



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**PRE-OPERATİF D VİTAMİNİ REPLASMANI TİROİDEKTOMİ
SONRASI HİPOKALSEMİYİ ÖNLER Mİ?**

Dr. Hogir Aslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**PRE-OPERATİF D VİTAMİNİ REPLASMANI TİROİDEKTOMİ
SONRASI HİPOKALSEMİYİ ÖNLER Mİ?**

Dr. Hogir Aslan

Tez Danışmanları: Doç. Dr. Gamze Çıtlak

Uzm. Dr. Özlem Doğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım süresince bilgisi, hoşgörüsü ve deneyimiyle eğitimime, cerrahi disiplin ve ahlakıma katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. Muzaffer Akıncı'ya;

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmam yazım süresince destekleri ve bilgilerini benden hiç esirgemeyen Tez Danışmanlarım Doç. Dr. Gamze Çıtlak'a ve Uzm. Dr. Özlem Doğan'a;

Cerrahi yetkinliğe erişmemde emeği geçen Haseki Genel Cerrahi Kliniği'nde beraber çalıştığım bütün eğitim görevlisi, başasistan, uzman abla ve ağabeylerime;

Bu yorucu süreçte, sevgi ve saygı çerçevesinde çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Bir ekip olarak çalışmaktan keyif aldığım servis, ameliyathane, endoskopi ünitesi ve poliklinik hemşire, personel ve sekreterlerine;

Hastane işleyişi ile ilgili her türlü sıkıntımızda yanımızda olan asistan masası ekibine;

Hayatım boyunca her türlü destekleriyle yanımda olan değerli annem, babam ve kardeşlerime;

Son olarak sevgisini her zaman hissettiğim, hayattaki en büyük destekçim eşim Songül ASLAN'a ve biricik oğlumuz Umut ASLAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hogir ASLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TİROİD	2
2.1.1 Tarihçe.....	2
2.1.2 Tiroid Embriyolojisi.....	2
2.1.3 Tiroid Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.1.4. Tiroid Anatomisi	7
2.1.5.Tiroid Hastalıklarında Tanısal İncelemeler.....	11
2.1.6.Benign Tiroid Bezi Hastalıkları	16
2.1.7.Malign Tiroid Bezi Hastalıkları	22
2.1.8. Tiroidektomi Komplikasyonları.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4.BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	42
6.SONUÇ	47
7.KAYNAKLAR.....	48

8.EKLER.....	55
EK 1. ÖZGEÇMİŞ	55
EK 2. ETİK KURUL KARARI	58
EK 3. TEZ KONUSU ONAY FORMU	60



KISALTMALAR

M.Ö.: Milattan önce

M.S.: Milattan sonra

Tg: Tiroglobülin

ATP: Adenozin trifosfat

Na^+/I^- : Sodyum /iyot simporter yolu

DIT: diiyodotirozin

MIT: monoiodotirozin

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

rT3: 3,3',5'-triiodotironin

TSH : Tiroid stimulan hormon

RLS : Rekürren laringeal sinir

SLSED: Superior laringeal sinirin eksternal dalı

MTC: Medüller tiroid kanseri

İİAB : İnce iğne aspirasyon biyopsisi

USG : Ultrasonografi

25-OH D : 25-Hidroksi vitamin D

PTH : Parathormon

Ca : Kalsiyum

VDR : Vitamin D reseptörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Sonografik Paternler, Tahmini Malignite Riski ve Tiroid Nodülleri İçin İnce İğne Aspirasyon Kılavuzu.....	13
Tablo 2: Tiroid Sitopatolojisi Raporunda Bethesda Sınıflaması: Tanısal Kategoriler ve Malignite Riski.....	15
Tablo 3: Demografik Bilgilerin Dağılımı	33
Tablo 4: Ölçüm Sonuçlarının Dağılımı	34
Tablo 5: Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirilmesi	35
Tablo 6: D Vitamini Replasmanı Yapılma Durumuna Göre Ölçümlerin Değerlendirilmesi	36
Tablo 7: Klinik Hipokalsemi Görülme Durumuna Göre Ölçümlerin Değerlendirilmesi	37
Tablo 8: Biyokimyasal Hipokalsemi Sınırı 8 mg/dL Olma Durumuna Göre Ölçümlerin Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 9: Biyokimyasal Hipokalsemi Sınırı 8.5 mg/dL Olma Durumuna Göre Ölçümlerin Değerlendirilmesi	40
Tablo 10: Biyokimyasal Hipokalsemi Sınırı 8.5 mg/dL Olma Durumuna Göre Multivariate Analizi Sonuçları	40
Tablo 11: Postop PTH Değeri <15 pg/ml Olan Hastaları Dışlayınca Gruplar Arasında Hipokalsemi Değerlendirilmesi.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid Embriyolojisi	3
Şekil 2: Ektopik tiroid dokusu lokalizasyonları.....	4
Şekil 3:Normal Tiroid Parankimi Histolojisi.....	5
Şekil 4: Tiroid Anatomisi.....	8
Şekil 5: Boyun Tiroid Bezi Komşulukları Transvers Kesit.....	9
Şekil 6: Tiroid Bezi Arter, Ven ve Sinirleri.....	10
Şekil 7: Tiroid Nodüllerinin Sonografik Paternine Göre Malignite Riski.....	22

ÖZET

Amaç: Hipokalsemi tiroidektomi ameliyatları sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. D vitamini kalsiyum metabolizmasında önemli bir faktördür. Bu çalışmadaki amacımız; optimize edilmiş D vitamini seviyeleriyle cerrahi yapıldığında postoperatif hipokalsemi oranlarında azalma olup olmayacağını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız; prospektif olarak Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Servisinde Nisan 2022- Haziran 2023 tarihleri arasında multinodüler guatr nedeni ile elektif ameliyat edilen 104 hasta ile yapıldı. Hipertiroidisi olan, İİAB sonucu Bethesda 5 ve 6 olarak sonuçlanan, bilinen kemik metabolizma eksikliği olan, eşlik eden paratiroid patolojisi olan ve perioperatif santral diseksiyon kararı alınan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar kapalı zarf usulü randomizasyon yöntemi kullanılarak 2 gruba ayrıldı. Bilateral total tiroidektomi endikasyonu konulduktan sonra birinci gruptaki hastalara D vitamini ölçümü yapıldı ve kılavuz önerileri doğrultusunda D vitamini replasmanı yapıldı (Grup 1). Diğer grup (Grup 2) hastalara ameliyat öncesi herhangi bir replasman yapılmadı. Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri, preoperatif ve postoperatif laboratuvar değerleri ile hipokalsemi gelişme oranı karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 104 hasta katıldı. 11 hastada (%10,6) klinik hipokalsemi gelişirken, 35 hastada (%33,7) ise biyokimyasal hipokalsemi gelişti. Hipokalsemi için sınır değeri 8 mg/dl'ye çektiğimizde ise 5 hastada (%4,8) biyokimyasal hipokalsemi gelişti.

Gruplar arasında; klinik hipokalsemi ve biyokimyasal hipokalsemi görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup 2 de Grup 1'e göre sınır değeri 8 mg/dl olarak kabul edildiğinde biyokimyasal hipokalsemi daha yüksek oranda bulunmuştur ($p=0,0022$; $p<0,05$). Ancak: postop PTH değeri 15 pg/ml 'den düşük olan yani hipoparatiroidi gelişmiş olan hastaları dışlayarak yaptığımız incelemede; klinik hipokalsemi ve biyokimyasal

hipokalsemi gelişmesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir. ($p>0,05$)

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda; ameliyat sonrası erken dönemde gelişen hipokalseminin primer olarak paratiroid bezlerinin cerrahi travmasına/istenmeden çıkarılmış olmasına bağlı geliştiği düşünülmüştür. Preoperatif yapılan D vitamini replasmanının postoperatif erken dönemde hipokalsemi gelişmesini engellemediğini gördük.

Anahtar Kelimeler: Tiroidektomi, hipokalsemi, D vitamini, multinodüler guatr



ABSTRACT

Aim: Hypocalcemia is one of the most common complications of thyroidectomy operations. Vitamin D is an important factor in calcium metabolism. Our aim in this study is to investigate whether there will be a reduction in postoperative hypocalcemia rates when the surgery is performed with optimized vitamin D levels.

Material and Methods: This study was conducted prospectively with 104 patients who underwent elective surgery for multinodular goiter between April 2022-June 2023 in the General Surgery Service of Haseki Training and Research Hospital. Patients with hyperthyroidism and who had fine needle aspiration biopsy results of Bethesda 5 and 6 were not included in the study as well as patients with known bone metabolism deficiency, accompanying parathyroid pathology. Patients for whom perioperative central dissection was decided were also not included in the study.

The patients included in the study were divided into 2 groups using the closed-envelope randomization method. After the decision of bilateral total thyroidectomy was taken, vitamin D measurement was performed in the patients in the first group and vitamin D replacement was performed in line with the guideline recommendations (Group 1). The patients in the other group (Group 2) did not undergo any preoperative vitamin D replacement. The demographic characteristics, preoperative and postoperative laboratory values and the rate of development of hypocalcemia of the patients in both groups were compared.

Results: 104 patients were included in the study. While clinical hypocalcemia developed in 11 patients (10.6%), biochemical hypocalcemia developed in 35 patients (33.7%). When we lowered the limit value for hypocalcemia to 8 mg/dl, biochemical hypocalcemia developed in 5 patients (4.8%).

Among the groups; No statistically significant difference was found between the incidence of clinical hypocalcemia and biochemical hypocalcemia ($p>0.05$).

Biochemical hypocalcemia was found to be higher in Group 2 when the cut-off value was accepted as 8 mg/dl compared to Group 1 ($p=0.0022$; $p<0.05$).

However: when we excluded patients who had postoperative hypoparathyroidism (PTH value of less than 15 pg/ml) there was no statistically significant difference between the groups in terms of the development of clinical hypocalcemia and biochemical hypocalcemia. ($p>0.05$)

Conclusion: As a result of our study It is thought that hypocalcemia developing in the early postoperative period is primarily due to surgical trauma/unintentional removal of the parathyroid glands. We found that preoperative vitamin D replacement did not prevent the development of hypocalcemia in the early postoperative period.

Keywords: Thyroidectomy, hypocalcemia, vitamin D, multinodular goiter

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Guatr; etyolojisi ne olursa olsun tiroid bezinin büyümesi olarak tanımlanmıştır. Ülkemiz guatr için endemik bir bölgedir. Bu nedenle güncel cerrahi pratiğimizde tiroidektomi çok sık uygulanan cerrahilerdendir. Bilateral Total Tiroidektomi sonrası özellikle geçici hipokalsemi sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Literatürde semptomatik ve asemptomatik hipokalsemi oldukça değişken olmakla birlikte %20 ila %50 arasında oranlar verilmektedir (1).

Postoperatif hipokalsemi ile ilişkili literatürde bildirilen faktörler PTH seviyesi, D vitamini seviyesi, cerrahi sırasında istenmeden çıkarılan paratiroid bezi oranları vs. bildirilmiştir (2,3).

D vitamin eksikliği postoperatif hipokalsemiyle birçok çalışmada ilişkilendirilmiştir. Perioperatif D vitamini replasmanı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar retrospektif olarak yapılmış çalışmalardır. İngilizce literatürde preoperatif D vitaminin optimize edilmesi sonrası tiroidektomi uygulanan hastalarda postoperatif hipokalsemiye etkisinin gösterildiği çalışma bulunamamıştır.

Bu çalışmadaki amacımız; optimize edilmiş D vitamini seviyeleriyle cerrahi yapıldığında postoperatif hipokalsemi oranlarında azalma olup olmayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD

2.1.1 Tarihçe

Tiroid bezi büyümesi olarak tanımlanan guatrın tarihi ‘Sarı İmparator’ olarak adlandırılan Hung Ti’nin tedavide deniz yosunu kullanımını tanımladığı M.Ö. 2697 yılına dayanmaktadır(4). Buna karşın tiroid bezinin anatomisi Rönesans yıllarına kadar tanımlanamamıştır. Tiroid bezini anatomik anlamda ilk olarak 16. yüzyılın başlarında Leonardo da Vinci tanımladı; ancak işlevini net olarak ortaya koyamadı. Tiroid terimi ise ilk olarak anatomist Thomas Wharton tarafından Adenographia isimli kitabında 1646’da kullanıldı(5). Tiroid kelimesi; Yunanca kökenli kalkan anlamına gelen ‘thyreoeides’ kelimesinden köken almaktadır(6).

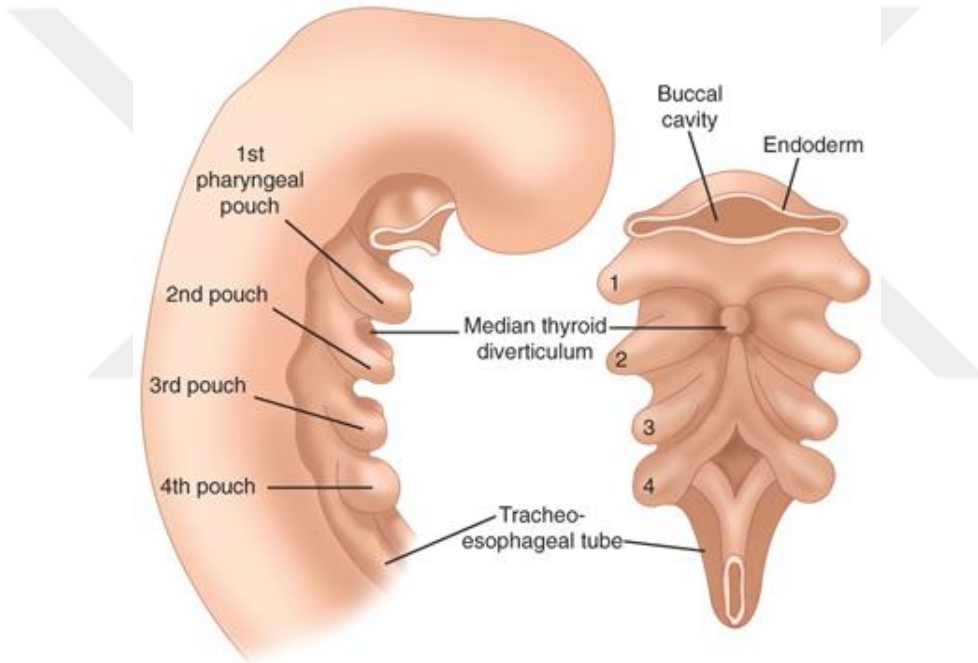
Tiroid cerrahisinin tarihi yaklaşık 1000 yıl öncesine dayanmaktadır (7). İlk tiroidektomi ameliyatının M.S. 1000 yıllarında Ebu el-Kazım tarafından yapıldığı bildirilmiştir.(8) Belgelenmiş ilk başarılı parsiyel tiroidektomi, 1791’de Pierre Joseph Desault tarafından; ilk başarılı total tiroidektomi ise 1808’de Guillaume Dupuytren tarafından yapılmıştır. Binlerce başarılı tiroid ameliyatı gerçekleştiren Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve Theodor Billroth (1829-1894) tiroid cerrahisinin baş mimarları olarak nitelendirilmektedir (9). Diğer cerrahlar, takip eden yıllar boyunca vaka serilerinde başarılı tiroidektomiler bildirdi.

Günümüzdeki modern tıbbi gelişmeler, tiroidin birbirinden farklı birçok hastalığının tanımlanmasına, ayrıca tedavisinin medikal ve/veya cerrahi olarak hasta bazlı yaklaşımlarla yönetilmesine olanak sağlamaktadır.

2.1.2 Tiroid Embriyolojisi

Tiroid bezi, gebeliğin yaklaşık 24. gününde ilkel ön bağırsağın bir çıkıntısı olarak ortaya çıkar. Tiroid bezi ilk gelişen endokrin bezdir(10). Dil kökünde foramen çekumdan kaynaklanır. Tiroid bezi, primitif farinks ve nöral krest olmak üzere iki kaynaktan gelişir. Primitif farinks tabanını oluşturan endoderm hücreleri boyunda aşağı doğru göç eden mediyal tiroid tomurcuğunu oluşturmak için kalınlaşır

(Şekil-1). Bu göç sırasında tomurcuk, tiroglossal kanal olarak bilinen epitel kaplı bir tüp aracılığıyla foramen çekuma bağlı kalır(11). Tomurcuğu oluşturan epitel hücreleri tiroid folikül hücrelerine evrilir. Dördüncü brankial cepten kaynaklanan bir çift lateral tomurcuk, gebeliğin yaklaşık beşinci haftasında medyan tomurcuk ile birleşir. Lateral tomurcuk nöroektodermal orijinlidir. Lateral tomurcuk kalsitonin üreten parafoliküler veya C hücrelerini oluştururlar ve böylece tiroid bezinin üst-arka bölgesinde yer alır(12).



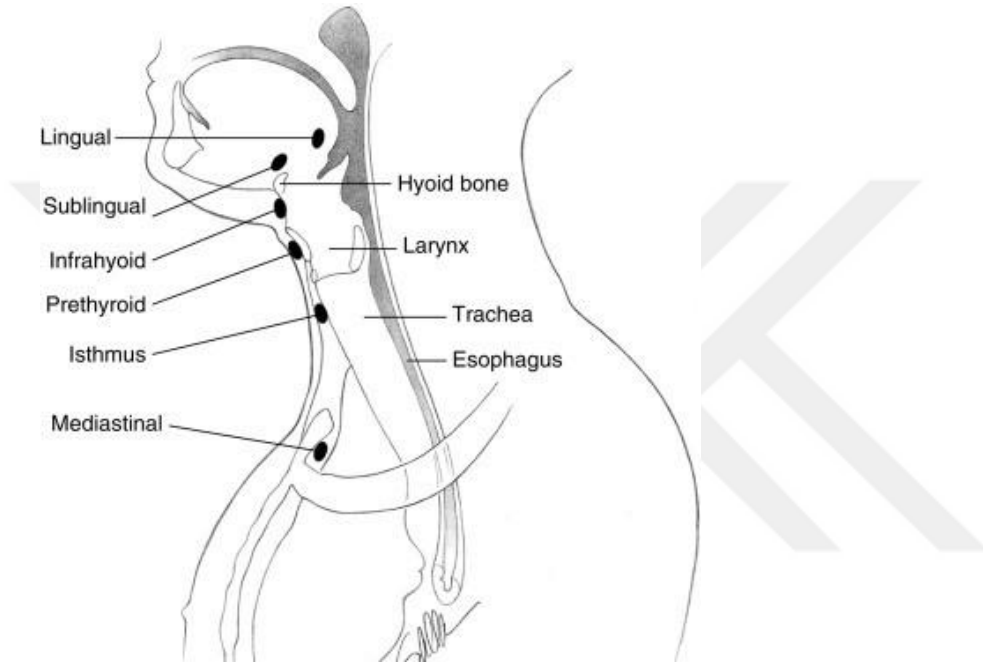
Şekil 1: Medyan tomurcuğun faringeal cep olarak erken dönem gelişimi (13)

Tiroid bezinde embriyolojik süreçte gelişebilen anomaliler; tiroglossal kist ve sinüs, lingual tiroid, ektopik tiroid, piramidal lob olarak sıralanabilir.

Tiroglossal kanal kistleri konjenital servikal anomaliler arasında en sık görülenidir. Normal şartlarda gebeliğin 5. haftasında kapanmaya başlayan tiroglossal kanal gebeliğin 8. haftasında kaybolur. Nadiren oblitere olmayan kanal sonuçta tiroglossal kist olur. Tanı; dilin protrüzyonu ile yukarı-aşağı hareket eden boyun kitlesi ile konulur. Tedavisi cerrahi ile kistin tamamen çıkarılmasıdır(11).

Lingual tiroid median tiroid tomurcuğunun aşağı inişindeki yetersizlik sonucu gelişir. Disfaji, kanama, boğulma gibi semptomların gelişmesi durumunda cerrahi önerilir(14).

Ektopik tiroid dokusu, foramen çekumdan ön mediastene kadar tiroid bezinin normal gelişim ve iniş yolu boyunca herhangi bir yerde bulunabilir (Şekil 2).



Şekil 2: Ektopik tiroid dokusu lokalizasyonları (15)

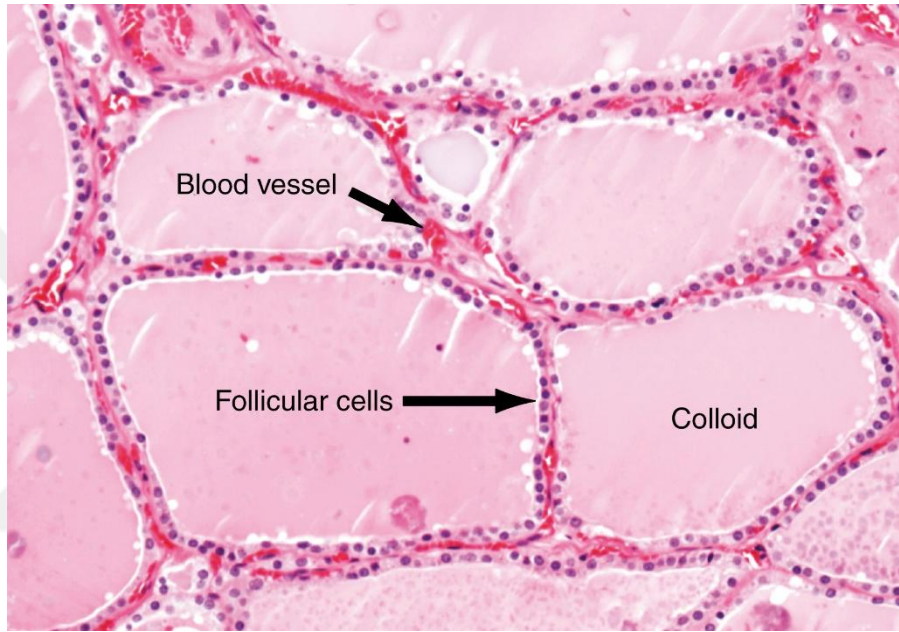
2.1.3 Tiroid Histolojisi ve Fizyolojisi

2.1.3.1 Tiroid Histolojisi

Tiroid bezi iki epitel hücre tipinden oluşur. Birinci tip, tiroid hormonu üretimi ve salgılanmasından sorumlu folliküler hücredir. Folliküler tip baskın olan tiptir. İkinci tip ise, kalsitonin salgılanmasından sorumlu olan parafolliküler C hücreleridir. Tiroid bezinin histolojik yapısı, kolloid içeren küresel folliküller halinde düzenlenmiştir. Kolloid, aktif tiroid hormonunun iyotsuz öncüsü olan ve bir

rezervuar görevi gören tiroglobülin (Tg) oluşur. Parafoliküler C hücreleri, daha sıklıkla orta ve üst tiroid loblarının lateral tarafında bulunur(16).

Foliküler hücre, santralde kolloid içerir. Parafoliküler boşluklar; kan damarlarını ve parafoliküler hücreleri içerir (Şekil 3).



Şekil 3: Normal Tiroid Parankimi Histolojisi (17)

2.1.3.2 Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezinin asıl görevi tiroid hormonu salgılamaktır. Tiroid hormonu sentezlenmesi birkaç adımda gerçekleşir. Sentezlenme için ilk basamak iyodun yakalanmasıdır.

İyot, tiroid hormon fizyolojisinde temel bir rol oynadığından vücutta yeterli miktarda bulunması gerekir. Yetişkin bir insan için ortalama günlük iyot ihtiyacı 0,1 mg'dır ve bu tamamen diyetten karşılanır. Vücuttaki iyodun büyük çoğunluğu (>%90) tiroid bezine aktarılır. Süt, yumurta, tuz ve deniz ürünleri iyot depoları açısından zengin besinlerdir.

Folikül hücreleri, iyodürü Na^+/I^- simporter membran proteini yoluyla kandan sitoplazmaya aktif olarak (ATP bağımlı) taşır. Follikül hücrelerindeki iyot konsantrasyonu, bu aktif taşımadan dolayı sistemik dolaşımdakinden daha yüksektir(18).

Tiroid hormonu sentezlenmesinin ikinci basamağı iyodun oksidasyonu aşamasıdır. İyodür nötr haldeki iyota dönüşerek kolloide geçer. Kolloid içerisinde; bünyesinde tirozin kalıntıları bulunduran Tg'yi ve tiroid peroksidaz (TPO) enzimini bulundurur. Tek bir iyot molekülü tarafından iyotlanmış bir tirozin kalıntısı, TPO katalizatorlüğünde monoiyodotirozin (MIT) molekülünün oluşmasına yol açar ve iki iyot molekülü tarafından iyotlanmış olan, diiyodotirozin (DIT)'i oluşturur(16).

Tiroid hormonu sentezlenmesinin üçüncü basamağı, iki DIT molekülünün tetra-iyodotironin veya tiroksin (T4) oluşturmak üzere bağlanmasına ve bir DIT molekülünün bir MIT molekülü ile birleşerek 3,5,3'-triiodotironin (T3) veya 3,3',5'-triiodotironin (rT3) oluşturmasıdır(1).

Tiroid hormonu sentezlenmesinin dördüncü basamağında ise tiroisitler TSH (Tiroid stimulan hormon) ile uyarıldıktan sonra tiroglobulinler hidrolize olur. Sonuçta T4 ve T3 sistemik dolaşıma salınır.

Kan dolaşımına girdikten sonra, dolaşımdaki tiroid hormonlarının %99' dan fazlası albümin ve T4 bağlayıcı globulinler gibi taşıma proteinlerine bağlanır; %1'den daha azı serbest formda bulunur. T3, T4'e göre daha potenttir; ancak dolaşımdaki plazma seviyesi T4'ünkinden çok daha düşüktür. T3, plazmada proteine T4'e göre daha gevşek bağlandığından dokulara daha kolay girer. T3, birim ağırlık başına T4'ten üç ila dört kat daha aktiftir. T4 için yaklaşık 7 gün olan yarı ömür T3 için yaklaşık 1 gündür.

Tiroid hormonunun üretiminin düzenlenmesi; hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezleri arasındaki uyarılar ile kontrol edilir. Dolaşımdaki T4 ve T3 seviyelerinin düşmesi, hipotalamusu tirotropin salgılayan hormonu salması için uyarır; bu da ön hipofizden TSH salınımını uyarır. TSH, tiroid folliküler hücreleri üzerindeki reseptörüne bağlanarak tiroid hormonlarının oluşumunu uyarır, bu da hem iyotun taşınmasını hem de T4 ile T3'ün kolloidden kan dolaşımına taşınmasını ve

salınmasını sağlar. Ayrıca tiroid bezi TSH'a bağımlı olmadan da kendi fonksiyonlarını düzenleyebilmektedir. Bu duruma otoregülasyon denir(19,20).

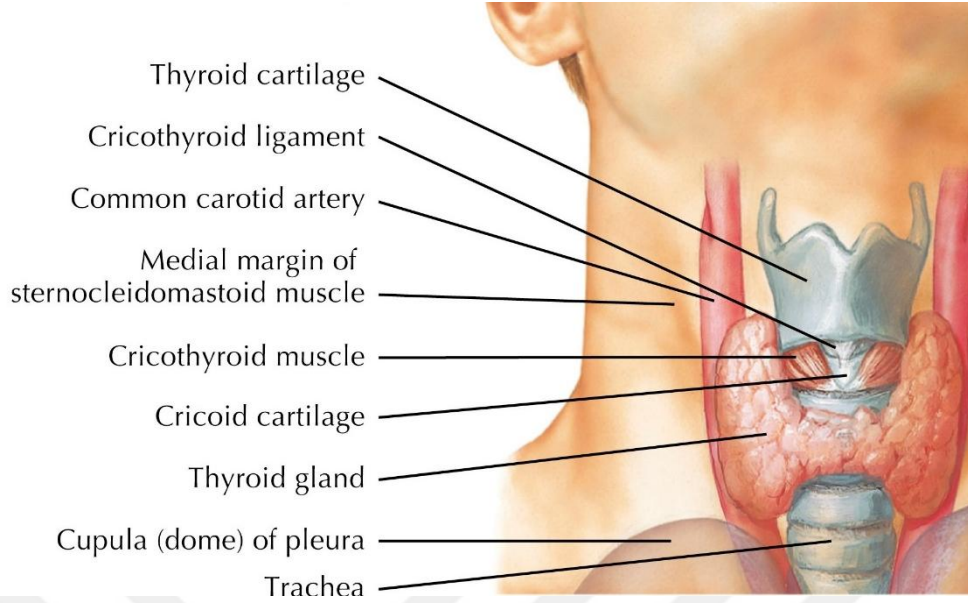
Tiroid hormonları neredeyse vücuttaki tüm sistemleri etkilemektedir. Fetüste beyin gelişimi ve iskelet olgunlaşmasında etkin rol oynar. Dokulardaki oksijen tüketimini arttırarak; karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasını hızlandırıp ve vücut sıcaklığının artmasını sağlar. Kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etki gösterir. Gastrointestinal motilite artışı, intestinal glukoz emilimi, hepatik glukoneogenez ve glikojenolizi arttırır(21).

Tiroid hormonun günlük salınımı sirkadiyen bir ritim şeklindedir. Öyle ki TSH düzeyi sabah minimum düzeydeyken akşam artış gösterip gece en yüksek düzeye ulaşır.

Tiroid bezi ayrıca parafoliküler C hücrelerinden kalsitonin üretir, ancak kalsitonin üretimi, tiroid hormonunu yöneten aynı süreçlerle düzenlenmez. Kalsitoninin birincil işlevi, kemik, bağırsak ve böbrek üzerindeki nihai etkileri yoluyla kalsiyumun serum konsantrasyonunu azaltmaktır(22).

2.1.4. Tiroid Anatomisi

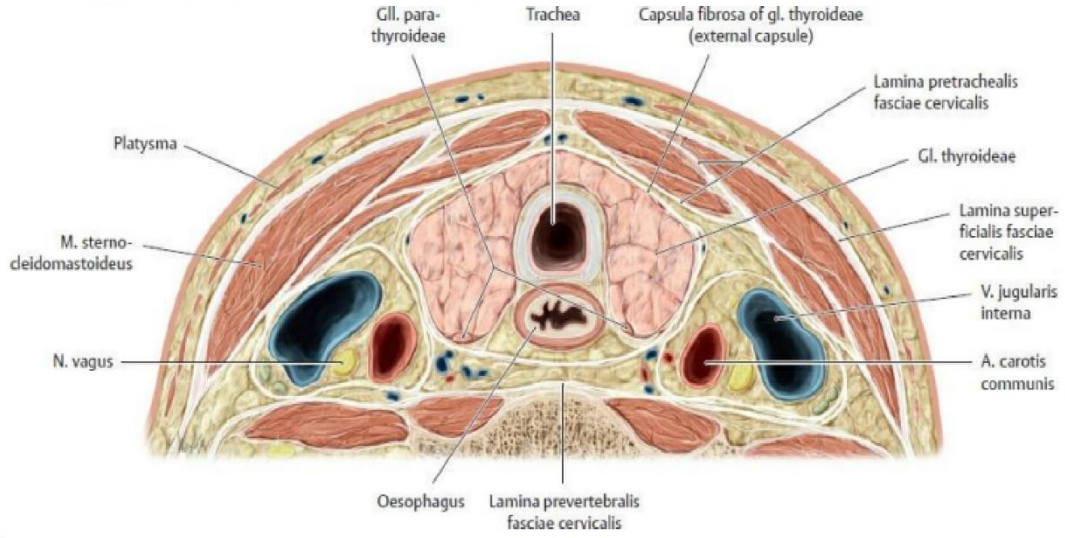
Normalde tiroid bezi kırmızıya yakın bir kahverengi renkte, vaskülaritesi yüksek, lastiksi dokuda ve kapsülü bulunan bir endokrin bezdir. Normal şartlarda yetişkin bir insanda, yaklaşık 25 g ağırlığındadır. Ancak bezin ağırlığı; beden kitle indeksi, iyot maruziyeti, yaş vs. gibi birçok etkene bağılı olarak değişebilmektedir(23,24). Tiroid bezi trakeanın 2. ve 4. halkalarının önünde, 5. servikal ve 1. torakal vertebra seviyeleri arasında yer alır (Şekil 4). Bez, iki lob ve lobları birbirine bağlayan 'isthmus' adı verilen bir bağlantı alanından oluşur. Piramidal lob olarak isimlendirilen tiroglossal duktusun distal parçası, genellikle sol lobdan hyoid kemiğe doğru uzanır. Bir varyasyon olarak değerlendirilen piramidal lob insidansı yapılan çalışmalarda toplumlar arasında farklılıklar göstererek %12 ila %75 aralığında bulunmuş (25,26).



Şekil 4:Tiroid Anatomisi (17)

Tiroidin her bir lobun ortalama uzunluğu 5 cm, genişliği 3 cm ve ön-arka çapı 2 cm'dir. İsthmus yaklaşık 1.3 cm uzunluğundadır. İsthmus genellikle ikinci ve üçüncü trakeal kıkırdaklar düzeyinde bulunur (24).

Tiroid bezinin lateralinde sternokleidomastoid, önünde ise dört kastan oluşan (sternotiroid, sternohyoid, omohyoid ve tirohyoid kasları) strep kasları bulunmaktadır. Tiroid bezini iki kapsül sarar. İçteki kapsül, tiroid bezine sıkıca yapışık ve bu kapsül gerçek kapsül olarak adlandırılır. Bunun etrafındaki diğer kapsül yalancı kapsül olarak isimlendirilmekte olup, derin servikal fasyanın devamı olan pretrakeal fasyadan oluşur (Şekil 5). Pretrakeal fasya tiroidin arkasında kalınlaşır ve bezin mediyalinden krikoid kıkırdağa bağlanmasını sağlayan Berry (posteromedial suspansuar) ligamanına dönüşür. Ligamanın asıl önemi rekürren laringeal sinirin bu yapıya yakın seyretmesi ve tiroidektomiler sırasında sinirin bu seviyede hasarlanmasıdır. Başka bir önemli yapı; her iki lobun posterolateralinde bulunan Zuckerkandl tüberkülüdür, rekürren laringeal sinir (RLS) bu yapının posteromediyalinden geçer(27).



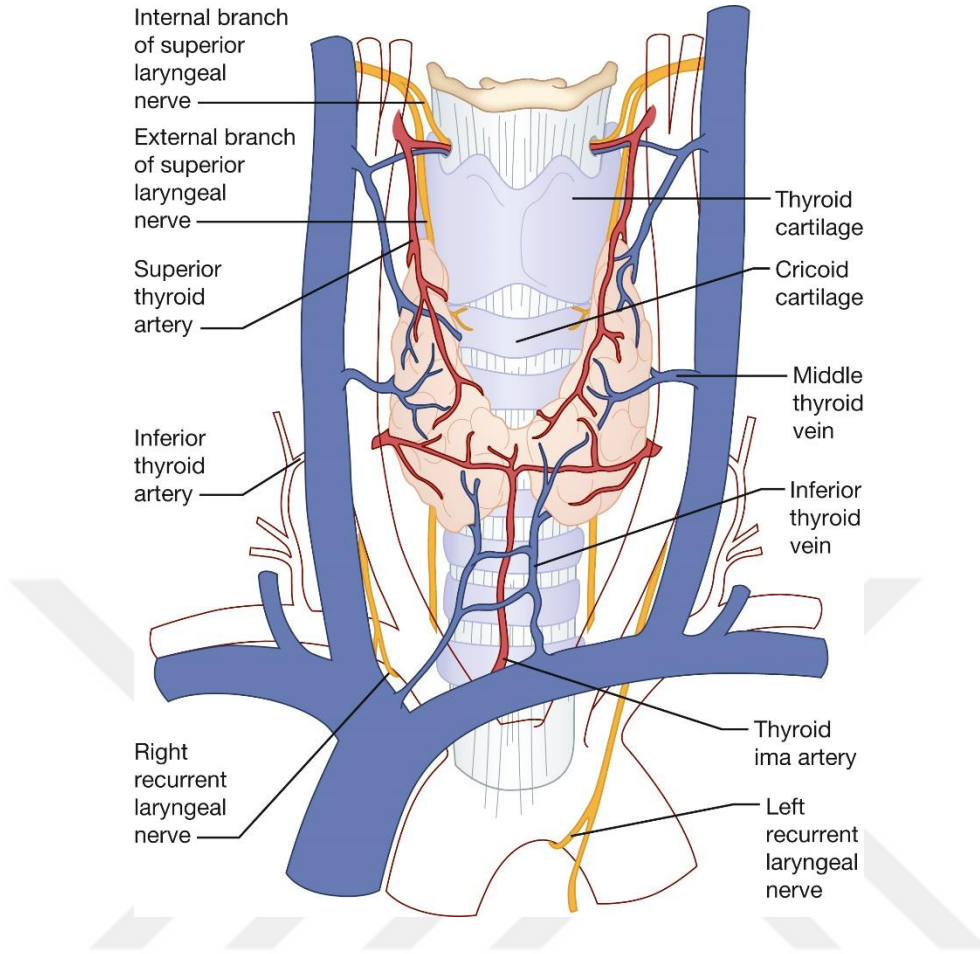
Şekil 5: Boyun Tiroid Bezi Komşulukları Transvers Kesit (1)

2.1.4.1 Tiroid Arterleri

Tiroid; vaskülaritesi çok yüksek bir bezdir. Tiroid bezinin her gramı için kan akım hızı dakikada 5.5 ml'dir. Bez majör olarak a. thyroidea superior ve a. thyroidea inferior'dan beslenmektedir. Bazen arkus aorta veya brakiosefalik trunkustan çıkan a. Tiroidea ima adında bir arter daha bulunur. Bu arter beze isthmus inferiorundan girer (Şekil 6).

A. thyroidea superior; eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Bu arter tiroid loblarının apeksinde ön ve arka dallara ayrılır. Ramus glandularis anterior, isthmus'tan geçerek diğer taraftaki eşi ile anastomoz yapar. Ramus glandularis posterior ise arka ve medial yüzün beslenmesinden sorumludur ve tiroid'in arka yüzünde a. thyroidea inferior ile anastomoz yapar.

A. thyroidea inferior; subklavian arterin dalı olan thyroservikal arterden köken alır. N. laryngeus rekürren ile birlikte seyrederek. Bu arter tipik olarak anterior ve posterior olmak üzere iki ayrı dala ayrılır. Genellikle tiroid bezinin posteriorundan seyredip orta kesiminde beze girer. Posterior dal, tiroid bezinin alt lobuna dağılmadan önce, genellikle her iki paratiroid beze ya da sadece alt paratiroid beze son arter olarak giden, ince bir paratiroid arter dalı verir(28).



Şekil 6: Tiroid Bezi Arter, Ven ve Sinirleri (17)

2.1.4.2 Tiroid Venleri

Tiroid bezinin venöz dolaşımı üç ana ven tarafından sağlanır. Bu üç çift ven genellikle trakeanın önünde bir plexus oluştururlar. V. thyroidea superior a. Thyroidea superior ile beraber seyrederek V. Thyroidea media her zaman bulunmayabilir. Süperior ve median venler direk v. jugularis internaya drene olurlar. V. thyroidea inferiorlar ise brachiocephalicaya drene olur (Şekil 6).

2.1.4.3 Tiroid Sinirleri

Tiroid bezi doğrudan üst ve orta servikal sempatik ganglionlardan çıkan küçük otonomik sinir ağı ve vagus siniri kaynaklı parasempatik lifler tarafından innerve olur. Tiroid bezi cerrahisi ile ilişkili en önemli iki sinir rekürren laringeal sinir (RLS) ve superior laringeal sinirin eksternal dalıdır.

N. vagus kaynaklı sağ ve sol n. laryngeus rekürrenler iki tarafta farklı yapılardan ve farklı seviyelerde dönüş yaparlar. N. laryngeus rekürren dexter; sağ subklavian arterin altından yaklaşık T1-T2 vertebralar seviyesinde dönüş yapar. N. laryngeus rekürren sinister ise; T4-T5 vertebralar seviyesinde, arcus aorta altından dönüş sağlar. Dönüşlerden sonra bu sinirler trakeo-özofagial aralıktan tiroid bezi arkasından yükselirler (Şekil 6). N. laryngeus rekürrenler krikotiroid kası dışındaki larenksin tüm intrinsik kaslarını innerve ederler.

N. laryngeus superior, inferior vagal gangliondan dallanır ve internal karotis arterin arka tarafından mediale doğru ilerler. Hyoid kemik seviyesinde iki dala ayrılır. İnternal laringeal sinir duyuşal ve otonomik, eksternal laringeal sinir motor daldır ve krikotiroid kası innerve eder.

Bilateral N. laryngeus reccurent yaralanması sonucu ses kısıklığı, aspirasyon, solunum yolu enfeksiyonları vb. gibi problemler görülebilmektedir. Bazen acil durumda trakeostomi ihtiyacı gelişebilmektedir(29).

N. laryngeus superior vokal kord tonusu ve gerginliğine katkıda bulunduğundan; bu sinirin yaralanması durumunda sesin perdesinde düşme (ince seslerde sorun olması, bağıraramama) meydana gelir(30).

2.1.5.Tiroid Hastalıklarında Tanısal İncelemeler

2.1.5.1. Biyokimyasal İncelemeler

Tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için birçok test mevcut olmakla birlikte hiçbir test tek başına yeterli değildir. Hastanın klinik durumu ile test sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Genellikle TSH hastalarda ötroidiyi değerlendirmek için yeterli bir testtir.

TSH, ön hipofiz bezinden salgılanan bir glikoproteindir. Tiroid foliküler hücreleri üzerinde bulunan TSH reseptörüne etkisi ile tiroid hormonu salgılanmasında düzenleyici bir rol oynar. Serum TSH ölçümü, tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için tarama testi olarak kullanılan en yaygın ve güvenilir testtir. Serum TSH düzeyleri serbest T4 düzeyindeki değişim durumuna göre artıp azalabilir. Yetişkinlerde normal serum TSH aralığı 0,4 ila 4,12 mIU/L'dir. Gebelik, ötroid hasta sendromu, glukokortikoidler, antikonvülsanlar metformin ve furosemid

gibi ilaçların kullanımı ile hipofizer yetmezlikler gibi durumlarda TSH düzeyleri değişebildiğinden bu durumlar varlığında değerler dikkatle yorumlanmalıdır. Ayrıca TSH salınımı sirkadiyen bir ritim gösterdiğinden tetkiklerin yapılma saatlerinin aynı olmasına dikkat edilmelidir.

Total T4 seviyeleri tiroid bezinden yapılan sentezi gösterirken, T3 seviyeleri ise sentezden ziyade periferik tiroid hormon metabolizmasına bağlı olarak değişir. Sistemik dolaşımdaki her iki tiroid hormonu büyük ölçüde, plazma proteinlerine bağlıdır. Bu hormonların %0,2'den azı serbest durumda biyolojik olarak aktif halde bulunur. Bundan dolayı, toplam hormon düzeyleri dolaşımdaki taşıyıcı proteinlerinin miktarından etkilenebileceğinden, serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin ölçümü tiroid fonksiyonunu göstermede daha doğrudur. Serbest T4'ün normal değer aralığı 12-28 pmol/L, serbest T3'ün ise 3-9 pmol/L'dir (31,32).

Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) düzeylerine; hipofiz bezinin TSH sekresyon fonksiyonunu değerlendirmek için bakılabilir.

Serum tiroid otoantikörlerinin ölçümü, çeşitli otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında yararlıdır. Günümüzde en yaygın olarak ölçülen üç otoantikör, anti-TPO, anti-Tg ve anti-TSH reseptörüdür (TRAb). Anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri tiroid fonksiyonlarını saptamaz, daha çok tiroiditlerde olduğu gibi altta yatan bozukluğu işaret eder.

Tiroglobulin yalnızca tiroid dokusunda üretilir. Serum Tg düzeyinin en sık; diferansiye tiroid tümörlerinde total tiroidektomi ve radyoaktif ablasyon sonrası nüksü değerlendirmek için kullanılır (32).

Serum kalsitonin değeri, parafoliküler C hücrelerinin malignitesi olan medüller tiroid kanserinin (MTC) saptanması ve izlemi için kullanılan biyobelirteçtir (16).

2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid nodülü olduğu bilinen veya şüphelenilen tüm hastalarda servikal lenf nodlarının tarandığı tiroid sonografisi yapılmalıdır(2).

2.1.5.2.1. Ultrasonografi (USG)

Boyun ultrasonografisi, tiroid nodüllerinin en doğru şekilde görselleştirilmesini sağlayan görüntülemedir. Ayrıca tespit edilen tiroid lezyonlarına aynı seansta tanı amaçlı girişim yapılabilmesinden dolayı rutin olarak kullanılmaktadır. Boyun USG'si, tiroid boyutu ve vaskülaritesi, tiroid nodülü varlığı ve risk sınıflandırması ile şüpheli lenfadenopati varlığı hakkında bilgi sağlar. Ayrıca paratiroid hastalığını lokalize etmek için de kullanılabilir. Noninvaziv olması, radyasyon maruziyeti olmaması da USG'nin diğer avantajlarıdır(33).

Sonografik patern	US özellikleri	Tahmini malignite riski	Biyopsi için önerilen çap
Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar (infiltratif, mikrolobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına uzanımın kanıtı	>%70-90	>1cm
Orta risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller	%10-20	>1cm
Düşük risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoekoik/hiperekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül	%5-10	>1.5cm
Çok düşük risk	Ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongioform veya kısmen kistik nodüller	<%3	>2cm yapılabilir İİAB yapılmadan izlem de yapılabilir.
Benign	Pür kistik nodüller (Solid komponent yok)	<%1	Biyopsi gereksiz

Tablo 1. Sonografik Paternler, Tahmini Malignite Riski ve Tiroid Nodülleri İçin İnce İğne Aspirasyon Kılavuzu(2)

USG’de saptanan nodülün boyutu ileri değerlendirme için önemlidir. 1 cm’in altındaki nodüllere genellikle ileri değerlendirme gerekmez. Ancak aile öyküsünün olması, baş boyun bölgesine radyasyon maruziyeti öyküsü, USG’de malignite yönünde kuşku uyandıracak görüntüler saptanması gibi nedenlerle İİAB yapılabilir.

Tablo 1 ’de; USG de saptanan nodülde malignite açısından şüphe uyandıran özellikler ve bu nodüllere yönelik İİAB endikasyonları gösterilmiştir.

2.1.5.2.2. Sintigrafi

USG tiroid bezinin anatomik değerlendirilmesinde kullanılırken; sintigrafi daha çok tiroid fonksiyonları hakkında bilgi verir. Baskılı TSH seviyelerin ve tiroitte 1 cm’den büyük nodül varlığında İyot123 veya Teknesyum-99m gibi radyonüklid ajanlarla nodül fonksiyonunu değerlendirme amaçlı sintigrafi yapılır.

Radyonüklid ajanı daha az tutan nodüller soğuk nodül, çok tutan nodüller ise sıcak nodül olarak adlandırılmaktadır. Soğuk nodüllerde kanser görülme ihtimali sıcak nodüllerde görülme ihtimalinden daha yüksektir (34).

2.1.5.2.3. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tiroid hastalıklarında rutin olarak kullanılmaz. Ancak özellikle substernal (intratorasik) guatr ve ilerlemiş tiroid kanseri durumlarında faydalıdır (35).

2.1.5.3. Histopatolojik İncelemeler

2.1.5.3.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Tiroid nodülleri genel popülasyonda yaygın olarak görülmektedir. Kadınlarda ve ilerleyen yaşla daha çok görülmektedir. Tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'i maligndir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi için nodüller ultrason özellikleri, boyutları ve yüksek riskli klinik öykülerine göre seçilir (2,36). Sitoloji sonuçları, Bethesda sistemi tarafından iyi huyludan kötü huyluya kadar değişen altı kategoride sınıflandırılmıştır. Tablo 2’de bu kategorilerin malignite risk oranları verilmiştir.

Tanısal Kategori	Bethesda Sınıflamasına Göre Öngörülen Malignite Riski (%)*	Cerrahi Olarak Çıkarılan Nodüllerin Gerçek Riski (% , Ortalama)**
Tanısal olmayan / Yetersiz	1-4	20 (9-32)
Benign	0-3	2.5 (1-10)
AUS/FLUS	5-15	14 (6-48)
Foliküler Neoplazi	15-30	25 (14-34)
Malignite Şüphesi	60-75	70 (53-97)
Malign	97-99	99 (94-100)

Tablo 2. Tiroid Sitopatolojisi Raporunda Bethesda Sınıflaması: Tanısal Kategoriler ve Malignite Riski (2)

İİAB'lerin %2-20 civarında aselüler spesmen, kist sıvısı, kan veya artefakt olmasından dolayı “nondiagnostik” veya “yetersiz değerlendirme” olarak sınıflandırılır. Bu sınıf Bethesda 1 olarak değerlendirilmiş olup bu nodüllerde malignite riski 1-4 arasındadır. Bu durumda USG eşliğinde reaspirasyon-rebiyopsi önerilir. İİAB'ler %60-70 civarında benign olarak değerlendirilir. Bethesda 2 olarak değerlendirilen bu nodüllerin malignite riski %0-3 arasındadır. Benign lezyonlara takip önerilir. İİAB'lerin %3-6'sı arasında “Önemi Belirsiz Atipi (AUS)” veya “Sınıflandırılmayan Lezyon” saptanır. Malignite riski %5-15 civarındadır. Bethesda 3 olarak değerlendirilen bu grup nodüllerde İİAB tekrarı önerilir. US bulgularına göre ameliyat da önerilebilir. İİAB'de Bethesda 4 olarak değerlendirilen grup foliküler karsinom olma ihtimali olan lezyonları tanımlar. Bu lezyonların malignite riski %15-30 düzeylerinde olup, bu nodüllerin büyük çoğunluğunun multinodüler guatrda foliküler hücrelerin hiperplastik proliferasyonu olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu hastalarda lobektomi önerilen tedavi yöntemidir. Bethesda 5 papiller neoplazi şüphesi olarak tanımlanmış olup malignite riski %60-75 arasında tanımlanmıştır. Bu hastalara lobektomi veya total tiroidektomi önerilir (1,2,37).

2.1.5.3.2. Tiroglobulin Yıkama

Tiroid kanserlerinde ameliyat sonra en sık nüksler lenf nodlarından kaynaklanmaktadır. Bu yüzden ameliyat öncesi lenf nodlarının doğru tespiti elzemdir. Malignite potansiyeli olan lenf nodlarının tanısı için İİAB çoğu kez yeterli olamamaktadır. Bu durumlarda şüpheli lenf nodundan tiroglobulin yıkama yapılması daha uygundur(1,2,38).

2.1.6. Benign Tiroid Bezi Hastalıkları

2.1.6.1. Hipotiroidizm

Hipotiroidi tiroid hormon sentezindeki eksiklik sonucu periferik hormon düzeyinde azalma ile ortaya çıkan klinik durumdur. Gelişmemiş toplumlarda en yaygın nedeni, yetersiz beslenme sonucu gelişen iyot eksikliğidir. Gelişmiş toplumlarda ise tiroidektomi, yetersiz tiroid hormon takviyesi, RAI tedavisi sonucu, otoimmün tiroidit ve iyatrojenik hipotiroidizm gibi sebeplerle ortaya çıkar.

En sık olarak primer hipotiroidi; yani tiroid bezine bağlı sebeplerden tiroid hormon eksikliği görülür. Daha nadir olarak sekonder ve tersiyer hipotiroidi görülür. Sekonder hipotiroidi TSH yetersizliğine; tersiyer hipotiroidi ise TRH yetersizliğine bağlı oluşur.

Hipotiroidi semptomları genellikle yorgunluk, kilo alma, soğuğa karşı intolerasyon, kabızlık gibi nonspesifik semptomlardır. Ciddi semptomlarla ortaya çıkan miksödem tablosunda ise kardiyomegali, perikardiyal efüzyon, asit, değişen mental durum veya koma, hipotermi, bradikardi ve elektrolit anormallikleri gibi semptomlar görülür. Bu hastalarda cilt altında glikozaminoglikan birikimine bağlı olarak karakteristik bir yüz yapısı oluşur.

Serum T3 ve T4 seviyeleri normal değerlerin altında saptanan hastalarda TSH'nın yüksek saptanması primer hipotiroidiyi düşündürür. TSH'nın düşük saptanması ise TRH stimülasyonunun azalmış olduğu anlamına gelir ve sekonder hipotiroidide görülür(39).

Hipotiroidi tedavisinde levotiroksin kullanılır.

2.1.6.2. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, genellikle tiroid hormonunun tiroid bezinden yüksek düzeylerde sekresyonuna sonucu, dokularda tiroid hormonu etkisinin arttığı klinik bir durumdur. Titreme, ısı intoleransı, taşikardi ve atriyal fibrilasyon, artmış gastrointestinal motilite, kas zayıflığı, anksiyete ve embolik olaylar gibi vücutta birçok sistemi ilgilendiren semptomlara neden olabilir. Hipertiroidide serum T4 ve T3 seviyeleri artmıştır ancak TSH düzeyi etyolojiye bağlı olarak yüksek, normal veya düşük olabilir. Hipertiroidi; graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom, trofoblastik hastalık, TSH üreten hipofiz adenomu, tiroid hormon direnci, tiroiditlerin erken dönemi, iyatrojenik tirotoksikoz, struma ovarii, foliküler tiroid kanseri metastazları gibi birçok sebebe bağlı olarak gelişebilir.

2.1.6.3. Tiroiditler

2.1.6.3.1. Hashimoto Tiroiditi- Lenfositik Tiroidit

Lenfositik tiroidit olarak da adlandırılan hashimoto tiroiditi ilk olarak 1912 yılında Hashimoto tarafından tanımlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde hipotiroidinin en sık görülen sebebi hashimoto tiroiditidir. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülür. Hashimoto tiroiditi otoimmün bir olay olup; CD4+ T lenfositlerinin tiroid antijenlerine spesifik aktivasyonu ile başlayan bir dizi reaksiyonlar sonucunda oluşur (40). Tiroid bezi ağrısızdır. Hastalarda genellikle hipotiroidi kliniği gelişir, ancak yaklaşık %5 hastada da hipertiroidi (Hashitoksikoz) gözlenebilir(40,41). Yüksek TSH değeri ve otoantikör varlığı tanıyı koydurur. Tiroid lenfoması çok nadir görülen bir malignite olmasına karşı Hashimoto tiroiditi olan hastalarda görülme riski artmıştır(42).

2.1.6.3.2. Riedel Tiroiditi

Riedel tiroiditi, Riedel tarafından 1896'da tanımlanmıştır. Tiroidin yaygın yıkımına ve fibrozisine neden olan inflamatuvar bir süreç sonucu oluşur ve çok nadir görülür. Maligniteyi taklit eden sert, fibröz bir tiroid dokusu ile karakterizedir. Hastalar sıklıkla sabit, genişleyen, ağrısız bir kitle ile nefes darlığı, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı gibi semptomlarla başvururlar. Hastalarda hipotiroidi ve hipoparatiroidi bulguları saptanır. Kesin tanı biyopsi ile konulur. Ancak çoğu kez yaygın fibrozis nedeniyle İİAB yetersiz gelir ve açık biyopsi gerekir (43).

2.1.6.3.3. Akut (Süperatif) Tiroidit

Akut tiroidit tiroid bezinin bakteriyel enfeksiyonudur. Streptokoklar ve anaerob patojenler vakaların büyük çoğunluğunda ortaya konulan etkenlerdir. Sıklıkla çocuklarda görülür. Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu veya otitis media enfeksiyonu sonrasında oluşur. Çene ve kulağa yayılan boyun ağrısı, ateş, odinofaji ile karakterizedir. Tedavisi parenteral yolla uygun antibiyoterapidir(44).

2.1.6.3.4. Subakut Tiroidit

De Quervain hastalığı veya subakut granüloamatöz tiroidit olarak da adlandırılan subakut tiroidit, daha çok gelişmiş ülkelerde bulunan nadir görülen bir tiroid hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülür. Hastalık genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu gibi viral bir enfeksiyondan sonra ortaya çıkar. Tiroid bölgesinde ağrı ve şişlik ile birlikte düşük dereceli ateş, disfaji ve şiddetli yorgunluk tanıda yardımcı olur. Geçici hipertiroidizm ve ardından hipotiroidizm görülür. De Quervain tiroiditinin süresi tipik olarak 2 ile 5 ay arasındadır. Hastaların büyük çoğunluğu kendinden ötiroid duruma döner. Spontan iyileştiği için, ağrının semptomatik olarak giderilmesi ve klinik hipotiroidizmin tedavisi dışında özel bir tedavi gerekmez. Ağrı için, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar kullanılabilir(17).

2.1.6.4. Diffüz Toksik Guatr (Graves Hastalığı)

Diffüz toksik guatr, 1835 yılında Robert Graves tarafından tanımlanmıştır. Kadınlarda ve 40-60 yaş arasında daha sık görülür. Graves hastalığı tirotoksikoz ile karakterizedir. Ayrıca oftalmopati, dermopati, tiroid akropaki, jinekomasti gibi başka bulgular da görülebilir. Graves hastalığının Hashimoto tiroiditi, lupus, romatoid artrit, pernisiyöz anemi ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği artmıştır. Graves hastalığı tanısı için tipik olarak TSH, serbest T4 ve T3 dahil tiroid fonksiyon testlerinin yanı sıra TRAb ölçümü de kullanılır. TRAb; Graves hastalığı için tanısaldır. Biyokimyasal olarak graves tanısı destekleniyorsa ve göz bulguları mevcut ise görüntülemeye genellikle gerek yoktur. Ancak göz bulguları gelişmemiş hastalarda sintigrafi tanıda önemlidir. Sintigrafide diffüz büyümüş tiroid

bezi ve artmış uptake tanıyı koydurur. Graves hastalığı için üç tedavi seçeneği mevcuttur; antitiroid ilaçlar, RAI ablasyonu ve tiroidektomi(17,45).

Tiroid fırtınası, şiddetli, kontrolsüz hipertiroidi durumlarında, genellikle tetikleyici bir stres etkeni olayından sonra ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden nadir bir fizyolojik dekompanseasyon durumudur. Semptomlar, ateş, hipertansiyon, taşikardi, aritmi, ajitasyon, uyuşukluk, koma, karaciğer yetmezliği gibi ciddi durumlardır. Tedavide beta blokajı, antitiroid ilaçlar, potasyum iyodür, kortikosteroidler, mekanik soğutma terapileri kullanılır.

2.1.6.5.Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatr: aynı zamanda Plummer hastalığı olarak da bilinir ve adını 1913'te Mayo Clinic'ten Henry Plummer'dan alır. Tiroid bezinde var olan nodül veya nodüllerin otonomi kazanması sonrası oluşur. Yaşlılarda ve iyot eksikliği olan bölgelerde, hipertiroidizmin en yaygın nedenidir. Kadınlarda daha sık görülür. Graves hastalığında olduğu gibi, hipertiroidizm tanısı için tiroid fonksiyon testleri görülmelidir. Graves hastalığında görülen ekstratiroidal bulgular toksik multinodüler guatrda görülmez. Sintigrafi birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. Otonomi kazanmamış nodül saptanması ve biyopsi açısından değerlendirilmek üzere USG yapılması da şiddetle tavsiye edilmektedir. Tedavide RAI ablasyon ve cerrahi yapılabilir. Cerrahi tedavide totale yakın tiroidektomi veya total tiroidektomi yapılır.

2.1.6.6. Toksik Adenom

Bir nodülün otonomi kazanması sonrası oluşan, genellikle genç hastalarda görülen ve hipertiroidi semptomlarıyla karakterize hastalıktır. Tanıda tiroid fonksiyon testleri ile sintigrafi kullanılır. Sintigrafide sıcak bir adet nodül görülürken tiroid bezinin diğer alanlarında baskılanma görülür. Nodül sıcak nodül olduğundan genellikle malignite riski düşüktür. Tedavide toksik multinodüler guatrda olduğu gibi RAI ablasyon ve cerrahi kullanılır. Genç ve büyük nodüllü hastalarda cerrahi tedavi önceliklidir(17).

2.1.6.7. Guatr

Etyolojiden bağımsız olarak her türlü büyümüş tiroid bezi durumuna guatr denir. Toksik olmayan guatrların çoğunluğunun TSH uyarısı bağımlı olarak geliştiği

düşünülmektedir. Bu hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastalar tiroid bezinin çok büyümesi durumunda bası sonucu dispne, disfaji gibi semptomlar ile başvurabilirler. Sternum arkasına kadar uzanımlı guatlarda, hastanın kollarını başının iki yanında yukarı kaldırması sonucu boyun venlerinde dolgunluk, yüzde kızarma ve dispne olduğu görülür. Bu duruma “Pemberton Belirtisi” denir.

Tiroid muayenesinde guatr düzeyi üç evrede derecelendirilmiştir. Muayenede hem inspeksiyon ve hem de palpasyonda guatrın saptanamaması evre sıfır guatr olarak kabul edilir. Evre 1a’da tiroid nötral pozisyonda palpe edilebilir ama inspeksiyonda fark edilememektedir. Evre 1b’de ise tiroid bezi ekstansiyon durumunda dışarıdan hem görülebilir hem de palpe edilebilir. Evre 2’de tiroid bezi nötral pozisyonda dışarıdan görülebilir. Evre 3’de ise dışarıdan kolaylıkla görünen dev guatr şeklindedir.

Endemik guatr hastalarının diyetlerine iyot eklenmesi tedavi için yeterlidir. Obstrüksiyon semptomları olan hastalar, mediastene uzanımlı guatrı olan hastalar, kanser şüphesi net dışlanamamış hastalar için cerrahi tedavi düşünülmelidir(1).

2.1.6.8 Soliter Tiroid Nodülü

Tiroid nodülü, yaygın olarak görülen normal tiroid parankiminden farklı olarak tanımlanan ayrı bir tiroid lezyonudur. Tiroid nodülleri oldukça yaygın görülmesine karşın, çoğunluğu kapsamlı bir tetkik ve cerrahi müdahale gerektirmez. Tiroid nodülleri için cerrahi müdahale şu durumlarda endikedir; malignite şüphesi, hiperfonksiyon ve lokal bası semptomları.

Anamnez ve fizik muayene tiroid nodülüne yaklaşımda ilk adımı oluşturur. Öyle ki bazı klinik bulgular tiroid kanserinden şüphelenmemizi sağlar. Bunlar arasında 20 yaşından küçük veya 70 yaşından büyük hasta yaşı, erkek cinsiyet, ses kısıklığı veya disfaji gibi infiltratif semptomlar, sert ve hareketsiz nodül, 3 cm’den büyük nodüller, servikal lenfadenopati, birinci derece aile üyelerinde tiroid kanseri öyküsü ve boyun bölgesine ışınlama öyküsü sayılabilir.

Tiroid nodüllerinin tetkiki tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve boyun USG ile yapılır. Boyun ultrasonu tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en önemli radyografik tetkiktir.

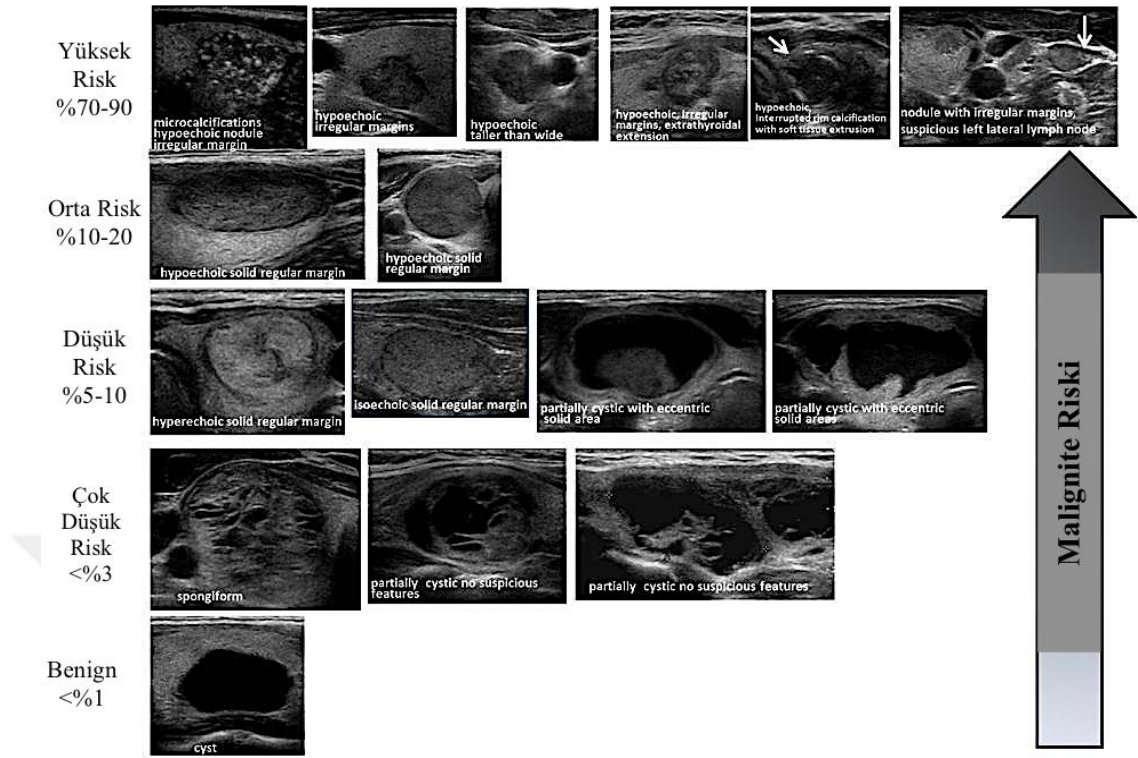
USG’de saptanan bazı bulgular nodülün malignite riski konusunda bizi bilgilendirir. Bir nodüldeki malignite riskini arttıran USG bulguları; mikrokalsifikasyonların varlığı, hipoekojenite, düzensiz kenarlar ve genişliğinden daha uzun bir nodül şekli olarak sayılabilir. Buna karşın süngerimsi desen veya tamamen kistik görünüm gibi özellikler malignite riskinin önemli ölçüde az olduğunu gösterir.

ATA (American Thyroid Association) 2015 de yayınladığı kılavuzda, Şekil 7’de grafiksel olarak özetlenen beş basamaklı bir sonografik sınıflandırma sistemi önermiştir.

Nodül çapı >1 cm olan ve yüksek veya orta risk grubunda olan nodüllere İİAB önerilmektedir. Düşük risk grubunda olan nodüllerin çapı $>1,5$ cm olduğunda biyopsi önerilmektedir. En büyük çapı 2 cm’den büyük tiroid nodülü saptanması durumunda, çok düşük de olsa sonografik paternde şüphe varsa İİAB uygulanabilir (Tablo 1).

Tüm tiroid nodülleri için İİAB'nin ortalama duyarlılığı %80'in üzerinde ve ortalama özgüllüğü %90'ın üzerindedir.

Malign tümörlerde tiroidektomi önerilir. Basit tiroid kistlerinde genellikle aspirasyon yeterlidir.



Şekil 7: Tiroid Nodüllerinin Sonografik Paternine Göre Malignite Riski(2)

2.1.7.Malign Tiroid Bezi Hastalıkları

Tiroid kanseri, insidansı dünya çapında giderek artmaktadır. Tiroid kanserinin yaklaşık %75'i kadınlarda görülmektedir. Kadınlarda görülen kanserler arasında altıncı sıradadır(46). Tiroid kanserlerinin yaklaşık %95'i folliküler hücrelerden kaynaklanır ve iyi diferansiye tiroid kanserleri olarak kategorilendirilirler. Papiller kanser, folliküler kanser ve hurtle hücreli kanser diferansiye tiroid kanserleri içerisinde yer alır. Tiroid parafolliküler C hücrelerinden kaynaklanan kanser ise medüller tiroid kanseridir ve insidansı %2 düzeylerindedir. Tiroidin en agresif tümörü olan anaplastik tiroid kanseri %1 civarında görülmektedir(17).

2.1.7.1 Diferansiye Tiroid Kanserleri

2.1.7.1.1 Papiller Tiroid Kanseri

Papiller tiroid kanseri, genel olarak tiroidin en yaygın kanseridir ve tiroid kanserlerinin %84'ünü oluşturur. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha yüksek oranda görülür. Papiller tiroid kanseri esasen lenfatik yoldan yayılır. Ancak hastaların %3 ila %5'inde, akciğer veya kemiğe uzak metastazlar meydana gelmektedir. Papiller tiroid kanseri için başlıca risk faktörleri radyasyona maruz kalma öyküsü ve ailede tiroid kanseri öyküsü olmasıdır.

Papiller tiroid kanseri tipik olarak yavaş büyür, ağrısızdır ve genellikle asemptomatiktir. Bu yüzden genellikle rutin muayeneler sırasında saptanır. Disfaji, dispne ve disfoni gibi semptomlar genellikle lokal ileri invaziv hastalıkta görülür.

Cerrahi planlama için en önemli görüntüleme yöntemi, kapsamlı tiroid ultrasonudur. İlerlemiş lokal ve bölgesel hastalığı olan hastalarda kesitsel görüntülemeler gerekebilir.

İİAB materyalinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve nükleer oluklanma bulgusu papiller tiroid kanserinde tanıyı doğrular. Psammoma cisimciği olarak adlandırılan kalsifiye hücre kümelerinin görülmesi papiller tiroid kanseri için tanısal bir öneme sahiptir.

Papiller tiroid kanserinde tedavi cerrahidir. Tümör çapı 1 cm'den küçük olan genç hastalarda lobektomi yapılabilir. Ancak <4 cm tümör çapı, ekstratiroidal uzanım varlığı, radyasyon kaynaklı kanser, ailevi medüller olmayan tiroid kanseri ve çok odaklı tümör durumlarında bilateral total tiroidektomi önerilir. Tümör çapı 1 cm ve 4 cm arasında olan hastalarda diğer özellikler göz önünde bulundurularak cerrahi şekline karar verilir.

Papiller tiroid kanserinde tiroidektomiden sonra birçok hastada, hipotiroidiye önlemek ve TSH ile uyarılan tümör büyümesi ile nüks riskini azaltmak için TSH baskılayıcı dozlarda tiroid hormon ilaçları verilmesi önerilir. Düşük veya orta riskli tümörler için serum TSH başlangıçta 0,1 ve 0,5 mU/L arasında tutulabilir. Yüksek riskli tümörlerde ise mümkünse 0,1 mU/L'nin altında bir TSH seviyesinde tutulması önerilir (2,46).

2.1.7.1.2 Folliküler Tiroid Kanseri

Folliküler tiroid kanseri %11 civarında görülür ve tiroid kanserleri arasında papiller tiroid kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür. Papiller tiroid kanserine benzer şekilde kadınlarda daha sık görülür. Papiller tiroid kanserinin aksine daha çok hematojen yolla yayılarak akciğer ve kemiğe metastaz yapar. Lenfatik yolla yayılımı %10'un altındadır. Folliküler tiroid kanseri sitolojik olarak bazen normal folikül hücreleri ile aynı görünebilir. Bu yüzden İİAB ile net tanı konulamayabilir.

Folliküler tiroid kanseri de papiller tiroid kanseri gibi tipik olarak yavaş büyür, ağrısızdır ve genellikle asemptomatiktir. Folliküler karsinomlar genellikle soliter lezyonlar olup çoğunda kapsül bulunur.

İİAB ile foliküler lezyon saptanması durumunda lobektomi yapılması önerilmektedir. Bilateral total tiroidektomi ise yaşlı hastalarda, folliküler lezyon boyutu 4 cm'den büyükse, ailede tiroid kanseri öyküsü, radyasyon maruziyeti öyküsü, İİAB'de atipik hücre görülmesi gibi durumlarda düşünülmelidir.

2.1.7.1.3. Hurthle Hücreli Karsinom

Hurtle hücreli karsinom, belirgin ve daha agresif davranışa sahip daha az görülen bir diferansiye tiroid kanseri türüdür. Genellikle yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Metastazlar hem lenfatik hem de hematojen yolla ortaya çıkabilir. Hurtle hücreli kanser, eskiden folliküler tiroid kanseri olarak değerlendirilirken artık farklı bir kanser olduğu kabul edilmektedir. Hurtle hücreli kanser, oksifilik Hurthle (veya onkositik) hücrelerinin varlığı ile histolojik olarak foliküler tiroid kanserlerinden ayırt edilir. Foliküler tiroid kanserine göre prognozu daha kötüdür.

Tedavisi folliküler karsinoma benzerdir. Biyopsi sonucu hurthle hücreli lezyon saptanan hastalarda tek taraflı tiroidektomi yapılması yeterlidir. Ameliyat patolojisinde invaziv lezyon saptanması tamamlayıcı tiroidektomi yapılması gerekmektedir(17).

2.1.7.2. Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanseri tüm tiroid kanserli içerisinde %2 orana sahiptir. Hazard ve arkadaşları ilk defa 1959'da folliküler olmayan özellikler ile amiloid içeren stromaya sahip bir tiroid tümörünü tanımladılar ve bunun için 'medüller' terimini kullandılar(47). Diferansiye tiroid kanserlerinden farklı olarak, kalsitonin salgılayan nöroendokrin parafoliküler C hücrelerinden oluşur.

Medüller tiroid kanseri, %75 oranında sporadik olarak saptanır. Kalıtsal olarak saptanan medüller kanser ise genellikle Ailesel Medüller Tiroid Kanseri, Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2A, Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2B sendromlarında görülür. Kalıtsal olarak saptanan medüller tiroid kanserlerinde RET protoonkogeni mutasyonu mevcuttur.

Medüller tiroid kanserinde kalsitonin, karsinoembriyjenik Antijen (CEA), histamin ve serotonin salgılanır. Sporadik kanser tek odaklı iken ailesel olanlar daha sıklıkla bilateraldir(48).

Tanı; aile öyküsü, serum kalsitonini, CEA düzeyleri, İİAB sitoloji bulgularına bakılarak konulur. Ayrıca RET protoonkogeni mutasyonu bakılır. Multiple Endokrin Neoplazi'nin bir parçası olabildiğinden diğer komponentler de araştırılmalıdır.

Yüksek oranda multisentrite oranları nedeniyle medüller tiroid kanserinin tedavisi bilateral total tiroidektomidir. Ayrıca uzak metastazı olmayan hastalarda aynı taraflı veya bilateral lateral boyun diseksiyonu yapılır(49).

2.1.7.3 Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanseri foliküler hücre kökenli son derece agresif, farklılaşmamış bir tümördür. Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Bu kanser tipi; p53, 16p, katenin, beta 1 ve PIK3CA genlerindeki mutasyonları içerebilir.

Hastalar tipik olarak hızla büyüyen bir boyun kitlesi ile başvururlar. Diğer tiroid tümörlerinden farklı olarak; boyun ağrısı, nefes darlığı, öksürük, hemoptizi, disfaji ve ses kısıklığı gibi semptomlar sıktır.

Tanı İİAB ile konulur. Hastalığın hızlı ilerlemesi nedeniyle tanı tedavi süreci hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Görüntüleme olarak USG ve mediasten ile olan

ilişisini değerlendirmek için kesitsel görüntüleme şeklinde olmalıdır. Diğer tiroid kanserlerinden farklı olarak, ilk değerlendirmesinde metastatik bir araştırma için PET taraması önerilir (50).

Tüm tedavilere rağmen tanı anında uzak metastazı olmayan hastalarda dahi ortalama sağkalım 6 aydır.

2.1.7.4 Tiroid Lenfoması

Tiroid lenfoması tüm tiroid malignitelerinin <1'ini oluşturur ve genellikle B hücreli non-Hodgkin lenfomadır. Diğer tiroid malignitelerinde olduğu gibi kadınlarda daha sık görülür. Hashimoto tiroiditi ile birlikteliği sıktır. Hastalar anaplastik kanserde olduğu gibi hızlı büyüyen bir boyun kitlesi ile başvururlar, ancak ağrısızdır.

Tanıda İİAB uygun olamayabilmektedir, bu yüzden insizyonel biyopsi gerekebilmektedir. Kemoterapiye cevabı çok iyidir. Ancak bazen ciddi bası bulgusu varlığında tiroidektomi gerekebilmektedir(51).

2.1.8. Tiroidektomi Komplikasyonları

Tiroidektomi sonrası üç majör komplikasyon gelişebilmektedir. Bunlar rekürren laringeal sinir yaralanmasına bağlı vokal kord felci, hematoma ve hipokalsemidir(52).

Rekürren laringeal sinirin tek taraflı yaralanması sonucu gelişen vokal kord felcinde boğuk ses, ses yorgunluğu, disfaji, aspirasyon gibi bir dizi sorunla karşılaşılır. Bilateral hasar gelişmesi sonucu nadiren de olsa trakeostomi ihtiyacı gelişebilmektedir. Sinir yaralanması için risk faktörleri; deneyimsiz cerrah, tekrarlayan tiroid cerrahisi, malignite cerrahisi, Graves hastalığı ve büyük guatr sayılabilir (53).

Hipoparatiroidizm ve buna bağlı gelişen hipokalsemi tiroid cerrahisinin en sık görülen komplikasyonudur. Geçici hipoparatiroidizm oranı %5-15 düzeylerindedir. Kalıcı hipoparatiroidizm ise %1-3 arasında görülmektedir. Hipoparatiroidizm için risk faktörleri arasında bilateral boyun eksplorasyonu, tekrarlayan cerrahi, Graves hastalığı ve pediatrik hastalar yer alır (54).

Postoperatif boyun hematomu, tiroidektomi hastalarının %0.1'inde görülür. Erkek cinsiyet, ileri yaş, iki taraflı operasyon, Graves hastalığı ve antikoagülan kullanımı postoperatif boyun hematomu için risk faktörüdür (55). Boyun hematomu ağrı, ekimoz ve boyunda sert şişlik ile kendini gösterir. Hematomların önemli bir bölümü ameliyattan sonraki ilk 6 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Boyun hematomu tanısı konulduğunda ivedilikle hastanın ameliyata alınması gerekir(56).

2.2.D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevidir. Yağda çözünebilen vitaminler sınıfında olan D vitamini vücutta sentezlenebilen tek vitamindir. D vitamini bağırsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerinde gösterdiği fizyolojik etkiler ile; kalsiyum, fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ile kemik mineralizasyonunu sağlar (57).

Vücuda gerekli D vitamininin yaklaşık %10-20'lik bir kısmı diyet ile dışarıdan alınır, geri kalan %80-90'lık kısmı ise ciltte ultraviyole ışınların etkisi ile endojen olarak üretilir. D vitamini somon balığı, karides gibi deniz ürünleri, yumurta sarısı, karaciğer, peynir, süt ve bazı mantar türlerinde bulunmaktadır.

Besinlerle alınan D vitaminleri safra tuzları yardımı ile ince bağırsaktan emildikten sonra lenfatik sisteme, oradan da venöz sisteme taşınır. D vitaminleri esas depo yerleri olan yağ ve kas dokusundan da ihtiyaç halinde kana salınır.

Diyetle alınan ve ciltte güneş ışını etkisi ile üretilen D vitamini aktif formda olmadığı için bu fonksiyonlarını karaciğer ve böbrekte bazı reaksiyonlar sonucu oluşan aktif metaboliti 1,25-dihidroksikolekalsiferol ($1,25[OH]_2 D$) ile gerçekleştirir.

D vitamini, kanda % 85 oranında D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) ve % 15 oranında albümine bağlı olarak taşınır.

Karaciğerde üretilen $25(OH) D$, tekrar D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak kan yoluyla böbreklere taşınır. Böbrekte $1-\alpha$ hidroksilaz enzimi ile tekrar hidroksilasyona uğrayarak, aktif D vitamini formu olan $1,25(OH)_2 D$ 'ye dönüştürülür(58).

Vücudun D vitaminini gösteren en iyi parametre serum 25 (OH) vitamin D düzeyidir.

25 (OH) vitamin D'nin optimal düzeyi hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Ancak kılavuzların çoğu D vitamininin: 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) üzerinde olmasını yeterli olarak görürken, 10 ile 20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik, 10 ng/ml'nin (25 nmol/L) altındaki düzeyi ise eksiklik olarak kabul etmektedir. Kılavuzların büyük çoğunluğu kemik sağlığı için uygun düzey olarak 20-50 ng/ml arasını kabul etmişlerdir. >150 ng/ml olduğu durumlarda D vitamini intoksikasyonu gelişmektedir(59).

D vitamini eksikliğinin birçok sebebi olabilmektedir. Bu sebepler arasında; besinlerle yetersiz alım, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, yağ malabsorbsiyonu, gastrektomi, Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, pankreas yetersizliği, siroz, fenitoin ve fenobarbital gibi antikonvülviz ajan kullanılması, nefrotik sendrom, hipoparatiroidi, 1-alfa-hidroksilaz eksikliği vb. sayılabilir.

D vitamini eksikliği genellikle asemptomatiktir. Ancak ciddi eksiklik varlığında kemik mineral yoğunluğunda azalmanın yanı sıra osteomalazi, yaygın kemik-kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu ve kırıklar gelişebilmektedir.

70 yaş öncesi yetişkinlerde kemikleri korumak adına önerilen minimum günlük D vitamini değeri 600 IU iken 70 yaş üstü için 800 IU önerilmektedir. Günlük 4000 IU üzerinde replasman yapılması toksik etkilerden dolayı önerilmemektedir(60).

D vitamini eksikliği tedavisinde hedefimiz, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 20-50 ng/ml düzeyinde tutmaktır.

25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olanlarda yüklemesi yapılmalıdır. Vitamin D3 50.000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile verilir; serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 20 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Hedeflenen düzeye ulaşıldıktan sonra, günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda vitamin D tedavisine 50.000 IU/hafta, 3-6 hafta

süre ile devam edilebilir. Malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda 10.000 – 50.000 IU/gün gibi daha yüksek dozlar verilmelidir(60,61).

Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, obez hastalarda yükleme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulunun 21/06/2022 tarih ve 225 sayılı onayı ile yapılmıştır. Çalışma prospektif, randomize kontrollü ve tek merkezli olarak tasarlanmıştır.

Çalışmamıza; SBÜ. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Servisinde Nisan 2022- Haziran 2023 tarihleri arasında multinodüler guatr nedeni ile elektif ameliyat edilen 104 hasta alındı.

Hasta seçimi; 18 yaş üzeri hastalar, multinodüler guatr nedeniyle bilateral total tiroidektomi endikasyonu konulan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar olarak yapıldı. Hipertiroidisi olan hastalar, İİAB sonucu Bethesda 5 ve 6 olarak sonuçlanan hastalar, bilinen kemik metabolizma eksikliği olan hastalar, eşlik eden paratiroid patolojisi olan hastalar, peroperatuar santral diseksiyon kararı alınan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar kapalı zarf usulü randomizasyon yöntemi kullanılarak 2 gruba ayrıldı.

Bilateral total tiroidektomi endikasyonu konulduktan sonra birinci gruptaki hastalara D vitamini ölçümü yapıldı ve kılavuz önerileri doğrultusunda aşağıdaki şekilde replasman başlandı:

25-OH vitamin D hedef düzeyi 20-50 ng/ml'dir. Yetişkinlerde günlük optimal D vitamini ihtiyacı 800-1500 IU/gün'dür.

25-OH vitamin D düzeyi <20ng/ml ise;

8 hafta 50 000 IU/hafta kolekalsiferol verildi.

Sonrasında

25-OH vitamin D düzeyi <20 ise tekrar 8 hafta 50 000 IU/hafta kolekalsiferol verildi.

25-OH vitamin D düzeyi 20-30 ng/ml ise günlük 1500-2000 IU ile devam edildi.

25-OH vitamin D düzeyi >30 ng/ml ise günlük 800-1500 IU ile devam edildi.

8 hafta replasman sonrasında D vitamini ölçümü cerrahi öncesi servise yatışında yapıldı. Ölçüm sonrası tedavi kılavuz önerileri doğrultusunda devam edildi (60).

İkinci gruptaki hastalar bilateral total tiroidektomi endikasyonu konulan ancak replasman yapılmadan rutinde olduğu şekilde tiroidektomi yapılan hastalardır.

Tüm hastalara hastaneye yatışında ameliyat öncesinde D vitamini ölçümü yapıldı. Ameliyat öncesi tüm hastalara Chvostek bulgusu bakıldı.

Her iki gruba da standart şekilde bilateral total tiroidektomi yapıldı. Chvostek bulgusu postop dönemde de bakıldı ve kaydedildi. Ameliyat sonrası dönemde tüm hastaların birinci gün sabahında serum Ca, P, PTH, albümin, kreatinin ve düzeltilmiş Ca değerleri kaydedildi. Ayrıca preop PTH ile postop PTH arasındaki farkın preop PTH değerine bölünmesi ile oluşturulan parathormon gradienti değerleri de hesaplanıp not edildi.

Cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Serum Ca normal değeri hastanemiz laboratuvarında 8,6-10 mg/dl'dir. 8,5 mg/dl ve altındaki değerler biyokimyasal hipokalsemi olarak kabul edildi. Ayrıca literatürde birçok çalışmada 8 mg/dl altındaki değerler hipokalsemi kabul edildiği için bu eşik değere göre de ayrıca bir hipokalsemi seviyesi değerlendirildi.

Bununla birlikte serum Ca seviyesi 8,5 mg/dl ve altında olup Chvostek bulgusu pozitif olan ve/veya tipik uyuşma, karıncalanma, kasılma semptomları olan hastalar semptomatik hipokalsemi olarak değerlendirildi.

Postoperatif dönemde IV Ca replasman ihtiyacı, oral Ca replasman ihtiyacı ve dozları kaydedildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Minimum, Maksimum,) kullanıldı.

Grup karşılaştırmalarında Independent Sample T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Risk grupları üzerindeki etikleri belirlemek için Multivariate analizi yapıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya 104 hasta katıldı. Hastaların cinsiyet dağılımları %21,2'si (n=22) erkek, %78,8'nin (n=82) kadındır. Hastaların yaşları 29 ile 78 arasında değişmekte olup, ortalama 51,08±10,96 yıldır (Tablo 3).

Tablo 3: Demografik Bilgilerin Dağılımı

	n	%
Cinsiyet	Erkek	22
	Kadın	82
		21,2
		78,8
	Mean±Sd	Min-Max (Medyan)
Yaş (yıl)	51,08±10,96	29-78 (50)

Hastaların 3 tanesinin (%2,9) preop Chvostek belirtisi pozitif olup, postop dönemde ise 13 tanesinin (%12,5) pozitif olarak saptandı. Hastalardan 8 tanesinde (%7,7) postop dönemde IV Ca ihtiyacı oldu. 10 hastada (%9,6) postop dönemde ellerde, ayaklarda veya dudak çevresinde uyuşma şikâyeti gelişti. 9 hastada (% 8,7) ameliyat sonrası ek patoloji saptandı (Tablo 4). (3 tanesinde hematoma nedenli reoperasyon gerekti. 6 tanesinde geçici ses kısıklığı gelişti.)

Chvostek belirtisi, hastalarda IV replasman ihtiyacı oluşturacak düzeyde klinik semptom gelişmesi durumlarını ele aldığımızda 11 hastada (%10,6) klinik hipokalsemi geliştiği görüldü (Tablo 4).

Biyokimyasal hipokalsemiyi iki değer üzerinden çalıştık. Hipokalsemi sınırını 8 mg/dl ve 8,5 mg/dl değerlerine göre ayrı ayrı değerlendirdik. 8 mg/dl'yi sınır olarak belirlediğimiz durumda 5 hastada (%4,8) biyokimyasal hipokalsemi geliştiği görüldü. Sınır değer olarak 8,5 mg/dl kabul edildiğinde ise 35 hastada (%33,7) hipokalsemi geliştiği görüldü (Tablo 4).

Hastaların 15 tanesinde postop patolojilerinde paratiroid varlığı tespit edildi (Tablo 4).

Hastaların postop nihai patolojilerinde; 20 tanesi papiller mikrokarsinom, 10 tanesi papiller tiroid kanseri ve 74 tanesi ise benign olarak raporlandı.

Tablo 4: Ölçüm Sonuçlarının Dağılımı

		n	%
Preop Chvostek	<i>Negatif</i>	101	97,1
	<i>Pozitif</i>	3	2,9
Postop Chvostek	<i>Negatif</i>	91	87,5
	<i>Pozitif</i>	13	12,5
Postop IV Ca İhtiyacı	<i>Evet</i>	8	7,7
	<i>Hayır</i>	96	92,3
Postop Semptom (Uyuşma)	<i>Evet</i>	10	9,6
	<i>Hayır</i>	94	90,4
Ek Patoloji (hematom, ses kısıklığı)	<i>Yok</i>	95	91,3
	<i>Var</i>	9	8,7
Klinik Hipokalsemi	<i>Yok</i>	93	89,4
	<i>Var</i>	11	10,6
Biyokimyasal Hipokalsemi (Ca Sınır:8)	<i>Yok</i>	99	95,2
	<i>Var</i>	5	4,8
Biyokimyasal Hipokalsemi (Ca Sınır:8,5)	<i>Yok</i>	69	66,3
	<i>Var</i>	35	33,7
Postop Patolojide Paratiroid Bezi Varlığı	<i>Yok</i>	89	85,6
	<i>Var</i>	15	14,4

Çalışmaya dahil edilen hastaların preop D vitamini düzeyleri 3 ng/dl ile 70,8 ng/dl arasında değişkenlik göstermekle birlikte ortalama $17,13 \pm 12,13$ ng/dl olarak ölçüldü. Preop Ca değerleri ortalama $9,55 \pm 0,42$ mg/dl ve postop Ca değerleri ortalama $8,62 \pm 0,57$ mg/dl olarak ölçüldü (Tablo 5).

Hastaların preop PTH değerleri ortalaması $42,76 \pm 16,63$ pg/mL, postop PTH değerleri ortalaması $28,73 \pm 17,33$ pg/mL, postop albümin değerleri ortalaması $37,34 \pm 8,19$ g/dL, postop fosfor değerleri ortalaması $3,74 \pm 0,61$ mg/dL olarak ölçüldü (Tablo 5).

Hastaların hastanede yatış süreleri 1 gün ila 9 gün arasında değişkenlik göstermekteyken; ortalama hastane yatış süresi $1,78 \pm 1,61$ gün olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirilmesi

	Mean $\pm$ Sd	Min-Max (Medyan)
<i>Preop D Vitamin Düzeyi</i>	17,13 $\pm$ 12,13	3-70,8 (16,5)
<i>Preop Ca</i>	9,55 $\pm$ 0,42	8,6-10,6 (9,5)
<i>Postop Ca</i>	8,62 $\pm$ 0,57	7,1-10,2 (8,6)
<i>Postop Düzeltilmiş Ca</i>	8,73 $\pm$ 0,54	7,34-10,2 (8,69)
<i>Preop PTH</i>	42,76 $\pm$ 16,63	16-113 (40)
<i>Postop PTH</i>	28,73 $\pm$ 17,33	3-78 (29)
<i>Postop Albümin</i>	37,34 $\pm$ 8,19	3,5-47 (39)
<i>Postop Kreatin</i>	1,48 $\pm$ 4,55	0,4-40 (0,67)
<i>Postop Fosfor</i>	3,74 $\pm$ 0,61	1,5-5,6 (3,7)
<i>Yatış Süresi</i>	1,78 $\pm$ 1,61	1-9 (1)

Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın yarısına preoperatif D vitamini replasmanı yapıldı ve bu hastalar Grup 1 olarak adlandırıldı. Diğer 52 hastaya ise preoperatif zamanda herhangi bir replasman yapılmadan rutin prosedürde ameliyat gerçekleştirilip postop dönemde gerekli replasmanları yapıldı. Bu grup ise Grup 2 olarak adlandırıldı.

Tablo 6'da görüldüğü üzere gruplar arasında; yaş, cinsiyet, postop nihai patolojide paratiroid bezi görülme oranı, ek patoloji görülme oranı, klinik hipokalsemi görülme oranı, sınır değer olarak 8,5 mg/dl kabul edilen biyokimyasal hipokalsemi durumunda, preop Ca ölçümleri, preop PTH ve postop PTH ile PTH gradient değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplar arasında ameliyat sonrası hastanede yatış süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup 2 de Grup 1'e göre sınır değeri 8 mg/dl olarak kabul edilen biyokimyasal hipokalsemi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bulunmuştur (p=0,0022; p<0,05) (Tablo 6).

Tablo 6: D Vitamini Replasmanı Yapılma Durumuna Göre Ölçümlerin Değerlendirilmesi

		D Vitamini Replasmanı		p
		Evet	Hayır	
Cinsiyet; n (%)	Erkek	10 (19,2)	12 (23,1)	^a0,631
	Kadın	42 (80,8)	40 (76,9)	
Postop Patolojide Paratiroid Bezi Varlığı; n (%)	Yok	45 (86,5)	44 (84,6)	^a0,780
	Var	7 (13,5)	8 (15,4)	
Ek Patoloji Varlığı; n (%)	Yok	49 (94,2)	46 (88,5)	^a0,295
	Var	3 (5,8)	6 (11,5)	
Klinik Hipokalsemi; n (%)	Yok	49 (94,2)	44 (84,6)	^a0,111
	Var	3 (5,8)	8 (15,4)	
Biyokimyasal Hipokalsemi (Ca Sınır:8); n (%)	Yok	52 (100)	47 (90,4)	^a0,022*
	Var	0 (0)	5 (9,6)	
Biyokimyasal Hipokalsemi (Ca Sınır:8,5); n (%)	Yok	38 (73,1)	31 (59,6)	^a0,146
	Var	14 (26,9)	21 (40,4)	
Yaş; Mean±Sd (Median)		52,06±11,28 (50)	50,1±10,66 (49)	^b0,364
Preop Ca; Mean±Sd (Median)		9,54±0,46 (9,55)	9,55±0,37 (9,5)	^b0,981
Postop PTH; Mean±Sd (Median)		28,61±16,79 (29)	28,85±18,02 (27,5)	^b0,948
Yatış Süresi; Mean±Sd (Median)		1,58±1,18 (1)	1,98±1,95 (1)	^c0,703
PTH Gradienti; Mean±Sd (Median)		0,27±0,49 (0,33)	0,29±0,39 (0,24)	^c0,775
Preop PTH; Mean±Sd (Median)		43,73±18,84 (39)	41,79±14,19 (40)	^b0,554
Preop D Vitamin Düzeyi; Mean±Sd (Median)		24,37±12,54 (23,45)	9,89±5,77 (8,17)	^b0,001**

^aPearson Chi-Square

^bIndependent Sample T Test

^cMann Whitney U Test

**p<0,01

*p<0,05

Klinik hipokalsemi görülen ve görülmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, postop patolojide paratiroid bezi görülme oranı, preop PTH düzeyi, preop Ca

düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememektedir ($p>0,05$) (Tablo 7).

Klinik hipokalsemi görülen ve görülmeyen hastalar arasında postop PTH ve PTH gradient ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Hipokalsemi görülenlerde postop PTH ölçümleri daha düşük ve PTH gradienti ölçümleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Klinik Hipokalsemi Görülme Durumuna Göre Ölçümlerin Değerlendirilmesi

		Klinik Hipokalsemi		p
		Yok	Var	
Cinsiyet; n (%)	Erkek	22 (23,7)	0 (0)	^a 0,069
	Kadın	71 (76,3)	11 (100)	
Postop Patolojide Paratiroid Bezi Varlığı; n (%)	Yok	81 (87,1)	8 (72,7)	^a 0,200
	Var	12 (12,9)	3 (27,3)	
D Vitamini Replasmanı; n (%)	Evet	49 (52,7)	3 (27,3)	^a 0,111
	Hayır	44 (47,3)	8 (72,7)	
Yaş; Mean±Sd (Median)		51,53±10,8 (50)	47,27±12,16 (46)	^b 0,225
Preop D Vitamin Düzeyi; Mean±Sd (Median)		17,61±12,23 (17,5)	13,07±10,95 (9,1)	^b 0,243
Preop PTH; Mean±Sd (Median)		42,22±15,42 (40)	47,36±25,15 (39)	^b 0,652
Postop PTH; Mean±Sd		30,17±16,63 (29)	16,64±19,20 (7)	^c 0,001**
PTH Gradienti; Mean±Sd		0,24±0,42 (0,24)	0,60±0,46 (0,82)	^c 0,001**
Preop Ca; Mean±Sd (Median)		9,55±0,41 (9,6)	9,49±0,53 (9,3)	^b 0,334

^aPearson Chi-Square

^bIndependent Sample T Test

^cMann Whitney U Test

** $p<0,01$

Biyokimyasal hipokalsemi sınırı 8 mg/dL olarak kabul edilme durumunda biyokimyasal hipokalsemide yaş, cinsiyet, postop patolojide paratiroid bezi görülme oranı, preop PTH düzeyi, preop Ca düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememektedir ($p>0,05$) (Tablo 8).

D vitamini replasmanı yapılan 52 hastanın hiçbirisinde biyokimyasal hipokalsemi (sınır değer 8 mg/dL olarak kabul edildiği durumda) gelişmemiş. D vitamini replasmanı yapılmayan 52 hastanın 5'inde biyokimyasal hipokalsemi gelişmiş. Bu bağlamda biyokimyasal hipokalsemi sınırı 8 olarak kabul edilme

durumunda D vitamini replasmanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,0022; p<0,05) (Tablo 8).

Biyokimyasal hipokalsemi sınırı 8 mg/dL olarak kabul edilme durumunda biyokimyasal hipokalsemide postop PTH ve PTH gradienti ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,039; p<0,05). Hipokalsemi görülenlerde postop PTH ölçümleri daha düşük ve PTH gradienti ölçümleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8: Biyokimyasal Hipokalsemi Sınırı 8 mg/dL Olma Durumuna Göre Ölçümlerin Değerlendirilmesi

		Biyokimyasal Hipokalsemi (Ca Sınır:8)		p
		Yok	Var	
Cinsiyet; n (%)	Erkek	22 (22,2)	0 (0)	^a 0,235
	Kadın	77 (77,8)	5 (100)	
Postop Patolojide Paratiroid Bezi Varlığı; n (%)	Yok	86 (86,9)	3 (60)	^a 0,095
	Var	13 (13,1)	2 (40)	
D Vitamini Replasmanı; n (%)	Evet	52 (52,5)	0 (0)	^a 0,022*
	Hayır	47 (47,5)	5 (100)	
Yaş; Mean±Sd (Median)		51,27±10,87 (50)	47,2±13,55 (40)	^b 0,420
Preop D Vitamin Düzeyi; Mean±Sd (Median)		17,59±12,2 (17,5)	7,99±5,93 (4,75)	^b 0,084
Preop PTH; Mean±Sd (Median)		43,11±16,89 (40)	35,8±7,85 (39)	^b 0,118
Postop PTH; Mean±Sd (Median)		29,48±17,14 (29)	14,00±15,81 (7)	^c 0,039*
PTH Gradienti; Mean±Sd		0,26±0,44 (0,25)	0,59±0,42 (0,82)	^c 0,001**
Preop Ca; Mean±Sd (Median)		9,56±0,42 (9,6)	9,3±0,21 (9,3)	^b 0,340

^aPearson Chi-Square

^bIndependent Sample T Test

^cMann Whitney U Test

**p<0,01

Biyokimyasal hipokalsemi sınırı 8,5 mg/dL olarak kabul edilme durumunda biyokimyasal hipokalsemide yaş, postop patolojide paratiroid bezi görülme oranı, preop Ca düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememektedir ($p>0,05$) (Tablo 9).

Biyokimyasal hipokalsemi sınırı 8,5 mg/dL olarak kabul edilme durumunda 22 erkek hastadan 3'ünde ve 82 kadın hastadan ise 32'sinde biyokimyasal hipokalsemi saptandı. Bu bağlamda biyokimyasal hipokalsemi için cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,025$; $p<0,05$) (Tablo 9).

Biyokimyasal hipokalsemi sınırı 8,5 mg/dL olarak kabul edilme durumunda biyokimyasal hipokalsemi gelişen hastaların preop PTH değeri ortalama $45,23\pm20,45$ pg/mL biyokimyasal hipokalsemi gelişmeyen hastalarda ise ortalama $41,51\pm14,32$ pg/mL olarak saptanmıştır. Bu bağlamda preop PTH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,002$; $p<0,01$) (Tablo 9).

Biyokimyasal hipokalsemi sınırı 8.5 mg/dL olarak kabul edilme durumunda biyokimyasal hipokalsemide postop PTH ve PTH gradienti ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,039$; $p<0,05$). Hipokalsemi görülenlerde postop PTH ölçümleri daha düşük ve PTH gardienti ölçümleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9: Biyokimyasal Hipokalsemi Sınırı 8.5 mg/dL Olma Durumuna Göre Ölçümlerin Değerlendirilmesi

		Biyokimyasal Hipokalsemi (Ca Sınır:8.5)		p
		Yok	Var	
Cinsiyet; n (%)	Erkek	19 (27,5)	3 (8,6)	^a 0,025*
	Kadın	50 (72,5)	32 (91,4)	
Postop Patolojide Paratiroid Bezi Varlığı; n (%)	Yok	60 (87)	29 (82,9)	^a 0,574
	Var	9 (13)	6 (17,1)	
D Vitamini Replasmanı; n (%)	Evet	38 (55,1)	14 (40)	^a 0,146
	Hayır	31 (44,9)	21 (60)	
Yaş; Mean±Sd (Median)		51,74±10,66 (50)	49,77±11,6 (49)	^b 0,390
Preop D Vitamin Düzeyi; Mean±Sd (Median)		18,36±12,48 (18)	14,71±11,18 (9,97)	^b 0,148
Preop PTH; Mean±Sd (Median)		41,51±14,32 (40)	45,23±20,45 (40)	^b 0,002**
Postop PTH; Mean±Sd (Median)		32,95±15,82 (30)	20,43±17,38 (15)	^c 0,001**
PTH Gradienti; Mean±Sd (Median)		0,16±0,43 (0,18)	0,52±0,35 (0,54)	^c 0,001**
Preop Ca; Mean±Sd (Median)		9,63±0,41 (9,7)	9,37±0,39 (9,3)	^b 0,283

^aPearson Chi-Square

^bIndependent Sample T Test

^cMann Whitney U Test

*p<0,05

Tablo 10: Biyokimyasal Hipokalsemi Sınırı 8.5 mg/dL Olma Durumuna Göre Multivariate Analizi Sonuçları

	Multivariate		
	OR	%95 CI	p
Cinsiyet	0,254	0,069 - 0,930	0,039*
Postop PTH	0,939	0,908 – 0,970	0,001**

*p<0,05

Tablo 10’da biyokimyasal hipokalsemi sınırının 8,5 mg/dL olarak kabul edildiği duruma göre demografik özelliklerin ve ölçümlerin istatistiksel olarak

farklılık gösteren değişkenleri belirlenmiştir. Univariante analizleri sonucunda; cinsiyet dağılımları ve postop PTH parametreleri modelde anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Multivariate analizleri sonucuna göre ise aynı değişkenler modelde anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 11: Postop PTH Değeri <15 pg/ml Olan Hastaları Dışlayınca Gruplar Arasında Hipokalsemi Değerlendirilmesi

		D Vitamini Replasmanı		p
		Evet	Hayır	
Klinik Hipokalsemi; n (%)	Yok	38 (95,0)	37 (97,4)	^a 0,587
	Var	2 (5,0)	1 (2,6)	
Biyokimyasal Hipokalsemi (Ca Sınır:8); n (%)	Yok	30 (100)	37 (97,4)	^a 0,302
	Var	0 (0)	1 (2,6)	
Biyokimyasal Hipokalsemi (Ca Sınır:8,5); n (%)	Yok	32 (80,0)	29 (76,3)	^a 0,694
	Var	8 (20,0)	9 (23,7)	

^aPearson Chi-Square

Tablo 11’de postop PTH değeri 15 pg/ml ‘den düşük olan hastalar yani hipoparatiroidi gelişmiş olan hastalar dışlandığı durumda D vitamini replasmanı yapılan hastalar ile replasman yapılmamış olan hastalarda hipokalsemi gelişme oranları gösterilmektedir. Tabloda da görüldüğü gibi hem klinik hipokalsemi ve hem de biyokimyasal hipokalsemi gelişmesi durumu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememektedir ($p>0,05$) (Tablo 11).

5. TARTIŞMA

Tiroid cerrahisi günümüzde sıklıkla yaptığımız ameliyatlardan biridir. Tiroid cerrahisi hem malign hem de benign etiyolojilere bağlı yapılabilmektedir. Tiroid cerrahisinde total tiroidektomi sıklıkla yapılan ameliyatların başında gelir.(62) Total tiroidektomi sonrası karşılaşılan can sıkıcı komplikasyonların başında postoperatif hipokalsemi gelmektedir. Hipokalsemi geçici veya kalıcı olabilmektedir. Ameliyat sonrası 6 ay içerisinde düzelen hipokalsemi geçici hipokalsemi olarak tanımlanmaktadır. Hipokalsemi gelişmesi hastaların hastanede yatış süresinin uzamasına ve ek tedaviler gerektirmesi nedeni maliyeti arttırmaktadır. Postoperatif geçici hipokalsemi insidansı literatürde %13 ila %50 arasında değişkenlik göstermektedir (1,63,64).

Hipokalseminin klinikteki bulguları; el, ayak ve perioral uyuşma, Chvostek bulgusu ile Trousseau bulgusu pozitifliği, kas kasılmaları, karın ağrısı, kalp ritim bozukluğu, laringospazm vs. olmak üzere geniş bir yelpazede sayılabilir. Chvostek işareti, nöromusküler hipereksitabilitenin kanıtı olarak kabul edilir. Chvostek bulgusu hipokalsemi durumlarında görülebilmektedir. Ancak yapılan araştırmalar, sağlıklı bireylerin de %25'inde Chvostek belirtisinin pozitif olduğunu bulmuştur(65). Buna karşın bizim çalışmamızda 104 hastadan sadece 2 (%1,9) tanesinde preoperatif bakılan Chvostek bulgusu pozitif olarak tespit edildi.

Postoperatif hipokalsemi birçok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir. Başlıca nedenler; paratiroid bezi yaralanması ve/veya iskemiye maruziyeti, Graves hastalığı, cerrah deneyimi ve cerrahi teknik, hipomagnezemi, kadın cinsiyet, düşük PTH düzeyi, reoperasyon, boyun diseksiyonu olarak sayılabilir (66,67).

Kalsiyum dengesi; parathormon ve D vitamini tarafından düzenlenir. D vitamini paratiroid bezinde hücre proliferasyonu ve parathormon salgılanmasını düzenlemektedir. D vitamini eksikliği olan hastalarda parathormon, kemik ve böbrekler üzerindeki etkisi ile kalsiyum dengesini sağlar. Cerrahi sonrası geçici hipoparatiroidizm durumunda D vitamini eksikliği olan hastalarda, hormonun kompensatuar etkisi ortadan kalktığı için hipokalsemi gelişme riski daha yüksektir.

Ülkemizde D vitamini eksikliği çok değişken oranlarda verilmekle birlikte literatürde %10-40 arasındadır (68–72). Bu yüzden D vitamini eksikliğin sebep

olacağı durumların net bir şekilde aydınlatılıp önlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızı bu düşünce üzerine planladık.

Kalsiyum dengesini düzenleyen mekanizma verileri doğrultusunda biz de çalışmamızda preoperatif D vitamini replasmanı yaptığımız grup ile D vitamini replasmanı yapılmadan standart prosedürle opere ettiğimiz hastaları karşılaştırarak postoperatif hipokalsemiye etkisini değerlendirdik. Prospektif olarak yaptığımız çalışmamızda hipokalsemiyi üç ayrı açıdan değerlendirdik. Semptomatik hipokalsemi (klinik hipokalsemi); postoperatif dönemde hipokalsemi bulgusu saptanan hastaları (ellerde uyuşma, Chvostek bulgusu pozitifliği vs.) kapsamaktaydı. Biyokimyasal hipokalsemi için hem hipokalsemi 8 mg/dL cut off değerini hem de hipokalsemi için 8,5 mg/dL cut off değerlerini ayrı ayrı değerlendirdik.

D vitamini replasmanının postoperatif hipokalsemi üzerindeki etkisi literatürde çoğu çalışmada tartışılmıştır (73). Erbil ve ark.(74) yaptıkları prospektif çalışma ile yaş, preoperatif D vitamini düzeyi ve postoperatif parathormon düzeyinin postoperatif erken dönemde hipokalsemi üzerinde anlamlı düzeyde etkili olduğunu göstermişler. İleri yaşın; D vitamini düzeyinin ileri yaşlarda düşük seyretmesi nedenli postoperatif hipokalsemiye sebebiyet verebileceği söylenmiş. Buna karşın bir başka araştırmada Salinger ve ark. 111 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda daha genç yaştaki hastaların ve ameliyat sonrası düşük parathormon düzeyi olmasını semptomatik hipokalsemi için risk olarak belirlemişler(75). Bizim çalışmamızda ise yaş için; değerlendirilen tüm gruplarda hipokalsemi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir ($p>0,05$). Ayrıca Erbil ve ark. yaptıkları çalışmada postoperatif parathormonun da erken dönem hipokalsemi üzerinde anlamlı düzeyde etkili olduğu belirtilmiş. Bizim çalışmamızda da hipokalsemi görülenlerde postop PTH ölçümleri daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ayrıca preoperatif PTH değeri ile postoperatif PTH değerinin farkının preoperatif PTH değerine oranlamasıyla oluşturduğumuz PTH gradienti değeri de hipokalsemi gelişen hastalarda daha yüksek bulundu ($p>0,01$).

Chen ve ark. (66) bir meta analizle kadın cinsiyetinin postoperatif hipokalsemi gelişiminde risk faktörü olduğunu gözlemledi. Başka bir çalışmada ise bunun aksine Algathani ve ark. 182 hasta ile yaptıkları analiz sonucunda postoperatif

hipokalseminin cinsiyet ve yaştan bağımsız olduğunu savunmuştur. Bizim çalışmamızda da Chen ve ark.'nı destekleyici sonuç ortaya çıktı. Biyokimyasal hipokalsemi (hipokalsemi sınırı 8,5 mg/dL) için yapılan multivariate analizleri sonucunda cinsiyet dağılımları modelde anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tengfei Xing ve ark.(63) bir meta-analizde posttiroidektomi hipokalsemiyi önlemede D vitamini içeren veya içermeyen rutin kalsiyum takviyesinin etkinliğini değerlendirmişler. Çalışmalarının sonunda profilaktik Ca replasmanının hipokalsemi riskini azalttığı görülmüş. Hatta D vitamini destekli replasmanla postoperatif erken dönem hipokalsemi oranında yalnızca Ca replasmanına göre daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiş. Bir başka çalışmada Sumiya Jan ve ark. (64) yaptıkları randomize kontrollü çalışma ile total tiroidektomi sonrası hipokalseminin önlenmesinde rutin ameliyat öncesi ve sonrası kalsiyum ve D vitamini takviyesinin yararlılığını değerlendirmişler. 60 hasta ile yapılan çalışmanın sonucunda rutin kalsiyum ve D vitamini takviyesinin ameliyat sonrası hipokalsemiyi önemli ölçüde azaltabileceği sonucuna ulaşmışlar. Bassam ve ark.(76) rutin kalsiyum ve D vitamini uygulaması ile paratiroid bezlerinin rutin ototransplantasyonunun, total tiroidektomi sonrası hipokalsemi üzerine etkisini araştırmışlar. 252 hasta üzerinde yaptıkları araştırma sonrasında bu uygulamalarının postoperatif hipokalsemiyi azalttığı gösterilmiş. Başka bir çalışmada ise Donahue ve ark. bu çalışmaların aksi sonuçlara ulaşmış. 82 hastayı içeren tek merkezli bir çalışmada ameliyat öncesi ve sonrası kalsiyum ve kalsitriol takviyesinin postoperatif hipokalsemi üzerinde etkisi araştırılmış. Kalsiyum ve kalsitriol takviyesine preoperatif olarak başlanması, total tiroidektomi sonrası postoperatif hipokalsemiyi azaltmadığı görülmüş(77). Daha bir çok araştırmada hem preop hem de postop D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin hipokalsemi üzerindeki etkisi araştırılmış ancak ortak bir karar henüz literatürde saptanmamış. Biz çalışmamızda preop dönemde kalsiyum replasmanı yapmadan sadece D vitamini replasmanı yapmayı tercih ettik. Çalışmaya katılan hastalarımızın tamamının preop kalsiyum değeri normal sınırlarda olup, ortalama $9,55\pm0,42$ mg/dl olarak ölçüldü.

Kalsiyum takviyesi olmadan yalnızca D vitamini replasmanının hipokalsemi üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Ramouz ve ark.(78) 100

hasta ile yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği olan hastalara D vitamini takviyesi yapıp postoperatif hipokalsemiye etkisini değerlendirmişler. Replasman yaptıkları grupta daha az hipokalsemi geliştiğini göstermişler. Khan Bhattani ve ark.(79) yaptıkları araştırma ile 102 hastayı değerlendirmiş. D vitamini replasmanı yapılan grupta postoperatif hipokalsemi oranlarının belirgin bir şekilde daha az olduğunu göstermişler. Rowe ve ark. (80) 160 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ameliyat öncesi hastalara yüksek doz kolekalsiferol (300 000 IU) vermişler ve postoperatif hipokalsemiyi kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Yüksek doz kolekalsiferol ile tiroidektomi öncesi tedavinin, tiroidektomiye takiben genel hipokalsemi oranını azaltmadığını görmüşler. Bir başka çalışmada ise Sonnenberg ve ark. (81) 246 kişilik bir hasta grubunda bir önceki çalışmada olduğu gibi preoperatif olarak hastalara D vitamini replasmanı yapmışlar. Bu çalışmada da önceki çalışma gibi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında replasman yapılan hastalarda postoperatif hipokalsemide anlamlı bir değişiklik saptanmamış; ancak hastanede yatış süresini kısalttığı gözlemlenmiş. Aynı şekilde Nhan ve ark.'nın(70) tiroidektomi yapılan ardışık 246 hastayı değerlendirdiği retrospektif çalışmasında da düşük düzey D vitamininin postoperatif kısa süreli hipokalsemiyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmamış. Hatta düşük D vitamini düzeylerinin hipokalsemi için koruyucu olabileceği yönünde meyil saptanmış. Bu da paratiroid bezlerindeki hipertrofi veya uzun süreli vitamin düşüklüğüne sekonder olarak daha fazla hormon salgılama yeteneği gibi adaptif değişikliklere bağlı olabileceği şeklinde değerlendirilmiş. Daha birçok araştırmada değerlendirilme yapılmış ancak literatürde bu konu ile ilgili de tam bir ortak görüş mevcut değildir. Bizim araştırmamızda ise gruplar arasında klinik(semptomatik) hipokalsemi yönünden anlamlı istatistiksel bir fark gözlemlenmedi. Literatürde kabul edilen hipokalsemi sınır değeri olan 8,5 mg/dL kalsiyum değerine göre de gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark gözlenmedi. Sadece hipokalsemi sınırını 8 mg/dL kalsiyum değeri olarak kabul ettiğimiz durumda Grup 2 de Grup 1'e göre biyokimyasal hipokalsemi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ($p=0,0022$; $p<0,05$). Ancak hipoparatiroidi gelişen (postoperatif PTH değeri 15 pg/mL altında olan hastalar) hastalar dışlanarak yapılan analizde D vitamini replasmanlı ve replasmansız hasta grupları arasında hipokalsemi gelişmesi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu da

postoperatif erken dönem hipokalseminin preoperatif D vitamini eksikliği nedeniyle değil, perioperatif paratiroid bez travması sonrası iskemiğe bağlı gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda Sonnenberg ve ark. (81) yaptığı çalışmada olduğu gibi; preoperatif D vitamini replasmanının hastanede yatış süresini kısalttığı saptanmış. Ancak bizim çalışmamızda; gruplar arasında ameliyat sonrası hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızdaki bu durumun hastalarımızdaki ek patolojilerden dolayı hastane yatış süresinde uzamaya bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Literatürde insidental olarak çıkarılan paratiroidektomi oranı %6-28 arasında gösterilmektedir(82). Çalışmamızda da %14 olarak saptanmıştır. Bu oran benign hastalıklar için tiroidektomi hastalarında yüksek olarak görülse de bu durum; kliniğimizin eğitim kliniği olması ve bu sebeple ameliyatların daha deneyimsiz cerrahlar tarafından yapılması, ameliyat süresinin uzaması gibi nedenlere bağlanabilir.

Literatürde %0,8 ile %3 arasında görülen kalıcı hipokalsemi bizim serimizde hiçbir hastada görülmedi.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri çalışmamızın prospektif randomize çalışma olması ve grupların homojen olarak belirlenmesidir. Ulaşılamayan veri nedenli hiçbir hastayı çalışmadan çıkarmak zorunda kalmadık. Bir başka yönü ise sonuçlarımızı etkileyebilecek hipokalsemiye neden olabilen başka risk faktörleri olan hastaları dışlamış olmamız. Özellikle Graves, primer hiperparatiroidi, malign tiroid hastalarını dışlayıp benign tiroid hastaları üzerinde çalışarak hastaların aynı tipte olmasını amaçladık. Ayrıca tek klinikte olması ve ameliyatların aynı prosedüre uygun yapılmış olması da çalışmamızın güçlü yönleri olarak belirlendi. Çalışmanın kısıtlayıcı yönü ise, hasta sayısında çok yüksek seviyelere çıkılamaması olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle bazı bulgular istatistiksel olarak yeterli verilere ulaşmamızı kısıtlamış olabilir.

6.SONUÇ

Hipokalsemi tiroidektomi ameliyatları sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. D vitamini kalsiyum homeostazisinde önemli bir etkindir. Literatürde D vitaminin postoperatif erken dönemde hipokalsemi üzerindeki etkisi çok fazla çalışmada araştırılmış; ancak bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Biz çalışmamızda ameliyat öncesi hastaların D vitamini düzeylerinin optimal değerlere getirilmesi ile postoperatif erken dönem hipokalsemiyi önlemeyi amaçladık. Çalışmamızda semptomatik hipokalsemi açısından D vitamini replasmanı yapılan ve yapılmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı sonuç çıkmamıştır. Biyokimyasal hipokalsemi (8,5 mg/dL) açısından da istatistiksel olarak anlamlı veri bulunmamıştır. Hipokalsemi cutt off değeri 8 mg/dL'ye çekildiğinde D vitamini replasmanı yapılan grupta hipokalsemi görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az bulunmuştur. Ancak tüm bu verilere rağmen hipoparatiroidi gelişmiş hastalar dışlanarak yapılan analizler sonucunda gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi. Bu nedenle ameliyat sonrası gelişen hipokalseminin primer olarak paratiroid bezlerinin cerrahi travmasına/istenmeden çıkarılmış olmasına bağlı geliştiği düşünülmüştür. Bu bağlamda çalışmamızda; preoperatif D vitamini replasmanının postoperatif erken dönemde hipokalsemiyi azaltmadığını gözlemledik. Ancak bu konuda daha kesin sonuçlar verebilmek için daha geniş kapsamlı, çok merkezli prospektif randomize çalışmalar gereklidir.

7.KAYNAKLAR

- 1.1. Schwartz SI, Brunicaardi FC, Andersen DK, et al. Schwartz's Principles of Surgery.; 2014.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, vd. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. Ocak 2016;26(1):1-133.
3. Păduraru DN, Ion D, Carsote M, Andronic O, Bolocan A. Post-thyroidectomy Hypocalcemia - Risk Factors and Management. *Chir Buchar Rom* 1990. 2019;114(5):564-70.
4. Connelly KJ, Park JJ, LaFranchi SH. History of the Thyroid. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):546-56.
5. Lydiatt DD, Bucher GS. Historical vignettes of the thyroid gland. *Clin Anat N Y N*. Ocak 2011;24(1):1-9.
6. Giddings AEB. The history of thyroidectomy. *J R Soc Med*. Aralık 1998;91(33_suppl):3-6.
7. Hall DL, Glick TF. Endocrinology: A Brief Introduction. *J Hist Biol*. 1976;9(2):229-33.
8. Zarrintan S, Tubbs RS, Najjarian F, Aslanabadi S, Shahnaee A. Abu Al-Qasim Al-Zahrawi (936-1013 CE), Icon of Medieval Surgery. *Ann Vasc Surg*. Kasım 2020;69:437-40.
9. Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *ANZ J Surg*. Eylül 2003;73(9):761-8.
10. Embryology of the Thyroid and Parathyroids: Initial Thyroid Embryology, Descent of the Thyroid Gland, Parafoollicular Cells. 22 Aralık 2022 [a.yer 16 Nisan 2023]; Erişim adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/845125-overview>
11. Organ GM, Organ CH. Thyroid gland and surgery of the thyroglossal duct: exercise in applied embryology. *World J Surg*. Ağustos 2000;24(8):886-90.
12. Lengelé B, Hamoir M. Anatomy and embryology of the parathyroid glands. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2001;55(2):89-93.
13. Reproduced with permission from Cady B, Rossi R: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1991:6.

14. Marina D, Sajić S. [Lingual thyroid]. *Srp Arh Celok Lek.* 2007;135(3-4):201-3.
15. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands - 3rd Edition [Internet]. [a.yer 11 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.elsevier.com/books/surgery-of-the-thyroid-and-parathyroid-glands/randolph/978-0-323-66127-0>
16. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol.* 15 Aralık 2017;458:6-15.
17. Townsend CM, Sabiston DC, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Philadelphia: Elsevier; 2022.
18. Levy O, De la Vieja A, Ginter CS, Riedel C, Dai G, Carrasco N. N-linked Glycosylation of the Thyroid Na⁺/I⁻ Symporter (NIS): IMPLICATIONS FOR ITS SECONDARY STRUCTURE MODEL*. *J Biol Chem.* 28 Ağustos 1998;273(35):22657-63.
19. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol.* 13 Haziran 2016;6(3):1387-428.
20. Harper ME, Seifert EL. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Şubat 2008;18(2):145-56.
21. Bianco AC. Metabolic effects of thyroid hormones-beyond traditional prospects. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Şubat 2008;18(2):99-100.
22. Naot D, Musson DS, Cornish J. The Activity of Peptides of the Calcitonin Family in Bone. *Physiol Rev.* 01 Ocak 2019;99(1):781-805.
23. Kaloumenou I, Alevizaki M, Ladopoulos C, Antoniou A, Duntas LH, Mastorakos G, vd. Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Eylül 2007;17(9):875-81.
24. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr.* Nisan 1991;150(6):395-9.
25. Mortensen C, Lockyer H, Loveday E. The incidence and morphological features of pyramidal lobe on thyroid ultrasound. *Ultrasound Leeds Engl.* Kasım 2014;22(4):192-8.
26. Park JY, Kim DW, Park JS, Kang T, Kim YW. The prevalence and features of thyroid pyramidal lobes as assessed by computed tomography. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Şubat 2012;22(2):173-7.

27. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg.* Ağustos 2000;24(8):891-7.
28. Gray H, Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* [Edinburgh]: Churchill Livingstone/Elsevier; 2020.
29. Hayward NJ, Grodski S, Yeung M, Johnson WR, Serpell J. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery: a review. *ANZ J Surg.* Ocak 2013;83(1-2):15-21.
30. Liu MY, Chang CP, Hung CL, Hung CJ, Huang SM. Traction Injury of Recurrent Laryngeal Nerve During Thyroidectomy. *World J Surg.* Şubat 2020;44(2):402-7.
31. Laurberg P. Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in thyroid secretion. *Metabolism.* Nisan 1984;33(4):379-92.
32. Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* Haziran 2019;15(6):323-38.
33. Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Temmuz 2022;10(7):533-9.
34. Sulejmanovic M, Cickusic AJ, Salkic S. The Value of Fine-Needle Aspiration Biopsy (FNAB) in Differential Diagnosis of Scintigraphic Cold Thyroid Nodule. *Acta Inform Medica AIM J Soc Med Inform Bosnia Herzeg Cas Drustva Za Med Inform BiH.* Haziran 2019;27(2):114-8.
35. Dammann F, Bootz F, Cohnen M, Hassfeld S, Tatagiba M, Kösling S. Diagnostic imaging modalities in head and neck disease. *Dtsch Arzteblatt Int.* 09 Haziran 2014;111(23-24):417-23.
36. Singaporewalla RM, Hwee J, Lang TU, Desai V. Clinico-pathological Correlation of Thyroid Nodule Ultrasound and Cytology Using the TIRADS and Bethesda Classifications. *World J Surg.* Temmuz 2017;41(7):1807-11.
37. Kobaly K, Kim CS, Mandel SJ. Contemporary Management of Thyroid Nodules. *Annu Rev Med.* 27 Ocak 2022;73:517-28.
38. Salmashioğlu A, Erbil Y, Cıtlak G, Ersöz F, Sarı S, Olmez A, vd. Diagnostic value of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy for detecting metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* Ocak 2011;396(1):77-81.
39. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JJ, vd. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 01 Kasım 2012;18(6):988-1028.

40. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, vd. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2019;33(6):101367.
41. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* Mayıs 2021;44(5):883-90.
42. Otsuka Y, Yasuda M, Tokumasu K, Hasegawa K, Otsuka F. Hashimoto's thyroiditis and primary thyroid lymphoma. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 01 Eylül 2020;113(9):691-2.
43. Zala A, Berhane T, Juhlin CC, Calissendorff J, Falhammar H. Riedel Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Eylül 2020;105(9):e3469-81.
44. Echenique-Elizondo M, Amondarain Arratibel JA, Olalla C, Elorza Orúe JL, Aribé X. Tiroiditis supurativa aguda. *Cir Esp.* 01 Ocak 2007;81(1):53.
45. Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Medica Indones.* Nisan 2018;50(2):177-82.
46. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Kasım 2016;26(11):1541-52.
47. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 04 Nisan 2017;317(13):1338-48.
48. Passos I, Stefanidou E, Meditskou-Eythymiadou S, Mironidou-Tzouveleki M, Manaki V, Magra V, vd. A Review of the Significance in Measuring Preoperative and Postoperative Carcinoembryonic Antigen (CEA) Values in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). *Med Kaunas Lith.* 11 Haziran 2021;57(6):609.
49. Jaber T, Dadu R, Hu MI. Medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 01 Ekim 2021;28(5):540-6.
50. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, vd. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Mart 2021;31(3):337-86.
51. Rovira A, Carroll P, Simo R. Thyroid lymphoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 01 Nisan 2023;31(2):83-8.
52. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg.* 01 Eylül 2013;150(4):249-56.

53. Deniwar A, Kandil E, Randolph G. Electrophysiological neural monitoring of the laryngeal nerves in thyroid surgery: review of the current literature. *Gland Surg. Ekim* 2015;4(5):368-75.
54. Kazaure HS, Sosa JA. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 01 Aralık 2018;47(4):783-96.
55. Dehal A, Abbas A, Hussain F, Johna S. Risk factors for neck hematoma after thyroid or parathyroid surgery: ten-year analysis of the nationwide inpatient sample database. *Perm J.* 2015;19(1):22-8.
56. Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, De Napoli L, Frustaci G, Matteucci V, vd. Prevention and management of bleeding in thyroid surgery. *Gland Surg. Ekim* 2017;6(5):510-5.
57. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* Temmuz 2005;289(1):F8-28.
58. Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. *Indian J Med Res. Mart* 2008;127(3):256-62.
59. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord.* 21 Ağustos 2021;21(1):171.
60. OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. *Turk J Endocrinol Metab* [İnternet]. 2016 [a.yer 10 Mayıs 2023]; Erişim adresi: http://www.temd.org.tr/files/OSTEOPOROZ_web.pdf
61. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, vd. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* Mart 2020;21(1):89-116.
62. Giles Y, Boztepe H, Terzioğlu T, Tezelman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. *Arch Surg Chic Ill* 1960. Şubat 2004;139(2):179-82.
63. Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Medicine (Baltimore).* 22 Şubat 2019;98(8):e14455.
64. Jaan S, Sehgal A, Wani RA, Wani MA, Wani KA, Laway BA. Usefulness of pre- and post-operative calcium and Vitamin D supplementation in prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy: A randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1):51-5.
65. Méneret A, Guey S, Degos B. Chvostek sign, frequently found in healthy subjects, is not a useful clinical sign. *Neurology.* 12 Mart 2013;80(11):1067-1067.

66. Chen Z, Zhao Q, Du J, Wang Y, Han R, Xu C, vd. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* Mart 2021;49(3):300060521996911.
67. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* Mart 2014;101(4):307-20.
68. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [İnternet]. [a.yer 05 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <https://temd.org.tr/halk/hastaliklar/d-vitmini-eksikligi>
69. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, vd. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health.* 23 Aralık 2010;10:782.
70. Nhan C, Dolev Y, Mijovic T, Rivera JA, Kallai-Sanfaçon MA, Mlynarek AM, vd. Vitamin D deficiency and the risk of hypocalcemia following total thyroidectomy. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale.* Aralık 2012;41(6):401-6.
71. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, vd. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest.* 01 Mart 2000;23(3):173-7.
72. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr.* 01 Ocak 2005;40(1):53-60.
73. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative Vitamin D Deficiency Predicts Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *World J Surg.* 01 Şubat 2011;35(2):324-30.
74. Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, vd. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin d3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg Chic Ill 1960.* Aralık 2007;142(12):1182-7.
75. Salinger EM, Moore JT. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone. *Am J Surg.* Aralık 2013;206(6):876-81; discussion 881-882.
76. Abboud B, Sleilaty G, Zeineddine S, Braidy C, Aouad R, Tohme C, vd. Is therapy with calcium and vitamin D and parathyroid autotransplantation useful in total thyroidectomy for preventing hypocalcemia? *Head Neck.* Eylül 2008;30(9):1148-54; discussion 1154-1155.
77. Donahue C, Pantel HJ, Yarlagaadda BB, Brams D. Does Preoperative Calcium and Calcitriol Decrease Rates of Post-Thyroidectomy Hypocalcemia? A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Surg.* Haziran 2021;232(6):848-54.

78. Ramouz A, Hosseini M, Hosseinzadeh SS, Rasihashemi SZ. Preoperative Vitamin D Supplementation in Patients With Vitamin D Deficiency Undergoing Total Thyroidectomy. *Am J Med Sci*. 01 Ağustos 2020;360(2):146-52.
79. Khan Bhattani M, Rehman M, Ahmed M, Altaf HN, Choudry UK, Khan KH. Role of pre-operative vitamin D supplementation to reduce post-thyroidectomy hypocalcemia; Cohort study. *Int J Surg Lond Engl*. Kasım 2019;71:85-90.
80. Rowe CW, Arthurs S, O'Neill CJ, Hawthorne J, Carroll R, Wynne K, vd. High-dose preoperative cholecalciferol to prevent post-thyroidectomy hypocalcaemia: A randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Şubat 2019;90(2):343-50.
81. Sonnenberg S, Scheunichen M, Smaxwil CA, Weih H, Vorländer C, Langer P, vd. Short-Term Hypocalcemia Prophylaxis With Calcitriol Before Thyroidectomy. *Dtsch Arzteblatt Int*. 26 Kasım 2021;118(47):799-805.
82. Bai B, Chen Z, Chen W. Risk factors and outcomes of incidental parathyroidectomy in thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 09 Kasım 2018;13(11):e0207088.