



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

**PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA YAPISAL ve  
FONKSİYONEL KARDİYAK BELİRTEÇLERİN MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ ve  
KARDİYOKİNLERLE İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Uğur ÖZBERK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2023**





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

**PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA YAPISAL ve  
FONKSİYONEL KARDİYAK BELİRTEÇLERİN MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ ve  
KARDİYOKİNLERLE İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Uğur ÖZBERK**

**Tez Danışmanları**

**Doç. Dr. Süleyman Nahit ŞENDUR**

**Prof. Dr. Tomris ERBAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2023**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tez çalışmamdaki katkıları sebebiyle tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman Nahit Şendur'a,

İyi hekimlikte örnek aldığım hocam saygıdeğer Prof. Dr. Tomris Erbaş'a,

Radyolojik ölçümlerde verdikleri destek için Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Tuncay Hazırolan ve Öğr. Gör. Selin Ardalı Düzgün'e,

Biyokimyasal analiz aşamasında ayırdıkları zaman ve emeklerinden dolayı Prof. Dr. İncilay Lay'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca sevgileri, ilgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip ve haklarını ödeyemeyeceğim aileme,

Kadim dostum olan ve hep dostum kalmasını istediğim Dr. Muharrem Coşkunpınar'a,

Hep benimle olan, sevgisini hep hissettiğim sevgilim Aslı Demirezen'e,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Uğur ÖZBERK

Ağustos 2023

## ÖZET

### **Özberk U. Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Yapısal ve Fonksiyonel Kardiyak Belirteçlerin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi ve Kardiyokinlerle İlişkilerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023**

Primer hiperparatiroidi (PHPT) hiperkalsemi ve artmış veya uygunsuz normal parathormon (PTH) seviyesi ile karakterizedir. PHPT temel olarak iskelet sistemini ve renal sistemi etkilemekle beraber kalbi de etkiler. PHPT’de meydana gelen yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin araştırıldığı çalışmaların verileri çelişkilidir. Bu çalışmada birincil olarak PHPT’li hastalarda paratiroidektominin (PTX) kardiyovasküler sisteme olan etkisi araştırıldı. Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’na Ağustos 2021-Mayıs 2023 tarihleri arasında kabul edilen hastalar çalışmaya alındı. Kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, aktif malignitesi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR) çekilmesine engel bir durumu, gebe ve postpartum dönemde olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastalara PTX öncesi CMR çekildi ve serum FSTL1 ve FGF-23 tayini için hastalardan kan örnekleri alındı. PTX’den 6 ay sonra CMR tekrarlandı ve serum FSTL1 ve FGF-23 tayini için tekrar kan örnekleri alındı. Kalpte meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler CMR ile değerlendirildi. FSTL1 ve FGF-23 değişimleri analiz edildi. Bu parametrelerde olan değişiklikler diğer parametrelerle değerlendirildi.

Konsensus rehber kriterlerine göre çalışmaya PTX endikasyonu olan 31 PHPT’li hasta dahil edildi. PTX öncesi yapılan ölçümlerle karşılaştırıldığında hastaların FSTL1 düzeylerinde artış saptanırken (sırasıyla  $30.585 \pm 8146$  pg/mL ve  $33.316 \pm 9268$  pg/mL,  $p=0.001$ ) FGF-23 seviyelerinde değişim saptanmadı (sırasıyla  $7.15 \pm 5.71$  pg/mL ve  $7.79 \pm 6.82$  pg/mL,  $p=0.15$ ). PTX öncesi yapılan ölçümlerde FSTL1 ile yaş ( $r=0.443$ ,  $p=0.013$ ), boy ( $r=-0.521$ ,  $p=0.003$ ), vücut kitle indeksi ( $r=0.387$ ,  $p=0.032$ ), açlık plazma glukozu ( $r=0.559$ ,  $p=0.002$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $r=0.538$ ,  $p=0.002$ ), sol ventrikül peak filling rate ( $r=-0.457$ ,  $p=0.011$ ), sol ventrikül peak filling time ( $r=0.423$ ,  $p=0.020$ ), A (geç ventriküler dolum hızı) ( $r=0.504$ ,  $p=0.004$ ) ve

E/A oranı (erken ventriküler dolum hızı/geç ventriküler dolum hızı) ( $r=-0.489$ ,  $p=0.005$ ) korele bulundu. Bu parametrelerin FSTL1 üzerine etkisini incelemek için multipl lineer regresyon analizi yapıldı ve FSTL1 üzerine etkisi olan parametre bulunmadı. PTX öncesi ölçümler ile karşılaştırıldığında hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma (sırasıyla  $\%62.25\pm3.22$  ve  $\% 60.09\pm4.68$ ,  $p=0.01$ ), sol ventrikül stroke volümünde azalma (sırasıyla  $80.12\pm18.53$  mL ve  $77.25\pm17.71$  mL,  $p=0.028$ ), sol ventrikül end sistolik volümünde artma (sırasıyla  $48.19\pm12.20$  mL ve  $52.19\pm16.14$  mL,  $p=0.010$ ), E'de azalma (sırasıyla  $42.94\pm10.89$  cm/s ve  $37.55\pm10.73$  cm/s,  $p=0.021$ ), A'da azalma (sırasıyla  $44.28\pm11.67$  cm/s ve  $39.33\pm10.90$  cm/s,  $p=0.031$ ) saptandı. PTX öncesi ölçülen LVEF sistolik kan basıncıyla ( $r=0.371$ ,  $p=0.040$ ), diyastolik kan basıncıyla ( $r=0.379$ ,  $p=0.035$ ), FGF-23 ile ( $r=0.395$ ,  $p=0.028$ ), sol ventrikül end sistolik volümü ile ( $r=-0.363$ ,  $p=0.045$ ), E ile ( $r=0.382$ ,  $p=0.034$ ), bazal pre-T1 ile ( $r=-0.405$ ,  $p=0.024$ ), midventriküler T2 ile ( $r=0.378$ ,  $p=0.036$ ), bazal anterior ekstraselüler volüm ile ( $r=0.395$ ,  $p=0.034$ ) korele bulundu. Bu parametrelerin LVEF üzerine etkisini incelemek için multipl lineer regresyon analizi yapıldı ve E ile ( $\beta=0.414$ ,  $p=0.009$ ) bazal pre-T1 ( $\beta=-0.445$ ,  $p=0.007$ ) parametreleri anlamlı bulundu. PHPT'de kalp hiperdinamik bir durumda çalışır. Bu durum hafif PHPT'de görülen artmış kardiyovasküler morbite ve mortalitenin bir nedeni olabilir. PTX ile kalbin hiperdinamik durumunda düzelme olması PTX kararı alırken kardiyovasküler değerlendirmenin de yapılması gerektiğini gösterir.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyak MRG, primer hiperparatiroidizm, kardiyak fonksiyonlar, paratiroidektomi, kardiyak manifestasyonlar

## ABSTRACT

**Özberk U. Assessment of Structural and Functional Cardiac Parameters with Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Their Relation with Cardiokines in Patients with Primary Hyperparathyroidism, Hacettepe University Faculty Of Medicine, Thesis of Specialization in Internal Medicine, Ankara, 2023**

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is characterized by hypercalcemia and elevated or inappropriately normal parathyroid hormone (PTH) levels. PHPT mainly affects the skeleton and the kidneys, but the heart is affected as well. Studies on cardiac structural and functional abnormalities in PHPT have yielded conflicting results. The primary aim of this study was to evaluate the effects of parathyroidectomy (PTX) on cardiovascular system in patients with PHPT. Patients admitted to Hacettepe University Department of Endocrinology and Metabolic Diseases between August 2021-May 2023 were recruited to the study. Patients who had cardiac disease, chronic kidney disease, chronic liver disease, active malignancy, a contraindication to cardiac magnetic resonance imaging (CMR), and pregnant and postpartum patients were excluded from the study. CMR examinations were performed and blood samples were drawn from patients for serum FSTL1 and FGF-23 before PTX. Six months after PTX, CMR was repeated, blood samples were drawn again for serum FSTL1 and FGF-23. Structural and functional changes of the heart were evaluated with CMR. FSTL1 and FGF-23 changes were analyzed. Changes in these parameters were evaluated with other parameters.

31 patients who met consensus guideline criteria for PTX were included in the study. Compared to the measurements made before PTX, there was an increase in the FSTL1 ( $30.585 \pm 8146$  pg/mL and  $33.316 \pm 9268$  pg /mL respectively,  $p=0.001$ ), while no change was found in the FGF-23 ( $7.15 \pm 5.71$  pg /mL and  $7.79 \pm 6.82$  mL respectively,  $p=0.15$ ). FSTL1 was found to be correlated with age ( $r=0.443$ ,  $p=0.013$ ), height ( $r= -0.521$ ,  $p=0.003$ ), body mass index ( $r=0.387$ ,  $p=0.032$ ), fasting plasma glucose ( $r=0.559$ ,  $p=0.002$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $r=0.538$ ,  $p=0.002$ ), left ventricular peak filling rate ( $r=-0.457$ ,  $p=0.011$ ), left ventricular peak filling time ( $r=0.423$ ,  $p= 0.020$ ), A

(late ventricular filling velocity) ( $r=0.504$ ,  $p=0.004$ ) and E/A ratio (early ventricular filling velocity/late ventricular filling velocity) ( $r=-0.489$ ,  $p=0.005$ ) in measurements made before PTX. Multiple linear regression analysis was performed to evaluate the association between these parameters and FSTL1. No parameter was significantly associated with FSTL1.

Compared to the pre-PTX measurements, a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) ( $62.25\pm 3.22$  and  $60.09\pm 4.68$  respectively,  $p=0.01$ ), a decrease in left ventricular stroke volume ( $80.12\pm 18.53$  mL and  $77.25\pm 17.71$  mL respectively,  $p=0.028$ ), an increase in left ventricular end systolic volume ( $48.19\pm 12.20$  mL and  $52.19\pm 16.14$  mL respectively,  $p=0.010$ ), a decrease in E ( $42.94\pm 10.89$  cm/s and  $37.55\pm 10.73$  cm/s respectively,  $p=0.021$ ), and a decrease in A ( $44.28\pm 11.67$  cm/s and  $39.33\pm 10.90$  cm/s respectively,  $p=0.031$ ) were detected. LVEF was correlated with systolic blood pressure ( $r=0.371$ ,  $p=0.040$ ), diastolic blood pressure ( $r=0.379$ ,  $p=0.035$ ), FGF-23 ( $r=0.395$ ,  $p=0.028$ ), left ventricular end systolic volume ( $r=-0.363$ ,  $p=0.045$ ), E ( $r=0.382$ ,  $p=0.034$ ), basal pre-T1 ( $r=-0.405$ ,  $p=0.024$ ), midventricular T2 ( $r=0.378$ ,  $p=0.036$ ) and basal anterior extracellular volume ( $r=0.395$ ,  $p=0.034$ ) in measurements made before PTX. Multiple linear regression analysis was performed to evaluate the association between these parameters and LVEF. E ( $\beta=0.414$ ,  $p=0.009$ ) and basal pre-T1 ( $\beta=-0.445$ ,  $p=0.007$ ) were found to be significantly associated with LVEF. In PHPT the heart works in a hyperdynamic state. This may be a cause of the increased cardiovascular morbidity and mortality seen in mild PHPT. The improvement in the hyperdynamic state of the heart with PTX shows that cardiovascular evaluation should also be done when considering PTX decision.

**Key words:** Cardiac MRI, primary hyperparathyroidism, cardiac functions, parathyroidectomy, cardiac manifestations



## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR.....  | i    |
| ÖZET .....   | ii   |
| ABSTRACT.....  | iv   |
| İÇİNDEKİLER .....  | vi   |
| SİMGELER ve KISALTMALAR .....  | viii |
| TABLolar DİZİNİ .....  | x    |
| 1. GİRİŞ .....   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....  | 4    |
| 2.1. Primer Hiperparatiroidi.....  | 4    |
| 2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....  | 4    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....   | 5    |
| 2.1.3. Patofizyoloji.....  | 6    |
| 2.1.4. Semptom ve Bulgular .....   | 7    |
| 2.1.5. Tanı .....  | 8    |
| 2.1.6. Tedavi .....  | 10   |
| 2.2. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme.....   | 11   |
| 2.3. Kardiyokinler ve Fibroblast growth factor-23 .....  | 11   |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEMLER.....  | 13   |
| 3.1. Çalışma Grubu .....   | 13   |
| 3.2. Çalışma Protokolü.....  | 14   |
| 3.2.1. Klinik Değerlendirme .....  | 14   |
| 3.2.2. Laboratuvar Ölçümleri.....  | 15   |
| 3.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme .....   | 16   |
| 3.2.3.1. Görüntüleme Protokolü.....  | 16   |
| 3.2.3.2. Görüntü Analizleri .....  | 17   |
| 3.3. İstatiksel Analiz .....   | 18   |
| 3.4. Araştırmanın Etik Yönü.....   | 18   |
| 3.5. Araştırmanın Maddi Desteği.....   | 19   |
| 4. BULGULAR.....   | 20   |
| 4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri.....  | 20   |
| 4.2. Paratiroidektomi Öncesinde Bakılan Biyokimyasal ve Hormonal Değerler .....  | 21   |
| 4.3. Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması..... | 22   |

|  |    |
|--|----|
| 4.4. Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Serum FSTL1 ve FGF-23 Seviyelerinin Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması ..... | 24 |
| 4.5. Paratiroidektomi Öncesi Bakılan MRG Parametrelerinin Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması.....                 | 25 |
| 4.5.1. Kardiyak Fonksiyonları Değerlendiren MRG Parametrelerinin Karşılaştırılması .....   | 25 |
| 4.5.2. Miyokardiyal T1 Relaksasyon Sürelerinin Karşılaştırılması .....   | 26 |
| 4.5.3. Miyokardiyal T2 Relaksasyon Sürelerinin Karşılaştırılması .....   | 27 |
| 4.5.4. Miyokardiyal Ekstraselüler Volümlerin Karşılaştırılması .....   | 27 |
| 4.6. Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Bazı Parametrelerin Birbirleri ile İlişkileri .....   | 28 |
| 4.6.1. PTH, Kalsiyum, FGF-23, FSTL1, LVEF, E ve A Ölçümlerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkileri .....                        | 28 |
| 4.6.2. PTH, Kalsiyum, FGF-23, FSTL1, LVEF, E ve A Ölçümlerinin MRG Parametreleriyle İlişkileri .....   | 31 |
| 4.7. Paratiroidektomi Öncesi Birbirleri ile İlişkisi Bulunan Parametrelerin Birbirlerine Etkisinin İncelenmesi .....                         | 34 |
| 4.7.1. Farklı Prediktörlerin FSTL1 Üzerine Olan Etkileri .....   | 34 |
| 4.7.2. Farklı Prediktörlerin Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu Üzerine Olan Etkileri.....   | 34 |
| 4.7.3. Farklı Prediktörlerin Erken Ventriküler Dolum Hızı (E) Üzerine Olan Etkileri .....  | 35 |
| 4.7.4. Farklı Prediktörlerin Geç Ventriküler Dolum Hızı (A) Üzerine Olan Etkileri.....   | 35 |
| 5. TARTIŞMA .....  | 37 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....   | 44 |
| 7. KAYNAKLAR .....   | 45 |

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>A</b>                | : Geç ventriküler dolum hızı             |
| <b>ALP</b>              | : Alkalen fosfataz                       |
| <b>ALT</b>              | : Alanin aminotransferaz                 |
| <b>ANP</b>              | : Atrial natriüretik peptid              |
| <b>APG</b>              | : Açlık plazma glukozu                   |
| <b>AST</b>              | : Aspartat aminotransferaz               |
| <b>BNP</b>              | : Brain natriüretik peptid               |
| <b>bSSFP</b>            | : Balanced steady-state free precession  |
| <b>BUN</b>              | : Kan üre azotu                          |
| <b>CCCR</b>             | : Kalsiyum kreatinin klirensi oranı      |
| <b>CFR</b>              | : Coronary flow reserve                  |
| <b>CMR</b>              | : Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme |
| <b>dCa</b>              | : Düzeltilmiş kalsiyum                   |
| <b>E</b>                | : Erken ventriküler dolum hızı           |
| <b>ECV</b>              | : Ekstraselüler volüm                    |
| <b>FGF-23</b>           | : Fibroblast growth factor-23            |
| <b>FHH</b>              | : Familial hipokalsiürik hiperkalsemi    |
| <b>FSTL1</b>            | : Follistatin-like protein 1             |
| <b>GFR</b>              | : Glomerüler filtrasyon oranı            |
| <b>GGT</b>              | : Gama glutamil transferaz               |
| <b>HbA<sub>1c</sub></b> | : Glikolize hemoglobin                   |
| <b>HDL</b>              | : Yüksek dansiteli lipoprotein           |
| <b>HPT-JT</b>           | : Hiperparatiroizim-Çene Tümör Sendromu  |
| <b>KMD</b>              | : Kemik mineral dansitometresi           |
| <b>LDL</b>              | : Düşük dansiteli lipoprotein            |
| <b>LVEF</b>             | : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu     |
| <b>LVM:</b>             | : Sol ventrikül kitlesi                  |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>LVMİ</b>           | : Sol ventrikül kitle indeksi             |
| <b>MEN1</b>           | : Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1         |
| <b>MEN2A</b>          | : Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2A        |
| <b>MEN4</b>           | : Multipl Endokrin Neoplazi Tip 4         |
| <b>MOLLI</b>          | : Modifiye-Look-Locker inversion recovery |
| <b>MRG</b>            | : Manyetik rezonans görüntüleme           |
| <b>OFC</b>            | : Osteitis fibroza sistika                |
| <b>OGTT</b>           | : Oral glukoz tolerans testi              |
| <b>PHPT</b>           | : Primer hiperparatiroidi                 |
| <b>Pre-T1</b>         | : Prekontrast T1 (nativ T1)               |
| <b>PSIR</b>           | : Phase sensitive inversion recovery      |
| <b>PTH</b>            | : Parathormon                             |
| <b>PTX</b>            | : Paratiroidektomi                        |
| <b>ROI</b>            | : Region of interest                      |
| <b>STIR</b>           | : Short-tau inversion recovery            |
| <b>ST<sub>3</sub></b> | : Serbest T <sub>3</sub>                  |
| <b>ST<sub>4</sub></b> | : Serbest T <sub>4</sub>                  |
| <b>T1</b>             | : Longitudinal relaksasyon süresi         |
| <b>T2</b>             | : Transvers relaksasyon süresi            |
| <b>TG</b>             | : Trigliserit                             |
| <b>TSH</b>            | : Tiroit uyarıcı hormon                   |
| <b>VKİ</b>            | : Vücut kitle indeksi                     |
| <b>VLDL</b>           | : Çok düşük dansiteli lipoprotein         |
| <b>25-OH-D</b>        | : 25-Hidroksivitamin D                    |

## TABLolar DİZİNİ

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tablo 3.1.</b> Çalışmada kullanılan biyokimyasal testler, yöntemler ve cihazlar ..  | 19  |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri .....  | 21  |
| <b>Tablo 4.2.</b> Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Biyokimyasal ve Hormonal Değerler.....   | 22  |
| <b>Tablo 4.3.</b> Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Klinik ve Laboratuar Bulgularının Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması..... | 244 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Serum FSTL1 ve FGF-23 Seviyelerinin Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması    | 255 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Kardiyak Fonksiyonları Değerlendiren MRG Parametrelerinin Karşılaştırılması .....  | 26  |
| <b>Tablo 4.6.</b> Miyokardiyal T1 Relaksasyon Sürelerinin Karşılaştırılması .....  | 277 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Miyokardiyal T2 Relaksasyon Sürelerinin Karşılaştırılması .....  | 27  |
| <b>Tablo 4.8.</b> Miyokardiyal Ekstraselüler Volümlerin Karşılaştırılması .....  | 28  |
| <b>Tablo 4.9.</b> PTH, Kalsiyum, FGF-23, FSTL1, LVEF, E ve A Ölçümlerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi .....                         | 29  |
| <b>Tablo 4.10.</b> PTH, Kalsiyum, FGF-23, FSTL1, LVEF, E ve A Ölçümlerinin MRG Parametreleriyle İlişkileri.....  | 32  |
| <b>Tablo 4.11.</b> Farklı Prediktörlerin FSTL1 Üzerine Olan Etkileri .....   | 34  |
| <b>Tablo 4.12.</b> Farklı Prediktörlerin Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu Üzerine Olan Etkileri.....   | 34  |
| <b>Tablo 4.13.</b> Farklı Prediktörlerin Erken Ventriküler Dolum Hızı (E) Üzerine Olan Etkileri.....   | 35  |
| <b>Tablo 4.14.</b> Farklı Prediktörlerin Geç Ventriküler Dolum Hızı (A) Üzerine Olan Etkileri.....   | 35  |

## 1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) paratiroid bezleri tarafından üretilen parathormonun (PTH) otonom salgılanmasına bağlı olarak ortaya çıkan, PTH ve kalsiyum yüksekliği ile seyreden bir hastalıktır.

PHPT'nin kliniği kalsiyumun kronik yüksekliği ve PTH'nin hedef organlarda yaptığı etkileri nedeniyle ortaya çıkar. Böbrek taşı, osteoporoz ve hiperkalsemiye bağlı semptomlar hastalığın iyi bilinen komplikasyonlarından [1] ancak son dekatlarda hastalar, başka nedenlerle hastaneye başvurdıklarında yapılan tetkiklerde kan kalsiyum düzeyinin yüksek tespit edilmesi nedeniyle tanı almaktadır. Hastalığın definitif tek tedavisi fazla çalışan paratiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Her ne kadar günümüzde hastalar asemptomatik hiperkalsemi ile tanı alsalar da PHPT'de kronik PTH yüksekliği ve hiperkalsemi, eşlik eden hipertansiyon gibi nedenlerden dolayı hemen hemen tüm organlar etkilenebilmektedir. PHPT'de kardiyovasküler sistem de etkilenebilmektedir ve PHPT artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [2]. Ayrıca insülin direnci [3], diabetes mellitus [4], hiperlipidemi [5] ve hipertansiyon [6] gibi bazı kardiyovasküler risk faktörleri PHPT'li hastalarda daha sık görülmektedir. Bunlara ek olarak sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler mortalite için risk faktörüdür [7] ve sol ventrikül hipertrofisi sıklığı PHPT'de artmıştır [8-11].

PHPT'de kardiyovasküler tutulum olmakla beraber kardiyovasküler tutulumun değerlendirilmesi cerrahi tedaviye gidecek hastaları belirlemek için güncel olarak önerilmemektedir [12]. Bu durumun temel nedeni paratiroidektominin (PTX) kardiyovasküler hasarı geri döndürebildiğine dair verilerin çelişkili [13-15] ve az olmasıdır.

PHPT'de cerrahi tedavi ile kardiyak fonksiyonların değişimini değerlendiren ekokardiyografi çalışmaları bulunmaktadır [16, 17]. Ekokardiyografi kalbin sistolik ve diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir non-invaziv metottur. Ekokardiyografinin kolay yapılabilmesi ve iyonize radyasyon içermemesi avantajlarından [18] ancak görüntü elde edilmesi ve elde edilen görüntülerin yorumlanması operator bağımlıdır. Bu durum ekokardiyografi için önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca diğer kardiyovasküler görüntüleme teknikleri ile kıyaslandığında uzaysal çözünürlüğü daha düşüktür [18, 19].

Günümüzde manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kardiyak fonksiyonları değerlendirmede kullanımı giderek artmaktadır. Kalbin doğru bir şekilde 3 boyutlu yapısını gösterebildiği için ventriküler fonksiyonları, ejeksiyon fraksiyonunu ve miyokardiyal kitleleri değerlendirmede altın standarttır. Bu avantajlarının dışında ekokardiyografik tetkikler yetersiz olduğunda veya yapılamadığında kardiyak MRG (CMR) tamamlayıcı bir tetkik olarak kullanılır [20]. Kalp kapağının hastalıklarının değerlendirilmesinde de yararlıdır. Ayrıca kontrast madde kullanılarak ve özel sekanslar sayesinde miyokardiyal fibrozis ve ödem hakkında bilgi sahibi olunabilir. MRG, yüksek seviyede temporal ve uzaysal çözünürlüğe sahip bir tetkiktir. Bu sayede MRG’de yapılan multiplanar görüntüleme ile doğruluğu yüksek ve tekrarlanabilir ölçümler yapılabilir [21, 22].

Hücrelerden salgılanan proteinler hücreler ve dokular arası iletişimde kritik rol oynarlar. Bu proteinler ayrıca çeşitli patolojik stres durumlarına karşı bir cevap olarak da salgılanırlar. Kalpten salgılanan bu proteinlere kardiyokin denir. Salgılanan bu kardiyokinler normal kardiyak fonksiyonun sürdürülmesi için gereklidirler ve kalp hasara uğradığında ortaya çıkan patolojik remodelingi de kontrol ederler. Atrial natriüretik peptid ve brain natriüretik peptid iyi bilinen kardiyokinlere örnektirler. Miyokardiyal gerilmeye cevap olarak miyokarddan salgılanırlar [23, 24].

Bu kardiyokinlerden bir diğeri follistatin-like protein 1 (FSTL1)’dir. FSTL1, proteinlerin follistatin ailesine ait bir glikoproteindir. Yapılan hayvan deneylerinde çeşitli kardiyak stres durumlarında FSTL1 seviyesinin arttığı gösterilmiştir ve yine hayvan deneylerinde dışardan FSTL1 verilmesiyle kardiyak hasarın şiddetinin azaldığı gösterilmiştir [25, 26]. Bu bugular ışığında FSTL1’in kardiyak hasar sonrası ortaya çıkan ve bu hasara karşı koruyucu olan bir protein olduğu çıkarımı yapılabilir.

Serum fosfor konsantrasyonunun belirli bir aralıkta tutulması iskelet sisteminin uygun şekilde gelişmesi ve sağlam bir yapıda olması için gereklidir. D vitamini, PTH ve fosfatonin denilen proteinler fosfor dengesinin sağlanmasında rol oynarlar. Fosfatoninlerin görevi fosfor atılımını artırarak vücuttan fosforu uzaklaştırmaktır. Bir çok fosfatonin keşfedilmiş olmakla beraber fibroblast growth factor-23 (FGF-23) fosfor dengesinde rol oynayan temel fosfatonin olarak kabul edilir. FGF-23 kemikteki hücrelerce üretilen ve fosfor dengesini sağlayan önemli bir hormondur. Sağlıklı insanlarda serum fosfor konsantrasyonunda artış FGF-23 salgılanmasını uyarır ve dolaşımda artan FGF-23 böbrekten fosfor emilimini azaltarak serum fosfor düzeyini azaltır. PHPT’de serum FGF-23 seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir [27]. Kronik böbrek hasarında artmış FGF-23 seviyesinin

mortalite ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu saptanmıştır [28]. Bu bulgular değerlendirildiğinde FGF-23'ün PHPT'de görülen kardiyovasküler hasarda rol oynayabileceği çıkarımı yapılabilir.

Bu çalışmanın birincil amacı PHPT tanısı ile izlenen hastalarda küratif tedavinin kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine olan etkisini altın standart görüntüleme yöntemi olan CMR ile değerlendirmek ve küratif tedavi sonrası herhangi bir değişiklik olup olmadığını incelemektir. Öte yandan çalışmanın ikincil amaçları şunlardır:

- 1- PHPT'li hastalarda kardiyak yapısal ve fonksiyonel parametrelerin kardiyokinlerinle (FSTL1 ve FGF-23) ilişkisini değerlendirmek ve bu ilişkinin küratif tedavi ile değişimini incelemek,
- 2- PHPT'de küratif tedavi ile FSTL1 ve FGF-23 düzeylerinin değişimini incelemek,
- 3- PHPT'de CMR parametreleri, FSTL1 ve FGF23 ile kalsiyum ve PTH arasında olan ilişkiyi değerlendirmek ve bu ilişkinin küratif tedavi ile değişimini incelemek.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Primer Hiperparatiroidi

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Primer hiperparatiroidi (PHPT) hiperkalsemi ve artmış veya uygunsuz olarak yüksek parathormon (PTH) düzeyi ile seyreden yaygın görülen bir endokrinolojik hastalıktır.

Paratiroid bezleri ilk defa 1849 yılında Richard Owen tarafından bir gergedanda gösterilmiştir [29]. 1879'da Ivar Sandström birçok hayvanda ve son olarak insanda paratiroid bezlerini histolojik olarak incelemiş ve bezlere 'glandulae parathyroideae' adını vermiştir [30].

Paratiroid bezleri anatomik olarak tanımlansa da fonksiyonel rolleri henüz belirli değildi. 1879'da post-operatif tetani ilk olarak Anton Wolfer tarafından Theodor Billroth'un ilk total tiroidektomisini yaptığı hastada tanımlanmıştır. Daha sonra Billroth'un bir başka öğrencisi olan Nathan Weiss tarafından 8'i total tiroidektomi sonrası olmak üzere toplam 13 tetani vakası bildirilmiştir [31]. Paratiroid bezleri ve tetani arasındaki ilk ilişki 1891'de Fransız fizyolog ve patolog Eugene Gley tarafından kurulmuştur. Eugene Gley hayvanlarda yapılan deneysel tiroidektomiye PTX'i de ekledi. Sonuç olarak hayvanlarda tetani meydana geldiğini ve hayvaların öldüklerini gözlemledi. Selektif bir paratiroid hasarı ortaya çıktığında da tetani meydana geldiğini saptadı [31] ancak paratiroid bezleri ve kalsiyum dengesi arasındaki ilişkiyi tanımlayamadı.

1898'de Meussu paratiroid bezinin bir hormon salgılamış olduğunu bildirmiştir. Sonraki yıllarda William J Maccallum ve Carl Voegtlin hayvanlarda PTX sonrası paratiroid ekstresi veya kalsiyum verildiğinde tetaninin düzeldiğini, sodyum veya potasyum verildiğinde ise düzelmediğini gözlemlemiştir. Daha sonra tetanide doku kalsiyumunun azaldığını, idrar ve feçese ise fazla miktarda kalsiyum çıktığını gözlemleyerek tetaninin nedeninin hipokalsemi olduğunu saptamışlardır. Bu bulguların ışığında plazma PTH değerinin plazmadaki kalsiyum değerini etkilediği

sonucuna ulaşmışlardır [32]. PTH James Bertram Collip tarafından 1925'te keşfedilmiştir [33]. Ramussen ve Craig tarafından 1959'da izole ve pürifiye edilmiş, polipeptid yapısı da yine onlar tarafından 1962'de tanımlanmıştır [34, 35].

1891'de Alman patolog Friedrich von Recklinghausen, iskelelette yaygın dekalsifikasyon alanları ve kist oluşumu ile karakterize osteitis fibroza sistika (OFC) denilen kemik lezyonlarının bulunduğu 3 hasta bildirdi [36]. Uzun bir süre boyunca bu kemik lezyonlarının sarkom olduğu düşünüldü. Max Askanazy tarafından 1904 yılında kemik hastalığı ve paratiroid bezlerine yakın tümörü olan bir hasta bildirildi. Benzer vakalar 1907'de Schmorl tarafından, 1913'te Molineus ve Poltauf tarafından ve 1915'te Harbitz tarafından bildirildi [37]. Ancak, hala paratiroiddeki değişimin primer mi yoksa kemik hastalığına ikincil mi olduğu kesin değildi. Paratiroid aktivitesi ile kemik hastalığı arasındaki ilk ilişki 1915'te Viyanalı bir doktor olan Schlagenhauser tarafından kurulmuştur [30]. Osteitis fibroza sistikalı hastalarda sadece bir paratiroid bezinin büyüdüğüne işaret etmiş, kemik hastalığının paratiroid hiperplazisinin nedeninden çok sonucu olduğunu ve PTH ile kemik hastalığının iyileşebileceğini belirtmiştir. Bu hipotez 1925'te Viyanalı bir cerrah olan Felix Mandl tarafından test edilmiştir. Osteitis fibroza sistikalı bir hastadaki paratiroid adenomunu çıkarmış ve hastalığın kemik tutulumunda dramatik bir azalma olmuştur [30].

Hiperparatiroidizm terimi ilk olarak 1940'larda Dr. Fuller Albright tarafından PTH'nin fazla üretimini tanımlamak için kullanılmıştır [30]. 1963 yılında Berson ve Yalow, immunoassay yöntemi ile PTH'yi ölçen bir yöntem geliştirmiştir [38]. 1970'lerde rutin serum kalsiyum ölçümlerinin yaygınlaşmasıyla erken evrede PHPT tanısı alan hasta sayısı hızla arttı [31].

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

PHPT görece yaygın bir endokrinolojik hastalıktır, prevalansının erişkinlerde 1-7/1000 arasında değiştiği tahmin edilmektedir [39-42]. Hiperkalseminin en sık sebebi olduğu kabul edilir, yaş ilerledikçe sıklığı artar ve kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülür [43]. İnsidansı oldukça değişkendir, yılda 100.000 kişide 0.4 ile 21.6 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Bu varyasyon tarama metodlarındaki,

vaka tanımlarındaki, çalışılan popülasyondaki heterojeniteden ve aynı popülasyondaki insidanstaki yıllık açıklanamayan dalgalanmadan kaynaklanmaktadır [44].

### 2.1.3. Patofizyoloji

PHPT hiperkalsemi ve artmış veya uygunsuz normal PTH düzeyi ile seyreden bir hastalıktır. PHPT, PTH'nin bir veya daha fazla paratiroid bezinden fazla miktarda salgılanması sonucunda ortaya çıkar. PHPT vakaların %80'inde soliter adenom nedeni ile ortaya çıkar, vakaların %10-15'inde dört bezde hiperplazi, %5'inde multipl adenom vardır ve %1'inden azına paratiroid kanseri neden olur.

PHPT çoğunlukla sporadik olarak meydana gelir. Sporadik PHPT'nin neden ortaya çıktığı çoğu vakada bilinmemektedir ancak özellikle çocuklukta maruz kalınan iyonize radyasyon bir risk faktörüdür [45]. Kronik lityum kullanımı da paratiroid bezlerinin kalsiyuma duyarlılığını azalttığı için PHPT ile ilişkilidir [46]. Bu risk faktörlerinden başka sporadik paratiroid adenomlarında hücre siklusunu düzenleyen genlerin önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. PHPT'ye neden olduğu düşünülen bu genlerden iki tanesi *CCND1* (siklin D1'i kodlar) ve *MEN1* (menini kodlar)'dir. Sporadik adenomların %12-35'inde MEN1 geninde somatik mutasyonlar olurken %20-40'ında ise *CCND1* geninde rearanjman veya overekspresyon vardır [47, 48].

Vakaların %5-10'unu herediter veya familial vakalar oluşturur. Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1) ve Familial İzole Hiperparatiroidizm'de rol alan tümör süpressör *MEN1* geni, Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2A (MEN2A) Sendromu'nda rol alan *RET* proto-onkogeni, Multipl Endokrin Neoplazi Tip 4 (MEN 4) Sendromu'nda rol alan *CDKN1B* geni ve Hiperparatiroidizm-Çene Tümör Sendromu'nda (HPT-JT) rol alan *CDC73* geni familial PHPT'de rol alan genlerdir [49, 50].

#### 2.1.4. Semptom ve Bulgular

1970'lerde başlayan serum kalsiyumunun rutin ölçümünden önce PHPT esas olarak semptomatik bir hastalık iken serum kalsiyum düzeylerinin rutin olarak ölçülmesiyle asemptomatik PHPT vakaları da saptanmıştır. Günümüzde yaygın görülen form asemptomatik PHPT olmakla birlikte biyokimyasal taramanın rutin olmadığı yerlerde semptomatik form daha yaygındır [51].

PHPT'nin klasik semptom ve bulguları PTH yüksekliği ve hiperkalsemi nedeniyle ortaya çıkar. Hiperparatiroidizme bağlı ortaya çıkan anormallikler böbrek ve kemik hastalığı iken hiperkalsemiye bağlı semptomlar anoreksi, bulantı, polidipsi ve poliüri olarak ortaya çıkar. Klasik semptom ve bulguların yanında yüksek PTH ve kalsiyum düzeyi birçok organ sistemini etkiler.

##### *İskelet sistemi*

PHPT'ye bağlı kemik hastalığının klasik görünümüne osteitis fibroza sistika adı verilir. Kemik ağrısı, subperiosteal kemik rezorpsiyonu, kafatasında tuz-biber görünümü, kemik kistleri ve kahverengi (Brown) tümörlerle karakterizedir. Osteitis fibroza sistika özellikle paratiroid karsinomu gibi şiddetli hastalığı olanlarda görülmektedir [52].

PHPT'de kemik rezorpsiyonu esas kortikal bölgelerde olmakta buna karşılık trabeküler kemik korunmaktadır ve bu durum dansitometrik çalışmalarda da gösterilmiştir [53]. Kemik rezorpsiyonundaki artış kırık riskinde de artışa neden olmaktadır [54, 55].

##### *Renal sistem*

Hastalığın klasik renal bulgusu nefrolitiazistir ve hastaların yaklaşık %15-20'sinde görülür [52]. Genç yaş ve erkek cinsiyet PHPT'li hastalarda nefrolitiazis için risk faktörleridirler. Diğer renal bulgular hiperkalsiüri ve nefrokalsinozistir [1, 56]. Hiperkalsemi gibi faktörlere bağlı olarak hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu da gelişebilmektedir [57].

##### *Kardiyovasküler sistem*

Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak aritmiler, vasküler ve valvüler kalsifikasyon PHPT ile ilişkilidir [2]. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir prediktörüdür ve PHPT’de hipertansiyondan bağımsız olarak da görülebilmektedir [58, 59].

#### *Nörolojik sistem*

PHPT’li hastalarda güçsüzlük ve yorgunluk gibi semptomlar yaygındır [60, 61]. Letarji, deprese duygudurumu, psikoz, azalmış sosyal ilişkiler ve kognitif disfonksiyon da görülebilmektedir [62].

#### *Gastrointestinal sistem*

Sporadik PHPT’li hastalarda peptik ülser görülme riski normal popülasyonla benzerken MEN1 nedeniyle meydana gelen PHPT’de peptik ülser hastalığında artış görülmektedir. Bu hastalarda kalsiyum nöroendokrin tümörden gastrin sekresyonunu artırır [63] ve PHPT tedavisi ile bu hastaların gastrin seviyesinde azalma olur [64, 65]. Hiperkalsemi akut pankreatitte rol oynasa da çalışmalarda PHPT’li hastalarda akut pankreatit insidansında artış saptanmamıştır.

### **2.1.5. Tanı**

PHPT tanısı, yüksek serum kalsiyum düzeyi ile beraber yüksek veya uygunsuz normal PTH düzeylerinin gösterilmesiyle konan biyokimyasal bir tanıdır.

PHPT tanısında paratiroid bezinin görüntülenmesinin yeri yoktur. Görüntüleme çalışmaları PTX planlandığında anormal paratiroid bezini bulmada cerraha yol gösterir. Görüntülemelerde lezyon saptanmaması PHPT olmadığı anlamına gelmez ve cerrahiye engel değildir [66]. Görüntülemelerde lezyon saptanması tanıyı doğrulamak için gerekli değildir, özellikle eş zamanlı nodüler tiroit hastalığı varsa yanlış pozitiflikler saptanabilir.

Tek bir yüksek kalsiyum değeri varsa hiperkalsemi varlığını doğrulamak için ölçüm tekrarlanmalıdır [67]. Total kalsiyum düzeyi başlıca kalsiyum bağlayan protein olan albüminden etkilenmektedir ve kalsiyum yüksekliğinin tayini için

düzeltilmiş kalsiyum konsantrasyonunun kullanılması önerilir. Düzeltilmiş kalsiyumu hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

$$\text{Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)} = \text{Ölçülen Toplam Kalsiyum (mg/dL)} + 0.8 \times (4.0 - \text{Serum Albümini})$$

Bu formüldeki 4.0 ortalama serum albümin düzeyini temsil eder [68, 69].

25-OH-D, kreatinin, fosfor ve 24 saatlik idrarda kalsiyum gibi diğer laboratuvar parametreleri de tanıda yardımcıdır [52, 70]. Vitamin D eksikliği PTH seviyesinde artmaya neden olabilir bu nedenle kalsiyum ve PTH seviyesi D vitamini replasmanı yapıldıktan sonra tekrar ölçülmelidir [71].

24 saatlik idrarda kalsiyum PHPT'yi familyal hipokalsiürik hiperkalsemiden (FHH) ayırt etmede yardımcıdır. FHH'li hastalarda 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyesi genelde 100 mg/gün'den azdır. Kalsiyum kreatinin klirensi oranı da (CCCR) PHPT'yi FHH'den ayırt etmede kullanılabilir. FHH'de CCCR 0.01'den düşüktür [72, 73].

Kalsiyum kreatinin klirensi oranı hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır:

$$\text{Kalsiyum Kreatinin Klirensi Oranı} = \frac{[24 \text{ Saatlik İdrarda Kalsiyum} \times \text{Serum Kreatinini}]}{[\text{Serum Kalsiyumu} \times 24 \text{ Saatlik İdrarda Kreatinin}]} [74].$$

PHPT'nin FHH'den ayrımını önemlidir çünkü FHH tedavisinde cerrahi tedavinin yeri yoktur [73].

PHPT, sekonder hiperparatiroididen farklı biyokimyasal bulgular ile ayrılır. Sekonder hiperparatiroidi hipokalsemiye yanıt olarak artmış PTH yüksekliği ile seyreder. Sekonder hiperparatiroidi sıklıkla vitamin D eksikliği, malabsorbsiyon, böbrek hastalığı veya hiperkalsiüri ile ilişkilidir. Tersiyer hiperparatiroidi uzun süreli, ciddi sekonder hiperparatiroidi zemininde (son evre böbrek hastalığı gibi) hiperplastik paratiroid bezlerinin otonomi kazanmasına bağlı olur. Bu durum diyaliz hastalarında olabilir ancak renal transplantasyon sonrasında da görülebilir. Tersiyer hiperparatiroidizm hastanın öyküsü ile anlaşılabilir.

### 2.1.6. Tedavi

PHPT'nin küratif tek tedavisi anormal olarak çalışan paratiroid bezinin veya bezlerinin cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Semptomatik hastalarda (nefrolitiazis, kırık, semptomatik hiperkalsemi) cerrahi tedavi yapılmalıdır. Asemptomatik hastalarda ise aşağıdaki kriterlerden birinin olması cerrahi tedavi endikasyonu için yeterlidir:

- Serum kalsiyum konsantrasyonunun normalin üst sınırını 1 mg/dL'den fazla aşması
- Kemik tutulumunun olması:
  - Kalça, lomber vertebra veya distal radiusta KMD sınıflamasında T skorunun -2.5'ten k ek olması
  - Geçirilmiř asemptomatik vertebral kırık (Radyolojik görüntüleme ile gösterilmiş)
- Böbrek tutulumunun olması:
  - Tahmini glomerüler filtrasyon hızınının 60 mL/dk'dan k ek olması
  - 24 saatlik idrar kalsiyumunun 400 mg/gün'den fazla olması
  - Nefrolitiazis veya nefrokalsinozis olması (Radyolojik görüntüleme ile gösterilmiř)
- 50 yařından k ek olma

Cerrahi tedavinin endike olmadığı hastalar, hastalık ilerlemesini takip etmek ve yeni ortaya çıkabilecek cerrahi tedavi endikasyonunu saptamak için takip edilmelidir. Cerrahi endikasyonu olan ancak cerrahi tedaviyi tolere edemeyecek hastalarda bisfosfonatlar veya kalsimimetikler kullanılabilir [75].

## 2.2. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Son birkaç dekatta, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR) kardiyovasküler hastalıkları değerlendirmek için temel bir görüntüleme yöntemi haline geldi. CMR non-invazivdir, iyonize radyasyon içermez ve kardiyovasküler yapı ve fonksiyonların kapsamlı değerlendirilmesine olanak verir [76].

CMR, kalbin doğru bir şekilde üç boyutlu yapısını gösterebildiği için ventriküler fonksiyonları, ejeksiyon fraksiyonunu ve miyokardiyal kitleleri ölçme ve değerlendirmede altın standart kabul edilir [77]. Sine-MRG kapak hareketinin değerlendirilmesi ve kapak alanının ölçümünde kullanılır [77] ve mitral yetmezliğin ciddiyetini göstermede ekokardiyografiye üstündür [78]. Hız haritalaması (velocity mapping) ile inkompetan kapaklardaki kaçak ve stenotik kapaklardaki basınç gradientleri hesaplanabilir. Terapötik girişim sonrası hastaları değerlendirmede de iyi bir yöntemdir [79-81]. Kontrast kullanılarak yapılan görüntülemelerde geç kontrast tutulumu ile fibrosis hakkında ve T2 ağırlıklı sekanslar ile miyokardiyal ödem hakkında bilgi sahibi olunabilir. Ekokardiyografik incelemeye benzer şekilde sol atrium boyutu ve mitral kapaktan geçen akım hızı değerlendirilerek diyastolik disfonksiyon hakkında fikir sahibi olunabilir.

## 2.3. Kardiyokinler ve Fibroblast growth factor-23

Kalp kasılma fonksiyonunun yanında dolaşıma çeşitli proteinler salgılayarak endokrinolojik bir organ görevi de görür. Dolaşıma salgıladığı bu proteinlere kardiyokin denilir. Salgılanan bu proteinler normal kalp fonksiyonlarının devamı için gereklidirler ve kalp kası hücrelerinin ölümünü, fibroblast aktivasyonunu, inflamasyonu, vasküler büyüme ve regresyonu modüle ederek hasara karşı kalp kası hücrelerinin yeniden yapılanmasını (remodeling) kontrol ederler. Atrial natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptid (BNP) iyi bilinen kardiyokinlerdendir [82].

Follistatin like-1 (FSTL1) protein, glikoprotein yapıda bir kardiyokindir. FSTL1 ekspresyonunun miyokardiyal iskemi ve basınç yükü dahil çeşitli kardiyak stres durumlarında sıçanların kalbinde ve dolaşımlarında FSTL1 seviyesinin arttığı gösterilmiştir [83, 84]. Fare modellerinde dışardan FSTL1 kodlayan adenoviral



vektör verilmesi ile iskemi/reperfüzyon hasarı sonrasında meydana gelen infarkt alanı ve apoptozda azalma olduğu gösterilmiştir [83]. Bu bulgularla FSTL1'in miyokardiyal hasar sonrası ortaya çıkan ve bu hasara karşı koruyucu rolü olan bir protein olduğu anlaşılır.

Fosfor kemik mineralizasyonu için temeldir ve sinyal iletimi, nükleotid metabolizması ve enzim regülasyonu gibi birçok biyolojik süreçte temel olarak rol alır. Renal fosfor atılımıyla seyreden nadir hastalıkların incelenmesi sonrasında fibroblast growth factor-23 (FGF-23) olarak isimlendirilen ve renal sodyum bağımlı fosfor transportunu in-vivo ve in-vitro olarak inhibe eden bir protein keşfedilmiştir. FGF-23 kemikteki osteosit ve osteoblastlarca üretilen ve vücuttaki fosfor dengesini sağlayan önemli bir hormondur. Serum fosfor konsantrasyonundaki artış FGF-23 salgılanmasını uyarır. FGF-23 proksimal tübülden fosfor Emilimini azaltarak ve  $1\alpha,25$ -dihidroksivitamin D sentezini inhibe edip intestinal fosfor Emiliminde azalmaya yol açarak serum fosfor düzeyini azaltır [85, 86].

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum FGF-23 seviyesi PTX'den önce PHPT'li hastalarda yüksek bulunmuştur ve post-operatif dönemde düştüğü gözlenmiştir [87]. Bu bulgular fosforun yanında kalsiyum ve PTH'nin de FGF-23 salgılanmasını düzenlediği görüşünü destekler. Kronik böbrek hastalığında renal fonksiyon azaldıkça serum FGF-23 seviyesi artar [88]. Kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada artmış plazma FGF-23 seviyeleri tüm-nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur [28]. Bu bulgular ışığında FGF-23'ün PHPT'de görülen artmış kardiyovasküler hasara katkıda bulunduğu çıkarımı yapılabilir.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma tek merkezli, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli, prospektif kohort çalışması olarak planlandı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran, çalışmaya katılmak üzere onam veren ve cerrahi tedavi endikasyonu olan 31 PHPT'li hasta dahil edildi.

Bu çalışmada aşağıdaki sorulara cevap arandı:

- PHPT'de kardiyovasküler etkilenme CMR ile saptanabilir mi ve PTX ile CMR parametrelerinde hangi değişiklikler olmaktadır?
- PHPT'de FSTL1 ve FGF-23 düzeyleri PTX ile nasıl değişim göstermektedir?
- CMR parametreleri, FSTL1 ve FGF-23 seviyeleri arasında cerrahi öncesinde ve cerrahi sonrasında bir ilişki var mıdır?
- CMR parametreleri, FSTL1 ve FGF-23 ile kalsiyum ve PTH arasında bir cerrahi öncesinde bir ilişki var mıdır? Bir ilişki varsa cerrahi sonrasında nasıl değişmektedir?

Çalışmanın dışlama kriterleri;

- <18 yaş ve >65 yaşında olan bireyler
- Alkol veya ilaç bağımlısı olanlar
- CMR çekilmesine engel tıbbi bir durumun olması, kalp pili ya da MRG ile uyumlu olmayan protez varlığı gibi
- Gebe ve laktasyonda olan bireyler

- Aktif kanser hastaları, kronik böbrek hastalığı, kardiyopulmoner yetmezliği ya da sirozu olan bireyler
- Kan FSTL1 ve FGF-23 düzeyini etkileyecek:
- Myokardit hikayesinin olması
- Kalp kapak hastalığı hikayesinin olması
- Akut miyokard infarktüsü hikayesinin olması

### **3.2. Çalışma Protokolü**

#### **3.2.1. Klinik Değerlendirme**

Çalışmaya dahil edilen bireylerin, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda anamnez, fizik muayene ve rutin tetkikleri yapıldı. Hastane işletim sisteminde bulunan bütün tetkiklerden yararlanılarak, hasta beyanı ve muayene bulgularıyla beraber aşağıdaki bilgiler kaydedilmiştir:

- Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, alkol ve tütün kullanımı)
- Antropometrik ölçümler (boy, kilo ve vücut kitle indeksi)
- Sistolik ve diyastolik kan basınçları, nabız sayıları
- Komorbiditeler
- Kullandıkları ilaçlar
- Tanı tarihi, tanı anındaki PTH, kalsiyum, fosfor, 25-OH-D düzeyi, 24 saatlik idrar kalsiyumu, nefrolitiazis olup olmadığı, osteoporoz olup olmadığı
- Lezyonun patolojik özellikleri (adenom, hiperplazi, karsinom)

Hastaların boy (m), vücut ağırlığı (kg) ölçülerek vücut kitle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ ) vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup> formülüyle hesaplandı.

Diyabet tanısı olduğunu beyan eden hastalar, hali hazırda antidiyabetik tedavi alan hastalar, HbA<sub>1c</sub> değeri  $\geq$  %6.5 olan hastalar ve 75 gr OGTT ile 2. saat glukoz değeri  $\geq$ 200 mg/dL olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi [89].

Kan basıncı değeri 140/90 mmHg ve üzeri ölçülen, hali hazırda hipertansiyon tanısı ile takipli ve antihipertansif tedavi altındaki hastalar hipertansif olarak kabul edildi [90, 91].

Hiperlipidemi tanısı LDL değerinin 160 mg/dL'nin üzerinde, HDL değerinin kadınlarda 50 mg/dL'nin, erkeklerde 40 mg/dL'nin altında, trigliserit (TG) değerinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması ile konuldu. Diyabetik hastalarda LDL için sınır değer 100 mg/dL olarak kabul edildi. Daha önce hiperlipidemi tanısı konulmuş, antilipidemik tedavi alanlar da hiperlipidemik olarak değerlendirildi [92-95]

### 3.2.2. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmaya katılan tüm bireylerin aşağıdaki laboratuvar tetkikleri cerrahiden önce yapıldı ve cerrahiden 6 ay sonra tekrarlanarak kaydedildi.

Bunlara ek olarak cerrahi öncesinde 24 saatlik idrarda kalsiyum değerlerine de bakıldı.

- Tam kan sayımı
- Böbrek fonksiyon testleri [Kan üre azotu (BUN), kreatinin, glomerüler filtrasyon oranı (GFR)], [GFR değeri CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü ile mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olarak hesaplandı.] [96].
- Karaciğer fonksiyon testleri [ALT (U/L), AST (U/L), alkalin fosfataz (ALP, U/L), gama glutamil transferaz (GGT, U/L), total bilirubin (mg/dL)]
- Kalsiyum (mg/dL), inorganik fosfor (mg/dL), albümin (g/dL), 25-OH vitamin D ( $\mu$ g/L)

- Parathormon (PTH) (pg/mL), tiroit uyarıcı hormon (TSH) (uIU/mL), serbest T<sub>4</sub> (pmol/L), serbest T<sub>3</sub> (pmol/L)
- Açlık plazma glukozu (mg/dL), HbA<sub>1c</sub> (%)
- Lipid profili [Total kolesterol (mg/dL), trigliserit (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), VLDL (mg/dL)]
- Follistatin like-1 protein (FSTL1) (pg/mL): En az 8 saatlik açlık sonrası, sabah aç karnına alınan kan örneklerinin serum kısmı santrifüj ile ayrıştırılarak -80 °C’de saklandı. Ölçüm için Human Follistatin Like Protein 1 (FSTL1) ELISA Kit (Cloud Clone-USCNK Marka- Cat no: SEJ085 hu) kullanıldı. İntra-assay ve inter-assay değişkenlik katsayıları sırasıyla <%10 ve <%12 idi. Kitler üretici firmanın direktifleri doğrultusunda çalışıldı.
- Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) (pg/mL): En az 8 saatlik açlık sonrası, sabah aç karnına alınan kan örneklerinin serum kısmı santrifüj ile ayrıştırılarak -80 °C’de saklandı. Ölçüm için Human FGF-23 PicoKine™ ELISA Kit (Cloud Clone-USCNK Marka- Cat no: SEA746Hu) kullanıldı. İntra-assay ve inter-assay değişkenlik katsayıları sırasıyla <%10 ve <%12 idi. Kitler üretici firmanın direktifleri doğrultusunda çalışıldı.

Çalışmada uygulanan kan tetkiklerinin çalışılmasında kullanılan biyokimyasal yöntemler Tablo 3.1’de sunulmuştur.

### **3.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

#### **3.2.3.1. Görüntüleme Protokolü**

Hastaların kardiyak MRG tetkikleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda Siemens Magnetom Aera (Siemens Healthineers, Germany) 1.5 Tesla MRG cihazında çekilmiştir. Sol ventrikül hacim ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi, sol atrium hacminin hesaplanması için kısa aks, 2-oda ve 4-oda uzun aks sine seriler “balanced steady-state free precession (bSSFP)”

sekansı kullanılarak elde edilmiştir. Miyokardiyal ödem varlığını araştırmak için kısa aks T2-ağırlıklı short-tau inversion recovery (STIR) sekansı kullanılarak yağ baskılı siyah kan görüntüleri ve kontrast öncesi bazal, midventriküler ve apikal kesimden miyokardiyal T2 haritalama serileri elde edilmiştir. Diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi amacıyla mitral kapak üzerinden faz kontrast sekansı alınmıştır. 0,2 mmol/kg dozunda, etken maddesi gadoterik asit olan Dotarem® (Guerbet, France) marka kontrast maddenin intravenöz yolla verilmesini takiben 8.-10. dakikada PSIR (phase sensitive inversion recovery) sekansı kullanılarak kısa aks ve uzun aks geç faz post kontrast görüntüleri elde olunmuştur. Ayrıca kısa aks bazal, midventriküler ve apikal düzeyden modifiye-Look-Locker inversion recovery (MOLLI) sekansı ile kontrast öncesi ve kontrast sonrası T1 haritalama serileri elde edilmiştir.

### 3.2.3.2. Görüntü Analizleri

Tüm tetkikler iş istasyonuna aktarılarak spesifik kardiyak MRG yazılımıyla (MR Cardiac Analysis, Syngo.via, VB30, Siemens Healthineers, Germany) değerlendirilmiştir. Sol ventrikül hacim ve fonksiyon hesabına yönelik alınan sine serilerde endokardiyal ve epikardiyal kontürler yazılım tarafından otomatik olarak çizilmiş ve sonrasında kontrol edilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu hacim, sistol sonu hacim, atım hacmi, atım indeksi, dakikalık kardiyak atım, kardiyak indeks, sol ventrikül için diyastol sonu miyokard kütlesi, sol ventrikül pik doluş hızı ve pik doluş zamanı hesaplanmıştır. Miyokardiyal ödem varlığı açısından kısa aks T2 STIR serileri görsel olarak değerlendirilmiş, kısa aks T2 haritalar üzerinden ROI (region of interest) çizilerek global bazal, midventriküler, apikal ve bazal kesimden anterior, septal, inferior ve lateral duvardan T2 relaksasyon değerleri ölçülmüştür. Miyokardiyal replasman fibrozisi açısından geç faz post-kontrast serileri görsel olarak değerlendirilmiştir. İnterstisyel fibrozis değerlendirmesine yönelik kontrast öncesi ve sonrası T1 haritalama serilerinden ROI (region of interest) çizilerek global bazal, midventriküler, apikal ve bazal kesimden anterior, septal, inferior ve lateral duvardan miyokardın T1 relaksasyon değerleri ölçülmüştür. Tetkik sırasındaki hematokrit düzeyleri, kontrast öncesi ve sonrası miyokardın ve kan havuzunun T1 relaksasyon değerleri kullanılarak ekstrasellüler hacim hesaplanmıştır.

Başka bir iş istasyonu ve spesifik yazılım kullanılarak (AW server, CVI 42, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, CA) iki oda ve dört oda uzun aks görüntülerden otomatik olarak sol atrium konturları çizilmiş, sol atrium alanı, maksimum ve minimum sol atrium hacmi sayısal olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, mitral kapak üzerinden alınan faz kontrast serilerden mitral kapak akım eğrisi değerlendirilmiş, E ve A dalgalarının hızı, E/A oranı, mitral deselerasyon zamanı hesaplanmıştır.

### 3.3. İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler, IBM SPSS software version 25.0 programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ve standart sapma ile gösterilmiştir. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler ortanca ve minimum-maksimum değerler ile gösterilmiştir.

Cerrahi öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerden normal dağılıma uyan parametreler bağımlı gruplarda t-testi ile, normal dağılıma uymayan parametreler Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayılarını (r) ve istatiksel anlamlılıkları (p) hesaplamak için Pearson testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı (r) değerine göre  $r < 0.2$ ; korelasyon yok, 0.2-0.4; zayıf korelasyon, 0.4-0.6; orta düzeyde korelasyon, 0.6-0.8; kuvvetli korelasyon ve 0.8-1 çok kuvvetli korelasyon olarak değerlendirildi. Birbirleriyle anlamlı düzeyde korele bulunan değerlerin birbirleri üzerine etkilerini incelemek için multiple lineer regresyon analizi yapıldı. İstatiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

### 3.4. Araştırmanın Etik Yönü

“Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Yapısal ve Fonksiyonel Kardiyak Belirteçlerin MRG ile Değerlendirilmesi ve Kardiyokinlerle İlişkilerinin İncelenmesi” başlıklı proje önerisi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda

GO proje numarası 21/208 proje numarası ile 23.02.2021 tarih ve 2021/07-07 karar numaralı etik kurulu onayı alınmıştır.

### 3.5. Araştırmanın Maddi Desteği

“Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Yapısal ve Fonksiyonel Kardiyak Belirteçlerin MRG ile Değerlendirilmesi ve Kardiyokinlerle İlişkilerinin İncelenmesi” başlıklı proje, THD-2021-19551 proje koduyla Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’nce maddi olarak desteklenmiştir.

**Tablo 3.1.** Çalışmada kullanılan biyokimyasal testler, yöntemler ve cihazlar

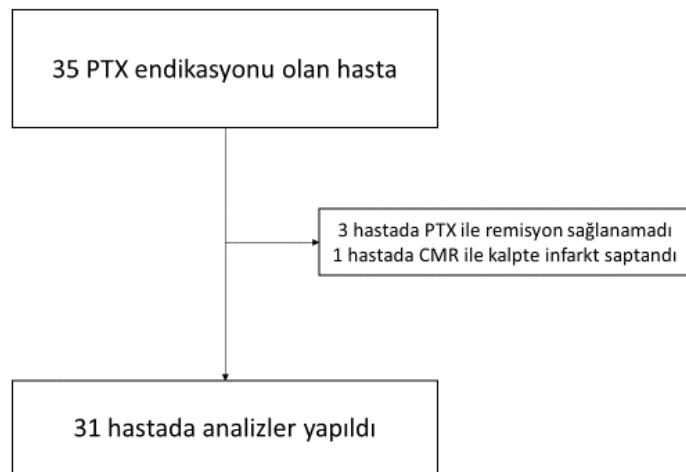
| <b>Tetkik Adı</b>                           | <b>Kullanılan Yöntem</b>                         | <b>Kullanılan Cihaz</b>  |
|---|--|--|
| Lipid profili                               | Enzimatik yöntem                                 | Beckman Coulter, AU 5800 Clinical Chemistry Analyzers, USA     |
| 25-OH Vitamin D                             | Sıvı kromatografisi-ardışık kütle spektrometrisi | Shimadzu Corporation, LC-MS/MS 8040, Japonya                   |
| HbA <sub>1c</sub>                           | Yüksek basınçlı sıvı kromatografik yöntemle      | Tosah Bioscience, G8 HPLC Analyzer, Japonya                    |
| PTH, TSH, sT <sub>4</sub> , sT <sub>3</sub> | Kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay   | Beckman Coulter, UniCel DxI 800 Access Immunoassay System, USA |



## 4. BULGULAR

Çalışmaya 35 PHPT hastası dahil edildi. 3 hasta postoperatif dönemde remisyonda olmadığı için çalışmadan dışlandı. 1 hasta CMR ile değerlendirilmesi sonrası kalbinde infarkt saptandığı için çalışmadan dışlandı. 31 başarılı PHPT tedavisi yapılan hastada analizler yapıldı (Figür 4.1).

**Figür 4.1.** Çalışmaya alınan ve çalışmadan dışlanan hastalar



### 4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

PHPT'li 31 hastanın 22'si (%70.9) kadın, 9'u (%29.0) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması  $53.90 \pm 13.52$  yıl idi. Boy ortalaması  $164.32 \pm 10.06$  cm idi, vücut ağırlıklarının ortalaması  $77.87 \pm 15.07$  kg'dı. VKİ'lerinin ortalaması  $29.02 \pm 6.09$   $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplandı. Hastaların sistolik kan basınçlarının ortalaması  $131.87 \pm 13.47$  mmHg, diyastolik kan basınçlarının ortalaması  $81.12 \pm 10.38$  mmHg olarak bulundu. Nabız ortalamaları  $73.90 \pm 9.04$  atım/dakika olarak bulundu. Yirmi hasta (%64.5) hiç sigara kullanmamıştı, ikisi sigarayı bırakmıştı (%6.5) ve dokuzu (%29) aktif olarak sigara kullanıyordu. Yirmi altı hasta (%83.9) hiç alkol

kullanmamıştı, dört hasta (%12.9) sosyal içici idi ve bir hasta (%3.2) düzenli alkol tüketiyordu. Başvuru kliniği 27 hastada (%87.1) asemptomatik hiperkalsemi iken, üç hastada (%9.7) nefrolitiazis ve bir hastada (%3.2) ise asemptomatik hipofosfatemiydi. Dokuz hastada (%29) osteoporoz saptanırken, yedi (%22) hastada osteoporoz verilerine ulaşılamadı. Sekiz hastada (%25.8) nefrolitiazis saptanırken, iki (%6) hastada nefrolitiazis verilerine ulaşamadı. Yedi hastanın (%22.6) tip 2 diabetes mellitusu vardı. Yirmi hastanın (%64.5) eşlik eden hipertansiyonu vardı. On sekiz hastada (%58.1) hiperlipidemi vardı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

| Değişken                                     |                      |
|--|----------------------|
| <b>Cinsiyet (K/E), n (%)</b>                 | 22 (70.9) / 9 (29.0) |
| <b>Yaş (yıl)</b>                             | 53.90±13.52          |
| <b>Boy (cm)</b>                              | 164.32±10.06         |
| <b>Vücut ağırlığı (kg)</b>                   | 77.87±15.07          |
| <b>Vücut kite indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 29.02±6.09           |
| <b>Nabız (Atım/dk)</b>                       | 73.90±9.04           |
| <b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>           | 131.87±13.47         |
| <b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>          | 81.12±10.38          |
| <b>Sigara, n (%)</b>                         |                      |
| Hiç kullanmamış                              | 20 (64.5)            |
| Ex-smoker                                    | 2 (6.5)              |
| Aktif smoker                                 | 9 (29)               |
| <b>Alkol, n (%)</b>                          |                      |
| Kullanmıyor                                  | 26 (83.9)            |
| Sosyal içici                                 | 4 (12.9)             |
| Düzenli tüketiyor                            | 1 (3.2)              |
| <b>Başvuru kliniği, n (%)</b>                |                      |
| Asemptomatik hiperkalsemi                    | 27 (87.1)            |
| Nefrolitiazis                                | 3 (9.7)              |
| Asemptomatik hipofosfatemi                   | 1 (3.2)              |
| <b>*Osteoporoz, n (%)</b>                    | 9 (29)               |
| <b>**Nefrolitiazis, n (%)</b>                | 8 (25.8)             |
| <b>Diabetes mellitus, n (%)</b>              | 7 (22.6)             |
| <b>Hipertansiyon, n (%)</b>                  | 20 (64.5)            |
| <b>Hiperlipidemi, n (%)</b>                  | 18 (58.1)            |

\*7 hastada osteoporoz verilerine ulaşılamadı.

\*\*2 hastada nefrolitiazis verilerine ulaşılamadı.

E: Erkek, K: Kadın

#### 4.2. Paratiroidektomi Öncesinde Bakılan Biyokimyasal ve Hormonal Değerler

Cerrahi öncesinde hastaların PTH düzeyleri 167.54±92.78 pg/mL, düzeltilmiş kalsiyum (dCa) düzeyleri 10.85±0.75 mg/dL olarak hafif PHPT ile uyumlu olarak

saptandı. Fosfor düzeyleri ortalama  $2.69\pm 0.49$  mg/dL, 25-OH-D düzeyleri  $17.05\pm 9.22$  µg/L ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi  $338.91\pm 156.49$  mg bulundu (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Biyokimyasal ve Hormonal Değerler

| Değişken                                     |               |
|--|---------------|
| PTH (pg/mL)                                  | 167.54±92.78  |
| Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)                 | 10.85±0.75    |
| Fosfor (mg/dL)                               | 2.69±0.49     |
| 25-OH-D (µg/L)                               | 17.05±9.22    |
| Yirmi dört saatlik idrarda kalsiyum (mg/gün) | 338.91±156.49 |

PTH: Parathormon, 25-OH-D: 25-hidroksi vitamin D

### 4.3. Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması

PTX ile hastaların sistolik kan basınçları (PTX öncesi  $131.87\pm 13.47$  mmHg, PTX sonrası  $130.00\pm 12.11$  mmHg,  $p=0.065$ ), diyastolik kan basınçları (PTX öncesi  $81.12\pm 10.38$  mmHg, PTX sonrası  $78.38\pm 8.69$  mmHg,  $p=0.065$ ) ve nabız sayıları (PTX öncesi  $73.90\pm 9.04$  atım/dk, PTX sonrası  $72.25\pm 6.67$  atım/dk,  $p=0.218$ ) üzerinde önemli bir değişiklik gözlenmedi.

PTH düzeyinin PTX sonrası azaldığı gözlemlendi; tedavi öncesi  $167.54\pm 92.78$  pg/mL iken, tedavi sonrasında  $68.13\pm 30.80$  pg/mL'ye düştü ( $p<0.001$ ). Ayrıca, PTX sonrası 25-OH-D düzeylerinde bir yükselme tespit edildi; PTX öncesinde  $17.05\pm 9.22$  µg/L olan değer, PTX sonrasında  $23.05\pm 9.11$  µg/L'ye çıktı ( $p=0.007$ ). PTX sonrasında hastaların düzeltilmiş kalsiyum (dCa) seviyelerinde azalma saptandı; PTX öncesinde  $10.85\pm 0.75$  mg/dL iken, PTX sonrasında  $9.39\pm 0.36$  mg/dL'ye geriledi ( $p<0.001$ ). Fosfor seviyelerinde ise PTX sonrası bir artış gözlemlendi; PTX öncesinde  $2.69\pm 0.49$  mg/dL iken, PTX sonrasında  $3.31\pm 0.56$  mg/dL'ye yükseldi ( $p<0.001$ ). Bununla birlikte, TSH (PTX öncesi:  $2.42\pm 1.58$  uIU/mL, PTX sonrası:  $3.30\pm 3.42$  uIU/mL,  $p=0.122$ ), serbest T4 (PTX öncesi:  $10.65\pm 1.60$  pmol/L, PTX sonrası:  $11.44\pm 2.32$  pmol/L,  $p=0.173$ ) ve serbest T3 (PTX öncesi:  $5.16\pm 0.62$  pmol/L, PTX sonrası:  $5.34\pm 0.63$  pmol/L,  $p=0.093$ ) düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadı.

Çalışmada, PTX tedavisi öncesi ve sonrası dönemde hastaların tam kan ve serum biyokimya parametreleri kapsamlı olarak değerlendirildi. Hemoglobin

düzeyleleri (PTX öncesi  $14.35 \pm 1.51$  gr/dL, PTX sonrası:  $14.35 \pm 1.70$  gr/dL,  $p=0.914$ ), lökosit sayıları (PTX öncesi:  $7.33 \pm 2.01 \times 10^3/\mu\text{l}$ , PTX sonrası:  $7.37 \pm 2.38 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p=0.984$ ), lenfosit sayıları (PTX öncesi:  $2.38 \pm 0.84 \times 10^3/\mu\text{l}$ , PTX sonrası:  $2.38 \pm 0.80 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p=0.767$ ) ve trombosit sayıları (PTX öncesi:  $252.77 \pm 75.72 \times 10^3/\mu\text{l}$ , PTX sonrası:  $261.61 \pm 67.18 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p=0.189$ ) arasında PTX öncesi ve sonrası dönemlerde belirgin bir farklılık gözlenmedi. Kan üre azotu (BUN) düzeyleleri (PTX öncesi:  $13.27 \pm 4.52$  mg/dL, PTX sonrası:  $12.80 \pm 3.81$  mg/dL,  $p=0.510$ ) değişmezken, kreatinin seviyelerinde bir artış gözlendi (PTX öncesi:  $0.66 \pm 0.13$  mg/dL, PTX sonrası:  $0.72 \pm 0.14$  mg/dL,  $p=0.001$ ). Ayrıca, PTX sonrası ALT düzeylelerinin düşüş gösterdiği belirlendi; PTX öncesi  $24.96 \pm 13.02$  U/L olan seviye, PTX sonrası  $20.29 \pm 9.75$  U/L'ye geriledi ( $p=0.016$ ). AST düzeyinde PTX ile bir değişim saptanmazken (PTX öncesi:  $23.58 \pm 8.13$  U/L, PTX sonrası:  $21.29 \pm 8.98$  U/L,  $p=0.074$ ) ALP düzeyinin PTX sonrası gerilediği görüldü; PTX öncesi:  $126.35 \pm 129.40$  U/L, PTX sonrası:  $79.22 \pm 29.75$  U/L,  $p < 0.001$ . PTX ile GGT (PTX öncesi:  $29.80 \pm 19.77$  U/L, PTX sonrası:  $30.22 \pm 23.80$  U/L,  $p=0.959$ ), total bilirubin (PTX öncesi:  $0.62 \pm 0.36$  mg/dL, PTX sonrası:  $0.62 \pm 0.32$  mg/dL,  $p=0.797$ ) ve albumin değerinde (PTX öncesi:  $4.26 \pm 0.19$  g/dL, PTX sonrası:  $4.29 \pm 0.22$  g/dL,  $p=0.991$ ) bir değişim saptanmadı.

PTX sonrası sodyum seviyelerinde bir artış gözlendi; PTX öncesi  $134.89 \pm 22.90$  mEq/L iken, PTX sonrası  $140.38 \pm 1.89$  mEq/L'ye yükseldi ( $p=0.001$ ). Buna karşın, potasyum (PTX öncesi:  $4.39 \pm 0.46$  mEq/L, PTX sonrası:  $4.34 \pm 0.31$  mEq/L,  $p=0.470$ ) ve açlık plazma glukozu seviyeleri (PTX öncesi:  $100.87 \pm 24.50$  mg/dL, PTX sonrası:  $109.25 \pm 36.17$  mg/dL,  $p=0.188$ ) değişmedi. PTX sonrasında HbA1c değerlerinde artış gözlendi; PTX öncesinde  $5.89 \pm 0.74$  iken, PTX sonrasında  $6.08 \pm 1.10$ 'ye yükseldi ( $p=0.037$ ). Ayrıca, trigliserit seviyeleri PTX ile düştü; PTX öncesi  $150.30 \pm 62.04$  mg/dL olan seviye, PTX sonrası  $131.16 \pm 56.71$  mg/dL'ye geriledi ( $p=0.017$ ). Buna karşın, total kolesterol (PTX öncesi:  $210 \pm 39.10$  mg/dL, PTX sonrası:  $205.41 \pm 37.34$  mg/dL,  $p=0.313$ ), LDL (PTX öncesi:  $135.48 \pm 29.10$  mg/dL, PTX sonrası:  $132.87 \pm 26.26$  mg/dL,  $p=0.480$ ), HDL (PTX öncesi:  $54.03 \pm 16.56$  mg/dL, PTX sonrası:  $53.77 \pm 15.00$  mg/dL,  $p=0.640$ ) ve VLDL düzeylelerinde (PTX öncesi:  $28.74 \pm 12.47$  mg/dL, PTX sonrası:  $27.80 \pm 14.08$  mg/dL,  $p=0.196$ ) önemli bir değişiklik olmadı (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Klinik ve Laboratuar Bulgularının Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması

| Değişken                            | Cerrahi öncesi       | Cerrahi sonrası     | p-değeri         |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------|------------------|
| Sistolik kan basıncı (mmHg)         | 131.87±13.47         | 130.00±12.11        | 0.065            |
| Diastolik kan basıncı (mmHg)        | 81.12±10.38          | 78.38±8.69          | 0.065            |
| Nabız (Atım/dk)                     | 73.90±9.04           | 72.25±6.67          | 0.218            |
| <b>PTH (pg/mL)</b>                  | <b>167.54±92.78</b>  | <b>68.13±30.80</b>  | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>25-OH-D (µg/L)</b>               | <b>17.05±9.22</b>    | <b>23.05±9.11</b>   | <b>0.007</b>     |
| <b>Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)</b> | <b>10.85±0.75</b>    | <b>9.39±0.36</b>    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Fosfor (mg/dL)</b>               | <b>2.69±0.49</b>     | <b>3.31±0.56</b>    | <b>&lt;0.001</b> |
| TSH (uIU/mL)                        | 2.42±1.58            | 3.30±3.42           | 0.122            |
| Serbest T <sub>4</sub> (pmol/L)     | 10.65±1.60           | 11.44±2.32          | 0.173            |
| Serbest T <sub>3</sub> (pmol/L)     | 5.16±0.62            | 5.34±0.63           | 0.093            |
| Hemoglobin (gr/dL)                  | 14.35±1.51           | 14.35±1.70          | 0.914            |
| Lökosit (x10 <sup>3</sup> /µl)      | 7.33±2.01            | 7.37±2.38           | 0.984            |
| Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /µl)     | 2.38±0.84            | 2.38±0.80           | 0.767            |
| Trombosit (x10 <sup>3</sup> /µl)    | 252.77±75.72         | 261.61±67.18        | 0.189            |
| Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)         | 13.27±4.52           | 12.80±3.81          | 0.510            |
| <b>Kreatinin (mg/dL)</b>            | <b>0.66±0.13</b>     | <b>0.72±0.14</b>    | <b>0.001</b>     |
| <b>ALT (U/L)</b>                    | <b>24.96±13.02</b>   | <b>20.29±9.75</b>   | <b>0.016</b>     |
| AST (U/L)                           | 23.58±8.13           | 21.29±8.98          | 0.074            |
| <b>ALP (U/L)</b>                    | <b>126.35±129.40</b> | <b>79.22±29.75</b>  | <b>&lt;0.001</b> |
| GGT (U/L)                           | 29.80±19.77          | 30.22±23.80         | 0.959            |
| Total bilirubin (mg/dL)             | 0.62±0.36            | 0.62±0.32           | 0.797            |
| Albümin (g/dL)                      | 4.26±0.19            | 4.29±0.22           | 0.991            |
| <b>Sodyum (mEq/L)</b>               | <b>134.89±22.90</b>  | <b>140.38±1.89</b>  | <b>0.001</b>     |
| Potasyum (mEq/L)                    | 4.39±0.46            | 4.34±0.31           | 0.470            |
| Açlık plazma glukozu (mg/dL)        | 100.87±24.50         | 109.25±36.17        | 0.188            |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>         | <b>5.89±0.74</b>     | <b>6.08±1.10</b>    | <b>0.037</b>     |
| <b>Trigliserit (mg/dL)</b>          | <b>150.30±62.04</b>  | <b>131.16±56.71</b> | <b>0.017</b>     |
| Total kolesterol (mg/dL)            | 210±39.10            | 205.41±37.34        | 0.313            |
| LDL (mg/dL)                         | 135.48±29.10         | 132.87±26.26        | 0.480            |
| HDL (mg/dL)                         | 54.03±16.56          | 53.77±15.00         | 0.640            |
| VLDL (mg/dL)                        | 28.74±12.47          | 27.80±14.08         | 0.196            |

ALP: Alkalin fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, HbA<sub>1c</sub>: Hemoglobin A<sub>1c</sub>, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PTH: Parathormon, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, 25-OH-D: 25-hidroksi vitamin D

#### 4.4. Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Serum FSTL1 ve FGF-23 Seviyelerinin Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması

PTX öncesi ve sonrası bakılan serum FGF-23 düzeylerinin seviyeleri benzerdi; PTX öncesi: 7.15±5.71 pg/mL, PTX sonrası: 7.79±6.82 pg/mL, p=0.15. PTX sonrasında bakılan serum FSTL1 düzeyi (33.316±9268 pg/mL), PTX öncesi bakılan FSTL1 düzeyine (30.585±8146 pg/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.001) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Serum FSTL1 ve FGF-23 Seviyelerinin Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması

| Değişken       | Cerrahi öncesi | Cerrahi sonrası | p-değeri     |
|----------------|----------------|-----------------|--------------|
| FGF-23 (pg/mL) | 7.15±5.71      | 7.79±6.82       | 0.15         |
| FSTL1 (pg/mL)  | 30.585±8146    | 33.316±9268     | <b>0.001</b> |

FGF-23: Fibroblast growth factor-23, FSTL1: Follistatin-like protein 1

#### 4.5. Paratiroidektomi Öncesi Bakılan MRG Parametrelerinin Paratiroidektomi Sonrası Yapılan Ölçümlerle Karşılaştırılması

##### 4.5.1. Kardiyak Fonksiyonları Değerlendiren MRG Parametrelerinin Karşılaştırılması

PTX sonrası bakılan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu [%60.09±4.68] ve sol ventrikül stroke volümü [77.25±17.71 mL] cerrahi öncesine göre [sırasıyla %62.25±3.22 ve 80.12±18.53 mL] düşük bulundu (sırasıyla p=0.010 ve p=0.028). Cerrahi tedavi sonrası bakılan sol ventrikül end sistolik volümü [52.19±16.14 mL], cerrahi öncesine göre [48.19±12.20 mL] yüksek bulundu (p=0.010). Sol ventrikül stroke indeksinde ise PTX ile değişim saptanmadı; PTX öncesi: 42.54±8.41 mL/m<sup>2</sup>, PTX sonrası: 41.32±8.61 mL/m<sup>2</sup>, p=0.069.

PTX ile sol ventrikül kardiyak outputunda (PTX öncesi: 5.52±1.31 L/dk, PTX sonrası: 5.33±1.25 L/dk, p=0.244), sol ventrikül kardiyak indeksinde (PTX öncesi: 2.93±0.65 L/m<sup>2</sup>/dk, PTX sonrası: 2.86±0.63 L/m<sup>2</sup>/dk, p=0.380), sol ventrikül end diastolic wall mass'te (PTX öncesi: 108.32±27.12 g, PTX sonrası: 106.40±31.12 g, p=0.673), sol ventrikül peak filling rate'te (PTX öncesi: 360.13±101.38 mL/s, PTX sonrası: 341.41±83.35 mL/s, p=0.411) ve sol ventrikül peak filling time'da (PTX öncesi (PTX öncesi: 627.40±175.10 ms, PTX sonrası 642.50±194.40 ms, p=0.531) değişim gözlenmedi.

Cerrahi sonrası bakılan erken ventriküler dolum hızı (E) [37.55±10.73 cm/s] ve geç ventriküler dolum hızı (A) [39.33±10.90 cm/s] cerrahi öncesine [sırasıyla 42.94±10.89 cm/s ve 44.28±11.67] göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p=0.021 ve p=0.031). PTX ile E/A oranında (PTX öncesi: 1.02±0.36, PTX sonrası: 1.00±0.32, p=0.899), mitral deselerasyon zamanında (PTX öncesi: 163.64±45.79 ms, PTX sonrası: 159.93±41.02 ms, p=0.271), sol atrium maksimum alanında (PTX

öncesi:  $19.68 \pm 3.77$  cm<sup>2</sup>, PTX sonrası:  $19.42 \pm 3.89$  cm<sup>2</sup>,  $p=0.767$ ), sol atrium maksimum volümünde (PTX öncesi:  $60.72 \pm 16.64$  mL, PTX sonrası:  $60.48 \pm 18.11$  mL,  $p=0.665$ ), sol atrium minimum volümünde (PTX öncesi:  $24.03 \pm 10.13$  mL, PTX sonrası:  $29.45 \pm 24.91$  mL,  $p=0.075$ ) ve sol atrium total boşalma volümünde (PTX öncesi:  $37.43 \pm 11.96$  mL, PTX sonrası:  $45.48 \pm 61.59$  mL,  $p=0.153$ ) değişim saptanmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Kardiyak Fonksiyonları Değerlendiren MRG Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken  | Cerrahi öncesi     | Cerrahi sonrası    | p değeri     |
|---|--------------------|--------------------|--------------|
| <b>Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)</b>         | <b>62.25±3.22</b>  | <b>60.09±4.68</b>  | <b>0.010</b> |
| Sol ventrikül end diastolik volümü (mL)               | 128.38±29.62       | 129.29±31.21       | 0.797        |
| <b>Sol ventrikül end sistolik volümü (mL)</b>         | <b>48.19±12.20</b> | <b>52.19±16.14</b> | <b>0.010</b> |
| <b>Sol ventrikül stroke volümü (mL)</b>               | <b>80.12±18.53</b> | <b>77.25±17.71</b> | <b>0.028</b> |
| Sol ventrikül stroke indeksi (mL/m <sup>2</sup> )     | 42.54±8.41         | 41.32±8.61         | 0.069        |
| Sol ventrikül kardiyak outputu (L/dk)                 | 5.52±1.31          | 5.33±1.25          | 0.244        |
| Sol ventrikül kardiyak indeksi (L/m <sup>2</sup> /dk) | 2.93±0.65          | 2.86±0.63          | 0.380        |
| Sol ventrikül end diastolik wall mass (g)             | 108.32±27.12       | 106.40±31.12       | 0.673        |
| Sol ventrikül peak filling rate (mL/s)                | 360.13±101.38      | 341.41±83.35       | 0.411        |
| Sol ventrikül peak filling time (ms)                  | 627.40±175.10      | 642.50±194.40      | 0.531        |
| <b>E (cm/s)</b>                                       | <b>42.94±10.89</b> | <b>37.55±10.73</b> | <b>0.021</b> |
| <b>A (cm/s)</b>                                       | <b>44.28±11.67</b> | <b>39.33±10.90</b> | <b>0.031</b> |
| E/A oranı   | 1.02±0.36          | 1.00±0.32          | 0.899        |
| Mitral deselerasyon zamanı (ms)                       | 163.64±45.79       | 159.93±41.02       | 0.271        |
| Sol atrium maksimum alanı (cm <sup>2</sup> )          | 19.68±3.77         | 19.42±3.89         | 0.767        |
| Sol atrium maksimum volümü (mL)                       | 60.72±16.64        | 60.48±18.11        | 0.665        |
| Sol atrium minimum volümü (ml)                        | 24.03±10.13        | 29.45±24.91        | 0.075        |
| Sol atrium total boşalma volümü (mL)                  | 37.43±11.96        | 45.48±61.59        | 0.153        |

A: Geç ventrikül dolum hızı, E: Erken ventrikül dolum hızı

#### 4.5.2. Miyokardiyal T1 Relaksasyon Sürelerinin Karşılaştırılması

PTX ile bazal pre-T1'de (PTX öncesi:  $1021.77 \pm 28.46$  ms, PTX sonrası:  $1026.60 \pm 20.71$  ms,  $p=0.510$ ), midventrikül pre-T1'de (PTX öncesi:  $1022.29 \pm 35.61$  ms, PTX sonrası:  $1022.06 \pm 25.43$  ms,  $p=0.765$ ), apikal pre-T1'de (PTX öncesi:  $1013.48 \pm 36.08$  ms, PTX sonrası:  $1019.70 \pm 37.68$  ms,  $p=0.280$ ), bazal anterior pre-T1'de (PTX öncesi:  $1015.41 \pm 38.09$  ms, PTX sonrası:  $1008.73 \pm 29.00$  ms,  $p=0.153$ ), bazal septal pre-T1'de (PTX öncesi:  $1024.90 \pm 35.69$  ms, PTX sonrası:  $1026.16 \pm 32.62$  ms,  $p=0.797$ ), bazal inferior pre-T1'de (PTX öncesi:  $1018.16 \pm 42.29$  ms, PTX sonrası:  $1018.03 \pm 31.20$  ms,  $p=0.737$ ) ve bazal lateral pre-T1'de (PTX öncesi:  $1002.22 \pm 40.13$  ms, PTX sonrası:  $1008.63 \pm 31.78$  ms,  $p=0.497$ ) değişim saptanmadı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Miyokardiyal T1 Relaksasyon Sürelerinin Karşılaştırılması

| Değişken                   | Cerrahi öncesi | Cerrahi sonrası | p değeri |
|----------------------------|----------------|-----------------|----------|
| *Bazal pre-T1 (ms)         | 1021.77±28.46  | 1026.60±20.71   | 0.510    |
| Midventriküler pre-T1 (ms) | 1022.29±35.61  | 1022.06±25.43   | 0.765    |
| Apikal pre-T1 (ms)         | 1013.48±36.08  | 1019.70±37.68   | 0.280    |
| Bazal anterior pre-T1 (ms) | 1015.41±38.09  | 1008.73±29.00   | 0.153    |
| Bazal septal pre-T1 (ms)   | 1024.90±35.69  | 1026.16±32.62   | 0.797    |
| Bazal inferior pre-T1(ms)  | 1018.16±42.29  | 1018.03±31.20   | 0.737    |
| Bazal lateral pre-T1(ms)   | 1002.22±40.13  | 1008.63±31.78   | 0.497    |

\*Pre-T1: Prekontrast T1 (nativ T1)

#### 4.5.3. Miyokardiyal T2 Relaksasyon Sürelerinin Karşılaştırılması

PTX ile bazal T2 (PTX öncesi: 46.09±2.18 ms, PTX sonrası: 46.80±1.77 ms, p=0.061), midventriküler T2 (PTX öncesi: 46.74±2.43 ms, PTX sonrası: 46.90±2.41 ms, p=0.816), apikal T2 (PTX öncesi: 46.58±2.65 ms, PTX sonrası: 47.51±1.99 ms, p=0.061), bazal anterior T2 (PTX öncesi: 46.25±2.59 ms, PTX sonrası: 46.16±2.26 ms, p=0.692), bazal septal T2 (PTX öncesi: 45.22±3.20 ms, PTX sonrası: 46.29±3.01 ms, p=0.141), bazal inferior T2 (PTX öncesi: 45.87±2.02 ms, PTX sonrası: 46.41±2.66 ms, p=0.227) ve bazal lateral T2'de (PTX öncesi: 44.74±2.59 ms, PTX sonrası: 45.09±2.82 ms, p=0.717) değişim gözlenmedi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Miyokardiyal T2 Relaksasyon Sürelerinin Karşılaştırılması

| Değişken               | Cerrahi öncesi | Cerrahi sonrası | p-değeri |
|------------------------|----------------|-----------------|----------|
| Bazal T2 (ms)          | 46.09±2.18     | 46.80±1.77      | 0.061    |
| Midventriküler T2 (ms) | 46.74±2.43     | 46.90±2.41      | 0.816    |
| Apikal T2 (ms)         | 46.58±2.65     | 47.51±1.99      | 0.061    |
| Bazal anterior T2 (ms) | 46.25±2.59     | 46.16±2.26      | 0.692    |
| Bazal septal T2 (ms)   | 45.22±3.20     | 46.29±3.01      | 0.141    |
| Bazal inferior T2 (ms) | 45.87±2.02     | 46.41±2.66      | 0.227    |
| Bazal lateral T2 (ms)  | 44.74±2.59     | 45.09±2.82      | 0.717    |

#### 4.5.4. Miyokardiyal Ekstraselüler Volümlerin Karşılaştırılması

PTX ile bazal ECV (PTX öncesi: %26.82±3.76, PTX sonrası: %26.80±3.05, p=0.974), midventriküler ECV (PTX öncesi: %26.75±3.75, PTX sonrası: %26.36±2.44, p=0.384), apikal ECV (PTX öncesi: %27.20±3.75, PTX sonrası: %27.18±2.98, p=0.896), bazal anterior ECV (PTX öncesi: %25.56±3.75, PTX sonrası: %25.53±2.88, p=0.636), bazal septal ECV (PTX öncesi: %25.96±3.85, PTX sonrası: %26.40±3.32, p=0.463), bazal inferior ECV (PTX öncesi: %25.84±4.09, PTX



sonrası: %25.96±3.37, p=0.685) ve bazal lateral ECV'de (PTX öncesi: %26.23±3.99, PTX sonrası: %26.33±3.61, p=0.892) belirgin bir fark gözlenmedi (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Miyokardiyal Ekstraselüler Volümlerin Karşılaştırılması

| Değişken               | Cerrahi öncesi | Cerrahi sonrası | p değeri |
|------------------------|----------------|-----------------|----------|
| Bazal ECV (%)          | 26.82±3.76     | 26.80±3.05      | 0.974    |
| Midventriküler ECV (%) | 26.75±3.75     | 26.36±2.44      | 0.384    |
| Apikal ECV (%)         | 27.20±3.75     | 27.18±2.98      | 0.896    |
| Bazal anterior ECV (%) | 25.56±3.75     | 25.53±2.88      | 0.636    |
| Bazal septal ECV (%)   | 25.96±3.85     | 26.40±3.32      | 0.463    |
| Bazal inferior ECV (%) | 25.84±4.09     | 25.96±3.37      | 0.685    |
| Bazal lateral ECV (%)  | 26.23±3.99     | 26.33±3.61      | 0.892    |

ECV: Ekstraselüler volüm

#### 4.6. Paratiroidektomi Öncesi Bakılan Bazı Parametrelerin Birbirleri ile İlişkileri

##### 4.6.1. PTH, Kalsiyum, FGF-23, FSTL1, LVEF, E ve A Ölçümlerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkileri

PTH ile dCa arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ( $r=0.702$ ,  $p<0.001$ ) bulunurken, PTH ile fosfor arasında negatif yönde orta düzeyde ( $r=-0.408$ ,  $p=0.023$ ) korelasyon olduğu görüldü. PTH ile ALP arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon bulundu ( $r=0.727$ ,  $p<0.001$ ). PTH ile FGF-23 arasında ise negatif yönde orta düzeyde ( $r=-0.435$ ,  $p=0.014$ ) korelasyon saptandı. PTH ile serbest T<sub>3</sub> arasında pozitif yönde orta düzeyde, PTH ile sodyum arasında ise negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon olduğu belirlendi (sırasıyla  $r=0.464$ ,  $p=0.009$ ;  $r=-0.375$ ,  $p=0.037$ ).

dCa seviyesi ile ALP arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon ( $r=0.699$ ,  $p<0.001$ ) olduğu görüldü.

FGF-23 ile albumin arasında ise pozitif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.389$ ,  $p=0.031$ ) bir ilişki saptandı.

FSTL1 ile yaş arasında pozitif yönde orta düzeyde ( $r=0.443$ ,  $p=0.013$ ) korelasyon bulunurken, boy arasında negatif yönde orta düzeyde ( $r=-0.521$ ,  $p=0.003$ ) ve VKİ arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.387$ ,  $p=0.032$ ) bir ilişki tespit

edildi. FSTL1 ile açlık plazma glukozu ve HbA<sub>1c</sub> arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla  $r=0.559$ ,  $p=0.002$  ve  $r=0.538$ ,  $p=0.002$ ) bir ilişki bulundu.

LVEF ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.371$ ,  $p=0.040$  ve  $r=0.379$ ,  $p=0.035$ ). Ayrıca LVEF ile FGF-23 arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.395$ ,  $p=0.028$ ) bir ilişki gözlemlendi.

E ile hastaların yaşı arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon tespit edilirken ( $r=-0.430$ ,  $p=0.016$ ), E ile BUN arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon olduğu görüldü ( $r=-0.399$ ,  $p=0.026$ ).

A değeri ile yaş arasında pozitif yönde orta derecede ( $r=0.582$ ,  $p=0.001$ ) korelasyon bulunurken, boy arasında negatif yönde orta derecede ( $r=-0.452$ ,  $p=0.011$ ) korelasyon olduğu görüldü. A ile BUN arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.364$ ,  $p=0.044$ ) korelasyon saptanırken, GGT ile negatif yönde zayıf düzeyde ( $r=-0.386$ ,  $p=0.032$ ) bir korelasyon tespit edildi. A ile açlık plazma glukozu ve HbA<sub>1c</sub> arasında pozitif yönde kuvvetli düzeyde korelasyon olduğu bulundu (sırasıyla  $r=0.66$ ,  $p<0.001$  ve  $r=0.65$ ,  $p<0.001$ ). A ile total kolesterol arasında pozitif yönde orta düzeyde ( $r=0.40$ ,  $p=0.026$ ) korelasyon gözlenirken, LDL arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.378$ ,  $p=0.036$ ) ve FSTL1 arasında pozitif yönde orta düzeyde ( $r=0.504$ ,  $p=0.004$ ) bir korelasyon tespit edildi (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** PTH, Kalsiyum, FGF-23, FSTL1, LVEF, E ve A Ölçümlerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

| Değişken | Yaş                    |              | Boy           |              | Kilo    |       | VKİ          |              | Sistolik kan basıncı |              |
|----------|------------------------|--------------|---------------|--------------|---------|-------|--------------|--------------|----------------------|--------------|
|          | r                      | p            | r             | p            | r       | p     | r            | p            | r                    | p            |
| PTH      | -0.245                 | 0.184        | 0.066         | 0.726        | -0.02   | 0.913 | -0.052       | 0.781        | -0.021               | 0.912        |
| dCa      | -0.11                  | 0.556        | 0.064         | 0.731        | -0.189  | 0.308 | -0.191       | 0.304        | 0.009                | 0.963        |
| FGF-23   | -0.095                 | 0.611        | 0.072         | 0.7          | 0.073   | 0.694 | 0.041        | 0.827        | 0.158                | 0.396        |
| FSTL1    | <b>0.443</b>           | <b>0.013</b> | <b>-0.521</b> | <b>0.003</b> | 0.106   | 0.571 | <b>0.387</b> | <b>0.032</b> | 0.188                | 0.311        |
| LVEF     | -0.019                 | 0.918        | 0.042         | 0.824        | -0.162  | 0.385 | -0.138       | 0.460        | <b>0.371</b>         | <b>0.040</b> |
| E        | <b>-0.430</b>          | <b>0.016</b> | 0.117         | 0.532        | 0.019   | 0.919 | -0.028       | 0.881        | -0.154               | 0.408        |
| A        | <b>0.582</b>           | <b>0.001</b> | <b>-0.452</b> | <b>0.011</b> | -0.029  | 0.878 | 0.207        | 0.263        | 0.319                | 0.080        |
| Değişken | Diyastolik kan basıncı |              | Nabız         |              | 25-OH-D |       | PTH          |              | dCa                  |              |
|          | r                      | p            | r             | p            | r       | p     | r            | p            | r                    | p            |

|          |                      |              |                                    |              |                |                  |                        |                  |                        |                  |
|----------|----------------------|--------------|------------------------------------|--------------|----------------|------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|
| PTH      | -0.092               | 0.623        | 0.003                              | 0.988        | -0.256         | 0.164            | -                      | -                | <b>0.702</b>           | <b>&lt;0.001</b> |
| dCa      | 0.036                | 0.847        | -0.086                             | 0.644        | -0.215         | 0.246            | <b>0.702</b>           | <b>&lt;0.001</b> | -                      | -                |
| FGF-23   | 0.312                | 0.088        | -0.013                             | 0.946        | -0.058         | 0.756            | <b>-0.435</b>          | <b>0.014</b>     | -0.33                  | 0.07             |
| FSTL1    | 0.13                 | 0.487        | 0.045                              | 0.812        | -0.215         | 0.245            | -0.135                 | 0.468            | 0.063                  | 0.736            |
| LVEF     | <b>0.379</b>         | <b>0.035</b> | 0.079                              | 0.674        | 0.044          | 0.812            | -0.021                 | 0.912            | 0.010                  | 0.958            |
| E        | -0.221               | 0.233        | 0.072                              | 0.698        | -0.039         | 0.833            | 0.199                  | 0.282            | 0.082                  | 0.662            |
| A        | -0.083               | 0.657        | 0.330                              | 0.069        | 0.194          | 0.295            | -0.067                 | 0.721            | -0.001                 | 0.994            |
| Değişken | Fosfor               |              | Yirmi dört saatlik idrar kalsiyumu |              | TSH            |                  | Serbest T <sub>4</sub> |                  | Serbest T <sub>3</sub> |                  |
|          | r                    | p            | r                                  | p            | r              | p                | r                      | p                | r                      | p                |
| PTH      | <b>-0.408</b>        | <b>0.023</b> | -0.136                             | 0.475        | -0.099         | 0.595            | -0.177                 | 0.342            | <b>0.464</b>           | <b>0.009</b>     |
| dCa      | -0.244               | 0.186        | -0.054                             | 0.775        | -0.166         | 0.373            | -0.104                 | 0.578            | 0.219                  | 0.236            |
| FGF-23   | 0.114                | 0.54         | -0.005                             | 0.979        | -0.084         | 0.654            | 0.287                  | 0.117            | -0.197                 | 0.287            |
| FSTL1    | 0.054                | 0.773        | -0.236                             | 0.21         | -0.108         | 0.563            | 0.204                  | 0.27             | 0.064                  | 0.733            |
| LVEF     | 0.127                | 0.495        | -0.116                             | 0.540        | -0.283         | 0.123            | 0.137                  | 0.462            | -0.231                 | 0.211            |
| E        | -0.344               | 0.058        | -0.010                             | 0.959        | -0.063         | 0.735            | -0.094                 | 0.614            | 0.022                  | 0.905            |
| A        | -0.160               | 0.389        | -0.214                             | 0.256        | -0.119         | 0.524            | -0.038                 | 0.839            | -0.074                 | 0.692            |
| Değişken | Hemoglobin           |              | Lökosit                            |              | Lenfosit       |                  | Trombosit              |                  | BUN                    |                  |
|          | r                    | p            | r                                  | p            | r              | p                | r                      | p                | r                      | p                |
| PTH      | -0.139               | 0.457        | -0.035                             | 0.854        | -0.02          | 0.914            | 0.124                  | 0.506            | -0.162                 | 0.383            |
| dCa      | -0.047               | 0.801        | 0.118                              | 0.527        | -0.066         | 0.725            | 0.031                  | 0.868            | -0.021                 | 0.909            |
| FGF-23   | -0.008               | 0.966        | 0.061                              | 0.746        | 0.104          | 0.578            | 0.134                  | 0.472            | 0.051                  | 0.785            |
| FSTL1    | -0.179               | 0.334        | 0.325                              | 0.075        | 0.025          | 0.892            | 0.023                  | 0.901            | 0.342                  | 0.059            |
| LVEF     | -0.090               | 0.629        | 0.057                              | 0.762        | 0.136          | 0.467            | 0.168                  | 0.366            | 0.063                  | 0.738            |
| E        | 0.035                | 0.850        | 0.192                              | 0.302        | 0.088          | 0.639            | 0.293                  | 0.110            | <b>-0.399</b>          | <b>0.026</b>     |
| A        | -0.150               | 0.420        | 0.224                              | 0.226        | -0.024         | 0.896            | 0.047                  | 0.801            | <b>0.364</b>           | <b>0.044</b>     |
| Değişken | Kreatinin            |              | ALT                                |              | AST            |                  | ALP                    |                  | GGT                    |                  |
|          | r                    | p            | r                                  | p            | r              | p                | r                      | p                | r                      | p                |
| PTH      | -0.064               | 0.73         | -0.073                             | 0.697        | -0.058         | 0.758            | <b>0.727</b>           | <b>&lt;0.001</b> | -0.017                 | 0.926            |
| dCa      | -0.086               | 0.646        | -0.021                             | 0.909        | -0.01          | 0.956            | <b>0.699</b>           | <b>&lt;0.001</b> | -0.059                 | 0.751            |
| FGF-23   | 0.196                | 0.291        | -0.24                              | 0.194        | -0.204         | 0.271            | -0.317                 | 0.083            | -0.068                 | 0.717            |
| FSTL1    | -0.18                | 0.332        | -0.026                             | 0.888        | 0.068          | 0.715            | -0.15                  | 0.42             | -0.267                 | 0.146            |
| LVEF     | 0.066                | 0.726        | 0.007                              | 0.969        | 0.017          | 0.928            | 0.076                  | 0.684            | 0.034                  | 0.857            |
| E        | 0.091                | 0.626        | -0.236                             | 0.201        | -0.194         | 0.295            | 0.207                  | 0.263            | 0.008                  | 0.965            |
| A        | -0.090               | 0.631        | -0.014                             | 0.941        | 0.171          | 0.358            | -0.270                 | 0.141            | <b>-0.386</b>          | <b>0.032</b>     |
| Değişken | Total bilirubin      |              | Albümin                            |              | Total kalsiyum |                  | Sodyum                 |                  | Potasyum               |                  |
|          | r                    | p            | r                                  | p            | r              | p                | r                      | p                | r                      | p                |
| PTH      | -0.098               | 0.601        | -0.262                             | 0.155        | <b>0.658</b>   | <b>&lt;0.001</b> | <b>-0.375</b>          | <b>0.037</b>     | 0.029                  | 0.879            |
| dCa      | -0.072               | 0.701        | -0.185                             | 0.319        | <b>0.978</b>   | <b>&lt;0.001</b> | -0.14                  | 0.452            | -0.103                 | 0.58             |
| FGF-23   | -0.01                | 0.957        | <b>0.389</b>                       | <b>0.031</b> | -0.253         | 0.17             | 0.097                  | 0.603            | -0.114                 | 0.542            |
| FSTL1    | 0.059                | 0.752        | 0.082                              | 0.66         | 0.082          | 0.662            | 0.104                  | 0.579            | 0.162                  | 0.385            |
| LVEF     | 0.117                | 0.532        | 0.084                              | 0.653        | 0.028          | 0.881            | -0.100                 | 0.594            | 0.074                  | 0.694            |
| E        | -0.095               | 0.613        | 0.220                              | 0.235        | 0.130          | 0.485            | -0.121                 | 0.515            | 0.088                  | 0.637            |
| A        | 0.120                | 0.522        | 0.018                              | 0.923        | 0.003          | 0.989            | 0.002                  | 0.989            | 0.043                  | 0.820            |
| Değişken | Açlık plazma glukozu |              | HbA <sub>1c</sub>                  |              | Trigliserit    |                  | Total kolesterol       |                  | LDL                    |                  |
|          | r                    | p            | r                                  | p            | r              | p                | r                      | p                | r                      | p                |
| PTH      | -0.113               | 0.544        | -0.065                             | 0.728        | -0.218         | 0.247            | -0.098                 | 0.6              | -0.035                 | 0.851            |
| dCa      | 0.151                | 0.417        | 0.188                              | 0.31         | -0.28          | 0.133            | -0.082                 | 0.66             | -0.075                 | 0.689            |
| FGF-23   | 0.049                | 0.793        | -0.079                             | 0.673        | 0.358          | 0.052            | 0.077                  | 0.68             | -0.036                 | 0.849            |

| <b>FSTL1</b>  | <b>0.559</b> | <b>0.002</b>     | <b>0.538</b> | <b>0.002</b>     | 0.075         | 0.694        | 0.206        | 0.266        | 0.121        | 0.518        |
|---------------|--------------|------------------|--------------|------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>LVEF</b>   | 0.212        | 0.252            | 0.069        | 0.711            | 0.053         | 0.779        | -0.169       | 0.362        | -0.167       | 0.371        |
| <b>E</b>      | 0.074        | 0.694            | -0.053       | 0.775            | 0.293         | 0.116        | -0.027       | 0.883        | 0.047        | 0.804        |
| <b>A</b>      | <b>0.660</b> | <b>&lt;0.001</b> | <b>0.650</b> | <b>&lt;0.001</b> | 0.188         | 0.319        | <b>0.400</b> | <b>0.026</b> | <b>0.378</b> | <b>0.036</b> |
| Değişken      | HDL          |                  | VLDL         |                  | FGF-23        |              | FSTL1        |              |              |              |
|               | r            | p                | r            | p                | r             | p            | r            | p            |              |              |
| <b>PTH</b>    | -0.194       | 0.304            | -0.187       | 0.351            | <b>-0.435</b> | <b>0.014</b> | -0.135       | 0.468        |              |              |
| <b>dCa</b>    | -0.062       | 0.747            | -0.276       | 0.164            | -0.33         | 0.07         | 0.063        | 0.736        |              |              |
| <b>FGF-23</b> | -0.068       | 0.723            | 0.374        | 0.055            | -             | -            | 0.117        | 0.531        |              |              |
| <b>FSTL1</b>  | 0.175        | 0.355            | 0.134        | 0.506            | 0.117         | 0.531        | -            | -            |              |              |
| <b>LVEF</b>   | -0.100       | 0.598            | 0.064        | 0.750            | <b>0.395</b>  | <b>0.028</b> | 0.037        | 0.843        |              |              |
| <b>E</b>      | -0.307       | 0.098            | 0.368        | 0.059            | 0.227         | 0.219        | -0.131       | 0.481        |              |              |
| <b>A</b>      | 0.000        | 0.998            | 0.270        | 0.174            | -0.094        | 0.614        | <b>0.504</b> | <b>0.004</b> |              |              |

A: Geç ventriküler dolun hızı, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, dCa: Düzeltilmiş kalsiyum, E: Erken ventriküler dolun hızı, FGF-23: Fibroblast growth factor-23, FSTL1: Follistatin-like protein 1, GGT: Gama glutamil transferaz HbA<sub>1c</sub>: Glikolize hemoglobin, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PTH: Parathormon, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, 25-OH-D: 25-Hidroksivitamin D

#### 4.6.2. PTH, Kalsiyum, FGF-23, FSTL1, LVEF, E ve A Ölçümlerinin MRG Parametreleriyle İlişkileri

PTH ile CMR parametrelerinden bazal anterior ekstraselüler volüm (ECV) arasında negatif yönde orta düzeyde ( $r=-0.459$ ,  $p=0.012$ ) korelasyon saptandı.

dCa seviyesi ile midventriküler pre-T1 arasında negatif yönde zayıf düzeyde ( $r=-0.373$ ,  $p=0.039$ ) korelasyon olduğu görüldü.

FGF-23 düzeyi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.395$ ,  $p=0.028$ ) korelasyon bulundu.

FSTL1 ile sol ventrikül peak filling rate arasında negatif yönde orta düzeyde ( $r=-.457$ ,  $p=0.011$ ) bir korelasyon tespit edilirken, sol ventrikül peak filling time arasında pozitif yönde orta düzeyde ( $r=0.423$ ,  $p=0.020$ ) korelasyon bulundu. FSTL1 ile A arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanırken ( $r=0.504$ ,  $p=0.004$ ), FSTL1 ile E/A oranı arasında negatif yönde orta düzeyde ( $r=-0.489$ ,  $p=0.005$ ) korelasyon olduğu görüldü.

LVEF ile sol ventrikül end sistolik volümü arasında negatif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.363$ ,  $p=0.045$ ) korelasyon bulunurken E ile pozitif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.382$ ,  $p=0.034$ ) bir korelasyon tespit edildi. LVEF ile bazal pre-T1 arasında

negatif yönde orta düzeyde ( $r=-0.405$ ,  $p=0.024$ ) korelasyon saptandı. LVEF ile midventriküler T2 ve bazal anterior ECV arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla  $r=0.378$ ,  $p=0.036$  ve  $r=0.395$ ,  $p=0.034$ ).

E ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül stroke volümü arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon (sırasıyla  $r=0.382$ ,  $p=0.034$  ve  $r=0.370$  ve  $p=0.041$ ) bulundu. E ile sol ventrikül stroke indeksi, sol ventrikül kardiyak output ve sol ventrikül kardiyak indeksi arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon (sırasıyla  $r=0.514$ ,  $p=0.003$ ;  $r=0.457$ ,  $p=0.010$ ;  $r=0.542$ ,  $p=0.002$ ) tespit edildi. E ile sol ventrikül peak filling rate arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ( $r=0.423$ ,  $p=0.020$ ) saptanırken, sol ventrikül peak filling time arasında negatif yönde zayıf korelasyon ( $r=-0.397$ ,  $p=0.030$ ) saptandı. E ile E/A oranı arasında pozitif yönde kuvvetli düzeyde ( $r=0.655$ ,  $p=0.000$ ) korelasyon olduğu görüldü. A ile bazal lateral T2 ile pozitif yönde zayıf düzeyde ( $r=0.389$ ,  $p=0.031$ ) korelasyon gözlemlendi (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** PTH, Kalsiyum, FGF-23, FSTL1, LVEF, E ve A Ölçümlerinin MRG Parametreleriyle İlişkileri

| Değişken | LVEF                           |              | Sol ventrikül end diastolik volümü |              | Sol ventrikül end sistolik volümü     |              | Sol ventrikül stroke volümü     |              | Sol ventrikül stroke indeksi    |              |
|----------|--------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
|          | r                              | p            | r                                  | p            | r                                     | p            | r                               | p            | r                               | p            |
| PTH      | -0.021                         | 0.912        | 0.195                              | 0.292        | 0.189                                 | 0.309        | 0.196                           | 0.290        | 0.232                           | 0.209        |
| dCa      | 0.010                          | 0.958        | 0.125                              | 0.504        | 0.080                                 | 0.668        | 0.150                           | 0.422        | 0.212                           | 0.252        |
| FGF-23   | <b>0.395</b>                   | <b>0.028</b> | -0.131                             | 0.482        | -0.213                                | 0.250        | -0.071                          | 0.705        | -0.049                          | 0.795        |
| FSTL1    | 0.037                          | 0.843        | -0.297                             | 0.104        | -0.296                                | 0.106        | -0.282                          | 0.124        | -0.270                          | 0.142        |
| LVEF     | -                              | -            | -0.065                             | 0.727        | <b>-0.363</b>                         | <b>0.045</b> | 0.129                           | 0.488        | 0.250                           | 0.175        |
| E        | <b>0.382</b>                   | <b>0.034</b> | 0.311                              | 0.088        | 0.189                                 | 0.310        | <b>0.370</b>                    | <b>0.041</b> | <b>0.514</b>                    | <b>0.003</b> |
| A        | <b>-0.011</b>                  | <b>0.953</b> | -0.228                             | 0.218        | -0.179                                | 0.336        | -0.250                          | 0.175        | -0.216                          | 0.243        |
| Değişken | Sol ventrikül kardiyak outputu |              | Sol ventrikül kardiyak indeksi     |              | Sol ventrikül end diastolik wall mass |              | Sol ventrikül peak filling rate |              | Sol ventrikül peak filling time |              |
|          | r                              | p            | r                                  | p            | r                                     | p            | r                               | p            | r                               | p            |
| PTH      | 0.209                          | 0.259        | 0.240                              | 0.194        | -0.039                                | 0.835        | 0.308                           | 0.097        | -0.204                          | 0.279        |
| dCa      | 0.157                          | 0.399        | 0.215                              | 0.246        | 0.055                                 | 0.770        | 0.288                           | 0.122        | -0.009                          | 0.962        |
| FGF-23   | -0.028                         | 0.879        | -0.013                             | 0.943        | -0.107                                | 0.567        | -0.117                          | 0.537        | -0.071                          | 0.709        |
| FSTL1    | -0.331                         | 0.069        | -0.296                             | 0.106        | -0.158                                | 0.395        | <b>-0.457</b>                   | <b>0.011</b> | <b>0.423</b>                    | <b>0.020</b> |
| LVEF     | 0.031                          | 0.870        | 0.109                              | 0.560        | -0.144                                | 0.440        | -0.017                          | 0.927        | -0.301                          | 0.106        |
| E        | <b>0.457</b>                   | <b>0.010</b> | <b>0.542</b>                       | <b>0.002</b> | -0.002                                | 0.990        | <b>0.423</b>                    | <b>0.020</b> | <b>-0.397</b>                   | <b>0.030</b> |
| A        | -0.129                         | 0.490        | -0.069                             | 0.713        | 0.022                                 | 0.907        | -0.361                          | 0.050        | 0.349                           | 0.058        |
| Değişken | E                              |              | A                                  |              | E/A oranı                             |              | Mitril deselerasyon zamanı      |              | Sol atrium maksimum alanı       |              |
|          | r                              | p            | r                                  | p            | r                                     | p            | r                               | p            | r                               | p            |
| PTH      | 0.199                          | 0.282        | -0.067                             | 0.721        | 0.275                                 | 0.135        | 0.141                           | 0.448        | -0.092                          | 0.629        |

|          |                            |              |                           |              |                                 |                  |                       |              |                       |              |
|----------|----------------------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------------|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| dCa      | 0.082                      | 0.662        | -0.001                    | 0.994        | 0.175                           | 0.347            | 0.280                 | 0.127        | 0.075                 | 0.694        |
| FGF-23   | 0.227                      | 0.219        | -0.094                    | 0.614        | 0.184                           | 0.322            | 0.004                 | 0.983        | -0.033                | 0.863        |
| FSTL1    | -0.131                     | 0.481        | <b>0.504</b>              | <b>0.004</b> | <b>-0.489</b>                   | <b>0.005</b>     | 0.201                 | 0.277        | 0.018                 | 0.926        |
| LVEF     | <b>0.382</b>               | <b>0.034</b> | -0.011                    | 0.953        | 0.293                           | 0.109            | 0.053                 | 0.778        | 0.250                 | 0.183        |
| E        |                            |              | 0.107                     | 0.566        | <b>0.655</b>                    | <b>&lt;0.001</b> | 0.003                 | 0.988        | 0.231                 | 0.218        |
| A        | 0.107                      | 0.566        |                           |              | <b>-0.643</b>                   | <b>&lt;0.001</b> | -0.043                | 0.820        | 0.063                 | 0.741        |
| Değişken | Sol atrium maksimum volümü |              | Sol atrium minimum volümü |              | Sol atrium total boşalma volümü |                  | Bazal pre-T1          |              | Midventriküler pre-T1 |              |
|          | r                          | p            | r                         | p            | r                               | p                | r                     | p            | r                     | p            |
| PTH      | -0.047                     | 0.804        | -0.167                    | 0.379        | 0.034                           | 0.858            | -0.064                | 0.732        | -0.189                | 0.308        |
| dCa      | 0.065                      | 0.733        | 0.080                     | 0.673        | 0.009                           | 0.963            | -0.119                | 0.522        | <b>-0.373</b>         | <b>0.039</b> |
| FGF-23   | -0.005                     | 0.978        | -0.037                    | 0.845        | 0.030                           | 0.874            | -0.248                | 0.179        | 0.022                 | 0.907        |
| FSTL1    | 0.043                      | 0.821        | 0.203                     | 0.282        | -0.098                          | 0.606            | 0.049                 | 0.795        | 0.005                 | 0.977        |
| LVEF     | 0.186                      | 0.324        | 0.156                     | 0.410        | 0.166                           | 0.380            | <b>-0.405</b>         | <b>0.024</b> | -0.242                | 0.190        |
| E        | 0.190                      | 0.315        | -0.035                    | 0.853        | 0.262                           | 0.162            | -0.192                | 0.301        | 0.000                 | 1.000        |
| A        | 0.139                      | 0.465        | 0.296                     | 0.112        | -0.070                          | 0.711            | 0.169                 | 0.364        | 0.140                 | 0.454        |
| Değişken | Apikal pre-T1              |              | Bazal anterior pre-T1     |              | Bazal septal pre-T1             |                  | Bazal inferior pre-T1 |              | Bazal lateral pre-T1  |              |
|          | r                          | p            | r                         | p            | r                               | p                | r                     | p            | r                     | p            |
| PTH      | -0.096                     | 0.609        | -0.146                    | 0.433        | -0.180                          | 0.333            | -0.327                | 0.072        | -0.158                | 0.397        |
| dCa      | -0.149                     | 0.425        | -0.207                    | 0.263        | -0.074                          | 0.693            | -0.191                | 0.305        | -0.246                | 0.182        |
| FGF-23   | -0.020                     | 0.917        | -0.170                    | 0.361        | -0.188                          | 0.312            | 0.211                 | 0.255        | 0.123                 | 0.511        |
| FSTL1    | -0.132                     | 0.479        | -0.344                    | 0.058        | -0.037                          | 0.845            | 0.187                 | 0.314        | -0.020                | 0.915        |
| LVEF     | -0.154                     | 0.410        | -0.214                    | 0.248        | -0.257                          | 0.163            | -0.052                | 0.781        | -0.162                | 0.383        |
| E        | -0.012                     | 0.948        | -0.048                    | 0.798        | -0.064                          | 0.733            | -0.162                | 0.383        | -0.177                | 0.341        |
| A        | 0.137                      | 0.463        | 0.064                     | 0.732        | 0.071                           | 0.704            | 0.297                 | 0.104        | 0.137                 | 0.462        |
| Değişken | Bazal T2                   |              | Midventriküler T2         |              | Apikal T2                       |                  | Bazal anterior T2     |              | Bazal septal T2       |              |
|          | r                          | p            | r                         | p            | r                               | p                | r                     | p            | r                     | p            |
| PTH      | -0.064                     | 0.732        | -0.016                    | 0.933        | -0.023                          | 0.902            | 0.144                 | 0.439        | 0.116                 | 0.533        |
| dCa      | -0.044                     | 0.816        | -0.027                    | 0.887        | 0.155                           | 0.404            | 0.110                 | 0.557        | -0.109                | 0.560        |
| FGF-23   | -0.310                     | 0.090        | 0.057                     | 0.760        | 0.038                           | 0.840            | -0.156                | 0.401        | -0.205                | 0.270        |
| FSTL1    | 0.233                      | 0.206        | 0.101                     | 0.590        | -0.004                          | 0.985            | 0.173                 | 0.352        | 0.201                 | 0.278        |
| LVEF     | 0.105                      | 0.573        | <b>0.378</b>              | <b>0.036</b> | 0.161                           | 0.387            | 0.000                 | 0.999        | 0.030                 | 0.874        |
| E        | -0.187                     | 0.313        | 0.033                     | 0.862        | 0.036                           | 0.847            | -0.258                | 0.162        | 0.224                 | 0.227        |
| A        | 0.255                      | 0.167        | 0.077                     | 0.682        | 0.148                           | 0.426            | 0.008                 | 0.968        | 0.153                 | 0.412        |
| Değişken | Bazal inferior T2          |              | Bazal lateral T2          |              | Bazal ECV                       |                  | Midventriküler ECV    |              | Apikal ECV            |              |
|          | r                          | p            | r                         | p            | r                               | p                | r                     | p            | r                     | p            |
| PTH      | 0.046                      | 0.804        | -0.066                    | 0.725        | -0.278                          | 0.144            | -0.259                | 0.175        | -0.217                | 0.259        |
| dCa      | 0.296                      | 0.106        | -0.145                    | 0.436        | -0.005                          | 0.980            | -0.009                | 0.964        | -0.055                | 0.778        |
| FGF-23   | -0.066                     | 0.726        | -0.263                    | 0.153        | 0.239                           | 0.213            | 0.178                 | 0.357        | 0.245                 | 0.200        |
| FSTL1    | 0.237                      | 0.200        | 0.164                     | 0.378        | 0.283                           | 0.136            | 0.274                 | 0.151        | 0.050                 | 0.798        |
| LVEF     | -0.122                     | 0.513        | 0.088                     | 0.638        | 0.342                           | 0.069            | 0.359                 | 0.056        | 0.348                 | 0.064        |
| E        | -0.022                     | 0.908        | 0.016                     | 0.933        | -0.018                          | 0.925            | 0.099                 | 0.609        | 0.101                 | 0.601        |
| A        | 0.256                      | 0.165        | <b>0.389</b>              | <b>0.031</b> | 0.210                           | 0.275            | 0.241                 | 0.207        | 0.259                 | 0.175        |
| Değişken | Bazal anterior ECV         |              | Bazal septal ECV          |              | Bazal inferior ECV              |                  | Bazal lateral ECV     |              |                       |              |
|          | r                          | p            | r                         | p            | r                               | p                | r                     | p            |                       |              |
| PTH      | <b>-0.459</b>              | <b>0.012</b> | -0.242                    | 0.205        | -0.273                          | 0.151            | -0.098                | 0.615        |                       |              |
| dCa      | -0.221                     | 0.250        | 0.052                     | 0.790        | 0.012                           | 0.951            | 0.087                 | 0.655        |                       |              |
| FGF-23   | 0.274                      | 0.151        | 0.242                     | 0.205        | 0.317                           | 0.093            | 0.113                 | 0.558        |                       |              |
| FSTL1    | 0.168                      | 0.382        | 0.184                     | 0.340        | 0.311                           | 0.100            | 0.230                 | 0.230        |                       |              |

|             |              |              |       |       |       |       |       |       |  |  |
|-------------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|
| <b>LVEF</b> | <b>0.395</b> | <b>0.034</b> | 0.319 | 0.092 | 0.355 | 0.059 | 0.250 | 0.190 |  |  |
| <b>E</b>    | 0.006        | 0.974        | 0.060 | 0.758 | 0.036 | 0.853 | 0.019 | 0.923 |  |  |
| <b>A</b>    | 0.166        | 0.388        | 0.093 | 0.630 | 0.246 | 0.198 | 0.278 | 0.144 |  |  |

A: Geç ventriküler dolun hızı, dCa: Düzeltilmiş kalsiyum, E: Erken ventriküler dolun hızı, ECV: Ekstraselüler volüm, FGF-23: Fibroblast growth factor-23, FSTL1: Follistatin-like protein 1, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Pre-T1: Prekontrast T1 (nativ T1), PTH: Parathormon

#### 4.7. Paratiroidektomi Öncesi Birbirleri ile İlişkisi Bulunan Parametrelerin Birbirlerine Etkisinin İncelenmesi

Aralarında korelasyon bulunan parametrelerin birbirleri üzerine etkilerini araştırmak için çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı.

##### 4.7.1. Farklı Prediktörlerin FSTL1 Üzerine Olan Etkileri

Analiz sonucuna göre FSTL1'i etkileyen herhangi bir parametre tespit edilmemiştir (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Farklı Prediktörlerin FSTL1 Üzerine Olan Etkileri

| Değişken                                 | $\beta$ değeri | p değeri |
|--|----------------|----------|
| Yaş                                      | -0.465         | 0.150    |
| Boy (cm)                                 | -0.187         | 0.408    |
| Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 0.236          | 0.165    |
| Açlık plazma glukozu (mg/dL)             | 0.381          | 0.277    |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                    | -0.146         | 0.659    |
| Sol ventrikül peak filling rate (mL/s)   | -0.420         | 0.122    |
| Sol ventrikül peak filling time (ms)     | 0.318          | 0.163    |
| A (cm/s)                                 | 0.231          | 0.373    |
| E/A oranı                                | -0.019         | 0.953    |

A: Geç ventriküler dolun hızı, E: Erken ventriküler dolun hızı, HbA<sub>1c</sub>: Glikolize hemoglobin

##### 4.7.2. Farklı Prediktörlerin Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu Üzerine Olan Etkileri

Analiz sonucuna göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu üzerine etkili olan değerler erken ventriküler dolun hızı (E) ( $\beta=0.414$ ,  $p=0.009$ ) ve bazal pre-T1( $\beta=-0.445$ ,  $p=0.007$ ) olarak bulunmuştur. (Tablo 4.12.)

**Tablo 4.12.** Farklı Prediktörlerin Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu Üzerine Olan Etkileri

| Değişken                    | $\beta$ değeri | p değeri |
|-----------------------------|----------------|----------|
| FGF-23 (pg/ml)              | 0.058          | 0.699    |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 0.159          | 0.385    |

|  |               |              |
|--|---------------|--------------|
| Diyastolik kan basıncı (mmHg)          | 0.026         | 0.909        |
| Sol ventrikül end sistolik volümü (mL) | -0.285        | 0.092        |
| <b>E (cm/s)</b>                        | <b>0.414</b>  | <b>0.009</b> |
| <b>Bazal pre-T1 (ms)</b>               | <b>-0.445</b> | <b>0.007</b> |
| Midventriküler T2 (ms)                 | 0.192         | 0.271        |
| Bazal anterior ECV (%)                 | 0.212         | 0.268        |

E: Erken ventriküler dolum hızı, ECV: Ekstraselüler volüm, FGF-23: Fibroblast growth factor-23

### 4.7.3. Farklı Prediktörlerin Erken Ventriküler Dolum Hızı (E) Üzerine Olan Etkileri

Analiz sonucuna göre E üzerine etkili olan parametre saptanmamıştır (Tablo 4.13)

**Tablo 4.13.** Farklı Prediktörlerin Erken Ventriküler Dolum Hızı (E) Üzerine Olan Etkileri

| Değişken   | $\beta$ değeri | p değeri |
|--|----------------|----------|
| Yaş  | 0.293          | 0.306    |
| Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)                          | -0.197         | 0.352    |
| Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)               | 0.251          | 0.272    |
| Sol ventrikül stroke volümü (mL)                     | -1.250         | 0.502    |
| Sol ventrikül stroke indeksi (mL/m <sup>2</sup> )    | 0.945          | 0.525    |
| Sol ventrikül kardiak outputu (L/min)                | 1.002          | 0.592    |
| Sol ventrikül kardiak indeksi (L/m <sup>2</sup> /dk) | -0.520         | 0.759    |
| Sol ventrikül peak filling rate (mL/s)               | -0.032         | 0.937    |
| Sol ventrikül peak filling time (ms)                 | 0.007          | 0.984    |
| E/A oranı  | 0.573          | 0.112    |

A: Geç ventriküler dolum hızı, E: Geç ventriküler dolum hızı

### 4.7.4. Farklı Prediktörlerin Geç Ventriküler Dolum Hızı (A) Üzerine Olan Etkileri

Analiz sonucuna göre A'yı etkileyen herhangi bir parametre belirlenmemiştir (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Farklı Prediktörlerin Geç Ventriküler Dolum Hızı (A) Üzerine Olan Etkileri

| Değişken                     | $\beta$ değeri | p değeri |
|------------------------------|----------------|----------|
| Yaş                          | 0.174          | 0.492    |
| Boy (cm)                     | 0.098          | 0.609    |
| Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)  | -0.185         | 0.275    |
| GGT (U/L)                    | -0.314         | 0.069    |
| Açlık plazma glukozu (mg/dL) | 0.332          | 0.217    |
| HbA <sub>1c</sub> (%)        | 0.077          | 0.786    |
| Total kolesterol (mg/dL)     | -0.145         | 0.723    |
| LDL (mg/dL)                  | 0.348          | 0.392    |



|                       |        |       |
|-----------------------|--------|-------|
| FSTL1 (pg/ml)         | 0.051  | 0.767 |
| E/A oranı             | -0.282 | 0.239 |
| Bazal lateral T2 (ms) | 0.173  | 0.260 |

A: Geç ventriküler dolum hızı, E: Erken ventriküler dolum hızı, FSTL1: Follistatin-like protein, GGT: Gama glutamil transferaz, HbA<sub>1c</sub>: Glikolize hemoglobin, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

## 5. TARTIŞMA

Çoğunlukla asemptomatik ve hafif PHPT'li hastaları içeren, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli bu prospektif çalışmada PTH fazlalığının kardiyak yapısal ve fonksiyonel parametreler üzerine etkisi, kalp fonksiyonlarını değerlendirmede altın standart görüntüleme yöntemi olan CMR kullanılarak ilk defa değerlendirildi. Hafif PHPT'li hastaların küratif cerrahi tedavi sonrası yapılan karşılaştırmalı analizlerinde hiperparatiroidi durumunda sol ventrikül atım hacmi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, erken ventriküler dolum hızı ve geç ventriküler dolum hızı yüksekti; PHPT'li hastalarda bir kardiyokin olan FSTL1 düzeyi düşük saptandı.

PHPT, kronik yüksek PTH ve kalsiyum düzeyleri ile seyreden bir hastalıktır. PHPT'de vücutta birçok organ etkilenmektedir. Kalp ve vasküler dokular da PHPT'de etkilenmektedir. PHPT'nin kardiyovasküler sisteme etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda mortalite, kardiyak ve vasküler anormallikler, hipertansiyon ile kalp ve vasküler dokularda meydana gelen fonksiyonel değişiklikler araştırılmıştır.

İskandinavya'da yapılan çalışmalarda ciddi ve orta-ciddi PHPT'de artmış kardiyovasküler mortalite iyi bir şekilde dokümanite edilmiştir [97-101]. Hafif hiperkalsemisi olan 172 hastanın 25 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada hafif hiperkalsemisi olan hastaların kontrol gruplarına göre kardiyovasküler mortalitelerinde artma olduğu görülmüştür [102]. İskoçya'da yapılan bir başka çalışmada ise hafif PHPT'si olan hastalarda eşleştirilmiş kohorta göre mortalite, fatal ve non-fatal kardiyovasküler hastalık oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır [103].

Roberts Waller yaptığı bir otopsi çalışmasında PHPT ve eşlik eden hiperkalseminin koroner ateroskleroza neden olduğunu bildirmiştir [104]. Elektron beam tomografisi ile yapılan 20 PHPT'li hastayı içeren bir çalışmada popülasyon-temelli kontrol gruplarına göre koroner arter kalsifikasyonunun artmadığı saptanmıştır [105] ancak bu sonuç çalışmanın yeterince güçlü olmamasına bağlı

olabilir. Bir başka çalışmada Nilsson ve ark. orta derecede hiperkalsemisi (ortalama serum kalsiyumu 11.9 mg/dL) olan PHPT'li hastalarda PTX sonrası egzersizle miyokardiyal iskemi bulgusu olan ST-segment depresyonun daha az olduğunu bildirmiştir [106]. Koroner akım rezervi (CFR), koroner arterlerdeki kan akımını değerlendirmede kullanılan bir parametredir ve CFR'de azalma kardiyovasküler olay gelişme riskini artırır [107, 108]. CFR'yi değerlendirmede nükleer perfüzyon görüntülemesinin kullanıldığı 22 PHPT'li hastada yapılan bir çalışmada kontrollere göre PHPT'li hastalarda CFR'de düşüklük saptanmıştır. [109]. İki bin on ikide, Osto ve arkadaşları PHPT'li hastaların koroner arterlerini CFR ile değerlendirdikleri bir çalışma yapmıştır [110]. Çalışmada tedavi sonrası longitudinal izlenmek üzere PTX endikasyonu olan 100 PHPT'li hasta ve yaş ile cinsiyete göre eşleştirilmiş 50 bireyden oluşan kontrol grubu yer almıştır. Çalışmada PTH, yaş ve kalp hızının CFR'yi etkileyen majör değişkenler olduğu ve CFR ile PTH arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmada saptanan bir başka bir bulgu ise CFR'si belirgin bir şekilde anormal olan (adenosin infüzyonu sonrası  $\leq 2.5$ ) 27 PHPT'li hastada PTX sonrası CFR'nin normale ( $>2.5$ ) gelmesidir.

Baykan ve ark. PHPT'li hastalarda endotelial fonksiyonu değerlendirmede kullanılan bir yöntem olan akım-aracılı vazolitasyonun (FMD) bozulduğunu göstermiştir [111]. Hafif PHPT'si olan 17 hastada yapılan bir çalışmada PHPT'li hastalarda kontrol grubuna göre nitrik oksit (NO) yararlanımının daha düşük olduğu görülmüştür [112]. Bununla birlikte PHPT'li hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyonun alternatif bir yolak üzerinden (sitokrom P450 epoksijenaz kaynaklı endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör) kontrol grubuna benzer bir aralıkta olduğu görülmüştür [112]. Çalışmada PTX sonrası azalmış NO yararlanımında düzelme meydana geldiği saptanmıştır [112]. Teknik olarak yine FMD'nin kullanıldığı Türkiye'de yapılan bir çalışmada PHPT'li 40 hastada FMD kontrollere göre daha düşük saptanmıştır ve PTX ile FMD'de düzelme saptandı, ancak normalizasyon görülmemiştir [113].

Özetle orta-ağır PHPT'de olduğu gibi hafif PHPT'de kardiyovasküler sistemin etkilenmesi ve mortalitede artış söz konusudur. PTX ile CFR, ST-segment

depresyonunda ve endotelial disfonksiyonda düzelme olur. Böylelikle PTX ile hafif PHPT’de kardiyavasküler hasarda ve mortalite azalma sağlanabilir.

PTH çeşitli mekanizmalar yoluyla kalp üzerinde inotropik etki gösterir. PTH’ın endojen miyokardiyal norepinefrin salınımı üzerinden kalp üzerinde inotropik etkisinin olduğu sıçanlarda gösterilmiştir [114]. PTH aracılı inotropide ikinci bir mekanizma ise koroner vazodilatasyondur. Imai ve ark.’ları intraarteriyel PTH uygulanması sonrası koroner vazodilatasyon geliştiğini bildirmiştir [115]. Bilezikian ve ark. PTH ve parathormon related peptidin (PTHrP) kalp üzerinde büyük oranda koroner vazodilatasyona bağlı ve direkt kronotropiden bağımsız akut inotropik etkileri olduğunu göstermiştir [116]. A. Piovesan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PTX öncesi 21 hasta ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve cerrahiden 6 ay sonra ekokardiyografi tekrarlanmıştır ve LVEF’de bir değişim saptanmamıştır [11]. Türkiye’de Atasever ve ark. tarafından yapılan 29 hastayı içeren prospektif bir çalışmada ise hastaların kalpleri strain ekokardiyografi ile cerrahi öncesi ve cerrahiden 6 ay sonra değerlendirilmiştir. PTX ile LVEF, E ve A parametrelerinde bir değişim saptanmamıştır [117]. Agarwal ve ark. tarafından 56 PHPT hastasının kardiyak fonksiyonları ekokardiyografik olarak incelenmiştir. Cerrahiden 6 ay sonra stroke volümünde, LVEF’de artma olduğu saptanmıştır [118]. Çalışmamızda stroke volüm, LVEF, E ve A’da PTX sonrası azalma olduğu görüldü. Çalışmamız ekokardiyografi ile yapılan çalışmalardan birkaç özelliği ile ayrılmakta idi. İlk olarak çalışmamızda kalbi değerlendirmede ekokardiyografi yerine CMR seçilmiş idi ve CMR ventriküler fonksiyonları değerlendirmede ekokardiyografiye göre üstün olan bir metoddur. İkinci olarak ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızdaki kalsiyum ve PTH düzeyi daha düşüktür (sırasıyla  $10.85 \pm 0.75$  mg/dL ve  $167.54 \pm 92.78$  pg/mL) ve çalışmamızdaki hastaların çoğu asemptomatiktir. PTX ile stroke volüm ve LVEF’de azalmanın birkaç nedeni olabilir. PTH seviyesinde PTX ile azalma sonucu PTH’ın inotropik etkisinin azalması bu duruma yol açmış olabilir. Bir başka mekanizma ise PHPT’de PTH’ye vasküler yapılarda desensitizasyon gelişmesi ve vazodilasyon etkisinin kaybolması nedeniyle afterload artışı olabilir. Bu afterload artışı miyokardiyal hipertrofiye neden olup stroke volüm, LVEF, E ve A parametrelerinde artışa neden olabilir. PHPT’de meydana gelen arteriyel katılığın [119] PTX sonrası azalmasıyla [14, 120] vasküler

sistem daha kompliant hale gelebilir ve vasküler yatakta meydana gelen vazodilatasyonla afterload azalabilir ve böylelikle kalbin çalıştığı hiperdinamik durumda da düzelmeye olabilir. Bu hipotezlerle birlikte, PTX öncesi ölçülen stroke volüm ve LVEF değeri ile PTH ve kalsiyum arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Benzer şekilde PTX öncesi ölçülen E ve A değerleri de PTH ve kalsiyum ile korele bulunmamıştır.

PTX öncesi ölçümlerde LVEF ile sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, FGF-23, E, midventriküler T2 ve bazal anterior ECV pozitif yönde; sol ventrikül end sistolik volümü ve bazal pre-T1 negatif yönde korele bulunmuştur. Korele bulunan bu parametrelerle yapılan çoklu lineer regresyon analizinde E ve bazal pre-T1 (nativ T1) değerleri anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu E ve LVEF arasında bir neden sonuç ilişkisinden ziyade PHPT'nin neden olduğu hiperdinamik durumun hem E hem de LVEF'de artışa neden olmasındandır. Pre-T1 değerleri fibroziste artar [121]. Miyokardiyal fibrozis ekstraselüler matriksin patolojik bir remodelingidir ve kalbin relaksasyonunda bozulmaya [122], aritmiye yatkınlık yaratarak [123] ve kontraktıl disfonksiyona neden olarak [124] fonksiyonel bozulmaya neden olabilir. PTH'nin kardiyak fibroblastları uyarabildiği [125] göz önüne alındığında, cerrahiden önce yapılan pre-T1 ölçümü ile cerrahiden önce yapılan LVEF arasındaki regresyon analizinde pre-T1 değerinde 1 ms'lik artışın LVEF'de % 0.445'lik düşmeyle ilişkili olması PHPT'de her ne kadar hiperdinamik bir durum olsa da PTH etkisiyle meydana gelen fibrozisin LVEF'de bir düşmeye neden olduğunu düşündürür.

Çalışmaların tümünde olmamakla birlikte birkaç çalışmada PHPT'de diyastolik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir. P. Farahnak ve arkadaşlarının yaptığı kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 51 PHPT'li hastayı ve 51 sağlıklı kontrolü içeren bir prospektif vaka kontrol çalışmasında PHPT'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında diyastolik fonksiyon farklılığı saptanmamıştır [126]. Bir çalışmada ise PHPT'li hastalarda diyastolik disfonksiyonun arttığı belirtilmiştir ancak bu çalışmada kardiyovasküler risk faktörlerine göre bir düzenleme yapılmamıştır [127]. Yapılan ekokardiyografi çalışmalarında PTX ile diyastolik fonksiyonun göstergeleri olan E/A oranı ve mitral deselerasyon zamanında bir değişim görülmemiştir [117, 128]. PTX'in kalp fonksiyonlarına etkisinin araştırıldığı

bir RCT’de hastalar iki yıl süreyle izlenmiş opere olan hastalarda takip edilen hastalar arasında diyastolik fonksiyonda değişimle ilgili bir fark görülmemiştir [15]. Çalışmamızda diyastolik disfonksiyonun bir ölçüsü olan E/A oranının ve mitral deselerasyon zamanının PTX öncesi normal sınırlar içinde olduğu görüldü [129]. PTX sonrası E/A oranında ve mitral deselerasyon zamanında bir değişiklik saptanmadı.

Hiperparatiroidizm ile hipertansiyon arasında iyi bilinen bir ilişki vardır [130]. PTH’nin kardiyovasküler sisteme olan etkileri ilk defa 1925’te Collip ve Clark tarafından gösterilmiştir. Anestezi uygulanmış bir köpeğe intravenöz paratiroid ekstresi vermeleri sonrasında hipotansiyon geliştiğini saptamışlardır [131, 132]. Collip ve Clark’ın çalışmasından sonra Pang ve ark. anestezi uygulanmış köpeklere ve sıçanlara, sığır PTH’si verildiğinde kan basıncının düştüğünü göstermiştir [133]. Bu bulgulara karşın vasküler yapılarda devamlı PTH yüksekliğine maruziyet, PTH’ye karşı yanıtızsızlık gelişmesine yol açar. Sağlıklı insanlarda tek bir doz PTH uygulamasının kan basıncını düşürürken, 12 gün boyunca PTH verilmesinin kan basıncını artırdığı gösterilmiştir [134]. Brickman ve arkadaşları hayvan modellerinde norepinefrinle kontrakte femoral arter segmentlerinde yaptıkları bir çalışmada PTH’ye karşı oluşan vazodilatör yanıtın PTH’ye 40 dakika maruziyet sonrasında %50’den fazla azaldığını gösterdi [135]. PHPT’de ortaya çıkan hipertansiyonda PTH’a karşı yanıtızsızlığın yanında, PTH’nin aldosteron sentezini artırmasının da rolü olabilir [130]. PHPT’de hipertansiyon sıklığında artmanın bir başka nedeni de PTH’nin juxtaglomerüler aparatındaki reseptörleri üzerinden renin üretimini artırması olabilir [136, 137]. PTX sonrasında renin ve aldosteron seviyeleri düşmekle birlikte [138], kan basıncı düşüşü çalışmaların bir kısmında gösterilirken [139, 140], büyük bir kısmında gösterilememiştir [15]. Semptomatik ve asemptomatik PHPT’si olan 39 İtalyan erkeğinde yapılan bir çalışmada kan basıncıyla serum kalsiyum veya PTH seviyesi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır [141]. Çalışmamızda PTX öncesinde PHPT’li hastalarda hipertansiyon görülme oranı %64.5 idi. PTX öncesi bakılan serum kalsiyum ve PTH düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında bir ilişki saptanmadı. Son olarak çalışmamızda PTX ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarında bir değişim saptanmadı.

İnsülin rezistansının, bozulmuş glukoz toleransının ve tip 2 diabetes mellitus sıklığının PHPT’de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [3, 142-144]. Bununla beraber PTX ile glukoz metabolizmasında düzelme çalışmalarla net bir biçimde gösterilememiştir. Çalışmalarda insülin rezistansının PTX ile azaldığı gösterilmiştir ancak bu çalışmaların PTX sonrası takip süresi 3 aydan kısadır [145, 146]. R. Putnam ve ark.’larının yaptığı prospektif bir çalışmada paratiroidektomi ile insülin direncinde azalma saptanmamıştır [147]. Ljunghall ve ark.’larının yaptığı bir çalışmada PHPT’li hastalarda PTX sonrası HbA<sub>1c</sub> ve açlık plazma glukozunda bir değişme saptanmazken glukoz toleransında bozulma görülmüştür [148]. Çalışmamızda PTX ile HbA<sub>1c</sub>’de artış olduğu, açlık plazma glukozunda ise artış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. PTH’ın glukoz ile indüklenmiş insülin salınımını artırdığı [149] göz önüne alındığında, PTH yüksekliğinin ortadan kalkması PTX ile meydana gelen HbA<sub>1c</sub> değişimini açıklayabilir. Bu hipoteze rağmen çalışmamızda PTX öncesi yapılan değerlendirmelerde PTH ve kalsiyum ile açlık plazma glukozu ve HbA<sub>1c</sub> arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Literatürde PTH ile lipid metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada hiperparatiroidizm meydana geldiğinde trigliseritlerin periferik olarak uzaklaştırılmasında azalmaya bağlı olarak trigliserit seviyesinde artma olduğu görüldü [150]. Yapılan bir çalışmada hafif PHPT’li hastalarda dislipidemi sıklığının arttığı ve PTX ile normalizasyon sağlandığı bildirilmiştir [151]. S. Frey ve ark.’larının yaptıkları bir başka çalışmada PTX’ten bir yıl sonra plazma trigliserit seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir [152]. Çalışmamızda PTX ile trigliserit seviyesindeki azalma olduğu, LDL, HDL ve VLDL seviyesinde bir değişme olmadığı görülmüştür. Bununla beraber çalışmamızda PTX öncesi yapılan değerlendirmede kalsiyum ve PTH ile trigliserit seviyesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Farelerde yapılan bir çalışmada FSTL1 overekspresyonunun endotelial hücre farklılaşmasını ve migrasyonunu üzerinden artırarak revaskülarizasyonu artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada FSTL1’in bu etkiyi iskemik dokularda gösterdiği ancak normal dokularda göstermediği de bulunmuştur [153]. Hayvan modellerinde

miyokard dokusunda VEGF overekspresyonu ile normoksik durumlarda dezorganize vasküler komplekslerin geliştiği gösterilmiştir [154]. FSTL1 ekspresyonunun ise hipoksik durumlarda artarken normoksik durumlarda artmaması onun anjiogenik bir faktör olarak görev yapmasından çok tamamlayıcı etkilere sahip olduğunu gösterir. Zaruba ve ark. miyokardiyal iskemi modelinde PTH verilmesinin etkilerini araştırmıştır. Miyokardiyal iskemi sonrasında PTH verilmesinin kalpte VEGF-mRNA upregülasyonunu ve neovaskülarizasyonu artırdığını göstermiştir [155, 156]. Çalışmamızdaki PTX öncesi FSTL1 seviyeleri yüksek idi. PTH ile meydana gelen VEGF artışına bağlı neovaskülarizasyonun artması FSTL1'in baskılanmasına neden olabilir. PTX ile FSTL1'in artmasının bir başka nedeni ise kronik sistolik kalp yetemezliğinde arttığı gösterilen FSTL1'in [157] PTX ile LVEF düşüşüne ikincil artmasıdır. Bununla birlikte cerrahi öncesi yapılan değerlendirmelerde cerrahi öncesi ölçülen FSTL1 ve LVEF değerleri korele bulunmamıştır. Öne sürülebilecek bir diğer mekanizma ise PTH ve kalsiyumun FSTL1 üzerinde doğrudan baskılayıcı bir rolü olabileceğidir. Bu hipoteze rağmen cerrahi öncesi yapılan değerlendirmelerde FSTL1 ile PTH ve kalsiyum korele bulunmamıştır.

Bu çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve güçlü tarafları mevcuttur. Başlıca kısıtlayıcı faktör örneklem sayısıdır. Çalışmanın COVID-19 pandemisi sürecinde yürütülmesi düşük örneklem sayısının nedenlerinden biridir. Kontrol grubunun olmaması ve PHPT'li hastalarla kontrol grubu arasında kıyas yapılmaması bir diğer kısıtlılıktır. Çalışmanın güçlü yanlarından biri kalbi yapısal ve fonksiyonel olarak değerlendirmede altın standart yöntem olan CMR'nin kullanılmasıdır. Çalışmanın bir önce-sonra çalışması olması çalışmanın bir diğer avantajıdır. Hastaların cerrahiden önce ve sonra değerlendirilmesiyle tedavinin zamana bağlı etkileri değerlendirilebilmiştir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1-PTX PHPT'de stroke volüm ve ejeksiyon fraksiyonunda düşüşle, FSTL1'de artışla ilişkilidir.

2-LVEF'deki düşüşün klinik önemi bilinmemekle beraber bu veriler PTH'nin kalp üzerinde inotropik etkisi olduğu ve hiperparatiroidi hafif olsa bile kalbi etkileyip hiperdinamik bir duruma getirdiği hipotezini desteklemektedir.

3- Şu an için kardiyovasküler tutulum PHPT'de PTX endikasyonlarında yer almamaktadır. Bu çalışma ile PHPT hafif şiddette olsa bile kardiyovasküler tutulum yaptığı ve cerrahi ile bu durumda gerileme olduğu gösterilmiştir.

4-Takip süresinin daha uzun ve örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalarla yeterli literatür verisi biriktiği gelecekte PHPT'de cerrahi tedavi kararının alınmasında kardiyovasküler hasarın da bir kriter olması olasıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Khan, A.A., et al., *Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus.* Osteoporos Int, 2017. **28**(1): p. 1-19.
2. Walker, M.D. and S.J. Silverberg, *Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism.* J Endocrinol Invest, 2008. **31**(10): p. 925-31.
3. Kumar, S., et al., *Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism.* Clinical Endocrinology, 1994. **40**(1): p. 47-53.
4. Taylor, W., *The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives.* Diabetic Medicine, 1991. **8**(7): p. 683-687.
5. Lundgren, E., et al., *Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism.* Surgery, 1998. **124**(6): p. 980-986.
6. Nainby-Luxmoore, J., et al., *A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1982. **55**(2): p. 303-306.
7. Levy, D., et al., *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study.* New England Journal of Medicine, 1990. **322**(22): p. 1561-1566.
8. Symons, C., et al., *Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism--an association.* Heart, 1985. **54**(5): p. 539-542.
9. Dalberg, K., et al., *Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study.* The European journal of surgery= Acta chirurgica, 1996. **162**(3): p. 171-176.
10. Stefanelli, T., et al., *Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up.* J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(1): p. 106-12.
11. Piovesan, A., et al., *Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy.* Clinical endocrinology, 1999. **50**(3): p. 321-328.
12. Bilezikian, J.P., et al., *Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. 3561-9.
13. Bollerslev, J., et al., *Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(7): p. 2255-61.
14. Walker, M.D., et al., *Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism.* Eur J Endocrinol, 2012. **167**(2): p. 277-85.
15. Persson, A., et al., *Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism.* Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(2): p. 174-80.
16. Almqvist, E.G., et al., *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.

17. Kepez, A., et al., *Evaluation of left ventricular functions in patients with primary hyperparathyroidism: is there any effect of parathyroidectomy?* Wien Klin Wochenschr, 2017. **129**(9-10): p. 329-336.
18. DeMaria, A.N., et al., *Cross-sectional echocardiography: physical principles, anatomic planes, limitations and pitfalls.* The American Journal of Cardiology, 1980. **46**(7): p. 1097-1108.
19. Feigenbaum, H., *Evolution of echocardiography.* Circulation, 1996. **93**(7): p. 1321-1327.
20. Pennell, D.J., et al., *Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report.* Eur Heart J, 2004. **25**(21): p. 1940-65.
21. Higgins, C.B., *Prediction of myocardial viability by MRI.* 1999, Am Heart Assoc. p. 727-729.
22. Sandstede, J.J., *Assessment of myocardial viability by MR imaging.* European radiology, 2003. **13**(1): p. 52-61.
23. Nishikimi, T., N. Maeda, and H. Matsuoka, *The role of natriuretic peptides in cardioprotection.* Cardiovascular research, 2006. **69**(2): p. 318-328.
24. Koller, K. and D. Goeddel, *Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors.* Circulation, 1992. **86**(4): p. 1081-1088.
25. Shimano, M., et al., *Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(43): p. E899-E906.
26. Ogura, Y., et al., *Therapeutic impact of follistatin-like 1 on myocardial ischemic injury in preclinical models.* Circulation, 2012. **126**(14): p. 1728-38.
27. Yamashita, H., et al., *Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients with primary hyperparathyroidism.* Eur J Endocrinol, 2004. **151**(1): p. 55-60.
28. Kendrick, J., et al., *FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis.* J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(10): p. 1913-22.
29. Dubose, J., T. Ragsdale, and J. Morvant, *"Bodies so tiny": the history of parathyroid surgery.* Curr Surg, 2005. **62**(1): p. 91-5.
30. Eknoyan, G., *A history of the parathyroid glands.* Am J Kidney Dis, 1995. **26**(5): p. 801-7.
31. Organ, C.H., Jr., *The history of parathyroid surgery, 1850-1996: the Excelsior Surgical Society 1998 Edward D Churchill Lecture.* J Am Coll Surg, 2000. **191**(3): p. 284-99.
32. Maccallum, W.G. and C. Voegtlin, *On the Relation of Tetany to the Parathyroid Glands and to Calcium Metabolism.* J Exp Med, 1909. **11**(1): p. 118-51.
33. Medvei, V.C., *A history of endocrinology.* 2012: Springer Science & Business Media.
34. Rasmussen, H. and L.C. Craig, *Purification of parathyroid hormone by use of countercurrent distribution.* Journal of the American Chemical Society, 1959. **81**(18): p. 5003-5003.
35. Rasmussen, H. and L.C. Craig, *The parathyroid polypeptides.* Recent progress in hormone research, 1962. **18**: p. 269-295.
36. Toneto, M.G., et al., *The history of the parathyroid surgery.* Rev Col Bras Cir, 2016. **43**(3): p. 214-22.

37. Rowlands, B.C., *Hyperparathyroidism: an early historical survey*. Ann R Coll Surg Engl, 1972. **51**(2): p. 81-90.
38. Berson, S.A., et al., *Immunoassay of Bovine and Human Parathyroid Hormone*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1963. **49**(5): p. 613-7.
39. Adami, S., C. Marcocci, and D. Gatti, *Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe*. J Bone Miner Res, 2002. **17 Suppl 2**: p. N18-23.
40. Christensson, T., et al., *Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm*. Acta Med Scand, 1976. **200**(1-2): p. 131-137.
41. Wermers, R.A., et al., *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.
42. Yu, N., et al., *Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **71**(4): p. 485-93.
43. Fraser, W.D., *Hyperparathyroidism*. Lancet, 2009. **374**(9684): p. 145-58.
44. Yeh, M.W., et al., *Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(3): p. 1122-9.
45. Rao, S.D., et al., *Hyperparathyroidism following head and neck irradiation*. Arch Intern Med, 1980. **140**(2): p. 205-7.
46. Bendz, H., et al., *Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal*. J Intern Med, 1996. **240**(6): p. 357-65.
47. Newey, P.J., et al., *Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(10): p. E1995-2005.
48. Costa-Guda, J. and A. Arnold, *Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors*. Mol Cell Endocrinol, 2014. **386**(1-2): p. 46-54.
49. Marx, S.J., et al., *Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements*. J Bone Miner Res, 2002. **17 Suppl 2**: p. N37-43.
50. Thakker, R.V., *Genetics of parathyroid tumours*. J Intern Med, 2016. **280**(6): p. 574-583.
51. Liu, J.M., et al., *Primary Hyperparathyroidism: A Tale of Two Cities Revisited - New York and Shanghai*. Bone Res, 2013. **1**(2): p. 162-9.
52. Silverberg, S.J. and J.P. Bilezikian, *Evaluation and management of primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(6): p. 2036-40.
53. Kosowicz, J., et al., *[Bone mineral density in primary hyperparathyroidism]*. Pol Arch Med Wewn, 1999. **101**(2): p. 131-8.
54. Silva, B.C. and J.P. Bilezikian, *Skeletal abnormalities in Hypoparathyroidism and in Primary Hyperparathyroidism*. Rev Endocr Metab Disord, 2021. **22**(4): p. 789-802.
55. Ejlsmark-Svensson, H., et al., *Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis*. Osteoporos Int, 2021. **32**(6): p. 1053-1060.

56. Dandurand, K., D.S. Ali, and A.A. Khan, *Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management*. J Clin Med, 2021. **10**(8).
57. Nair, C.G., et al., *Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of Parathyroidectomy: A retrospective Cohort Study*. Int J Surg, 2016. **36**(Pt A): p. 383-387.
58. Andersson, P., E. Rydberg, and R. Willenheimer, *Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review*. Eur Heart J, 2004. **25**(20): p. 1776-87.
59. Kiernan, T.J., et al., *Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system*. Int J Cardiol, 2006. **113**(3): p. E89-92.
60. Lundgren, E., et al., *Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism*. Surgery, 1998. **124**(6): p. 980-5; discussion 985-6.
61. Mallette, L.E., et al., *Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features*. Medicine (Baltimore), 1974. **53**(2): p. 127-46.
62. Coker, L.H., et al., *Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life*. Ann Surg, 2005. **242**(5): p. 642-50.
63. Jensen, R.T., *Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1*. J Intern Med, 1998. **243**(6): p. 477-88.
64. Marx, S., et al. *The parathyroids in primary hyperparathyroidism: Molecular biology and genetics give insights into broad areas of cell biology and endocrine pathophysiology*. in *Programs and Abstracts of the 75th Annual Meeting of the Endocrine Society, Las Vegas*. 1993.
65. Norton, J.A., et al., *Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, and multiple endocrine neoplasia type I: a prospective study*. Surgery, 1987. **102**(6): p. 958-66.
66. Wilhelm, S.M., et al., *The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism*. JAMA Surg, 2016. **151**(10): p. 959-968.
67. Walker, M.D. and S.J. Silverberg, *Primary hyperparathyroidism*. Nat Rev Endocrinol, 2018. **14**(2): p. 115-125.
68. Payne, R.B., et al., *Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins*. Br Med J, 1973. **4**(5893): p. 643-6.
69. Gauci, C., et al., *Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(8): p. 1592-8.
70. Silverberg, S.J., et al., *Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(2): p. 351-65.
71. Velayoudom-Cephise, F.L. and J.L. Wemeau, *Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency*. Ann Endocrinol (Paris), 2015. **76**(2): p. 153-62.
72. Tosur, M., M.E. Lopez, and D.L. Paul, *Primary hyperparathyroidism versus familial hypocalciuric hypercalcemia: a challenging diagnostic evaluation in an adolescent female*. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2019. **24**(3): p. 195-198.
73. Afzal, M. and P. Kathuria, *Familial Hypocalciuric Hypercalcemia*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure:

- Pranay Kathuria declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
74. Bhangu, J.S., et al., *Efficacy of calcium excretion and calcium/creatinine clearance ratio in the differential diagnosis of familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism*. *Head Neck*, 2019. **41**(5): p. 1372-1378.
  75. Bilezikian, J.P., et al., *Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. **99**(10): p. 3561-3569.
  76. Ferreira, V.M. and S.K. Piechnik, *CMR Parametric Mapping as a Tool for Myocardial Tissue Characterization*. *Korean Circ J*, 2020. **50**(8): p. 658-676.
  77. Pennell, D.J., et al., *Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report*. *European heart journal*, 2004. **25**(21): p. 1940-1965.
  78. Uretsky, S., et al., *Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(11): p. 1078-88.
  79. Bellenger, N.G., et al., *Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance*. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2000. **2**(4): p. 271-278.
  80. Doherty III, N.E., et al., *Application of cine nuclear magnetic resonance imaging for sequential evaluation of response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in dilated cardiomyopathy*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1992. **19**(6): p. 1294-1302.
  81. Bellenger, N.G., et al., *Left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation: a comparison of cardiovascular magnetic resonance with echocardiography*. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2000. **19**(5): p. 444-452.
  82. Shimano, M., N. Ouchi, and K. Walsh, *Cardiokines: recent progress in elucidating the cardiac secretome*. *Circulation*, 2012. **126**(21): p. e327-32.
  83. Oshima, Y., et al., *Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart*. *Circulation*, 2008. **117**(24): p. 3099-108.
  84. Shimano, M., et al., *Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. **108**(43): p. E899-906.
  85. Gattineni, J., et al., *FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009. **297**(2): p. F282-91.
  86. Bergwitz, C. and H. Juppner, *Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23*. *Annu Rev Med*, 2010. **61**: p. 91-104.
  87. Kobayashi, K., et al., *Regulation of plasma fibroblast growth factor 23 by calcium in primary hyperparathyroidism*. *Eur J Endocrinol*, 2006. **154**(1): p. 93-9.
  88. Gutierrez, O., et al., *Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(7): p. 2205-15.

89. Harreiter, J. and M. Roden, [*Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)*]. Wien Klin Wochenschr, 2019. **131**(Suppl 1): p. 6-15.
90. Bergler-Klein, J., *What's new in the ESC 2018 guidelines for arterial hypertension : The ten most important messages*. Wien Klin Wochenschr, 2019. **131**(7-8): p. 180-185.
91. Aydogdu, S., et al., [*2019 Turkish Hypertension Consensus Report*]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2019. **47**(6): p. 535-546.
92. Lee, Y. and W.J. Siddiqui, *Cholesterol Levels*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL) companies. Disclosure: Waqas Siddiqui declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
93. Ahmed, H.M., et al., *Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Am J Epidemiol, 2016. **183**(10): p. 875-83.
94. Toth, P.P., et al., *Elevated Triglycerides ( $\geq 150$  mg/dL) and High Triglycerides (200-499 mg/dL) Are Significant Predictors of Hospitalization for New-Onset Kidney Disease: A Real-World Analysis of High-Risk Statin-Treated Patients*. Cardiorenal Med, 2019. **9**(6): p. 400-407.
95. Eldor, R. and I. Raz, *American Diabetes Association indications for statins in diabetes: is there evidence?* Diabetes Care, 2009. **32 Suppl 2**(Suppl 2): p. S384-91.
96. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
97. Palmer, M., et al., *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.
98. Ronni-Sivula, H., *Causes of death in patients previously operated on for primary hyperparathyroidism*. Ann Chir Gynaecol, 1985. **74**(1): p. 13-8.
99. Ljunghall, S., et al., *Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism*. J Bone Miner Res, 1991. **6 Suppl 2**: p. S111-6; discussion S121-4.
100. Hedback, G., et al., *Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism*. World J Surg, 1990. **14**(6): p. 829-35; discussion 836.
101. Ogard, C.G., et al., *Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977-1993 in Denmark*. World J Surg, 2004. **28**(1): p. 108-11.
102. Lundgren, E., et al., *Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years*. Surgery, 2001. **130**(6): p. 978-85.
103. Yu, N., P.T. Donnan, and G.P. Leese, *A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS)*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **75**(2): p. 169-76.
104. Roberts, W.C. and B.F. Waller, *Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients*. Am J Med, 1981. **71**(3): p. 371-84.

105. Streeten, E.A., et al., *Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis*. *Endocr Pract*, 2008. **14**(2): p. 155-61.
106. Nilsson, I.L., et al., *Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism*. *Surgery*, 2005. **137**(6): p. 632-8.
107. Cortigiani, L., et al., *Coronary flow reserve during dipyridamole stress echocardiography predicts mortality*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012. **5**(11): p. 1079-85.
108. Pepine, C.J., et al., *Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(25): p. 2825-32.
109. Marini, C., et al., *Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(12): p. 2256-63.
110. Osto, E., et al., *Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy*. *Circulation*, 2012. **126**(9): p. 1031-9.
111. Baykan, M., et al., *Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007. **23**(3): p. 323-8.
112. Viridis, A., et al., *The sulfaphenazole-sensitive pathway acts as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in patients with primary hyperparathyroidism. Effect of surgical treatment*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(2): p. 920-7.
113. Ekmekci, A., et al., *Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism*. *J Endocrinol Invest*, 2009. **32**(7): p. 611-6.
114. Katoh, Y., et al., *Parathyroid hormone has a positive inotropic action in the rat*. *Endocrinology*, 1981. **109**(6): p. 2252-4.
115. Hashimoto, K., et al., *Effects of parathyroid hormone and related polypeptides on the heart and coronary circulation of dogs*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1981. **3**(4): p. 668-76.
116. Smock, S.L., et al., *Molecular cloning and functional characterization of the canine parathyroid hormone/parathyroid hormone related peptide receptor (PTH1)*. *Mol Biol Rep*, 2001. **28**(4): p. 235-43.
117. Atasever, A., et al., *The effect of successful parathyroid surgery on left ventricle function in patients with primary hyperparathyroidism evaluated with strain echocardiography*. *Echocardiography*, 2020. **37**(5): p. 670-677.
118. Agarwal, G., et al., *Cardiovascular dysfunction in symptomatic primary hyperparathyroidism and its reversal after curative parathyroidectomy: results of a prospective case control study*. *Surgery*, 2013. **154**(6): p. 1394-1404.
119. Rubin, M.R., et al., *Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(6): p. 3326-30.



120. Schillaci, G., et al., *Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism*. *Atherosclerosis*, 2011. **218**(1): p. 96-101.
121. Messroghli, D.R., et al., *Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017. **19**(1): p. 75.
122. Sugihara, N., et al., *[Diastolic dysfunction and its relation to myocardial fibrosis in essential hypertension]*. *J Cardiol*, 1988. **18**(2): p. 353-61.
123. Ling, L.H., et al., *Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(23): p. 2402-8.
124. McLenachan, J.M. and H.J. Dargie, *Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis*. *Am J Hypertens*, 1990. **3**(10): p. 735-40.
125. Amann, K., et al., *A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia*. *J Am Soc Nephrol*, 1994. **4**(10): p. 1814-9.
126. Farahnak, P., et al., *Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy*. *Eur J Endocrinol*, 2010. **163**(3): p. 461-7.
127. Luigi, P., et al., *Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results*. *Int J Endocrinol*, 2012. **2012**: p. 408295.
128. Piovesan, A., et al., *Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. **50**(3): p. 321-8.
129. Mottram, P.M. and T.H. Marwick, *Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know*. *Heart*, 2005. **91**(5): p. 681-95.
130. Tomaschitz, A., et al., *Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease*. *Cardiovasc Res*, 2012. **94**(1): p. 10-9.
131. Collip, J.B. and E. Clark, *Further studies on the physiological action of a parathyroid hormone*. *Journal of Biological Chemistry*, 1925. **64**(2): p. 485-507.
132. Rambašek, M., et al., *Vascular effects of parathyroid hormone (PTH)*. *Adv Exp Med Biol*, 1982. **151**: p. 619-32.
133. Pang, P.K., et al., *Hypotensive action of parathyroid hormone preparations on rats and dogs*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1980. **77**(1): p. 675-8.
134. Hulter, H.N., et al., *Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects*. *J Clin Hypertens*, 1986. **2**(4): p. 360-70.
135. Nyby, M.D., et al., *Desensitization of vascular tissue to parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein*. *Endocrinology*, 1995. **136**(6): p. 2497-504.
136. Saussine, C., et al., *Stimulatory action of parathyroid hormone on renin secretion in vitro: a study using isolated rat kidney, isolated rabbit glomeruli*

- and superfused dispersed rat juxtaglomerular cells.* Clin Sci (Lond), 1993. **84**(1): p. 11-9.
137. Saussine, C., et al., *Renin stimulating properties of parathyroid hormone-related peptide in the isolated perfused rat kidney.* Kidney Int, 1993. **44**(4): p. 764-73.
  138. Kovacs, L., et al., *The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism.* Eur J Endocrinol, 1998. **138**(5): p. 543-7.
  139. Broulik, P.D., et al., *Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism.* Int J Endocrinol, 2011. **2011**: p. 309068.
  140. Ishay, A., P. Herer, and R. Luboshitzky, *Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism.* Endocr Pract, 2011. **17**(4): p. 584-90.
  141. Lumachi, F., et al., *Arterial blood pressure, serum calcium and PTH in elderly men with parathyroid tumors and primary hyperparathyroidism.* Anticancer Res, 2011. **31**(11): p. 3969-72.
  142. Kautzky-Willer, A., et al., *Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery.* Clinical Endocrinology, 1992. **37**(2): p. 147-155.
  143. Kumar, S., et al., *Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism.* Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **40**(1): p. 47-53.
  144. Procopio, M., et al., *The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism.* Diabet Med, 2002. **19**(11): p. 958-61.
  145. Duran, C., et al., *Parathyroidectomy Decreases Insulin Resistance Index in Patients with Primary Hyperparathyroidism.* Indian J Surg, 2017. **79**(2): p. 101-105.
  146. Nikooei Noghani, S., et al., *Assessment of insulin resistance in patients with primary hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy.* Endocrinol Diabetes Metab, 2021. **4**(4): p. e00294.
  147. Putnam, R., et al., *Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance.* Indian J Endocrinol Metab, 2016. **20**(6): p. 784-789.
  148. Ljunghall, S., et al., *Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy.* Eur J Clin Invest, 1983. **13**(5): p. 373-7.
  149. Fadda, G.Z., et al., *Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets.* Am J Physiol, 1990. **258**(6 Pt 1): p. E975-84.
  150. Lacour, B., et al., *Parathyroid function and lipid metabolism in the rat.* Miner Electrolyte Metab, 1982. **7**(3): p. 157-65.
  151. Hagstrom, E., et al., *Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years.* Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **56**(2): p. 253-60.
  152. Frey, S., et al., *Effect of Parathyroidectomy on Metabolic Homeostasis in Primary Hyperparathyroidism.* J Clin Med, 2022. **11**(5).
  153. Ouchi, N., et al., *Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a*

- nitric-oxide synthase-dependent mechanism.* J Biol Chem, 2008. **283**(47): p. 32802-11.
154. Lee, R.J., et al., *VEGF gene delivery to myocardium: deleterious effects of unregulated expression.* Circulation, 2000. **102**(8): p. 898-901.
  155. Brunner, S., et al., *Parathyroid hormone effectively induces mobilization of progenitor cells without depletion of bone marrow.* Exp Hematol, 2008. **36**(9): p. 1157-66.
  156. Zaruba, M.M., et al., *Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival.* Cardiovasc Res, 2008. **77**(4): p. 722-31.
  157. El-Armouche, A., et al., *Follistatin-like 1 in chronic systolic heart failure: a marker of left ventricular remodeling.* Circ Heart Fail, 2011. **4**(5): p. 621-7.