

**T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ A.D.**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARINDA BAŞARILI
PARATİROİD CERRAHİSİNİN MİYOKARDİYAL
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Ahmet ATASEVER**

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. Mehmet HACİYANLI**

**İZMİR
Haziran 2019**

**T.C. İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ A.D.**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARINDA BAŞARILI
PARATİROİD CERRAHİSİNİN MİYOKARDİYAL
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet ATASEVER

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Mehmet HACIYANLI

**İZMİR
Haziran 2019**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yol gösterici ve destek olan değerli danışmanım Sn. Prof. Dr. Mehmet HACIYANLI hocama;

Tez çalışmamda rehberlik, destek ve emekleri için Dr. Öğr. Üyesi Turan ACAR ve Kardiyoloji A.D. öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Emre ÖZDEMİR ve Doç. Dr. Sadık Volkan EMREN ağabeylerime;

Asistanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerini bana sabırla aktarmaktan çekinmeyen, iş ve sosyal yaşam tecrübelerini paylaşan İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği eğitim görevlileri, uzman abla ve ağabeylerime;

Asistanlık eğitim sürecinde gururla beraber çalıştığım ve ailem olarak gördüğüm tüm asistan kardeşlerime;

Servis, ameliyathane ve poliklinikte birlikte çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, elinden gelenin fazlasını yapmaya çalışan anneme, babama, kardeşlerime;

İlk gördüğüm günden bu yana hayranlığımı yitirmedığım, her zorlukta yanımda olan, güven ve desteğini her zaman hissettiğim hayat arkadaşım ve oğlum dünyaya getiren Neslihan METE ATASEVER'e ve varlığıyla hayatımıza anlam katan oğlum Mete'me,

Her şey için teşekkür ederim.

Dr. Ahmet ATASEVER

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER HİPERPARATIROİDİ HASTALARINDA BAŞARILI
PARATIROİD CERRAHİSİNİN MİYOKARDİYAL
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

**TEZİ HAZIRLAYAN
Dr. Ahmet ATASEVER**

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca incelenerek her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet HACIYANLI
İKÇÜ Atatürk E.A.H. Genel Cerrahi AD

Üye : Prof. Dr. Osman Nuri DİLEK
İKÇÜ Atatürk E.A.H. Genel Cerrahi AD

Üye : Prof. Dr. Ali İbrahim SEVİNÇ
DEÜTF Genel Cerrahi AD

Prof. Dr. Barış Önder Pamuk
Tıp Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KABUL VE ONAY.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Embriyoloji, Anatomi ve Histoloji.....	3
2.3. Fizyoloji.....	4
2.4. Primer Hiperparatiroidi	8
2.5. Primer Hiperparatiroidi Tedavisi.....	12
3. AMAÇ.....	16
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
5. BULGULAR	23
6. TARTIŞMA	31
7. SONUÇ	37
8. ÖZET	38
9. SUMMARY	46
10. KAYNAKLAR	40
11. EKLER.....	50

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Primer Hiperparatiroidide Laboratuvar Değişiklikleri.....	12
Tablo 2. Demografik Özellikler	23
Tablo 3. Semptomatik ve Asemptomatik Hasta Grubu.....	23
Tablo 4. Hastaların Ca ⁺⁺ Düzeyleri.	24
Tablo 5. Hastaların PTH Düzeyleri.	25
Tablo 6. STE Verileri.	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. PTH ve Fizyolojik Etkileri	5
Şekil 2. Ca ⁺⁺ Bozukluklarında EKG Değişiklikleri	8
Şekil 3. Hiperparatiroidinin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	8
Şekil 4. Segmental Değerlerin Ortalaması Olarak Değerlendirilen GCS ve GLS Değerleri.....	22
Şekil 5. GCS Dağılımı.	29
Şekil 6. GLS Dağılımı.	30

KISALTMALAR

ALP: Alkalen Fosfataz

Ca⁺⁺: Kalsiyum

P: Fosfor

PHPT: Primer Hiperparatiroidi

PTH: Parathormon

STE: Speckle Tracking Echocardiography

USG: Ultrasonografi

VFA: Vertebral Fraktür Deęerlendirmesi



1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm; paratiroid bezlerinden fazla parathormonun (PTH) otonom olarak salgılanmasıdır. Kırk yaşın üzerinde kadınlarda 1/500, erkeklerde ise 1/2000 oranında görülmektedir (1). Primer hiperparatiroidi (PHPT) tüm yaşam boyunca görülmekle birlikte orta yaşlarda zirve yapar. Kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür. En sık görülen yaş grubu 50-60 yaş, menopozun ilk 10 yılındaki kadınlardır (2). Hiperkalsemiye bağlı semptomlar görülebilse de serum kalsiyum (Ca^{++}) ölçümünün yaygınlaşmasıyla semptom veya bulgu olmadan da tanı konulmaktadır. Laboratuvar testlerinin gelişmesi ve yaygınlaşmasıyla hastaların prevalansı %0,1'den %0,4'e çıkmıştır (3).

PHPT olgularının %80'i soliter adenom, %20'si hiperplazi ve %1'den daha az bir kısmı paratiroid kanseridir. Nadir olarak birden fazla adenom izlenir. Paratiroid adenomları %2-4 oranında iki veya üç adenom şeklinde olabilir (4).

PHPT'de PTH artışına bağlı hiperkalsemi görülür. PHPT'nin klinik belirtileri kronik Ca^{++} yüksekliği ve yüksek seviyedeki PTH'nın hedef organlar üzerindeki etkileriyle meydana gelir. En sık semptom ve bulgular ise; kemik ağrısı, nefrolitiazis, zayıflık, yorgunluk, duygulanımda değişiklikler, depresyon, anksiyete, konsantrasyon azlığı, hafıza kaybı, poliüri, polidipsi, kalp ağrısı, noktüri, kalp ağrısı, kabızlık, osteitis fibroza sistika, nefrokalsinozis, peptik ülser hastalığı, şiddetli proksimal miyopatidir (5).

PHPT'nin etkilerinden birisi de Ca^{++} yüksekliği üzerinden kalp üzerinedir. Ca^{++} yüksekliği miyokard fonksiyonlarında bozulmalara yol açtığı ve tedavi sonrası bu etkilerde düzelme görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6-8).

Her ne kadar hastalar asemptomatik dönemde keşfedilerek komplikasyonlar azaltılsa da semptomatik hasta grubunda ölüm oranı yüksek bulunmuştur. Literatürde bunun nedeni kardiyovasküler komplikasyonlar olarak değerlendirilmiştir (9,10).

Semptomatik hastalar hem paratiroidektomi öncesi hem de sonrasında artmış kardiyak ölüm riskine sahiptir (11-14).

PHPT'nin hipertansiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki bozukluklar, kardiyak aritmi ve vasküler duvardaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (15-22). Artmış kardiyovasküler ilişkiye bağlı mortaliteye rağmen bu konuda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır (23,24). 4461 hastanın incelendiği bir çalışmada cerrahi tedavi uygulanmış hasta grubunda kardiyak ve tüm nedenler incelendiğinde erkeklerde 1,71, kadınlarda 1,85 kat artmış risk bulunmuştur (10). Bir çalışmada ise biyokimyasal kür sağlanan hastalarda ameliyattan 1 yıldan fazla süre sonra dahi miyokard enfarktüsü riskinin arttığı belirtilmiştir (25).

PHPT tanısı, tedavisi ve takibi multidisipliner bir çalışmaya ihtiyaç duyar. PHPT tedavisinde cerrahi ekibin deneyimi, lokalizasyon çalışmalarının başarısı ve ilk ameliyatta doğru bir strateji uygulanması en önemli faktörlerdir. Bütün bu faktörler göz önüne alındığında başarılı cerrahi sonuçlar ile kronik hiperkalseminin kardiyak etkileri azaltılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Paratiroid bezler bez son keşfedilen organlardan biridir. 1849 yılında Sir Richard Owen tarafından bir gergedan otopsisinde tanımlanmıştır (26). İsimlendirme Viktor Sandström tarafından 1880 yılında yapılmıştır. Hiperparatiroidi ve Ca^{++} metabolizması bağlantısı ise Jacob Erdheim tarafından 1904 yılında tanımlandı. (27) Cerrahi anatomi Halsted ve Evans tarafından 1907 yılında tanımlanmıştır (28).

PTH ölçümü 1963 yılında bulunmuştur. Bununla birlikte paratiroid cerrahisi yaygınlaşmıştır (29). Sestamibi ise 1989 yılında bulunarak USG ile birlikte lezyonların konumunun belirlenmesinde etkin bir yöntem oldu (30).

2.2. Embriyoloji, Anatomi ve Histoloji

Paratiroid bezler 5. gestasyonel haftada oluşmaya başlar. Endoderm kökenli bir organ olup üst bezler 4, alt bezler 3. brankiyal keseden köken alır. (6)

Paratiroid bezler sarı- kahverengi renkte, 35-40 mg ağırlığındadır. Büyüklüğü ortalama 5x3x1 mm olup değişkenlik gösterebilir. Yağ oranı sebebiyle lenf bezi ve yağ lobları ile karıştırılabilir (31, 32).

Bez sayısı değişkenlik gösterebilir. Bir otopsi serisinde %80 4 bez, %23 3 bez ve %6 5 bez saptanmıştır (33).

İnferior bezler sıklıkla inferior tiroid arterin tiroide girdiği yerde bulunurken süperior paratiroid bez rekürren larengeal sinirin krikotiroid membrana girişine yakın ve süperior tiroid arterin üzerinde bulunur. Üst bezler sinirin anteriorunda, alt bezler posteriorunda bulunur.

Alt paratiroidler %90 inferior tiroid arter ile %10 oranında ise süperior tiroid arter veya bunlar arasındaki anastomozlardan gelen dallar ile beslenir (34). Beslenme paterni değişiklik gösterebilir.

Venöz drenajları superior, orta ve inferior tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülürler.

Lenfatik drenaj tiroid derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerinedir.

Paratiroid parankim hücreleri; esas, onkositik hücreler ve nadiren water-clear hücrelerdir. Ayrıca transizyonel onkositik hücreler de bulunabilir (35, 36).

Esas hücreler bez fonksiyonundan sorumludur. Oksifil hücrelerin fonksiyonu net değildir. Transizyonel hücreler muhtemelen esas ve oksifil hücreler arasında ara formdur (37,38).

Paratiroidin stroması yağ hücreleri, kan damarları ve bağ dokusu içerir. Normal bezde stromal yağ fazla iken hiperparatiroidide azalır veya tamamen kaybolur. Normal erişkin paratiroidinde mitoz görülmez (35, 36).

2.3.Fizyoloji

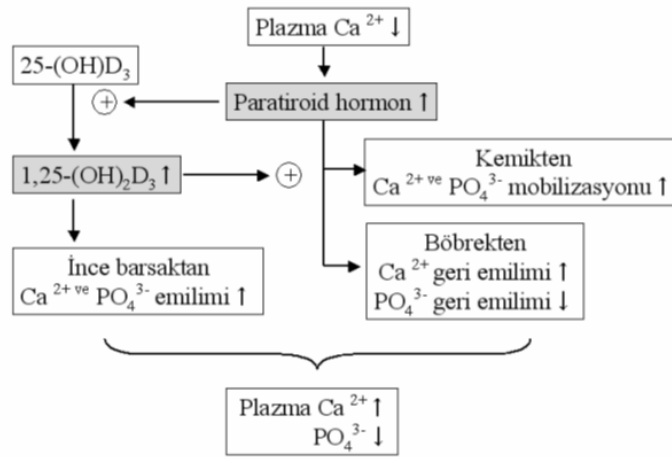
Paratiroid bezler PTH yoluyla Ca^{++} metabolizmasını kontrol eder. PTH esas hücrelerde pre-pro-PTH ve pro-PTH olarak sentezlenir. Salınmadan önce PTH'a dönüşür. PTH yarılanma ömrü 2-4 dakikadır. PTH metabolizmasında karaciğer ve böbrekler rol oynar. PTH sekresyonu; mevsimsel ve sirkadiyen bir ritme sahip olup yaz aylarında ve sabaha karşı salınımı artmaktadır (39).

Paratiroid bez hücreleri hücre dışı Ca^{++} düzeyine duyarlıdır. Plazma Ca^{++} düzeyi değişikliği PTH salgılanmasını düzenleyen en kritik mekanizmadır. PTH salgılanmasını uyaran herhangi bir trofik hormon yoktur.

Serum $Ca^{++}<7$ mg/dl iken PTH salgılanması maksimum seviyeye ulaşır. Ca^{++} düzeyine göre PTH salgılanması dakikalar içerisinde gerçekleşir. Bu mekanizma Ca^{++} düzeyi kontrolü için etkin bir feedback sistemidir. Hipokalsemi kronik hale geçerse bezler hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Ancak 11 mg/dl üzerindeki Ca^{++} düzeyinde dahi bazal bir PTH salgılanması vardır. Ca^{++} düzeyi daha da yükselse bile bu salgı suprese edilemez.

Plazma Ca^{++} seviyesi 8,5 mg/dl ile 10,5 mg/dl arasındadır. Bunun yarısı iyonize, yarısı da proteine bağlıdır. %5 kadarı organik anyonlara, %80'i ise albümine bağlıdır. Ca^{++} metabolizması iki şekilde tanımlanmıştır. İlki; hücre Ca^{++} reseptörleridir. Bu reseptörler en küçük Ca^{++} seviyesi değişimlerini bile algırlar. İkinci etkisi ise; kemik, barsak ve böbrekte kalsitrofik hormonlara Ca^{++} düzeyini normale döndürecek biçimde yanıt vermesidir.

PTH başlıca radioimmünassay ile ölçülür. Günümüzde kullanılan PTH ölçümü intakt PTH (1-84) fragmanının ölçümüdür. Klinik durumla en yakın korelasyon gösteren ve sensitivitesi en yüksek olan ve bu nedenlerle klinik kullanımda en uygun olanı N-terminal ölçümüdür. Normalde serum PTH'nun N terminali düzeyi oldukça düşüktür (10-55 pg/ml) ve yaş ile birlikte artar (40).



Şekil 1. PTH ve Fizyolojik Etkileri

PTH'un major 3 hedef organı vardır. Bunlar kemik, böbrekler ve barsaklardır. Ekstraselüler sıvıda Ca^{++} konsantrasyonu artırıcı yönde etki eder. Organizmayı hipokalsemiden korur. Plazma Ca^{++} konsantrasyonunun regülasyonu iki mekanizma ile olur.

1. PTH'un yokluğunda, kemik-plazma Ca^{++} değişimi hormonal etki altında değildir. PTH yokluğunda kan Ca^{++} düzeyi 7 mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6 mg/dl'nin altına iner. İskelet Ca^{++} 'unun yaklaşık %1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişimlidir.

2. PTH'un kemikten Ca^{++} mobilizasyonu yapması sonucu serum düzeyi 10 mg/dl civarında tutulur.

PTH'un hücre dışı sıvıda Ca^{++} artırıcı etkisi dört yolla olur:

1. İskelet-plazma Ca^{++} değişimi,
2. Renal tubuler sıvıdan Ca^{++} reabsorbsiyonunda artış,
3. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırması,
4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması ile fosfat konsantrasyonunun azalması.

2.3.1. Parathormon ve Kemik

PTH düşük konsantrasyonlarda anabolik etkilidir. Osteoblastların sayısı ve kollojen sentezini artırır (41). Kemikten Ca^{++} ve fosfor (P) absorpsiyonuna neden olan iki farklı etkisi bulunmaktadır. İlk faz dakikalar içinde başlar. PTH, osteoblast ve osteoklastların kemik sıvısındaki Ca^{++} 'a permeabilitesini artırır. Ca^{++} azalır ve kemikten Ca^{++} ve P tuzları absorbe olur. Bu olaya osteolizis denilir (40). İkinci faz ise haftalar içinde gelişen osteoklast çoğalma aşamasıdır. Bu faz PTH'un daha uzun süreli yüksekliğinde belirgin olan çok daha yavaş fazdır. Dev osteoklastlar kortikal ve trabeküler kemikte rezorbsiyonkaviterleri meydana getirirler. PTH'un kemik üzerindeki etkisi saf bir demineralizasyon değil gerçek bir kemik rezorbsiyonudur.

2.3.2. Parathormon ve Böbrek

Böbreklerde PTH'un major etkisi Ca^{++} geri Emilimini artırmaktır. PTH proksimal tübülden P Emilimini hızlıca azaltır, böylece idrarla P atılımı artar. P Emilimi azalırken Ca^{++} Emilimi artar. Hiperparatiroidide, Ca^{++} reabsorbsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla Ca^{++} atılımının genellikle artmış olması, filtre olan miktarın artmış olmasından kaynaklanmaktadır.

PTH verilmesini takiben fosfatüri en erken etkidir. Bu süre yaklaşık 10-15 dakikadır. PTH, proksimal tübüllerden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorbsiyonunu da inhibe eder; magnezyum ve hidrojen reabsorbsiyonunu artırır.

Fosfatüri, hiperfosfatemiye önleyerek, kalsiyum fosfat oluşmasına, böylece PTH'un Ca^{++} 'u artırıcı etkisinin azalmasına engel olur. Ayrıca PTH, ürik asidin renal klirensini azaltır. Bu nedenle hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülebilmektedir.

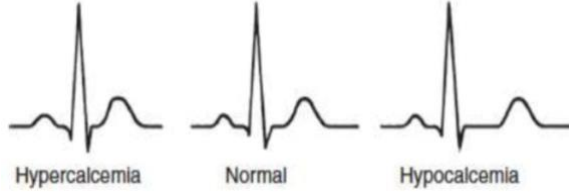
2.3.4. Parathormon ve Barsak

Günlük 1000 mg Ca^{++} diyetle alınır. 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden emilir. PTH hem Ca^{++} hem de P emilimini artırır. Bu etki vitamin D bağımlı olduğu için uzun sürede ortaya çıkar (>24 saat). PTH, doğrudan doğruya veya hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler 25(OH)D3-1-alfa hidroksilaz enzimini stimüle ederek, renal kortikal hücrelerde aktif vitamin D metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır. PTH, Ca^{++} 'un intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana transportunu kolaylaştırır. PTH, 1-25(OH)2D3 sentezini arttırmak suretiyle barsaktan P absorpsiyonunu da artırır.

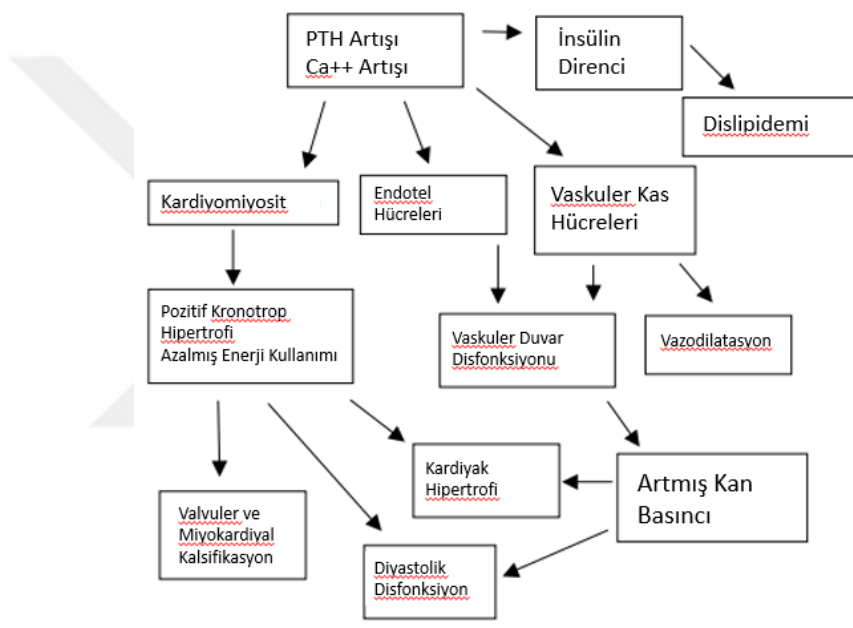
2.3.5. Parathormon ve Kalp

PTH'un kalbe direkt etkisi konusunda araştırmalar henüz yetersizdir. Kardiyak etkilerini hiperkalsemi ile oluşturur. Ca^{++} kalbin kontraksiyon ve relaksasyonunda, kardiyak aksiyon potansiyeli üretiminde, tüm düz kasların kasılmasında, trombosit aktivitesinde ve koagülasyon sisteminde önemli roller alarak birçok noktada kardiyovasküler sistemi etkiler. Ca^{++} , kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini L-tipi kanalları etkileyerek gösterir. Uyarı ile intraselüler Ca^{++} artışı kalbin kontraksiyonunu ve relaksasyonunu sağlayan asıl mekanizmadır. Ca^{++} aritmi mekanizmasında rol oynayan gecikmiş after depolarizasyonu etkileyerek aritmilere neden olur. Hiperkalsemi kardiyak kontraktilite artışına, QT ve PR intervallerinin kısalmasına, T dalgasının uzamasına veya düzleşmesine ve ST segment değişikliklerine neden olur. Uzun süreli hiperkalsemi durumunda ise kalbin çeşitli bölgelerinde birikerek kardiyak anormalliklere sebep olması beklenir. Hipokalsemi, aksiyon potansiyeli süresindeki faz ikiyi ve QT intervalini uzatır. QT intervalinin uzaması erken after-depolarizasyon ile ilişkilidir ve bu durum aritmileri tetikler. Ciddi hipokalsemide kardiyak kontraktilite ve miyokard performansı bozulabilir, buna bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği semptomları görülebilir. Ca^{++}

bozukluklarında görülen EKG değişiklikleri Şekil 2’de verilmiştir. Hiperparatiroidinin kardiyovasküler sisteme etkileri Şekil 3’te verilmiştir.



Şekil 2. Ca⁺⁺ Bozukluklarında EKG Değişiklikleri



Şekil 3. Hiperparatiroidinin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

2.4. Primer Hiperparatiroidi

PHPT Ca⁺⁺ ve paratiroid bezler arasındaki normal feedback kontrolün ortadan kalkması ile oluşur. Bu klinik tablo paratiroid bezlerinden birinin veya birkaçının aşırı miktarda PTH salgılaması sonucu ortaya çıkar. 5, 6 ve 7. dekatlarda yıllık insidansı yaklaşık olarak kadında 1/500 ve erkekde ise 1/2000’dir (42-44).

Kadınlarda menopoz döneminde 1/200 oranında görülür (1). PHPT'nin en sık nedeni paratiroid adenomlarıdır (%90). Bez hiperplazisi (%8) ve paratiroid karsinomu (%1) diğer nedenleridir (44,79).

2.4.1. Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Paratiroid adenomları, paratiroid hücresinde meydana gelen DNA mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Genetik delesyonlar sonucu tümör supresör genlerin kaybı izlenir. Tek bir hücreden monoklonal bir tümör meydana gelmektedir. Baş boyun ışınlanması, uzun süre lityum kullanılması hastalığa zemin oluşturabilir. MEN-1 sendromunda saptanan MENIN-1 genindeki mutasyonlar ve Cyclin D1/PRAD1 aşırı ekspresyonunun paratiroid adenomlarına yol açtığı gösterilmiştir (45). Ancak bu mutasyonların gösterilmesi adenom-hiperplazi ayrımında yeterli değildir. Adenom ile hiperplaziyi ayrımının en iyi yolu dört bezin tümünün ameliyat sırasında kıyaslanarak incelenmesidir (40).

Mikroskopik incelemede çoğunlukla esas hücre, ender olarak da oksifil hücre egemenliği görülür. Adenomlarda tek bir odakta yoğunlaşan esas hücre egemenliğindeki lezyonun kenarında sıkışmış normal paratiroid dokusu bulunmaktadır. Hiperplazide ise berrak hücrelerin diffüz proliferasyonu vardır.

PHPT, %80 sporadik formda görülür. Herediter PHPT %85 MEN-I %15 MEN-IIA ve çok nadir olarak MEN-IIB ile birlikte dir. Paratiroid hiperplazisinde tüm paratiroid bezlerinde hiperplazi mevcuttur. Herediter PHPT'de paratiroid hiperplazisi %80-90 oranında görüldüğü gösterilmiştir (46,47).

Paratiroid karsinomu ve selim adenom ayrımı da oldukça güçtür. Kesin karsinom tanısı mikroskopide kapsül veya vasküler invazyonun gösterilmesi ile konur (48).

Tiyazidler Ca^{++} atılımını azalttıkları için ılımlı PHPT hastalarında aşikar hiperkalsemiye neden olabilir (49). Sürekli lityum alımı paratiroid bezinde kalıcı bir bozukluğa neden olabilmektedir. Paratiroid bezin hacmi artar. Ca^{++} 'a PTH yanıtı

azalır ve üriner Ca^{++} atılımını azalır. Lityuma bağlı hiperkalsemi ilacın kesilmesi ile düzelebilmektedir (50).

2.4.2. Klinik Bulgular

PHPT klinik bulguları 5 grupta toplanabilir. Bunlar; iskelet sistemi, üriner sistem, gastrointestinal sistem, sinir sistemi, psikiyatrik bulgulardır. Ülkemizde en sık böbrek taşları ve kemik hasarı ile hastalığın başlangıcından uzun bir süre sonra tanı konulur (51). Yüksek sosyoekonomik düzeyi olan toplumlarda, PHPT tanısı konulan hastaların büyük bir bölümü asemptomatiktir. Hafif hiperkalsemi genellikle asemptomatik iken, 14 mg/dl üzerinde Ca^{++} seviyeleri yaşamı tehdit edebilmektedir.

En belirgin semptom ise yorgunluktur. Kas güçsüzlüğü, istahsızlık, bulantı, poliüri ve polidipsi gibi yakınmalar görülebilir.

Sıklıkla susuzluk ve sık idrara çıkma şikayetleri gelişir. PHPT'li hastaların %40'ında hiperkalsiüri görülür ve böbrek taşı patogenezi oluşturur. P atılımı da arttığından üriner alkaloz oluşmaktadır. Bu iki faktör taş oluşumu için uygun bir ortam hazırlar. Ca^{++} taşı olan hastaların %7 sinde ise PHPT saptanmıştır (52). PHPT'ye bağlı böbrek taşının tedavisi ise zordur. Başarılı cerrahi girişim ile böbrek taşları genellikle geriler. Bu nedenle böbrek taşı varlığı paratiroidektomi endikasyonu olarak kabul edilmiştir (50).

PHPT'de kemik dokunun bozulması oldukça sıktır. Önceki yıllarda kemik lezyonu saptanma oranı %50 iken son yıllarda %10'un altına kadar inmiştir. %5-15 hastada kemik ağrıları veya patolojik kırıklar görülebilmektedir. Bu nedenle kemik dansite ölçümünün önemli bir yeri vardır. Primer hiperparatiroidili hastaların yaklaşık %60'ında kemik hastalıkları ve proksimal miyopati görülmektedir (53).

PHPT'ye ilişkili hipertansiyonun patogenezi net değildir. Çoğu olguda hipertansiyonun esansiyel mi, yoksa PHPT kaynaklı mı olduğu bilinmemektedir. Artmış PTH düzeyi ile birlikte normal Ca^{++} seviyesi, hipertansiyon için yüksek risk teşkil etmektedir (54). Paratiroidektomiden sonra hastalarda hipertansiyonda düzelme ya da gerileme görülmüştür. PTH değerinin yüksekliğinin PHPT'li yaşlı

hastalarda hipertansiyon ve kalp krizi riski ile ilişkili olduğu bazı yayınlarda ortaya konmuştur (55,56).

Safra taşı ve akut pankreatit sıklığı artmıştır (31). Hastaların %10'unda ise peptik ülser saptanır. Hiperkalseminin mide asit salgısını uyardığı tahmin edilmektedir (57).

Hiperparatiroidide hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar giden çeşitli bulgular ortaya çıkabilmektedir. Tedavi sonrası psikiyatrik bulgular kısa sürede düzelir (58,59).

2.4.3. Laboratuvar Bulguları

PHPT tanısında en değerli tanı kriteri serum Ca^{++} ve PTH ölçümleridir. Serum Ca^{++} düzeyinin 10,4 mg/dl'nin üzerinde bulunması her zaman hiperparatiroidi şüphesi uyandırmalıdır.

Serum PTH düzeyi hiperkalsemili hastalarda mutlaka çalışılmalıdır. İntakt PTH düzeyi belirlenir. PTH yüksekliği saptanırsa sarkoidoz veya kanser taraması gereksizdir (52).

PHPT için tipik biyokimyasal bulgular; yüksek serum PTH ve Ca^{++} , düşük P'tir. Alkalenfosfataz (ALP) ise %25 hastada yüksek bulunur. ALP yüksek ise "aç kemik sendromu" riski fazladır. Serum Ca^{++} düzeyinin normal olduğu PHPT olgularına ise 'normokalsemik hiperparatiroidi' denir.

Erken dönemde serum Ca^{++} <11,5 mg/dl iken, idrar Ca^{++} 'u düşük veya normal olabilir. Serum Ca^{++} >12 mg/dl olduğunda filtre olan Ca^{++} renal tubuler reabsorbsiyondan fazla olduğundan, hiperkalsiüri görülür. Kalsiüri böbrek hasarını gösteren bir parametredir. Ca^{++} alımı kısıtlanmamış bir kadında 250 mg/gün, erkekte 300 mg/gün veya 4 mg/kg/gün'den fazla kalsiüri olması hiperkalsiüri olarak değerlendirilmektedir (60).

PHPT ayırıcı tanısında paratiroid dışı hiperkalsemi nedenleri, kemik demineralizasyonunu, nefrolitiazis ve hipofosfatemiyi göz önünde bulundurulmalıdır (59).

Hiperparatiroidi tanısı biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi ile konulur. Görüntüleme tanı için değil lokalizasyon amaçlı kullanılır. Cerrahi planlanmıyorsa görüntüleme yapmak tartışmalıdır.

Tablo 1. Primer Hiperparatiroidide Laboratuvar Değişiklikleri

Ca ⁺⁺	↑
PTH	↑
Klor	↑
Fosfat	↓
Klor/fosfat oranı	↑ (>33)
Magnezyum	↓ veya ↔
Ürik asit	↑
ALP	↑ (kemik hastalığı varlığında)
pH	Hafif metabolik asidoz
Ca ⁺⁺ /kreatinin oranı	>0.02
1,25 (OH) vitamin D	↔ veya ↓
24 saat idrar Ca ⁺⁺	↑ veya ↔

2.5. Primer Hiperparatiroidi Tedavisi

2.5.1. Medikal Tedavi

PHPT'nin asıl tedavisi cerrahidir. Komorbid hastalıktan dolayı cerrahi kontrendikasyonu olan hastalarda ve bazı durumlarda hastalar medikal tedavi ile takip edilebilmektedirler. Asemptomatik PHPT'li hastalarda ise cerrahi kriterleri yeterli olmayan hastalar konservatif olarak tedavi edilmektedirler. Bu hastalarda çeşitli medikal tedavi seçenekleri ile normokalsemi sağlanabilir.

Asemptomatik PHPT'li hastaların medikal izlem kriterleri;

1. Serum Ca⁺⁺ düzeyleri orta düzeyde artmış olanlar
2. Önceden hayatı tehdit eden hiperkalsemi epizodu geçirmemiş olanlar

3. Böbrek patolojisi olmayanlar (kreatinin/Cl> %70 ve nefrokalsinozis veya nefrolitiazis olmayanlar)
4. Kemik yoğunluğu normal olanlar (lombervertebra, önkol ve kalçada T-skoru> -2,5)

Non-operatif izlenen hastaların dehidrate kalmamaları, uzun süreli immobilizasyondanve diüretiklerden kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır. Diyetle Ca⁺⁺ kısıtlamasına gerek yoktur.

İntravenöz bisfonatlar hiperkalseminin acil tedavisinde etkilidirler. Oral alendronat ile bir yıllık tedavinin, kemik mineral dansitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (61).

Kalsimimetikler ise paratiroid bezinin Ca⁺⁺ algılama mekanizmasına etki etmektedirler.

Cerrahi dışı prosedürlerle izlenen olgularda Ca⁺⁺ düzeyi en geç 6 ayda bir görülmelidir. Lomber omurga, kalça kemiği ve radiusun distal 1/3'ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir. Tiyazid grubu diüretikler kesilmeli ve dehidratasyondan kaçınmaları gerektiği hastalara anlatılmalıdır (62).

2.5.2.Cerrahi Tedavi

PHPT'de cerrahi tedavi için kesin endikasyonlar; serum Ca⁺⁺'u, PTH düzeylerinin yüksek olması ve hastaların semptomatik olmasıdır (63). Tedavide amaç postoperatif biyokimyasal kür sağlamaktır. PTH %20-40 hastada yüksek kalabilir ancak nüks göstergesi değildir.

Asemptomatik hastalarda aşağıdaki kriterlerden en az biri varsa operasyon önerilmelidir.

1. Serum Ca⁺⁺ düzeyinin normal değerden >1 mg/dl bulunması
2. 24-saat idrar Ca⁺⁺>400 mg/d (>10 mmol/d)
3. Kreatinin klirensi<60 cc/dk

4. A. DEXA ile BMD: T-skoru <-2.5 ; lomber omurga, total kalça, femur boynu ya da distal 1/3 radius başı
B. X-ray, BT, MRG, ya da VFA'da vertebra fraktürü
5. 50 yaş altı hastalar.

Paratiroidektomide amaç biyokimyasal kür sağlamanın dışında ve girişimin düşük morbidite, sıfır mortalite, düşük rekürrens oranları ve düşük maliyet ile yapılabilmesidir. Girişimin deneyimli bir cerrah (yılda en az 20 adet bu tür ameliyat yapan) tarafından yapılması komplikasyonları azaltır (64).

İlk cerrahi öncesi sestamibi ve USG yapılması önerilir. Birbiri ile uyumlu ise minimal invaziv cerrahi yapılabilir. Sadece bir test pozitif ise intra-operatif hızlı PTH bakılmak koşulu ile şüpheli olan bölgeye minimal invaziv cerrahi yapılabilir. Eğer her iki test, farklı bölgeleri gösteriyorsa bilateral yaklaşım veya hızlı PTH ölçümü ile unilateral yaklaşım denenebilmektedir. Eğer hiçbir test pozitif değilse bilateral boyun eksplorasyonu seçilmelidir.

Tüm bezler hastalıklı ise subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ile birlikte paratiroid ototransplantasyonu uygulanır. Subtotal paratiroidektomide kalan bezde beslenme problemi olmaması üstün yönüdür. Ototransplantasyon ise nüks olgularda lokal anestezi ile kolay ulaşılabilir olması nedeniyle avantajlıdır.

Frozen çalışılması ile her zaman normal-hastalıklı bez ayrımı yapılamaz fakat rezeke edilen dokunun paratiroid olup olmadığı belirlenebilmektedir. Bu noktada deneyimli cerrahın kararı önem kazanır.

En önemli komplikasyon vokal kordlarda paralizi ve kalıcı hipoparatiroidi gelişmesidir. %1-4 sıklıkla gelişen bu komplikasyonlardan deneyimli bir cerrahi ile daha da azaltılabilir. Ameliyat tecrübeli ellerde %95 oranında başarılı olmaktadır.

Postop ilk 24-36 saatlik dönemde hastada şiddetli bir hipokalseminin gelişebileceği unutulmamalıdır. Daha önce artmış PTH etkisi ile kemiklerden kana mobilize olan Ca^{++} 'un, postop dönemde süratle kemiklere dönmesi ile ortaya çıkar. Geçici hipoparatiroidinin de hipokalsemide rolü bulunmaktadır.

Ameliyat sonrası serum Ca^{++} takibi yapılmalıdır. Ameliyattan sonra bezler baskılanabilir. $Ca^{++}<7$ mg/dl ise IV kalsiyum glukonat infüzyonu yapılmalıdır. Oral kalsitriol ve kalsiyum karbonat da uygulanır. Oral tedaviye Ca^{++} düzeyi 8,5-9,0 mg/dl'ye çıkana kadar devam edilir. Aç kemik sendromunda yaşamı tehdit eden hipokalsemi görülebilir. Bu sıradan bir geçici hipoparatiroidi olarak değerlendirilmemelidir. Hem Ca^{++} hem P kemiğe geçeceklerinden, serum P'u düşer. Genellikle birkaç gün ya da hafta devam eder. Sıklıkla, Ca^{++} infüzyonu ve yüksek miktarda D vitamini gerektirir. Normokalsemi sağlandıktan sonra, serum Ca^{++} 'una 1. hafta ve 6 ile 12. aylarda bakılır, ardından yıllık takibe alınır.

Paratiroidektomi sonrası kanamadır ve yara yeri enfeksiyonu nadir görülür.

Persistan hastalık ilk 6 ay içerisinde hiperkalsemi gelişmesi, rekürren hastalık en az 6 ay normokalsemi ardından Ca^{++} düzeyinin artmasıdır. Günümüzde gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle sıklığı azalmaktadır (65,66). Diğer nadir görülen durumlardan biri de paratiromatozistir (80).

3. AMAÇ

Çalışmada amaç primer hiperparatiroidinin kardiyak etkilerini incelemek, başarılı primer hiperparatiroidi cerrahisi sonrası kardiyak fonksiyonların Speckle Tracking Echocardiography-STE) ile değerlendirilmesi ve hastalığın başarılı tedavisinin kardiyak fonksiyonlara etkisinin araştırılması olarak belirlendi.

Paratiroidektomi sonrası standart ekokardiyografiden daha hassas bilgi veren STE ile hastalar değerlendirilerek post operatif değişimi gözlemlemek amaçlandı.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu Başkanlığının 280 karar numaralı onayı ile Mayıs 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemiz Genel Cerrahi A.D.'nda primer hiperparatiroidi tanısı ile opere olan 31 olgu incelendi. Preoperatif Speckle Tracking Echocardiography (STE) ve post operatif 6. ay STE verileri incelendi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

PHPT tanısı ile opere edilen hastalar

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

Sekonder / Tersiyer Hiperparatiroidi hastaları

6 aylık izlemde persiste hastalığı olan hastalar

Nüks hastalar

Ekojeniteleri yetersiz olan hastalar

Çalışmada PHPT tanısı ile opere edilen 31 hasta retrospektif kaydedilip prospektif takip edildi. Hastaların tamamının takiplerinde 6 aylık süre içerisinde normokalsemi sağlandı. Nüks primer hiperparatiroidi hastaları çalışmaya dahil edilmedi. 2 hasta ekojeniteleri yetersiz olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Persistans nedeniyle çalışma dışı kalan hasta olmadı.

Ameliyatlar aynı cerrahi ekip sorumluluğunda gerçekleştirildi. Intraoperatif tanı doğrulama testi olarak tüm hastalara hızlı PTH çalışıldı. Intraoperatif Parathormon Immulite – 2000 Intact PTH (DPC) sistemi ile merkez laboratuvarında çalışıldı. PTH düzeyi değerlendirmede Miami kriterleri kullandı. Posteksizyon 10. dk'daki serum PTH değerinin %50 den fazla düşmesi biyokimyasal kür prediktörü

olarak kabul edildi. Biyokimyasal kür postoperatif 1. gün normokalsemi olarak kabul edildi. Hastalara postoperatif 1. gün PTH bakıldı. Hastaların rutin izlemi postoperatif 1. hafta ve 1. ay Ca^{++} ve P değerleri ile postoperatif 6. ay Ca^{++} , P ve PTH değerleri ile yapıldı. İlk 6 ay içerisindeki hiperkalsemiler persistans, 6. aydan sonrakiler ise rekürrens olarak tanımlandı. Bu hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı ancak persistan hastalık tespit edilen hastalık olmadı. Diğer bir intraoperatif tanı doğrulama testi olarak frozen section kullanıldı. 16 hastada frozen inceleme yapıldı. Tüm hastalarda frozen sonucu tanıyı desteklerken hastaların tamamında PTH düzeyinde anlamlı düşüş görüldü.

6 aylık izlemde kür kriteri olarak normokalsemi alındı. Tek başına PTH yüksekliği anlamlı kabul edilmedi.

Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluğu, preoperatif serum Ca^{++} , PTH değerleri, intraoperatif PTH değerleri, postoperatif Ca^{++} ve izlem Ca^{++} , PTH değerleri kaydedildi. Cerrahi başarı; persistans/nüks oranları; patoloji sonuçları hasta kayıt ve otomasyon sisteminden (PROBEL) incelenerek kaydedildi.

Klinikte PHPT hastaları ameliyat endikasyonları semptomatik hastalık ve asemptomatik hastalarda ilgili dünya yönergesi esaslarına göre konulmaktadır. Preoperatif lokalizasyon çalışması olarak her hastaya rutin boyun USG ve sestamibi sintigrafisi (spect görüntüleriyle) yapılmaktadır.

Speckle Tracking Echocardiography

STE ekokardiyografi konusunda deneyimli 2 bağımsız kardiyolog tarafından yapılmıştır.

Sol ventrikül fonksiyonunun en temel parametrelerinden biri olan ejeksiyon fraksiyonu konvansiyonel yöntemlerle (Simpson, m-mode) ölçülmekte, kolay uygulanabilir ve prognostik bilgi vermektedir. Ancak konvansiyonel yöntemlerin

bazı kısıtlılıkları vardır. Görüntü kalitesinin sonuçları doğrudan etkilemesi, önyük ve ardyük bağımlılığı ve kalp hastalıklarında erken evlerde kısıtlı bilgi vermesi yeni çözüm arayışlarına neden olmuştur. Sınırlı yapısal değişikliklerin olduğu ve tedavi stratejileri ile prognoza etki edebilecek stratejilerin olduğu kalp hastalıklarında erken tanı ile olumlu sonuçlar alınabilir. Erken evre miyokardiyal hastalıklarda longitudinal fonksiyonlarda azalma meydana gelir. Radyal ve sirküferansiyal kompanzasyon ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlarda tutulur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinde longitudinal fonksiyonların değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Strain belirli bir gücün karşısında maddede oluşan şekil değişikliğinin bir ölçüsüdür. Radyal, sirküferansiyal ve longitudinal boyutlarda tanımlanır. En sık kullanılan longitudinal boyuttur. İki çeşit strain vardır ve düşük strain değerlerinde birbirinin yerine kullanılabilir:

1. Lagragnianstrain, orijinal boyuta göre
2. Doğal strain, belirli bir zamandaki boyuta göre değişikliği ifade eder ve kardiyak görüntülemeye kullanılan straindir.

İki yöntem ile hesaplanabilir. Farklı algoritmalar kullanılarak strain ve strain değerleri elde edilir:

1. Doku Doppler
2. Speckle tracking (benek takibi; STE)

Genellikle boydaki kısalma negatif strain, uzama ise pozitif strain değerleri verir. Strain aşağıdaki şekillerde ifade edilebilir:

1. Nicelik/büyükük olarak (pik sistolik strain rate, pik izovolemik relaksasyon anında strain rate, pik erken diyastolik strain rate, pik sistolik strain, end-sistolik strain, maksimum strain, post-sistolik strain)

2. Zaman olarak (relaksasyon ve kontraksiyona kadar geçen süre, pik straine kadar geçen süre)

3. Strain değişim hızı (strain rate)

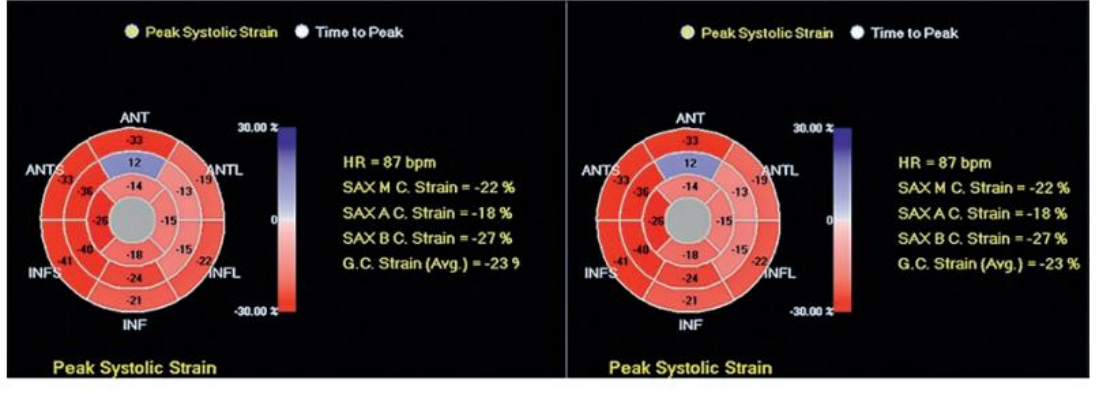
Normal strain ve strain rate aralığı tanımlanmıştır ve yaygın kullanılan yazılımlar arasında önemli fark yoktur. Strain ve strain rate eğri grafikleri şeklinde ifade edilebildiği gibi renkli haritalar şeklinde de ifade edilebilir. Klinik validasyonu altın standart yöntem olan MRI ile karşılaştırılarak yapılmıştır.

Fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri dahi belirleyebilir ve erken evre tanı imkanı sağlar. Gobar bilgi verebildiği gibi sadece örnek volüm içindeki alan ile ilgili de bilgi verebilmesi hastalıklı alanın lokalizasyonuna imkan sağlar. Ayrıca strain bölgesel EF'nin strain rate ise kontraksiyonun hızının bir belirteci olarak basıncın zamanla değişimi olan dp/dt analogudur. Deformasyonun belirlenmesine yardımcı olmakla birlikte hâlâ mükemmellikten uzak olması, kompleks algoritmalar kullanılması ve uzun süren hesaplar ve deneyimli kullanıcı gereksinimi dezavantajları olarak sayılabilir. Erken evrede tanımlamak ve uygun tedavi stratejileri kullanmak ileri evre kalp yetmezliğine gidişini yavaşlatabilir, durdurabilir ve hatta geri çevirebilir. Günümüzde amiloidoz, Friedrichataksisi, solVhipertrofisi, Fallottetralojisi, kapak hastalıkları gibi birçok durumda normal EF değerlerinde bozulmuş strain gösterilmiştir. Yine Fabry hastalığı, hipertansif kalp hastalığı, diyabet ve obezite durumlarında tedavi ile subklinik disfonksiyonlarda iyileşme olduğu strain takibi ile gösterilmiştir.

Strain ölçümü iskemik kalp hastalıklarının erken evre tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Göğüs ağrısı ile gelen hastalarda efor testi sırasında ölçülen strain bölgesel fonksiyonların kantitatif değerlendirdilmesinde prognostik bilgi vermiştir. Kısaca strain klinisyene global ve bölgesel myokardiyal fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesinde önemli bir klinik araç olmaya başlamıştır. Daha objektif ve kantitatif olması, subklinik evrede bilgi vermesi ve iskemik kalp hastalıklarında viyabilite çalışmasına kadar genişleyen bir spektrumda potansiyel kullanılabilirliği önemli avantajlarıdır.

Tüm olgulara preoperatif transtorasik ekokardiyografi, doku Doppler ve strain görüntüleme yapıldı. Tüm ekokardiyografik incelemelerde, S5 probu (2 ila 4 MHz) bulunan ticari olarak satılan bir ultrason cihazı (i.E33, Philips Medical Systems, Andover, Mass) kullanıldı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği / Avrupa Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri doğrultusunda standart 2D ve Doppler ekokardiyografi yapıldı. Hastaların klinik özelliklerine kör olan iki bağımsız ve deneyimli ekokardiyograf ekokardiyografik kayıtları yapıp değerlendirdi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson yöntemi ile ölçülmüştür (67). Mitral akım hızları, örneklem hacmini mitral kapak uçlarına yerleştirdikten sonra dalgalı akım (PW) doppler kullanılarak çalışıldı. Erken tepe (E-dalga) ve geç dolun (A-dalga) hızları ölçüldü. PW doppler örnek hacmi, doku doppler görüntüleme (TDI) hızlarını elde etmek için mitral annulus ve lateral triküspit annulusun lateral ve septal kenarlarına yerleştirildi. Sol ventrikül septal ve lateral sistolik dalga (s') velositesi ölçüldü.

Strain ölçümleri özel yazılım (MVQ, QLAB, Philips) kullanılarak yapılmıştır. Dijital video görüntüleri, 50-90 kare / sn kare hızında apikal dört, iki ve üç boşluktan ve bazal, orta ventrikül ve apikal seviyelerde parasternal kısa eksenden elde edildi. R dalgasının zirve noktası ve çevrimdışı analiz için Dijital Görüntüleme ve İletişim (DICOM) formatında saklandı. Analizde üç kalp döngüsünün ortalamaları kullanılmıştır. 3 kısa eksen görünümünün her biri için örnekleme noktaları LV bazal, orta ve apikal endokardiyum boyunca manuel olarak yerleştirildi ve apikal görüntüler için 2, 3 ve 4 odalı elde edilen görüntülerde örneklem noktası diyastol sonunda manuel olarak septal mitral anuler, lateral köşe ve apikal endokarda yerleştirildi. Yazılım endokardiyal konturu otomatik olarak takip etti. Elde edilen STE görüntüleri görsel olarak kontrol edildi ve yetersiz görsel analiz durumunda işlem tekrarlandı veya manuel olarak örneklem düzlemi düzeltildi. Her segmentin deformasyon parametrelerinin grafikleri daha sonra otomatik olarak oluşturuldu ve ortalama pik strain değerleri elde edildi. İki ventrikülün sistolik halka hızı (s'), erken (e') ve geç (a') diyastolik halka şeklindeki hızları ölçüldü. Global longitudinal strain (GLS) ve global sirkumferansiyel strain (GCS) değerleri segmental değerlerin ortalaması olarak değerlendirildi.



Şekil 4. Segmental Değerlerin Ortalaması Olarak Değerlendirilen GCS ve GLS değerleri

Tüm analizler SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, numerik değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak betimlendi. İki bağımsız ortalamanın karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. İki bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare Testi ile araştırıldı. Operasyon öncesi ve sonrası numerik verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Strain parameterleri ile diğer değişkenlerin korelasyon değerlendirmeleri için Pearson Analizi kullanıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.).

5.BULGULAR

Cinsiyet dağılımı, 5 (%17,2) hasta erkek ve 24 (%82,8) hasta kadın olarak belirlendi. İncelenen grubun yaş ortalaması $59,2\pm 15,4$ olarak hesaplandı.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Demografik Özellikler

	Toplam (n=29)
Yaş (Ortalama \pm SS)	59,2 \pm 15,4
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	5 (%17,2)
Kadın	24 (%82,8)

İntraoperatif tanı doğrulama yöntemi olarak tüm hastalarda hızlı PTH düzeyi bakıldı. 16 hastada frozen inceleme yapıldı. Tüm hastalarda frozen sonucu tanıyı desteklerken hastaların tamamında PTH düzeyinde anlamlı düşüş görüldü. Aynı zamanda tüm hastaların patoloji parafin blok sonuçları da tanıyı destekledi.

Tablo 3. Semptomatik ve Asemptomatik Hasta Grubu

	Toplam (n=29)
Semptomatik	15 (%51,7)
Asemptomatik	14 (%48,3)

Hastaların takiplerinde preoperatif Ca⁺⁺ düzeyi, postoperatif 1. gün Ca⁺⁺ düzeyi, postoperatif 1. hafta Ca⁺⁺ düzeyi ve postoperatif 6. ay Ca⁺⁺ düzeyi çalışıldı. Preoperatif Ca⁺⁺ düzeyi 11,9±0,7 mg/dl, postoperatif 1. gün Ca⁺⁺ düzeyi 9,4±0,7 mg/dl, postoperatif 1. hafta Ca⁺⁺ düzeyi 8,9±0,5 mg/dl postoperatif 6. ay Ca⁺⁺ düzeyi 9,4±0,6 mg/dl olarak hesaplandı. Hastaların Ca⁺⁺ düzeyleri tablosu Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Ca⁺⁺ Düzeyleri

	Ortalama ± Standart Sapma (n=29)
Preoperatif Ca ⁺⁺ (mg/dl)	11,9±0,7
Postoperatif 1. Gün Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9,4±0,7
Postoperatif 1. Hafta Ca ⁺⁺ (mg/dl)	8,9±0,5
Postoperatif 6. Ay Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9,4±0,6

Hastaların PTH düzeyi preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 6. ayda çalışıldı. Bunun dışında hastaların tamamında peroperatif hızlı PTH düzeyi çalışıldı. Miami kriterlerine göre tüm hastalarda biyokimyasal kür sağlandı. Preoperatif PTH düzeyi 338±173,4 pg/ml, postoperatif 1. gün PTH düzeyi 32,3±39,5 pg/ml, postoperatif 6. ay PTH düzeyi 97,2±37,9 pg/ml olarak hesaplandı. Peroperatif bakılan PTH düzeyleri ise paratiroidektomi öncesi 264,5±179,5 pg/ml iken paratiroidektomi sonrası 10. dakikada 56,2±47,4 pg/ml olarak hesaplandı. Hastaların tamamında referans alınan Miami Kriterleri'ne uygun olarak PTH düzeyinde %50'den fazla düşüş görüldü (p<0.001). Hastaların PTH düzeyleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların PTH düzeyleri

	Ortalama ± Standart Sapma (n=29)
Preoperatif PTH (pg/ml)	338±173,4
Peroperatif 1. PTH (pg/ml)	264,5±179,5
Peroperatif 2. PTH (pg/ml)	56,2±47,4
Postoperatif 1. Gün PTH (pg/ml)	32,3±39,5
Postoperatif 6. Ay PTH (pg/ml)	97,2±37,9

Hastaların hiçbirinde postoperatif ses kısıklığı, hipoparatiroidi, kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyona rastlanılmadı.

Hastaların STE verileri karşılaştırıldığında aort kökü (AK) çapı preoperatif 23,14±4,30 mm ölçülürken postoperatif 6. ayda 22,20±2,50 mm olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,349).

Sol atrium çapı preoperatif 38,72±4,72mm ölçülürken postoperatif 6. ayda 22,20±2,50mm olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,584).

İnterventriküler septum preoperatif 10,25±1,65 mm ölçülürken postoperatif 6. ayda 11,33±2,74 mm olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,107).

Sol ventrikül diyastolik çapı preoperatif 45,13±8,24 mm ölçülürken postoperatif 6. ayda 43,51±6,69 mm olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,642).

Posterior duvar boyutu preoperatif 10,08±1,92 mm ölçülürken postoperatif 6. ayda 10,00±3,04 mm olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,567).

Sol ventrikül sistolik çapı preoperatif $27,88 \pm 7,08$ mm ölçülürken postoperatif 6. ayda $25,01 \pm 6,09$ mm olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,498$).

Sol ventrikülend-diyastolik volüm preoperatif $80,92 \pm 31,92$ ml ölçülürken postoperatif 6. ayda $86,97 \pm 38,03$ ml olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,212$).

Sol ventrikülend-sistolik volüm preoperatif $34,57 \pm 14,61$ ml ölçülürken postoperatif 6. ayda $35,36 \pm 15,90$ ml olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,446$).

Ejeksiyon fraksiyonu preoperatif $56,43 \pm 8,04$ ölçülürken postoperatif 6. ayda $60,00 \pm 6,94$ olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,414$).

E velositesi preoperatif $81,44 \pm 13,12$ cm/s ölçülürken postoperatif 6. ayda $89,21 \pm 20,38$ cm/s olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,763$).

A velositesi miyokard hızı preoperatif $101,17 \pm 46,71$ cm/s ölçülürken postoperatif 6. ayda $92,00 \pm 21,07$ cm/s olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,936$).

Deselerasyon zamanı preoperatif $247,33 \pm 64,26$ ms ölçülürken postoperatif 6. ayda $214,25 \pm 73,15$ ms olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,679$).

Lateral S' preoperatif $10,79 \pm 5,05$ cm/s ölçülürken postoperatif 6. ayda $10,22 \pm 3,06$ cm/s olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,848$).

Lateral E' preoperatif $9,92\pm 3,45$ cm/s ölçülürken postoperatif 6. ayda $9,94\pm 2,47$ cm/s olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,433$).

Lateral A' preoperatif $9,89\pm 2,61$ cm/s ölçülürken postoperatif 6. ayda $11,53\pm 3,00$ cm/s olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,204$).

Septal S' preoperatif $7,90\pm 1,32$ cm/s ölçülürken postoperatif 6. ayda $7,98\pm 1,32$ cm/s olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,217$).

Septal E' preoperatif $8,75\pm 2,50$ cm/s ölçülürken postoperatif 6. ayda $9,46\pm 2,61$ cm/s olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,958$).

Septal A' preoperatif $9,89\pm 2,61$ cm/s ölçülürken postoperatif 6. ayda $10,24\pm 2,32$ cm/s olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,781$).

GCS parametresine bakıldığında preoperatif $\%20,35\pm 6,13$ ölçülürken postoperatif 6. ayda $\%19,44\pm 4,49$ olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,338$). GLS parametresine bakıldığında ise preoperatif $\%18,53\pm 3,06$ ölçülürken postoperatif 6. ayda $\%20,25\pm 3,89$ olarak ölçüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak hesaplandı ($p=0,004$).

Hastaların STE verileri Tablo 5'te verilmiştir.

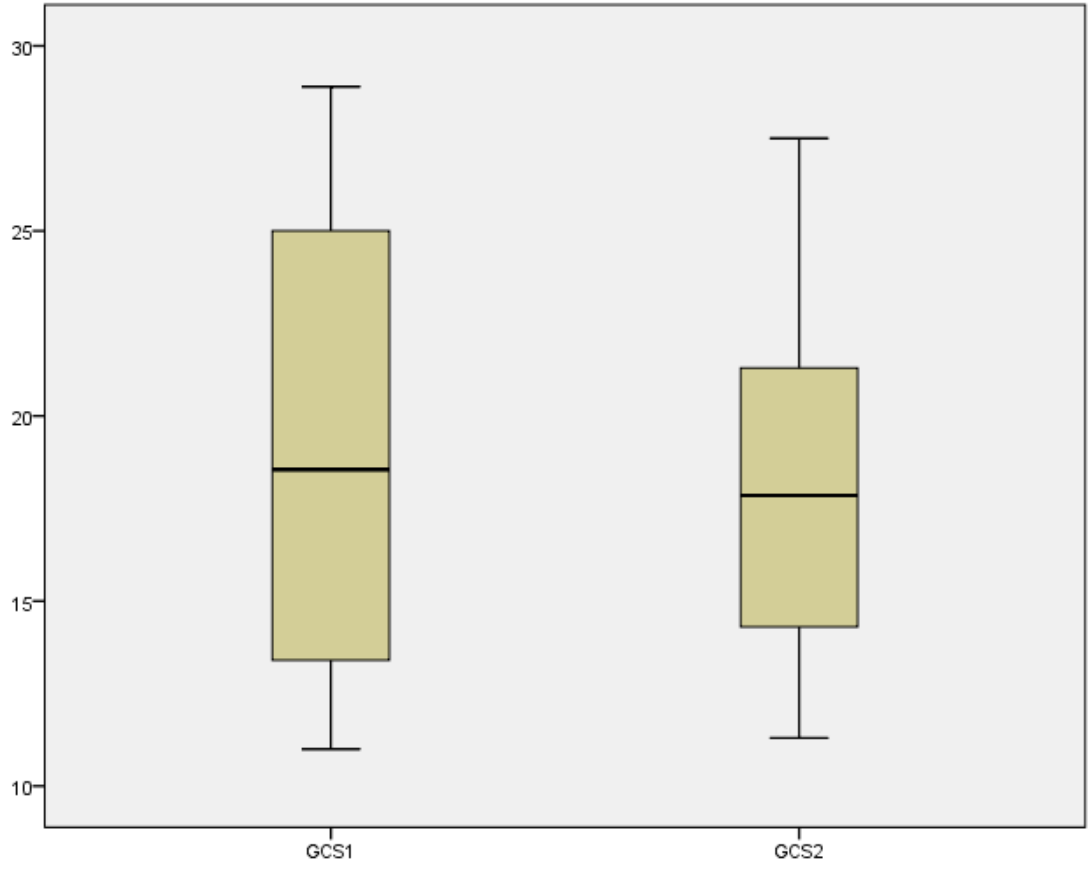
Tablo 6. STE Verileri

	Preoperatif (n=29)	Postoperatif 6. Ay (n=29)	p
AK (mm)	23,14±4,30	22,20±2,50	0,349
LA (mm)	38,72±4,72	35,30±4,55	0,584
IVS (mm)	10,25±1,65	11,33±2,74	0,107
LVD (mm)	45,13±8,24	43,51±6,69	0,642
PW (mm)	10,08±1,92	10,00±3,04	0,567
LVS (mm)	27,88±7,08	25,01±6,09	0,498
LVEDV (ml)	80,92±31,92	86,97±38,03	0,212
LVESV (ml)	34,57±14,61	35,36±15,90	0,446
EF (%)	56,43±8,04	60,00±6,94	0,414
E (cm/s)	81,44±13,12	89,21±20,38	0,763
A (cm/s)	101,17±46,71	92,00±21,07	0,936
DT (ms)	247,33±64,26	214,25±73,15	0,679
Lateral S' (cm/s)	10,79±5,05	10,22±3,06	0,848
Lateral E' (cm/s)	9,92±3,45	9,94±2,47	0,433
Lateral A' (cm/s)	13,04±3,01	11,53±3,00	0,204
Septal S' (cm/s)	7,90±1,32	7,98±1,32	0,217
Septal E' (cm/s)	8,75±2,50	9,46±2,61	0,958
Septal A' (cm/s)	9,89±2,61	10,24±2,32	0,781
GCS (%)	20,35±6,13	19,44±4,49	0,338
GLS (%)	18,53±3,06	20,25±3,89	0,004

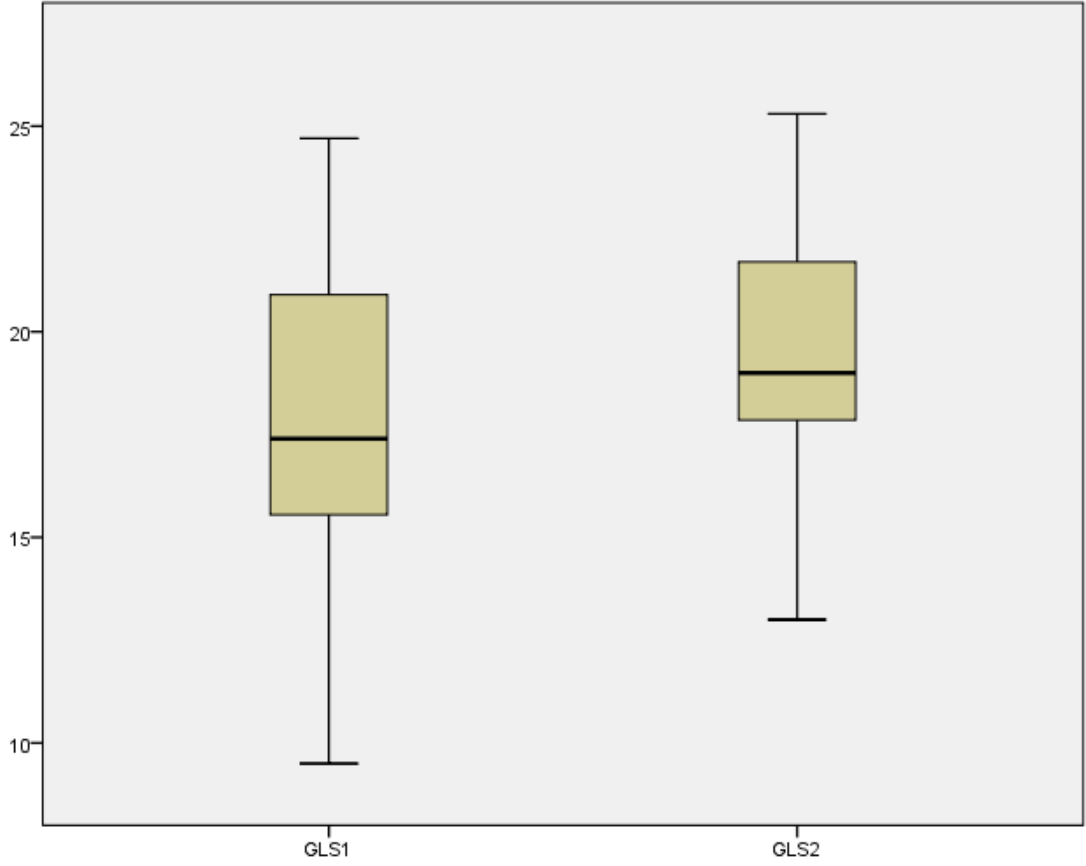
Tabloda bulunan kısaltmalar:

AK: Aort Kökü, LA: Left Atrium (Sol Atrium), IVS: İnter ventriküler Septum, LVD: Left Ventricular Diastolic diameter (Sol Ventrikül Diyastolik Çap), PW: Posterior Wall (Posterior Duvar), LVS: Left Ventricular Systolic diameter (Sol Ventrikül Sistolik Çap), LVEDV: Left Ventricular End Diastolic Volume (Sol Ventrikül End-Diyastolik Volüm), LVESV: Left Ventricular End-Systolic Volume (Sol Ventrikül End-Sistolik Volüm), EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, E': Early Diastolic Myocardial Velocity (Erken Diyastolik Miyokard Hızı), A': Late Diastolic Myocardial Velocity (Geç Diyastolik Miyokard Hızı), S': Diastolic Myocardial Velocity, DT: Deceleration Time (Deselerasyon Zamanı), GLS: Global Longitudinal Strain, GCS: Global Circumferential Strain

Şekil 5. GCS Dağılımı (GCS1: Preoperatif GCS, GCS2: Postoperatif 6. Ay GCS)



Şekil 6. GLS dağılımı (GLS1: Preoperatif GLS, GLS2: Postoperatif 6. Ay GLS)



GLS değişimi ile preoperatif Ca^{++} ve PTH düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. GLS değişimi ile preoperatif Ca^{++} ilişkisi karşılaştırıldığında $r=0,256$ $p=0,198$ hesaplandı. GLS değişimi ile preoperatif PTH ilişkisi karşılaştırıldığında ise $r=-0,96$ $p=0,689$ hesaplanarak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

6.TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi, paratiroid bezlerden otonom olarak gereğinden fazla parathormon salgılanması sonucunda gelişen bir hastalıktır. PHPT endokrin hastalıklar içerisinde en sık 3. hastalıktır. Ayaktan hastane başvurularında hiperkalseminin en sık nedenidir (68). Primer hiperparatiroidide değişik sistem ve organları ilgilendiren çeşitli bulgular ortaya çıkabilir. Böbrek taşları, osteoporoz ve kabızlık, yorgunluk ve halsizlik gibi yaygın hiperkalsemi semptomları klasik komplikasyonlardır (69-71). Son yıllarda PHPT komplikasyonlarında Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'dan başlayarak değişiklikler olmuştur (72). Otomatik kan analizörlerinin icadı ve yaygın kullanımı ile günümüzde çoğunluğu asemptomatik olan birçok hastaya diğer amaçlarla yapılan rutin kan testleri aracılığıyla tanı koyulabilmektedir.

Hastalık tüm yaşlarda görülebilir. Ancak postmenopozal kadınlarda ve 6. dekatta sık rastlanılmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha fazla görülmektedir. Çalışmamızda medyan yaş grubu literatür ile uyumlu olarak 59.2'dir. 5 (%17,2) erkek hastaya karşılık 24 (%82,8) kadın hasta sayısı ile K/E oranı 4,8'dir.

Primer hiperparatiroididen şüphelenildiğinde ya da hiperkalsemi belirlendiğinde, biyokimyasal doğrulama gereklidir. Hiperkalseminin ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Yatan hastalarda maligniteler en yaygın hiperkalsemi nedeni iken ayaktan hastalarda en yaygın neden ise primer hiperparatiroididir (73). PHPT tanısı için sekonder HPT nedenleri dışlanmalıdır. Hiperkalsemiye eşlik eden uygunsuz PTH yüksekliği ile tanı doğrulanır (74).

Sekonder ya da tersiyer hiperparatiroidide kardiyak etkilenmede ek hastalıklarında büyük rolü vardır. Kronik böbrek hasarının etkisiyle üremik komplikasyonlar ile birlikte hiperkalsemi komplikasyonları görülebilir (75). Çalışmada takibinde persistans gelişen hastalar homojenizasyon amaçlı çalışma dışı bırakılması planlanmıştır. Hastaların takiplerinde persistan hiperparatiroidizm saptanan hasta olmadı. Bunun nedeni olarak operasyonun aynı deneyimli cerrahi ekip sorumluluğunda yapılması ve literatürde de fikir birliği bulunan preoperatif lokalizasyon çalışmalarının uygulanması gösterilebilir (64, 76,77).

Hastaların post operatif 1. gün ve 1. haftada alınan serum Ca⁺⁺ değerlerinde normokalseminin sağlandığı görülmüş olup uzun dönem takiplerinde normokalsemi ile birlikte hasta şikayetlerinin geçtiği görülmüştür. İncelemeye dahil edilen 29 hastada %100 cerrahi başarı sağlanmıştır. Tüm hastalarda intraoperatif tanı doğrulama yöntemlerine gidilmiş olsa da sestamibi ve ultrasonun uyumlu olduğu hasta grubunda intraoperatif tanı doğrulama testleri zorunlu değildir (78).

Her ne kadar hastalar asemptomatik dönemde keşfedilerek komplikasyonlar azaltılsa da semptomatik hasta grubunda ölüm oranı yüksek bulunmuştur. Literatürde bunun nedeni kardiyovasküler komplikasyonlar olarak değerlendirilmiştir (9,10). Semptomatik hastalar hem paratiroidektomi öncesi hem de sonrasında artmış kardiyak ölüm riskine sahiptir (11-13).

PHPT'nin hipertansiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki bozukluklar, kardiyak aritmi ve vasküler duvardaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (15-22). Artmış kardiyovasküler ilişkiye bağlı mortaliteye rağmen bu konuda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır (23,24). 4461 hastanın incelendiği bir çalışmada cerrahi tedavi uygulanmış hasta grubunda kardiyak ve tüm nedenler incelendiğinde erkeklerde 1,71, kadınlarda 1,85 kat artmış risk bulunmuştur (10). Bir çalışmada ise biyokimyasal kür sağlanan hastalarda ameliyattan 1 yıldan fazla süre sonra dahi miyokard enfarktüsü riskinin arttığı belirtilmiştir (25). Bir başka çalışmada hastalarda biyokimyasal kür sağlanmış olmasına rağmen yaş ve cinsiyetten bağımsız kardiyovasküler mortalitede artış

saptanmıştır. Üstelik ameliyattan birkaç yıl sonra ortaya çıkmıştır (93). Diğer yandan başka bir çalışmada postoperatif ölüm riskinin 60lı yaşlarda arttığı iddia edilmiştir. Ancak takiplerde mortalitede artış gözlemlendi (96). Ca^{++} düzeyindeki yükselme mortalitenin bağımsız belirleyicisidir.

Geçtiğimiz yıllarda ameliyat yılı artmış mortalite riskinin önemli bir belirleyicisiydi (94,95). 1970 yıllarında ameliyat edilen hastalarda ölüm riskinin normalleşmesi ameliyattan 10-15 yıl sonra meydana gelmekteydi. Oysa 1980 yıllarında yapılan ameliyatlardan sonra 5 yılda ölüm riski normale dönmekteydi (93,94). Bu durumun sebebinin daha hafif hastalık ve cerrahi tedavinin başarısı olduğu düşünülmektedir. Daha sonraki yıllarda da süren düşük Ca^{++} seviyesi ve rutin taramada kolaylıkların bu sonuçta etkili olduğu düşünülmüştür (94).

Sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir göstergesidir (98,99). Araştırmalar parathormonun kardiyomiyositleri etkileyebileceğini göstermiştir (100). Parathormon ilişkili peptidin kalpte bir parakrin ya da otokrin mediyatör gibi davrandığı gösterilmiştir (101). Parathormon ilişkili peptid sıçan kalbi üzerine perfüze edildiğinde hem kronotropik hem inotropik şekilde etki eder (102). Konjestif kalp yetmezliğinde sistemik parathormon ilişkili peptid düzeyi artar (103). İşlevsel olarak atriyal natriüretik peptid ya da beyin natriüretik peptid gibi iyi bilinen vazoaaktif peptidlere benzediği görülmektedir (104,105).

Parathormon, parathormon / parathormon ilişkili peptid reseptörlerine bağlanarak kardiyomiyositlere etki eder. Hücre içi Ca^{++} seviyelerinde bir artışa neden olur (88). Artmış Ca^{++} seviyeleri protein kinaz C'yi aktive eder. Bu kaskadın aktivasyonu hipertrofik süreçleri başlatır (104). Parathormonun protein sentezini uyardığı ve hipertrofik miyokard hücrelerinde sıklıkla artan konsantrasyonlarda bulunan sitozolik kreatinin kinazı indüklediği hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

Parathormon PTH / PTHrP reseptörüne bağlanarak yüksek konsantrasyonlarda pacemaker hücrelerinde kronotropik etki yapar (104,107-109). Kronotropik etkinin Ca⁺⁺ bağımlı ya da bağımsız olduğu yönünde görüşler vardır. Ancak kardiyomiyositlerde in vitro inotropik etki göstermemektedir (108,109).

Kardiyak ve vasküler kalsifikasyon hasarlanmanın bir diğer basamağını oluşturmaktadır. Valvüler karsifikasyon prevalansında artma gözlenmiştir. Stefanelli ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada %63 hastada aort kapağında, %49 hastada ise mitral kapakta kalsifikasyon saptanmıştır (89). Yapılan başka bir çalışmada miyokardda bulunan parlak ekojeniteler değerlendirildi. Magnetik rezonans görüntüleme ile yalnızca 1 hastada kalsifikasyon tespit edildi (112). Bir başka çalışmada primer hiperparatiroidi hastalarında kontrol grubuna kıyasla 4 kat artmış oranda miyokardiyal kalsifikasyon tespit edildi (113).

PHPT'de sistolik parametrelerin etkilenmediği düşünülse de bazı çalışmalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun belirgin düştüğü ve kardiyak outputun azaldığını belirtilmiştir (80-82). Bununla birlikte, diğer bazı çalışmalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ventrikül ejeksiyon hızında veya sol ventrikül ejeksiyon süresinde herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir (83-85). Çelişkili sonuçların muhtemelen küçük çalışma gruplarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ameliyat öncesi biyokimyasal profillerin çalışma sonuçlarına etki etmediği gözlenmiştir. Çalışmamızda ejeksiyon fraksiyonu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,414).

Ventriküler diyastolik dolum iki fazda meydana gelir. E, erken diyastolik dolumu ifade ederken A ise atrium kasılması ile meydana gelen geç diyastolik dolumu ifade etmektedir. Primer hiperparatiroidi hastalarında diyastolik fonksiyonlarda sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal kalsifikasyon ve hastalıkla ilişkili olarak artmış hipertansiyon prevalansına bağlı olarak diyastolik dolum bozukluğunda artış beklenir (86). Yapılan bazı çalışmalarda postoperatif diyastolik fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır (87, 89). Çalışmada erken diyastolik dolum ve geç diyastolik dolum parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Deselerasyon zamanına baktığımızda literatürde farklı sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte bazı çalışmalarda deselerasyon zamanında operasyon sonrası fark gözlenmemiştir (90-92). Pulmoner venöz akım deselerasyon zamanını etkileyebilir ve E/A oranında yalancı negatifliğe sebep olabilir. Çalışmalarda diyastolik fonksiyonlar incelenirken pulmoner venöz akım incelenmediği için diyastolik fonksiyonlarla ilgili sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Çalışmamızda deselerasyon zamanında bir miktar azalma gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

STE parametrelerinden baktığımızda GCS'de preoperatif ve postoperatif sonuçlar karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı sonuç bulunmadı. Ancak GLS parametresi preoperatif ve postoperatif dönemde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Kepez ve ark. tarafından çalışmamız ile benzer dizaynda yapılan bir çalışmada 22 hastanın preoperatif ve postoperatif STE verileri incelenmiştir (7). Bu çalışmada preoperatif GLS $20,3\pm 2,9$ hesaplanırken postoperatif $21,7\pm 2,4$ hesaplanmıştır. GLS'de artış görülse de istatistiksel olarak anlamlı hesaplanmamıştır ($p=0,106$). Bunun sebebinin örneklem büyüklüğü ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Preoperatif ve postoperatif anlamlı fark saptanan GLS değişiminin preoperatif Ca^{++} ve parathormon düzeyi ile ilişkisi karşılaştırıldı. GLS değişimi ile preoperatif biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Literatürde primer hiperparatiroidi ile ilgili kardiyak patolojiler hiperkalsemi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak yakın zamanlı yayınlanan bir başka çalışmada normokalsemik primer hiperparatiroidi hastaları ile hiperkalsemik primer hiperparatiroidi hastaları karşılaştırılmıştır. Cerrahi tedavi sonrası her iki grupta da kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşme gösterilmiştir (11). Bu da PTH'un hiperkalsemiden bağımsız direkt kardiyak risk faktörlerinde artışa sebep olabileceğini göstermektedir. Ancak konuyla ilgili kısıtlı çalışma olduğundan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ekokardiyografi ile başarılı cerrahi sonrası kardiyak etkileri araştıran çalışmalar literatürde görölmektedir. Ancak nispeten yeni bir tetkik sayılabilecek STE ile analiz yapılan çalışma sayısı azdır. Mevcut alışmalar ise örnekleme büyüklüğü açısından yetersiz kalmaktadır. Standart ekokardiyografi kullanılan çalışmalardan Almqvist ve ark. 25 hasta ile Pepe ve ark. 12 hasta ile Persson ve ark. ise 26 hasta ile preoperatif ve postoperatif ekokardiyografi ile hastaları değerlendirmişlerdir (81, 110, 111). Ancak bu çalışmalar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu odaklı olup STE parametrelerine bakılmamıştır.

Literatürde sol ventrikül fonksiyonlarını STE ile inceleyen ve preoperatif dönem ile postoperatif dönemi karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (7).

STE'nin en büyük avantajlarından biri ejeksiyon fraksiyonu bozulmadan önce miyokard fonksiyon bozukluklarını göstermesidir. Primer hiperparatiroidide geri döndürülebilir kardiyak komplikasyonların tespiti, düzeyi ve tedavisini araştırmak için geniş serilere ve uzun hasta takibine ihtiyaç vardır. Geniş hasta serilerinde çalışma bulunmadığından konuyla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ

Primer hiperparatroidisi olan hastalarda preoperatif dönemde GLS azalmış olmakla birlikte başarılı cerrahi tedavi sonrası 6. ayda anlamlı düzelme sağlanmıştır. GLS kalp yetmezliğinde GCS'den önce bozulur. Sol ventrikül fonksiyonları ile GLS arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için daha büyük hasta popülasyonlu ileri dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sebeple hastalığın doğal seyrinde GCS'de bozulma meydana gelip gelmeyeceğini görmek için uzun süreli izlenmiş hasta gruplarında çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun dışında hiperkalsemiye maruziyet süresi, normokalsemik hasta grubunda izole PTH yüksekliğinin kardiyak etkisi, tedavi sonrası düzelmenin başlama zamanı ve ne kadar süre devam ettiği soruları mevcut literatür bilgisi ile cevaplanamamaktadır.

8.ÖZET

Giriş: Hiperparatiroidi ayaktan başvurularda en sık hiperkalsemi sebebidir. Kronik süreçte kardiyak aritmi, hipertrofi ve yetmezlik dahil olmak üzere birçok kardiyak komplikasyonla seyretmektedir. Bu etkilerin cerrahi tedavi sonrası seyri hakkında yapılan çalışmalar kısıtlı ve yetersizdir.

Amaç: Amaç başarılı cerrahi sonrası kardiyak etkilenmedeki düzelmeyi gözlenmesi olarak belirlendi. Fonksiyonlar STE ile değerlendirilerek erken bozulmalar konusunda bilgi edinilmesi amaçlandı.

Metod: PHPT nedeniyle opere edilen hastalarda preoperatif ve postoperatif 6. ay STE verileri karşılaştırıldı. Nüks vakalar ve ekojeniteleri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: 31 hasta arasından 2 hasta ekojeniteleri yetersiz olması sebebi ile çalışma dışı bırakıldı. GLS (Global Longitudinal Strain) değerinde postoperatif istatistiksel anlamlı düzelmeye görüldü. Diğer parametlerde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: STE standart ekokardiyografi dışında sol ventrikül fonksiyonlarında bozulmayı daha erken saptayabilmektedir. Kardiyak hasarın başarılı cerrahi sonrası geri döndürülebildiği düşünülmektedir. Mevcut literatür bilgisi yetersiz olup uzun izlem süreli geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hiperparatiroidi, Paratiroidektomi, Speckle Tracking Echocardiography, STE

9. SUMMARY

Introduction: Hyperparathyroidism is the most common reason of hypercalcaemia among non-hospitalised patients. Chronic hypercalcaemia might result in cardiac arrhythmia, hypertrophy and even failure. Researches on those complications after surgical treatment are limited and insufficient.

Aim: The aim of the study is to monitor the repairment of cardiac failure after a successful surgery.

Methods: The Speckle Tracking Echocardiography (STE) data of pre-operative period and postoperative 6th month are compared among the patients who are diagnosed with PHPT. Recurrent cases and the cases with insufficient echogenicity were excluded from the study.

Results: 2 of 31 patients were excluded from the study due to insufficient echogenicity. A statistically significant improvement on GLS (Global Longitudinal Strain) value was noticed. The other parameters didn't improve significantly.

Conclusion: STE can detect left ventricle dysfunctions much earlier than regular echocardiography. Cardiac injury can be repaired after a successful surgery. The recent literature is insufficient and researches with long period and wide case series are required.

Key words: Hyperparathyroidism, parathyroidectomy, Speckle Tracking Echocardiography, STE

10.KAYNAKLAR

1. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J ClinEndocrinolMetab*. 2008Sep;93(9):3462-70.
2. Silverberg SJ, Blezikian JP. Clinical Presentation of Primary hyperparathyroidism in the United States. IN: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (Eds). *The Parathyroids Basic and Clinical Concepts*, 2nd Ed. Academic Press, Orlando, ABD, 2001. pp: 349-360.
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone MinerRes*2006; 21:171.
4. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Reviews*. IN: *Endocrine&MetabolicDisorders*. 2000; 1:237–245.
5. Mc Grav Hill Manual Endocrine Surgery, 2010, Section II, Parathyroid, Chapter 8 126- 139.
6. Best CAE, Krishnan R, Malvankar-Mehta MS, MacNeil SD. Echocardiogram changes following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. ;96(43): e7255.
7. Kepez A, Yasar M, Sunbul M, et al. Evaluation of left ventricular functions in patients with primary hyperparathyroidism: is there any effect of parathyroidectomy? *Wien KlinWochenschr*. 2017 May;129(9-10):329-336. doi: 10.1007/s00508-017-1186-y. Epub 2017 Mar 17.
8. Pepe J, Cipriani C, Curione M, et al. Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring. *Eur J Endocrinol*. 2018 Aug;179(2):117-124.
9. Hedback G, et al. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990; 14:829–36.
10. Hedback G, Ode'n A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism an update. *Eur J ClinInvest* 1998; 28:277–8.
11. Lundgren E, Lind L, Palmer M et al. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followedup for 25 years. *Surgery* 2001; 130:978–85.
12. Sivula A, Ronni-Sivula H. Natural history of treated primary hyperparathyroidism. *SurgClin North Am* 1987; 67:329–41.

13. Palme´r M, Adami HO, Bergstrom R et al. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* 1987; 102:1–7.
14. Ude´n P, Tibblin S. Mortality in patients surgically treated for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *AnnChirGynaecol* 1990; 79:123–8.
15. Lafferty F. Primary hyperparathyroidism. Changing clinical spectrum, prevalence of hypertension and discriminant analysis of laboratory tests. *ArchInternMed* 1986; 141:1761.
16. Kovacs L, Goth MI, Szabolcs I et al. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and the relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:543–7.
17. Rayner HC, Hoskind DJ. Hyperparathyroidism associated with severe hypercalcemia and myocardial calcification despite minimal bone disease. *BrMed J* 1986; 293:1277–8.
18. Stefanelli T, Wikman-Coffelt J, Wu ST et al. Calcium-dependent fluorescence transients during ventricular fibrillation. *AmHeart J* 1990; 120:590–7.
19. Nuzzo V, Tauchmanova L, Fonderico F et al. Increased intima media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:453–9.
20. Bukoski RD, Ishibashi K, Bian K. Vascularactions of the calcium regulating hormones. *Semin Nephrol* 1995; 15:536–49.
21. Isales CM, Sumpio B, Bollag RJ et al. Functional parathyroid hormone receptors are present in an umbilical vein endothelial cellline. *Am J PhysiolEndocrinolMetab* 2000; 279:654–62.
22. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K et al. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Hypertens* 2000; 13:759–64.
23. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302:189–93.
24. Christensson T, Hellstro´m K, Wengle B et al. Prevalence of hypercalcemia in a health screening in Stockholm. *ActaMed Scand* 1976; 200:131.

25. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG et al. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003;27:216–22.
26. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros (Rh. Unicornis, L). *TranZoolSocLon* 1862; 4: 31-58
27. Michie W, Duncan T, Hodges DW, et al. Mechanism Of Hypocalcemia After Thyrotoxicosis, *TheLancet* 1971, 13: 508-513
28. Halsted WS, Evans HM. The Parathyroid Glandules, Their Blood Supply And Their Preservation On Operation Upon The Thyroid Gland, *Ann. Of Surg.* 1907, 46(4): 489-506
29. Hackett DA, Kauffman GL. Historical perspective of parathyroid disease. *OtolaryngolClinnort Am.*2000; 37: 689-700
30. Coakley AJ, et al. ^{99m}Tc Sestamibi a New Agent for ParathyroidI maging. *NuclMedCommun*, 1989
31. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark. Jon A.van Heerden, David R. Farley. Thyroidand Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands, 1999, 1694-1710
32. Özarmağan S, Tezelman S. “Paratiroid hastalıkları”, G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. sayfa: 467-480, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002.
33. Gilmour JR. Grossanatomy of the parathyroid glands. *J PatholBacteriol.* 1938; 46: 13349.
34. Flament JB, Del attre JF, Pluot M. Arterial blood supply to the parathyroid glands: Implications for thyroid surgery. *AnatClin.* 1982; 3:279
35. Ronald A. De Lellis. “Tumors of TheParathyroid Gland”. Armed Forces Instute of Pathology Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series, Fascicle 6, Maryland, 1993, pp: 114,95-98.
36. Rosai J. Parathyroid Glands. Rosaiand Ackerman’s Surgical Patholojy. Nineth Edition. Mosby Company. China. 2004 595-608
37. Faik SA. Metabolic Complications of thyroid surgery: Hypocalcemia and hypoparathyroidism; hypocalcitonemia, and hypothyroidism and hyperthyroidism. in: Faik SA, ed. Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclearmedicine, and radiotherapy, 2nd ed. New York: Lippincott – Raven Publishers. 1997: 717-738.
38. G. Altaca, D. Onat: Temel cerrahi. “Tiroidektomi Komplikasyonları”, Ed: Sayek İskender, Üçüncü baskı, 2004. Güneş kitabevi 2004. Bölüm.s.172.1621-1631

39. Lewin E, Garfia B, Almaden Y, et al Auto regulation in the parathyroid glands by PTH-PTHrP receptor ligands in normal and uremic rats. *KidneyInt.* 2003; 64:63-70.
40. Guyton C, Hall JE. Endokrin sistem. (Çeviri: Çavuşoğlu H.). *Tıbbi Fizyoloji.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 9.baskı; 1996. s.979-92.
41. Walgenbach S, Hommel G, Junginger T. Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: 10 year prospective follow-up study. *World J Surg* 2000;24(5):564-570.
42. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism, *AmericanRoentgen Ray Society AJR* 2007;188:1706–15. 59
43. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends in End. Metab* 2003;14(3):417-22.
44. Van Heerden JA, Farley DR. Parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, eds. *Principles of Surgery*, 7th ed. New York, St Louis: McGraw-Hill Companies.1999; 1694-1713.
45. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J InternMed.* 2005; 257: 6-17.
46. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone MinerRes.* 2002;17.18–23.
47. Blezikian JP, Silverberg SJ. Physiology of the parathyroid glands and pathophysiology of primary hyperparathyroidism. IN: Schwartz AE (Ed), *Endocrine Surgery*, MarcelDekkerInc, New York, 2004, pp:213-230
48. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo ClinProc.* 2002; 77:87-91
49. Christensson, T, Hellström, K, Wengle, B. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Prevalence in patients receiving thiazides as detected in a healthscreen. *ArchInternMed* 1977; 137:1138.
50. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Uysal AR, editör. *Primer Hiperparatiroidizm ve Hiperkalsemi, Seconder Hiperparatiroidizm.* Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005.s.295-302
51. Bayraktar M. Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi? *Yeni Tıp Dergisi* 17, 2000 (1):sayfa 6-7,
52. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. İç: Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D, editör. *Metabolik Kemik Hastalıkları.* Ankara: GüneşTıp Kitabevleri; 2009.s.281-345.

53. Jha S, Jayaraman M, Jha A, Jha R, Modi KD, Kelwadee JV. Primary Hyperparathyroidism: A changing scenario in India. *Indian J EndocrinolMetab* 2016; 20: 80-3.
54. Chen G, Xue Y, Zhang Q, et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless? *J ClinEndocrinolMetab*. 2015; 100:2420–2424.
55. Mateus-Hamdan L, Beauchet O, Bouvard B, Legrand E, Fantino B, Annweiler C. High parathyroid hormone, but not low vitamin D concentrations, expose elderly in patients to hypertension. *GeriatrGerontolInt*. 2013; 13:783–791.
56. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *CircHeart Fail*. 2014;7: 732–739.
57. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S. 2. Medikal-cerrahi endokrinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı. 5-7 Nisan 2002, sayfa: 47-68, Abant, 5-7 Nisan 2002.
58. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case–control study. *Ann. Surg*. 1995; 222 (3): 402-12.
59. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S. Neuropsychiatric manifestation in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *IndianJournal of MedicalSci*. 55 (12): 677-86 2001
60. Cansu GB, Akalın A. Primer hiperparatiroidizm. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2008; 30(1):56-70.)
61. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J ClinEndocrinolMetab*. 2004; 89:3319-3325.
62. Blezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation and management. *CurrOpinEndocrinolDiabetes* 2004; 11: 345-352
63. Usman A, Konan A, Sayek İ. Paratiroid Hastalıkları IN: Sayek İ. (Ed), *Temel Cerrahi*, 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2004, pp: 1631-48,
64. Çelik SC. In patients having primary hyperparathyroidism whose were negative for adenoma by conventional imaging methods (ultrasound-sestamibi scintigraphy) for the detection of adenomas; correlation between mri, 4d-ct and operative findings (Uzmanlık Tezi. İzmir Katip Çelebi University; 2017)

65. Yeh MW, Wiseman JE, Chu SD, Ituarte PHG, Liu I-LA, Young KL et al (2011) Population-level predictors of persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 150(6):1113–1119
66. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, Schneider EB, Dackiw APB, Zeiger MA (2012) Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg* 36(1):55–60,
67. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7: 79–108.
68. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *OtolaryngolClin North Am* 2010; 43: 417-32
69. McGeown MG. Effect of parathyroidectomy on the incidence of renal calculi. *Lancet* 1961; 18:586–7.
70. Solomon BL, Schaf M, Smallridge RC. Psychological symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* 1994; 96:101.
71. Heath DA. Primary hyperparathyroidism. Clinical presentation and factors influencing clinical management. *EndocrinolMetabClinNorthAm* 1989; 18:631.
72. Heath H. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: evolution with changes in medical practice and technology. *J Bone MinerRes* 1991; 6:63.
73. Pellitteri PK. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *OtolaryngolClin North Am* 2010; 43: 389-97
74. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer* 2014; 120: 3602-16
75. Uludağ M. Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease: Diagnosis, pharmacological and surgical treatment. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*-2016;4: 251-255.
76. Neychev VK, Ghanem M, Blackwood SL, et al. Parathyroid surgery can be safely performed in a community hospital by experienced parathyroid surgeons: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2016 Mar;27: 72-6.doi: 10.1016/j.ijssu.2015.11.026. Epub 2015 Nov 19. PubMed PMID: 26607852.
77. Rodriguez JS, Tezelman S, Siperstein AE Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *ArchSurg* 1994;129:870-875
78. Hacıyanlı M, Genc H, Damburacı N, Oruk G, Tutuncuoğlu P, Erdogan N. Minimally invasive focused parathyroidectomy without using intraoperative

- parathyroid hormone monitoring or gamma probe. *J Postgrad Med.* 2009 Oct-Dec;55(4):242-6. PubMed PMID: 20083868.
79. Hacıyanlı, M., Oruk, G., Ucarsoy, A., Gur, O., & Genc, H. Multiglandular Parathyroid Carcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Endocrine Practice*, 17(4), e79–e83.
 80. Aksoy-Altınboga A, Akder Sari A, Rezanko T, Hacıyanlı M, Orgen Calli A. Parathyromatosis: critical diagnosis regarding surgery and pathologic evaluation. *Korean J Pathol.* 2012 Apr;46(2):197-200.
 81. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L et al. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132:1126–32.
 82. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J et al. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism – effects of parathyroidectomy. *Surgery* 2000; 128:895–902.
 83. Nappi S, Saha H, Virtanen V et al. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Cardiology* 2000; 93:229–33.
 84. Ohara N, Hiramatsu K, Shigematsu S et al. Effect of parathyroid hormone on left ventricular diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism. *MinerElectrolyteMetab* 1995; 21:63–6.
 85. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J et al. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism – effects of parathyroidectomy. *Surgery* 2000; 128:895–902.
 86. Dluhy RG. Uncommon forms of secondary hypertension in older patients. *Am J Hypertens* 1998; 11:52–6.
 87. Schluter K-D. PTH and PTHrP: similar structures but different functions. *News Physiol Sci* 1999; 14:243–9.
 88. Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB et al. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1993;269: J1998–H2006.
 89. Stefenelli T, Mayr H, Bergler-Klein J et al. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med* 1993; 95:197–202.
 90. Barletta G, De Feo ML, Del Bene R et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients

- with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1815–21.
91. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J et al. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism – effects of parathyroidectomy. *Surgery* 2000; 128:895–902.
 92. Piovesan A, Molineri N, Casasso F et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999; 50:321–8.
 93. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R. et al. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* 1987; 102:1–7.
 94. Hedback G, Oden A, Tisell LE. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991; 15:399–407.
 95. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG et al. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003; 27:216–22.
 96. Ude'n P, Tibblin S. Mortality in patients surgically treated for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Ann Chir Gynaecol* 1990; 79:123–8.
 97. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998; 2:115–22.
 98. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989; 110:101.
 99. Ghali JK, Liao Y, Simmons B et al. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:831–6.
 100. Schluter KD, Piper HM. Review. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res* 1998; 37:34–41.
 101. Schluter K-D. PTH and PTHrP: similar structures but different functions. *News Physiol Sci* 1999; 14:243–9.
 102. Nickols GA, Nana AD, Nickols MA et al. Hypotension and cardiac stimulation due to the parathyroid hormone-related protein, humoral hypercalcemia of malignancy factor. *Endocrinology* 1989; 125:834–41.

103. Ogino K, Ogura K, Kinugasa Y et al. Parathyroid hormone-related protein is produced in the myocardium and increased in patients with congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4722–7.
104. Schluter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem J* 1995; 310:439–44.
105. Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992;263:H1739–46.
106. Saks VA, Belikova YO, Kuznetsov AV et al. Phosphocreatine pathway for energy transport: ADP diffusion and cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1991; 261:30–8.
107. Shimoyama M, Ogino K, Furuse Y et al. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38:491–9.
108. Hara M, Liu YM, Zhen L et al. Positive chronotropic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide are associated with increases in the current, $I(f)$, and the slope of the pacemaker potential. *Circulation* 1997;18; 96:3704–9.
109. Wang R, Wu L, Karpinski E et al. The changes in contractile status of single vascular smooth muscle cells and ventricular cells induced by bPTH(1-34). *Life Sci* 1993; 52:793–801.
110. Pepe J, Curione M, Morelli S, et al. Parathyroidectomy eliminates arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:255–61.
111. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, et al. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2011; 74:174–80.
112. Stefanelli T, Abela C, Frank H et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for followup. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:106–12.
113. Symons C, Fortune F, Greenbaum RA et al. Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism – an association. *Br Heart J* 1985; 54:539–42.



11.EKLER

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Karar Formu
(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR)

Sayın Prof. Dr. Mehmet HACIYANLI

Karar No: 280
Tarih : 03.10.2018

KARAR

Primer Hiperparatiroidi Hastalarında Başarılı Paratiroid Cerrahisinin Myokardiyal Strain Üzerine Etkisi adlı araştırma başvuru dosyanız kurumumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın yapılacağı yerin idari sorumlu biriminden izin alınması koşu ile çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Orhan GOKALP

Başkan

Doç. Dr. Serdar BAYATA
Başkan Yardımcısı

(T. Katılmadı)
Prof. Dr. Yasemin TOKEM
Üye

(T. Katılmadı)
Prof. Dr. Belde Kasap DEMİR
Üye

Doç. Dr. Özgür TOSUN
Üye

Doç. Dr. Ash BAYSAL
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY
Üye

Dr. Mehmet ERTAN
Üye

Uzm. Dr. Doğu Barış KILIÇCIOĞLU
Raportör Üye

KARSI OY : _____

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ UNIVERSITY
Non-Interventional Clinical Studies
Institutionel Review Board

To : Mehmet HACIYANLI, MD
From : Assoc. Prof. Orhan GÖKALP, MD, Chair
Date : 03.10.2018
IRB # : 280

Study Title : TheEffect of Successful Parathyroid Surgery on Myocardial Strain in Primary Hyperparathyroidism.

At its board meeting **03.10.2018** your submission for the above referenced research study has received review and approval from İzmir Kâtip Celebi Non-Interventional Clinical Studies Institutional Review Board.

Assoc. Prof. Orhan GÖKALP

Chair


İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR / TÜRKİYE
Tel: 0 232 245 04 38 - 0 232 244 44 44 / 1234
Fax: 0 232 245 04 38
E-posta: ikcetik2@gmail.com

PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARINDA BAŞARILI PARATİROİD CERRAHİSİNİN MİYOKARDİYAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 21 BENZERLİK ENDEKSİ	% 21 İNTERNET KAYNAKLARI	% 3 YAYINLAR	% 7 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	---------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 8
2	old.tkd.org.tr İnternet Kaynağı	% 4
3	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	% 2
4	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
5	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	www.forumfokurtu.com İnternet Kaynağı	% 1
7	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	% 1
8	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

