

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**ASEMPTOMATİK PRİMER HİPERPARATİROİDİZMİ OLAN
HASTALARDA KARDİYAK YAPI VE FONKSİYONLARIN
İNCELENMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. BANU AKTAŞ YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FÜSUN BALOŞ TÖRÜNER**

**ANKARA
EKİM 2011**

TEŞEKKÜR

Her şeyden evvel Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nın bir ferdi olmaktan dolayı her zaman onur duyduğumu belirtmek isterim.

*Eğitimime olan katkılarından dolayı başta bilim dalı başkanımız **Prof. Dr. Metin ARSLAN**, **Prof. Dr. Nuri ÇAKIR**, **Prof. Dr. Göksun AYVAZ**, **Prof. Dr. İlhan YETKİN**, **Prof. Dr. Ayhan KARAKOÇ**, **Prof. Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER**, **Doç. Dr. Müjde AKTÜRK** ve **Öğr. Gör. Dr. Alev ALTINOVA**'ya teşekkürü bir borç bilirim.*

*Bu çalışmanın oluşturulmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde olan desteklerinden dolayı tez danışmanı hocam **Prof. Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER**'e teşekkür ederim. Hastalarımızın kardiyografik değerlendirmelerine olan katkılarından dolayı başta Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD öğretim üyesi **Doç. Dr. Yusuf TAVİL** ve çok değerli çalışma arkadaşlarım **Dr. Ahmet AKYEL** ile **Dr. Çağrı YAYLA**'ya teşekkürlerimi sunarım. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD öğretim üyesi **Prof. Dr. Ayşe BİLGİHAN**'a ve değerli çalışma arkadaşım **Dr. Uğur ERÇİN**'e çalışmanın biyokimyasal parametrelerinin analizinde olan titiz katkılarından dolayı teşekkür ederim. Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde olan katkılarından dolayı **Yrd. Doç. Dr. Bülent ÇELİK**'e teşekkürlerimi belirtirim.*

İçten ve gönüllü katılımları sayesinde çalışmamızı beraber gerçekleştirdiğimiz değerli hastalarımıza sonsuz teşekkürlerimi bildiririm

*Her alanda desteklerini hiç esirgemeyen, beraber çalışmaktan çok büyük keyif aldığım sevgili yan dalcı arkadaşlarım: **Uzm. Dr. Erdal KAN, Uzm. Dr. Ali Rıza ÇİMEN, Uzm. Dr. Ceyla KONCA DEĞERTEKİN, Uzm. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR, Uzm. Dr. Mehmet ÇÖLBAY, Uzm. Dr. Mustafa ALTAY, Uzm. Dr. Ethem Turgay CERİT ve Uzm. Dr. Çiğdem ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunarım.***

*Hayatım boyunca beni her açıdan destekleyen ve sevgilerinden güç aldığım sevgili aileme ve eşim **Doç. Dr. Egemen YILMAZ'a** çok teşekkür ederim. Doğduğu günden beri hayatımıza kattığı renk ve mutluluk için sevgili oğlumuz **Emre Deniz'e** de çok teşekkür ederim.*

Dr. Banu AKTAŞ YILMAZ

Ankara, Ekim 2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Primer Hiperparatiroidizm	5
2.2. Asemptomatik Hiperparatiroidizm	7
2.2.1. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizmin Prognozu	11
2.3.1. Primer Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Mortalite	15
2.4. Primer Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Sistemde Meydana Gelen Değişiklikler	18
2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm ve Sol Ventrikül Hipertrofisi	21
2.4.2. Primer Hiperparatiroidizm ve Kardiyak Fonksiyonlar	24
2.5. Doku Doppler Görüntüleme	27
2.6. Miyokardiyal Performans İndeksi	29
2.6.1. Doku Doppler Görüntüleme ve Primer Hiperparatiroidizm	30
2.7. İnflamasyon ve Primer Hiperparatiroidizm.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hasta Seçimi	37
3.2. Biyokimyasal Değerlendirme	38
3.3. Ekokardiyografik İnceleme	39

3.4. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Tanımlayıcı Veriler	42
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması	44
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun İki Boyutlu ve Doku Doppler Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	66
8. ÖZET	84
9. SUMMARY	86
ÖZGEÇMİŞ	88

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Asemptomatik PHPT hastaları için çalıştaylarda önerilen paratiroidektomi endikasyonları.

Tablo 2: Tanımlayıcı veriler

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal değerlendirmeleri

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun iki boyutlu ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının mitral lateral anulustan elde edilen doku Doppler ölçümleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: MPI değerin hesaplanması

KISALTMALAR VE SİMGELER

1,25 (OH) Vit D	1,25 dihidroksikolekalsiferol
A dalgası	diyastol evresinin geç fazdaki dolum velositesi
A' dalgası	doku Dopplerdeki diyastol evresinin geç fazdaki dolum velositesi
ADP	adenozindifosfat
AMP	adenozinmonofosfat
ark.	arkadaşları
ATP	adenozintrifosfat
BKİ	beden kitle indeksi
Ca	kalsiyum
DF	düzeltilme faktörü
E dalgası	diyastol evresinin erken fazdaki dolum velositesi
E' dalgası	doku Dopplerdeki diyastol evresinin erken fazdaki dolum velositesi
EF	ejeksiyon fraksiyonu
EKG	elektrokardiyografi
ERNA	<i>equilibrium radionuclide angiography</i>
ET	ejeksiyon zamanı
HDL	yüksek dansiteli lipoprotein
hs-CRP	yüksek duyarlı CRP
IL-1	interlökin -1

IL-6	interlökin-6
IL-6sR	interlökin-6 çözünür reseptör
İMK	karotis intima media kalınlığı
İVKZ	izovolumetrik kontraksiyon zamanı
İVRZ	izovolumetrik relaksasyon zamanı
İVS	interventriküler septal duvar kalınlığı
KMD	kemik mineral yoğunluğu
LDL	düşük dansiteli lipoprotein
MDRD	<i>modification of diet in renal disease</i>
Na	sodyum
PD	posteriyor duvar kalınlığı
PHPT	primer hiperparatiroidizm
PTH	paratiroid hormonu
PWD	<i>pulsed wave Doppler</i>
PWDD	<i>pulsed wave</i> doku Doppler
RDK	rölatif duvar kalınlığı
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SVDSÇ	sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVH	sol ventrikül hipertrofisi
SVK	sol ventrikül kitlesi
SVKİ	sol ventrikül kitle indeksi
SVSSÇ	sol ventrikül sistol sonu çapı

Tg	trigliserid
TNF- α	tümör nekrotizan faktör- α
VA	vücut ağırlığı
VYA	vücut yüzey alanı

1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), hiperkalsemi varlığında uygunsuz yüksek değerde olan paratiroid hormon (PTH) yüksekliği ile karakterize olan klinik bir durumdur.

Biyokimyasal tetkiklerin daha yaygın olarak kullanılmaya başlanması sonucunda, PHPT hastaları günümüzde, hastalık için tanımlanmış olan klasik belirti ve bulgulara sahip olmadıkları halde tanı almaya başlamışlardır. Asemptomatik PHPT hastalarının zaman içinde nasıl seyredeceklerine dair yapılan prospektif çalışmalarda, hastaların çok büyük bir kısmının biyokimyasal açıdan stabil seyrettikleri gösterilmiştir. Cerrahi uygulanan asemptomatik PHPT hastalarının serum Ca ve PTH düzeylerinin normale geldiği ve kemik mineral yoğunluklarında (KMD) düzelme olduğu belirtilmiştir [1, 2]. Semptomatik PHPT hastalarının tedavisi paratiroidektomidir. Asemptomatik PHPT hastalarının paratiroidektomi endikasyonları son olarak 2009 yılındaki çalıştayda tekrar gözden geçirilmiştir. Son çalıştayda ve ondan önceki iki çalıştayda, asemptomatik PHPT hastalarında paratiroidektomi endikasyonları belirlenirken; PHPT'nin son organ etkileri ve hangi hastalarda progresyon olabileceğini gösteren belirteçler dikkate alınmıştır. Ancak prospektif çalışmalar, kabul edilen cerrahi endikasyonların asemptomatik PHPT hastalarında progresyonu öngörmek açısından çok da yeterli olmadığını göstermektedir [3].

Kardiyovasküler mortalite, semptomatik PHPT hastalarında en önemli mortalite sebebidir [4-6]. Yüksek serum Ca düzeyi olan semptomatik PHPT hastalarında kardiyak yapının ve fonksiyonlarının etkilendiğine dair çok sayıda çalışma sonuçları mevcuttur. PHPT hastalarında meydana gelen kardiyak değişiklikler kabaca kardiyak hipertrofi, diyastolik disfonksiyon, kapak kalsifikasyonları ve vasküler düz kasta ve endotelde meydana gelen değişiklikler olarak özetlenebilir [7]. Kardiyovasküler sistemde meydana gelen değişikliklerin paratiroidektomi sonrasında düzelişip düzelmediğine dair farklı çalışma sonuçları mevcuttur. Asemptomatik PHPT hastalarındaki kardiyovasküler mortalite ve kardiyovasküler sistemde meydana gelen değişiklikler ile ilgili veri daha kısıtlıdır. Asemptomatik PHPT hastalarında endotel fonksiyon bozukluğu [8, 9], sol ventrikül hipertrofisi (SVH) [10-12], diyastolik disfonksiyon bozukluğu olduğunu belirten [13-15] çalışmalar mevcuttur. Bu bulguların hiperkalsemi veya yüksek PTH düzeyi ile olan ilişkileri net olarak aydınlatılmamıştır. Asemptomatik PHPT hasta grubunda meydana gelen kardiyovasküler değişikliklerin hiperkalsemi veya yüksek PTH düzeyi ile ilgisinin gösterilmesi ve bu değişikliklerin geri dönüşümlü olup olmamasının aydınlatılması; önümüzdeki yıllarda asemptomatik PHPT hastalarının paratiroidektomi endikasyonlarında değişikliklere yol açabilir [3].

Pulsed wave doku Doppler (PWDD) ekokardiyografi incelemesi düşük hız ve yüksek amplitüde sahip miyokard hareketinin analiz edilerek, miyokard hareketinin kantitatif olarak değerlendirildiği kardiyak görüntüleme yöntemidir [16]. PWDD inceleme, miyokardın diyastolik performansı hakkında rölatif olarak

ön yükten, kalp hızından bağımsız olarak bilgi vermektedir [17]. Miyokardiyal performans indeksi (MPI), sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının her ikisi hakkında bilgi veren ekokardiyografik bir parametredir [18]. MPI'nin koroner kalp hastalığı ve kapak hastalığı olmayan populasyonda, konjestif kalp yetmezliği gelişmesini ön görmede, kardiyak risk faktörlerinden bağımsız bir belirteç olduğu bildirilmiştir [19].

Aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğunun anlaşılmasından sonra, serum hs-CRP düzeyi ile yapılan çok sayıda çalışmada serum hs-CRP düzeyinin koroner hastalığı olan ve koroner hastalığı olmayan sağlıklı populasyonda mortaliteyi ön gören önemli bir belirteç olduğu belirtilmiştir [20]. Normal paratiroid dokusunun ve paratiroid tümör hücrelerinin interlekin-6 (IL-6) ihtiva ettiği ve salgıladıklarının gösterilmesine rağmen [21], PHPT hastalarında serum inflamatuvar göstergeleri ile yapılan çalışma sonuçları birbirleriyle çelişmektedir [22-25]. PHPT hasta grubunda serum inflamasyon göstergeleri ile kardiyak yapı ve fonksiyonlar arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır.

Bu çalışmada aşikâr kardiyak hastalığı olmayan asemptomatik PHPT hasta grubunda kardiyak yapı ve kardiyak fonksiyonların incelenmesi, kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için, kalbin ön yükünden ve morfolojisinden rölatif olarak daha az etkilenmekte olan PWDD tekniğinin kullanılması planlanmıştır. Bilinen kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak, konjestif kalp yetmezliği gelişmesini öngördüğü ispatlanmış olan MPI değerinin, bizim hasta grubumuzda çalışılması, kardiyak yapı ve fonksiyonlarının serum Ca, PTH ve hs-CRP ile

korelasyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Kontrol grubu olarak asemptomatik PHPT hasta grubu ile benzer demografik ve kardiyak risk faktörlerine sahip olan gönüllü vakaların seçilmesi ön görülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer Hiperparatiroidizm

Serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu (Ca^{2+}), Ca-PTH homeostatik sistemi tarafından çok sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Bu sıkı etkileşim sonucunda, serum Ca^{2+} düzeyi çok dar bir aralıkta, hücre içi ve dışı işlevlerde gerekli olan en uygun Ca seviyesini sağlayacak şekilde ayarlanmaktadır. Serum kalsiyumunda meydana gelen çok hafif düşüşlerde dahi, PTH düzeylerinde meydana gelen dakikalık değişimler sonucunda serum Ca^{2+} düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılır. PTH, Ca metabolizmasındaki etkilerini; kemik rezorbsiyonunu artırarak, D vitaminin aktif formu olan kalsitriolün sentezlenmesini artırması sonucunda intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırarak ve distal renal tubullerden Ca atılımını azaltarak, göstermektedir [26].

PHPT hiperkalseminin en sık sebebidir. Hiperkalseminin varlığında, serum PTH düzeyinin yüksek ya da normal-yüksek sınırlarda tespit edilmesi; paratiroid bezi ya da paratiroid bezlerinin serum Ca düzeylerini ayarlamasında bir sorun olduğunu düşündürmektedir. Hiperkalsemiye yol açan diğer durumlarda (tiazid grubu diüretik kullanımı, lityum kullanımı, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi hariç), serum PTH düzeyi baskılanmaktadır. Yüksek serum Ca varlığında, normal ya da normal-yüksek düzeylerdeki PTH değeri, PHPT için tanı koydurucudur. PHPT’de tespit edilen uygunsuz yüksek serum PTH düzeyi, renal kalsiyum reabsorpsiyonuna, fosfatüriye, $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}$ sentezinin artmasına ve kemik

rezorbsiyonunun artmasına yol açmaktadır. PTH'nun bu etkileri sonucunda hiperkalsemi, hipofosfatemi, kortikal kemik kaybı, hiperkalsiüri ve kronik hiperkalseminin klinik sonuçları (güçsüzlük, apati, depresyon, poliüri, konstipasyon, koma) gelişmektedir. PHPT'nin en sık sebebi (%75-80) daha evvel normal olan paratiroid bezinde gelişen bir ya da daha fazla sayıdaki paratiroid adenomlarıdır. Tüm paratiroid bezlerinde gelişen yaygın hiperplazi (%20) ikinci sıklıkta görülen PHPT sebebi iken; paratiroid karsinoma (%1-2) PHPT vakalarının en nadir görülen sebebidir [26].

Rutin serum biyokimyasal tarama tetkiklerinin kullanıma girmesi sonucunda, tespit edilen PHPT bulgularında önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Biyokimyasal testlerin rutin uygulanması sonucunda asemptomatik hastaların tespit edilme sıklığında ciddi artışlar izlenmiştir. Rochester Minnesota'da hastalığın yıllık insidansı, 1965-1974 yılları arasında 0,15/1000 kişi iken, 1975 yılında 1,12/1000 kişi olarak artış göstermiştir [27]. Ülkemizdeki PHPT hastalarının tanı sıklığı ya da prezentasyonu hakkında elimizde veri bulunmamakla beraber, biyokimyasal taramaların rutin kullanıma girmesi sonucunda hastalığı daha erken evrelerde ve asemptomatik fazında daha sıklıkla görmeye başladığımızı düşünmekteyiz.

PHPT'nin klasik semptom ve bulguları, yüksek düzeydeki PTH'un uzun zamandaki etkileri ve hiperkalsemi sonucunda gelişmektedir. Kemiklerde meydana gelen değişiklikler (osteitis fibroza sistika, kortikal kemik kaybı, kırık), böbrek taşları, böbrek fonksiyonlarında meydana gelen azalma, psişik bulgular ve

abdominal ağrı, PHPT'nin klasik bulgularıdır. Anoreksi, bulantı, konstipasyon, polidipsi ve poliüri hiperkalsemiden kaynaklanan diğer klinik bulgulardır. PHPT'nin tedavisi paratiroidektomidir [26].

2.2. Asemptomatik Hiperparatiroidizm

Biyokimyasal tetkiklerin daha yaygın kullanılması sonucunda, PHPT vakaları daha erken dönemde ve asemptomatik dönemde yakalanmaktadır. New York'ta yapılan bir çalışmada, 121 PHPT vakasının %17'sinin semptomatik olduğu, Minnesota'da yapılan bir çalışmada ise PHPT vakalarının sadece %2'sinin semptomatik olduğu belirtilmiştir [2, 28]. Bu durum klasik PHPT kavramına ek olarak modern PHPT (asemptomatik PHPT) kavramının eklenmesine yol açmıştır [29]. Asemptomatik PHPT'nin hasta yaklaşımına getirdiği diğer önemli sonuç da; hastaların cerrahisiz tıbbi izlem ile takip edilebilmeleridir [3].

Hastaların semptomsuz olduğuna karar vermek her zaman çok kolay olmamaktadır. Asemptomatik PHPT olarak kabul edilen hastaların, gerçekten asemptomatik olup olmadıklarına dair farklı görüşler öne sürülmektedir. Pek çok yazar halsizlik, yorgunluk, unutkanlık, depresyon, somatizasyon, polidipsi, poliüri, eklem ve kemik ağrılarının bu hasta grubunda sık olarak görüldüğünü belirtmiştir. Ancak bahsedilen bulguların normal popülasyonda da sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir [26]. Paratiroidektomi uygulanmış olan PHPT

hastalarının 10 yıllık prospektif olarak izlendiği çalışmada, asemptomatik PHPT prevalansının %6 olduğu belirtilmiştir ki, bu prevalans pek çok çalışmada belirtilen asemptomatik PHPT prevalansından oldukça düşüktür. Bu çalışmada hastaların bazılarının cerrahi öncesinde var olan hafif semptomlarının farkında olmadıkları, cerrahi sonrasında yapılan değerlendirmede açığa çıktığı bildirilmiştir [30].

Asemptomatik PHPT hastalarının uzun yıllar progresyon göstermeden stabil kaldıklarına dair çalışma sonuçlarının bildirilmesi üzerine [31, 32]; 1990 yılında asemptomatik PHPT hastalarında cerrahi endikasyonların tartışıldığı ilk çalıştay toplanmıştır [33]. Asemptomatik PHPT hastalarının seyirleri ile ilgili verilerin artması üzerine, ikinci çalıştay 2002’de toplanmıştır [34]. Asemptomatik PHPT’nin klinik prezentasyonu, tanı kriterleri, medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri üçüncü asemptomatik PHPT çalıştayında tekrar değerlendirilmiştir [35-37]. Çalıştayda, serum Ca düzeyinin normal üst sınır değerinden 1mg/dl yüksek olması cerrahi kriterlerinden birisi olarak kabul edilmiştir. Hasta yaşının elli yaşından genç olması da cerrahi kriterlerden birisi olarak kabul edilmiştir.

İskelet sistemine ait klasik bulguların, asemptomatik PHPT hastalarında neredeyse hiç görülmediği belirtilmiş; bu nedenle de klasik radyolojik bulguların tespiti amacıyla rutin olarak kemik grafilerinin çekilmesinin gereksiz olduğu belirtilmiştir. KMD ölçümünün tüm asemptomatik PHPT hastalarında yapılması gerektiği; lomber vertebra, femur boynu ya da radyus distalindeki lokalizasyonlarının herhangi birinden tespit edilen T skorunun -2,5 deviasyon

altında olması veya fragilite kırık öyküsünün olması cerrahi kriterler arasına dâhil edilmiştir. İdrarda yirmi dört saatlik Ca atılım değeri, daha önceki rehberlerde cerrahi endikasyonlar arasında yer alırken, bu çalıştayda cerrahi endikasyonlar arasında yer almamıştır. Kreatinin klirens değerinin 60 ml/dak/1,73m² altında olması cerrahi endikasyonlar arasında yer almıştır. Kreatinin klirensinin hesaplanmasında, idrarda kreatinin atılımının yaş, cinsiyet ve beslenme gibi faktörlerden etkilenmesi nedeni ile de; Cockcroft-Gault [38] ya da MDRD [39] formüllerinin kullanılması önerilmiştir. Tablo 1’de çalıştaylarda belirlenen, asemptomatik PHPT hastalarında paratiroidektomi açısından önerilen endikasyonlar özetlenmiştir.

Tablo 1: Asemptomatik PHPT hastaları için çalıştaylarda önerilen paratiroidektomi endikasyonları.

Kriter	1990	2002	2009
Serum Ca (>normalin üst sınırı)	1-1,6 mg/dl	1,0 mg/dl	1,0 mg/dl
24 saatlik idrarda Ca atılımı	>400 mg/gün	>400 mg/gün	Endike değil
Kreatinin klirensi	%30 düşüş	%30 düşüş	<60ml/dak/1,73m ²
Kemik mineral yoğunluğu	Ön kol Z skor <-2,0	T skor < -2,5*	T skor < -2,5* ve/veya frajilite kırık öyküsünün olması [⌘]
Yaş (yıl)	<50	<50	<50

*: Lomber vertebra total kalça, femur boynu ve radyusun 1/3 distali

⌘: Premenapozal kadınlarda ve 50 yaşın altındaki erkeklerde Z skorunun kullanılması önerilmektedir.

2.2.1. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizmin Prognozu

Biyokimyasal tetkiklerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra, PHPT hastalarının asemptomatik dönemde tanı alma sıklıkları artış göstermiştir.

Rao ve ark.'nın çalışmasında, 80 asemptomatik PHPT hastası 1-11 yıl (ortanca takip süresi 38 ay) takip edilmiş; bu süre sonunda asemptomatik PHPT hastalarının biyokimyasal özelliklerinde ve kemik mineral yoğunluk takibinde yaşa bağlı olması beklenen değişiklikler dışında değişiklik olmadığı belirtilmiştir [31]. Bu bulgular, 1991 yılında ilk kez asemptomatik PHPT hastalarında cerrahi endikasyonlarının tartışıldığı birinci asemptomatik PHPT çalıştayının toplanmasına öncü olmuştur [33].

1999'da Bilezikian ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada; asemptomatik PHPT vakaları osteitis fibrosa sistikası, klasik nöromusküler semptomları, nefrolitiazisi ve nefrokalsinozisi olmayan, PHPT hastaları olarak tanımlanmıştır. Hastalar sınıflandırılırken; halsizlik, objektif bulgular vermeyen güçsüzlük ve kabızlık gibi konstitusyonel yakınmalar dikkate alınmamıştır. Cerrahi uygulanmış olan asemptomatik PHPT vakalarının femur boynu ve vertebralarında, cerrahi uygulanan semptomatik hastalara benzer şekilde, 10 yıllık izlem sonunda artış olduğu belirtilmiştir. Cerrahi uygulanmamış asemptomatik PHPT vakalarının %27'sinde 10 yıllık izlemlerinde, cerrahi uygulanmasını gerektiren hastalık progresyonu izlenmiş (14 hastanın 2'sinde hiperkalsemi)

artış, 8'inde hiperkalsiüride artış, 6'sında kortikal kemik dansitesinde azalma tespit edilmiş). Progresyon gösteren hastalarda böbrek fonksiyonlarında kayıp, nefrolitiazis, kırık, hiperkalsemi krizi kaydedilmemiş. Progresyon gösteren hastaların, stabil seyreden asemptomatik PHPT hastalarına göre daha genç oldukları (52 ± 12 'ye karşılık 60 ± 10 yıl, $p=0.02$) ve çalışmanın başlangıcında kaydedilen serum Ca, PTH, idrarda kalsiyum atılımı ve KMD ölçümleri açısından, hastalığı stabil seyreden asemptomatik PHPT hastalarından farklı olmadıkları belirtilmiş [2]. Aynı ekip, 2008 yılında hastalarının 15 yıllık takip sonuçlarını yayınladı. Cerrahi uygulanmayan, 49 asemptomatik PHPT hastalarının 6 tanesinin 15 yıllık prospektif izleminin tamamlandığı belirtilmiş ve hastaların Ca değerlerinde, takiplerinin 13.yılından sonra artış olduğu ve 15. yılda başlangıç Ca değerlerine göre anlamlı yükselme olduğu tespit edilmiş, serum PTH düzeylerinde önemli değişiklik saptanmamış (ortalama serum Ca değerleri, sırasıyla çalışmanın başlangıcında, 5., 10., 13., ve 15. yıllarında: 10.6 ± 0.2 , 10.7 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 ve 11.1 ± 0.2 mg/dl). Kırk dokuz asemptomatik hastanın, 18 (%37)'inde 15 yıllık takiplerinde cerrahi endikasyonu gelişmiş. Asemptomatik hastaların KMD takiplerinde, hastaların izlemlerinin ilk 10 yılında kortikal kemik alanlarında önemli azalma olduğu tespit edilmiş. Kırk dokuz asemptomatik hastanın 29 (%59)'unda, 15 yıllık izlemde kortikal kemik içeren femur boynu ve radius distalinde %10'dan fazla kayıp olduğu izlenmiş ve bu hastaların 11'inde KMD'deki kaybın takiplerinin ilk 10 yılı içinde geliştiği belirtilmiş. Cerrahi uygulanması ile serum Ca ve PTH değerlerinin hem semptomatik hem asemptomatik PHPT grubunda düzeldiği belirtilmiş. Her iki

hasta grubunda, cerrahi sonrasında KMD değerlerinde izlenen düzelmenin aynı olduğu izlenmiş. Cerrahi uygulanan hastaların, takiplerinde KMD'deki düzelmenin, cerrahi sonrasındaki onbeşinci yılda da halen devam ettiği belirtilmiş [40].

Rao ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 53 asemptomatik PHPT hastası cerrahi uygulanması ve medikal olarak takip edilmek üzere randomize edilmiştir, çalışmanın takip sresinin en az iki yıl olduğu belirtilmiştir. Paratiroidektomi uygulanan asemptomatik PHPT hasta grubunun vertebra, femur boynu, total kalça ve ön kol kemik mineral yoğunluğu değerlerinde artış kaydedilirken; medikal izlem kararı alınan asemptomatik PHPT hasta grubunun femur boynu ve total kalça kemik mineral yoğunluğu değerlerinde kayıp olduğu belirtilmiş. İzlem sresinde cerrahi uygulanmayan hasta grubunun biyokimyasal değerlerinde değişiklik olmadığı belirtilmiş. Cerrahi uygulanan grupta, hayat kalitesi parametrelerinden sosyal ve duygusal rol skorlarının, cerrahi uygulanmayan hasta grubuna göre daha iyi olduğu belirtilmiştir [1].

Bollerslev ve ark.'nın çalışmasında, 191 asemptomatik PHPT hastası cerrahi uygulanması veya medikal olarak takip edilmek üzere randomize edilmiş ve hastalar iki yıl boyunca takip edilmişler. Cerrahi uygulanan hasta grubunda, lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu değerinde, medikal izlem kararı alınan hasta grubuna göre anlamlı düzelme olduğu bildirilmiş. Medikal takip kararı alınan hasta grubunda kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin ve biyokimyasal parametrelerin stabil seyrettiği bildirilmiş. Hayat kalitesi açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında fark tespit edilmemiş [41].

İskoçya’da elektronik hasta veri tabanının taranması ile yapılan bir çalışmada, cerrahi uygulanmayan hafif asemptomatik PHPT olarak tanımlanan 904 hastanın ortalama 56 aylık verileri incelendiğinde; hastaların %13,4’ünün biyokimyasal parametrelerinde progresyon olduğu görülmüş [42].

Bu çalışma sonuçlarına göre, asemptomatik PHPT hasta grubunun büyük kısmı biyokimyasal progresyon göstermeden stabil olarak seyretmektedir. Cerrahi uygulanan hastalarda biyokimyasal parametrelerde ve kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde düzelme sağlanabilmektedir. Cerrahi uygulanan hasta grubunun kemik mineral yoğunluğunda meydana gelen değişikliklerin, uzun dönemde kırık üzerine olan etkileri ise net değildir ve bu konu prospektif çalışmalarla açığa kavuşturulmalıdır.

Bu çalışmalardan çıkarılması gereken sonuçlardan birisi de; günümüzde asemptomatik PHPT hasta grubunda kabul edilen cerrahi kriterlerin; hastaların seyri sırasında, hangi hastalarda progresyon olacağını göstermek açısından yetersiz kaldığıdır [40]. Scholz ve ark tarafından, Mayo Clinic’te yapılan prospektif çalışmada da, on yıllık hasta takibinde; asemptomatik PHPT hastalarında, seyirleri sürecinde hangi hastalarda cerrahi gerekeceğini öngören kriterler tespit edilememiştir [32].

2.3.1. Primer Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Mortalite

PHPT hastalarında genel mortalite ve kardiyovasküler mortalite ile ilgili yapılan çalışma sonuçlarını değerlendirirken, PHPT'nin prezentasyonunun ve komplikasyonlarının yıllar içinde değiştiği ve çalışmalara çok farklı biyokimyasal özelliklere sahip hastaların dâhil edildiği unutulmamalıdır. Pek çok çalışmada, semptomatik PHPT hasta grubunda cerrahi öncesinde ve sonrasında kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir [4, 5, 43].

Palmer ve ark.'nın çalışmasında, PHPT nedeni ile opere edilmiş 441 hasta 22 yıl boyunca takip edilmiş. Çalışmada, operasyondan sonraki erken yıllar içinde de, kadınlarda ve erkeklerde kardiyovasküler sistem kaynaklı mortalitenin artmış olduğu tespit edilmiş. Artmış kardiyovasküler mortalite oranının, cerrahiyi takip eden sekizinci yıl sonrasında azaldığı bildirilmiştir [6]. 1953-1982 yılları arasında PHPT için cerrahi uygulanan 896 hastanın ortalama 12,9 yıllık post operatif dönemdeki takiplerinde, kardiyovasküler hastalık ve malign hastalıklardan kaynaklanan prematur ölüm riskinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların operasyon sonrasında serum kalsiyum, fosfor, PTH düzeyleri normale geldiği dönemde bile mortalitenin, halen kendi yaş ve cinsiyet uyumlu popülasyona göre yüksek olduğu bildirilmiştir [4]. Walgenbach ve ark., 1987-1998 yılları arasında başarılı paratiroidektomi cerrahisi geçiren 360 PHPT hastasının, cerrahi sonrası 10 yıllık takibinde total mortalite oranının, kendi toplumlarında beklenen mortalite oranından yüksek olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmada asemptomatik hasta grubundaki mortalite oranı belirtilmemiştir [30]. Danimarka'da 1977-1993 yılları arasında hastanelerde yatırılarak tedavi gören

hastaların ve tüm ülkedeki ölümlerin kaydedildiği veri tabanına dayanarak yapılan çalışmada (hasta grubuna muhtemelen asemptomatik PHPT hastaları daha az yatırılarak izlendikleri için, dâhil değil), total mortalite oranının kadınlarda 1.7 kat, erkeklerde 1.6 kat arttığı; iskemik kalp hastalığına bağlı ölümlerin kadınlarda 1.9 kat, erkeklerde 1.5 kat arttığı tespit edilmiştir [44].

Hangi parametrelerin, PHPT hastalarında mortaliteyi belirlediğine dair sonuçlar da çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda serum Ca düzeyinin [43, 45], bazılarında paratiroid adenomun ağırlığının [5, 45], bir çalışmada da serum PTH düzeyinin [46]; PHPT hastalarında mortalite ile korelasyonu olduğu belirtilmiştir.

1965-1992 yılları arasında Rochester Minnesota’da, elektronik hasta kayıtlarına dayanarak yapılan genel populasyon bazlı çalışmada, hafif PHPT hastalarında sağ kalımın toplum genelinden farklı olmadığı belirtilmiş. PHPT hasta grubunda yaşın ve yüksek Ca değerinin mortaliteyi belirleyen bağımsız değişkenler olduğu belirtilmiş. PHPT hastaları kendi içlerinde, Ca değerlerine göre sınıflandırıldıklarında, en yüksek Ca değerine sahip olan grupta (serum Ca düzeyi 11,2-16 mg/dl arasında olanlar) sağ kalımın, Ca değerleri daha düşük olan gruplara göre olumsuz olarak etkilendiği; serum Ca değerleri daha düşük olan diğer 3 grupta (bu gruplardaki Ca değerleri 10,2 mg/dl ile 11,1 mg/dl arasında) ise sağ kalımın birbirlerine göre farklı olmadığı belirtilmiştir. Yüksek Ca değerine sahip olan grup kendi içinde değerlendirildiğinde, hastaların sadece %25’inin serum Ca değerlerinin 11,8-16 mg/dl arasında olduğu; kalan büyük çoğunlunun

serum Ca değerlerinin 11,2-11,8 mg/dl arasında değiştiği belirtilmiştir. Bu çalışmada sağ kalımı olumsuz etkileyecek eşik Ca değeri belirlenememiş [47].

İskoçya-Tayside bölgesinde 1997-2006 yılları arasında, tüm hasta verilerinin kaydedildiği veri tabanına dayanarak yapılan çalışmada, hafif PHPT hastalarında tüm nedenlere bağlı standardize edilmiş mortalite oranında 2,62 kat; kardiyovasküler nedenlere bağlı standardize edilmiş mortalite oranında 2,68 kat artış olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların ortalama Ca değerlerinin, Mayo Klinik tarafından yapılan çalışmaya [47] dahil edilen hastalardan daha düşük olduğu belirtilmiştir. Tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı standardize edilmiş mortalite oranları karşılaştırıldığında, hafif PHPT ve semptomatik PHPT olan hastalar arasında fark olmadığı görülmüştür [48].

İsveç'te 1958-1997 yılları arasında paratiroidektomi uygulanan 10 995 hastanın, post operatif izleminde, standart mortalite oranının 1,2 kat arttığı, standart mortalite oranındaki artışın post operatif 15. yılında da devam ettiği belirtilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve ürogenital hastalıklar önde gelen ölüm nedenleri olarak tespit edilmiştir. Ancak 1985-1997 yılları arasında opere edilen 6.386 hastada, total mortalitenin İsveç toplumu ile karşılaştırıldığında farklı olmadığı belirtilmiş, fakat bu hasta grubunda da inme, diabetes mellitus ve ürogenital hastalıklara bağlı ölümlerin fazla olduğu belirtilmiştir. 1985 yılından sonra mortalitede kaydedilen azalmanın, biyokimyasal tetkiklerin daha yaygın kullanılması sonucunda hastaların daha erken dönemde yakalanması nedeni ile olduğu belirtilmiştir [49].

Mevcut verilerde asemptomatik PHPT hastalarının mortaliteleri hakkında çelişkili sonuçlar mevcut olmasına rağmen, genel olarak zaman içinde daha düşük serum Ca düzeyine sahip olan hastaların mortalitesinde azalma olduğu dikkat çekmektedir. Mortalitedeki azalmadan sorumlu olan diğer etkenler arasında hastalığın erken tanınması, hastalığa erken müdahale edilmesi ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde son yıllarda meydana gelen olumlu gelişmeler de bulunmaktadır. Elimizde halen asemptomatik PHPT hastalarına ait; daha ciddi PHPT hastalarındaki sağ kalımının geniş hasta gruplarında değerlendirildiği gibi çalışma sonuçları bulunmamasına rağmen; genel kanı asemptomatik ve hafif seyirli hastalarda kardiyovasküler mortalitenin, ciddi seyirli PHPT hasta grubuna oranla daha düşük olduğu yönündedir [3].

2.4. Primer Hiperparatiroidizm ve Kardiyovasküler Sistemde Meydana Gelen

Değişiklikler

PTH'nun böbrek ve kemik dışında diğer organ sistemleri de etkilediği bilinmektedir. PTH reseptör mRNA'nın beyinde, adrenal bezlerde, mesanede, ileumda, karaciğerde, akciğerde, iskelet kasında, vasküler düz kasta ve kalp kasında varlığı gösterilmiştir [50].

PTH, erişkin kardiyomyositlerde, PTH/PTHrP reseptörüne bağlanarak intrasellüler Ca düzeyini artırmaktadır [51]. Hücre içinde artmış olan Ca, protein kinaz C aktivitesini artırır [52]. Bu yolağın aktivasyonu ile PTH'nun kalp kasındaki metabolik ve hipertrofik etkileri başlamaktadır. Ratlarda yapılan

Çalışmada, PTH'nun ventriküldeki protein sentezini ve hipertrofik miyokard hücrelerinde bulunan sitozolik kreatinin kinaz sentezini artırdığı gösterilmiştir [52].

PTH'nun, PTH/PTHrP reseptörüne bağlanarak, in vitro ortamda, suprafizyolojik konsantrasyonda, kronotropik uyarı oluşturduğu bilinmektedir [52, 53]. PTH'nun ve PTHrP'in kardiyak kontraktilite üzerine olan etkilerini araştırmak için ratlarda yapılan çalışmada, PTH ve PTHrP'in kalp hızını, koroner kan akımını ve kontraktiliteyi artırdığı gösterilmiştir. Ancak kalp hızının ve koroner kan akımının sabit tutulduğu şartlarda, PTH'nun ve PTHrP'in inotropik etkilerinin olmadığı görölmüş. Bu alışmada, PTH'nun ve PTHrP'in kalp üzerindeki etkilerini kalp hızını ve koroner kan akımını artırarak gösterdiği anlaşılmıştır [54]. PTH'nun kronotropik etkisini kalsiyumdan bağımsız olarak Na kanallarını depolarize ederek gösterdiği düşünülmektedir [53].

PTH'nun, kalp kası hücrelerinin enerji kullanımı üzerine de etkileri bulunmaktadır. Ratların kalp kası hücre kültürü ile yapılan çalışmada, ortama yüksek dozda PTH uygulanması ile, kalp kası hücrelerindeki spontan kasılmaların durduğu belirtilmiştir [55]. İn vivo ve in vitro çalışmalarda da, PTH'nun kalp kası hücrelerindeki, ATP, ADP ve AMP içeriklerini ve mitokondriyal oksijen tüketimini azalttığı gösterilmiştir [56-58]. Bu etkilerin, Ca blokeri verapamil tarafından inhibe edilmesi; Ca'un kalp kası hücrelerinin enerji tüketimi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir [56, 59].

PTH'nun vücuttaki vasküler yatağın büyük kısmında, endotelden bağımsız olarak vazodilatör etkisi olduğunun bilinmesine rağmen [60]; insanlarda PTH

infüzyonunun kan basıncı üzerinde farklı sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir. İnsan çalışmalarında PTH infüzyonunun, esansiyel hipertansiyonu olan vakalarda kan basıncında düşmeye [61]; normal kan basıncı olan kişilerde kan basıncında artışa neden olduğu [62] ya da kan basıncını etkilemediği [61] gösterilmiştir. Bu çalışmalarda farklı serum PTH düzeylerine erişilmesi ve çalışmalara farklı hasta gruplarının dâhil edilmesi; sonuçların birbirleri ile çelişmesini açıklayabilir [7].

PHPT hastalarında vasküler duvarda fonksiyonel bozukluk olduğunu gösteren klinik çalışmalar olmasına rağmen [8, 9]; insan endotel hücrelerinde PTH reseptör varlığı gösterilmemiştir [63, 64].

Endotel disfonksiyonunun, paratiroidektomiden sonra düzeliş düzelmediği hakkında da farklı sonuçlar bildirilmiştir [9, 65]. PHPT hastalarında karotis arter damarının duvarında yapısal değişikliklerin meydana geldiğini bildiren çalışmaların [66] yanında; damar duvarında yapısal değişikliklerin oluşmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [8, 9, 67]. Otopsi çalışmalarında ise, uzun süren ve ciddi PHPT hastalarının koroner arterlerinin intima ve media tabakalarında Ca depolandığına dair bulgular olduğu tespit edilmiştir [7]. Arter duvarındaki sertleşme santral arterlerin basıncında artışa yol açarak, kalbin ön yükünde artışa yol açmaktadır [68]. PHPT hastalarında aort kan basıncının artmış olduğunu belirten çalışmaların yanında [69], aort basıncının ve nabız dalga iletiminin kontrol grubundan farklı olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur [9].

Ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda, miyokardial ve kalp kapak kalsifikasyonunda artış olduğu bilinmektedir [3]. Ancak, orta derecede Ca yüksekliği olan PHPT hastalarında miyokard ve kalp kapağı kalsifikasyonunda

artış olmadığı belirtilmiştir [70]. Walker ve ark'nın çalışmasında da hafif Ca yüksekliği olan PHPT hastalarında mitral anulus kalsifikasyonun tespit edilmediği bildirilmiştir [71].

2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm ve Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) tüm popülasyonda ve koroner arter hastalığı olan hastalarda mortalitenin önemli bir belirtecidir [72].

Evre 1-2 hipertansiyonu olan PHPT, hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalar ve PHPT nedeni dışında hiperkalsemisi olan hastalar ile yapılan çalışmada; 16 PHPT hastasının 15'inde SVH olduğu tespit edilmiştir. PHPT nedeni dışında hiperkalsemisi olan hastalarda SVH tespit edilmezken, hipertrofik kardiyomyopatisi olan 18 hastanın 5'inde de PTH yüksek saptanmıştır. Çalışmada SVH ile serum Ca arasında ilişki tespit edilmemiştir ve yazarlar PHPT hastalarında meydana gelen SVH'inin hastalığın süresi ve PTH'un kendisinin kalp kası üzerindeki etkilerinden kaynaklanabileceğini belirtmiştir. 1985 yılında yapılan bu çalışmada, hastalara ait ayrıntılı bilgi yer almadığı için, günümüzde kabul ettiğimiz kriterlere göre kaç hastanın asemptomatik PHPT olduğu anlaşılamamaktadır [10].

Elli dört PHPT hastasının prospektif olarak izlendiği diğer çalışmada; PHPT hastaları, benzer tansiyon yüksekliği olan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın başlangıcında yapılan değerlendirmede, PHPT

hastalarının %68'inde SVH tespit edilirken, kontrol grubunun %28'inde SVH tespit edilmiştir. Paratiroidektomi uygulanan PHPT hastalarının bir yıl sonra yapılan kontrol değerlendirmelerinde SVH'nin anlamlı derecede gerilediği tespit edilmiştir [73]. Aynı ekibin hastalarının paratiroidektomi cerrahisinden ortalama 41 ay sonra yapılan değerlendirmesinde, SVH'de anlamlı bir gerilemenin devam ettiği tespit edilmiştir. Hastaların alt grup analizlerinde hipertansiyonu olmayan PHPT hastalarının, SVH deki gerilemenin daha fazla olduğu görülmüştür [11].

Kırk üç PHPT hastasının; yaş, cinsiyet, kan basıncı ve kullandıkları antihipertansif tedaviler açısından benzer olan kontrol grubunun dâhil edildiği çalışmada; SVH sıklığı PHPT hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hipertansif olan PHPT hastalarının tümünde SVH görülürken, hipertansif olan kontrol grubunun %57'sinde SVH görülmüş, iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuş. Çoklu doğrusal regresyon analizinde, serum PTH değerinin sol ventrikül kitle indeksinin (SVKİ) en önemli bağımsız belirleyicisi olduğu saptanmış. Semptomatik PHPT olan 21 hastaya paratiroidektomi uygulanmış. Paratiroidektomiden 6 ay sonra yapılan ekokardiyografik değerlendirmede, anlamlı düzeyde fark bulunmamasına rağmen, SVKİ'nde azalma eğilimi saptanmış. Cerrahi uygulanan normotansif 10 hastanın, cerrahiden 6 ay sonra yapılan değerlendirmelerinde; SVKİ'lerinde azalma olduğu tespit edilmiş. Bu bulgular, normotansif hiperparatiroidi hastalarında, PTH'nun SVH oluşmasındaki ve devam ettirmesindeki etkilerinin indirekt göstergesi olarak yorumlanmıştır [12].

PHPT hastalarında SVH'nin tespit edilmediği çalışmalar da mevcuttur. Hipertansiyonu olmayan 20 PHPT ve 20 sağlıklı kontrolün dâhil edildiği çalışmada, ayaktan 24 saatlik kan basıncı izlemlerinde, gün içi ortalama kan basıncı ve gece kan basıncında kaydedilen düşüklük açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark olmadığı görülmüş. Ekokardiyografik değerlendirmede, SVH açısından hasta ile kontrol grubu arasında fark saptanmamış, ancak PHPT hasta grubunda karotis intima media kalınlığı (İMK), kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış. Hastaların PHPT tanılarında sonra geçen sürenin ortalama 10 ay olduğu belirtilmiş ve bu hasta grubunda, SVH tespit edilmeme nedeninin kısa hastalık süresi olabileceği belirtilmiştir [66].

PHPT hastalarında meydana gelen SVH'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. PHPT hastalarındaki SVKİ'nin, PTH düzeyi ile korele olduğunu gösteren klinik çalışmaların aksine [12, 13]; SVKİ ile PTH düzeyi arasında korelasyonun gösterilmediği klinik çalışmalar da mevcuttur [15, 74]. SVKİ ile PTH arasında korelasyon saptanan çalışma bulguları, PTH'nun protein kinaz C aktivitesini artırarak, hipertrofiyi indüklemesini destekler yöndedir. Ayrıca in vivo çalışmalarda kaydedilen kalsiyum kanal blokerlerinin, PTH'nun kronotropik, inotropik ve metabolik etkilerini antagonize etmesi de, PTH ve SVKİ arasında korelasyon bulan çalışma sonuçlarını desteklemektedir [52, 55]. PTH düzeyi ile kardiyak hastalıkların korele olabileceğini gösteren diğer bir çalışmada, paratiroidektomi sonrasında Ca düzeyleri normale gelmesine rağmen, PTH düzeyi

yüksek seyreden hasta grubunda iskemik kardiyak hastalıkların sıklığının arttığı gösterilmiştir [75].

2.4.2. Primer Hiperparatiroidizm ve Kardiyak Fonksiyonlar

Diyastolik disfonksiyon, hastanın semptomatik olup olmamasından ve kalbin ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmak üzere; sol ventrikülün diyastol esnasında relaksasyonunda, dolumunda ve genişlemesinde meydana gelen fonksiyonel bozukluktur. Buradaki temel sorun, ventrikülün düşük basınçta dolan kan hacmine gereken uyumu gösterememesidir. Olayın başlangıcında kaydedilen ilk hemodinamik bulgular; sol ventrikülün diyastol sonu hacminin normal aralıklarda olmasına rağmen; sol ventrikül diyastol sonu basıncının, sol atrium basıncının ve pulmoner kapiller basıncın uygunsuz olarak yüksek olması ile karakterizedir. Sol ventrikülün dolumuna karşı direncin giderek arttığı durumlarda, diyastol sonucu basıncın artmasına rağmen, diyastol sonu volüm ve atım hacmi azalmaktadır [76].

Diyastol süreci, kontrakte miyokardın relaksasyonu ile başlamaktadır. Oldukça dinamik ve enerji gerektiren diastol sürecinin kabaca iki fazı bulunmaktadır. İVRZ (izovolumetrik relaksasyon zamanı), aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süreçtir. Bu evrede sol ventrikülün hacminde değişiklik olmadan, ventrikül içi basınçta azalma izlenir. İVRZ, ‘continuous wave’ Doppleri ile aynı anda mitral ve aort akımlarının kaydedilmesi ile ölçülmektedir. Oksotonik relaksasyon fazında mitral kapağın

açılması ile beraber, sol ventriküle değişen basınçlarda kan dolumu gerçekleşmektedir. Sol ventrikül içindeki basıncın, sol atrium içindeki basıncın altına düşmesi ile mitral kapak açılır ve diyastolün erken evresindeki hızlı dolum fazı başlar. Kanın sol atriumdan sol ventrikül içine olan hareketi, kalbin iki boşluğu arasındaki basınç gradienti sonucunda gerçekleşmektedir. Sonraki evre, sol ventrikül basıncı ile sol atrium basıncının eşitlenmesi ile net bir kan akım hareketinin izlenmediği diastaz evresidir. Diastolun geç fazında, atrium kontraksiyonu ile ventrikül içine kan dolumu gerçekleşmektedir. Normal kişilerde atrium kontraksiyonu, diyastoldeki kan dolumunun %20-30'unu gerçekleştirmektedir.

Sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonu, kardiyak kateterizasyon işleminde kardiyak basınçların direk ölçümü ile değerlendirilebilir. Ancak kardiyak kateterizasyon invazif bir işlemdir ve kolay uygulanabilir bir yöntem değildir. M mode ve iki boyutlu ekokardiyografi, *pulsed wave* doppler (PWD) ekokardiyografi ve PWDD ekokardiyografi, radyonüklid ventrikülografi ve manyetik rezonans görüntüleme daha yaygın olarak kullanılan ve invazif olmayan yöntemlerdir [77].

Sol ventrikül dolum hızı, sol ventrikülün pik dolum hızına erişim süresi, diyastolik emme, pulmoner venöz akım velositesi, miyokard doku velositesi ve mitral kapaktan geçen kan akım velositesi diyastolik disfonksiyonu değerlendirmek için kullanılan parametrelerdir. Diastolun erken ve geç dolum fazları, mitral kapak uçlarından PWD ile değerlendirilmektedir. Erken dolum

velositesi ‘E’ dalgası, geç fazdaki dolum velositesi ise ‘A’ dalgası olarak adlandırılmaktadır [78].

Sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonu kardiyak morbiditenin önemli sebeplerinden biridir ve pek çok kardiyak hastalığın erken belirtisidir [79-81]. Diyastolik disfonksiyonun yaş, cinsiyet ve ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalite [82] ve kardiyak mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [83].

PHPT hastalarında, diyastolik disfonksiyon parametrelerinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların bazılarında, diyastolik dolum paternindeki bozukluğun göstergesi olan E/A oranında azalma olduğu belirtilmiştir [13-15]. PHPT hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, E/A oranında, izovolumetrik relaksasyon zamanında fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [12, 84].

Hafif PHPT’si olan 25 hastanın, paratiroidektomiden 2 yıl sonra yapılan değerlendirmelerinde, kan basınçlarında önemli değişiklik izlenmediği halde, E/A oranında önemli artış olduğu tespit edilmiştir [13]. Paratiroidektomi uygulanan 14 PHPT hastasının, cerrahiden bir ay sonra yapılan değerlendirmelerinde E/A oranında anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır. Ancak bu hasta grubunun daha uzun süreli değerlendirmeleri yapılmamıştır [85].

Bu çalışmaların sonuçlarını desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. PHPT hastalarının, paratiroidektomiden 2-3 ay sonra ve 1 yıl sonra değerlendirildiği iki farklı çalışmada, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında cerrahiden sonra

önemli bir düzelme olmadığı görülmüştür [15, 70]. PHPT hastalarının, paratiroidektomiden 12 ay sonra değerlendirildiği çalışmada, SVH’de gerileme tespit edilmesine rağmen, E/A oranının değişmediği tespit edilmiştir [86].

Ancak bu çalışmaların hiçbirinde pulmoner venöz akım değerlendirilmemiştir ve çalışmalarda PWDD ekokardiyografi kullanılmamıştır. Dolayısıyla E/A oranında, erken transmitral akım deselerasyon zamanında ve izovolumetrik relaksasyon zamanı ölçümlerinde psödonormalizasyon olasılığı dışlanamaz [7].

Yapılan çok sayıdaki çalışmada, PHPT hastalarında sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarının etkilenmediği gösterilmiştir [10, 14, 71, 73, 84, 85, 87, 88].

2.5. Doku Doppler Görüntüleme

Ekokardiyografi, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirebilen uygulanması kolay, invazif olmayan, ucuz bir tanı yöntemidir. Kalbin sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede M mode ve iki boyutlu görüntüleme; diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede ise PWD ekokardiyografi ve PWDD ekokardiyografi kullanılmaktadır.

Konvansiyonel doppler yönteminde yüksek hızlı ve düşük amplitüdlü kan hücrelerinin hızı ölçülürken; PWDD incelemesinde düşük hız ve yüksek amplitüde sahip miyokard hareketi analiz edilmektedir. PWDD ekokardiyografi

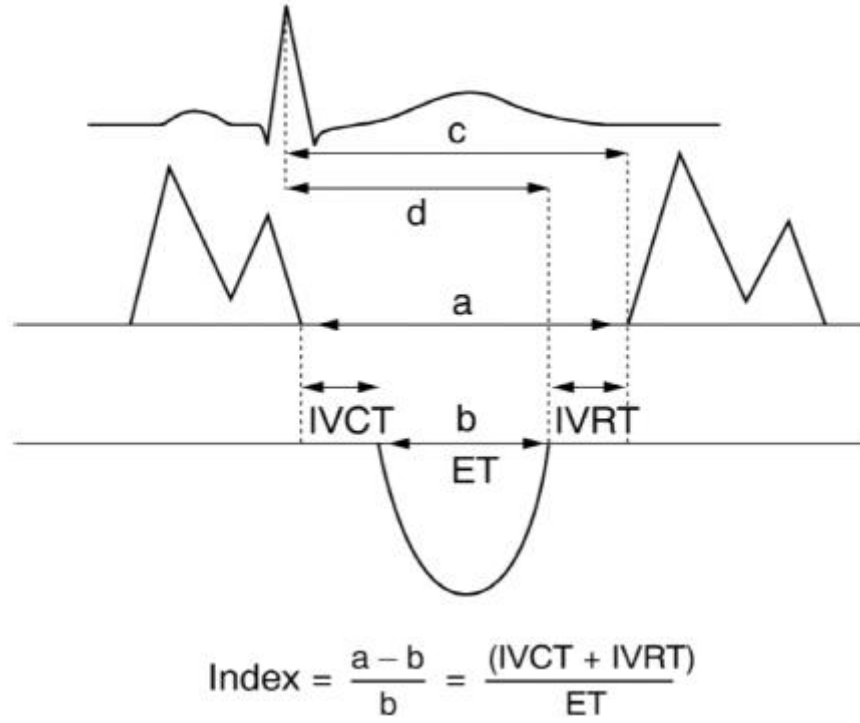
yönteminde, kardiyak siklus boyunca ventrikülün duvar hareket velositeleri kaydedilmektedir, böylece miyokard hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir [17]. PWDD ekokardiyografi ilk kez 1992 yılında Mc Dicken ve ark. tarafından klinik olarak uygulanmıştır [16].

PWDD incelemesinde, miyokardın hareketi proba doğru ise kırmızı, probtan uzaklaşıyor ise mavi renk ile kodlanmaktadır. PWDD ile elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğundan her bölge için ayrı ayrı değerlendirme yapmak gerekir. Örnek volüm genellikle mitral anulus lateral, septal, inferiyor, anteriyor ve posteriyoruna yerleştirilerek görüntüler elde edilir. Bu şekilde kardiyak siklus boyunca 3 ayrı dalga formu elde edilir. Bu dalgalardan ilki, sistolik bir dalga olup ‘S’ dalgası adını alır. S dalgası pozitif bir dalgadır ve sistolde anulusun apekse doğru olan hareketini yansıtır. İkinci dalga ‘E’ dalgasıdır ve erken diyastolik relaksasyon sırasında anulusun apeksten uzaklaşmasını gösteren negatif bir dalgadır. Üçüncü dalga olan ‘A’ dalgası ise atriyal kontraksiyonu yansıtır ve negatif bir dalgadır. İVRZ, S dalgası bitimi ile E dalgası başlangıcı arasındaki zaman aralığıdır. İVKZ ise, A dalgasının bitimi ile S dalgasının başlangıcı arasındaki zaman aralığıdır. İVKZ diyastolik disfonksiyon değerlendirmesinde de kullanılmaktadır. Ejeksiyon zamanı (ET), S dalgası boyunca devam eden süreye denk gelmektedir. PWDD inceleme, miyokardın diyastolik performansı hakkında rölatif olarak ön yükten, kalp hızından bağımsız olarak bilgi vermektedir [17].

2.6. Miyokardiyal Performans İndeksi

Miyokardiyal performans indeksi (MPI), sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi veren ekokardiyografik bir parametredir. MPI, ilk kez Tei ve ark. tarafından tanımlanmıştır [18]. MPI, mitral akım PWD veya mitral anulus hizasından PWDD ile elde edilen görüntülerden hesaplanabilir. Bu görüntülerden İVKZ, İVRT ve ET ölçülür. İVRZ ve İVKZ toplanıp ET' ye bölünerek MPI değeri elde edilir (Şekil 1). MPI kalp hızından, kan basıncından ve ventrikül geometrisinden etkilenmemektedir [89]. Sistolik disfonksiyonda ET kısalmaktadır. Diyastolik disfonksiyonda ise İVRZ ve İVKZ uzamaktadır. Sonuçta hem sistolik hem diyastolik disfonksiyonda MPI değeri artmaktadır. Sağlıklı bireylerde mitral kapak lateral anulustan hesaplanan MPI değeri $0,37 \pm 0,04$ aralığındadır. MPI ilk kez PWD yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Ancak PWDD yöntemi kullanılarak hesaplanan MPI'nin, klasik Doppler ile hesaplanan MPI ile korele olduğu gösterilmiştir [90].

MPI değeri iskemik kardiyak olaylarda, Cushing hastalığında ve akromegali gibi birçok klinik durumda incelenmiştir [71, 87, 88, 91-95]. MPI'nin koroner kalp hastalığı ve kapak hastalığı olmayan populasyonda, konjestif kap yetmezliği gelişmesini ön görmede, kardiyak risk faktörlerinden bağımsız bir belirteç olduğu bildirilmiştir [19].



Şekil 1: MPI değerinin hesaplanması[90]

2.6.1. Doku Doppler Görüntüleme ve Primer Hiperparatiroidizm

PWDD tekniğinin kullanılarak PHPT hastalarında, kardiyak fonksiyonların değerlendirildiği ilk çalışma 2007 yılında, hipertansiyonu ve kardiyovasküler hastalığı olmayan 29 PHPT hastasının ve 27 sağlıklı kontrol grubunun dâhil edildiği çalışmadır. Global olarak sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonunun göstergesi olan ve çeşitli kalp hastalıklarında kardiyovasküler mortalitenin bağımsız belirteci olan MPI'nin, PHPT hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın yazarları, PWDD görüntüleme tekniği ile mitral anulusten yapılan değerlendirmenin, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun erken yakalanabilmesi açısından önemli

olduğunu ve bu değerlendirmenin görüntü kalitesi çok kötü olan hasta gruplarında bile yapılabileceğini vurgulamıştır [93] .

PWDD ile PHPT hastalarının değerlendirildiği diğer çalışma da 2010 yılında yayınlanmıştır. Çalışmaya paratiroidektomi endikasyonları olmayan, hafif Ca yüksekliği olan ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip 54 PHPT hastası ve 57 kontrol hastası dâhil edilmiştir. PWD ve PWDD görüntüleme ile yapılan değerlendirmelerde, PHPT hasta grubu ile kontrol grubu arasında SVH, SVKİ, diyastolik disfonksiyon açısından fark bulunmamıştır. Fakat bu çalışmada MPI ile ilgili veri bulunmamaktadır [71].

PWDD görüntüleme ile PHPT hastalarının değerlendirildiği bir başka çalışmaya, bilinen kardiyovasküler risk faktörleri olmayan ve serum Ca düzeyi hafif yüksek olan PHPT hastaları dâhil edilmiştir. Hastalar paratiroidektomiden ortalama bir yıl sonra kardiyak fonksiyonlar açısından tekrar değerlendirilmiştir. PHPT hasta grubu ile kontrol grubu arasında, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, kardiyak morfolojisi açısından fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada da MPI değerlendirmesi yapılmamıştır [88].

2.7. İnflamasyon ve Primer Hiperparatiroidizm

C reaktif proteini (CRP) doku hasarlanmasında, enfeksiyonda, inflamasyonda ve neoplazilerde, karaciğerden proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, interlökin -1 (IL-1), tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α)'nın uyarıları ile sentezlenmektedir. CRP'nin karaciğerden do novo olarak sentezlenme hızı çok yüksektir ve uygun stimülasyonu takiben serum konsantrasyonu 10 000 kata kadar artış gösterebilmektedir. Stimülasyonu takiben serum konsantrasyonu 6 saat içinde artmaya başlar, yaklaşık 48 içinde tepe değerine ulaşır. İnflamatuvar koşullarda serumdaki yarı ömrü ve serumdan klirensi değişmez. Serum konsantrasyonunun sadece sentez hızından etkilenmesi nedeni ile; serum CRP konsantrasyonu altta yatan patolojik durumun devam edip etmediği hakkında bilgi veren oldukça güvenilir bir takip parametresidir [96].

Ateroskleroz inflamatuvar bir olaydır. Aterosklerotik plak gelişimi, endotel hücrelerinin aktivasyonu ve lökosit adezyon moleküllerinin sentezlenmesi ile başlamaktadır. Ekspresyonu artan vasküler hücre adezyon molekülü-1, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin ateromda toplanmasında ve ateroma bağlanmasında rol oynamaktadır. Kemoatraktan uyarı özelliği olan, monosit kemoatraktan protein-1 lökositlerin intimaya göçünü sağlarken; makrofaj koloni uyarıcı faktör de monositlerin makrofajlara farklılaşmasında rol oynamaktadır. Makrofajların lipoproteinleri okside etmesi sonucunda oluşan lipid yüklü fagositler inflamatuvar özellikleri olan maddeler salgılayarak, damar duvarındaki

inflamasyonu artırmakta, daha fazla lökositin göçüne yol açmakta, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu artırmakta, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesine yol açmaktadır. Bu inflamatuvar süreçte, kollajen sentezinin de olumsuz etkilenmesi sonucunda ve protrombotik yolağın da aktive olması sonucunda tromboza eğilim de artmaktadır. İnflamatuvar süreçte eksprese edilen IL-6, karaciğerden CRP sentezini artırmaktadır. Yarı ömrünün uzun olması, serumda stabil konsantrasyonlarda seyretmesi, ölçüm yöntemlerinin iyi standardize edilmiş olması nedeni ile CRP iyi bir takip parametresi özelliklerine sahiptir. İyi bir inflamasyon göstergesi olmasının yanı sıra, CRP'nin kendisinin de vasküler hastalıkların oluşumunda rol aldığı bilinmektedir. Deneysel modellerde, CRP'nin adezyon moleküllerin sentezini artırdığı, LDL'nin endotel makrofajlarına alımını artırdığı, monositlerin damar duvarına göçünü artırdığı ve monosit kematraktan protein-1'in sentezini artırdığı gösterilmiştir [97].

Prospektif çalışmalarda serum CRP düzeyinin, sağlıklı bireylerde de kardiyovasküler olayların gelişimini predikte ettiği gösterilmiştir [20, 98]. Yüksek sensitif-CRP (hs-CRP) düzeyinin Framingham koroner kalp hastalığı skorlama sistemine eklenmesi, 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskini belirlemede ek prognostik bilgi vermektedir [97].

PHPT hastalarındaki serum inflamasyon göstergeleri ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Otuz sekiz PHPT hastasının, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada, serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve paratiroidektomi uygulanan 7

hastada IL-6 ve TNF- α düzeylerinin normale geldiği belirtilmiştir. Serum IL-6 düzeyinin kemik rezorbsiyon göstergeleri ile korele olduğu belirtilmiştir [22]. Safley ve ark. da çalışmalarında, normal paratiroid dokusu ve paratiroid tümör hücrelerinin IL-6 ihtiva ettiğini ve salgıladığını göstermişlerdir [21].

Kardiyovasküler hastalığı olmayan 35 PHPT (15 hasta ciddi, 20 hasta hafif PHPT olarak sınıflandırılmış) hastasının dâhil edildiği çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman serum fibrinojen, IL-6, CRP, lökosit sayısı ve d-dimer düzeyleri arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Hiperkoagulabilite göstergesi olan PAI-1 düzeyinin hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir [23]. Yüz otuz dokuz PHPT hastanın (72 hastanın ciddi PHPT olduğu ve cerrahi endikasyonları karşıladığı, 67 hastanın hafif PHPT olduğu ve cerrahi endikasyonları karşılamadığı belirtilmiş), sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı diğer çalışmada IL-6 ve CRP açısından gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir [24]. Kırk beş PHPT hastasının, hipertansiyon, antihipertansif ajan kullanımı ve sigara içiciliği açısından benzer özelliklere sahip kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada; CRP, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin PHPT hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Paratiroidektomiden 7 ve 18 ay sonra yapılan değerlendirmelerde inflamasyon göstergelerinde anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Çalışmanın yazarları, hastaların takip süreçlerinde gözlenen vücut yağ miktarındaki hafif artışın ve kadın hastaların menapoz sürecine girmelerinin bu sonucu etkilemiş olabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmada PHPT hasta grubunda, inflamasyon göstergelerinin yanı

sıra kardiyovasküler hastalıkların erken göstergesi olan plazma N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid düzeyinde de artış tespit edilmiştir. Tüm bulgular PHPT hasta grubunda artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak yorumlanmıştır [25]. Cerrahi uygulanmayan PHPT hastalarının izlendiği prospektif çalışmada, PHPT hasta grubunda IL-6 ve interlökin-6 çözünür reseptör (IL-6sR) düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve serum IL-6 ve IL-6sR düzeylerinin, paratiroidektomi uygulanmayan hastalarda kemik kaybını predikte ettiği gösterilmiştir, ancak bu çalışmada diğer inflamatuvar göstergeler ve kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmemiştir [99]. İsviçre’de 45 asemptomatik hafif PHPT hastasının dâhil edildiği çalışmada, inflamasyon göstergeleri, kardiyak fonksiyon ve endotelial disfonksiyon ilişkisi araştırılmış. Çalışmada hastaların kardiyak fonksiyonları, ‘*equilibrium radionuclide angiography* (ERNA)’ ile değerlendirilmiş. Çalışmanın bazalinde yapılan değerlendirmede hafif PHPT hastalarında subklinik inflamasyon varlığı ile uyumlu olarak, serum IL-6, hs-CRP düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Başarılı paratiroid cerrahisinden bir yıl sonra yapılan değerlendirmede ise, serum inflamasyon göstergelerinin artış gösterdiği ve bu artışın da kardiyak fonksiyonlardaki kayıp ile korele olduğu belirtilmiştir. Paratiroidektomiden bir yıl sonra yapılan değerlendirmede, diyastolik fonksiyon göstergesi olan pik dolum hızı ve sistolik fonksiyon göstergesi olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma olduğu belirtilmiştir. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarında, kalp hızlarında ve egzersiz kapasitelerinde değişiklik olmadığı belirtilmiştir [100].

Hiperparatiroidinin ve paratiroidektominin serum inflamasyon göstergeleri üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışma sonuçlarının birbirlerinden oldukça farklı olmasının nedenleri arasında, hastaların ne kadar süre PTH ve Ca yüksekliğine maruz kaldığının bilinmemesi, inflamasyon göstergeleri üzerinde etkili olan diğer klinik durumlar (obezite, menapoz, sigara içiciliği, antihipertansif ve antihiperlipidemik tedavilerinin kullanımı) sayılabilir. Üremisi olan sekonder hiperparatiroidi hastalarında belirgin lenfosit ve polimorfonükleer lökosit fonksiyon bozuklukları olduğu bilinmektedir [101]. PHPT hastalarında ise daha az düzeyde olmak üzere lenfosit transformasyonu ve proliferasyonunda bozukluklar olduğu gösterilmiştir. İki hasta grubu arasındaki farklılıkların; böbrek yetmezliği olan hastalarda daha uzun süre devam eden PTH maruziyetinin lenfositlerdeki Ca yükünü daha fazla artırması ve lenfositler üzerinde bulunan PTH resptörlerinin azalarak yeniden düzenlenmesi sonucunda meydana gelebileceği belirtilmiştir [102].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD'nin polikliniğine başvuran 32 asemptomatik PHPT hastası dâhil edilmiştir. Kontrol vakası olarak GÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları BD'nin polikliniğine başvuran hastalar arasından, serum Ca ve PTH yüksekliği olmayan; yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından hasta grubu ile benzerlik gösteren 31 kontrol vakası dahil edildi. Çalışmada toplam 63 hastanın verileri değerlendirildi.

Çalışmanın etik açısından uygunluğu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.04.2011 tarih ve 44 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol vakaları çalışma hakkında bilgilendirilmiştir ve yazılı onam belgeleri alınmıştır.

Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri: serum Ca düzeyleri 10,5-11,5 mg/dl arasında olması, serum PTH düzeylerinin serum Ca düzeyine göre uygunsuz yüksek olması ve PHPT'in klasik bulgularından (osteitis fibroza sistika, kırık, böbrek fonksiyonlarında azalma) olmaması olarak belirlendi. Bilinen aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü (klinik bulguları olan, koroner by-pas cerrahisi geçirenler, koroner arter ve periferik damarlara stent uygulanma öyküsü) olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi hastaların günlük idrarında bakılan Ca/kır klirens oranı hesaplanarak dışlanmıştır. Tiazid grubu diüretik kullanan hastaların tetkikleri ilacın kesilmesini takiben altı hafta içinde tekrarlanmıştır. Lityum kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu vakalarının demografik özellikleri, kullandıkları ilaçlar ve tıbbi özgeçmişleri kaydedilmiştir. Tüm vakaların fizik muayeneleri yapılarak kan basıncı ölçümleri, boy, kilo değerleri kaydedilmiştir. Beden kitle indeksi, kg/m^2 formülü ile hesaplanmıştır. Kan basıncı ölçümleri 15 dakikalık istirahati takiben *Erka* sfingomanometre cihazı ile ölçülmüştür. En az iki tansiyon değeri ölçülerek, ortalama değerler kaydedilmiştir.

3.2. Biyokimyasal Değerlendirme

Hastaların kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben alınmıştır. Serum Ca, kreatinin, fosfor ve lipid parametreleri [total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (Tg)] GÜTF Biyokimya AD laboratuvarında otoanalizörde (Abbott-Architect) hazır kitler (Abbott) kullanılarak fotometrik yöntemlerle analiz edilmiştir. Serum 25 OH Vitamin-D düzeyleri UV dedektörlü HPLC (Shimadzu) yöntemi ile hazır kitler (İmmuchrom) kullanılarak analiz edilmiştir. Serum PTH düzeyleri otoanalizörlerde (Siemens-Centaur) hazır kitler (Siemens) kullanılarak kemilüminesans yöntemi ile analiz edilmiştir.

Serum hs-CRP düzeyi için kan örneği alınırken aktif enfeksiyon durumu olmamasına dikkat edilmiştir. Serum hs-CRP düzeyi ELİSA yöntemi ile DRG® EIA-3954 ticari kiti kullanılarak analiz edilmiştir.

Vakaların kreatinin klirens değerleri Cockcroft-Gault formülü [38] kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{Kreatinin Klirens} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{VA}}{(Kr \times 72)} \times DF \quad (\text{mg / dl})$$

Bu formülde:

VA: vücut ağırlığı (kg)

Kr: serum kreatinin (mg/dl)

DF: düzeltme faktörü. Kadınlar için 0,85, erkekler için 1 olarak alınmıştır.

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri, GÜTF Kardiyoloji ABD’da, Vivid 7 (General Electric Company, Indianapolis, Indiana USA) marka ekokardiyografi cihazı ile, 2.5 MHz prob kullanılarak yapılmıştır. Tüm görüntüler ardışık 3 atımı içerecek şekilde alınmıştır ve daha sonra değerlendirilmek üzere kaydedilmiştir (Echopac 6.3, Vingmed-General Electric). Ekokardiyografik inceleme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti’ nin önerilerine [103] uygun olarak; sol lateral dekübit pozisyonunda ve elektrokardiyografi (EKG) eşliğinde yapılmıştır. Papiller adale seviyesi M mode görüntülerinden sol ventrikül diyastol

sonu çapı (SVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), posteriyor duvar (PD) ve interventriküler septum (İVS) kalınlıkları ölçülmüştür. Apikal 4 boşluk görüntüde mitral anterior yaprakçık ile sol ventrikül çıkım yolu arasına PWD örnek volümü yerleştirilerek transmitral ve aortik kan akım hızları elde edilmiştir. Apikal 4 boşluğun izlendiği pencereden sol ventrikülün sistol ve diyastol sırasındaki en dar ve en geniş olduğu görüntülerde endokardiyal sınırlar çizilerek, ekokardiyografi cihazında bulunan yazılım aracılığı ile Modifiye Simpson kurallarına göre volümler ve EF değeri hesaplanmıştır. Bu işlem 3 kez tekrarlanarak, alınan ölçümlerin ortalaması kaydedilmiştir.

Ekokardiyografi cihazının doku Doppler görüntüleme özelliği ile sol ventrikülün PWDD incelemesi yapılmıştır. Nyquist limiti -20 cm/sn ile +20 cm/sn aralığına ayarlanmıştır. Apikal 4 boşluk görüntüde, 5 mm'lik örnek volüm ile mitral kapak lateral ve septal anulustan PWDD incelemesi yapılarak; erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') ve sistolik (S') dalgaları elde edilmiştir. PWDD kayıtlarından elde edilen İVRZ ve İVKZ süreleri toplanıp, ET'ye bölünerek MPI değeri hesaplanmıştır [90].

Sol ventrikül kitlesi (SVK) Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği formül kullanılarak hesaplanmıştır [104].

$$SVK = 0,8 \times 1,04(IVS + AD + SVDSÇ)^3 \pm 0,6 \quad (g)$$

Bu formülde

IVS = Interventriküler septal duvar kalınlığı,

AD = Arka duvar kalınlığı,

$SVDSÇ$ = Sol ventrikül diyastol sonu çapı

olarak alınmıştır.

$SVKİ$, SVK değerin vücut yüzey alanına bölünmesi ile hesaplanmıştır. $SVKİ$ 'nin kadınlarda $> 108 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $>131 \text{ g/m}^2$ olması SVH olarak kabul edilmiştir [105].

$$SVKİ = SVK / VYA \quad (g / m^2)$$

Bu formülde

VYA = Vücut yüzey alanı

olarak alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen değerler, *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15* hazır paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler) ortalama ve standart sapma değerleri ile; kategorik değişkenler (nitel değişkenler) ise frekans ve yüzde değerleri hesaplanarak sunuldu. Hasta ve kontrol grubu arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı *Chi-Square (X^2)* testi kullanılarak incelendi. Hasta ve kontrol grubu nicel değişkenler açısından karşılaştırılırken,

parametrik test koşullarının sağlandığı durumlarda *Student's t* testi; parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda da *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Pearson ve Spearman korelasyon analizleri yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Veriler

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve klinik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Kardiovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında, sigara kullanım yüzdesinin kontrol grubunda, hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (%31,2'ye karşılık %38,7, $p=0,043$).

Tablo 2:Tanımlayıcı veriler

	PHPT grubu (n:32)	Kontrol grubu (n:31)	p değeri
Yaş (yıl)	52,17±8,57	55,27±7,60	p=0,120
Cinsiyet(Kadın/erkek sayısı)	27/5	25/6	p=0,660
Hipertansiyon öyküsü[(sayı)-(%)]	10(%31,2)	9(%29,0)	p=0,062
Diabetes mellitus öyküsü [(sayı)-%]	2(%6,2)	0 (%0)	p=0,099
Sigara [(sayı)-yüzde]	10(%31,2)	12(%38,7)	p=0,043
Hiperlipidemi[(sayı)-yüzde]	23(%74,2)	25(%80,7)	p=0,132
Ofis sistolik kan basıncı(mmHg)	130,00(100-180)	124,84(100-150)	p=0,277
Ofis diyastolik kan basıncı(mmHg)	78,22(55-98)	78,18(60-90)	p=0,940
Beden kitle indeksi(kg/m ²)	27,41(18,89-34,77)	28,43(23,15-39,13)	p=0,556

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu biyokimyasal özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur. Serum PTH ve Ca düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü [181,38(79-736)'e karşılık 58,36(26,20-60,00) $p<0,001$; $10,95\pm0,62$ 'ye karşılık $9,46\pm0,30$ $p<0,001$]. Serum P düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi ($2,64\pm0,40$ 'a karşılık $3,59\pm0,43$ $p<0,001$). Serum 25 OH Vit D düzeyleri açısından iki grup arasında fark tespit edilmedi ($15,58\pm11,6$ 'ya karşılık $18,77\pm8,61$ $p=0,206$). Lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda total kolesterol düzeyinin hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($203,39\pm31,06$ 'ya karşılık $184,05\pm35,04$ $p=0,019$). Kontrol grubunda serum LDL düzeyinin hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı [$126,47(75-177)$ 'ye karşılık $111,08(58-174)$ $p=0,019$]. Serum HDL düzeyinin de kontrol grubunda daha yüksek olduğu saptandı ($50,33\pm9,68$ 'e karşılık $43,40\pm9,52$ $p=0,04$). Hasta ve kontrol grubu arasında, serum kr düzeyleri ve Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanan kreatinin klirens değerleri açısından fark tespit edilmedi [$0,73\pm0,13$ 'e karşılık $0,71\pm0,08$ $p=0,556$; $61,60\pm15,62$ 'ye karşılık $61,00\pm14,65$ $p=0,869$]. İnflamasyon göstergesi olan hs-CRP düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark tespit edilmedi [$2,38$ (0,01-9,41)'e karşılık $3,07$ (0,05-9,41) $p=0,063$].

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal değerlendirmeleri

	PHPT grubu n:32	Kontrol grubu n:31	P
PTH(pg/ml)	181,38(79-736)	58,36(26,20-60,00)	p<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	10,95±0,62	9,46±0,30	p<0,001
P(mg/dl)	2,64±0,40	3,59±0,43	p<0,001
25OHVit D(ng/ml)	15,58±11,6	18,77±8,61	p=0,206
Total kolesterol (mg/dl)	184,05±35,04	203,39±31,06	p=0,019
LDL(mg/dl)	111,08(58-174)	126,47(75-177)	p=0,019
Tg(mg/dl)	134,69(48-350)	141(57-395)	p=0,917
HDL(mg/dl)	43,40±9,52	50,33±9,68	p=0,040
Kr (mg/dl)	0,73±0,13	0,71±0,08	p=0,556
Kr Kl (ml/dak)	61,60±15,62	61,00±14,65	p=0,869
hs-CRP (0.068- 8.2 mg/l)	2,38 (0,01-9,41)	3,07 (0,05-9,41)	p=0,063

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun İki Boyutlu ve Doku Doppler Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun iki boyutlu ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
İVS(mm)	0,90 (0,60-1,12)	0,80(0,60-1,00)	0,075
AD(mm)	0,80 (0,60-1,10)	0,70 (0,60-1,00)	0,081
RDK(mm)	0,38±0,06	0,36±0,05	0,281
LVDSÇ(mm)	4,44±0,35	4,30±0,32	0,087
LVSSÇ(mm)	2,80±0,25	2,71±0,27	0,192
EF(%)	63±5,80	61±3,20	0,085
E (cm/sn)	0,68±0,15	0,70±0,17	0,686
A(cm/sn)	0,76±0,15	0,64±0,15	0,003
E/A	0,92±0,23	1,12±0,33	0,007
İVRZ(msn)	72 (55-81)	63(49-81)	0,002
İVKZ(msn)	63,16±12,62	51,42±5,37	p<0,001
ET(msn)	272,48±13,86	298,10±20,84	p<0,001
SVKİ(g/m ²)	112,09±25,74	93,42±26,52	0,006

İki boyutlu ekokardiyografi kullanılarak yapılan değerlendirmede; hasta ve kontrol grubu arasında interventriküler septum duvar kalınlığı, arka duvar kalınlığı ve rölatif duvar kalınlıkları açısından iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı görüldü [0,90 (0,60-1,12)'a karşılık 0,80(0,60-1,00) $p=0,075$; 0,80 (0,60-1,10)'e karşılık 0,70 (0,60-1,00) $p=0,081$ ve $0,38\pm0,06$ 'ya karşılık $0,36\pm0,05$ $p=0,281$].

İki boyutlu ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmede, hasta ve kontrol grubu arasında sol ventrikülün diyastol ve sistol sonrası çapları arasında anlamlı fark tespit edilmedi [$4,44\pm0,35$ 'e karşılık $4,30\pm0,32$ $p=0,087$ ve $2,80\pm0,25$ 'e karşılık $2,71\pm0,27$ $p=0,192$].

Sol ventrikülün sistolik fonksiyon göstergesi olan ejeksiyon fraksiyonu, açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark olmadığı tespit edildi ($63\pm5,80$ 'e karşılık $61\pm3,20$, $p=0,085$).

Diyastolun erken dolum fazının göstergesi olan E dalga velositesinin hasta grubunda daha kısa saptanmasına rağmen, E dalga velosite değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($0,68\pm0,15$ 'e karşılık $0,70\pm0,17$, $p=0,686$). Diyastolun geç dolum fazının göstergesi olan A dalga velositesinin hasta grubunda daha uzun olduğu tespit edildi ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($0,76\pm0,15$ 'e karşılık $0,64\pm0,15$, $p=0,003$). Hasta ve kontrol grubu E/A dalga velositeleri oranı açısından karşılaştırıldığında, E/A oranının hasta grubunda, anlamlı olarak kısa olduğu görüldü ($0,92\pm0,23$ 'e karşılık $1,12\pm0,33$, $p=0,007$).

Sol ventrikül kitle indeksinin hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($112,09 \pm 25,74$ 'e karşılık $93,42 \pm 26,52$, $p=0,006$).

Sol ventrikül kitle indeksi değeri, hasta ve kontrol grubu arasında kardiyovasküler risk faktörleri olan; hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi varlığı, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi değerlerine göre düzeltme yapılarak karşılaştırıldığında da aradaki istatistiksel anlamlılığın kaybolmadığı tespit edildi.

Asemptomatik PHPT hasta grubunda, sol ventrikül kitle indeksi ile PTH, Ca, 25 OH Dvit, lipid parametreleri, kr, kr klirens ve inflamasyon göstergeleri ile korelasyonları incelendiğinde; sadece sol ventrikül kitle indeksi ve serum Ca arasında korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,260$, $p=0,038$).

Asemptomatik PHPT hasta grubunda, sol ventrikül kitle indeksinin ekokardiyografi bulguları ile korelasyonları incelendiğinde; sol ventrikül kitle indeksi ile E/A oranı arasında ($r=-0,276$, $p=0,031$), doku Dopplerde ölçülen S' dalga velositesi ile ($r=0,388$, $p=0,002$), doku Dopplerde ölçülen İVKZ ile korelasyonu olduğu ($r=0,389$, $p=0,002$) ve MPİ ($r=0,334$, $p=0,007$) tespit edildi.

Hasta grubunda 16 (%51), kontrol grubunda ise 8 (%25) hastada sol ventrikül hipertrofisi olduğu tespit edildi ve aradaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,048$). Hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi olduğu tespit edilen 5 (%31,3) hastanın hipertansif olduğu olduğu izlendi. Hasta grubunda sol ventrikül

hipertrofisi olan ve sol ventrikül hipertrofisi olmayan hastalar hipertansiyon açısından karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=1,000$).

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının mitral lateral anulustan elde edilen doku Doppler ölçümleri

	PHPT	Kontrol	P
E'(cm/sn)	11,70±3,11	9,90±3,12	0,025
A'(cm/sn)	11,82±2,79	10,90±2,71	0,189
E'/A'	1,04±0,37	0,95±0,37	0,335
S'(cm/sn)	8,03±1,93	8,13±1,73	0,830
İVRZ(msn)	63,09±9,95	56,29±8,99	0,006
İVKZ(msn)	65(44-98)	57(44-76)	$p<0,001$
ET(msn)	267(224-334)	291(251-344)	$p<0,001$
MPI	0,49±0,64	0,39±0,48	$p<0,001$

Hasta ve kontrol grubunun PWDD görüntüleme ile yapılan incelemelerinde, E'/A' oranı açısından iki grup arasında anlamlı farkın olmadığı görüldü (1,04±0,37'ye karşılık 0,95±0,37, $p=0,335$). S' değeri açısından yapılan değerlendirmede iki grup arasında anlamlı farkın olmadığı görüldü (8,03±1,93'e

karşılık $8,13 \pm 1,73$, $p=0,830$). Sol ventrikülün global olarak sistolik ve diyastolik disfonksiyon göstergesi olan MPI değerin, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($0,49 \pm 0,64$ 'e karşılık $0,39 \pm 0,48$, $p<0,001$).

MPI değeri ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; MPI ile Ca ($r=0,493$, $p<0,001$), PTH ($r=0,494$, $p<0,001$) arasında korelasyon olduğu görüldü. MPI değerinin, ekokardiyografi bulguları ile olan korelasyonu incelendiğinde de sol ventrikül kitle indeksi ile arasında korelasyon olduğu görüldü ($r=0,334$, $p=0,007$). MPI değeri ile inflamasyon göstergesi olan hs-CRP arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Otuz iki asemptomatik PHPT ve hipertansiyon açısından benzer özellikler gösteren 31 kontrol vakasının dâhil edildiği bu çalışmada, SVKİ'nin PHPT hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Asemptomatik PHPT hasta grubunda SVKİ'nin biyokimyasal parametreler ile korelasyonu incelendiğinde; SVKİ'nin serum Ca düzeyi ile korele olduğu tespit edilmiştir. SVKİ açısından, kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltilme yapıldığında da, hasta ve kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılığın devam ettiği tespit edilmiştir. PHPT hasta grubunda SVH tespit edilen ve edilmeyen hastalar hipertansiyon açısından incelendiğinde; hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) tüm popülasyonda ve koroner arter hastalığı olan hastalarda mortalitenin önemli bir belirleyicisidir [72, 106]. PHPT hastalarında sol ventrikül hipertrofisi hakkında yapılan çalışmalarda, çalışmalara dâhil edilen hastaların farklı biyokimyasal özellikleri, hasta ve kontrol gruplarında kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunup bulunmaması, tespit edilen hastalık süresi, çalışmalara dâhil edilen hasta sayısı gibi nedenlerden dolayı, farklı sonuçlar elde edilmiştir [7].

Stefeneli ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmaya, Ca düzeyleri $12 \pm 1,36$ mg/dl olan primer hiperparatiroidi hastaları dâhil edilmiştir. Çalışmalarının bazalinde hastaların %68'inde SVH tespit edilirken, kontrol grubunun %28'inde SVH tespit edilmiş. Uygulanan paratiroidektomi

cerrahisinden ortalama 12 ay ve 41 ay sonra yapılan değerlendirmede özellikle hipertansiyonu olmayan hasta grubunda SVH’de önemli düzeyde gerileme olduğu belirtilmiş. Çalışmada SVH ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon olup olmadığı belirtilmemiş. Fakat operasyon sonrasında sekonder hiperparatiroidizmi gelişen ve PTH düzeyi yüksek seyreden hasta grubunda SVH’de gerileme olmamasına dikkat çekilerek, SVH’nin gelişiminde PTH düzeyinin önemli olabileceği belirtilmiş [11, 73]. Lngle ve ark. tarafından yapılan çalışmada da PHPT hasta grubunda SVH prevalansının %50 olduğu belirtilmiştir ve SVH ile hastaların biyokimyasal parametreleri arasında korelasyon tespit edilmediği belirtilmiştir [74]. Piovesan ve ark. tarafından yapılan çalışmaya, ortalama Ca düzeyi $11,24 \pm 1,2$ mg/dl olan 43 PHPT hastası ve hipertansiyon açısından benzer özellikler gösteren 43 kontrol vakası dâhil edilmiş. PHPT hasta grubunda SVKİ’nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiş. Hasta ve kontrol grubu daha detaylı incelendiğinde; hipertansiyonu olan hasta ve kontrol grubu; hipertansiyonu olmayan hasta ve kontrol grupları kendi aralarında da karşılaştırıldığında, her iki grupta da PHPT’si olanlarda SVKİ’nin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiş. Çoklu regresyon analizinde ise serum PTH düzeyinin SVKİ’nin bağımsız belirleyicisi olduğu grlmş [12]. Nppi ve ark’nın çalışmasına aralarında hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği ve aterosklerotik kalp hastalığı da olan, ortalama serum Ca düzeyi $11,16 \pm 0,52$ olan 15 PHPT hastası ve 15 kontrol vakası dâhil edilmiş. PHPT grubunda sol ventrikül kitlesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, İVRZ’nin kontrol grubuna göre

daha uzun olduğu ve sistolik fonksiyonların da hasta grubunda daha kötü olduğu bildirilmiş. Ancak ciddi kardiyak hastalığı olan hastaların da çalışmaya dahil edildiğı unutulmamalıdır. Sol ventrikül kitlesi ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonları incelendiğinde; sadece Ca ile SVK arasında korelasyon olduğu saptanmış [15]. Almqvist ve ark.'nın çalışmalarında serum Ca düzeyleri 10,20-11,80 arasında olan, 45 yaş üstü olan PHPT hastalarının SVKİ'nin yüksek olduğu belirtilmiştir. SVKİ'nin hipertansif olan ve normotansif olan hasta grupları arasında farklı olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da SVKİ ile PTH arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir [13].

Bu çalışmaların ortak sonuçlarından birisi, PHPT hasta grubunda tespit edilen artmış SVH prevelansının hipertansiyondan bağımsız olmasıdır. Hipertansiyon açısından benzer özellikler gösteren kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PHPT hasta grubunda SVKİ'nin anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmesi [12, 107], SVH olduğu tespit edilen PHPT hastalarının sadece %55'inde hipertansiyonun tespit edilmesi [11], ve hipertansif olan PHPT hastalarındaki SVKİ'nin, hipertansif olan kontrol grubu ile karşılaştırdığında daha yüksek oranda olması [12]; PTH'nun hipertansiyondan bağımsız olarak SVKİ'ni artırdığını göstermektedir.

PHPT hastalarında, kardiyak hipertrofi tespit edilmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Nuzzo ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ortalama serum ca düzeyleri $12,2 \pm 0,87$ mg/dl olan, hipertansiyonu olmayan 20 PHPT hastası sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve SVKİ'nin iki grup arasında farklı olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmada hastaların tanılarının bilinme süresi

10(5-16) ay olarak bildirilmiştir [66]. Bu çalışmaya, Stefenelli ve ark.'nın [11] çalışmalarına dâhil edilen hasta grubuna benzer Ca düzeylerine sahip olan hastalar dâhil edilmesine rağmen farklı sonuç bulunması; yazarlar tarafından primer hiperparatiroidi hastalığının kısa süre önce tanınmasına ve kısa hastalık süresine bağlanmıştır. Barletta ve ark.'nın çalışmasında hipertansiyonu olmayan, ortalama serum Ca düzeyleri $11,52 \pm 1,04$ mg/dl olan 14 PHPT hastası, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, iki grup arasında SVKİ açısından fark bulunmamış [84]. Nilsson ve ark.'nın çalışmasında ortalama serum Ca düzeyleri 10,8-15,6 mg/dl arasında değişen, 30 PHPT hastası sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, SVKİ'nin PHPT grubunda yüksek olma eğiliminde olduğu ancak, istatistiksel olarak anlamlı sınıra ulaşmadığı belirtilmiştir [14]. PHPT hasta grubunda SVKİ'nin yüksek olmadığını bildiren bu üç çalışmadaki hasta sayısı, genel olarak PHPT hasta grubunda SVH olduğunu belirten çalışmalara dâhil edilen hasta sayısından daha azdır. Nuzzo ve ark.'nın çalışmasında PHPT hasta grubunda, karotis intima medya kalınlığının artmış olması, PHPT hastalarında kardiyovasküler sistemin etkilendiğini göstermektedir [66].

PHPT hastalarında in vitro olarak da tespit edilen kardiyak değişikliklerin mekanizması net olarak anlaşılabilmiş değildir. Elimizdeki veriler, PTH'unun, PTH/PTHrP reseptörlerine bağlanarak hücre içindeki Ca konsantrasyonunu artırdığını göstermektedir [51]. Hücre içinde artan Ca konsantrasyonunun, protein kinaz C yolağını aktive ederek, hipertrofik sürecin başlamasına neden olduğu, bu hipertrofik süreçte de protein ve sitozolik kreatinin kinaz sentezini artırdığı gösterilmiştir [52]. PTH'nun kalp hücrelerinin enerji kullanımı üzerine olan

etkileri de, PHPT hastalarında meydana gelen kardiyak değişiklikler açısından önemlidir. In vivo ve in vitro çalışmalarda, PTH'nun hücre içindeki kreatinin fosfat, ATP, ADP, AMP düzeylerini azalttığı ve kardiyomyositlerde mitokondrial oksijen tüketimini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkilerini de Ca aracılığı ile gösterdiği belirtilmiştir [52].

Kesitsel çalışma sonuçları, PHPT hastalarında meydana gelen kardiyak değişikliklerin olası nedenleri hakkında çelişkili sonuçlar vermektedir. SVKİ ile PTH [12, 13] ve Ca [15] arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanında; SVKİ ile PTH [15, 74] ve Ca [12, 74] arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Serum Ca düzeyleri açısından oldukça homojen olan ve yukarıda sonuçları özetlenen çalışmaların çoğuna dâhil edilen hasta grupları ile karşılaştırıldığında daha düşük Ca düzeyine sahip olan hasta grubumuzda, SVKİ değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmesi; kardiyak etkilenmenin hastalığın erken fazlarından itibaren başladığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda, asemptomatik PHPT hasta grubunda SVKİ'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olması, SVH prevelansının hipertansiyonu olan ve olmayan hasta grubunda farklı olmaması; primer hiperparatiroidizmin SVH gelişimi sürecinde, asemptomatik PHPT'nin hipertansiyon varlığından bağımsız, önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Hafif Ca yüksekliği olan PHPT hasta grubunda, serum Ca ile SVKİ arasında korelasyon tespit edilmesi, Ca'un SVH gelişmesinde önemli rolü olduğuna dair görüşleri desteklemektedir.

Bu çalışmada asemptomatik PHPT ve kontrol grubu arasında sol ventrikülün sistolik fonksiyonları açısından anlamlı fark tespit edilmedi. PWD ve PWDD değerlendirmelerinde, İVRZ'nın, İVKZ'nın hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun tespit edilmesi, asemptomatik PHPT hasta grubunda diyastolik disfonksiyon olduğunu göstermektedir.

PHPT hastalarında yapılan çalışmalarda diyastolik disfonksiyon açısından sonuçları farklı olan çalışmalar mevcuttur. Almqvist ve ark.'nın çalışmasında, serum Ca düzeyleri hafif-orta yükseklikte (10,20-11,80 mg/dl) olan hastalar; tanı anında ya da tanılarından bir yıl sonra cerrahi uygulanmak üzere randomize edilmişler. Paratiroidektomi öncesinde hastalarının %83'ünde diyastolik disfonksiyon olduğu tespit edilmiş. Erken dönemde paratiroidektomi uygulanmak üzere randomize edilen hastaların 2 yıl sonra yapılan değerlendirmelerinde, diyastolik disfonksiyonun anlamlı düzeyde düzeldiği; geç cerrahi uygulanan grupta ise diyastolik disfonksiyon açısından değişiklik olmadığı belirtilmiştir [100]. Nappi ve ark.'nın çalışmasında, çalışmaya dâhil edilen 15 PHPT hastasında (bu hastalar arasında konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalık öyküsü olanlar mevcut), A dalgasının ve İVRZ'nın sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzun olduğu belirtilmiştir. Paratiroidektomiden ortalama 2 ay sonra yapılan değerlendirmede E/A oranında ve İVRZ da anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmiştir [15]. Nilsson ve ark., çalışmalarına serum Ca düzeyleri 10,8-15,6 mg/dl arasında değişen 30 PHPT hastası ve sağlıklı kontrol grubu dâhil etmişler. PHPT hasta grubu ile kontrol grubu arasında E/A oranı açısından anlamlı fark tespit etmemişler, ancak İVRZ'nın PHPT hasta grubunda anlamlı olarak daha

uzun olduğunu ve paratiroidektomi sonrasında ise İVRZ'nın kısaldığını belirtmişler [14].

PHPT hastalarında diyastolik disfonksiyon olmadığını belirten çalışma sonuçları da mevcuttur. Piovesan ve ark. [12] PHPT hasta grubunda E/A oranının ve İVRZ'nın kontrol grubuna göre farklı olmadığını; Barletta ve ark. [84] da E/A oranının ve deselerasyon zamanının kontrol grubuna göre anlamlı farklı olmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, hafif Ca yüksekliği olan PHPT hasta grubunda SVKİ'nde artış ve diyastolik disfonksiyonun tespit edilmesi, hastalığın hafif formlarında da kardiyak fonksiyonların etkilenmiş olduğunu göstermesi açısından anlamlıdır. Bu bulgu çalışmamızın orijinal özelliğini teşkil etmektedir. İVRZ, diyastol sürecinde aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süreci kapsamaktadır. Sol ventrikülün relaksasyon bozukluklarında ilk bozulan parametre olması nedeni ile, relaksasyon bozukluğunu gösteren en duyarlı Doppler parametresidir [108]. PWD görüntüleme ile ölçülen İVRZ kalbin önyükünden ve kalp hızından etkilenebilmektedir [109]. Bu çalışmada, kalbin önyüğü ve kalp hızından görece olarak daha az etkilenen PWDD görüntülemesinde İVRZ'nın asemptomatik PHPT hasta grubunda anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bu bulgular, miyokardın relaksasyonu için gerekli olan sitozolden Ca klirensi sürecinin hiperkalsemik ortamda bozulmuş olması [110] ve PTH'nun miyokard hücrelerinin enerji kullanımı üzerindeki etkileri sonucunda; enerji gerektiren bir süreç olan miyokardın diyastolik relaksasyonu olumsuz etkilenmesi [51, 55] ile açıklanabilir.

PWDD ekokardiyografi yöntemi, kardiyak siklus boyunca ventrikülün duvar hareket velositelerinin kaydedilerek, miyokard hareketinin kantitatif olarak değerlendirildiği bir görüntüleme yöntemidir. MPI, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında global olarak bilgi veren ekokardiyografik bir parametredir [18]. Bu çalışmada asemptomatik PHPT hasta grubunda MPI değeri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. MPI değerinin serum Ca, PTH ve SVKİ ile korele olduğu saptanmıştır.

Literatürde PHPT hasta grubunun kardiyak fonksiyonlarının PWDD ile değerlendirildiği ilk çalışma Baykan ve ark tarafından bildirilmiştir. Çalışmaya ortalama serum Ca düzeyleri $11,60 \pm 0.68$ mg/dl olan, hipertansiyonu olmayan 29 PHPT hastası ve 27 sağlıklı kontrol vakası dâhil edilmiş. Çalışmada PHPT hasta ve kontrol grupları arasında SVKİ açısından fark saptanmamış. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre E', E'/A' oranının daha düşük olduğu, İVRZ'nın daha uzun olduğu ve MPI değerinin daha uzun olduğu tespit edilmiş. Biyokimyasal parametreler ile Doppler bulguları arasında korelasyon olup olmadığı belirtilmemiş. Yazarlar çalışmada iki boyutlu konvansiyonel ekokardiyografi ile tespit edilen bulguların, PWDD bulguları ile doğrulandığını belirtmişler. PWDD ile değerlendirilen mitral anulusun hareket velositesinin, sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonunu erken dönemde göstermek amacıyla kullanılabilecek iyi bir parametre olduğunu belirtmişler. PWDD görüntüleme tekniğinin, görüntü kalitesi kötü olduğu için pulmoner venöz akımın ve mitral anulustan geçen kanın dolum paterninin değerlendirilemediği hastalarda, kullanılmasının oldukça avantajlı olduğunu belirtmişler [93].

PHPT hasta grubunda, PWDD görüntüleme tekniği ile yapılan diğer çalışmaya, paratiroidektomi endikasyonlarını karşılayan kardiyovasküler risk faktörleri bulunmayan 51 hasta ve kontrol grubu dâhil edilmiş. Çalışmanın başlangıcında hasta ve kontrol grubu arasında ve paratiroidektomi uygulanan hastalarda çalışma başlangıcındaki ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında; SVKİ, sol ventrikülün diyastolik ve sistolik fonksiyonlarına göre yapılan değerlendirmelerde fark tespit edilmemiş. Klinik önemi net olarak belli olmamakla beraber cerrahi uygulanan hastalarda, PWDD görüntüleme sağ ve sol ventrikülden ölçülen tepe sistolik miyokard velositesinde azalma olduğu tespit edilmiş. Yazarlar bu sonucun, PHPT ile ilgili olabilecek inotropik etkinin vasküler dirençte ve kalbin yüklenmesinde artışa yol açmasından kaynaklanabileceğini belirtmişler. Bu çalışmada sadece erkek PHPT hasta grubunda, İVRZ'nın kadın hastalara ve sağlıklı erkek kontrol vakalarına göre daha uzun olduğu saptanmış. Yazarlar bu bulgunun da, asemptomatik PHPT hasta grubunda diyastolik disfonksiyonun erken göstergesi olabileceğini belirtmiştir [88].

Walker ve ark. tarafından yapılan çalışmaya kardiyovasküler risk faktörleri de bulunan, ortalama Ca düzeyleri $10,5 \pm 0,5$ mg/dl olan 54 PHPT dahil edilmiş. Çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında SVKİ, PWD de elde edilen E/A oranı açısından ve PWDD ile elde edilen E' dalga velositesi açısından fark saptanmamış. Ancak E/A oranı düşük olan PHPT hasta grubunda, serum Ca ve PTH düzeylerinin, E/A oranı yüksek olan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiş. Bu çalışmada MPI değerlendirmesi hakkında bir bilgi bulunmamaktadır [71].

Bizim çalışmamızda da PHPT hasta grubunda, Baykan ve ark'nın çalışmasında olduğu gibi sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonunu gösteren parametreler, PWDD görüntüleme ile de doğrulanmıştır. Ventrikül performansı hakkında global olarak fikir veren MPI'nin akut miyokard infarktüs sonrasında [111],konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda [112] ve aşikâr koroner arter hastalığı olmayan yaşlı erkeklerde [19] konvansiyonel kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalitenin belirteci olduğu gösterilmiştir. MPI'nin koroner kalp hastalığı ve kapak hastalığı olmayan popülasyonda, konjestif kalp yetmezliği gelişmesini ön görmede, kardiyak risk faktörlerinden bağımsız bir belirteç olduğu da bildirilmiştir [19]. Literatürde mevcut olan çalışmaların çoğuna dâhil edilen hasta grubuna göre daha düşük serum Ca ($10,95\pm0,62$ mg/dl) olan hasta grubumuzda, MPI'nin yüksek bulunması dikkat çekicidir. SVKİ'nin E/A oranı ile negatif yönde, İVRZ ile pozitif yönde olan korelasyonu, artmış SVKİ ve diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır. MPI ile serum Ca ve PTH arasında korelasyon bulunması, ventrikül disfonksiyonunda Ca ve PTH'unun, düşük Ca düzeyine sahip hasta grubunda da önemli rolleri olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada PHPT hasta grubunda inflamasyon göstergesi olan hs-CRP'nin, kontrol grubuna göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgumuz CRP'nin PHPT hasta grubunda yüksek olmadığını belirten çalışmalar ile uygunluk göstermektedir [23, 24]. Çalışmamızda asemptomatik PHPT hasta grubunda hs-CRP'nin yüksek bulunmamasının, hastaların geçmişte aldığı ve halen

almakta olduğu medikasyonlardan ve kardiyak risk faktörlerinin iyi kontrol edilmesinden kaynaklandığını düşünöyoruz.

Aterosklerozun meydana gelmesinde, konvansiyonel risk faktörleri dışında immunolojik mekanizmaların da etkili olduğunun fark edilmesini takiben, inflamasyon göstergelerinden olan hs-CRP ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Artık hs-CRP, 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskini belirlemede ek risk faktörü olarak kullanılmaktadır [97]. PHPT hastalarının lokosit kültür çalışmalarında IL-6, IL-6sR ve TNF- α sekresyonunu arttığı gösterilmiştir [22, 99]. Ancak PHPT hasta grubunda IL-6'nın, TNF- α 'nın ve hsCRP'nin artmadığını gösteren klinik çalışmalar mevcuttur [23, 24]. İnflamasyon göstergelerinin arttığı belirtilen çalışmalarda da, paratiroidektomi sonrasında bu göstergelerin gerilemediği belirtilmiştir [25, 100]. Bu sonuçlar çalışmalara konvansiyonel kardiyak risk faktörleri açısından farklılıklar gösteren hastaların dâhil edilmiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmamız serum Ca düzeyi açısından oldukça homojen olan asemptomatik PHPT hasta grubunda, kardiyak yapı ve diyastolik fonksiyonlarında bozukluk olabileceğini göstermek açısından anlamlıdır. Çeşitli kardiyak hastalıklarda mortalitenin belirteci olduğu gösterilen MPI'nin bizim hasta grubumuzda yüksek bulunması da dikkat çekicidir. Asemptomatik PHPT hasta grubunun yıllar içindeki biyokimyasal seyri ve zaman içinde meydana gelebilecek biyokimyasal progresin kalbin yapısı ve fonksiyonlarını nasıl değıştirebileceğine dair bilgilerimiz sınırlıdır [2]. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda tespit edilen diyastolik disfonksiyonun, zaman içinde kalbin sistolik fonksiyonlarını nasıl

etkileyebileceğine dair bilgilerimiz de sınırlıdır. Asemptomatik PHPT hastalarında meydana gelen kardiyak yapı ve fonksiyon bozukluğunun, paratiroidektomi uygulanan hastalarda geri dönüşümlü olup olmadığı hakkında da farklı çalışma sonuçları mevcuttur. Yanıtlanması gereken diğer bir soru da paratiroidektomi uygulanmayan hastalardaki kardiyak yapı ve fonksiyonların yıllar içinde nasıl değişeceğidir. Bu soruların cevabı daha fazla sayıda hastanın dâhil edildiği prospektif çalışmalar ile açıklığa kavuşabilir. Bu soruların yanıtları, asemptomatik PHPT hastalarında yeni paratiroidektomi endikasyonlarının belirlenmesi açısından da önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada pek çok çalışmaya dâhil edilen hasta grubuna göre daha düşük ve homojen serum Ca düzeyine sahip olan asemptomatik PHPT hasta grubunda SVKİ'nin anlamlı olarak daha fazla olduğu ve sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının etkilendiği gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyon parametreleri kalbin ön yükünden ve kalp hızından etkilenmeyen bir yöntem olan PWDD ile de doğrulanmıştır. Aşikâr kalp hastalığı olmayan popülasyonda da konjestif kalp yetmezliği gelişmesinin belirteçlerinden olan MPI değeri de yüksek bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımız, asemptomatik PHPT hasta grubunun kardiyak fonksiyonlar açısından değerlendirilmesinin çok gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

6. SONUÇLAR

Aseptomatik PHPT hasta grubundan kardiyak yapı ve fonksiyonlarının incelenmesi ve bu bulguların hs-CRP ile ilişkisinin araştırılmasının planlandığı çalışmamızda:

1-Aseptomatik PHPT hasta grubunda SVKİ değeri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir,

2-Sol ventrikül kitle indeksi değeri, hasta ve kontrol grubu arasında kardiyovasküler risk faktörleri olan; hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi varlığı, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi değerlerine göre düzeltme yapılarak karşılaştırıldığında da aradaki istatistiksel anlamlılığın kaybolmadığı tespit edilmiştir,

3- Aseptomatik PHPT hasta grubunda SVH tespit edilen ve edilmeyen hastalar hipertansiyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür,

4- Aseptomatik PHPT hasta grubunda, SVKİ ile serum Ca düzeyi arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir,

5- Aseptomatik PHPT hasta grubunda, SVKİ ile E/A oranı arasında negatif korelasyon bulunduğu, MPI değeri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir,

6- Aseptomatik PHPT hasta grubunda iki boyutlu Doppler ekokardiyografide İVRZ'nın anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edilmiştir ve bu bulgu kalbin ön yükünden daha az etkilenen PWDD tekniği kullanılarak da doğrulanmıştır,

7- MPI değerinin aseptomatik PHPT hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir,

8- Aseptomatik PHPT hasta grubunda, MPI değeri ile serum Ca ve PTH düzeyleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır,

9- Aseptomatik PHPT hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum hs-CRP düzeyleri açısından fark olmadığı tespit edilmiştir,

10-Çalışmamızın orijinal bir özelliği olarak; hafif Ca yüksekliği olan aseptomatik PHPT hasta grubunda SVKİ'nde artış ve diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Bu bulgu hastalığın hafif formlarında da kardiyak fonksiyonların etkilenmiş olduğunu göstermesi açısından tarafımızca anlamlı olarak kabul edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, and Talpos GB, *Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(11): p. 5415-22.
2. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, and Bilezikian JP, *A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery*. N Engl J Med, 1999. **341**(17): p. 1249-55.
3. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, and Rubin MR, *Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(2): p. 351-65.
4. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, and Oden A, *Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism*. World J Surg, 1990. **14**(6): p. 829-35; discussion 836.
5. Hedback G and Oden A, *Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update*. Eur J Clin Invest, 1998. **28**(4): p. 271-6.
6. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Akerstrom G, and Ljunghall S, *Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979*. Surgery, 1987. **102**(1): p. 1-7.

7. Andersson P, Rydberg E, and Willenheimer R, *Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review*. Eur Heart J, 2004. **25**(20): p. 1776-87.
8. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, and Lind L, *Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy*. Surgery, 1999. **126**(6): p. 1049-55.
9. Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M, Posadzy-Malaczynska A, Kisters K, and Rahn KH, *Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy*. Clin Nephrol, 2001. **55**(4): p. 303-8.
10. Symons C, Fortune F, Greenbaum RA, and Dandona P, *Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism--an association*. Br Heart J, 1985. **54**(5): p. 539-42.
11. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al., *Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(1): p. 106-12.
12. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al., *Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(3): p. 321-8.
13. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Nissborg A, Smedgard P, and Svensson SE, *Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism*

assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. Surgery, 2002. 132(6): p. 1126-32; discussion 1132.

14. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, and Lind L, *Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism-effects of parathyroidectomy. Surgery, 2000. 128(6): p. 895-902.*
15. Nappi S, Saha H, Virtanen V, Linnell V, Sand J, Salmi J, et al., *Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. Cardiology, 2000. 93(4): p. 229-33.*
16. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, and Gordon LN, *Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol, 1992. 18(6-7): p. 651-4.*
17. Yilmaz R, Baykan M, and Erdol C, *[Pulsed wave tissue Doppler echocardiography]. Anadolu Kardiyol Derg, 2003. 3(1): p. 54-9, AXX.*
18. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al., *New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol, 1995. 26(6): p. 357-66.*
19. Arnlov J, Lind L, Andren B, Riserus U, Berglund L, and Lithell H, *A Doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic function is an independent predictor of cardiovascular mortality in elderly men. Am Heart J, 2005. 149(5): p. 902-7.*

20. Ridker PM, *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. Circulation, 2003. **107**(3): p. 363-9.
21. Safley SA, Villinger F, Jackson EH, Tucker-Burden C, Cohen C, and Weber CJ, *Interleukin-6 production and secretion by human parathyroids*. Clin Exp Immunol, 2004. **136**(1): p. 145-56.
22. Grey A, Mitnick MA, Shapses S, Ellison A, Gundberg C, and Insogna K, *Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption--a clinical research center study*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(10): p. 3450-4.
23. Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, and Luboshitzky R, *Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism*. Med Sci Monit, 2008. **14**(12): p. CR628-32.
24. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, and Ishay A, *Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism*. J Endocrinol Invest, 2009. **32**(4): p. 317-21.
25. Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, Nielsen SL, and Vestergaard H, *Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **63**(5): p. 493-8.
26. Bringhurst FR, Demay MB, and Kronenberg HM, *Hormones and Disorders of Mineral Metabolism*, in *Williams Textbook of Endocrinology*,

H.M. Kronenberg, et al., Editors. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia, PA. p. 1203-1268.

27. Weber CJ, Sewell CW, and McGarity WC, *Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications, and results of reoperation*. Surgery, 1994. **116**(6): p. 991-8.
28. Lundgren E, Rastad J, Thrufjell E, Akerstrom G, and Ljunghall S, *Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women*. Surgery, 1997. **121**(3): p. 287-94.
29. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, and Melton LJ, 3rd, *The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992*. Ann Intern Med, 1997. **126**(6): p. 433-40.
30. Walgenbach S, Hommel G, and Junginger T, *Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: ten-year prospective follow-up study*. World J Surg, 2000. **24**(5): p. 564-9; discussion 569-70.
31. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, and Parfitt AM, *Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course*. J Clin Endocrinol Metab, 1988. **67**(6): p. 1294-8.
32. Scholz DA and Purnell DC, *Asymptomatic primary hyperparathyroidism. 10-year prospective study*. Mayo Clin Proc, 1981. **56**(8): p. 473-8.

33. NIH conference. *Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement*. Ann Intern Med, 1991. **114**(7): p. 593-7.
34. Bilezikian JP, Potts JT, Jr., Fuleihan GH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al., *Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(12): p. 5353-61.
35. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al., *Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(2): p. 340-50.
36. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, Young JE, and Clark OH, *Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(2): p. 366-72.
37. Khan A, Grey A, and Shoback D, *Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(2): p. 373-81.
38. Cockcroft DW and Gault MH, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
39. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, and Roth D, *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.

40. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al., *The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(9): p. 3462-70.
41. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Torring O, et al., *Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(5): p. 1687-92.
42. Yu N, Leese GP, Smith D, and Donnan PT, *The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study.* QJM.
43. Lundgren E, Lind L, Palmer M, Jakobsson S, Ljunghall S, and Rastad J, *Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years.* Surgery, 2001. **130**(6): p. 978-85.
44. Ogard CG, Engholm G, Almdal TP, and Vestergaard H, *Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977-1993 in Denmark.* World J Surg, 2004. **28**(1): p. 108-11.
45. Hedback G and Oden A, *Clinical evaluation of total serum calcium in primary hyperparathyroidism and the risk of death after surgery.* Eur J Clin Invest, 1995. **25**(1): p. 48-52.

46. Soreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Yau Lo C, Schleck C, and Ilstrup DM, *Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. Surgery*, 1997. **122**(6): p. 1117-23.
47. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al., *Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. Am J Med*, 1998. **104**(2): p. 115-22.
48. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, et al., *Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). Clin Endocrinol (Oxf)*. **73**(1): p. 30-4.
49. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, and Ekbom A, *Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe--nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. J Bone Miner Res*, 2002. **17 Suppl 2**: p. N68-74.
50. Urena P, Kong XF, Abou-Samra AB, Juppner H, Kronenberg HM, Potts JT, Jr., et al., *Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. Endocrinology*, 1993. **133**(2): p. 617-23.
51. Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, Roe J, and Massry SG, *Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. Am J Physiol*, 1993. **264**(6 Pt 2): p. H1998-2006.
52. Schluter KD, Weber M, and Piper HM, *Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and*

regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. Biochem J, 1995. **310 (Pt 2)**: p. 439-44.

53. Shimoyama M, Ogino K, Furuse Y, Uchida K, Kinugasa Y, Tomikura Y, et al., *Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart.* J Cardiovasc Pharmacol, 2001. **38(4)**: p. 491-9.
54. Ogino K, Burkhoff D, and Bilezikian JP, *The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein.* Endocrinology, 1995. **136(7)**: p. 3024-30.
55. Bogin E, Massry SG, and Harary I, *Effect of parathyroid hormone on rat heart cells.* J Clin Invest, 1981. **67(4)**: p. 1215-27.
56. Baczynski R, Massry SG, Magott M, el-Belbessi S, Kohan R, and Brautbar N, *Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle.* Kidney Int, 1985. **28(5)**: p. 722-7.
57. Smogorzewski M, Perna AF, Borum PR, and Massry SG, *Fatty acid oxidation in the myocardium: effects of parathyroid hormone and CRF.* Kidney Int, 1988. **34(6)**: p. 797-803.
58. Bogin E, Levi J, Harary I, and Massry SG, *Effects of parathyroid hormone on oxidative phosphorylation of heart mitochondria.* Miner Electrolyte Metab, 1982. **7(3)**: p. 151-6.
59. Perna AF, Smogorzewski M, and Massry SG, *Effects of verapamil on the abnormalities in fatty acid oxidation of myocardium.* Kidney Int, 1989. **36(3)**: p. 453-7.

60. Nickols GA, Metz MA, and Cline WH, Jr., *Endothelium-independent linkage of parathyroid hormone receptors of rat vascular tissue with increased adenosine 3',5'-monophosphate and relaxation of vascular smooth muscle*. Endocrinology, 1986. **119**(1): p. 349-56.
61. Jespersen B, Randlov A, Abrahamsen J, Fogh-Andersen N, and Kanstrup IL, *Effects of PTH(1-34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension: the altered pattern of reactivity may counteract raised blood pressure*. Am J Hypertens, 1997. **10**(12 Pt 1): p. 1356-67.
62. Fliser D, Franek E, Fode P, Stefanski A, Schmitt CP, Lyons M, et al., *Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans*. Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(5): p. 933-8.
63. Isales CM, Sumpio B, Bollag RJ, Zhong Q, Ding KH, Du W, et al., *Functional parathyroid hormone receptors are present in an umbilical vein endothelial cell line*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. **279**(3): p. E654-62.
64. Rian E, Jemtland R, Olstad OK, Endresen MJ, Grasser WA, Thiede MA, et al., *Parathyroid hormone-related protein is produced by cultured endothelial cells: a possible role in angiogenesis*. Biochem Biophys Res Commun, 1994. **198**(2): p. 740-7.
65. Neunteufl T, Katzenschlager R, Abela C, Kostner K, Niederle B, Weidinger F, et al., *Impairment of endothelium-independent vasodilation in patients with hypercalcemia*. Cardiovasc Res, 1998. **40**(2): p. 396-401.

66. Nuzzo V, Tauchmanova L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi MR, Fontana D, et al., *Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism*. Eur J Endocrinol, 2002. **147**(4): p. 453-9.
67. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH, and Barenbrock M, *Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism*. Am J Hypertens, 2000. **13**(7): p. 759-64.
68. O'Rourke MF and Kelly RP, *Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function*. J Hypertens, 1993. **11**(4): p. 327-37.
69. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al., *Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(10): p. 3515-9.
70. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt A, and Farnebo LO, *Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study*. Eur J Surg, 1996. **162**(3): p. 171-6.
71. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, et al., *Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab. **95**(5): p. 2172-9.

72. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, and Cooper RS, *The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease*. Ann Intern Med, 1992. **117**(10): p. 831-6.
73. Stefenelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, and Niederle B, *Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy*. Am J Med, 1993. **95**(2): p. 197-202.
74. Langle F, Abela C, Koller-Strametz J, Mittelbock M, Bergler-Klein J, Stefenelli T, et al., *Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data*. World J Surg, 1994. **18**(4): p. 619-24.
75. Vestergaard H and L OSK, *Normocalcemia and persistent elevated serum concentrations of 1-84 parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: evidence of increased morbidity from cardiovascular disease*. World J Surg, 2002. **26**(6): p. 657-60.
76. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, and Hess OM, *Diastolic heart failure*. Cardiovasc Res, 2000. **45**(4): p. 813-25.
77. *How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure*. Eur Heart J, 1998. **19**(7): p. 990-1003.
78. Daneshvar D, Wei J, Tolstrup K, Thomson LE, Shufelt C, and Merz CN, *Diastolic dysfunction: improved understanding using emerging imaging techniques*. Am Heart J. **160**(3): p. 394-404.

79. Rousseau MF, Pouleur H, Detry JM, and Brasseur LA, *Relationship between changes in left ventricular inotropic state and relaxation in normal subjects and in patients with coronary artery disease*. Circulation, 1981. **64**(4): p. 736-43.
80. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, and Goldstein RA, *Congestive heart failure with normal systolic function*. Am J Cardiol, 1984. **54**(7): p. 778-82.
81. Topol EJ, Traill TA, and Fortuin NJ, *Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly*. N Engl J Med, 1985. **312**(5): p. 277-83.
82. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, and Rodeheffer RJ, *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic*. JAMA, 2003. **289**(2): p. 194-202.
83. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al., *Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study*. Circulation, 2002. **105**(16): p. 1928-33.
84. Barletta G, De Feo ML, Del Bene R, Lazzeri C, Vecchiarino S, La Villa G, et al., *Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(5): p. 1815-21.
85. Ohara N, Hiramatsu K, Shigematsu S, Hayashi Y, Ishihara F, Aizawa T, et al., *Effect of parathyroid hormone on left ventricular diastolic function in*

- patients with primary hyperparathyroidism. Miner Electrolyte Metab*, 1995. **21**(1-3): p. 63-6.
86. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, and Niederle B, *Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy. Surgery*, 1997. **121**(2): p. 157-61.
 87. Baykan M, Erem C, Gedikli O, Hacıhasanoglu A, Erdogan T, Kocak M, et al., *Assessment of the Tei index by tissue Doppler imaging in patients with acromegaly: serum growth hormone level is associated with the Tei index. Echocardiography*, 2008. **25**(4): p. 374-80.
 88. Farahnak P, Ring M, Caidahl K, Farnebo LO, Eriksson MJ, and Nilsson IL, *Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy. Eur J Endocrinol*. **163**(3): p. 461-7.
 89. Gaibazzi N, Petrucci N, and Ziacchi V, *Left ventricle myocardial performance index derived either by conventional method or mitral annulus tissue-Doppler: a comparison study in healthy subjects and subjects with heart failure. J Am Soc Echocardiogr*, 2005. **18**(12): p. 1270-6.
 90. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, and Discigil B, *Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. Echocardiography*, 2003. **20**(6): p. 503-10.
 91. Baykan M, Yilmaz R, Celik S, Orem C, Kaplan S, and Erdol C, *Assessment of left ventricular systolic and diastolic function by Doppler*

- tissue imaging in patients with preinfarction angina. J Am Soc Echocardiogr*, 2003. **16**(10): p. 1024-30.
92. Vizzardi E, Chiari E, Faggiano P, D'Aloia A, Bordonali T, Metra M, et al., *Measurement of the myocardial performance index in ambulatory patients with heart failure: correlation with other clinical and echocardiographic parameters and independent prognostic value. Echocardiography*. **27**(2): p. 123-9.
 93. Baykan M, Erem C, Erdogan T, Ersoz HO, Gedikli O, Korkmaz L, et al., *Assessment of left ventricular diastolic function and the Tei index by tissue Doppler imaging in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. **66**(4): p. 483-8.
 94. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, Brodin LA, Lind B, Barany P, et al., *Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. Nephrol Dial Transplant*, 2006. **21**(1): p. 125-32.
 95. Baykan M, Erem C, Gedikli O, Hacıhasanoglu A, Erdogan T, Kocak M, et al., *Assessment of left ventricular diastolic function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with Cushing's Syndrome. Echocardiography*, 2008. **25**(2): p. 182-90.
 96. Hirschfield GM and Pepys MB, *C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. QJM*, 2003. **96**(11): p. 793-807.

97. Libby P and Ridker PM, *Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment*. Am J Med, 2004. **116 Suppl 6A**: p. 9S-16S.
98. Libby P, Ridker PM, and Maseri A, *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation, 2002. **105**(9): p. 1135-43.
99. Nakchbandi IA, Mitnick MA, Lang R, Gundberg C, Kinder B, and Insogna K, *Circulating levels of interleukin-6 soluble receptor predict rates of bone loss in patients with primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 4946-51.
100. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, and Svensson J, *Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism*. Scand J Clin Lab Invest. **71**(2): p. 139-44.
101. Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, Schuller-Levis G, Park E, Smith M, et al., *Effects of parathyroid hormone on immune function*. Clin Dev Immunol. **2010**.
102. Kotzmann H, Koller M, Abela C, Clodi M, Riedl M, Graninger W, et al., *Effects of parathyroid hormone and serum calcium on the phenotype and function of mononuclear cells in patients with primary hyperparathyroidism*. Eur J Clin Invest, 1998. **28**(5): p. 353-8.
103. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al., *Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography*. Circulation, 1980. **62**(2): p. 212-7.

104. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al., *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings*. Am J Cardiol, 1986. **57**(6): p. 450-8.
105. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. J Am Soc Echocardiogr, 2005. **18**(12): p. 1440-63.
106. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, and Castelli WP, *Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study*. Ann Intern Med, 1989. **110**(2): p. 101-7.
107. Dominiczak AF, Lyall F, Morton JJ, Dargie HJ, Boyle IT, Tune TT, et al., *Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism*. Clin Sci (Lond), 1990. **78**(2): p. 127-32.
108. Giannuzzi P, Imbarato A, Temporelli PL, de Vito F, Silva PL, Scapellato F, et al., *Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 1994. **23**(7): p. 1630-7.

109. Shimizu Y, Uematsu M, Shimizu H, Nakamura K, Yamagishi M, and Miyatake K, *Peak negative myocardial velocity gradient in early diastole as a noninvasive indicator of left ventricular diastolic function: comparison with transmitral flow velocity indices.* J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(5): p. 1418-25.
110. Morgan JP, *Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction.* N Engl J Med, 1991. **325**(9): p. 625-32.
111. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, and Egstrup K, *The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction.* Cardiology, 2001. **95**(2): p. 105-11.
112. Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Zimmermann R, et al., *Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(4): p. 1049-55.

8. ÖZET

Aseptomatik Primer Hiperparatiroidizmi Olan Hastalarda Kardiyak Yapı ve Fonksiyonlarının İncelenmesi

Giriş: Biyokimyasal tetkiklerin daha yaygın kullanılması sonucunda, PHPT hastaları erken dönemde tanı almaya başlamışlardır. Prospektif çalışmalarda paratiroidektomi uygulanmayan aseptomatik PHPT (APHPT) hastalarının çoğunun yıllar içinde biyokimyasal açıdan stabil seyrettikleri gösterilmiştir. APHPT hastalarında paratiroidektomi endikasyonları belirlenirken; PHPT'nin son organ etkileri dikkate alınmıştır.

Kardiyovasküler mortalite, semptomatik PHPT hastalarında en önemli mortalite sebebidir . APHPT hastalarındaki mortalite ve kardiyovasküler sistemde meydana gelen değişiklikler hakkındaki veriler oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada APHPT hasta grubunda kardiyak yapı ve fonksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya APHPT tanısı olan 31 hasta ve benzer kardiyak risk faktörlerine sahip 32 kontrol vakası alınmıştır.

Kardiyak yapı ve fonksiyonlar iki boyutlu Doppler ekokardiyografi (PWD) ve doku Doppler ekokardiyografi (PWDD) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum PTH ve Ca düzeyleri açısından fark olduğu görüldü [181,38(79-736)'e karşılık 58,36(26,20-60,00) $p<0,001$; 10,95 $\pm$ 0,62'ye karşılık 9,46 $\pm$ 0,30 $p<0,001$].Sol ventrikül kitle

indeksi (SVKİ) değerinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($112,09 \pm 25,74$ 'e karşılık $93,42 \pm 26,52$, $p=0,006$). SVKİ, kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltme yapılarak karşılaştırıldığında da; aradaki anlamlılığın kaybolmadığı tespit edildi. SVKİ'nin Ca düzeyi ile korele olduğu tespit edildi ($r=0,260$, $p=0,038$). Hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olan ve SVH olmayan hastalar hipertansiyon açısından karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=1,000$). MPİ değerin, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($0,49 \pm 0,64$ 'e karşılık $0,39 \pm 0,48$, $p<0,001$). MPİ ile Ca ($r=0,493$, $p<0,001$), PTH ($r=0,494$, $p<0,001$), ve SVKİ ($r=0,334$, $p=0,007$) arasında korelasyon saptandı. MPİ değerin, hs-CRP ile korele olmadığı görüldü ($p>0,05$). hs-CRP açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark tespit edilmedi ($2,38$ ($0,01-9,41$)'e karşılık $3,07$ ($0,05-9,41$) $p=0,063$).

Sonuç: Asemptomatik PHPT hastalarında kardiyak yapı ve fonksiyonlar etkilenmiştir. Bu değişiklikler bilinen kardiyak risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Asemptomatik PHPT hastalarındaki kardiyak değişikliklerin daha iyi anlaşılması, yeni paratiroidektomi endikasyonlarının oluşmasına yol açabilir.

Anahtar kelimeler: Asemptomatik primer hiperparatiroidizm, diyastolik disfonksiyon, miyokard performans indeksi.

9. SUMMARY

Investigation of Cardiac Structure and Functions in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism

Introduction: Especially after widespread usage of biochemical panels, it became possible to perform early diagnosis of PHPT patients. In prospective studies, it has been demonstrated that most asymptomatic PHPT (APHPT) patients have stable course over the years. While parathyroidectomy indications have been determined at APHPT patients, end-organ damage of hyperparathyroidism has been considered.

Cardiovascular mortality is the leading cause of mortality for symptomatic PHPT patients. Information about mortality and the changes in the cardiovascular systems of APHPT patients are quite limited. In this study, the main aim is to examine the cardiac structure and functions in the APHPT patient group.

Material and method: 31 patients with APHPT diagnosis and 32 control cases with similar cardiac risk factors are included in the study.

Cardiac structure and functions are evaluated by means of two-dimensional doppler echocardiography (PWD) and tissue doppler echocardiography (PWDD).

Results: Serum PTH and Ca levels are found to be statistically different for the patient and the control groups [181,38(79-736) vs 58,36(26,20-60,00) $p<0,001$; $10,95\pm0,62$ vs $9,46\pm0,30$ $p<0,001$]. Left ventricular mass index (LVMI) is determined to be statistically higher in patient group compared to the control

group ($112,09 \pm 25,74$ vs $93,42 \pm 26,52$, $p=0,006$). It has also been determined that the significance is preserved even after the LVMI has been adjusted according to the cardiovascular risk factors. It has been determined that the LVMI is correlated with the Ca level ($r=0,260$, $p=0,038$). No significant difference ($p=1,000$) has been observed between the patients with and without left ventricular hypertrophy (LVH). Myocardial performance index (MPI) has been found to be significantly higher in the patient group compared to the control group ($0,49 \pm 0,64$ vs $0,39 \pm 0,48$, $p<0,001$). MPI was determined to be correlated to Ca ($r=0,493$, $p<0,001$), PTH ($r=0,494$, $p<0,001$), and LVMI ($r=0,334$, $p=0,007$). It has been observed that the MPI is not correlated to hs-CRP ($p>0,05$). No difference was determined between the patient and control groups in terms of hs-CRP ($2,38$ ($0,01-9,41$) vs $3,07$ ($0,05-9,41$) $p=0,063$).

Conclusion: Cardiac structure and functions were affected in the asymptomatic PHPT patients. These changes occur independent of well-known cardiac risk factors. Well understanding of the cardiac changes in asymptomatic PHPT patients might lead to new parathyroidectomy indications.

Key words: Asymptomatic primary hyperparathyroidism, diastolic dysfunction, myocardial performance index.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı Banu AKTAŞ YILMAZ

Doğum Tarihi 08.02.1975

Doğum Yeri Ankara

Yabancı Dili İngilizce

Eğitim Yan Dal Uzmanlık Eğitimi

13 Kasım 2007-

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Uzmanlık Eğitimi

6 Kasım 2000 – 15 Haziran 2005

Araştırma Görevlisi – Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç

Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tez Başlığı : “Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Sol

Ventrikül Hipertrofisinin Seyri ve Belirleyicileri”

Tez Departmanı : Nefroloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK

Lisans Eğitimi

1994 – 2000 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Orta Öğretim

1990 – 1993 Ankara Fen Lisesi

1987 –1990 Elazığ Anadolu Lisesi

1986 –1987 Sivas Anadolu Lisesi

İlk Öğretim

1983 – 1986 Söke Sıdıka Hanım İlkokulu

1981 – 1983 Trabzon İskender Paşa İlkokulu

Üye Olduğu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Bilimsel

Kuruluşlar

Yayınlar

- B. Aktas Yilmaz, T. Mete, I. Dincer, S. Kutlay, S. Sengül, K. Keven, S. Ertürk, “Predictors of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Kidney Disease”, *Renal Failure*, Vol. 29, No. 3, pp. 303-307, 2007.
- B. Aktaş Yılmaz, İ. Dinçer, S. Kutlay, Ş. Şengül, K. Keven and Ş. Ertürk, “The Course and Predictors of Cardiac

Hypertrophy in Patients with Chronic Kidney Disease”,
ERA-EDTA 2005 Abstracts, Nephrology Dialysis Transplantation, Vol. 20, Supplement 5, pp. 74, Jun. 2005.

- A. Gursoy, M. Cesur, B. Aktas, G. Utkan, V. T. Gedik, M. Erdogan, N. Kamel, ”Intracranial Agressive Fibromatosis Presenting as Panhypopituitarism and Diabetes Insipidus”,
Pituitary, Vol. 8, No. 2, pp. 123-126, 2005.
- M. Arat, E. A. Soydan, P. Topçuoğlu, B. Aktaş, M. Beksaç, “Cinsiyet Uyumsuz Allojeneik Hematopoietik Hücre Transplantasyonlarda Nakil Öncesi Parite ile Graft Versus Host Hastalığı İnsidansı İlişkisi”, XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildirileri, *Turkish Journal of Haematology*, Vol. 30, No. 3, Supplement, pp. 53, 2003.
- B. Aktaş, P. Topçuoğlu, E. Soydan, M. Kurt, S. Toprak, M. Arat, “Son Yasal Uygulamalar Çerçevesinde Hematoloji Kliniğinde Kan Ürünü Kullanımımız”, XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildirileri, *Turkish Journal of Haematology*, Vol. 30, No. 3, Supplement, pp. 171, 2003.
- A. Gürsoy, M. Cesur, B. Aktaş, G. Utkan, V. Tonyukuk Gedik, M. F. Erdoğan, N. Kamel, “Intracranial Aggressive Fibromatosis Presenting as Panhypopituitarism and Diabetes Insipidus”, 8th *International Pituitary Congress Abstracts*, pp.

59, 2003.

- B. Aktaş Yılmaz, T. Mete, L. Yazıcıoğlu, M. Sayk, A. Ensari, Ş. Ertürk. ‘‘AA Amyloidosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Impact on Clinical Course and Outcome’’ *Rheumatol Int*, Vol: 28, No: 4, pp: 367-370, 2008.
- E. Kan, F. Balış Törüner, A. Atak Demirci, B. Aktaş Yılmaz, G. Kurt, H. Emmez, A. Nas, T. Akalın, N. Çeviker, G. Ayvaz, ‘‘A Case with Panhypopituitarism, Isolated Central Nervous System Vasculitis-Hypothalamic Vasculitis’’, *Meeting of the European Neuroendocrine Association Abstract Book*, PS56, 2008.
- E. Kan, N. Çakır, B. Aktaş Yılmaz, Y. Deligöz, B. Gürlek, F. Balış Törüner, M. Aktürk, A. Karakoç, G. Ayvaz, F. Taneri, ‘‘Tiroid Lenfoma Olgusu’’, 3. *Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi Final Program ve Özet Kitabı*, s.42, P54, 2008.
- B. Aktaş Yılmaz, E. Kan, F. Balış Törüner, A. Karakoç, M. Benekli, N. Çakır, S. Büyükberber, M. Arslan, ‘‘Three Cases with Thyroid Lymphoma’’, *11th European Congress of Endocrinology – Endocrine Abstracts*, P159, 2009
- B. Aktaş Yılmaz, G.T. Öztürk, E.Kan, M. Çölbay, J. Meray,

- İ. Yetkin, “Gonartrozlu Hastalarda Oral Glukozamin Sülfat Kullanımının İnsülin Rezistansı, İnsülin Sekresyonu ve Lipid Profili Üzerine Etkisi”, 45. *Ulusal Diyabet Kongresi Program ve Özet Kitabı*, s. 215, PS65, 2009.
- B. Aktaş Yılmaz, E. Kan, F. Baloş Törüner, A. Karakoç, M. Aktürk, M. Kirci Oruç ” Kistik Fibrozis İlişkili Diabetes Mellitus Vakası”, 45. *Ulusal Diyabet Kongresi Program ve Özet Kitabı*, s. 232, PS79, 2009.
 - İ. Yetkin, A.R. Çimen, E. Kan, B. Yılmaz, M. Çölbay, C. Konca, Ö. İyidir, M. Altay, M. Aktürk, F. Baloş Törüner, A. Karakoç, G. Ayvaz, N. Çakır, M. Arslan, “Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı’nın Ankara’nın Üç İlçesinde Yaptığı Diyabet Tarama Sonuçları”, 46. *Ulusal Diyabet Kongresi Program ve Özet Kitabı*, s. 122, PS33, 2010.
 - E. Kan, A. Karakoç, C. Konca Değertekin, E. Esen, G. Take, B. Aktaş Yılmaz, F. Törüner, İ. Yetkin, G. Ayvaz, N. Çakır, M. Arslan, “Postmenopozal Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kemik Histomorfometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması”, 32. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Bildiri ve Konuşma Özetleri Kitabı*, P80, 2010.

- Ö. Turhan İyidir, S. Beken, F. Baloş Törüner, M. Aktürk, E. Kan, B. Aktaş Yılmaz, N. Çakır, M. Arslan, “Gestasyonel Diabetes Mellituslu Anne Bebeklerindeki Neonatal Komplikasyon Sıklığı ”, 32. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Bildiri ve Konuşma Özetleri Kitabı*, P91, 2010.
- B. Aktaş Yılmaz, M. Yılmaz, Ü. Kısa, E. Kan, Ö. Tulmaç, D. Erdoğan, N. Bozkurt, F. Baloş Törüner, N. Çakır, “PKOS’lu Olgularda Serum Apelin Düzeyi ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki”, 32. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Bildiri ve Konuşma Özetleri Kitabı*, P151, 2010.
- M. Çölbay, B. Aktaş Yılmaz, N. Çakır, M. Arslan, “Yutkunma Zorluğu ile Gelen Ektopik Tiroidli Genç Bayan”, 32. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Bildiri ve Konuşma Özetleri Kitabı*, P167, 2010.
- B. Aktaş Yılmaz, E. Kan, E. Algın, C. Konca Değertekin, F. Baloş Törüner, M. Aktürk, A. Karakoç, N. Çakır, İ. Yetkin, G. Ayvaz, M. Arslan, “PET/BT’de İnsidental Olarak Saptanan Tiroid Nodullerindeki Malignite Sıklığı”, 32. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi*

Bildiri ve Konuşma Özetleri Kitabı, P171, 2010.

- C. Konca Değertekin, E. Kan, M. Çölbay, B. Aktaş Yılmaz, A. Karakoç, F.Baloş Törüner, A. Poyraz, G. Ayvaz, N. Çakır, M. Arslan, “Tiroid Nodullerinde Şüpheli Lenf Nodlarının Önemi: Lenf Nodundan Tiroid Kanseri Tanısı Alan Bir Olgu”, 4. *Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi Bildiri ve Özet Kitabı*, s. 56, P41, 2010.
- B. Aktaş Yılmaz, M. Aktürk, E. Kan, A. Poyraz, N. Çakır, M. Arslan, “Adrenal Yerleşim Gösteren Ektopik Tiroid Vakası”, 4. *Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi Bildiri ve Özet Kitabı*, s. 60, P50, 2010.
- Ö. Turhan İyidir, A.R. Çimen, M. Altay, M. Yılmaz, B. Aktaş Yılmaz, E. Sencar, F. Baloş Törüner, N. Çakır, M. Arslan, “Rinoorbitoserebral Mukormikozlu Olgusu”, 47. *Ulusal Diyabet Kongresi Program ve Özet Kitabı*, s.126, PS21, 2011.
- B. Aktaş Yılmaz, F. Baloş Törüner, ‘Diabetes Mellitus Tarama ve Tanısında Gelişmeler’, *Diyabet Forumu*, Cilt: 6, Sayı: 3, s:1-6, 2010.