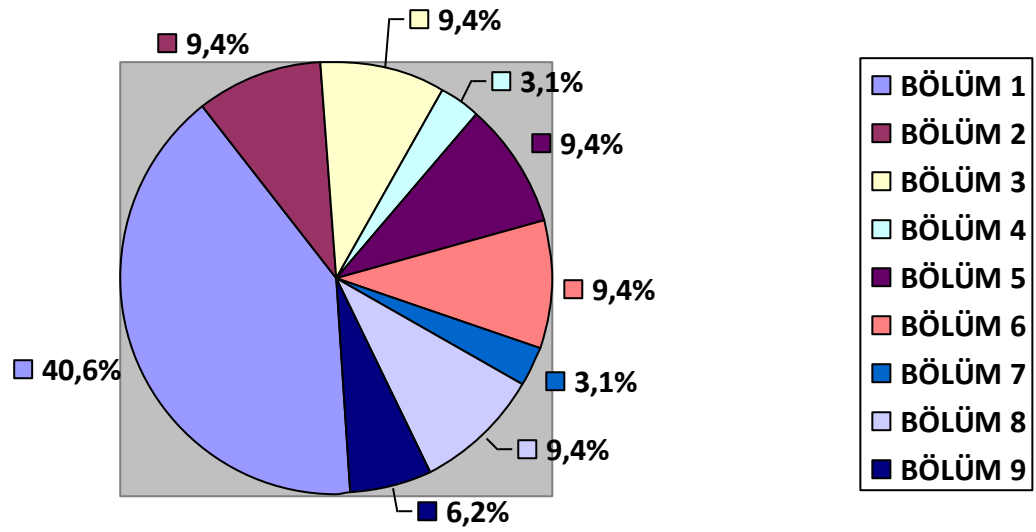
Aynı parametreler metabolik sendrom tespit edilmeyen, 46 primer hiperparatiroidi hastasında incelendiğinde 23’ünde (%50,0) artmış bel çevresi, 12’sinde (%26,0) yüksek kan basıncı, 8’inde (%17,3) düşük HDL kolesterol düzeyi, 2’sinde (%4,3) yüksek açlık kan şekeri tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Primer hiperparatiroidizmli hastalarda “National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III” metabolik sendrom kriterlerine göre tespit edilen sendrom anormalliklerin sıklığı

Metabolik sendrom anormalliği	Tüm hastalar Sayı (%)	MetS + Sayı (%)	MetS – Sayı(%)
Artmış bel çevresi	55 (%70,5)	32 (%100,0)	23 (%50,0)
Hipertrigliseridemi	12 (%15,3)	12 (%37,5)	0
Düşük HDL kolesterol	33 (%42,3)	25 (%78,1)	8 (%17,3)
Yüksek kan basıncı	40 (%51,2)	28 (%87,5)	12 (%26,0)
Yüksek açlık kan şekeri	12 (%15,3)	10 (%31,5)	2 (%4,3)

MetS: Metabolik sendrom, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein.

Metabolik sendrom tespit edilen primer hiperparatiroidi hastalarının taşıdığı metabolik anormallik kombinasyonları incelendiğinde (Şekil 1); en sık artmış bel çevresi, düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı olduğu tespit edildi. Bu üç metabolik anormalliğin birlikte bulunduğu hasta sayısı; üç anormalliğe sahip gruplardan 13 kişi, dört anormalliğe sahip gruplardan 6 kişi ve beş anormalliği sahip olan 2 kişi olmak üzere toplam 21 kişidir. Bu da tüm metabolik sendromluların %65,6’ne tekabül eder. İkinci en sık görülen anormallik üçlüsü ise, artmış bel çevresi, hipertansiyon ve trigliserid yüksekliğidir. 9 kişide de bu kombinasyon tespit edilmiş olup tüm metabolik sendromluların %28,1 ‘dir (Şekil 1).



Şekil 1. Metabolik sendrom tespit edilen 32 primer hiperparatiroidi hastasının taşıdığı anormal metabolik sendrom kriterlerinin kombinasyonları

Bölüm 1: Artmış bel çevresi, düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı
 Bölüm 2: Artmış bel çevresi, yüksek kan basıncı, hipertrigliseridemi
 Bölüm 3: Artmış bel çevresi, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi
 Bölüm 4: Yüksek açlık kan şekeri, artmış bel çevresi, düşük HDL kolesterol
 Bölüm 5: Yüksek açlık kan şekeri, artmış bel çevresi, yüksek kan basıncı
 Bölüm 6: Yüksek açlık kan şekeri, artmış bel çevresi, düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı
 Bölüm 7: Yüksek açlık kan şekeri, artmış bel çevresi, hipertrigliseridemi, yüksek kan basıncı
 Bölüm 8: Artmış bel çevresi, düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı, hipertrigliseridemi
 Bölüm 9: Yüksek açlık kan şekeri, artmış bel çevresi, düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı, hipertrigliseridemi

Çalışmaya dahil edilen primer hiperparatiroidili hastalardan, asemptomatik olan 20 hastanın 7'sinde (%35); semptomatik olan 58 hastanın 25'inde (%43,1) metabolik sendrom tanımlanmıştır. Gruplar arasında sıklık açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen semptomatik ve asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda metabolik sendrom sıklığı

	Semptomatik pHPT Sayı (%)	Asemptomatik pHPT Sayı (%)
MetS +	25 (%43,1)	7 (%35,0)
MetS -	33 (%56,9)	13 (%65,0)
Toplam	58 (%100)	20 (%100)

pHPT: Primer hiperparatiroidi, MetS: Metabolik sendrom

Çalışmamıza dahil edilen metabolik sendromu olan ve olmayan primer hiperparatiroidi hastalarının antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 11’de sunulmaktadır.

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarının yaş ortalamaları ($59,5 \pm 11,9$), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından ($52,3 \pm 1,3$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,013$).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarının bel çevreleri ortalamaları ($100,6 \pm 8,7$ cm), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından ($94,6 \pm 9,0$ cm) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı ($p=0,005$).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarının VKİ ortalamaları ($30,7 \pm 3,5$), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından ($28,5 \pm 3,8$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,012$).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarının sistolik ($p<0,001$), diyastolik tansiyon ($p<0,001$) arteriyal düzeyleri ortalamaları metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı.

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarının açlık kan şekeri ortalamaları ($107,0 \pm 23,7$ gr/dL), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından ($97,5 \pm 8,8$ gr/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,037$).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarının HDL kolesterol ortalamaları ($46,2 \pm 9,2$ mg/dL), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından ($52,0 \pm 10,4$ mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,014$).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarının LDL kolesterol ortalamaları ($129,9 \pm 31,1$), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından ($113,13 \pm 20,4$) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı ($p=0,005$).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarının trigliserid düzeyi ortalamaları ($142,9 \pm 11,8$), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından ($91,2 \pm 28,2$) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarında üriner sisteme ait taş hastalığı görülme sıklığı (%50,0), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından (%21,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,018$).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarında hipertansiyon sıklığı (%84,4), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından (%21,7) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarında Diabetes Mellitus sıklığı (%21,9), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından (%2,2) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı (p=0,007).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarında kardiyovasküler hastalık sıklığı (%15,6), metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından (%2,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,040).

Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastaları ile metabolik sendrom olmayan primer hiperparatiroidi hastaları arasında primer hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığı görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık görülmedi (p=0,495).

Tablo 11. Çalışmamıza dahil edilen primer hiperparatiroidi hastalarının, metabolik sendrom olan ve olmayanların antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri

DEĞİŞKEN	pHPT+MetS	pHPT-MetS	P
Yaş	59,5±11,9	52,3±12,3	0,013*
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	29/3	33/13	0,081**
Boy (cm)	159,13±5,0	161,4±7,8	0,113*
Kilo (kg)	78,0±11,0	74,5±11,9	0,186*
Bel çevresi (cm)	100,6±8,7	94,6±9,0	0,005*
VKİ (kg/m ²)	30,7±3,5	28,5±3,8	0,012*
Sistolik kan basıncı (mmHg)	142,9±11,8	125,9±18,9	0,000*
Diastolik kan basıncı (mmHg)	87,4±8,9	78,6±9,3	0,000*
Serum kalsiyum düzeyi (mg/dl)	10,9±1,0	10,533±0,9	0,072*
PTH (pg/ml)	248,3±327,8	192,1±157,4	0,302***
Serum kreatinin (mg/dl)	0,7±0,1	0,7±0,1	0,944*
24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (ml/dakika)	112,5±18,8	109,1±19,6	0,452*
24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı (mg/gün)	248,6±80,4	287,44±176,9	0,569***
Açlık kan şekeri (mg/dl)	107,0±23,7	97,5±8,8	0,037*
HDL kolesterol (mg/dl)	46,2±9,2	52,0±10,4	0,014*
LDL kolesterol (mg/dl)	129,5±31,1	113,1±20,4	0,005*
Trigliserid (mg/dl)	142,9±68,3	91,2±28,2	0,000*
Hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığı Sayı (%)	10 (%31,2)	10 (%21,7)	0,495**
Üriner sisteme ait taş hastalığı Sayı (%)	16 (%50,0)	10 (%21,7)	0,018**
Hipertansiyon Sayı (%)	27 (%84,4)	10 (%21,7)	0,000**
Diabetes Mellitus Sayı (%)	7 (%21,9)	1 (%2,2)	0,007**
Kardiyovasküler hastalık Sayı (%)	5 (%15,6)	1 (%2,2)	0,040**

pHPT: Primer hiperparatiroidi, MetS: Metabolik sendrom, VKİ: Vücut kitle indeksi, PTH: Parathormon, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein. Verilerden nitel olanlar sayı ve yüzde, nicel veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi, *: Bağımsız gruplarda t test, **: Ki-kare test, ***: Mann-Whitney U test , p< 0,05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 11 incelendiğinde klinik açıdan önemli bir bulgu olarak metabolik sendrom tespit edilen primer hiperparatiroidi hastaları ile metabolik sendrom tespit edilmeyen primer hiperparatiroidi hastaları arasında cinsiyet, serum kalsiyum düzeyi, PTH düzeyi, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı gibi biyokimyasal parametrelerin dağılımları arasında fark görülmemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen primer hiperparatiroidili hastalarda metabolik sendrom belirleyicisi bağımsız değişkenlerin değerlendirildiği 12 basamaklı lojistik regresyon analizi modeli uygulandı (Tablo 12).

Tablo 12. Primer hiperparatiroidizmde metabolik sendrom belirleyicisi bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesi (bağımlı değişken: metabolik sendrom)

	P	OR	%95 Güven aralığı
Yaş (yıl)	0,189	1,053	0,975-1,136
VKİ (kg/m²)	0,471	1,094	0,469-1,507
Artmış bel çevresi (cm)	0,658	1,026	0,915-1,151
Yüksek sistolik kan basıncı (mmHg)	0,735	1,020	0,910-1,144
Yüksek diyastolik kan basıncı (mmHg)	0,757	0,972	0,810-1,165
Yüksek açlık kan şekeri (mg/dL)	0,004	1,199	1,060-1,356
Düşük HDL kolesterol (mg/dL)	0,040	0,900	0,813-0,995
LDL kolesterol (mg/dL)	0,618	1,011	0,967-1,058
Yüksek trigliserid (mg/dL)	0,004	1,050	1,016-1,084
Serum kalsiyum düzeyi (mg/dL)	0,820	1,191	0,265-5,341
Hipertansiyon	0,001	54,473	5,696-520,952
Üriner sisteme ait taş hastalığı	0,048	7,449	1,022-54,282

OR: Odds ratio.Backward stepwise lojistik regresyon analizi, p<0,05

Primer hiperparatiroidi olgularında yüksek açlık kan şekeri düzeyinin ($p=0,004$), yüksek serum trigliserid düzeyinin ($p=0,004$), düşük HDL kolesterol düzeyinin ($p=0,040$) ve eşlik eden hipertansiyon tanısının ($p=0,001$) metabolik sendromu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde belirleyen bağımsız değişkenler olduğu tespit edildi. Bu hastalardan yüksek açlık kan şekeri düzeyine sahip grupta metabolik sendrom görülme olasılığının 1,199 kat arttığı, yüksek trigliserid düzeyine sahip grupta metabolik sendrom görülme olasılığının 1,050 kat arttığı, eşlik eden hipertansiyon tanısı olan grupta metabolik sendrom görülme olasılığının 54,743 kat arttığı, düşük HDL kolesterol düzeyine sahip grupta metabolik sendrom görülme olasılığının 0,900 kat arttığı saptandı.

Yine primer hiperparatiroidili olgularda üriner sisteme ait taş hastalığı varlığının metabolik sendromu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p=0,048$) belirleyen bağımsız bir değişken olduğu, üriner sisteme ait taş hastalığı olan grupta metabolik sendrom görülme olasılığının 7,449 kat arttığı tespit edildi.

Yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, artmış sistolik ve diyastolik kan basıncı, LDL kolesterol düzeyi ve serum kalsiyum düzeyinin hiperparatiroidili olgularda metabolik sendrom belirleyicisi olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi, paratiroid bezlerden otonom olarak aşırı PTH salgılanması sonucunda gelişen hastalık tablosudur. PHPT insidansı gerek erkekte gerekse kadında 50 yaşından sonra artar. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat fazla görülür (14). Menopoz ve yağ kitlesinde artışın bu durumda etkili olabileceği öne sürülmektedir (15). Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz 78 primer hiperparatiroidi hastasının demografik özelliklerini incelediğimizde; literatüre benzer şekilde, hastaların 62'sinin (%79,5) kadın, 16'sının (%20,5) erkek, K/E: 3,875, yaş ortalamalarının $55,3 \pm 12,6$ olduğunu, özellikle 30-50 yaş arasında kadınlarda erkeklere nazaran primer hiperparatiroidinin daha fazla saptandığını, her iki cinsiyette de 50 yaş üzerinde hastalık sıklığının arttığını gördük. Bu da özellikle ileri yaştaki kadınların primer hiperparatiroidizm açısından değerlendirilmesinin uygun olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda Batılı toplumlarda, serum kalsiyum ölçümünün yaygın olarak kullanılmaya başlaması ve ölçüm yöntemlerinin hassaslaşması ile PHPT vakalarının sıklığı artmış, klinik prezentasyonunun şekli değişmiştir. Hastalığın osteoporoz, nefrolitiazis gibi klasik bulguları nadir görülür hale gelip, hiçbir semptomu olmayan kişiler sıklıkla tanı almaya başlamıştır (45). 2012 yılında İtalya'da Tassone ve ark. (1) 154 primer hiperparatiroidi hastasını ele aldığı çalışmada; hastalardan 34'ünde (%22,1) hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığı, 70'inde (%45,5) üriner sistem taş hastalığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde biz de, çalışma grubumuzdaki 78 primer hiperparatiroidi hastamızın 20'sinde (%25,6) hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığı, 26'sında (%33,3) üriner sisteme ait taş hastalığı tespit ettik.

Yine Tassone ve ark.(1) tarafından yapılan çalışmada, 154 primer hiperparatiroidili hasta üriner sisteme ait taş hastalığı, hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığı, hayati tehdit eden hiperkalsemi, hiperkalsemiye bağlı bulantı-kusma, hiperparatiroidik nöromusküler hastalık, güçsüzlük, yorgunluk, apati, konsantrasyon zorluğu, depresyon, demans, psikoz, koma, irritabilite, hafıza kayıpları, emosyonel labilite gibi semptom ve bulguları açısından değerlendirilmiş, hastalardan 63'ü (%40,9) asemptomatik, 91'i (%59,1) semptomatik primer hiperparatiroidi olarak gruplandırılmıştır. Biz de çalışma grubumuzdaki hastaları aynı semptom ve bulgular açısından değerlendirerek, hastalardan 20'sini (%25,6) asemptomatik, 58'ini (%74,3) semptomatik hiperparatiroidizm olarak tanımladık. Çalışmamızda dikkat çeken semptomatik hiperparatiroidizm hakimiyeti, bölgemizde şikayet bazlı hekim başvurusu alışkanlığına, ülkemizde birinci basamakta yapılan tetkikler arasına serum kalsiyum düzeyinin girmemesine, birinci basamakta rastgele tespit edilen izole hiperkalsemilerin çoğunlukla ileri değerlendirilmelerinin yapılamamasına, normokalsemik hiperparatiroidilerin değerlendirilememiş olmasına ya da güçsüzlük, yorgunluk, apati, konsantrasyon zorluğu, depresyon, demans, irritabilite, hafıza kayıpları, emosyonel labilite gibi semptom ve bulguların hasta ve hekimler tarafından objektif olarak değerlendirilmemiş olması gibi birçok duruma bağlanabilir.

Hastalık bulguları gelişmeden PHPT tanısı konulması, bu hastaların cerrahi uygulanmadan tıbbi gözetime alınmasına, bu da hastalığın doğal gidişatının takibine olanak sağlamıştır. Bu durum dikkatleri primer hiperparatiroidizmin, artan morbidite ve mortaliteye yol açan metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler değişiklikler ile ilişkisine dikkat çekmiş, bu alanda çalışmalar yoğunlaşmıştır (1).

Yapılan çalışmalar ile primer hiperparatiroidizmde artan morbidite ve mortalitenin metabolik ve klinik nedenleri iyi tanımlanmış değildir. Ancak glukoz metabolizması anormallikleri, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, hiperürisemi gibi iyi tanımlanmış metabolik sendrom bileşenleri ile sol ventrikül hipertrofisi, arteriyal intimal kalınlaşma gibi primer hiperparatiroidizmin iyi bilinen sonuçlarının bu duruma yol açabileceği ileri sürülmüştür (1).

Delfini ve ark. (46) 2007 yılında yeni tanı almış 67 primer hiperparatiroidi hastasında yaptığı çalışmada, NCEP-ATP III metabolik sendrom kriterlerine göre, metabolik sendrom prevalansını %29,8, Luboshitzky ve ark. (47) 2009 yılında yaptığı kontrollü çalışmada, American Heart Association metabolik sendrom kriterlerine göre primer hiperparatiroidi grubunda metabolik sendrom sıklığını %36, kontrol grubunda %14,4 tespit etmiştir. 2012

yılında İtalya’da Tassone ve ark. (1) tarafından yapılan çalışmada, primer hiperparatiroidizm tanılı 154 hasta, NCEP-ATP III kriterlerine göre değerlendirilmiş ve bu hastalarda metabolik sendrom prevalansı %22,1 tespit edilmiştir. Bu sonuç genel İtalyan toplumu metabolik sendrom prevalansı (%19,2) ile karşılaştırdığında benzer bulunmuştur. Yine aynı çalışmada tüm hastalar, metabolik sendromu oluşturan anormallikler açısından tek tek değerlendirilmiş, en sık tespit edilen anormalliğin kan basıncında yükseklik (%81,2) olduğu, bunu düşük HDL kolesterol düzeyinin (%31,8) izlediği, en az tespit edilen anormalliğin yüksek açlık kan şekeri düzeyi (%13,0) olduğu, metabolik sendrom tespit edilmese de hastalardan %67,6’sında en az bir metabolik anormallik olduğu, sadece %10,4’ünde hiçbir metabolik anormallik olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 78 primer hiperparatiroidi hastası, NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterlerine göre, beş anormallik açısından değerlendirildiğinde; hiç anormallik taşımayan 9 hasta (%11,5), metabolik sendrom olmadığı halde bir veya iki anormallik taşıyan 37 hasta (%47,5), üç ve daha fazla anormallik taşıyan 32 (%41,0) hasta olduğu görüldü. Bu hastalardan üç veya daha fazla metabolik anormallik taşıyan 32 (%41,0) kişi metabolik sendrom olarak tanımlandı. Tassone ve ark. (1) nın çalışmasına göre bizim çalışmamızda metabolik sendrom tespit edilen hasta oranı daha yüksekti. Ancak Türkiye’deki metabolik sendrom sıklığının İtalya’ya göre daha fazla olması bu farka neden olmuş olabilir. Yine Türkiye’de metabolik sendrom sıklığını belirlemeye çalışan çalışmalarda metabolik sendrom sıklığı, kullanılan yöntemlere göre %30-50 arasında tespit edilmektedir (32). Bu da çalışma grubumuzda tespit ettiğimiz metabolik sendrom sıklığı ile benzer oranda olduğunu göstermektedir.

Yine aynı çalışma grubumuzdaki hastalar, metabolik sendromu oluşturan anormallikler açısından tek tek değerlendirildi. En sık görülen anormalliğin %70,5 ile artmış bel çevresi olduğu, bunu %51,2 ile yüksek kan basıncı, ardından %42,3 ile düşük HDL kolesterol düzeyinin takip ettiği, en az görülen metabolik anormalliğin ise %15,3 ile hipertrigliseridemi ve yüksek açlık kan şekeri olduğu tespit edildi. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön çalışma raporuna göre obezite sıklığı erkeklerde %20,5, kadınlarda %41,0 olup toplamda %30,3 olarak tespit edilmiştir (48), Mark ve ark. (49) tarafından yapılan meta-analizde, primer hiperparatiroidi hastalarında aynı yaş ve cinsteki normal kalsiyum düzeyli kontrollerine göre ağırlıklarında 3,34 kg’lık ($p<0,00001$), vücut kitle indekslerinde 1,13 kg/m²’lik ($p=0,12$) ve bel çevrelerinde bu verilere paralel olarak artış saptanmıştır. Çalışmamızdaki bel çevresindeki artışın 1. sırada yer alan metabolik sendrom kriteri olması bu sonuçlar ile uyumluydu. Türk

Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan “Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması” çalışması verilerine göre Türkiye’de hipertansiyon sıklığı erkeklerde %28,4, kadınlarda %32,3 olup tüm gruplarda %30,3 tespit edilmiştir (50). Çalışma grubumuzdaki primer hiperparatiroidizmli hastalarda Türk toplumuna göre artmış hipertansiyon sıklığı, serum kalsiyum ve PTH yüksekliğinin dual pressör etkisi ile (47), iyi bilinen sekonder hipertansiyon nedenlerinden olan primer hiperparatiroidizmli hastalarda yüksek kan basıncı tespitini doğrular nitelikteydi.

Hem kendi çalışmamız da hem de Tassone ve ark.(1) yaptığı çalışmada, primer hiperparatiroidi hastalarında, NCEP- ATP III kriterlerine göre, metabolik anormallikler değerlendirildiğinde, en az sıklıkta saptanan anormalliğin yüksek açlık kan şekeri olduğu görülmüştür. Bu durum, kriterler gereği yüksek açlık kan şekeri için sınır değerin ≥ 110 mg/dL olarak alınması, 100-110 mg/dL arasında kalan değeri olan kişilerin American Diabetes Association Diabetes Mellitus tanı kriterlerine göre bozulmuş açlık şekerine sahip olmaları, oral glukoz tolerans testi ile değerlendirilmeleri gerekmesine (43) rağmen çalışma grubumuzdaki hastaların oral glukoz tolerans testi ile değerlendirilmemesine bağlanabilir. Nitekim çalışma grubumuzdan 17 (%21,8) hastada açlık kan şekeri düzeyi 100-110 mg/dL arasında tespit edilmiştir. Bu durum gözönünde bulundurulduğunda aynı çalışma grubuna oral glukoz tolerans testi uygulanarak tanı konmamış diyabet hastaları, bozulmuş glukoz toleransı tespit edilerek Dünya Sağlık Örgütü-1999 kriterlerine (37) göre metabolik sendrom sıklığı değerlendirilse ya da kan şekeri limitini ≥ 100 mg/dL olarak tanımlayan International Diabetes Foundations-2005 kriterlerine (38) göre metabolik sendrom sıklığı tespit edilse sonuçlar farklı olabilirdi.

Metabolik sendrom tanısı alan 32 hastanın taşıdığı, üçlü anormallik kombinasyonları incelendiğinde de; en sık %65,6 (21 kişi) ile artmış bel çevresi, düşük HDL kolesterol, yüksek kan basıncı birlikteliği, ikinci en sık görülen anormallik üçlüsünün ise %28,1 (9 kişi) ile artmış bel çevresi, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi olduğu dikkati çekmiştir. Bu da primer hiperparatiroidizm ile başvuran hastaların özellikle bel çevresi, tansiyon arteryal değerleri ve lipid profilleri açısından incelenmesinin uygun olduğunu göstermektedir.

Tassone ve ark. (1) tarafından yapılan çalışmada, asemptomatik primer hiperparatiroidi vakalarında metabolik sendrom prevalansı, semptomatik vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir (%30,2, %16,5, $p<0,045$). Ancak Tassone ve ark. (1), bu durumun çalışma gruplarındaki asemptomatik primer hiperparatiroidi hastalarının

yaşının, semptomatik gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir ($p<0,008$). Procopio ve ark. (51) tarafından 2013 yılında 68 primer hiperparatiroidi hastası ve kontrol grubunda NCEP-ATP III metabolik sendrom kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada, primer hiperparatiroidi hastalarında metabolik sendrom sıklığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,02$) artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu artışın asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır. Aynı yaş, cins ve vücut kitle indeksine sahip hasta ve sağlıklı kişilerde yapılan çok değişkenli analizlerde uç organ hasarı açısından düşük riskli asemptomatik primer hiperparatiroidizmin metabolik sendrom belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir. Aytürk ve ark. (52) tarafından yapılan çalışmada, asemptomatik hiperparatiroidi grubunda homeostasis model değerlendirme indeks ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p=0,035$) yüksek tespit edilmiş olup, her iki grupta prediabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, yeni tanı Diabetes Mellitus sıklıkları benzer bulunmuştur. Aynı hastaların 18 aylık takibinde insülin duyarlılığında ve glukoz metabolizması bozukluklarında değişim tespit edilmemiştir. Bizim çalışma grubumuzdaki hastalar incelendiğinde; asemptomatik primer hiperparatiroidi hastalarımızda metabolik sendrom sıklığını %35, semptomatik primer hiperparatiroidi hastalarımızda metabolik sendrom sıklığını %43,1 olduğu, iki grubun metabolik sendrom sıklıkları arasında fark olmadığı görüldü.

Yine Tassone ve ark. (1) yaptığı çalışmada, metabolik sendrom tespit edilen primer hiperparatiroidi hastaları ile metabolik sendrom tespit edilmeyen hastalar demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal veriler açısından karşılaştırılmıştır. Metabolik sendrom olan primer hiperparatiroidi hastaları ile metabolik sendrom olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmediği ($p=0,11$), serum kalsiyum düzeyi, PTH düzeyi, 25 hidroksi kolekalsiferol düzeyleri gibi biyokimyasal parametrelerin her iki grupta benzer olduğu, metabolik sendrom tespit edilen grupta LDL kolesterol düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, her iki gruptaki hastaların, hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığı ve üriner sistem taş hastalığı sıklıklarının benzer olduğu vurgulanmıştır. Biz de çalışmamıza dahil edilen primer hiperparatiroidi hastalarda metabolik sendrom tespit edilenler ile metabolik sendrom tespit edilmeyenlerin demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal verilerini karşılaştırdık. Literatüre benzer şekilde, her iki grupta serum kalsiyum, PTH, 24 saatlik idrar kreatinin klirensi, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı gibi primer hiperparatiroidizm tanı sürecinde değerlendirilen biyokimyasal verilerin

benzer olduğunu gördük. Literatürden farklı olarak metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarımızın yaş ortalamalarını, metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarımızdan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık ($p=0,013$). Bu bulgu, Türk toplumunda yapılan metabolik sendrom prevalans çalışmalarında saptanan metabolik sendrom sıklığının yaşla arttığının bulgusu ile uyumluydu (32). Ayrıca metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarının LDL kolesterol ortalamaları, metabolik sendromlu olmayan primer hiperparatiroidi hastalarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek saptandı ($p=0,005$). Bu da metabolik sendrom tanı kriterleri içinde olmamasına rağmen aterosklerozun patogeneğinde önemli rolü olan LDL kolesterol artışının primer hiperparatiroidi olgularında özellikle metabolik sendrom tespit edilenlerde dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, hiperparatiroidizmde metabolik sendrom belirleyicilerinin tespiti için oluşturulan 12 adımlı lojistik regresyon modelinde; beklenildiği üzere yüksek açlık kan şekeri, düşük HDL kolesterol düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi, eşlik eden hipertansiyon tanısı parametreleri ile üriner sisteme ait taş hastalığının istatistiksel olarak önemini tespit ettik. Özellikle primer hiperparatiroidili olgularda metabolik sıklığında 7,449 kat artışa neden olan üriner sisteme ait taş hastalığı ve 54,743 kat artışa neden olan hipertansiyon varlığı dikkat çeken bulgular oldu. Literatür incelendiğinde üriner sisteme ait taş oluşumun, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve onun bileşenlerini içeren bir takım sistemik problemlerle birlikteliğini gösterir çalışmalar olduğu ve bu birlikteliğin nedenleri tam olarak netleştirilemese de, olası faktörler arasında diyet gibi çevresel faktörlerin, insülin direncinin, oksidatif stres ve inflamasyonun, idrar pH'nın, idrarla kalsiyum, fosfat, oksalat atılımının etken olabileceği görüldü (53). 2013 yılında Kore'de Kim ve ark. (54) tarafından sağlık taramasına başvuran 116536 kişi ile yapılan çalışmada, üriner sisteme ait taş hastalığı olan kişilerde metabolik sendrom sıklığının taş hastalığı olmayan kişilerdeki metabolik sendrom sıklığından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek olduğu (%15,9, % 11,2, $p<0,001$), yine aynı çalışmada metabolik sendromlu hastalarda üriner sisteme ait taş hastalığı bağımsız değişkenlerinin değerlendirilmesi için oluşturulan lojistik regresyon modelinde; yüksek kan basıncı tespitinin üriner sisteme ait taş hastalığını hem kadın hem erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı düzeyde belirleyen bağımsız bir değişken olduğu, kan basıncı yüksekliğinin erkeklerde 1,07 kat (%95 güven aralığı 1,002-1,15; $p=0,04$), kadınlarda 1,24 kat (%95 güven aralığı 1,08-1,42; $p=0,002$) üriner sisteme ait taş hastalığı görülme sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir. Diğer bir deyişle primer hiperparatiroidili olgulardan üriner sisteme ait taş hastalığı

ve hipertansiyonu olan vakaların takiplerinde metabolik sendrom gelişme riskinin oldukça yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızda özellikle veri toplama aşamasında olmak üzere bir takım kısıtlamalar ile karşılaştık. Bazı hastaların başka merkezde tanı alıp paratiroidektomi sonrası tarafımıza takip için başvurması, bazı hastaların operasyon öncesi metabolik sendrom parametrelerini içerir bilgilerine ulaşılamaması, operasyon endikasyonu tespit edilemeyen hastaların bir daha kontrole gelmemesi, bazı hastaların diyabet tanısı olmaksızın glukoz metabolizmasına etkili ilaçlar kullanması gibi nedenlerle çalışma grubumuza dahil edemediğimiz vakalar oldu. Bu da çalışma grubumuzun sayısının azalmasına yol açtı. Ayrıca hastaların semptom açısından değerlendirilmesi esnasında da özellikle subjektif, nonspesifik semptomların değerlendirilmesinde ve hastaları semptomatik, asemptomatik olarak gruplandırılmasında zorluk yaşadık ancak bu kısıtlamalara rağmen klinik açıdan önemli olduğunu düşündüğümüz, yeni çalışmalara ve primer hiperparatiroidi hastaların takibine katkıda bulunabileceğimiz veriler elde ettik.

Sonuç olarak; bölgemizde tanı alan primer hiperparatiroidi hastalarının çoğunluğunu kadınların oluşturduğunu, tanı öncesi birçok hastanın hastalığa ait semptom ve bulgular taşıdığını saptadık. Bu hastalarda metabolik sendrom tespit edilmese dahi geniş bel çevresi, yüksek tansiyon arteryal, düşük HDL kolesterol düzeyi gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite yol açabilecek metabolik anormalliklerde artış olduğu tespit edildi. Özellikle hipertansiyon tanısı ve üriner sisteme ait taş hastalığı olan primer hiperparatiroidili hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığının arttığını tespit ettik. Bu tespitler doğrultusunda primer hiperparatiroidi tanılı hastaların takip ve tedavisinde metabolik sendrom ve anormalliklerini, özellikle hipertansiyonu olan primer hiperparatiroidili hastaların takip ve tedavisinde de metabolik sendrom gelişebileceğinin akılda bulundurulması ve hastaların bu açıdan da değerlendirilmesi gerektiği düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından takip edilen, primer hiperparatiroidizm olarak tanımlanan, 78 hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastalarda, öncelikle primer hiperparatiroidizmde artan morbidite ve mortaliteye neden olduğu iddia edilen, metabolik sendromun sıklığı tespiti yapıldı. Ardından metabolik sendrom tespit edilen hastalar ile metabolik sendrom tespit edilmeyen hastalar demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırılarak primer hiperparatiroidizmde metabolik sendrom belirleyicilerinin tespitine çalışıldı. Çalışma sonunda aşağıdaki sonuçlar elde edildi;

1. “National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III” metabolik sendrom tanı kriterlerine göre, çalışmamıza dahil edilen 78 primer hiperparatiroidili hastanın 32’sinde (%41) metabolik sendrom saptanmış ve genel Türk toplumu metabolik sendrom prevalansı (%30-50) ile karşılaştırdığında benzer bulunmuştur.

2. Asemptomatik primer hiperparatiroidili 20 hastanın 7’sinde (%35), semptomatik hiperparatiroidili 58 hastanın 25’inde (%43,1) metabolik sendrom tespit edilmiştir.

3. Metabolik sendrom tespit edilmese de primer hiperparatiroidi hastalarının 37’sinde (%47,5) en az bir sendrom anormalliği bulunmaktadır.

4. Tüm primer hiperparatiroidili hastalar ve bu hastaların metabolik sendrom tespit edilen, edilmeyen hastalar olarak gruplandırıldığında; her üç grupta da en sık tespit edilen sendrom anormalliğinin artmış bel çevresi olduğu, bunu yüksek kan basıncı ve ardından düşük HDL kolesterol düzeyi izlediği görüldü.

5. Metabolik sendrom tespit ettiğimiz 32 hastada saptanan anormal metabolik sendrom kriterlerinin kombinasyonları incelendiğinde, en sık tekrar edenin %65,6 ile artmış bel çevresi, düşük HDL kolesterol düzeyi ile yüksek kan basıncı birlikteliği olduğu görüldü.

6. Primer hiperparatiroidizmde metabolik sendrom belirleyicilerinin tespiti için oluşturduğumuz lojistik regresyon modelinde; yüksek açlık kan şekeri düzeyi, düşük HDL kolesterol düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi, hipertansiyon tanısı ve üriner sisteme ait taş hastalığı varlığı bağımsız değişkenler olarak tespit edildi.

7. Hipertansiyon tanısı olan primer hiperparatiroidizm hastalarında, metabolik sendrom görülme olasılığı 54,743 kat artmıştır.

8. Üriner sisteme ait taş hastalığı tespit edilen primer hiperparatiroidizmli hastalarda, metabolik sendrom görülme olasılığı 7,449 kat artmıştır.

ÖZET

Çalışmamızda, primer hiperparatiroidizm olgularında artan morbidite ve mortaliteye neden olduğu iddia edilen metabolik sendromun sıklığının tespiti, metabolik sendrom parametrelerinin incelenmesi ve primer hiperparatiroidizmde metabolik sendrom belirleyicilerinin tayinini yaparak, bu hastaların uzun dönem takibine ve yönetimine katkıda bulunmayı hedefledik.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından ocak 2005 ile aralık 2014 tarihleri arasında takip edilen, primer hiperparatiroidizm olarak tanımlanan, kabul edilme kriterlerimizi karşılayan, 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Değerlendirilmeye alınan hastalar demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından incelendi.

Hastaların 62'si (%79,5) kadın, 16'sı (%20,5) erkek, K/E: 3,875, yaş ortalamaları $55,3 \pm 12,6$ (minimum: 27, maksimum: 78) olarak saptandı. Hastalardan 58 tanesinin primer hiperparatiroidizme ait semptom taşıdığı, 20 tanesinin semptomatik olmadığı tespit edildi. Hastalar “National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III” metabolik sendrom tanı kriterlerine göre değerlendirilğinde, 32 kişide (%41) metabolik sendrom, 37 (%47,5) hastada metabolik sendrom tespit edilmese de en az bir sendrom anormalliği olduğu görüldü. Metabolik sendrom tespit edilen primer hiperparatiroidili hastalar ile metabolik sendrom tespit edilmeyen primer hiperparatiroidi hastalarının asemptomik, semptomatik hasta dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ($p=0,710$). Metabolik sendromlu primer hiperparatiroidi hastalarında üriner sisteme ait taş hastalığı sıklığı, metabolik sendrom olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.

($p=0,018$). Primer hiperparatiroidiye bağlı kemik hastalığı sıklığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görölmedi ($p=0,495$). Primer hiperparatiroidizmde metabolik sendrom belirleyicilerinin tespiti için oluşturulan 12 basamaklı lojistik regresyon modelinde; yüksek açlık kan şekeri düzeyi, düşük HDL kolesterol düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi, hipertansiyon tanısı ve üriner sisteme ait taş hastalığı varlığı bağımsız değişken olarak tespit edildi.

Sonuç olarak; primer hiperparatiroidizmli hastalarda metabolik sendrom sıklığının genel topluma göre artmamasına rağmen bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışına neden olabilecek hipertansiyon, artmış bel çevresi, lipid profili bozukluğu gibi sendrom anormalliklerin sıklıklarında artış olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Primer hiperparatiroidizm, Metabolik sendrom, Metabolik anormallik.

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

SUMMARY

In this study, we wanted to evaluate prevalence of metabolic syndrome, metabolic abnormalities and independent predictors of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and contribute to long term follow up and management of these patients.

Seventy eight patients diagnosed primary hyperparathyroidism, between january 2005 and december 2014 at Trakya University Medical Faculty Endocrinology and Metabolism Department were evaluated. Demographic, anthropometric, clinical and laboratory findings were recorded.

Sixty two (%79,5) patients were female, sixteen patients (%20,5) were male. The mean age was $55,3 \pm 12,6$ (minimal:27, maximal:78), female/male ratio was 3,875. Fifty eight patients were classified symptomatic and twenty patient were classified asymptomatic. Prevalence of metabolic syndrome defined with the modified “National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel III” criteria within this study of primary hyperparathyroidism were thirty two patients (%41). Thirty seven patients were presence one or two abnormalities of the metabolic syndrome. The symptomatic /asymptomatic rate was similar in primary hyperparathyroidism with metabolic syndrome group and primary hyperparathyroidism without metabolic syndrome group ($p=0,710$). Hyperparathyroidism with metabolic syndrome group showed significantly higher prevalence of urinary tract stone disease than primary hyperparathyroidism without metabolic syndrome group ($p=0,018$). The

prevalence of bone disease was similar in hyperparathyroidism with metabolic syndrome group and primary hyperparathyroidism without metabolic syndrome group ($p=0.495$). In our twelve stepwise logistic regression model of independent predictors of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism; we observed a significant independent relationship between metabolic syndrome and high fasting blood glucose levels, low HDL cholesterol levels, high triglycerides levels, hypertension and urinary tract stone disease.

In conclusions, the prevalence of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism is not increased in comparison to that found in the general population. Although in these patients showed higher prevalence of hypertension, increased waist circumference, lipid disorders such as some syndrome abnormalities that may lead to the increased cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, Metabolic syndrome, Metabolic abnormalities.

KAYNAKLAR

1. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Cesario F, Magro G, Pellegrino M et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism, J Endocrinol Invest 2012;35(9):841-6.
2. Halsted WS, Evans HM. I. The parathyroid glandules. Their blood supply and their preservetion in operation upon the thyroid gland, Ann Surg 1907;46(4):489-506.
3. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anotomy of human parathyroid glands. Surgery. 1984;95(1):14-21.
4. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1982;92:814-21.
5. Altaca G, Onat D. Tiroidektomi komplikasyonları. Sayek İ (Editör). Temel Cerrahi'de. 3.baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2004:1621-31.
- 6 . Ronald A. Tumors of the parathyroid gland. In: DeLellis. Atlas of tumor pathology. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1993:93-4.
7. Guyton CA, Hall EJ. Paratiroid hormonu (çeviri: H.Çavuşoğlu). Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ (Editörler). Tıbbi Fizyoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001:906-11.
8. Karakoç D, Hamaloğlu E. Sıvı ve elektrolit metabolizması ve bozuklukları. Sayek İ (Editör). Temel Cerrahi'de. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004:82-3.
9. Guyton CA, Hall EJ. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. Çavuşoğlu H (Editör). Tıbbi Fizyoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996:992-5.

10. Usman A, Konan A, Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004:1631-48.
11. Ritz E, Matthias S, Siedel A. Distributed calcium metabolism in renal failure – pathogenesis and therapeutic strategies. Kidney International 1994;37-42.
12. Hatemi H. Endokrinolojik hasta ve cerrahi. Hatemi H (Editör). İstanbul:Klinik Endokrinoloji Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları; 1998;1-18.
13. Erdoğan G. Primer hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi, Multiple Endokrin Neoplaziler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik’de. 2. Baskı. İstanbul: MN Medikal-Nobel; 2005:295-302.
14. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ. The rise and fall of primary hiperparathyroidism: A population study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. Ann Intern Med 1997;126:433-40.
15. Lorberboym M, Minski I, Macadziob S, Nikolov G, Schachter P. Incremental diagnostic value of preoperative 99m Tc-MIBI SPECT in patiens with a parathyroid adenoma. J Nuci Med 2003;6:904-8.
16. Kearns AE, Thompson GB. Medical and sugical management of hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 2002;77:87-91.
17. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. Am Fam Physician 2004;69:333-39.
18. Suliburk JW, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism. Oncologist 2007;6:644-53.
19. Fraser DW. Hyperparathyroidism. Oncologist 2009;64:145-54.
20. Aliksanyan V. Paratiroid hastalıkları. Teşhisten tedaviye’de. 9. Baskı. İstanbul: Filiz Kitabevi; 1991:975-8.
21. Ahuja At, Wong KT, Ching AS. Imaging for primary hyperparathyroidism-what beginners should know. Clin Radiol 2004;59:967-76.
22. Levine SD, Belzberg SA, Wiseman MS. Hybrid SPECT/CT imaging for primary hyperparathyroidism. Clinical Nuclear Medicine 2009;34:779-84.
23. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary

statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(10):3561-9.

24. Iglesias P, Diez JJ. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. Med J 2009;85:15-23.

25. Paker CR, Blackwell PJ, Fairfarim KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid- related osteoporosis: a 2-year study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4482-9.

26. Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. Mayo Clinic Proc 2007;82:351-5.

27. Moe SM, Cherloe GM, Coburn JW. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. Kidney Int 2005;67:760-71.

28. Faggiano A, Tavares LB, Tauchmanova L. Effect of treatment with depot somatostatin analogue octreotide on primary hyperparathyroidism in Multiple Endocrin Neoplasia type 1 patients. Clin Endocrinol 2008;69:756-62.

29. Gardner GD, Dolores S. Primer hiperparatiroidinin varyantları (çeviri: M. Arslan). Gardner GD, Shoback D (Editörler). Primer hiperparatiroidizm de cerrahi endikasyonları. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji'de. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2009:306-7,919.

30. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyoloji Derneği Arş.2002;30:8-15

31. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. Eur J Clin Nutrition 2007;61:548-53.

32. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükoğlu A, Aydın M, Çakmak A ve ark. Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 2013;41(5):373-8.

33. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356-9.

34. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL. The metabolic syndrome. Endoc Rev 2008;29:777-822.

35. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, Palaoglu KE, Atagunduz P, Özbayrakci S et al. Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res* 1999;40:432-8.
36. Erkel RH, Robert HE, Scot MG, Paul ZZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;366:1059.
37. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
38. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
39. Levesque J, lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2008;1:100-8.
40. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji temel ve klinik. 2. Baskı. Ankara: MN Medikal-Nobel; 2005:342-3.
41. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59(1):8-13.
42. Prager R, Schernthaner G, Niederle B, Roka R. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Calcified Tissue International* 1990;46:1-4.
43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:14-80.
44. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension* 2003;21:1983-92.
45. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J. Endocrinol Invest* 2003;26:1136-42.
46. Delfini E, Petramala L, Caliumi C. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 2007;56:30-6.
47. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. *J. Endocrinol Invest* 2009;32:317-21.

48. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Ankara:Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2014:93.
49. Mark JB, Andrew BG, Grey DG, Reid J. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: A meta-analysis. J. Endocrinol Invest 2004;90:1891-8.
50. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması PatenT2. 2012.
51. Procopio M, Barale M, Bertaina S, Sigrist S, Mazzetti R, Loiacono M et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. Endocrine 2014;47(2):581-9.
52. Ayturk S, Gursoy A, Bascil Tutuncu N, Ertugrul DT, Guvener Demirag N. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(11):4260-3.
53. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southernItaly: role of gender, hypertension and abdominal obesity. Nephrol Dial Transplant 2009;24:900-6.
54. Kim YJ, Kim CH, Sung EJ, Kim SR, Shin HC, Jung WJ. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components. Metabolism 2013;62(6):808-13.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2013/19	
	PROTOKOL ADI	Primer Hiperparatiroidli Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 07/01	Tarih: 27.03.2013	
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Gökçen Tuğba ÇEVİK'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmada yapılması planlanan değişikliğin uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0 530 3293184 numaralı cep telefonundan Dr. Gökçen Tuğba ÇEVİK'e başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın bilimsel adı: Primer hiperparatiroidili hastalarda metabolik sendrom sıklığı

b. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: Tiroid etrafı bezleri fazla hormon üreten kişilerde boy, kilo, karın çevresinde yağlanma, kan şekerini işleme yetisi, kan yağları ve tansiyon yüksekliği gibi bir dizi faktörün oluşturduğu metabolik sendrom sıklığının değerlendirilmesi.

c. Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri: Prof.Dr. Sibel GÜLDİKEN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
Edirne

d. Araştırmanın içeriği: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniği tarafından takip edilen tiroid etrafı bezleri fazla hormon üreten kişilerde bel çevresi, boy, kilo, tansiyon ölçümü yapılacak, rutin kontrolleri sırasında bakılan açlık kan şekeri,HDL,trigliserid düzeyleri dosyalarındaki kayıtlardan incelenecektir.Bu çalışma esnasında hastalardan kan alınmayacaktır.

e. Araştırmanın amacı: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniği tarafından takip edilen tiroid etrafı bezleri fazla hormon üreten kişilerde boy, kilo, karın çevresinde yağlanma, kan şekerini işleme yetisi, kan yağları ve tansiyon yüksekliği gibi bir dizi faktörün oluşturduğu metabolik sendrom sıklığının araştırmayı amaçladık.

f. Araştırmanın niteliği : Bu çalışma klinik tez çalışmasıdır.

g. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi: Araştırmaya 01/02/2013’de başlanması ve 01/01/2015’te bitirilmesi planlanmaktadır.

h. Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı: 100 gönüllü alınması planlanmaktadır.

i. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniği tarafından takip edilen belirti tiroid etrafı bezleri fazla hormon üreten kişilerde boy, kilo, karın çevresinde yağlanma,kan şekerini işleme yetisi, kan yağları ve tansiyon yüksekliği gibi metabolik sendrom bileşenlerine bakarak olası metabolik sendrom sıklığında artış tespitinde bu hastaların bundan sonraki takiplerinde metabolik sendromun getireceği riskler açısından sıkı takibe alınması sağlanacaktır.

j. Araştırmada uygulanacak yöntemler: Gönüllülerin bel çevresi, boy, kilo, tansiyon ölçümü yapılacak ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniği rutin kontrolleri sırasında bakılan açlık kan şekeri, HDL, trigliserid düzeyleri poliklinik dosyalarındaki kayıtlardan incelenecektir.

2. Uygulama Sırasında Karşılaşılabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar: Çalışma sırasında uygulanacak metodlar olgular için herhangi bir risk taşımamaktadır

3. **Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** Tiroid etrafı bezleri fazla hormon üreten kişilerde artan kalp damar sistemine ait hastalık ve ölüm oranı iyi bilinmektedir ancak nedenleri iyi tanımlanmış değildir. Bu durumda rol oynadığı düşünülen metabolik sendromun Trakya bölgesinde tespit edilen tiroid etrafı bezleri fazla hormon üreten kişilerde sıklığı bilinmemektedir. Biz bu çalışmamız ile tiroid etrafı bezleri fazla hormon üreten kişilerde metabolik sendrom sıklığını tespit ederek artan kalp damar sistemine ait hastalık ve ölüm oranının olası nedenleri arasında başı çeken metabolik sendroma dikkatleri çekerek, bu hastaların uzun dönem takibine, yönetimine katkıda bulunacağız.
4. **Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:** Katılımcılar metabolik sendrom açısından NCEP/ATP III tanı kriterleri kullanılarak hiçbir girişim uygulanmadan zarar verilmeden değerlendirilecektir.
5. **Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:** Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası. Dr. Gökçen Tuğba ÇEVİK; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD araştırma görevlisi, Edirne. Tel 0530 3293184
6. **Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** Araştırmamızın hiçbir gideri bulunmamaktadır.
7. **Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:** Çalışmaya bireyler gönüllülük esasına göre alınacaktır. Bireyler çalışmayı reddedebilir, çalışmanın herhangi bir safhasında çekilebilir. Eğer çalışmanın sonucunu etkileyebilecek bir hastalık, ilaç kullanımı vs. sonradan saptanırsa çalışmadan çıkarılabilirler.
8. **Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Araştırma ile ilgili tüm veriler Arş.Gör.Dr. Gökçen Tuğba ÇEVİK tarafından kilitli ortamda saklanacaktır.
9. **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Evet

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih:

Ek 3

Hastalara ait veriler CD'de sunulmuştur.