TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MEDİKAL TEDAVİ İLE İZLENEN VE OPERE OLAN PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevgi ÇOLAK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Rıfat EMRAL

ANKARA

2015

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Sevgi Çolak	**Sınav tarihi:** 22 /01 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Rıfat Emral	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Medikal Tedavi İle İzlenen ve Opere Olan Primer Hiperparatiroidi Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi			
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☑ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☑ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Ali Rıza UYSAL
Jüri Başkanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof.Dr.Rıfat EMRAL
Jüri Üyesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof.Dr.Selçuk DAĞDELEN
Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladığım günden beri bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak mesleki gelişimimde büyük pay sahibi olan bütün hocalarımla birlikte, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kenan Ateş'e ve tez çalışmam sırasında gösterdiği sabır, özveri ve bilimsel desteği için değerli hocam ve tez danışmanı Prof. Dr. Rıfat Emral'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince, tez konumun kardiyovasküler sistemle olan yakın ilişkisi açısından gerek teorik gerek pratik her türlü desteği sağlayan Doç. Dr. Cansın Tulunay Kaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezin bütçe desteğini sağlayan Ankara Tıplılar Vakfı'na teşekkürlerimi sunarım.

Tüm asistanlık hayatım süresince birlikte çalıştığım, deneyimlerini her an her saat sıkılmadan benimle paylaşan değerli uzmanlarıma, bu yolda beraber yürüdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma, ekip olarak çalıştığımız tüm hemşire ve personelimize ve tabii ki tez çalışmam esnasında bana çok yardımı olan Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nın sevgili hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden sevgisini, desteğini esirgemeyen ve ben mutlu olduğumda mutlu olan biricik annem ve babama, manevi desteğini hep arkamda hissettiğim babaanneme, hayata gülerek bakmamı sağlayan canım ablama ve "diğer yarım" eşim Mustafa Çolak'a hep yanımda oldukları için teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Onay Sayfası	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve kısaltmalar dizini	v
Şekiller dizini	vi
Tablolar dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Primer hiperparatiroidi	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patofizyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve patogenez	5
2.1.4. Semptom ve bulgular	5
2.1.5. Tanı ve ayırıcı tanı	8
2.1.6. Primer hiperparatiroidi tedavisi	10
2.2. Primer hiperparatiroidi ve kardiyovasküler sistem	13
2.2.1. Primer hiperparatirodi ve mortalite	14
2.2.2. Primer hiperparatirodinin ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisi	14
2.2.3. Endotel disfonksiyonu ölçüm tekniklerinden akım aracılı dilatasyon	15
2.2.4. Primer hiperparatiroidide karotis intima media kalınlığı ölçümü	16
2.2.5. Primer hiperparatirodide D vitamini eksikliği ve endotel disfonksiyonu üzerine etkileri	17
2.2.6.Kardiyovasküler riskin biyokimyasal belirteçleri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hastaların özellikleri	19
3.2. Akım aracılı dilatasyon ve karotis intima media kalınlığı ölçüm tekniği	20

3.3. Laboratuar incelemeleri 21
3.4. İstatistiksel analiz 22
3.5. Araştırmanın etik yönü 22
4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇLAR 39
ÖZET 41
KAYNAKÇA 43

SİMGELER ve KISALTMALAR

1,25-OH_2D:	1,25 dihidroksi vitamin D
25OHD:	25 hidroksi vitamin D
Alb:	Albumin
ASKH:	Aterosklerotik kalp hastalığı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
Ca:	Kalsiyum
CASR:	Kalsiyum duyarlı reseptör
dCa:	Düzeltilmiş kalsiyum
DM:	Diyabetes melitus
FHH:	Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi
FMD:	Akım aracılı dilatasyon
HL:	Hiperlipidemi
Hs-CRP:	Yüksek sensitiviteli CRP
HT:	Hipertansiyon
İL-6:	İnterlökin-6
İL-8:	İnterlökin-8
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
KİMK:	Karotis intima media kalınlığı
KMD:	Kemik mineral dansitometrisi
MEN-1:	Multipl endokrin neoplazi-1
MEN-2a:	Multipl endokrin neoplazi-2a
NO:	Nitrik oksit
P:	Fosfor
PTH:	Parathormon
PHPT:	Primer hiperparatiroidi
sCD40L:	Çözünebilir CD40 ligandı
VKİ:	Vücut kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Primer hiperparatiroidi patofizyolojisi 4

Şekil-2: Osteitis fibroza sistikanın falankslar, klavikula ve kafa kemiklerindeki radyolojik görünümü 6

Şekil-3: Primer hiperparatiroidi prezentesyonunda yıllar içinde yaşanan değişim 8

Şekil-4: PHPT'de kardiyovasküler hastalık riskini arttıran mekanizmalar 13

Şekil-5: Sağlıklı endotelde akım aracılı dilatasyonun mekanizması 16

Şekil-6: CRP, inflamasyon ve endotel aktivasyonu 18

Şekil-7: Gruplara göre FMD sonuçlarının karşılaştırması 25

Şekil-8: Tüm PHPT hastaları ve kontrol grubunun FMD sonuçlarının karşılaştırması 26

Şekil-9: FMD-PTH korelasyon eğrisi 26

Şekil-10: FMD-dCa korelasyon eğrisi 27

Şekil-11: 25OHD replasmanı öncesi ve sonrasında FMD sonuçlarının karşılaştırılması 28

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1: Hiperkalseminin klinik özellikleri 6

Tablo-2: Sekonder hiperparatiroidi nedenleri 9

Tablo-3: Tipik laboratuar bulguları ile primer hiperparatiroidinin ayırıcı tanısı 10

Tablo-4: Farklı görüntüleme yöntemlerinin preoperatif paratiroid lokalizasyonu için tanısal özellikleri 13

Tablo-5: Grupların karakteristik özellikleri 23

Tablo-6: Hastaların rutin laboratuar tetkikleri 24

Tablo-7: Gruplar arasında FMD, KİMK ölçümü, sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması 28

1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid bezlerinden otonom olarak aşırı parathormon (PTH) salgılanması sonucunda gelişen hastalık tablosudur. Günümüzde PHPT hastalarının sıklıkla asemptomatik dönemde yakalanıyor olması hastalığın tedavisinde semptomatik ve asemptomatik vakalarda farklı yaklaşımlar gelişmesine neden olmuştur. Küratif tedavi yöntemi cerrahi olmakla birlikte asemptomatik, osteoporozu ve nefrolitiazisi olmayan bireylerin cerrahi eksizyon yapılmaksızın takip edilmesi de mümkündür [1].

Son yıllarda PHPT ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda semptomatik PHPT hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin artmış olduğu gösterilmekle beraber asemptomatik hastalardaki kardiyovasküler risk halen kesinlik kazanmamıştır [2]. PHPT hastalarında aynı zamanda D vitamini eksikliğinin de normal populasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Normal populasyonda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler riskleri arttırdığı bilinmekte ancak PHPT hastalarında eşlik eden D vitamini eksikliğinin bu grupta kardiyovasküler riskleri nasıl etkilediği bilinmemektedir [3].

Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon,aterosklerozun etyopatogenezinde rol alan faktörlerdir [4]. Bir endotel disfonksiyonu ölçüm tekniği olan akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümleri günümüzde subklinik aterosklerozun önemli göstergeleri olarak görülmektedir. Literatürde PHPT hastalarında kardiyovasküler riskleri ve subklinik aterosklerozu değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. D vitamini replasmanının bu risklere olan etkisi ile ilgili ise herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada PHPT hastalarında FMD ve KİMK ölçümleri ile beraber, kardiyovasküler riskin biyokimyasal belirteçlerinden serum çözünebilir CD40 ligandı (sCD40L), interlökin-8 (İL-8) ve yüksek sensitiviteli CRP (hs-CRP) ölçümlerinin kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Aynı zamanda D vitamini

replasmanının medikal tedavi ile izlenen grupta bu ölçümlere etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi (PHPT) bir veya daha fazla paratiroid bezinden fazla miktarda parathormon (PTH) salgılanması sonucu oluşan bir kalsiyum metabolizması bozukluğudur. PHPT'de yüksek serum PTH düzeyi kemik yıkımını, renal kalsiyum geri emilimini, fosfor atılımını ve kalsitiriol (1,25 dihidroksi vitamin D) üretimini arttırır. PTH'nın bu etkileri hiperkalsemi, hipofosfatemi, kortikal kemik kaybı ve kronik hiperkalseminin çeşitli klinik sekellerine neden olur.

Kemikteki osteitis fibroza sistika bulgusu ilk olarak 1891 yılında Von Recklinghausen tarafından tarif edilmiştir. Ancak bu kemik bulgusu ile paratiroid neoplazmları arasındaki etyolojik ilişki, Mandl'ın 1925 yılında kemik hastalığı olan genç bir erkeğin paratiroid adenomunu çıkartmasını takiben iyileştiğinin gözlemlenmesi ile mümkün olmuştur [5].

2.1.1. Epidemiyoloji

1970'lerde biyokimya tetkiklerinin rutin olarak yapılmasıyla birlikte PHPT'nin klinik spektrumunda dramatik bir değişim olmuş ve asemptomatik olan vakalar da yakalanmaya başlanmıştır. Günümüzde prevelansı 1-4/1000 kişi, kadın-erkek oranı 3:1 olarak bildirilmektedir. Her yaşta görülebilmekle beraber çoğu vaka 45 yaşın üzerindedir. Tanı kriteri olarak aşikar hiperkalseminin benimsenmesinin gerçek PHPT insidansını gizlediğini düşünenler de vardır. Rutin mamografi için başvuran İsveç'li kadınlarda yapılan bir tarama sonucunda, 2/3'ü normokalsemik olmak üzere, kadınların %2,1'inde PHPT saptanmıştır [6]. Normokalsemik seyreden primer hiperparatiroidi vakalarının çoğu izlemde hiperkalsemik olabilmekte ve semptomatik hale gelebilmektedir [7].

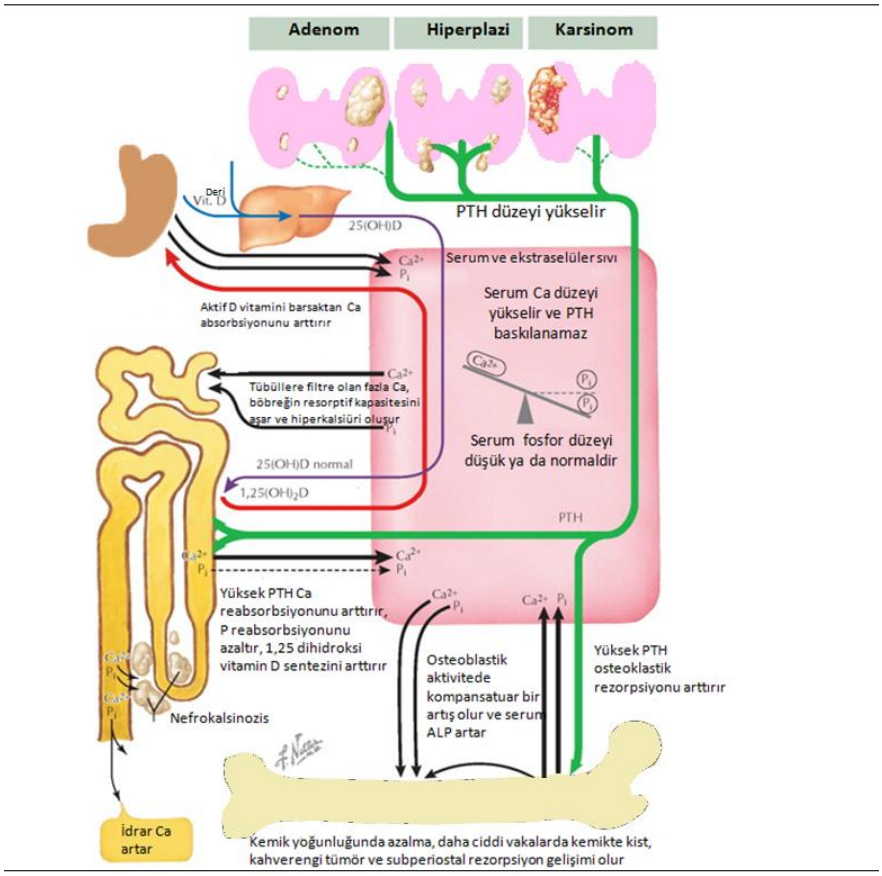
2.1.2. Patofizyoloji

Serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu normal şartlarda sıkıca düzenlenmiş bir kalsiyum-PTH düzenleyici sistemi sayesinde dar bir aralıkta tutulur. PTH sekresyonu, kalsiyum-duyarlı reseptörler (CASR) tarafından algılanan serum iyonize kalsiyum düzeyinde küçük bir düşüşle stimule olur ve serum kalsiyum konsantrasyonu normal aralığa çekilir [8]. PTH, serum kalsiyum konsantrasyonunu 3 farklı mekanizmayla yükseltir. Bunlar:

- Osteoblastlardan interlökin-6 (İL-6) gibi osteoklast stimule eden faktörlerin salgılanmasını sağlayarak kemik yıkımını arttırmak,
- 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesini arttırarak 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25-OH_2D) üretimini ve böylece intestinal kalsiyum emilimini arttırmak,
- Distal tübülde kalsiyumungeri emiliminiuyararak üriner kalsiyum atılımını azaltmaktır [9].

PHPT patofizyolojisi şematik olarak Şekil-1'de özetlenmiştir.

Şekil-1: Primer hiperparatiroidi patofizyolojisi *(Netter Collection of Medical Illustrations'dan esinlenilerek modifiye edilmiştir)*



2.1.3. Etiyoloji ve patogenez

Paratiroid adenomları DNA mutasyonu sonucu diğer hücrelerden daha hızlı büyüme avantajı kazanmış klonal paratiroid hücrelerinden gelişir. Kromozomal defekt çoğunlukla tümör süpresör gen delesyonu şeklindedir. Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromunda 11q delesyonu sonucu MENİN geni etkilenir [10].Proto-onkogen aktivasyonuna bağlı gelişen paratiroid adenomlarına örnek ise kromozom 11'in resiprokal translokasyonu sonucu PRAD1 proto-onkogeninin aktivasyonudur [11].Multipl endokrin neoplazi tip 2a (MEN-2a)'da ise hiperparatiroididen RET proto-onkogen aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır [12].Bir diğer kalıtsal PHPT olan hiperparatiroidi-çene tümörü sendromundabir gen ekspresyonu düzenleyici protein olan parafibromin geninde (HRPT2 ya da CDC73) mutasyon söz konusudur [13].

PHPT'lerin %85'inde sporadik adenom, %10'unda hiperplazi, %4'ünde multipl adenom, %1'inde ise paratiroid karsinomu olduğu bildirilmiştir. Adenomlar çoğunlukla normal paratiroid dokusundan fibröz bir kapsülle ayrılmış olan dizi şeklinde damar çevrelerinde yoğunlaşmış büyük nukleuslu hücre topluluklarından oluşur. Birden çok nukleusu olan hücreler de sıktır ve çoğunda proliferasyonun bir göstergesi olan mitotik figürler görülür.Paratiroid karsinomu oldukça nadir görülür ve boyunda çevre yumuşak dokulara ya da tiroid bezine yapışık nispeten büyük bir kitle olarak ortaya çıkar. Karsinom tanısı, çevre yumuşak dokulara, damar yapılarına, perinöral boşluklara invazyon ve metastaz gerektirir [14].

2.1.4. Semptom ve bulgular

PHPT'nin en sık prezentasyonu rutin biyokimyasal tarama esnasında saptanan asemptomatik hiperkalsemidir. Semptomatik vakalardaki klasik semptomlar ise artmış PTH ve hiperkalsemiye bağlıdır. Hiperkalsemiye bağlı olarak hastalarda poliüri, polidipsi, bulantı-kusma, konstipasyon, kas güçsüzlüğü, kemik ağrıları ve konfüzyon gibi semptomlar görülebilir [15]. Hiperkalseminin klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

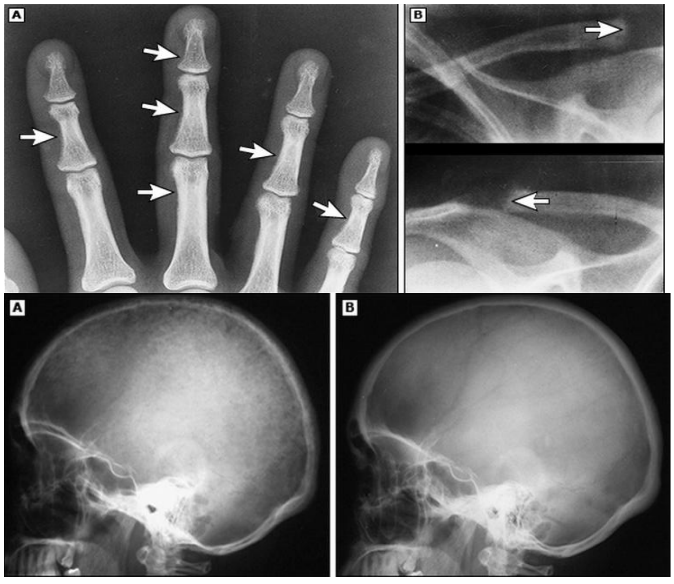
Tablo-1: Hiperkalseminin klinik özellikleri[15]

Renal	Gastrointestinal	Kas-iskelet	Nörolojik	Kardiyovasküler
Poliüri-polidipsi	Anoreksi	Kas güçsüzlüğü	Odaklanamama	QT kısalması
Nefrolitiazis	Bulantı-kusma	Kemik ağrısı	Yorgunluk	Bradikardi
Nefrokalsinozis	Konstipasyon	Osteopeni	Konfüzyon	Hipertansiyon
Renal yetmezlik	Peptik ülser	Osteoporoz	Stupor, koma	
Nefrojenik diyabetes insipitus	Pankreatit			

- **Primer hiperparatiroidinin kemik üzerine etkisi**

Osteitis fibroza sistika klinik olarak kemik ağrısı; radyolojik olarak ise orta falanksların radyal yüzünde subperiostal kemik rezorpsiyonu, distal klavikulanın sivrileşmesi, kafa grafisindeserpilmiş tuz-biber görünümü, kemik kistleri ve uzun kemiklerde patolojik olarak saptanan kahverengi tümörler ile karakterizedir (Şekil-2).

Şekil-2: Osteitis fibroza sistikanın falankslar, klavikula ve kafa kemiklerindeki radyolojik görünümü



PHPT'de kemik mineral yoğunluğu kortikal bölgelerde daha belirgin olmak üzere azalır. Kemik histomorfometrik ölçümlerinde kortikal kemiğin inceldiği trabeküler

kemiğin ise korunduğu saptanmıştır [16]. Bu nedenle kırıklar daha çok kortikal kemik bölgelerinde görülür. Hem semptomatik hem de asemptomatik PHPT hastalarında vertebra, distal ön kol ve kosta kırıklarında anlamlı, kalça kırığı riskinde ise anlamlı olmayan bir artış olduğu bildirilmiştir [17].

- **Primer hiperparatiroidinin üriner sistem üzerine etkisi**

PHPT nefrolitiazis, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, kronik renal yetmezlik ve idrar konsantrasyon kapasitesinde azalmaya neden olur. Nefrolitiazis PHPT'li hastalarda %15-20 oranında görülürken; nefrolitiazis vakalarının %5'inde PHPT mevcuttur [18]. Nefrolitiazisi olan normokalsemik hastalarda, hiperkalsemi intermitant olabileceğinden, PHPT'den şüphelenilmesi gerekir. Nefrolitiazisi olan ve olmayan PHPT vakalarında idrar kalsiyum-kreatinin oranı farklı bulunmamıştır [19]. Bu üriner taş oluşumuna neden olan faktörlerin kompleks olmasından kaynaklanabilir.

- **Asemptomatik primer hiperparatirodi**

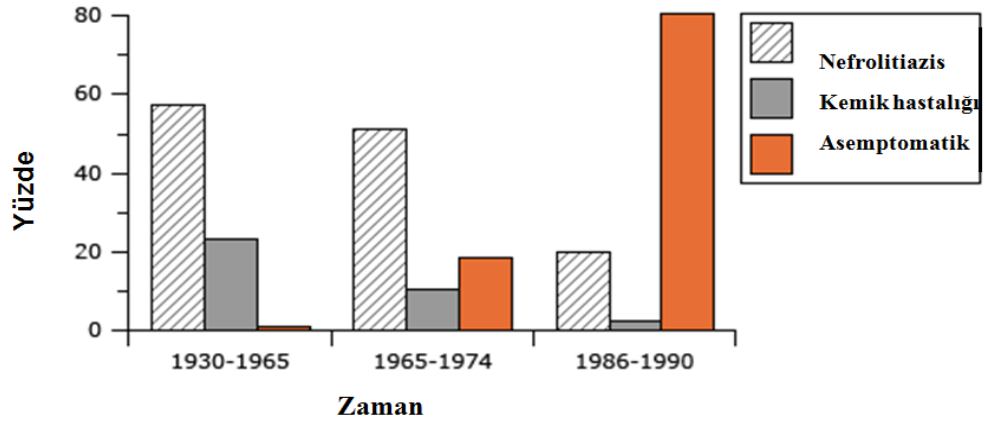
Asemptomatik primer hiperparatiroidi; hastanın yüksek serum kalsiyum düzeyi ve yüksek ya da yüksek-normal PTH düzeyi ile beraber PHPT'nin klasik semptomlarına sahip olmama durumudur. Biyokimya testlerinin tarama amaçlı kullanılmaya başlanması ile birlikte PHPT hastalarının büyük çoğunluğu tesadüfen saptanmaya başlanmıştır. Şekil-3'te 1930-1990 yılları arasında PHPT hastalarının klinik özelliklerindeki değişim vurgulanmıştır [20-22].

Rastlantısal olarak saptanan ve PHPT'nin osteoporoz, nefrolitiazis gibi klasik semptomları bulunmayan bu hasta grubu ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde yorgunluk, kas güçsüzlüğü, hafif depresyon, hafif kognitif ve nöromuskuler disfonksiyon gibi semptomların eşlik edebildiği saptanmıştır. Bu hastalarda paratiroidektomi ile bu gibi semptomların ve hayat kalitesinin düzeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [23].

PHPT'li hastalarda kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle mortalitenin artmış olduğu bilinmekle beraber asemptomatik PHPT hastalarında bunun klinik önemi ve cerrahi

tedavi ile risklerin azalıp azalmadığı literatürde netleşmemiş konulardan birisidir. Cerrahi tedavi yapılmadan takip edilen asemptomatik PHPT hastalarının bir kısmında hastalık zamanla progresif hale gelerek klasik semptomlar oluşabilir, bu nedenle bu hasta grubu düzenli olarak izlenmelidir [24].

Şekil-3: Primer hiperparatiroidi prezentesyonunda yıllar içinde yaşanan değişim [20-22]



2.1.5. Tanı ve ayırıcı tanı

Serum kalsiyum düzeyinin yüksekliği, çoğunlukla PHPT şüphesi uyandıran ilk laboratuar bulgusudur. Bu durumda tekrarlayan ölçümlerle serum kalsiyum yüksekliği doğrulanmalı ve hiperkalsemiye neden olabilecek bütün diğer nedenler gözden geçirilmelidir. İmmünoradyometrik yöntem ile hem amino hem de karboksi terminalleri için antikor kullanılarak yapılan intakt PTH ölçümü, günümüzde sıklıkla uygulanan güvenilir bir ölçüm yöntemidir [25]. PHPT'de yüksek serum kalsiyum düzeyleri ile beraber yüksek ya da yüksek normal PTH düzeyleri beklenir. PTH PHPT dışında malignite, D vitamini düşüklüğü, renal yetmezlik ve ilaç kullanımı gibi sekonder nedenlerle de yükselebilir. Sekonder hiperparatiroidi nedenleri Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Sekonder hiperparatiroidi nedenleri

Renal yetmezlik
1,25 OH_2D üretiminde azalma
Hiperfosfatemi
Kalsiyum alımınında azalma ya da kalsiyum malabsorbsiyonu
D vitamini eksikliği
Bariatrik cerrahi
Çölyak hastalığı
Pankreas hastalıkları (yağ malabsorbsiyonu)
Böbreklerden kalsiyum kaybı
İdiopatik hiperkalsiüri
Loop diüretikler
Kemik resorpsiyonunun inhibisyonu
Bisfosfonat kullanımı
Aç kemik sendromu

- **Primer hiperparatiroidi ve D vitamini**

PTH'nın 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesini arttırıcı etkisi nedeniyle PHPT'li hastalar sağlıklı bireylere göre 25 hidroksi vitamin D (25OHD)'den 1,25 OH_2D dönüşümünü daha fazla gerçekleştirirler. Bu nedenle 1,25 OH_2D düzeyi PHPT'li hastalarda normalin üst sınırında ya da yüksek saptanır. Ancak yüksek saptanması PHPT için spesifik olmadığından ölçümü önerilmez. Ancak PHPT'li hastalarda eş zamanlı D vitamini eksikliği de sık görüldüğünden tüm hastalara 25OHD ölçümü yapılması ve 20 ng/ml'nin altındaki değerlerin herhangi bir tedavi kararı vermeden önce replase edilmesi önerilmektedir [26]. 25OHD ölçümü ayrıca PHPT ile D vitamini hipervitaminozunu ayırmada; 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı düşük saptanan bireylerde, hafif PHPT ile beraber D vitamini eksikliği olan olguları ailevi hipokalsiürik hiperkalsemiden (FHH) ayırmada da yararlıdır. Bu durumda D vitamini eksikliği replase edildiğinde PHPT'li hastalarda idrar kalsiyumu yükselirken FHH'li olgularda düşük kalmaya devam edecektir. PHPT ayırıcı tanısı Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3: Tipik laboratuar bulguları ile primer hiperparatiroidinin ayırıcı tanısı

Hastalık	Laboratuar bulguları			
	iPTH	Ca	24 saatlik idrar Ca	25OHD
PHPT	Yüksek ya da yüksek-normal	Yüksek	Normal ya da yüksek	Normal ya da düşük-normal
Malignite	Düşük (<20 pg/ml)	Yüksek	Yüksek	Maligniteye bağlı olarak değişken
FHH	Normal, düşük veya yüksek	Yüksek	Düşük (<100)	Normal
PHPT+D vitamini eksikliği	Yüksek	Normal ya da yüksek	Düşük ya da düşük-normal (<200)	Düşük (<20 ng/ml)
Normokalsemik PHPT	Yüksek	Normal	Normal	Normal
D vitamini eksikliğine sekonder hiperparatiroidi	Yüksek	Normal ya da düşük	Normal ya da düşük	Düşük (<20 ng/ml)

PHPT: Primer hiperparatiroidi
iPTH: İntakt parathormon
Ca: Kalsiyum
25OHD: 25 hidroksi vitamin D
FHH: Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi

2.1.6. Primer hiperparatiroidi tedavisi

PHPT tedavi stratejisi de hastalığın yıllar içinde prezentasyonundaki değişime paralel olarak şekillenmiştir. PHPT için kalıcı kür sağlayan tek tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi tedavi PHPT'si olan tüm semptomatik hastalara önerilmektedir. Rekürren böbrek taşı veya nefrokalsinozisi olan, aşikar kemik hastalığı ve ciddi hiperkalsemisi olan tüm vakalar bu gruba dahildir. Ancak asemptomatik hasta grubunda cerrahi tedavinin mi yoksa medikal takibin mi daha uygun olacağı ile ilgili sorular halen tartışılmaktadır. Asemptomik hastalar için Dördüncü Uluslarası Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi Tedavi Çalıştayı (2014), cerrahi tedavi endikasyonlarını şöyle sıralamıştır:

- Serum kalsiyum düzeyinin üst limitten 1 mg/dl daha yüksek olması,

- Herhangi bir bölgede kemik mineral yoğunluğunun düşük olması (T skor<-2,5, premenopozal kadın ve 50 yaş altındaki erkeklerde Z skor<-2,5),
- Direk grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ya dailer değerlendirme yöntemleri sonucu gösterilen vertebral kırık varlığı,
- Kreatinin klirensinin 60 ml/dk'dan düşük olması,
- 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının 400 mg/gün'den fazla olması ve hastanın renal taş riskinin biyokimyasal olarak yüksek olması,
- Direk grafi, ultrasonografi veya BT ile gösterilen nefrolitiazis veya nefrokalsinozis varlığı,
- Genç yaş (<50 yaş).

Yukarıda sayılan klinik özelliklere sahip olmayan asemptomatik PHPT hastaları için de cerrahi tedavi uygun bir seçenek olmakla beraber çalıştayda bu grup hastanın cerrahi tedavi yapılmaksızın medikal takibinin de güvenli bir seçenek olduğu vurgulanmıştır [1].

- **Primer hiperparatiroidide medikal takip**

Medikal takip kararı verilen asemptomatik PHPT hastalarında yıllık serum kalsiyum ve eGFR ölçümü, 1-2 yılda bir vertebral, femur ve ön kol kemik mineral dansitometrisi(KMD) ölçümü, boy kısalığı ve sırt ağrısı durumunda vertebral kırık açısından radyolojik olarak daha ileri değerlendirme, nefrolitiazisten şüphelenilmesi durumunda direk grafi, USG veya BT ile renal görüntüleme önerilmektedir [1]. Hastalara yeterli hidrasyonun önemi anlatılmalı, diüretik kullanımından ve immobilizasyondan kaçınmaları önerilmelidir. Diyetle kalsiyum alımında herhangi bir kısıtlama önerilmemektedir. Düşük kalsiyumlu diyetin PTH seviyesini arttırarak kemik hastalığını alevlendirdiği gösterilmiştir [27]. Aynı zamanda D vitamini eksikliğinde de PTH sekresyonu artacağından hastalara günlük 400-600 IU kadar D vitamini alımı ve serum 25OHD düzeyinin 20 ng/dl'nin üzerinde tutulması önerilmektedir [28].

PHPT'ye bağlı osteoporozun farmakolojik tedavi seçenekleri hormon replasman tedavisi, selektif estrojen reseptör modülatörleri ve bisfosfonatlardan oluşmaktadır. Bisfosfonatlardan alendronatın hafif PHPT'li hastalarda 2 yıllık izlem sonucunda femur ve lomber bölgede kemik yoğunluğunu arttırdığı, serum kalsiyum düzeyinde ise anlamlı bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir [29]. Bir kalsimimetik ajan olan sinekalset paratiroid bezdeki CASR'ye bağlanarak PTH sekresyonunu azaltır. Esas olarak kronik böbrek yetmezliğine (KBY) bağlı sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde kullanılmaktadır. Semptomatik PHPT'si ve hiperkalsemisi olan ancak komorbit nedenlerle paratiroidektomi yapılamayan hasta grubunda serum kalsiyum düzeyini düşürmek için de kullanılmaktadır [30].

- **Primer hiperparatiroidide cerrahi tedavi**

Cerrahi tedavi PHPT'de güvenli, efektif ve küratif tedavi seçeneğidir. En sık görülen ciddi komplikasyonlar vokal kord paralizisi ve kalıcı hipoparatiroididir. Deneyimli cerrahlar tarafından yapılan operasyonlarda bu riskler oldukça düşüktür. Geleneksel olarak bilateral boyun diseksiyonu yapılmakla beraber günümüzde deneyimin artması, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve intraoperatif PTH monitorizasyonunun kullanımı sayesinde minimal invaziv paratiroidektomi yöntemi yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır.

Preoperatif paratiroid lokalizasyon çalışmaları hastanınminimal invaziv cerrahi için aday olup olamayacağını belirlemektedir. Ancak bu yöntemlerin hastada hiperparatiroidi tanısını doğrulamak veya cerrahi endikasyonunu koymak için kullanılması önerilmez. Tablo-4'te preoperatif paratiroid adenomu lokalizasyonu için kullanılan yöntemlerin tanısal değerleri özetlenmiştir [31].

Tablo-4: Farklı görüntüleme yöntemlerinin preoperatif paratiroid lokalizasyonu için tanısal değerleri [31]

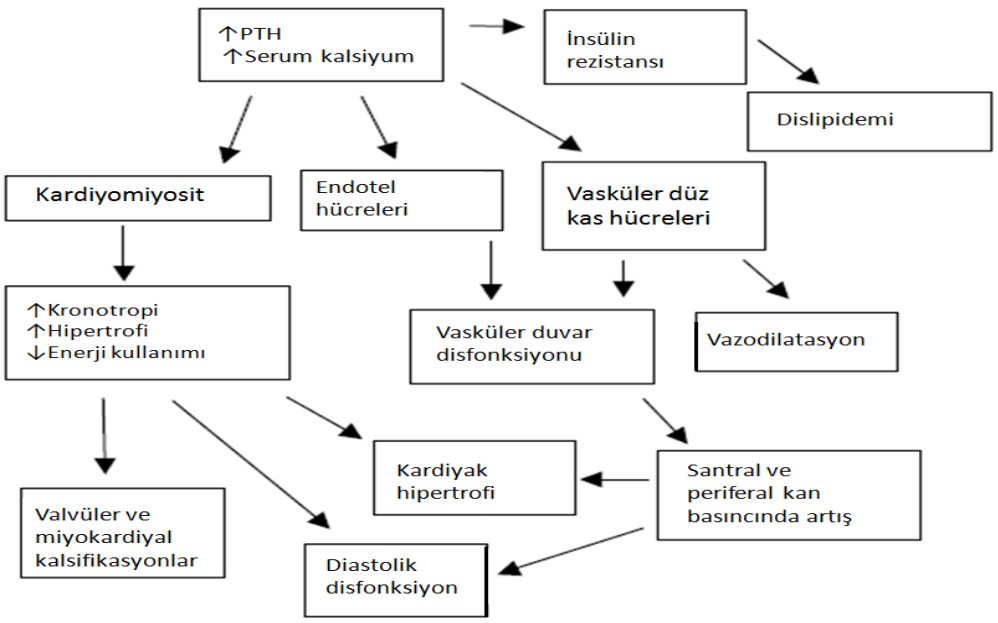
Görüntüleme yöntemi	Sensitivite (%)	Pozitif prediktif değer(%)
Sestamibi	71-79	72-95
Sestamibi-SPECT	70-81	91-95
Ultrasonografi	64-91	83-96
4 boyutluBT	83-95	88-99
Manyetik rezonans	40-85	-

BT: Bilgisayarlı tomografi

2.2. Primer hiperparatiroidi ve kardiyovasküler sistem

PTH kemik ve böbrek dışında pek çok organı etkiler ve PTH reseptör mRNA'sı beyin, akciğer, kalp ve vasküler düz kas hücreleri gibi farklı lokalizasyonlarda saptanmıştır. PHPT'nin hipertansiyon (HT), sol ventrikül hipertrofisi, diastolik disfonksiyon ve vasküler duvarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir [2].PHPT'de kardiyovasküler hastalık riskini arttıran mekanizmalar Şekil-4'te özetlenmiştir.

Şekil-4: PHPT'de kardiyovasküler hastalık riskini arttıran mekanizmalar.



2.2.1. Primer hiperparatiroidi ve mortalite

Semptomatik PHPT hastalarında operasyon öncesi ve sonrasında kardiyovasküler mortalite artmıştır. Bu konudaki en büyük mortalite çalışması 1987-1994 yılları arasında opere olan 4461 PHPT hastası üzerinde yapılmış ve paratiroid adenom ağırlığı, serum kalsiyum ve serum PTH düzeylerinin mortalite riskini belirleyici faktörler olduğu belirtilmiştir [32]. Başka çalışmalarda 60 yaş üzerinde olmak ve pre-operatif serum kalsiyum düzeyinin yüksek seyrettiği sürenin uzunluğu da post-operatif mortalite riskini arttırıcı faktörler olarak belirtilmiştir [2].

Asemptomatik PHPT hastalarının artmış mortaliteye sahip olup olmadıkları ise halen tartışılan bir konudur. Asemptomatik PHPT hastalarında mortalite riskini araştıran bir çalışma sonucuna göre bu hasta grubunda sağkalım kötü yönde etkilenmemektedir. Ancak çalışmanın alt analizlerinde yüksek serum kalsiyum düzeyinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır [33]. İskoçya'dan yayınlanan bir çalışmada ise hafif PHPT hastalarında normal populasyona göre tüm nedenli mortalite ve kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir [34]. Ancak bazı vakalarda PHPT tanısının PTH düzeyleri olmadan konulmuş olması ve D vitamini düzeylerinin verilmemiş olması çalışmanın sonuçlarının doğruluğu hakkında şüphe uyandırmaktadır.

2.2.2. Primer hiperparatirodinin aterokleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisi

Ateroskleroz inflamatuvar, immünolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır.Vasküler endotel, vazodilatör (nitrik oksit, prostasiklin vs.) ve vazokonstriktör (trombaksan A2, serbest radikaller, endotelin vs.) maddeler salarak vasküler tonusun lokal regülasyonunda anahtar rol oynar. Deneysel ve klinik çalışmalar endotel disfonksiyonunun aterosklerotik süreci başlatan mekanizmalardan biri olduğunu göstermiştir. Sağlıklı endotelde asetilkolin nitrik oksit (NO) salınımını uyararak vazodilatasyon ve kan akımında artışa neden olurken hasarlı endotelde NO direkt olarak düz kas hücrelerini uyararak vazokonstrüksiyona

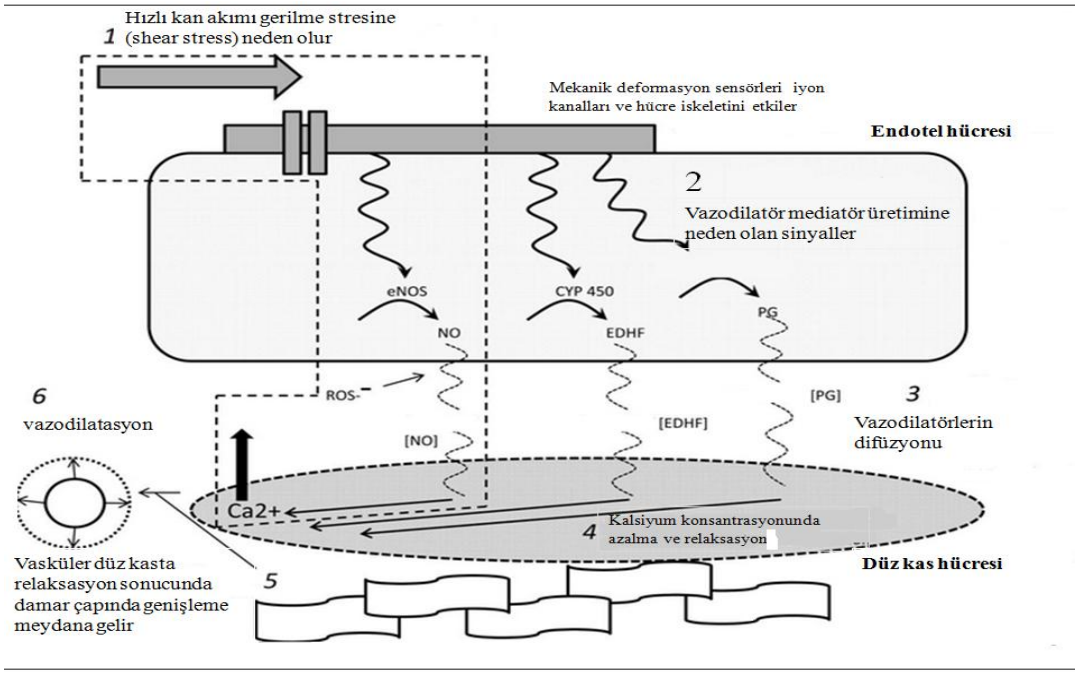
neden olur. Klinik kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerdeki birtakım risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratır. Bu hasar endotelin vazodilatasyon kapasitesini azalttığı gibi inflamatuar sitokinlerin salgılanmasında artış ve düz kas hücrelerinin migrasyonuna neden olarak aterosklerotik plak oluşumuna öncülük eder [4].

PTH vasküler düz kasta reseptörüne bağlanarak intraselüler cAMP düzeyini arttırır ve hücre içine kalsiyum girişini azaltır. Bu, PTH'nın in-vitro ve in-vivo vazodilastasyon yapma özelliğini açıklamaktadır [35]. İnsan endotel hücrelerinde ise PTH reseptörleri önemli düzeyde bulunmamaktadır. Ancak endotelin PTH'nın hedef organlarından biri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [36]. PTH vasküler tonusu etkiler ve vasküler düz kas hücreleri ve kardiyomiyositlerde proliferasyona neden olur [37]. Ayrıca hiperkalsemi de direkt olarak vasküler tonusu arttırarak miyositlerde hasara neden olur [38]. PHPT hastalarında subklinik ateroskleroz belirteçlerinden endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye neden olabileceği düşünülmektedir.

2.2.3. Endotel disfonksiyonu ölçüm tekniklerinden akım aracılı dilatasyon

Endotel disfonksiyonu tanısı için kullanılan tekniklerden biri olan FMD, sağlıklı damarın akım artışına yani gerilme stresine (shear stres) dilatasyon yanıtı vermesi prensibi üzerine kurulmuştur. FMD'nin ana mediatörü endotel kaynaklı NO'dur. 20 yıl kadar önce literatüre giren bu teknik in-vivo endotel bağımlı vazodilatasyonu gösteren non-invaziv bir yöntem olarak farklı hasta gruplarını karşılaştırmak veya aynı grup üzerindeki farklı uygulamaların sonuçlarını test etmek amacıyla kullanılmaktadır [39]. FMD'nin mekanizması Şekil-5'te özetlenmiştir.PHPT hastalarında endotel bağımlı dilatasyonun bozulduğunu [40,41] ve bu bozulmanın paratiroidektomi ile geri döndürülebildiğini öngören çalışmalar mevcuttur [41].

Şekil-5: Sağlıklı endotelde akım aracılı dilatasyonun mekanizması [39]



2.2.4. Primer hiperparatiroidide karotis intima media kalınlığı ölçümü

KİMK arteryel sistemdeki erken dönem aterosklerotik değişikliklerin bir göstergesi olarak son dönemde sıkça kullanılmaya başlanmıştır. KİMK ölçümü B-mode ultrasonografi kullanılarak yapılan non-invaziv ve kolay bir yöntemdir. Artmış KİMK yaş, diabetes mellitus, total kolesterol düzeyi ve sigara gibi bir çok kardiovasküler riskfaktörü ile ilişkilidir. Ayrıca KİMK'in angina pektoris, miyokardenfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığıprevelansları ile ilişkisi gösterilmiştir [42].

Literatürde PHPT hastalarında KİMK'i inceleyen çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Bu konuda yapılan prospektif bir çalışmada PHPT hastalarında kontrol grubuna göre KİMK'in daha yüksek olduğu ancak bu bulgunun paratiroidektomi ile geri döndürülemediği belirtilmiştir [43]. Farklı bir çalışmada hafif PHPT hastalarında da KİMK'in artmış olduğu gösterilmiştir [44]. Ancak bu bulguları desteklemeyen ve PHPT hastalarında KİMK'in değişmediğini savunan çalışmalar da mevcuttur [45,46].

2.2.5. Primer hiperparatiroidide D vitamini eksikliği ve endotel disfonksiyonu üzerine etkileri

D vitamini eksikliğinin normokalsemik bireylerdekardiyovasküler riskleri arttırdığı uzun yıllardır bilinmektedir. Hatta son yıllarda D vitamini eksikliği modifiye edilebilir bir kardiyovasküler risk olarak görülmektedir [3]. PHPT hastalarında D vitamini eksikliği genel populasyona göre daha sık görülmektedir [47]. Ancak literatürde PHPT hastalarında D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler riskleri arttırıp arttırmadığına dair prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda 110 PHPT hastasında yapılan bir kohort çalışmasında D vitamini eksikliği ile subklinik kardiyovasküler hastalık ilişkisi KİMK ve transtorasik ekokardiyografik bulgularla ortaya konmaya çalışılmış ancak D vitamini eksikliği olan hasta sayısının azlığından dolayı anlamlı bir sonuç elde edilememiştir [44].

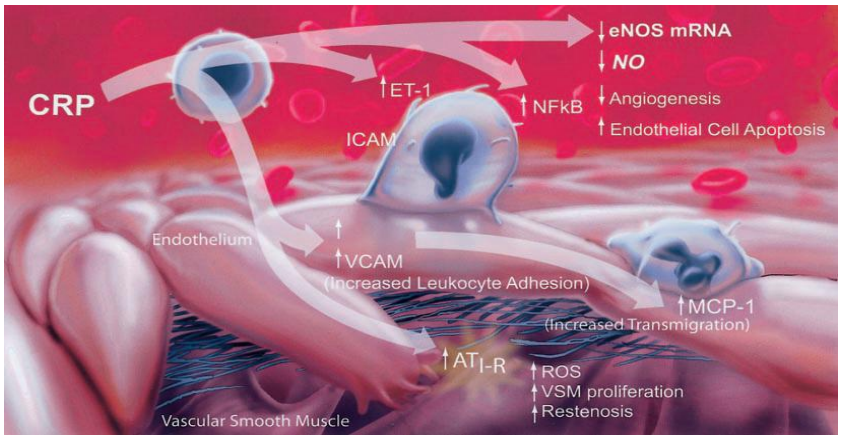
2.2.6. Kardiyovasküler riskin biyokimyasal belirteçleri

İnflamasyonun aterogenez sürecindeki önemli rolü ile ilgili kanıtlar arttıkça endotel aktivasyonu ve inflamasyon belirteçleri, hastaların kardiyovasküler riskini belirleme ve yeni tedavi olanakları gelişmesinde faydalı olmaya başlamıştır [48]. Dolaşımdaki yüksek hs-CRP düzeyi kardiyovasküler hastalık riskini tahmin eden en önemli parametrelerden biri olarak görülmektedir. CRP endotelyal NO sentaz transkripsiyonunu azaltarak NO salınımını azaltır. CRP aynı zamanda NO'nun endotel üzerindeki vazodilatör etkisini antagonize eden endotelin-1'in ve makrofajların LDLdepolamasını arttıran monosit kemoatraktan protein-1'in düzeylerini de arttırmaktadır [49]. CRP'nin endotel hücresi ve vasküler düz kas üzerindeki etkileri Şekil-6'da özetlenmiştir.

CD40 ve sCD40L aterosklerozda rol alan önemli hücreler olan T lenfositler, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlarda üretilirler. CD40 ve CD40L üretimi okside LDL tarafından uyarılır. CD40'ın ligandı ile birleşmesi sonucu oluşan sinyalizasyon ile reaktif oksijen molekülleri, adezyon molekülleri, İL-1 ve İL-6 sitokinlerinde artış, NO üretiminde ise azalma gerçekleşir. Böylece lökosit adezyonu

ve migrasyonu artar, plak stabilizasyonu bozulur ve trombositler aktive olur [49]. CD40/CD40L sisteminin inflamasyonu tetiklediği, ateroklerozun hem erken hem de geç dönemlerinde rol oynadığı ve yüksek plazma sCD40L düzeylerinin artmış kardiyovasküler risk ile ilşkili olduğu düşünülmektedir [50-52].

Şekil-6: CRP, inflamasyon ve endotel aktivasyonu [49]



İL-8 diğer adıyla CXCL8 kemokinler ailesinden 72 aminoasitlik küçük bir proteindir. Başta monosit ve makrofajlar olmak üzere pek çok çekirdekli hücrede üretilir. Biyolojik etkilerini CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerine bağlanarak gösterir. İL-8 akut inflamasyonda önemli rol oynayan monosit ve nötrofillerin aktivasyonunda ve inflamasyon bölgesine toplanmalarında önemli rol oynar [53]. Literatürde artmış İL-8 düzeyinin kardiyovasküler olay riskini tahmin ettiği gösterilmiştir [54,55].Endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun mekanizmaları ve yeni mediatörleri aydınlatıldıkça aterosklerozun öngörülmesi, önlenmesi ve tedavisinde yeni yollar açılacaktır [56].

Primer hiperparatiroidi çoğu hastada minimal invaziv cerrahi ile kür sağlanabilen bir hastalıktır. Bu hastalardaki artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi minimuma indirmek için bu risklerin hangi mekanizmalarla ilişkili olduğunu ortaya koymak önemlidir. Bunun için yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Çalışmamızın bu anlamda literatüre katkı sağlamasını umuyoruz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların özellikleri

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine Şubat 2014-Kasım 2014 tarihleri arasında başvuran pre-operatif ve post-operatif dönemde olan ve medikal tedavi ile izlenen PHPT hastaları ile PHPT'si olmayan kontrol grubu hastaları alındı. Medikal tedavi ile izlenen hastalardan D vitamini düzeyi düşük saptanan hastalar 3 aylık D vitamini replasmanı sonrasında yeniden değerlendirildi. Tedavi değişikliği gerektirecek kontrolsüz diyabeti (DM) ve hiperlipidemisi (HL) olan, tanısal ve tedaviye yönelik girişim gerektirecek herhangi bir aktif hastalığı olan, alkol yada madde bağımlılığı bulunan ve çalışmaya uyumu etkileyecek mental hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm vakalardan detaylı hikaye alındı, sistem sorgusu ve fizik muayene yapıldı. Ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, sigara içme durumları, boy ve kiloları kaydedildi. Hastalarda rutin biyokimyasal parametrelerden serum kreatinin (kre), albumin (alb), kalsiyum (Ca), fosfor (P), PTH ve25OHD ölçümleri yapıldı. FHH ekartasyonu için tüm vakalarda 24 saatlik idrar kalsiyumu düzeyi çalışıldı. Yeni tanı PHPT hastalarında operasyon endikasyonunu belirlemek amacıyla KMD ölçümü ve renal ultrasonografi yapıldı. Operasyon endikasyonu 2014 yılında yayınlanan Dördüncü Asemptomatik PHPT Tedavi Çalıştayı önerilerine göre koyuldu. Tüm hastalara ve kontrol grubuna FMD, KİMK ölçümü ile serumda sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeyleri ölçümleri yapıldı. Hastalar aşağıda sıralandığı şekilde 4 gruba ayrıldı:

- **Medikal tedavi grubu (A grubu):**Cerrahi endikasyonu olmayan, medikal takibinin uygun bulunduğu asemptomatik primer hiperparatioridisi olanPHPT vakaları,
- **Pre-operatif grup (B grubu):**Operasyon öncesi dönemde değerlendirilen, cerrahi endikasyonu bulunan hastalar,
- **Post-operatif grup (C grubu):** Hayatının herhangi bir döneminde PHPT nedeniyle opere olmuş olan hastalar,

- **Kontrol grubu (D grubu):**PHPT tanısı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu normokalsemik hastalar.

A grubundaki hastalardan tanı anında D vitamini eksikliği saptanan 12 kişilik bir alt grup prospektif olarak, D vitamini replasmanı öncesinde ve replasmandan 3 ay sonra sonra olmak üzere 2 defa değerlendirilmiştir.

3.2. Akım aracılı dilatasyon ve karotis intima mediakalınlığı ölçüm tekniği:

Ölçümlerde "General Electric Medical Systems" ultrasonografi cihazı ve 12L prob kullanıldı. İşlem 23 ºC sıcaklığında bir ortamda 8 saatlik bir açlık dönemi sonrası ve hasta 10 dakika istirahat ettirildikten sonra yapıldı. Olgulardan testten önceki 12 saat boyunca alkollü ve kafeinli içecekleri içmemeleri istenildi. FMD ölçümü öncesi hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülerek kaydedildi. Hastalar sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossanın tam üzerindepalpe edildi. Ultrasonografi probu sağ brakial arterin palpe edildiği trase üzerine konularak, kıvrımlılığın olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgeden ölçümler yapıldı. İlk olarak doppler ultrasonografi ile bazal hız ölçümü gerçekleştirilerek kaydedildi.Daha sonra brakial arter çapı EKG monitorizasyonu kullanılarak diyastol sonunda ön ve arka intimalar arasından 3 kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması, bazal çap (BÇ) olarak kaydedildi.Brakial arterde akım uyaranı oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartılacak şekildeşişirilerek kan akımı kesildi. Manşon 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Daha sonra manşon indirildi ve ilk görüntülerin alındığı brakial arterin aynı yerindenlongitudinal planda ilk 15 saniye içinde doppler ölçümleri ile uyarılmış hız ölçümü yapıldı ve kaydedildi. Doppler ölçümünün hemen ardından 1., 2. ve 3. dakikalarda 3'er defa çap ölçümü yapılarak en yüksek değer pik çap (PÇ) olarak kaydedildi.FMD, bazal damar çapına göre yüzde (%) artış olarak ifade edildi. FMD, FMD%=[(PÇ-BÇ)/BÇ]x100 eşitliği ile hesaplandı.

KİMK ölçümü aynı cihaz ve prob kullanılarak hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve kafa incelenen tarafın tersine 20^0çevrili durumda uygulandı. Gri skala inceleme ile bilateral karotid arterler transvers planda ve longitidunal planda taranıp, plak varlığı araştırıldı. Gri skala incelemede bilateral en kalın yerinde intima media kalınlığı, damar lümeni ekojenitesi ile media/adventisya ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden sağ ve sol karotislerden 3'er defa manuel olarak ölçüldü. Bu üç ölçümün ortalaması kaydedildi, sağ ve sol KİMK ölçümlerinin ortalaması ortalama KİMK olarak kaydedildi.

3.3. Laboratuar incelemeleri

Hastalardan 8 saat açlık sonrası alınan kan örneklerinden serum kreatinin, kalsiyum, albumin, fosforölçümleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuarında "Beckman Coulter UniCel DxC 800 Synchron Clinical System" cihazı ile, PTH ölçümleri ise "Beckman Coulter UniCel DxI 800 Access Immunoassay System" cihazı ile kemiluminesans yöntemi ileçalışıldı. 25OHD ölçümü ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji laboratuarında"Shimadzu" cihazı ve "Immuchrom HPLC" kiti kullanılarak yüksek performanslı likit kromatografi yöntemi ile gerçekleştirildi. Elde edilen kalsiyum ve albumin sonuçlarına göre düzeltilmiş kalsiyum (dCa) değeri dCa: [(4-alb)*0,8]+Ca eşitliği ile hesaplandı.

Hastalardanaynı zamanda 8 saat açlık sonrası elde edilen venöz kan numuneleri ETDA'lı tüplere alınarak 5000 rpm de santrifuj edilip plazma ayrıldı ve analiz zamanına kadar –20 °C dedondurularak saklandı. sCD40L analizi "eBioscience Human sCD40L Platinum ELISA Extra Sensitive" kiti kullanılarak, İL-8 analizi "DIAsource IL-8-EASIA" kiti kullanılarak"BioTek SynergyHT A.B.D." marka mikroplate okuyucu ile; hs-CRP analizi ise "Roche Cobas c501" otoanalizöründe aynı marka kitler kullanılarak partikül yüzeyi genişletilmiş immünoturbidimetrik test metoduile Düzen Laboratuarlar Grubu laboratuarında yapılmış ve sonuçlar kaydedilmiştir. Sonuçlar içerisinden ortalamadan sapmış olanlar için çift çalışma yapılmış, iki çalışmanın ortalaması alınarak kaydedilmiştir.

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi "SPSS for Windows 15" paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum–maksimum), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırılmıştır.

Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson ki-kare Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası zamana göre değişim dağılım normal ise eşleştirilmiş t testi ile, dağılım normal değilse Wilcoxon testi ile araştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Araştırmanın etik yönü

Araştırmadaki tüm katılımcılara araştırma ile ilgili sözel veyazılı bilgilendirme yapılmış ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10 Mart 2014 tarihli ve 04-139-14 numaralı kararı ile etik kurul onayı almıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u medikal tedavi ile izlenen (A grubu), 25'i pre-operatif dönemde (B grubu), 23'ü post operatif dönemde (C grubu) olmak üzere toplam 77 PHPT hastası ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 26 normokalsemik hasta (D grubu) alındı. Katılımcıların 83'ü (%80,6) kadın, 20'si (%19,4) erkek cinsiyete sahipti. Ortalama yaş 56,3±12,5 olarak hesaplandı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, VKİ, sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ek hastalıkları incelendiğinde gruplar arasında HT, DM, HLve ASKH sıklığı istatistiksel olarak benzerdi. Osteoporoz ve nefrolitiazis sıklığı B grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı(osteoporoz için p=0,003; nefrolitiazis için p=0,001). Kullandıkları medikal tedaviler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların karakteristik özellikleri tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo-5: Grupların karakteristik özellikleri

	A grubu (n:29)	**B grubu (n:25)**	**C grubu (n:23)**	**D grubu (n:26)**	**P**
Cinsiyet(K/E)	25/4	18/7	19/4	21/5	AD
Yaş(yıl)[a]	58,6±9,8	55,7±12,2	53,4±13,3	56,9±14,6	AD
VKİ(kg/m^2)[b]	26(25-35)	25(22-36)	27(21-31)	28(21-32)	AD
Kan basıncı (mm/Hg) [a]	138/82±22/10	135/78±18/12	129/76±16/8	131/78±17/9	AD
LDL (mg/dl) [a]	118±23	120±25	121±22	119±20	AD
Sigara kullanımı	5	6	4	4	AD
Hipertansiyon	12	10	10	12	AD
Diyabet	6	9	2	7	AD
Hiperlipidemi	5	5	4	4	AD
ASKH	4	4	2	4	AD
Osteoporoz	4	12	5	2	0,003
Nefrolitiazis	0	8	3	1	0,001
Antihipertansif tedavi	13	11	10	14	AD
Antidiyabetik tedavi	4	8	1	7	AD
Antiagregan tedavi	6	7	5	5	AD
Antihiperlipidemik tedavi	4	5	4	4	AD
D vitamini replasmanı	4	3	5	1	AD

[a]ortalama±standart deviasyon [b]ortanca(minimum-maksimum) AD:Anlamlı değil

VKİ:Vücut kitle indeksi ASKH:Aterosklerotik kalp hastalığı

Hastaların laboratuar sonuçları incelendiğinde serumkreatinin değeri gruplar arasındabenzerdi. A grubunda dCa ortalama 10,4±0,2mg/dl; B grubunda 11,08±0,4mg/dl; C grubunda 9,2±0,2 mg/dl; D grubunda ise 9,4±0,3 mg/dl saptandı. Serum dCa'nın A grubunda B grubuna göre anlamlı olarak düşük (p<0,001), C ve D grubuna göre anlamlı olarak yüksek (p<0,001) olduğu saptandı. B grubunda dCa tüm gruplara göre yüksek saptanırken (p<0,001) C ve D grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum PTH değerleri ise A grubunda ortanca 111 pg/ml, B grubunda 160 pg/ml, C grubunda 53 pg/ml, D grubunda ise 34 pg/ml saptandı.PTH'nın A ve B grubunda C ve D grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu (p<0,001) saptandı. A grubu ile B grubu arasında ve C grubu ile D grubu arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Ancak B grubunun PTH düzeyinin anlamlı olmamakla beraber sayısal olarak A grubundan yüksek olduğu gözlemlendi. Serum P düzeyleri A grubunda 3,2±0,5 mg/dl, B grubunda 2,6±0,6 mg/dl, C grubunda 3,6±0,5 mg/dl, D grubunda ise 3,9±0,7 mg/dl saptandı. Serum P düzeyi B grubunda tüm gruplara göre düşük saptandı. (A grubu için p=0,005; C ve D grupları için p<0,001).A grubunun serum P düzeyi D grubuna göre düşük saptanırken (p<0,001), C grubu ile anlamlı fark saptanmadı. C ve D grupları arasında serum P düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. 25OHD düzeyi A grubunda ortanca 19 ng/dl, B grubunda 13 ng/dl, C grubunda 21 ng/dl, D grubunda ise 27 ng/dl saptandı. 25OHD düzeyi B grubunda D grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanırken (p<0,001) diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların laboratuar sonuçları tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo-6: Hastaların rutin laboratuar tetkikleri

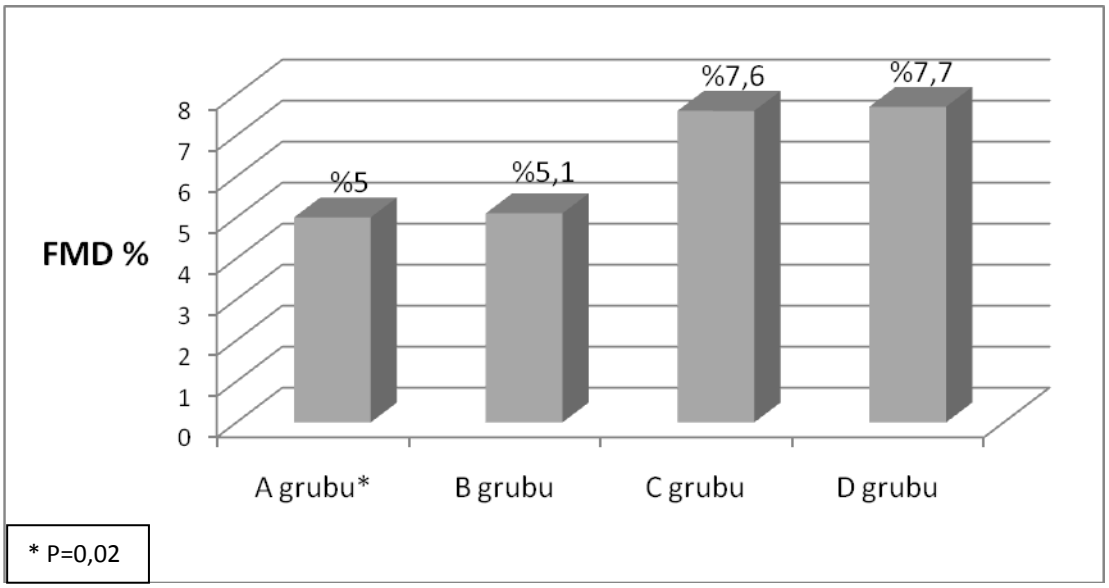
	A grubu (n:29)	**B grubu (n:25)**	**C grubu (n:23)**	**D grubu (n: 26)**	**p**
Kreatinin (mg/dl)[a]	0,75±0,15	0,73±0,19	0,7±0,23	0,74±0,14	AD
dCa(mg/dl)[a]	10,4±0,2	11,08±0,4	9,2±0,2	9,4±0,3	<0,001
Fosfor(mg/dl)[a]	3,2±0,5	2,6±0,6	3,6±0,5	3,9±0,7	<0,001
Parathormon (pg/ml)[b]	111(50-169)	160(73-744)	53(22-126)	34(12-83)	<0,001
25OHD(ng/dl)[b]	19(6-46)	13(4-46)	21(6-40)	27(6-96)	<0,001

[a]ortalama±standart deviasyon [b]ortanca(minimum-maksimum) AD: Anlamlı değil
dCa:düzeltilmiş kalsiyum 25OHD:25 hidroksi vitamin D

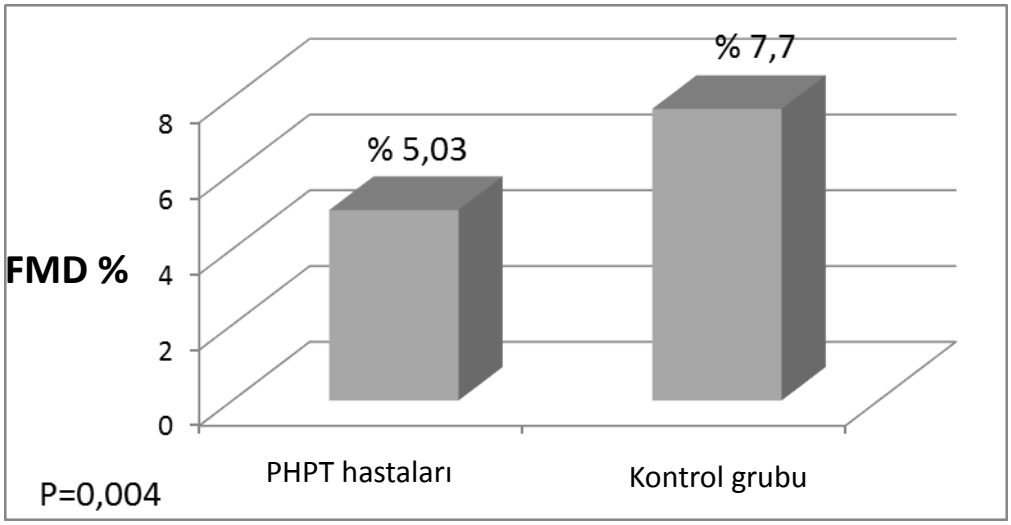
A grubundaki hastalar çalışmaya dahil edildikleri anda ortanca 20 aydır (min 1-maks 72 ay) PHPT tanısına sahipti. B grubundaki hastaların hepsi yeni tanı PHPT hastası olup ve operasyondan kısa bir süre önce değerlendirilmiştir.C grubundaki hastalar ise ortanca post-operatif 17. ayda (min 4-maks 108 ay) değerlendirmeye alınmışlardır.

Grupların FMD sonuçlarına bakıldığında A grubunda FMD ortanca %5; B grubunda %5,1; C grubunda %7,6; D grubunda %7,7 şeklindeydi (tablo-7). A grubunun FMD ölçümü C ve D gruplarına göre anlamlı olarak düşük saptanırken (p=0,02), B grubunun FMD ölçümüyle benzerdi. B grubunun FMD ölçümü de C ve D gruplarına göre düşük saptanmakla beraber, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Akım aracılı dilatasyon ölçümleri A ile B grupları ve C ile D grupları arasında anlamlı fark göstermedi. A ve B grubunun yani tüm PHPT hastalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, A+B grubunun FMD sonucu ortanca %5,03 (min 0,4-maks 13,5) saptanmış olup bu değer C ve D gruplarından anlamlı olarak düşük saptandı (C grubu için p=0,005, D grubu için p=0,004). Grupların FMD yüzdelerinin karşılaştırması şekil-7 ve 8'de verilmiştir.

Şekil-7: Gruplara göre FMD sonuçlarının karşılaştırması

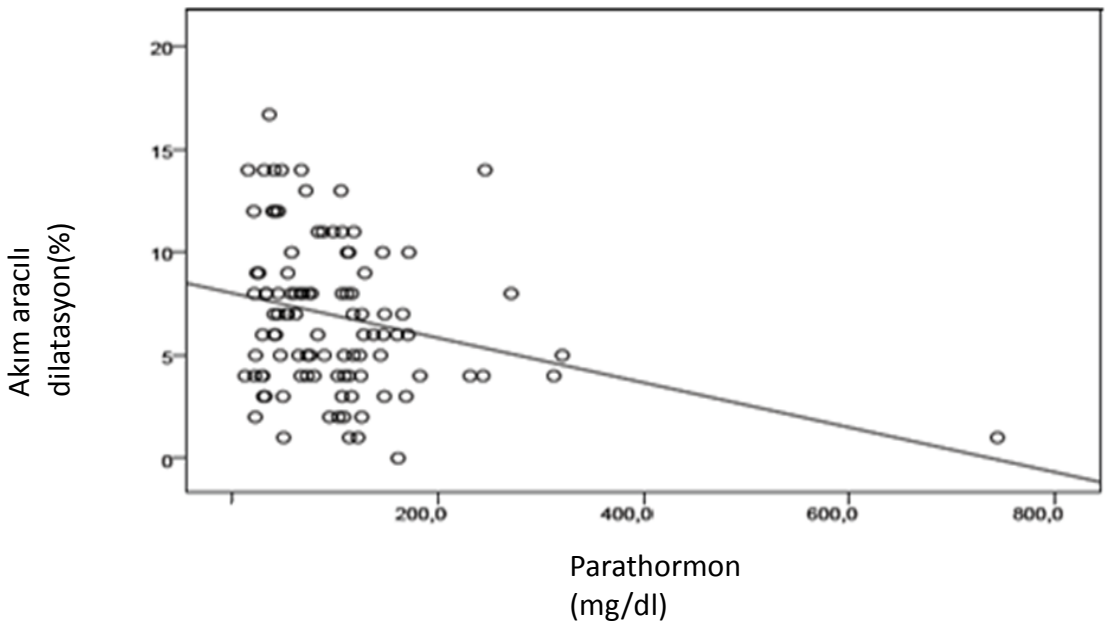


Şekil-8: Tüm PHPT hastaları ve kontrol grubunun FMD sonuçlarının karşılaştırması

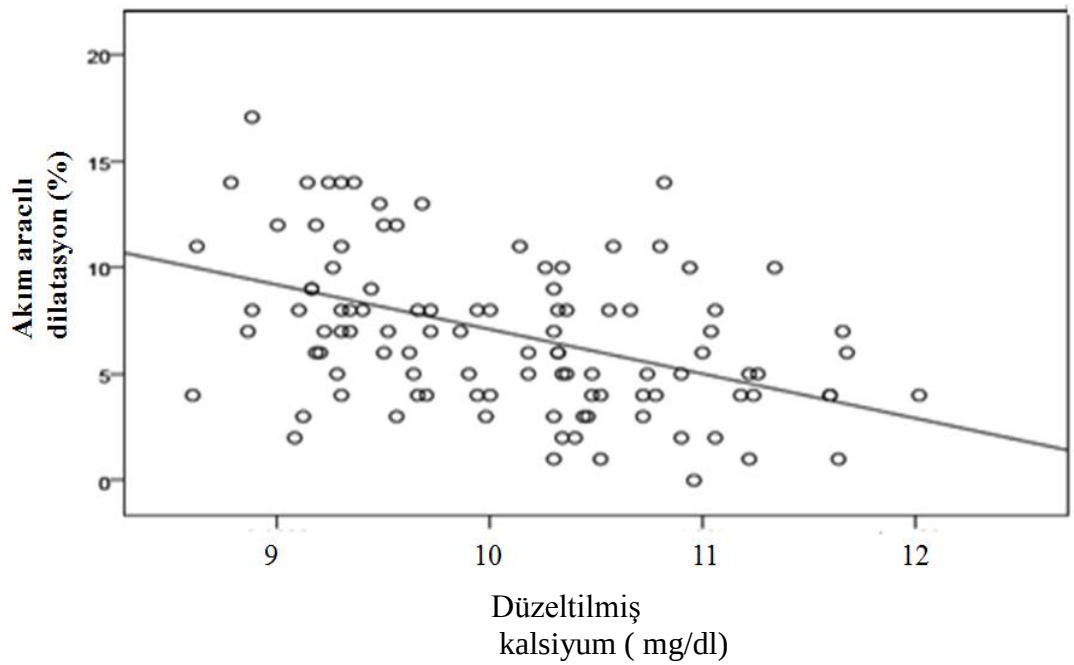


Tüm katılımcıların FMD sonuçlarının serum dCa, P ve 25OHD düzeyleri ile non-parametrik korelasyonları incelendiğinde dCa ve PTH ile FMD arasında ters yönlü zayıf-orta ilişki olduğu görüldü (d Ca için $p<0,01$, $r=-0,4$; PTH için $p=0,02$, $r=-0,22$). 25OHD düzeyleri ve FMD arasında ise anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=0,24$). FMD ile dCa ve PTH korelasyon eğrileri şekil-9 ve 10'da verilmiştir.

Şekil-9: FMD-PTH korelasyon eğrisi



Şekil-10: FMD-dCa korelasyon eğrisi



KİMK ölçüm sonuçları A grubunda ortanca 0,67 mm; B grubunda 0,61 mm ; C grubunda 0,63 mm; D grubunda ise 0,64 mm şeklinde olup gruplar arasında KİMK açısından fark saptanmadı (tablo-7).

Kardivovasküler risk belirteçlerinden sCD40L düzeyi A grubunda ortanca 1,5 ng/ml, B grubunda 0,8 ng/ml, C grubunda 1,8 ng/ml, D grubunda ise 0,6 ng/ml şeklinde saptandı. sCD40 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,11). A grubunda hs-CRP ortanca değeri 1,11 mg/L, B grubunda 0,88 mg/L, C grubunda 1,94 mg/L, D grubunda ise 1,69 mg/L saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,08). Serum İL-8 düzeyleri A grubunda ortanca 6,2 pg/ml, B grubunda 2,8 pg/ml, C grubunda 5,6 pg/ml, D grubunda ise 7,2 pg/mlşeklinde bulundu. İL-8 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (tablo-7).

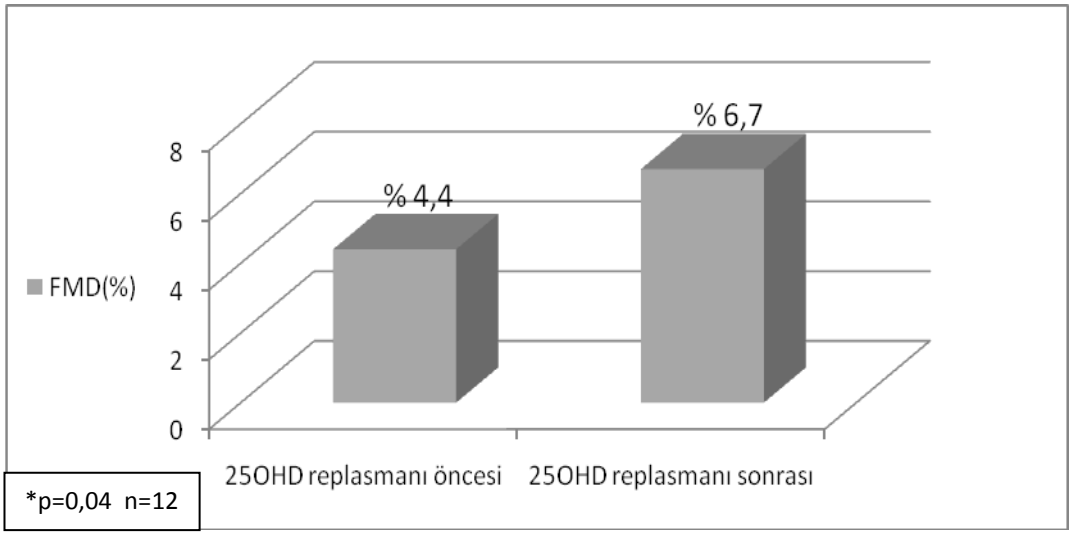
Tablo-7: Gruplar arasında FMD, KİMK ölçümü, sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması

	A grubu (n:29)	**B grubu (n:25)**	**C grubu (n:23)**	**D grubu (n: 26)**	**p**
FMD (%)[a]	5 (0,8-11,3)	5,1 (0,4-13,5)	7,6 (2,1-14,3)	7,7 (2,6-16,5)	0,02
KİMK (mm)[a]	0,67 (0,52-1)	0,61(0,5-1,3)	0,63(0,47-1,04)	0,64 (0,5-0,91)	AD
sCD40L (ng/ml)[a]	1,5 (0,2-50)	0,8 (0,3-16,4)	1,8 (0,1-9,4)	0,6 (0,1-10,6)	AD
İL-8(pg/ml)[a]	6,2 (1,1-52)	2,8 (1,1-47,5)	5,6 (1,1-27,6)	7,2 (1-36,2)	AD
hs-CRP (mg/L)[a]	1,1 (0,1-43,8)	0,88 (0,15-10,7)	1,94(0,15-45,4)	1,69(0,15-15,4)	AD

[a]ortanca(minimum-maksimum)
AD: Anlamlı değil
FMD:Akım aracılı dilatasyon
KİMK:Karotis intima media kalınlığı
sCD40L:Çözünebilir CD40 ligandı
İL-8: İnterlökin-8
hs-CRP:Yüksek sensitiviteli CRP

A grubunda olan hastalardan serum 25OHD düzeyi düşük saptanan 12 hasta prospektif olarak replasman öncesi ve replasman sonrası 3. ayda laboratuar bulguları ve kardiyovasküler riskleri açısından değerlendirildi. Sonuçlara bakıldığında hastaların replasman öncesi ve sonrası serum kre, dCa, fosfor ve PTH sonuçlarında anlamlı bir fark olmadığı serum 25OHD düzeyinin ortalama 14,6±8,5 ng/dl'den 29,5±11,5 ng/dl düzeyine yükseldiği (p=0,02) gözlendi. Replasman öncesi FMD değeri ortalama %4,4±2,9 olan hastaların replasman sonrası ortalama FMD'si %6,7±3,3'e yükseldi (p=0,04) (Şekil-11). Hastaların replasman sonrasında FMD ölçümlerindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların KİMK ölçümlerinde ve serum sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeylerinde D vitamini replasmanı öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Şekil-11: 25OHD replasmanı öncesi ve sonrasında FMD sonuçlarının karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi parathormonun otonom salınımı sonucu gelişen, hiperkalseminin en sık nedenini oluşturan önemli bir kemik metabolizma hastalığıdır. Son yıllarda asemptomatik hiperkalsemi ile seyreden formlarına daha sık rastlanmaktadır. PHPT'nin küratif tedavisi cerrahidir. Ancak asemptomatik hasta grubunda uygun tedavi seçenekleri halen tartışmalıdır ve bu vakaların özellikle osteoporoz ve nefrolitiazisi olmadığı takdirde opere edilmeden güvenle takip edilebileceği öngörülmektedir. Bununla beraber bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda kırık riskinin ve kardiyovasküler risklerin artmış olabileceğini gösteren çalışmaların yayınlanması, asemptomatik hastalara da komplikasyon riski oldukça düşük olan paratiroidektomi operasyonu önerilmesi gerekir mi sorusunu akla getirmektedir.

Semptomatik PHPT hastalarında kardiyovasküler mortalitenin arttığı bilinmektedir. İsveç'te PHPT nedeniyle 1987-1994 yılları arasında opere olan 4461 hasta ile yapılan bir çalışma sonucunda bu hastalarda kardiyovasküler mortalitenin erkeklerde 1,71; kadınlarda 1,85 risk oranı ile arttığı gösterilmiş ve paratirodektominin kardiyovasküler prognozu olumlu etkileyebileceği belirtilmiştir. Araştırmacılar, İsveç'te PHPT hastalarında tedavi seçeneği olarak yaygın bir şekilde paratiroidektominintercih edilmesinden dolayı bu risk artışının asemptomatik ve hafif PHPT'si olan hastalar için de geçerli olabileceğini yorumlamışlardır [32]. 2010 yılında İskoçya'da yapılan bir çalışmada da hafif PHPT hastalarında kardiyovasküler mortalitenin artmış olduğu ileri sürülmüştür [34]. Asemptomatik PHPT hasta grubunda kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskleri ve bunların paratiroidektomi ile geri döndürülüp döndürülemediği konusu günümüzde araştırmaya açıktır.

Literatürde PHPT ve kardivasküler hastalık ilişkisi, özellikle asemptomatik olup cerrahi önerilmeyen vakalarda kardiyovasküler açıdan etkilenmenin olup olmadığı konusu bakımından yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır ve bu konuyla ilgili araştırmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bu nedenle biz de bu çalışmamızda

medikal tedavi ile izlenen ve opere olan PHPT hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerini araştırmayı amaçladık. Bu amaca yönelik olarak oluşturduğumuz üç çalışma grubumuz ve bir kontrol grubumuzun cinsiyet, yaş, VKİ, sigara kullanımı, ek hastalıklar ve ilaç kullanımı açısından eşleştirilmiş vakalar olmasına dikkat edildi. A grubuna aldığımız 29 hasta PHPT tanısı almış ancak asemptomatik olmaları nedeniyle cerrahiye verilmeyen vakalardan oluşmuştur. Bu vaka grubunda 12 hastanın bazal 25OHD düzeyi düşük olduğu için, bu hastalar D vitamini replasman tedavisi altında izlenerek kardiyovasküler risk faktörleri açısından 3. ay kontrollerinde tekrar değerlendirilmişlerdir. B grubu PHPT nedeniyle opere olacak 25 vakanın pre-operatif değerlendirmesini, C grubu PHPT nedeniyle hayatlarının herhangi bir döneminde opere olmuş 23 normokalsemik vakayı içermektedir. 26 kişiden oluşan D grubu ise bu açıdan sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktadır. Dört grup içinde bazal karakteristik özellikler açısından farklılık arzeden tek grup pre-operatif değerlendirmesini yaptığımız B grubudur. B grubunda osteoporoz ve nefrolitiazis sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Post-operatif grubu oluşturan C grubunda osteoporoz sıklığının yüksek olmaması PHPT tedavisi ile osteoporoz gelişiminin önlenebileceği şeklinde yorumlanabilir. Ancak nefrolitiazis sıklığının da düşük olması bu vakaların bir bölümünün kesin cerrahi endikasyon olmadan da cerrahiye verilmiş olma ihtimalini akla getirmektedir. Medikal tedavi kararı aldığımız A grubundaki hastaların ise osteoporoz ve nefrolitiazis sıklıklarının düşük olması zaten medikal tedavi kararı verilmesinde etken olmuştur; bu nedenle de şaşırtıcı değildir.

Hastalar laboratuar parametreleri açısından irdelendiklerinde kreatinin değerlerinin tüm gruplarda benzer olduğu görülmüştür. Bununla beraber beklendiği gibi dCa ve PTH düzeyleri A ve B grubunda C ve D grubundan yüksek bulunmuştur. Parathormon yüksekliği açısından PHPT'si olan A ve B grupları benzer iken; kalsiyum yüksekliği, operasyon endikasyonu konan B grubunda medikal tedavi izlemi kararı verilen A grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Serum fosfor düzeyi B grubunda tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar B grubundaki hastaların cerrahi endikasyon almalarında etken olan faktörlerin başında belirgin kalsiyum yüksekliği, osteoporoz ve

nefrolitiazis varlığı olduğu anlamına gelmektedir. Yine 25OHD düzeyi B grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktür. Bu da semptomatik ve cerrahi endikasyon doğuran PHPT vakalarında 25OHD düzeylerinin düştüğünün bir göstergesi kabul edilebilir. Bu durum PHPT hastalarında D vitamini düzeyinin normal populasyona göre düşük olduğu bilgisi açısından literatürle uyumludur [47].

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre günümüzde bir numaralı mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu kardiyovasküler hastalıkların başında aterosklerotik kalp hastalığı(ASKH) gelmektedir ve gelişen dünyada ASKH'ın erken dönemde öngörülmesi, önlenmesi ve subklinik ateroskleroz belirteçleri önemli bir araştırma konusudur. Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon aterosklerozun etyopatogenezinde yer alır ve aterosklerozun erken bulgularıdır. Akım aracılı dilatasyon non-invaziv, tekrar edilebilir,uygulanması konusunda yeterince klinik deneyim olan ve koroner risk faktörleri ile yakın ilişkisi bulunan bir teknik olarakendotel disfonksiyonu değerlendirmesinde altın standart olarak görülmektedir [57]. FMD kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörüdür [58]. Benzer şekilde KİMK ölçümü de prematür aterosklerozu tespit etmede önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır [42].

Bu çalışmada kardiyovasküler risk açısından hastaların irdelenmesi başlıca FMD ve KİMK ölçümleri, yine kardiyovasküler riskin göstergesi olarak kullanılabilecek sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeylerinin ölçümleri ile yapılmaya çalışılmıştır.

FMD ölçümü sonuçlarına göre en düşük FMD A grubunda yani medikal tedavi ile izlediğimiz PHPT vakalarında tespit edilmiştir. Pre-operatif değerlendirdiğimiz PHPT vakalarında, yani B grubunda ise FMD düzeyleri C ve D grubundan farklı değildir. Bununla beraber FMD ölçümleri bu grupta da istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde düşük bulunmuştur. A ve B gruplarında FMD düzeyleri benzerdir. PHPT'si olan vakalar birlikte değerlendirildiğinde A+B grubunun FMD sonucu C ve D gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.Bu durumda FMD, PHPT'li hastalarda kontrol grubu ve post-operatif PHPT'li hastalara göre daha düşüktür. Bu da PHPT'nin en azından endotel bağımlı dilastasyonu olumsuz yönde etkilediğini

göstermektedir. Daha önceden PHPT nedeniyle opere olmuş olan C grubundaki vakalarda FMD'nin kontrol grubundan farklı bulunmaması PHPT'si kür olmuş hastalarda endotel bağımlı dilatasyonun normale döndüğünü ortaya koyar niteliktedir. Çalışmamızdan elde edilen FMD sonuçlarının vurgulanması gereken bir diğer noktası, en bariz FMD düşüşünün A grubunda saptanmış olmasıdır. Dolayısıyla cerrahi endikasyon kriterlerini doldurmadığı için medikal takip kararı verdiğimiz bu grubun da aslında kardiyovasküler açıdan risk içeren bir grup olduğunu göstermektedir. PHPT vakalarında FMD'deki bu etkilenmenin hiperkalsemi ile mi yoksa PTH yüksekliği ile mi ilişkili olduğunu anlamak için yapılan korelasyon incelemeleri her iki faktörün de FMD ile ters yönde bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Gerek düzeltilmiş kalsiyum gerekse PTH düzeyleri arttıkça FMD ölçüm sonuçları düşmektedir. 25OHD düzeyleri ile FMD arasında ise anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir.

Grupların FMD ölçüm sonuçları açısından bir başka dikkat çekici nokta, A grubunda dCa düzeyinin B grubuna göre anlamlı olarak düşük olmasına; PTH düzeyinin ise anlamlı olmamakla beraber sayısal olarak düşük saptanmasına rağmen bu grubun FMD ölçümlerinin B grubu ile aynı düzeyde düşük saptanmış olmasıdır. FMD ölçümünün dCa ve PTH düzeyleri ile ters korelasyona sahip olmasına rağmen A grubunda FMD'nin bu denli düşük saptanmış olması, FMD'yi etkileyen faktörlerin tek başına dCa ve PTH'nın sayısal olarak yüksek olmasıyla değil, aynı zamanda yüksek dCa ve PTH'ya maruziyet süresiyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki A grubunun tanıdan itibaren geçen süresi ortanca 20 aydır. B grubundaki hastalar ise tanı aldıkları dönemden çok kısa bir süre sonra, pre-operatif dönemde değerlendirilmişlerdir. A grubundaki hastaların daha uzun süre PHPT tanısı ile izlenmiş olması bu varsayımı doğrular niteliktedir. C grubundaki hastalar post-operatif ortanca 17. ayda değerlendirmeye alınmış hasta grubudur. Grup içinde post-operatif minimum 4. ayında maksimum 108. ayında olan ve bu açıdan heterojen sayılabilecek hastalar bulunmaktadır. C grubundaki vakaların post-operatif erken dönemde incelenmemiş olması FMD'deki düzelmenin post-operatif erken dönemde mi yoksa zaman içinde mi ortaya çıktığını söylememizi mümkün kılmamaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz "PHPT endotel bağımlı dilatasyonu olumsuz etkiler" verisi literatürde bu konuda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu ile uyumludur. 2000 yılında Kosch ve arkadaşları tarafından 16 PHPT hastasının FMD ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, KİMK ölçümlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır [46]. 2006 yılında Baykan ve arkadaşları 21 PHPT hastasıyla yaptıkları çalışmalarında yine FMD sonuçlarını kontrol grubuna göre daha düşük saptamışlardır [40]. Ekmekçi ve arkadaşlarının 40 PHPT hastası ile yaptığı çalışma da benzer sonuçlar göstermiş ve PHPT grubunda kontrol grubuna göre FMD daha düşük saptanmış ve post-operatif 6. ayda anlamlı düzelme kaydedilmiştir [59]. Agarwal ve arkadaşlarının 2013 yılında 56 semptomatik PHPT hastası ile yaptığı bir çalışmada PHPT hastalarında FMD kontrol grubuna göre bozuk saptanmakla beraber post-operatif 3. ve 6. ayda FMD'de bir düzelme saptanmamıştır [60]. Bu konuda yayınlanan en güncel çalışma olan Tuna ve arkadaşlarının çalışmasında ise 53 PHPT hastasının FMD ölçümleri kontrol grubuna göre düşük saptanmış ve opere edilen 20 hastada post-operatif FMD'de anlamlı düzelme tespit edilmiştir [61].

Literatürde PHPT hastalarında endotel bağımlı dilastasyonun bozulmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan birisi, bu konuda yayınlanan ilk çalışma niteliğinde olup Neunteulf ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 26 PHPT hastasında endotel bağımlı ve düz kas bağımlı vazodilatasyon kontrol grubuyla karşılaştırılmış, hasta ve kontrol grubu arasında FMD ölçümleri açısından bir fark bulunmazken nitrogliserin ile indüklenen düz kas bağımlı dilatasyonun PHPT grubunda kontrol grubuna göre bozulmuş olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmadaki kontrol grubu hastalarının atipik göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiografi yapılmış ve koroner lezyon saptanmayan hastalardan seçilmiş olması nedeniyle bu hastalarda anjiografik olarak gösterilebilen lezyon olmamakla beraber endotel disfonksiyonu olabileceği ve bunun PHPT hasta grubundaki mevcut endotel disfonksiyonunu maskelemiş olabileceği de yorumlanmıştır [62]. 2013 yılında Carrelli ve arkadaşları tarafından hafif hiperkalsemisi olan 45 PHPT hastasında FMD değerlendirmesi yapılmış ve sonuçlar "Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)" [58] kohortunda bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerin FMD sonuçları ile karşılaştırılmış; hafif hiperkalsemisi olan PHPT hastalarında FMD'nin normal olduğu ve post-operatif 6. ve 12. ayda değişiklik göstermediği saptanmıştır.

Ancak çalışmada FMD'si bozuk olan 15 hastalık bir alt grubun post-operatif FMD'sinde düzelme olduğu kaydedilmiştir. Çalışmanın sonuçları kendi içinde bir kontrol grubu olmaması nedeniyle tatmin edici değildir [63]. Son olarak Stamatelopoulos ve arkadaşlarının 2014 yılında 102 post-menopozal PHPT hastasında FMD, karotid-femoral nabız dalga velositesi, aortik kan basıncı ve KİMK ölçümlerini 102 kontrol grubu ile karşılaştırdığı çalışmada, PHPT yüksek periferal ve aortik kan basıncı ile ilişkili bulunurken FMD ve KİMK ile ilişki saptanmamıştır. Bu alanda en yüksek hasta sayısı ile yapılan çalışma olmasına karşın PHPT ile subklinik ateroskleroz ilişkisi bulunmamış olması ilgi çekicidir. Çalışmaya erkek PHPT hastaları ve premenopozal hasta grubunun dahil edilmemesi nedeniyle sonuçlar tüm PHPT hastalarına genellenememektedir [45].

Çalışmamızda KİMK ölçüm sonuçları beklentimizin aksine tüm gruplarda benzer tespit edilmiştir. Yine diğer kardiyovasküler risk belirteçleri sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeyleri tüm gruplarda benzer sonuç vermiştir. Beklentilerimizin dışında olan bu sonuçlar vaka grubumuzun az sayıda olması ile ilişkili olabileceği gibi bu belirteçlerin PHPT'de erken dönemde yükselmiyor olmasıyla da ilişkili olabilir. Belki de hiperkalsemi ve PTH tedavi edilmeden uzun süre takip edildiğinde prematür ateroskleroz ve kardiyovasküler risk belirteçlerinde anlamlı değişikliğe neden olmaktadır. Bununla beraber hiperkalsemi ve hiperparatiroidi ilk bulgularını endotel bağımlı vazodilatasyonu etkileyerek çıkarıyor olabilir.

Literatürde PHPT hastalarında KİMK'in ölçüldüğü çalışmalar incelendiğinde çalışmamızla uyumlu ve uyumsuz farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Bir grup çalışma PHPT hastalarında KİMK'in bizim çalışmamızdaki gibi normal populasyonla benzer olduğunu, diğer bir grup çalışma PHPT hastalarında KİMK'in normal populasyona göre arttığını iddia etmektedir. 2002 yılında Nuzzo ve arkadaşlarının 20 PHPT hastası ile yaptığı bir çalışmada KİMK'in kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Fallo ve arkadaşları da 26 PHPT hastasında KİMK'i kontrol grubuyla karşılaştırmış ve bir veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörü olan PHPT hastalarında KİMK'in arttığını, risk faktörü olmayan PHPT hastalarında ise KİMK'in değişmediğini göstermişlerdir. Bu bulgu, PHPT hastalarında karotis aterosklerozunun tek başına PTH ve/veya kalsiyum düzeyi

artışından çok kardiyovasküler risk faktörlerinin kombine bir etkisi sonucu geliştiğini akla getirmektedir [64]. Walker ve arkadaşları 2006 yılında 49 PHPT hastasında KİMK, karotiste plak varlığı ve karotis sertliğini kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelemiş ve PHPT hasta grubunda KİMK'i anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Ancak çalışmanın kendi kontrol grubu olmaması ve kontrol için farklı bir çalışmadan elde edilen verilerin kullanılmış olması bir dezavantaj olarak görülmüştür [65].2006 yılında Lumachi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 27 PHPT hastasının KİMK ölçümleri kontrol grubuyla benzer saptanmış ve post operatif takipte de KİMK ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir [43].

PHPT hastalarında kardiyovasküler riskin biyokimyasal belirteçlerinden hs-CRP, proBNP, TNF-α, İL-6, trombomodulin, e-selektin, vWF, PAİ-1 ve fibrinojen gibi pek çok farklı belirtecin düzeylerini araştıran çalışmalar mevcuttur.Araştırmalar incelendiğinde PHPT hastalarında kardiyovasküler riski net olarak tahmin eden ideal bir belirteç olmadığı anlaşılmaktadır. Hs-CRP ile yapılan çalışmaların bir kısmında PHPT hastalarında hs-CRP düzeyi artmış olarak bulunurken [66]; bir kısmında anlamlı artış saptanmamıştır [67]. PHPT hastalarında sCD40L ve İL-8 düzeylerini araştıran bir çalışma ise bulunmamaktadır. Çalışmamızda bakılan belirteçlerin PHPT hastalarında kontrol grubuna göre farklılık göstermemesinin nedeni yukarıda bahsedildiği gibi vaka sayısının azlığından kaynaklanabileceği gibi, hem hasta hem de kontrol grubunda bu belirteçlerin düzeylerini etkileyebilecek farklı kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunuyor olmasından da kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu, medikal tedavi ile izlenen A grubundaki 29 vakanın 12'sinde 25OHD düzeyleri düşük bulunduğu için, bu vakalara verilen D vitamini replasmanı sonucu D vitamini düzeyleri normale döndüğünde elde ettiğimiz FMD düzeyi artışıdır. Bu 12 vakada ortalama 25OHD düzeyi tedavi öncesi 14,6±8,5 ng/dl'den replasmanla 29,5±11,5 ng/dl'yeçıkartıldığında FMD ortalama %4,4±2,9'dan %6,7±3,3'e yükselmiştir. Bu da PHPT'de ortaya çıkan erken dönem endotel bağımlı vazodilatasyon kaybının D vitamini replasmanı ile geri döndürülebildiğini ve belki de D vitaminin bu grup hastalarda kardiyovasküler riskler açısından da koruyucu bir tedavi şekli olduğunu göstermektedir. Bizim

çalışmamızda D vitamini düzeyi normal olan, gerek medikal tedavi ile izlenen gerek operasyona verilecek olan PHPT vakalarında D vitamini tedavisi verilmediğinden, bu grup vakalarda bu tedavinin kardiyovasküler açıdan kazanım sağlayıp sağlamayacağını söylemek mümkün olmamıştır. Bu açıdan ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde FMD ölçümünün kısa süreli uygulamalarla değişebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. O'Driscoll tarafından, hiperlipidemisi olan bireylerde 1 ay süreyle simvastatin kullanımı ile endotel disfonksiyonunda düzelme olduğu gösterilmiştir [68]. Aynı zamanda ACE inhibitörü kullanımının [69], C vitamini ve folik asit suplementasyonunun da 2 ay içinde endotel disfonksiyonunda düzelme sağladığı gösterilmiştir [70]. Bu açıdan bakıldığında 3 aylık D vitamini replasman tedavisinin de FMD değişkenliği açısından uygun bir süre olduğu düşünülebilir.

D vitamini eksikliği ateroskleroz için bir risk faktörü olarak görülmektedir [3]. D vitamini eksikliği olan bireylerde FMD ölçümlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve replasman sonrasında düzeldiği daha önce yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir [71,72]. Ancak PHPT hastalarında D vitamini eksikliğinin ve replasmanının endotel bağımlı vazodilatasyonu ve KİMK ölçümünü nasıl etkilediği bilinmemektedir.Yakın dönemde Walker ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada PHPT hastalarında serum 25OHD düzeylerinin kardiyovasküler hastalık üzerine olan etkileri KİMK, karotis plak varlığı, karotis sertliği, sol ventrikül kitle indeksi, sistolik-diastolik fonksiyon ve mitral anuler kalsifikasyon ölçümleri ile değerlendirilmiştir. PHPT hastalarında KİMK ve karotis sertliği 25OHD düzeylerinden bağımsız olarak yüksek bulunmuş; D vitamini düşüklüğü ile bu subklinik ateroskleroz göstergeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışma PHPT hastalarında 25OHD düzeyi ile subklinik kardiyovasküler hastalık ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle dikkat çekicidir. Hasta grubunun sadece %9'unda ciddi D vitamini eksikliği (<20ng/ml) olmasının sonuçları etkilemiş olabileceği yorumlanmıştır [44]. Literatürde D vitamini düşük olan PHPT hastalarında D vitamini replasmanının endotel bağımlı vazodilatasyonu ne yönde etkilediği ile ilgili prospektif herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu anlamda

çalışmamızda D vitamini eksik PHPT hastalarında D vitamini replasmanının, endotel bağımlı vazodilatasyonda düzelme sağladığı bilgisi literatüre yeni bir katkı sağlamaktadır.

Çalışmanın eleştirilebilecek yönlerinden birisi, tüm gruplardaki katılımcıların HT, DM ve HL gibi ölçümleri etkileyebilecek kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmalarıdır. Ancak tüm gruplardaki risk faktörlerinin eşit tutulmuş olmasının bu durumun neden olabileceği yanlış sonuçları minimuma indirdiğini düşünmekteyiz. Eleştirilebilecek bir diğer nokta ise asemptomatik PHPT hastalarını içeren 1. grupta hastaların 4 tanesinde KMD ile gösterilmiş osteoporoz olmasıdır. Ancak kliniğimizde yapılan değerlendirmeleri sonucunda laboratuar olarak doğrulanmış PHPT'si olan bu bireylerin ılımlı hiperkalsemileri olması, adenom lokalizasyonu faklı görüntüleme teknikleriyle yapılamamış olması, saptanan osteoporozun post-menopozal osteoporoz veya senil osteoporozla ilişkili olabileceğinin düşünülmesi ve hastanın da isteği göz önünde bulundurularak bu hastaların medikal takipleri uygun bulunmuştur. Mevcut kılavuzlar osteoporozu olan hastaların cerrahi endikasyona sahip olduklarını belirtmekle beraber kılavuzlar konuda çalışan hekimlere yol gösterici nitelikte olup nihai kararı klinisyene bırakmaktadır. Klinik pratikte bu durumda benzer şekilde takibe alınan PHPT hastaları bulunması nedeniyle, bu hastaların medikal takip yapılan gruba alınmasının klinik gerçekliği daha iyi yansıttığı düşünülmüştür. Çalışmamızda belirlenen çalışma süresinin kısıtlılığı nedeniyle pre-operatif dönemde değerlendirilen hastalar paratiroidektomi sonrası dönemde kardiyovasküler riskler açısından yeniden değerlendirilememiştir. Bu durum, bu grup hastada saptanan FMD düzeyi düşüklüğünün paratiroidektomi sonrası düzelip düzelmediğinin anlaşılmasını engellemiştir. Yine cerrahi öncesi D vitamini düşük olan hastalarda replasman verilmemiş ve D vitamini eksikliği düzeltildikten sonra FMD kontrolü yapılamamış olması, cerrahi endikasyon konmuş olan hastalarda FMD'nin D vitamini replasmanıyla düzelip düzelmediğini açıklığa kavuşturma olasılığını ortadan kaldırmıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- PHPT hastalarında osteoporoz ve nefrolitiazis kontrol grubuna göre daha sık görülmektedir.
- Cerrahi tedavi gerektiren ciddi PHPT hastalarında D vitamini eksikliği kontrol grubuna göre daha sık görülmektedir.
- PHPT hastalarında endotel bağımlı vazodilatasyon özellikle medikal tedavi ile takip kararı verilen grupta olmak üzere kontrol grubuna göre bozuk olarak saptanmıştır. Hiperkalsemi ve hiperparatiroidi kardiyovasküler açıdan ilk bulgularını endotel bağımlı vazodilatasyonu etkileyerek çıkarıyor olabilir.
- Tüm PHPT hastalar birlikte değerlendirildiğinde, PHPT'li hastalarda FMD kontrol grubuna ve post-operatif PHPT'li hastalara göre düşük saptanmıştır.
- Serum kalsiyum ve PTH düzeyleri ile FMD ölçümü arasında ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Serum kalsiyum ve PTH düzeyleri arttıkça FMD ölçümü düşmektedir.
- PHPT hastalarında saptanan artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite klasik kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte serum kalsiyum ve PTH düzeylerinin yüksekliği ve bu yüksek düzeylere maruz kalma süresiyle ilişkili olabilir.
- KİMK ölçümü ve kardiyovasküler riskin biyokimyasal belirteçlerinden sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeyleri ise çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında birbirinden farklı bulunmamıştır.
- D vitamini replasmanı, D vitamini düşük olan PHPT hastalarında FMD ölçümlerinde düzelme sağlarken KİMK ölçümü ve sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeylerinde bir değişikliğe neden olmamaktadır. D vitamini replasmanı ile 25OHD düzeyi düşük PHPT'li hastalarda,endotel bağımlı vazodilatasyonda düzelme sağlanabileceği bilgisi çalışmamızın literatüre yeni bir katkısıdır.

Tüm bu veriler göz önünde alındığında, klinisyenlerin PHPT hastalarında tedavi kararı alırken kılavuz önerileriyle beraber hastaların kardiyovasküler risklerini de göz

önünde bulundurmaları gerektiğive D vitamini replasmanının D vitamini düşük olan PHPT hastalarında hem hastalık şiddetini azaltıcı etkisi hem de sağlayabileceği kardiyovasküler kazanımlar açısından önemli bir tedavi yöntemi olduğuanlaşılmaktadır. PHPT hastalarında FMD ölçümünün kardiyovasküler riski ne kadar doğru bir şekilde gösterdiği ve bu riskin paratiroidektomi ile geri döndürülüp döndürülemediği, dolayısıyla PHPT hastalarının tedavi yöntemine karar verirken FMD'nin ve diğer kardiyovasküler risk belirteçlerinin rutin kullanıma girip girmemesi gerektiği bu konuda yapılacak ileri araştırmalarla netleşecektir.

ÖZET

Giriş: Günümüzde sıklıkla asemptomatik dönemde yakalanan PHPT, paratiroid bezlerinden otonom olarak aşırı PTH salgılanması sonucunda gelişen hastalık tablosudur. Semptomatik PHPT hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbidite artmıştır, asemptomatik hasta grubunda da bu risklerin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kardiyovasküler risklerin artmasına aracılık eden faktörler ve bunların erken dönemde öngörülmesi ve önlenmesi konusu günümüzde önemli bir araştırma konusudur. Biz de bu çalışmamızda medikal tedavi ile izlenen ve opere olan PHPT hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza cinsiyet, yaş, VKİ, sigara kullanımı, ek hastalıklar ve ilaç kullanımı açısından eşleştirilmiş 29'u medikal tedavi ile izlenen (A grubu), 25'i pre-operatif dönemde (B grubu), 23'ü post operatif dönemde (C grubu) olmak üzere toplam 77 PHPT hastası ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 26 normokalsemik hasta (D grubu) alındı. Gruplar FMD, KİMK, kardiyovasküler riskin biyokimyasal belirteçlerinden sCD40L, İL-8 ve hs-CRP ölçümleri ile değerlendirildi. Medikal tedavi grubunda olan hastalardan serum 25OHD düzeyi düşük saptanan 12 hasta prospektif olarak D vitamini replasmanı öncesi ve replasmanın 3. ayında olmak üzere bu ölçümler açısından değerlendirildi.

Bulgular: A grubunda FMD ortanca %5; B grubunda %5,1; C grubunda %7,6; D grubunda %7,7 saptandı. A grubunun FMD ölçümü C ve D gruplarına göre anlamlı olarak düşük saptanırken ($p=0,02$), B grubunun FMD ölçümüyle benzerdi. B grubunun FMD ölçümü de C ve D gruplarına göre düşük saptanmakla beraber, bu düşüklük istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Düzeltilmiş kalsiyum ve PTH ile FMD arasında ters yönlü zayıf-orta ilişki olduğu görüldü (dCa için $p<0,01$, $r=-0,4$; PTH için $p=0,02$, $r=-0,22$). Gruplar arasında KİMK ölçümü, sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeyleri açısından fark saptanmadı. A grubunda serum 25OHD düzeyi düşük saptanan 12 hastanın 3 aylık replasman sonrasında 25OHD düzeyinin ortalama 14,6±8,5 ng/dl'den 29,5±11,5 ng/dl düzeyine yükseldiği gözlendi ($p=0,02$). Replasman öncesi FMD değeri ortalama %4,4±2,9 olan hastaların replasman sonrası ortalama FMD'si %6,7±3,3'e yükseldi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$).

Sonuçlar: PHPT hastalarında endotel bağımlı vazodilatasyon özellikle medikal tedavi ile takip kararı verilen grupta olmak üzere kontrol grubuna göre bozuk olarak saptanmıştır. Serum kalsiyum ve PTH düzeyleri ile FMD ölçümü arasında ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Serum kalsiyum ve PTH düzeyleri arttıkça FMD ölçümü düşmektedir. KİMK ölçümü ve kardiyovasküler riskin biyokimyasal belirteçlerinden sCD40L, İL-8, hs-CRP düzeyleri ise çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında birbirinden farklı bulunmamıştır. D vitamini replasmanı, D vitamini düşük olan PHPT hastalarında FMD ölçümlerinde düzelme sağlarken KİMK ölçümü, sCD40L, İL-8 ve hs-CRP düzeylerinde bir değişikliğe neden olmamıştır. D vitamini replasmanının 25OHD düzeyi düşük PHPT hastalarında endotel disfonksiyonunda düzelme sağladığı bilgisi çalışmamızın literatüre yeni bir katkısıdır.

Anahtar sözcükler: Primer hiperparatiroidi, akım aracılı dilatasyon, karotis intima media kalınlığı, sCD40L, İL-8, hs-CRP

ABSTRACT

Introduction: PHPT, today often diagnosed when asymptomatic, is a disease that grows as a result of excessive PTH secretion. There is an increased cardiovascular morbidity and mortality in symptomatic PHPT patients and studies show that this risk existS in asymptomatic patients, too. The factors that mediate the increased cardiovascular risk in PHPT patients, also prediction and early prevention of this risk is an important research topic nowadays. In our study, we aimed to investigate the cardiovascular risk factors in medically observed and planned to be operated PHPT patients.

Materials and methods: Gender, age, BMI, smoking status, comorbidities and drug use matched 29 patients followed by medical treatment (group A), 25 pre-operative (group B) and 23 post-operative (group C) patients with PHPT and the control group including 26 normocalcemic patients (group D) were included to this study. Groups was assessed by measurement of FMD, CIMT and biochemical markers of cardiovascular risk of sCD40L, hs-CRP and IL-8. Twelve patients with low levels of 25OHD in the medical treatment group assessed in terms of these measurements before and 3 months after vitamin D replacement.

Results: Median FMD was 5% in group A; 5.1% in group B; 7.6% in group C and 7.7% in group D, respectively. FMD measurement of group A was detected significantly lower compared to group C and D ($p = 0.02$) and was similar to the FMD measurement of the group B. FMD measurements of group B also detected lower than the groups C and D but this did not reach to statistical significance. A weak-to-moderate inverse relationship between FMD and PTH, FMD and Ca was found (for Ca $p<0.01$, $r = -0.4$; for PTH $p= 0.02$, $r = -0.22$).Results of CIMT measurement, serum sCD40L, IL-8 and hs-CRP levels showed no significant difference between groups. In 12 patients with low 25OHD in group A average 25OHD measurement increased to 29.5 ± 11.5 ng/dl from 14.6 ± 8.5 ng/dL with replacement ($p=0.02$). After vitamin D replacement FMD was increased to an average value of $6.7\% \pm 3.3$ from $4.4\% \pm 2.9$ which is statistically significant ($p= 0.04$).

Discussion: Endothelium-dependent vasodilation was impaired in PHPT patients, particularly in medically treatment group, compared to the control group. Serum calcium and PTH levels were determined inversely correlated with FMD measurement. FMD measurement is reduced when serum Ca and PTH levels increased. CIMT measurement and biochemical markers of cardiovascular risk of sCD40L, IL-8, hs-CRP levels were not significantly different in patient and control groups. Vitamin D supplementation provide improvement in FMD measurements in medically followed PHPT patients with low 25OHD but did not cause a change in the CIMT measurements and levels of sCD40L, hs-CRP, IL-8. The information that vitamin D replacement makes an improvement in endothelial dysfunction in PHPT patients with low 25OHD is a new contribution to the literature of our study.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, flow mediated dilatation, carotid intima media thickness, sCD40L, IL-8, hs-CRP.

KAYNAKÇA

[1] J. P. Bilezikian, M. L. Brandi, R. Eastell, S. J. Silverberg, R. Udelsman, C. Marcocci, and J. T. Potts, "Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 10, pp. 3561–9, Oct. 2014.

[2] P. Andersson, E. Rydberg, and R. Willenheimer, "Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review.," *Eur. Heart J.*, vol. 25, no. 20, pp. 1776–1787, Oct. 2004.

[3] L. Wang, Y. Song, J. E. Manson, S. Pilz, W. März, K. Michaëlsson, A. Lundqvist, S. K. Jassal, E. Barrett-Connor, C. Zhang, C. B. Eaton, H. T. May, J. L. Anderson, and H. D. Sesso, "Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies.," *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 5, no. 6, pp. 819–29, Nov. 2012.

[4] R. J. Esper, R. A. Nordaby, J. O. Vilariño, A. Paragano, J. L. Cacharrón, and R. A. Machado, "Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal.," *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 5, p. 4, Jan. 2006.

[5] F. R. Bringhurst, M. B. Demay, and H. M. Kronenberg, *Williams Textbook of Endocrinology*, Twelfth Ed. Elsevier, 2011, pp. 1237–1304.

[6] E. Lundgren, J. Rastad, E. Thrufjell, G. Akerström, and S. Ljunghall, "Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women.," *Surgery*, vol. 121, no. 3, pp. 287–94, Mar. 1997.

[7] H. Lowe, D. J. McMahon, M. R. Rubin, J. P. Bilezikian, and S. J. Silverberg, "Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 8, pp. 3001–5, Aug. 2007.

[8] E. M. Brown, "Extracellular Ca2+ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca2+ and other ions as extracellular (first) messengers.," *Physiol. Rev.*, vol. 71, no. 2, pp. 371–411, Apr. 1991.

[9] a Khan and J. Bilezikian, "Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone.," *CMAJ*, vol. 163, no. 2, pp. 184–187, 2000.

[10] A. Arnold, T. M. Shattuck, S. M. Mallya, L. J. Krebs, J. Costa, J. Gallagher, Y. Wild, and K. Saucier, "Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism.," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 17 Suppl 2, pp. N30–6, Nov. 2002.

[11] T. Motokura, T. Bloom, H. G. Kim, H. Jüppner, J. V Ruderman, H. M. Kronenberg, and A. Arnold, "A novel cyclin encoded by a bcl1-linked candidate oncogene.," *Nature*, vol. 350, no. 6318, pp. 512–5, Apr. 1991.

[12] Z. Pausova, E. Soliman, N. Amizuka, N. Janicic, E. M. Konrad, A. Arnold, D. Goltzman, and G. N. Hendy, "Role of the RET proto-oncogene in sporadic hyperparathyroidism and in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 2.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 81, no. 7, pp. 2711–8, Jul. 1996.

[13] J. D. Carpten, C. M. Robbins, A. Villablanca, L. Forsberg, S. Presciuttini, J. Bailey-Wilson, W. F. Simonds, E. M. Gillanders, A. M. Kennedy, J. D. Chen, S. K. Agarwal, R. Sood, M. P. Jones, T. Y. Moses, C. Haven, D. Petillo, P. D. Leotlela, B. Harding, D. Cameron, A. A. Pannett, A. Höög, H. Heath, L. A. James-Newton, B. Robinson, R. J. Zarbo, B. M. Cavaco, W. Wassif, N. D. Perrier, I. B. Rosen, U. Kristoffersson, P. D. Turnpenny, L.-O. Farnebo, G. M. Besser, C. E. Jackson, H. Morreau, J. M. Trent, R. V Thakker, S. J. Marx, B. T. Teh, C. Larsson, and M. R. Hobbs, "HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome.," *Nat. Genet.*, vol. 32, no. 4, pp. 676–80, Dec. 2002.

[14] R. A. DeLellis, "Parathyroid carcinoma: an overview.," *Adv. Anat. Pathol.*, vol. 12, no. 2, pp. 53–61, Mar. 2005.

[15] S. E. Inzucchi, "Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms.," *Postgrad. Med.*, vol. 115, no. 4, pp. 69–70, 73–6, Apr. 2004.

[16] M. Parisien, R. W. Mellish, S. J. Silverberg, E. Shane, R. Lindsay, J. P. Bilezikian, and D. W. Dempster, "Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: trabecular strut analysis.," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 7, no. 8, pp. 913–9, Aug. 1992.

[17] S. Khosla, L. J. Melton, R. A. Wermers, C. S. Crowson, W. m O'Fallon, and B. l Riggs, "Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study.," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 14, no. 10, pp. 1700–7, Oct. 1999.

[18] M. Peacock, "Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum.," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 17 Suppl 2, pp. N87–94, Nov. 2002.

[19] J. P. Bilezikian, M. L. Brandi, M. Rubin, and S. J. Silverberg, "Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features.," *J. Intern. Med.*, vol. 257, no. 1, pp. 6–17, Jan. 2005.

[20] O. Cope, "The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 274, no. 21, pp. 1174–82, May 1966.

[21] H. Heath, S. F. Hodgson, and M. A. Kennedy, "Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 302, no. 4, pp. 189–93, Jan. 1980.

[22] S. J. Silverberg, E. Shane, T. P. Jacobs, E. S. Siris, F. Gartenberg, D. Seldin, T. L. Clemens, and J. P. Bilezikian, "Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism.," *Am. J. Med.*, vol. 89, no. 3, pp. 327–34, Sep. 1990.

[23] D. S. Rao, E. R. Phillips, G. W. Divine, and G. B. Talpos, "Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary

hyperparathyroidism.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 11, pp. 5415–22, Nov. 2004.

[24] S. J. Silverberg, E. Shane, T. P. Jacobs, E. Siris, and J. P. Bilezikian, "A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 17, pp. 1249–55, Oct. 1999.

[25] D. B. Endres, R. Villanueva, C. F. Sharp, and F. R. Singer, "Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism.," *Clin. Chem.*, vol. 37, no. 2, pp. 162–8, Feb. 1991.

[26] R. Eastell, a Arnold, M. L. Brandi, E. M. Brown, P. D'Amour, D. a Hanley, D. S. Rao, M. R. Rubin, D. Goltzman, S. J. Silverberg, S. J. Marx, M. Peacock, L. Mosekilde, R. Bouillon, and E. M. Lewiecki, "Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 2, pp. 340–50, Feb. 2009.

[27] K. L. Insogna, M. E. Mitnick, A. F. Stewart, W. J. Burtis, L. E. Mallette, and A. E. Broadus, "Sensitivity of the parathyroid hormone-1,25-dihydroxyvitamin D axis to variations in calcium intake in patients with primary hyperparathyroidism.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 313, no. 18, pp. 1126–30, Oct. 1985.

[28] J. P. Bilezikian, A. a Khan, and J. T. Potts, "Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 2, pp. 335–339, Feb. 2009.

[29] C. R. Parker, P. J. Blackwell, K. J. Fairbairn, and D. J. Hosking, "Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, no. 10, pp. 4482–9, Oct. 2002.

[30] A. Khan, A. Grey, and D. Shoback, "Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 2, pp. 373–81, Feb. 2009.

[31] R. Mihai, D. Simon, and P. Hellman, "Imaging for primary hyperparathyroidism--an evidence-based analysis.," *Langenbecks. Arch. Surg.*, vol. 394, no. 5, pp. 765–84, Oct. 2009.

[32] G. Hedbäck and A. Odén, "Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update.," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 28, no. 4, pp. 271–6, Apr. 1998.

[33] R. A. Wermers, S. Khosla, E. J. Atkinson, C. S. Grant, S. F. Hodgson, W. M. O'Fallon, and L. J. Melton, "Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study.," *Am. J. Med.*, vol. 104, no. 2, pp. 115–22, Feb. 1998.

[34] N. Yu, P. T. Donnan, R. W. V Flynn, M. J. Murphy, D. Smith, A. Rudman, and G. P. Leese, "Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients.

The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS).," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 73, no. 1, pp. 30–4, Jul. 2010.

[35] R. Schleiffer, C. Bergmann, F. Pernot, and A. Gairard, "Parathyroid hormone acute vascular effect is mediated by decreased Ca2+ uptake and enhanced cAMP level.," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 67, no. 1, pp. 63–71, Nov. 1989.

[36] R. Schleiffer, F. Pernot, and R. Jones, "Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats.," *Horm. Metab. Res.*, vol. 27, no. 1, pp. 16–8, Jan. 1995.

[37] G. A. Nickols, "Actions of parathyroid hormone in the cardiovascular system.," *Blood Vessels*, vol. 24, no. 3, pp. 120–4, Jan. 1987.

[38] E. Bogin, S. G. Massry, and I. Harary, "Effect of parathyroid hormone on rat heart cells.," *J. Clin. Invest.*, vol. 67, no. 4, pp. 1215–27, Apr. 1981.

[39] D. H. J. Thijssen, M. A. Black, K. E. Pyke, J. Padilla, G. Atkinson, R. A. Harris, B. Parker, M. E. Widlansky, M. E. Tschakovsky, and D. J. Green, "Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline.," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 300, no. 1, pp. H2–12, Jan. 2011.

[40] M. Baykan, C. Erem, T. Erdoğan, A. Hacihasanoğlu, O. Gedikli, A. Kiriş, M. Küçükosmanoğlu, H. O. Ersöz, and S. Celik, "Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism.," *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 23, no. 3, pp. 323–8, Jun. 2007.

[41] M. Kosch, M. Hausberg, K. Vormbrock, K. Kisters, G. Gabriels, K. H. Rahn, and M. Barenbrock, "Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy.," *Cardiovasc. Res.*, vol. 47, no. 4, pp. 813–8, Sep. 2000.

[42] D. E. Grobbee and M. L. Bots, "Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis.," *J. Intern. Med.*, vol. 236, no. 5, pp. 567–73, Nov. 1994.

[43] F. Lumachi, M. Ermani, M. Frego, F. Pilon, T. Filosa, L. Di Cristofaro, F. De Lotto, and F. Fallo, "Intima-media thickness measurement of the carotid artery in patients with primary hyperparathyroidism. A prospective case-control study and long-term follow-up.," *In Vivo*, vol. 20, no. 6B, pp. 887–90.

[44] M. D. Walker, E. Cong, A. Kepley, M. R. Di Tullio, T. Rundek, S. Homma, J. A. Lee, R. Liu, P. Young, C. Zhang, D. J. McMahon, and S. J. Silverberg, "Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 2, pp. 671–80, Feb. 2014.

[45] K. Stamatelopoulos, F. Athanasouli, T. Pappa, I. Labrinoudaki, C. Papamichael, A. Polymeris, G. Georgiopoulos, A. Vemmou, L. Sarika, E. Terpos, and M. Alevizaki, "Hemodynamic markers and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women

with primary hyperparathyroidism.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 8, pp. 2704–11, Aug. 2014.

[46] M. Kosch, M. Hausberg, K. Vormbrock, K. Kisters, K. H. Rahn, and M. Barenbrock, "Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism.," *Am. J. Hypertens.*, vol. 13, no. 7, pp. 759–64, Jul. 2000.

[47] L. Rolighed, L. Rejnmark, T. Sikjaer, L. Heickendorff, P. Vestergaard, L. Mosekilde, and P. Christiansen, "Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 3, pp. 1072–80, Mar. 2014.

[48] G. J. Blake and P. M. Ridker, "Novel clinical markers of vascular wall inflammation.," *Circ. Res.*, vol. 89, no. 9, pp. 763–71, Oct. 2001.

[49] P. E. Szmitko, C.-H. Wang, R. D. Weisel, J. R. de Almeida, T. J. Anderson, and S. Verma, "New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I.," *Circulation*, vol. 108, no. 16, pp. 1917–23, Oct. 2003.

[50] E. Lutgens and M. J. A. P. Daemen, "CD40-CD40L interactions in atherosclerosis.," *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 12, no. 1, pp. 27–32, Jan. 2002.

[51] C. Heeschen, S. Dimmeler, C. W. Hamm, M. J. van den Brand, E. Boersma, A. M. Zeiher, and M. L. Simoons, "Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 12, pp. 1104–11, Mar. 2003.

[52] U. Schönbeck, N. Varo, P. Libby, J. Buring, and P. M. Ridker, "Soluble CD40L and cardiovascular risk in women.," *Circulation*, vol. 104, no. 19, pp. 2266–8, Nov. 2001.

[53] S. Apostolakis, K. Vogiatzi, V. Amanatidou, and D. A. Spandidos, "Interleukin 8 and cardiovascular disease.," *Cardiovasc. Res.*, vol. 84, no. 3, pp. 353–60, Dec. 2009.

[54] T. Inoue, H. Komoda, M. Nonaka, M. Kameda, T. Uchida, and K. Node, "Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease.," *Int. J. Cardiol.*, vol. 124, no. 3, pp. 319–25, Mar. 2008.

[55] C. Herder, J. Baumert, B. Thorand, S. Martin, H. Löwel, H. Kolb, and W. Koenig, "Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002.," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 26, no. 9, pp. 2147–52, Sep. 2006.

[56] P. E. Szmitko, C.-H. Wang, R. D. Weisel, G. A. Jeffries, T. J. Anderson, and S. Verma, "Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II.," *Circulation*, vol. 108, no. 17, pp. 2041–8, Oct. 2003.

[57] J. E. Deanfield, J. P. Halcox, and T. J. Rabelink, "Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance.," *Circulation*, vol. 115, no. 10, pp. 1285–95, Mar. 2007.

[58] J. Yeboah, A. R. Folsom, G. L. Burke, C. Johnson, J. F. Polak, W. Post, J. A. Lima, J. R. Crouse, and D. M. Herrington, "Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis.," *Circulation*, vol. 120, no. 6, pp. 502–9, Aug. 2009.

[59] A. Ekmekci, N. Abaci, N. Colak Ozbey, A. Agayev, N. Aksakal, H. Oflaz, N. Erginel-Unaltuna, and Y. Erbil, "Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism.," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 32, no. 7, pp. 611–6, Jul. 2009.

[60] G. Agarwal, G. Nanda, A. Kapoor, K. R. Singh, G. Chand, A. Mishra, A. Agarwal, A. K. Verma, S. K. Mishra, and S. K. Syal, "Cardiovascular dysfunction in symptomatic primary hyperparathyroidism and its reversal after curative parathyroidectomy: results of a prospective case control study.," *Surgery*, vol. 154, no. 6, pp. 1394–403; discussion 1403–4, Dec. 2013.

[61] M. M. Tuna, B. A. Doğan, A. Arduç, N. N. Imga, Y. Tütüncü, D. Berker, and S. Güler, "Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy.," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, Nov. 2014.

[62] T. Neunteufl, R. Katzenschlager, C. Abela, K. Kostner, B. Niederle, F. Weidinger, and T. Stefenelli, "Impairment of endothelium-independent vasodilation in patients with hypercalcemia.," *Cardiovasc. Res.*, vol. 40, no. 2, pp. 396–401, Nov. 1998.

[63] A. L. Carrelli, M. D. Walker, M. R. Di Tullio, S. Homma, C. Zhang, D. J. McMahon, and S. J. Silverberg, "Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism.," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 78, no. 2, pp. 204–9, Feb. 2013.

[64] V. Nuzzo, L. Tauchmanovà, F. Fonderico, R. Trotta, M. R. Fittipaldi, D. Fontana, R. Rossi, G. Lombardi, B. Trimarco, and G. Lupoli, "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.*, vol. 147, no. 4, pp. 453–9, Oct. 2002.

[65] M. D. Walker, J. Fleischer, T. Rundek, D. J. McMahon, S. Homma, R. Sacco, and S. J. Silverberg, "Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 10, pp. 3849–56, Oct. 2009.

[66] C. G. Ogard, M. D. Engelmann, C. Kistorp, S. L. Nielsen, and H. Vestergaard, "Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism.," *Clin. Endocrinol. (Oxf).*, vol. 63, no. 5, pp. 493–8, Nov. 2005.

[67] E. Chertok-Shacham, A. Ishay, I. Lavi, and R. Luboshitzky, "Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism.," *Med. Sci. Monit.*, vol. 14, no. 12, pp. CR628–32, Dec. 2008.

[68] G. O'Driscoll, D. Green, and R. R. Taylor, "Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month.," *Circulation*, vol. 95, no. 5, pp. 1126–31, Mar. 1997.

[69] T. J. Anderson, E. Elstein, H. Haber, and F. Charbonneau, “Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study),” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, no. 1, pp. 60–6, Jan. 2000.

[70] K. S. Woo, P. Chook, Y. I. Lolin, J. E. Sanderson, C. Metreweli, and D. S. Celermajer, “Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocystinemia.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 34, no. 7, pp. 2002–6, Dec. 1999.

[71] O. Tarcin, D. G. Yavuz, B. Ozben, A. Telli, A. V. Ogunc, M. Yuksel, A. Toprak, D. Yazici, S. Sancak, O. Deyneli, and S. Akalin, “Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 10, pp. 4023–30, Oct. 2009.

[72] I. Al Mheid, R. Patel, J. Murrow, A. Morris, A. Rahman, L. Fike, N. Kavtaradze, I. Uphoff, C. Hooper, V. Tangpricha, R. W. Alexander, K. Brigham, and A. A. Quyyumi, “Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 58, no. 2, pp. 186–92, Jul. 2011.