



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOTAL TİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
POSTOPERATİF HİPOPARATİROİDİ RİSKİNİN
BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLTEN BENAN GÖÇER

KAYSERİ – 2021



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TOTAL TİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
POSTOPERATİF HİPOPARATİROİDİ RİSKİNİN
BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLTEN BENAN GÖÇER

Danışman
Prof. Dr. İmdat YÜCE

KAYSERİ-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini sabır ve hoşgörü ile benimle paylaşan, her türlü tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr.Yaşar ÜNLÜ'ye , Prof.Dr.İbrahim Ketenci'ye Prof.Dr. Mehmet Akif SOMDAŞ'a , Prof.Dr.Sedat ÇAĞLI'ya , Doç.Dr.Mehmet İlhan ŞAHİN'e ,Doç.Dr. Alperen VURAL'a, Dr. Öğr. Üy.Kerem KÖKOĞLU'na,

Tezimin hazırlanmasında ve yazımında yoğun iş temposuna rağmen desteklerini hiç esirgemeyen ve her zaman yanımda olup motive eden tez danışmanım kıymetli hocam Prof.Dr.İmdat Yüce'ye,

Bölümümüzün kıymetli hocalarından olup aramızdan ayrılmış olmasına rağmen eğitimimize katkısı devam eden Prof.Dr.Ercihan GÜNEY'e ,

Tez jürilerimden T.C. Sağlık Bakanlığı Kayseri Şehir Hastanesinin değerli hocası Doç.Dr. Ali Bayram'a

Mesleğin zorluklarını, keyifli tüm anlarını paylaştığım birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Kliniği kıymetli hemşire ve personeline,

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, fedakârlıklar gösterip yaşamımın her döneminde bana duydukları güven ve hoşgörü için biricik babam ve annem başta olmak üzere aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
RESİMLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Embriyoloji-Histoloji	5
2.2.1. Tiroid Bez Embriyolojisi-Histolojisi	5
2.2.2. Paratiroid Bezin Embriyolojisi- Histolojisi	7
2.3. Anatomi.....	7
2.3.1. Tiroid Bez Anatomisi	7
2.3.2. Paratiroid Bez Anatomisi	9
2.4. Tiroid Bezin Fizyolojisi	10
2.5. Paratiroid Hormonu -Kalsiyum-Vitamin D İlişkisi.....	11
2.5.1. Parathormonun Sentezi ve Etkileri	11
2.5.2. Kalsiyum Metabolizması.....	12
2.5.3. D Vitamini	13
2.6. Tiroid Cerrahisi	13
2.6.1. Cerrahi Teknik.....	14
2.6.2. Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları.....	23
2.6.2.1. Hipoparatiroidi-Hipokalsemi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	59

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Grupların PTH düzeyine göre dağılımı.....	30
Tablo 2.	Cinsiyet, yaş ve BMI ile hipokalsemi arasındaki ilişki.....	31
Tablo 3.	Cinsiyet, yaş, BMI ile gruplar arasındaki ilişki	31
Tablo 4.	Preoperatif D vitamini düzeyi ile PTH ve hipokalsemi arasındaki ilişki.....	32
Tablo 5.	Preoperatif İİAB sonuçları ile gruplar ve hipokalsemi arasındaki ilişki.....	32
Tablo 6.	Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötroid olma durumları ile hipoparatiroidi ve hipokalsemi bulguları arasındaki ilişki	33
Tablo 7.	Preoperatif sT3, sT4, TSH düzeyinin gruplar ile olan ilişkisi	33
Tablo 8.	Grupların iv Ca ⁺² gereksinimi ve patolojide paratiroid dokusu varlığı ile ilişkisinin karşılaştırılması	34
Tablo 9.	Retrosternal uzanım bulguları ile hipoparatiroidi ilişkisi	34
Tablo 10.	Retrosternal uzanım bulguları ile hipokalsemi ilişkisi.....	34
Tablo 11.	Ototransplantasyon ile postoperatif PTH düşüşü ile hipokalsemi bulguları arasındaki ilişki.....	35
Tablo 12.	Hastaların intraoperatif korunan paratiroid doku sayısı ile hipoparatiroidi ve hipokalsemi arasındaki ilişki	35
Tablo 13.	Patolojide paratiroid dokusu varlığı ile postoperatif PTH düşüşü ve hipokalsemi arasındaki ilişki.....	36
Tablo 14.	Patolojide bulunan paratiroid dokusu sayısı ile postoperatif PTH düşüşü ve hipokalsemi arasındaki ilişki.....	36
Tablo 15.	Yapılan ameliyat türleri ile hipokalsemi arasındaki ilişkinin incelenmesi	37
Tablo 16.	TT ve TT+BD yapılan hastaların hipoparatiroidi açısından incelenmesi	38
Tablo 17.	Metastatik lap sayısı ile hipoparatiroidi ve hipokalsemi arasındaki ilişki.....	38
Tablo 18.	Metastatik lenfadenopatinin PTH düzeyi ile ilişkisi	40
Tablo 19.	Nihai patolojinin PTH-hipokalsemi ile ilişkisi	40
Tablo 20.	I. Grup'taki hastaların postoperatif ilk 3 gündeki kalsiyum değerlerinin incelenmesi	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Karanfilli Madonna, Guatr ile Madonna	4
Şekil 2. İTA ve RLS ilişkisi	9
Şekil 3. Omuz altına rulo konulur ve baş desteklenir	15
Şekil 4. Zuckerkandl tüberkülü ile RLS ve paratiroid bezlerin ilişkisi	19
Şekil 5. Metastatik lap sayısının spesifite ve sensitivitesi	39
Şekil 6. I. Grup'taki hastaların postoperatif ilk 3 günlük kalsiyum düzeyleri.....	41



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Cerrahi saha silindikten sonra steril olarak örtülür	15
Resim 2, 3. Apron insizyonu ve epinefrinli solüsyon enjeksiyonu	15
Resim 1. Standart insizyon cilt, cilt altı dokular ve platizma kasını içerecektir	16
Resim 5. Üst ve alt flebin kaldırılması	16
Resim 6. Orta hat rafesi insizyonu	17
Resim 7, 8, 9, 10. Sternohyoid ve sternotiroid kasların ekarte edilmesi ve tiroidi çevreleyen fasyanın künt diseksiyonuyla bezin açığa çıkarılması.....	17
Resim 11, 12. Orta tiroid venin klempe edilip kesilerek bağlanması, Simon üçgeninin ortaya konulması	18
Resim 13, 14. RLS'nin bulunması (ok).....	18
Şekil 4. Resim 15. Zuckerkandl tüberkülü ile RLS ve paratiroid bezlerin ilişkisi.....	19
Resim 16. RLS'nin takip edilmesi	19
Resim 17, 18. Üst kutbun bağlanması	20
Resim 19, 20. Berry ligamanı, sinir direkt görüş altında iken kesilir.....	20
Resim 21, 22, 23. İstmusun trakea üzerinden diseke edilmesi, Piramidal lob (ok)	21
Resim 24, 25. Frozen ile paratiroid bez olduğu kesinleştikten sonra ince dilimler halinde parçalara ayrılan paratiroid bez dokuları ön kol veya SKM kası içerisine implante edilir.....	22
Resim 26. Total lobektomi ve istmusektomi sonrası cerrahi alanın görünümü	22
Resim 27, 28. Total tiroidektomi sonrası görünüm ve TT spesmeni.....	23

KISALTMALAR

Alb	: Albumin
BD	: Boyun diseksiyonu
BMI	: Vücut kitle indeksi
Ca⁺²	: Kalsiyum
cm	: Santimetre
gr	: Gram
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İTA	: İnferior tiroidal arter
iv	: İntravenöz
Mg	: Magnezyum
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
P III	: Paratiroid III
PTH	: Parathormon
RLS	: Rekürren larengeal sinir
SKM	: Sternokleidomastoid
sT3	: Serbest triiodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
STA	: Süperior tiroidal arter
TFT	: Tiroid fonksiyon testi
TPO	: Tiroid peroksidaz enzimi
TRH	: Tirotropin releasing (salıcı) hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TT	: Total tiroidektomi
USG	: Ultrasonografi
ÜLS	: Üst larengeal sinir

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tiroidektomi tüm dünyada yaygın uygulanan cerrahi girişimlerden biridir. Hipoparatiroidi ise tiroidektomi sonrası sık gelişen önemli bir komplikasyondur. Hipoparatiroidinin erken tespit edilmesi hem hastanın tedavisi hem maliyetin düşürülmesi hem de cerrahin ameliyat sonrası endişesinin giderilmesinde önemlidir. Tiroidektomi sonrası hipoparatiroidiyi belirlemede hala kesin kriterler belirlenememiştir. Bu belirlenen kriterlerin ameliyat günü değil ertesi gün için daha belirleyici olduğu görülmüştür. Bu amaçla total tiroidektomi yapılan hastalarda preoperatif parathormon (PTH) düzeyi ile postoperatif PTH düzeyi karşılaştırıldı. Diğer kriterlerle ilişkiside incelenerek, postoperatif tek bir ölçümle hipoparatiroidi riskini ameliyat günü belirlemek amaçlandı.

Yöntem: 1 Ocak 2015 ve 4 Nisan 2020 tarihleri arasında total tiroidektomi (TT) veya total tiroidektomi ile birlikte boyun diseksiyonu (TT +BD) yapılan hastaların demografik özelliklerinden yaşı, vücut kitle indeksi (BMI), cinsiyetleri kaydedildi. Preoperatif tiroid fonksiyon testleri (TFT), D vitamini, kalsiyum (Ca^{+2}), albümin ve PTH düzeyleri ile ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) sonuçları toplandı. Operasyon öncesi değerlerle karşılaştırılmak üzere postoperatif aynı (0. gün) ve takip eden birinci, ikinci, üçüncü günlerdeki kalsiyum değerleri ve postoperatif 1. saat PTH değerlerine bakıldı. Preoperatif bazal PTH değerleri için, tüm hastalarda, işlem öncesi 72 saat öncesine kadarki ölçüm esas alındı. Ayrıca tiroid loblarının tek taraflı ya da bilateral retrosternal uzanım durumu belirlendi. Hastalara yapılan cerrahi işlem, otoimplantasyon varlığı, intraoperatif paratiroid dokularının korunup korunmadığı kaydedildi. Postoperatif oral ya da intravenöz (iv) kalsiyum ve D vitamini başlanma durumu, postoperatif gelişen komplikasyonlar belirlendi. Postoperatif patolojik incelemede, patoloji sonucu ve paratiroid dokusunun varlığı araştırıldı. Postoperatif PTH düzeyi preoperatif PTH düzeyi ile karşılaştırıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı.

I. Grup : Postoperatif PTH düzeyi >15 ve postoperatif PTH düzeyi preoperatif değerine göre % 65'in altında düşenler veya preoperatif PTH düzeyine göre postoperatif PTH düzeyi artanlar

II. Grup : Postoperatif PTH düzeyi ≤ 15 veya postoperatif PTH düzeyinde preoperatif değerine göre % 65 ve üzerinde düşüş saptananlar

II. Grup'ta yer alan hastalara postoperatif aynı gün oral kalsiyum ve D vitamini başlandı. I. Grup'ta yer alanlara ise rutin olarak replasman tedavisi başlanmadı. Takiplerinde kalsiyum seviyesi 7,5 altında olan hastalara veya kalsiyum seviyesi 8 mg/dL'in altında semptomatik hastalara iv kalsiyum ile birlikte oral kalsiyum ve D vitamini başlandı. Kalsiyum seviyesi 8 mg/dL'in üzerinde seyreden ve semptomları kaybolan hastalarda iv kalsiyum kesildi ancak oral replasmana devam edildi.

Hipokalsemi gelişen hastalar en az 12 ay takip edildi. Bir yıldan daha uzun replasman tedavisi alan hastalarda kalıcı hipokalsemi geliştiği kabul edilirken, 1 yıldan daha az replasman gerektiren hastalarda geçici hipokalsemi geliştiği kabul edildi.

Bulgular: Çalışma 223'ü (%72.6) kadın ve 84'ü (%27.4) erkek olmak üzere toplam 307 olgu üzerinde yapıldı. Olguların yaş ortalamaları 45.97 ± 15.53 idi. BMI değeri ortalamaları ise 28.69 ± 6.73 olarak bulundu. Yaş, BMI ile postoperatif gelişen hipoparatiroidi arasında fark görülmedi. Ancak I. Grup ve II. Grup arasında kadın cinsiyet ile hipoparatiroidi gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan hayatının herhangi bir döneminde hipertroidik olan hasta sayısı 37, hipotiroidik olan hasta sayısı 15 idi. Diğer 255 hasta ise ötroidikti. Hastaların preoperatif sT3 ortalaması 3.36 ± 3.40 , sT4 ortalaması 1.25 ± 0.40 , TSH ortalaması 1.61 ± 1.69 idi. Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötroidi olma durumu ile hipoparatiroidi arasında ilişki görülmezken grup 2'de TSH düzeyi anlamı düşüktü. Preoperatif 71 hastanın D vitamini düzeyleri mevcuttu. Preoperatif D vitamini düzeyi ile hipoparatiroidi ilişkilendirilemedi. Opere edilen hastaların 256'sına TT, 71 hastaya ise TT+BD uygulandı. Boyun diseksiyonu eklenen hastalarda postoperatif hipoparatiroidi sıklığı yüksek izlendi. Hastaların 34'ünde (%11.1) paratiroid otoimplantasyonu yapılmış olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 36'sında (%11.7) tek taraflı ve 15'inde (% 4.9) bilateral olmak üzere hastaların 51'inde (%16.6) retrosternal uzanım varlığı izlendi. Retrosternal uzanım ile gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. I. Grup'ta intraoperatif korunan paratiroid dokusu ortalaması 3.92 ± 0.26 , II. Grup'ta 3.73 ± 0.51 idi. Metastatik lap sayısı II. Grup'ta anlamlı olarak daha fazla idi. Hastaların nihai patoloji sonuçlarında %59.3 hastanın sonucu benign iken, %40.7 hastanın sonucu

malign idi. Patolojik incelemede 236 hastada patolojide paratiroid dokusu izlenmezken, 71 hastada patolojide paratiroid dokusu izlendi. I. Grup ve II. Grup hastalarda malign ve benign olma durumu arasında ile ilişki izlenmedi. II. Grup'ta ve kalıcı hipokalsemi gelişen hastalarda patolojide paratiroid dokusu varlığı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Patoloji de tek bir paratiroid dokusu bulunanlarda kalıcı hipokalsemi oranı %6.3 iken birden fazla paratiroid bezi çıkarılan hastalarda kalıcı hipokalsemi gelişme oranı %37.5 olarak tespit edildi. I. Grup'ta hiç kalıcı hipokalsemi gelişmedi. Bu çalışma ile 307 hastadan 10 hastanın hipoparatiroidi gelişim riski öngörülemediği olup hastaların %96.75'inde hipoparatiroidi belirlenmiştir.

Sonuç: Total tiroidektomi yapılan hastalarda postoperatif sadece 1. saatte bakılan PTH gelişebilecek hipoparatiroidiyi ameliyat günü öngörür. Postoperatif 1. saatteki PTH düzeyinin 15'in altına düşmesi veya preoperatif PTH oranına göre %65 veya üzerinde düşüş olması hipoparatiroidi gelişimini gösterir. PTH düzeyi bu şekilde görülen hastalara olası hipokalsemi öngörülerek oral kalsiyum ve D vitamini takviyesi başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Boyun diseksiyonu, hipokalsemi, parathormon, total tiroidektomi

ABSTRACT

Introduction: Thyroidectomy is one of the most applied surgical procedures all over the world. Hypoparathyroidism is an important complication that develops frequently after thyroidectomy.

Early detection of hypoparathyroidism is important for patient's treatment, reduction of the cost of the surgery and postoperative concerns of the surgeon. Criteria for determining hypoparathyroidism are still not determined exactly. Determining criteria are more decisive for the next day, not the day of surgery. For this purpose, it was aimed to determine the risk of hypoparathyroidism on the day of surgery by comparing the preoperative PTH level and postoperative PTH level in patients undergoing TT, together with a single postoperative measurement and with other criteria.

Materials and methods: Patients who underwent total thyroidectomy (TT) or total thyroidectomy with neck dissection (TT + ND) between January 1, 2015 and April 4, 2020 were evaluated. As demographic characteristics, all patient's age, body mass index (BMI) and gender were recorded. Preoperative thyroid function tests (TFT), vitamin D, calcium (Ca^{+2}), albumin, PTH levels and FNAB results were collected. Calcium levels on the same postoperative (day 0) and the following first, second, and third days and postoperative 1st hour PTH level were measured to compare with the pre-operative levels. Preoperative baseline PTH values were based on measurements up to 72 hours before the procedure in all patients.

In addition, unilateral or bilateral retrosternal extension of the thyroid lobes was determined. Surgical procedure, auto implantation, whether intraoperative parathyroid tissues were preserved or not all recorded. Postoperative oral or intravenous calcium and vitamin D treatment status and postoperative complications were determined. In the postoperative pathological examination, the main pathology result and the presence of parathyroid tissue were investigated. Postoperative PTH level was compared with preoperative PTH level. The patients were divided into two groups.

Group 1: Those whose postoperative PTH level was > 15 and postoperative PTH level decreased less than 65% compared to preoperative level or those whose postoperative PTH level increased according to preoperative PTH level

Group 2: Those who found postoperative PTH level ≤ 15 or postoperative PTH level decreased more than 65% compared to preoperative level

In the patients in group 2, oral calcium and vitamin D treatment was started on the same postoperative day. Replacement therapy was not started in Group 1. Oral calcium and vitamin D replacement with iv calcium treatment was initiated in patients with a calcium level below 7.5 or in symptomatic patients with a calcium level below 8 mg / dL during their follow-up. In patients with calcium levels above 8 mg / dL and whose symptoms disappeared, IV calcium was discontinued, but oral replacement was continued.

Patients with hypocalcemia were followed for at least 12 months. Patients who received replacement therapy for more than 1 year were accepted having permanent hypocalcemia, whereas patients who required replacement therapy for less than 1 year were accepted having transient hypocalcemia.

Findings: The study was conducted on a total of 307 cases, of which 223 (72.6%) were women and 84 (27.4%) were men. The mean age of the patients was 45.97 ± 15.53 . The mean BMI value was 28.69 ± 6.73 . There was no difference between age, BMI and postoperative hypocalcemia. However, a significant relationship was found between female gender and development of hypoparathyroidism. Among the patients included in the study, 37 patients were hyperthyroidic in any period of their lives and 15 patients were hypothyroidic. The other 255 patients were euthyroidic. The preoperative mean fT3 of the patients was 3.36 ± 3.40 , the mean fT4 was 1.25 ± 0.40 , and the mean TSH was 1.61 ± 1.69 . While there was no relationship between hyperthyroidism, hypothyroidism and euthyroidism and hypoparathyroidism, the TSH level was significantly low in group 2. Preoperative 71 patients had vitamin D levels. Preoperative vitamin D level could not be associated with hypoparathyroidism. Total thyroidectomy (TT) was applied to 256 patients and TT + ND was applied to 71 patients. The incidence of postoperative hypoparathyroidism was high in patients underwent neck dissection. Parathyroid auto implantation was determined in 34 of the patients (11.1%). Retrosternal extension was observed in 51 (16.6%) of the patients, unilateral in 36 (11.7%) and bilateral in 15 (4.9%). There was no significant difference in retrosternal extension between group 1 and 2. The mean intraoperative preservation of parathyroid

tissue was 3.92 ± 0.26 in group 1, and 3.73 ± 0.51 in group 2. Metastatic LAP number was statistically higher in group 2.

In the final pathology results of the patients, 59.3% results were benign, while 40.7% results were malignant. In the pathological examination, parathyroid tissue was not observed in pathology in 236 patients, while parathyroid tissue was observed in the pathology in 71 patients. There was no relationship between group 1 and group 2 with malignant and benign status. The presence of parathyroid tissue in pathology was found statistically significant in Group 2. While the rate of permanent hypocalcemia was 6.3% in patients with a single parathyroid tissue on pathological examination, the rate of permanent hypocalcemia development was found to be 37.5% in patients with more than one parathyroid gland removed. In Group 1, no permanent hypocalcemia detected. With this study, the risk of developing hypoparathyroidism in 10 patients out of 307 patients was not predicted, and it was predicted that 96.75% of the patients would develop hypoparathyroidism.

Results: PTH level and decrease in PTH at the postoperative 1st hour in patients who underwent total thyroidectomy predicts hypoparathyroidism in operation day. The risk of developing hypocalcemia is higher in patients with a decrease in PTH level greater than 65% compared to preoperative PTH rate or with a postoperative PTH <15 . Oral calcium and vitamin D supplementation was prescribed to these patients, anticipating possible hypocalcemia.

Keywords: Hypocalcemia, neck dissection, parathyroid hormone, total thyroidectomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada sık uygulanan cerrahi girişimlerden biri olan tiroid cerrahisi sonrası önemli komplikasyonlar gelişebilir. En sık gelişen komplikasyonlardan biri de hipokalsemidir. Postoperatif hipoparatiroidi gelişmesi multifaktöriyeldir. Cerrahi teknik, devaskülarizasyon ve paratiroid bezlerinin iatrojenik olarak alınması hipoparatiroidinin en önemli sebeplerindendir. Hipokalsemi durumu aynı zamanda tiroid patolojisinin tipi ile ilişkili olup Graves hastalığı, rekürren guatr ve tiroid kanserleri daha fazla risk taşır (1, 2). Araştırmacılar arasında tartışmalı olmak ile birlikte D vitamini eksikliği, postoperatif hipoparatiroidizmin bir başka potansiyel risk faktörüdür (3). Literatürde postoperatif geçici hipoparatiroidi gelişme sıklığı %5-%22, kalıcı hipoparatiroidi gelişme sıklığı %0.3-%6.3 olarak belirtilmiştir ve bununla birlikte hipokalseminin klinik bulgularının hipokalseminin derecesine ve oluşma hızına bağlı olarak değişebileceği vurgulanmıştır (2). Postoperatif gelişen hipokalsemi derinleştikçe ciddi komplikasyonlar oluşabilir. Bu durum takip süresini uzatmakta, parenteral tedavi gerektirmekte, hastanede kalış süresini uzatarak maliyeti de artırmaktadır (4, 5). Postoperatif en geç bir yıl içerisinde tedavi kesiliyor ve hipokalsemi görülüyorsa geçici, bir yıldan sonra tedavi kesildiğinde hipokalsemi semptomları görülüyorsa kalıcı hipokalsemi olarak adlandırılır (6).

Hipokalsemiyi önlemenin en iyi yolu mümkün olduğunca cerrahi sırasında dikkatli ve titiz çalışmak, inferior tiroid arter dallarının tiroid kapsülü üzerinden ayrı ayrı bağlanarak paratiroid bezlerinin beslenmesine zarar vermemektir. Tüm bunlara rağmen tiroidektomilerde %9-19 oranında istenmeden paratiroidektomi yapılabilir,dir,

paratiroid bezinin iatrojenik çıkarılması ya da beslenmesinin bozulması durumunda paratiroid ototransplantasyonu yapılarak bezin fonksiyonlarının korunması sağlanmalıdır (7).

Hastaların sadece semptomlarının veya serum kalsiyum seviyelerinin takip edilmesi, postoperatif gelişebilecek hipokalsemi tanısını geciktirerek komplikasyon riskini ve hastanede yatış süresini uzatmaktadır (8). Hipoparatiroidi gelişmesi muhtemel hastaların belirlenmesi, tedavinin erken başlanması hastaları hipokalsemiden korumak için gereklidir. Bizim kliniğimizde 2014 Ekim ayından beri TT yapılan hastalarda tam olarak postoperatif 1. saatte PTH çalışıldı. Böylelikle çalışılan postoperatif 1. saat PTH ile risk grubundaki hastalara oral alımlarının başlamasıyla erken replasman tedavisini başlamak, hipokalsemi gelişimi ve komplikasyonlarının önüne geçmek, gereksiz kalsiyum ve D vitamini replasmanını önlemek, gereksiz tetkik, takip ve yatış süresinin önüne geçerek maliyeti düşürmek, hastaya gereksiz invaziv işlem yapılmasının önüne geçmek ve cerrahın oluşacak hipokalsemi komplikasyonları açısından endişesini azaltmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Guatr, tarihin ilk kaynaklarından beri bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Guatrın ilk bahsi milattan önce 2700'lü yıllarda Çin kaynaklarında geçmektedir. Guatr, dünyanın çeşitli yerlerinde endemik olarak görülmesine rağmen cerrahisinin yapılması oldukça gecikmiştir. Ancak milattan sonra 500'lerde tiroid cerrahisi Bağdat'ta Abdul Kasan Kelebis Abis tarafından yapılmıştır ve hasta masif kanamaya rağmen hayatta kalmıştır. Tiroid cerrahisindeki erken gelişmeler 12.-13. yüzyıllarda İtalya'daki Salerno okulunda olmuştur. O dönemde yapılan operasyonlarda sıklıkla sepsis ve kanamadan dolayı ölümler gerçekleşmiştir. Tiroid bezinin anatomisi Rönesansa kadar net anlaşılamamıştır. İlk olarak o dönemde Leonardo da Vinci tiroid bezini iki globuler bez olarak çizmiştir. Romalılar 16. yüzyılda tiroid glandını istmus ile bağlı 2 lob olarak tanımlamışlardır. O dönemlerde guatrın boyun estetiğine katkı sağladığı düşünülmüştür (9).



Şekil 1. Karanfilli Madonna, Guatr ile Madonna (9)

Tiroid bez terimi ilk kez 1646 yılında Adenographia adlı eserinde Thomas Wharton tarafından kullanılmıştır (9). Thomas Wharton bu ismi Grekçe’de kalkan anlamına gelen thyreoides kelimesinden esinlenerek kullanmıştır. 1646’ da Wilhelm Fabricus neşter kullanarak ilk tiroidektomiği gerçekleştirmiştir. Ancak 10 yaşındaki kız çocuğu ölmüş ve cerrah hapse mahkum edilmiştir.

Paris’te Pierre Joseph Desault, 1700’lü yılların sonlarına doğru başarılı bir parsiyel tiroidektomi gerçekleştirmiştir. Desault’un peşisıra gelen Guillaume Dupuytren,

1808’de ilk kez total tiroidektomi yapmıştır. Ne yazık ki hasta kanama sonrası şok nedeni ile ölmüştür. O zamanın başarılı Alman cerrahı Johann Hedenus, 1821’de 6 başarılı tiroid ekizyonu gerçekleştirmiştir. Takip eden yıllarda longitudinal, oblik, Y şeklinde insizyonlar tariflenmiştir. Collar insizyonu ilk olarak 1880’de Strasbourg’dan Jules Boeckel tarafından tanıtılmıştır (9). Tiroid cerrahisinin ilerleyişi tiroid endokrinolojisinde gelişmelere neden olmuştur. Deniz yosununun ve deniz suyunun ampirik olarak guatrın boyutunu azalttığı biliniyordu. Bernard Courtois, 1811’de yosunları yakarak iyodu keşfetmiştir. Guatr tedavisinde 1820’lerde iyot kullanımı araştırılmıştır. Coindet, ameliyat öncesi guatrın büyüklüğü ve vaskülaritesini azaltmak amacı ile iyot kullanımını önermiştir (9).

Ancak 19. yüzyılın son çeyreğinde antisepsi, cerrahi aletlerin tarif edilmesiyle cerrahi anlamda yeni atılımlar olmuştur. Ondokuzuncu yüzyılın sonunda Viyana’ dan Billroth tiroid cerrahisinde önemli bir isim olarak ortaya çıkmıştı. Hastalar ve hekimler Avusturya’ ya akın etmeye başlamışlardı. Billroth’ un katkısı ile mortalite oranı % 8’lere düşmüştür. Eğitimlerin ilk zamanlarında bile rekürren sinirin belirlenmesi, korunması ve yaralanmaması gereği çok kesin bir şekilde ifade edilmişti. Bezin total olarak çıkartılmasının tetaniye yol açacağı vurgulanmıştı. Konuya en büyük katkı Bern’ den Theodor Kocher’ den gelmiştir. Kocher’in çabaları ile mortalite oranı 1889’ larda % 2.4’ e, asrın sonlarına doğru % 0.8’lere düşmüştür. Dünyada oldukça ünlü olan kliniğinde 5000’den fazla tiroidektomi gerçekleştirmiştir. Kocher, total tiroidektomi sonrasında miksödem olarak adlandırılan ve ölümcül seyredebilen bir tabloyu tanımladı. Bu nedenle guatr tedavisinde subtotal tiroidektomi yapılması gerektiğini bildirdi ve böylece Nobel ödülüne layık görüldü. Bu iki büyük cerrahın öğrencilerinden Amerikalı Halsted, John’s Hopkins hastanesinde kendi tekniğini geliştirdi (9, 10).

2.2. Embriyoloji-Histoloji

2.2.1. Tiroid Bez Embriyolojisi-Histolojisi

Modern tiroid-endokrin cerrahisi embriyolojik gelişimlerin anlaşılması ile tamamlanır. Tiroid bezin menşei primitif farenks ve nöral kresttir. Primitif farenks medial tiroid tomurcuğu oluşumundan sorumluyken, kalsitonin sentezleyen parafoliküler hücrelerin ya da C hücrelerinin kaynağı olan lateral tiroid tomurcuk nöral krest kaynaklıdır. Bu

hücreler ultimobrancial hücrelerden türetilir. Tiroid dokusunun ana menşei primitif farenkstir (9).

Tiroid bez embriyolojik olarak endodermal kökenlidir. Gelişimine yaklaşık olarak dördüncü embriyonik haftada primitif farenksin tabanından dil kökünde ve orta hatta başlar. İnsan embriyosunda ilk oluşum gösteren endokrin bir bezdir. Divertikül şeklinde ortaya çıkar ve bu divertikülün ağzı foramen çekum olarak adlandırılır. Divertikülün distali, hücrelerin çoğalması ile kapanır. Bu kapanma esnasında bez ventrale ve laterale doğru büyüyerek iki loblu tiroid bezi halini alır. Embriyo büyüdükçe tiroid cebi aşağıya ve öne doğru tiroglossal kanal ile iner. Normal olarak tiroglossal kanal dejenere olarak 5. haftanın sonunda kapanır ve tiroid bezi aşağıya inmeye devam eder. Tiroglossal kanal bazen kapanmaz ve açık kalır. Bu durumda tiroglossal kistler oluşur. Yedinci haftanın sonunda tiroid bezi normal yetişkin bir bireydeki yeri olan trakeanın önüne son şeklini alarak yerleşir (11). Tiroid bezi bu inişini normal olarak sürdüremediği zaman dil kökü ile trakea arasında herhangi bir yerde yerleşim gösterebilir. Trakea önündeki yerinden farklı bir yerde tiroidin yer alması ektopik tiroid olarak adlandırılır (12).

Tiroid bezinin etrafında fibröz bir kapsül mevcuttur. Tiroidin temel birimini foliküller oluşturur. Kapsülden beze septalar uzanarak bezde lobülasyonlara neden olur ve bu lobülasyonlar da foliküllerden oluşur (13). Folikül; içi kolloid dolu bir boşluğu çevreleyen tek katlı küboid epitelden yapıli bir oluşumdur. Bir tiroid lobunda 20 - 40 arasında folikül bulunmaktadır (14). Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Folikül hücresi tirosit olarak da adlandırılır. Tiroid folikülünde üç tip hücre vardır. Bunlar; folikül hücresi, oksifilik hücreler (Hurthle) ve parafoliküler (C hücreleri) hücreleridir. Folikül hücresi tiroid hormonlarının yapımından, salınmasından sorumludur ve TSH (Tiroid stimulan hormon) ile kontrol edilir (13). C hücreleri kalsitonin sentezler. Folikül içerisinde ya da yanlarında olmak üzere tiroidin orta ve üst kısımlarında yer alırlar. Bu hücreler bezin %10'luk kadar kısmını kaplarlar (15). Oksifil hücreler (onkositik hücreler, Askanazy hücreleri) değişim gösteren folikül hücrelerdir. Bu hücreler bazı neoplastik durumlarda , radyasyona maruziyeti olan hastalarda, uzun süre devam eden tirotoksikozda , otoimmün tiroiditlerde görülebilir (16).

2.2.2. Paratiroid Bezin Embriyolojisi- Histolojisi

Paratiroid bezleri boyut, şekil, sayı ve konum itibari ile önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Tiroid cerrahisinde bezlerin korunması açısından embriyolojik gelişimi bilmek, anatomik varyasyonlara hakimiyeti artırarak başarılı cerrahi prosedürler geliştirmeyi sağlar. Paratiroid bezleri gestasyonun 5-12. haftaları arasında 3. ve 4. farengeal poştan gelişir. Alt paratiroid bez 3. farengeal poştan kaynaklanır ve paratiroid III (P III) adını alırken, timus da aynı poştun ventral kısmından kaynaklanır. PIII ve timüs kompleksi paratimus olarak da adlandırılır. Üst paratiroid bezler 4. farengeal poştun dorsal kısmından kaynaklanır ve PIV olarak isimlendirilir. Bu kesenin ventral kısmı ultimobranşial cisimdir. Ultimobranşial cisim tiroid dokusunun laterale yerleşir ve tiroid bezine parafoliküler ya da C hücre sağlar. Embriyolojik olarak C hücreler ve paratiroid bezler kalsiyum dengesini düzenleyen maddeler salgılar (9).

2.3. Anatomi

2.3.1. Tiroid Bez Anatomisi

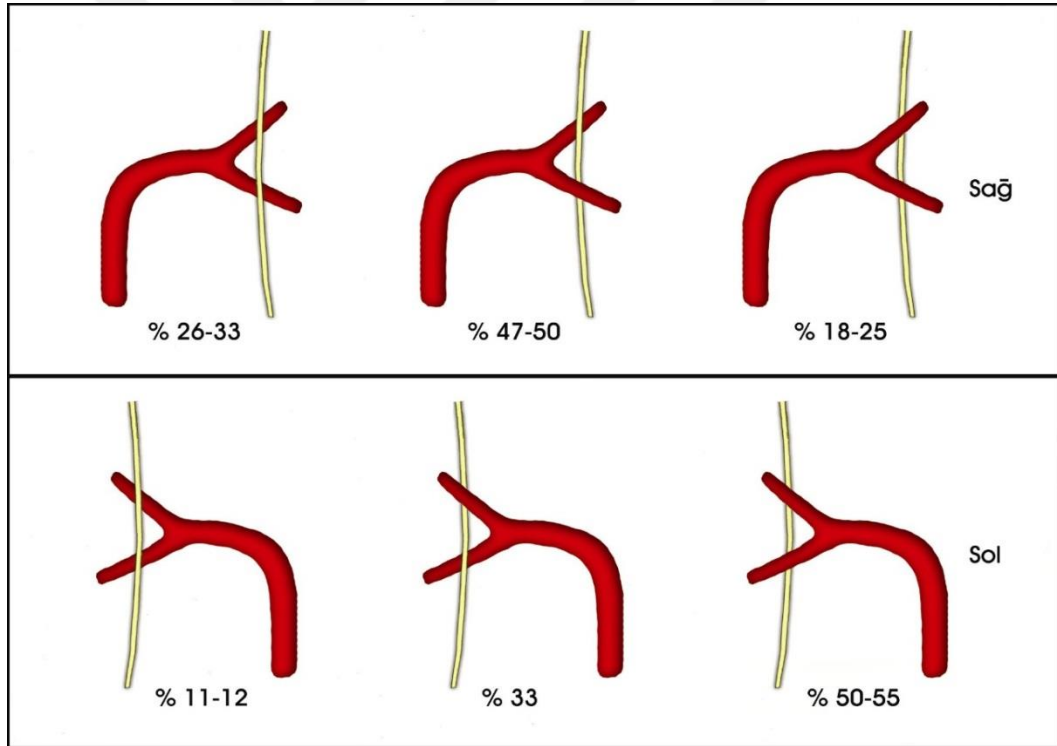
Tiroid bezi, iyot eksikliği bulunmayan bölgelerde ortalama 20-25 gram (gr) kadardır. Kalkan şekline benzeyen bez sağ ve sol olmak üzere iki lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır (17). Loblar yaklaşık olarak 2 santimetre (cm) genişliğinde, 2-4 cm kalınlığında ve 4 cm uzunluğundadır. Isthmus ise 2-6 milimetre (mm) kadardır (18). Tiroid bezi C5-T1 vertebra düzeyinde trakeaya anteriorda yapışık larenkse ise asılıdır (19). Tiroid bezi sternotiroid ve omohyoid kasların derininde yer alır. Derin fasial tabakanın orta tabakası tiroid bezini sarar ve arkada kalınlaşarak krikokid kıkırdak ile ilk iki trakea halkası boyunca uzanan Berry ligamanını oluşturur. Bu ligaman sayesinde tiroid bezi larenks ve trakeaya asılı bir şekilde durur. Trakea; özefagus, larenks, paratiroid bezler, karotis kılıfı, rekürren larengeal sinir (RLS), servikal sempatik zincir ile yakın ilişki içerisinde. Tiroid kıkırdağın orta kısmından 6. trakea halkasına kadar uzanabilir. İkinci ve dördüncü trakeal halkaları üzerinde yer alan isthmus ile sağ ve sol lob birleşmiştir. Isthmus bazı kişilerde bulunmayabilir. Hastalarda %40 ile %50 oranında piramidal lob mevcuttur. Tiroidin her iki lobu simetrik olabilse de bazen biri diğerinden büyük olabileceği gibi tiroid lobu hiç gelişmemiş de olabilir. Tiroid loblarının en arka lateral uzantısı Zuckerkandl lobu veya tüberkülü olarak bilinir. Rekürren larengeal sinir ile komşuluğu önemlidir.

Tiroid bezi kapsül ile çevrilidir. Hakiki kapsül, beze septalar göndererek bezi lobüllere ayırır ve tiroid bezini sıkıca sarmaktadır. Tiroid parankiminden keskin diseksiyon yapılmadan ayırt edilmesi mümkün olmayan aslında bezin parçası olan bir oluşumdur. Hakiki kapsülün dışında ikinci bir kapsül vardır. Yalancı veya cerrahi kapsül adı verilen bu kapsül aslında pretrakeal fasyanın devamıdır. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır.

Tiroid bezinin kanlanması her iki lob için ayrı ayrı olmak üzere süperior tiroid arter (STA) ve inferior tiroid arterleri (İTA) ile olur. Olguların %10' unda inferiordan tiroide giren beşinci bir arter bulunabilir. Thyroidea ima denilen bu arter arcus aorta veya innominate arter kaynaklıdır. Süperior tiroid arterler inferior arterlere göre yerleşim olarak daha sabittirler. Süperior tiroidal arter daha sık olarak bifurkasyonun hemen üzerinden eksternal karotis arterin ön dalı olarak ayrılmaktadır ancak nadiren common karotid arterin en üst kısmı olarak da ayrılabilir. Aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst kutbuna girer. Bu düzeyde arter ön ve arka dallara ayrılır. Arka daldan çıkan bir arter ise üst paratiroidi besler. Lobun apeksinde genelde önden olmak üzere üst larengeal sinir (ÜLS) ile ilişki içerisinde. Bu bölgede ÜLS artere paralel seyreder.

Inferior tiroidal arter genellikle subklavian arterin tiroservikalis trunkusundan doğmaktadır, nadiren subklavian arterden köken alır. İnferiora doğru inmeden önce karotis arterin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler. İki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. RLS bu iki dalı genellikle arkadan olmak üzere ön ve arasından çaprazlar. Daha altta olan daldan alt paratiroidi besleyen küçük bir arter ayrılır. Tiroidin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak superior, middle ve inferior tiroidal venlere dökülür. Superior ve middle venler internal juguler vene drene olurken inferior venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur. İki loblu olan tiroid bezi, embriyolojik olarak tek bir oluşum olarak tanımlanır. Bu durum bez içerisindeki lenfatiklerin yaygınlığı ve kanserlerin bezdeki yayılımını açıklayan bir oluşumdur. Lenfatik kanallar foliküllerin çevresinde yer alırlar ve tiroid kapsülünün üzerindeki lenfatik ağa drene olurlar. Nervus vagusun dalları olan superior larengeal sinir ve inferior larengeal sinir (rekürren larengeal sinir, RLS) tiroid bezinin sinirleridir. ÜLS 'nin external dalı krikoid kası innerve ederken internal dal, larenks duyusunu sağlar. RLS, krikotiroid kas dışındaki larengeal kasları innerve eder.

Cerrahi açıdan tiroid bez ile ilişkili dokular arasında en önemlileri RLS ve paratiroid bezlerdir. RLS, boyunda aşağıdan yukarı doğru seyredir ve alt tiroid arterle çaprazlaşır. Sinir, arterin kendisini ya da dallarını çaprazlayabilir. Ancak arterin arkasından, önünden dalları arasından geçerek değişik varyasyonlar ile karşımıza çıkabilir. Hatta sinir artere ulaşmadan önce dallanabilir. Dallarından biri arterin önünden, diğeri arkasından ya da dalları arasından geçebilmektedir. RLS ile İTA arasındaki bu varyasyonlar cerrahide RLS yaralanma riskini artırır. Sinir, en sık arterin altında ve arkasında yer alır. Daha az olmakla beraber arterin önünden ve nihayet dalları arasından geçebilir. Sağ tarafta sinirin önden geçişi %25 kadar iken, solda sinirin önden geçişi %10 kadardır. Sağ RLS normal seyrinde gözlenmemiş ise nonrekürren sinir akla getirilmelidir, %1 oranında görülür. Sol tarafta nonrekürren tarifi yok denecek kadar azdır (17, 20-24).



Şekil 2. İTA ve RLS ilişkisi (25)

2.3.2. Paratiroid Bez Anatomisi

Paratiroid bezleri, tiroid bezi lateral lobları arkasında genellikle üst ve alt kutuplarda toplam 4 adet oval şekilli, küresel, fasülye şeklinde olabilirler. Paratiroid bezlerinin yerleşimleri değişiklik gösterebilir. Bu bezlere, karotis bifurkasyonundan mediastinumuna kadar olan bölgede rastlanabilir. Yaklaşık 6 mm uzunluğunda, 3-4 mm

genişliğinde ve 1-2 mm kalınlığında olup koyu kahverengi yağa benzemektedir. Bazen de destek ve yağ dokusu içerisinde dağılmış pek çok paratiroid dokusu parçacıkları şeklinde normal bulunması gereken yerlerde de olabilirler (26).

Üst paratiroid bezlerin %80'i İTA'dan, %15'i STA'dan, %5' i bu arterlerin anastomozundan beslenir. Alt paratiroid bezlerin % 90'ı İTA'dan, % 10'u STA'dan veya iki arterin oluşturduğu anastomozdan beslenir (27).

2.4. Tiroid Bezin Fizyolojisi

Tiroid aksı santral ve periferik olmak üzere iki kısımdan işler. Santral kısım; tirotropin salıcı hormon (thyrotropin-releasing hormone, TRH) üreten hipotalamus, tiroid salıcı hormon (TSH) salan hipofiz ve tiroksin (T4) yapan tiroid bezinden oluşur. Periferik kısım T4' ün metabolize olarak biyolojik aktif şekil olan T3' e dönüşümü ile ilgilidir(28). Tiroidin temel birimi foliküldür. Foliküler tiroid hormon yapımından hem depolanmasından sorumludur. Folliküller hücrelerin bazal membranındaki reseptörlere TSH'nın bağlanması ile sentez başlar. TSH; iyot transportu, tiroglobulin sentezi, tiroglobulin iodizasyonunu içeren tiroid hormon sentez ve sekresyonundaki tüm basamaklarda rol alır. TSH' nın bağlanması hücre içi adenilat siklazı aktive ederek cAMP' yi artırır ve bu da sentezdeki sayısız kaskadı aktive eder (9). Tiroid hormon sentezinde öncü protein olan tiroglobulin, apikal membrandan mikroveziküler yardımı ile hücre içine alınır ve iyot ile organifiye edilir. Tiroid bezi T4 ve T3 olarak da adlandırılan tiroksin ve triiodotironin olmak üzere iki majör hormon salgılamaktadır. Tiroid hormon sentezinde iki esas materyalden biri tirozin diğeri iyottur. Tiroid epitel hücreleri tarafından tiroglobulin sentez edilir. Daha sonra folikül lümenine boşaltılan tiroglobulin iskeletinden tirozin sağlanır. Bir tiroglobulin molekülü 134 tirozin içerir. Bunların bir kısmı T4 ve T3 sentezi için kullanılır. İyot, tiroid epitel hücrelerince kandan devamlı bir şekilde alınır. Hücreye alındığında folikül lümenine geçirilir. Foliküler lümene olan bu geçiş apikal membran boyunca pendrin, iyot/klor taşıyıcıları gibi anyon taşıyıcılar ile olur.

Tiroid peroksidaz enzimi (TPO), iki reaksiyondan sorumludur. Birincisi tiroglobulindeki tirozinlerin iyodinasyonudur yani iyot organifikasyonudur, ikincisi 2 iyodotirozinden tiroksin (T4) veya triiodotironin (T3) sentezidir. Tiroid hormon sentezi negatif feedback ile kontrol edilir. TRH, TSH' yı, TSH ise tiroid bez içerisindeki

reseptörlerine bağlanarak tiroid hormon salınımını uyarır. Kanda tiroid hormon düzeylerindeki artış, TSH ve TRH' yı baskılamakta, böylece hormon yapımı inhibe olmaktadır. Yüksek TSH konsantrasyonları sirkülasyona tiroid hormon bırakılmasını gündeme getirir. Tersine düşük TSH düzeylerinde tiroid hormon sentezi ve salınımı azalır. Bir başka deyişle, artmış TSH düzeyleri tiroid bezde hipertrofi ve kanlanmada artışa, düşük TSH düzeyleri ise atrofiye yol açar (28).

2.5. Paratiroid Hormonu -Kalsiyum-Vitamin D İlişkisi

2.5.1. Parathormonun Sentezi ve Etkileri

PTH, 110 aminoasitli bir protein olarak (prehormon) ribozomlardan sentezlenir ve sentezlendikten sonra prepro-PTH olarak endoplasmik retikulumu gider. Burada 84 aminoasitlik polipeptid hormona ayrılarak salgı granülleri olarak depolanır. Dolaşımda 2-3 dakikalık yarılanma ömründe amino (N) terminali ve karboksi (C) terminali olarak parçalanır. Aktif olan N parçasının yarılanma ömrü 2-4 dakika kadarken, C bölümünün yarılanma ömrü 30 dakikadır. PTH'nın etki ettiği hedef organlar böbrek, kemik ve ince barsaklardır. Tüm organlardaki etkisinin esas amacı ekstraselüler sıvıda kalsiyumu arttırarak vücudu hipokalsemiden korumaktır. Kemikten plazmaya kalsiyum salımını arttırarak, renal tubuluslerden kalsiyum Emilimini arttırarak, renal tubuluslerde fosfat Emilimini azaltarak, 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek ekstraselüler kalsiyumu artırır.

Böbreklerde fosfat Emilimini inhibe ederek fosfat atılımını arttırır. Böylelikle kalsiyum Emilimini arttırır. PTH etkisi ile henlenin çıkan kolunda distal ve toplayıcı tübüllerde kalsiyum Emilimi olur. Glomerulden filtre edilen kalsiyumun %99'u emilir. Eğer böyle olmasaydı idrar ile atılan kalsiyum artar ve kemikler kalsiyumdan fakir hale gelirdi.

Bu hormon, kemikten kalsiyum ve fosfor Emilimini arttırır. Bu Emilim, dakikalar içinde ortaya çıkan erken faz ve günler ile haftalar içinde daha yavaş olarak ortaya çıkan geç faz olmak üzere iki ayrı faza ayrılır. Erken fazda kemikten kalsiyum ve fosfat tuzlarının rezorpsiyonu ile ekstraselüler ortamda ki kalsiyum seviyesi artırılır. Geç fazda ise, PTH osteoklastların aktivasyonunu ve proliferasyonunu artırır. Lizozomal benzeri enzimler artırılarak laktik asit oluşumu ile birlikte pH düşer ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu olur.

Parathormonun, barsaklarda etkisi kalsiyum ve fosfor emilimini arttırmaktır. Sağlıklı bir erişkin günde 1000 mg kalsiyum alır ve 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden emilir. Ancak bunu direkt değil indirekt yoldan gerçekleştirir. Böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimini arttırıp 1,25 hidroksivitamin-D sentezinin arttırarak yapar. D vitamini de barsaktan kalsiyum emilimini arttırır. Dolayısıyla emilim vitamin D bağımlı olduğu için uzun sürede ortaya çıkar (29) (30-32).

PTH salınımını belirleyen en önemli düzenleyici ekstraselüler kalsiyum miktarıdır. Kalsiyum düzeyinin saniyeler içinde düşmesi depo granüllerdeki preforme parathormon salınımını tetikler. Hipokalsemik uyarı devam ederse PTH mRNA artar, paratiroid hücrelerde proliferasyon ve hipertrofi başlar (33).

Magnezyum (Mg) da PTH salınımı ve hedef organ cevabı için gereklidir. Değerinin 0,4mmol/l altındayken paratiroid bezleri, kalsiyum düşüşüne yanıt olarak yeterli miktarda PTH salgılayamazlar (34).

2.5.2. Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum, hayati önem arz eden ve insan bedeninde yüksek miktarda bulunan elektrolitlerden biridir. Erişkin bir bireyde ortalama 1200 gr kadar bulunur. Bu kalsiyum miktarın yaklaşık %99' u hatta daha fazlası kemiklerde ve geri kalanı ise hücre içi ve dışı sıvıda bulunur (35). Serum kalsiyumu, serbest (iyonize) ve proteine bağlı olarak bulunur. Bunlardan serbest kalsiyum, metabolik olarak aktif şeklidir ve tüm kalsiyumun %50'sini oluşturur. Kalan %50'lik kısım proteine bağlıdır ve %80'i albümine ve %20'si globüline bağlıdır [22]. Normalde plazma kalsiyum düzeyi 8,4-10,2 mg/dl (4,5-5,0 mEq/L) kadardır. Kalsiyum plazmada dar bir aralıkta tutulmaktadır. Bu durum PTH, kalsitonin, D-vitamini ve fosfat iyonlarının kontrolündedir. Hipokalsemi, total kalsiyum düzeyinin 8mg/dl'nin altında olmasıdır. Albumin, nötralize plazma pH sında kalsiyuma bağlanır. Bir albumin 0,8 mg/dl kalsiyum bağlar. Bu nedenle kalsiyum konsantrasyonu plazma albumin düzeyine göre değişir. Plazma albumin düzeyi 4 gr/dl nin altında ise düzeltilmiş kalsiyum miktarı hesaplanmalıdır. Bu hesap ise düzeltilmiş kalsiyum=ölçülen Ca (mg/dl) + 0,8(4-plazma albumin (gr/dl)) şeklinde yapılır (36).

2.5.3. D Vitamini

D vitamini, kalsiyum üzerinde etkili olabilmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçmesi gereken, yağda eriyen bir vitamindir. Vitamin D'nin görevi çocuklarda büyüyen kemik dokusunun, erişkinlerde ise kemiğin yeniden yapımı ve mineralizasyonu için gerekli kalsiyum ve fosforu sağlamaktır. D vitamini bir ön hormondur. Deride güneş etkisi ile sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. İnsanda ki D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenen kolekalsiferoldür. Özellikle içine katılmadıkça besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave D vitamini almaya gerek yoktur. Bitkisel kaynaklarda vitamin D, öncül molekül şeklinde (ergosterol) bulunur ve vücutta vitamin D2'ye dönüşür. Vitamin D3 ile aynı fonksiyona sahip olan besin kaynaklı vitamin D barsaktan emildikten sonra lenf damarları ile karaciğere aktarılır (37). İlk hidroksilasyonunu 25. karbon üzerinden karaciğerde, ikinci hidroksilasyonunu 1. karbon üzerinden PTH aracılığı ile böbreklerde tamamlar. 1,25 OH vitamin D barsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini artırır, PTH salınımını ve paratiroid hücre proliferasyonunu azaltır. Serumdaki kalsiyum seviyesinin azalması doğrudan etki ve PTH aracılığı ile vitamin D sentezini artırır (38, 39).

2.6. Tiroid Cerrahisi

Tiroidektomi baş boyun tümörleri içerisinde en sık yapılan operasyonlardandır. Tiroid cerrahisi uzun yıllardır uygulanmasına rağmen, tiroid beze uygulanacak rezeksiyonun boyutu ve özellikle diferansiye tiroid kanserlerine yaklaşım konusunda hala tartışmalar mevcuttur (40). Tiroid patolojilerinde cerrahi endikasyonlar; malignansi olasılığı veya kesin malignansi bulunması, solunum ve sindirim yollarına bası olması, hipertiroidi tedavisi, konjenital gelişimsel anomaliler, kozmetik nedenler şeklinde sıralanabilir (41).

Tiroid patolojilerinde klinik değerlendirme kapsamlı bir hasta öyküsü ve fizik muayene ile başlar. Yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıcı ve büyüme hızı, radyasyon hikayesi, aile hikayesi, geçirilmiş tiroid cerrahisi, ses kısıklığı, öksürük, yutma güçlüğü sorgulanmalıdır. 15 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, radyasyon hikayesi olan erkek cinsiyet, pozitif aile hikayesi, ses kısıklığı varlığı riskli olarak görülür (42-50).

2.6.1. Cerrahi Teknik

Tiroid bezi hastalıklarındaki cerrahi işlemler; kitle eksizyonu, parsiyel tiroidektomi, istmusektomi, subtotal tiroidektomi, bilateral subtotal tiroidektomi, total lobektomi+istmusektomi veya hemitiroidektomi, totale yakın tiroidektomi ve total tiroidektomi olarak sayılabilir.

Lumpektomi (Nodül Eksizyonu): Nodülün, etrafındaki mümkün olduğunca az miktarda olan tiroid dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır.

Istmusektomi: Sadece istmusun çıkarılmasıdır.

Parsiyel tiroidektomi: Nodülün daha geniş miktarda tiroid dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır.

Total lobektomi+istmusektomi (Hemitiroidektomi): Tiroidin bir lobunun istmus ile birlikte çıkarılmasıdır.

Subtotal tiroidektomi : Her iki tiroid lobunun %50 den fazlasının istmus ile varsa piramidal lob ile birlikte çıkarılmasıdır. Bu yöntemin amacı rekürren sinir hasarı, paratiroid hasarı, hipotiroidi riskini azaltmaktır.

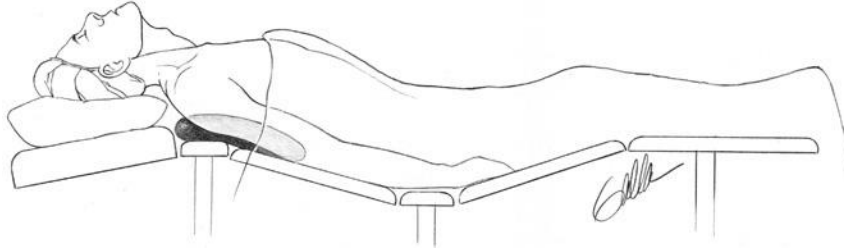
Totale yakın tiroidektomi : Bir tarafta total lobektomi ve istmusektomi yapıp karşı taraf lobun arka tarafından % 10 dan daha az bir artık bırakılmasıdır.

Total Tiroidektomi : Her iki tiroid lobu ve istmusun çıkarılmasıdır (51).

Cerrahi öncesi iyi bir değerlendirme çok önemlidir. Doğru endikasyon ve deneyimli cerrahlarla tiroidektomi, minimal morbidite ve mortalitesi olan bir cerrahi girişimdir. Uygulanan anestezide önem arzeder. Genel anestezi altından endotrakeal tüp uygulanması en sık uygulanan yöntemdir. Cerrahiden önce tüm hastalar ile tüm cerrahi riskler konuşulmalıdır. Gelişebilecek tüm komplikasyonlar anlatılmalıdır. Hastalar preoperatif dönemde operasyona uygunluk açısından değerlendirilmelidir. Tüm hastalar ameliyat öncesi ötroid olmalıdırlar (52, 53).

Tiroid cerrahisinde eksplorasyon açısından hastanın ameliyat masasındaki pozisyonu çok önemlidir. Sırtüstü pozisyonda ameliyat masasına hasta yatırılır. Anestezinin

verilmesinin ardından, boyun ekstansiyona getirilir ve böylece tiroid bezin öne ve yukarıya doğru belirginleşmesi sağlanır. Omuz altlarına bir rulo konulur ve baş arkasına konulacak desteklerle sabitleştirilir. Tüm ameliyat sahası dezenfektan solüsyon ile silindikten sonra steril olarak örtülür (54).



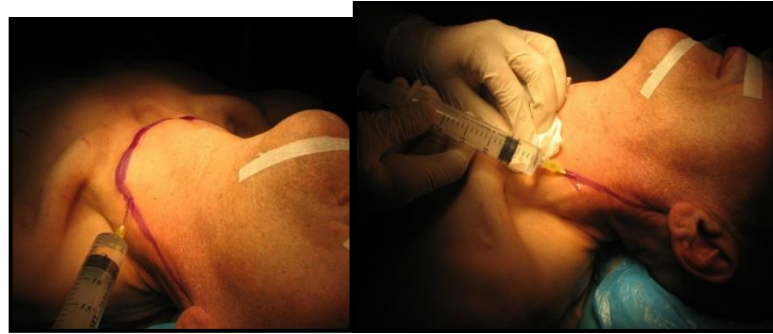
Şekil 3. Omuz altına rulo konulur ve baş desteklenir (9)



Resim 1. Cerrahi saha silindikten sonra steril olarak örtülür (25)

İnsizyon, boyuna ekstansiyona getirilmeden oturur pozisyondayken belirlenmelidir. Kocher tarafından tanımlanan insizyon, suprasternal çentik ile tiroid kartilaj arasında krikoid kıkırdağın 1cm altından geçen tercihen hastanın boyundaki doğal çizgilere paralel olan orta hatta göre simetrik 5-6 cm uzunluğundaki insizyondur.

İnsizyon esnasında kansız saha elde edebilmek için cilde 1: 200.000'lik epinefrin enjeksiyonu yapılması önerilir (Resim 2-3).

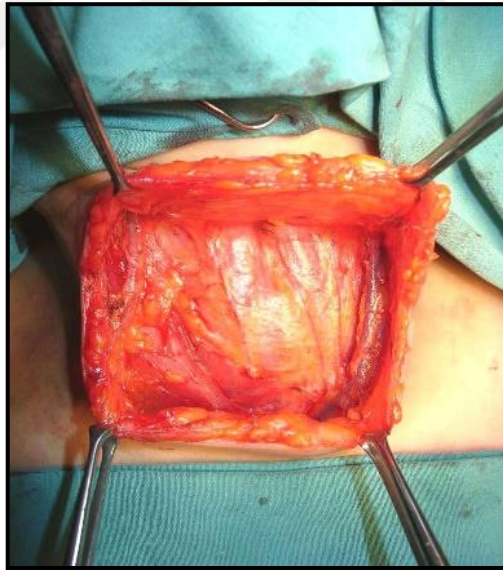


Resim 2, 3. Apron insizyonu ve epinefrinli solüsyon enjeksiyonu (25)

Standart insizyon; cilt, cilt altı dokular ve platizmayı içerir (Resim 4). Subplatizmal flep üstte tiroid kartilaj çıkıntısına, altta klavikulanın altına, lateralde sternokleidomastoid kasların lateraline ulaşana kadar devam etmelidir. Flep kaldırılırken ön fasya üzerinde yerleşmiş olan anterior juguler venlere dikkat edilmelidir ve yaralanma durumunda bağlanmalıdır. Doğru planda çalışılıyorsa flepler oluşturulurken belirgin bir kanama izlenmez (55) (Resim 5).

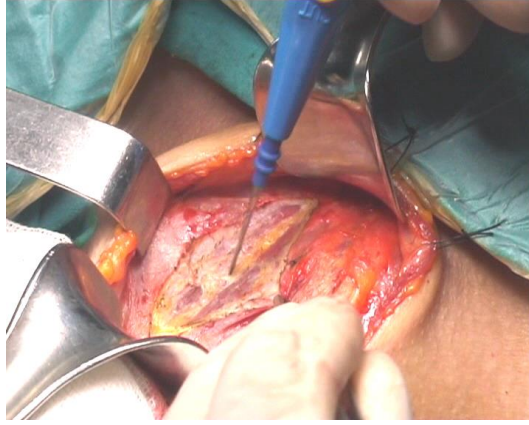


Resim 4. Standart insizyon cilt, cilt altı dokular ve platizma kasını içerecektir. (25)



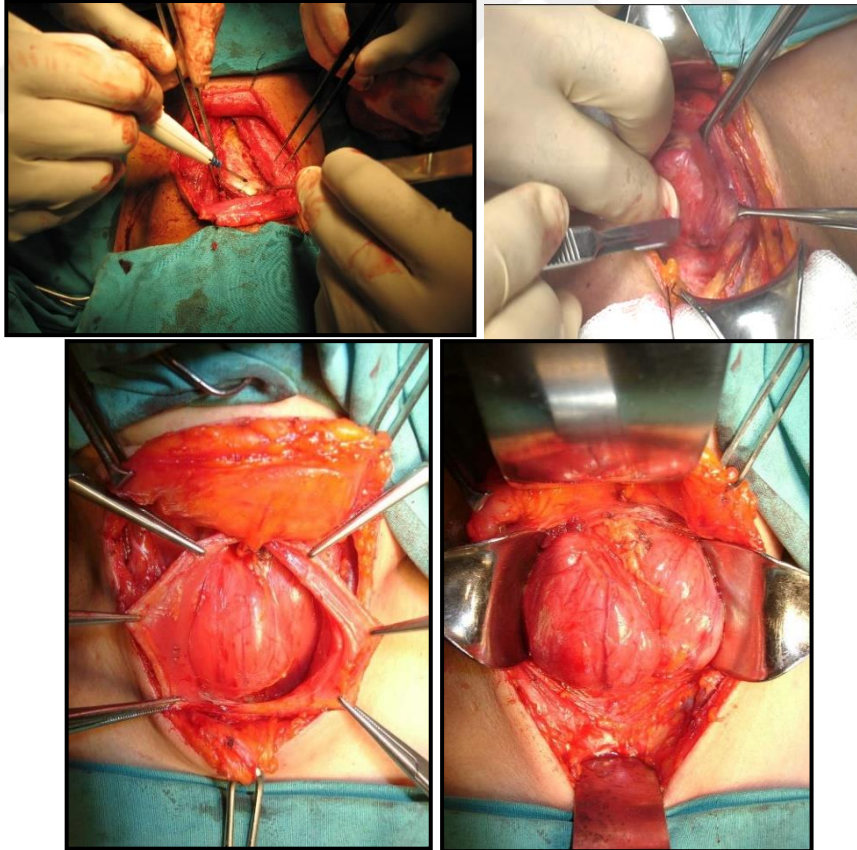
Resim 5. Üst ve alt flebin kaldırılması (25)

Flepler kaldırıldıktan sonra, tiroid lojuna girişte ilk olarak strep kaslar bulunur ve orta hatta derin fasya sternohyoid kaslar arasında olmak üzere tiroid çentik ve suprasternal çentik arasında vertikal olarak insize edilir (Resim 6).



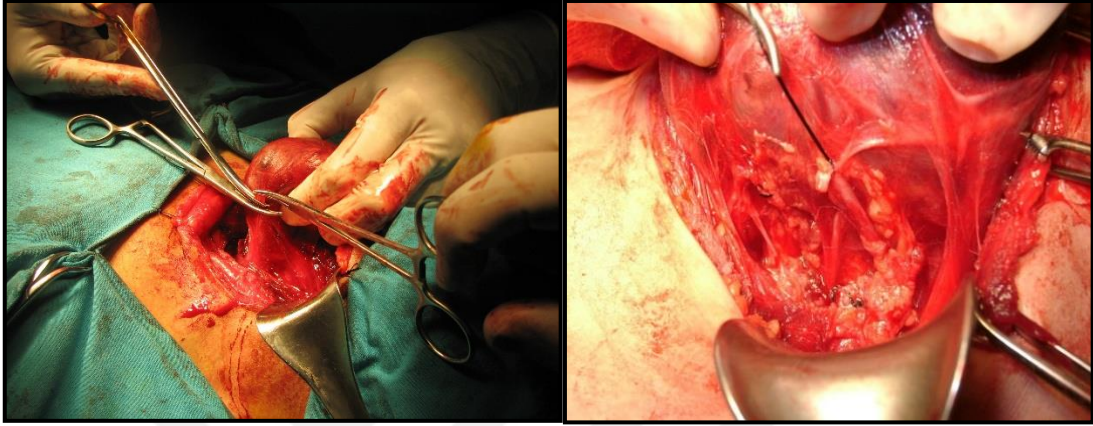
Resim 6. Orta hat rafesi insizyonu (25)

Sternohyoid ve sternotiroid kaslar yanlara doğru keskin künt ekarte edilerek tiroid çevresindeki fasyanın künt diseke edilmesiyle tiroid bezi açığa çıkarılır. Karotid arter ve RLS' nin belirlenmesini takiben yeterli görüş sağlanamadığı durumlarda kaslar 1/3 alt kısımdan kesilebilir. Strep kaslar tiroide yapışık ve özellikle de malignansi olasılığı düşünülüyor ise bez ile birlikte çıkarılmalıdır.



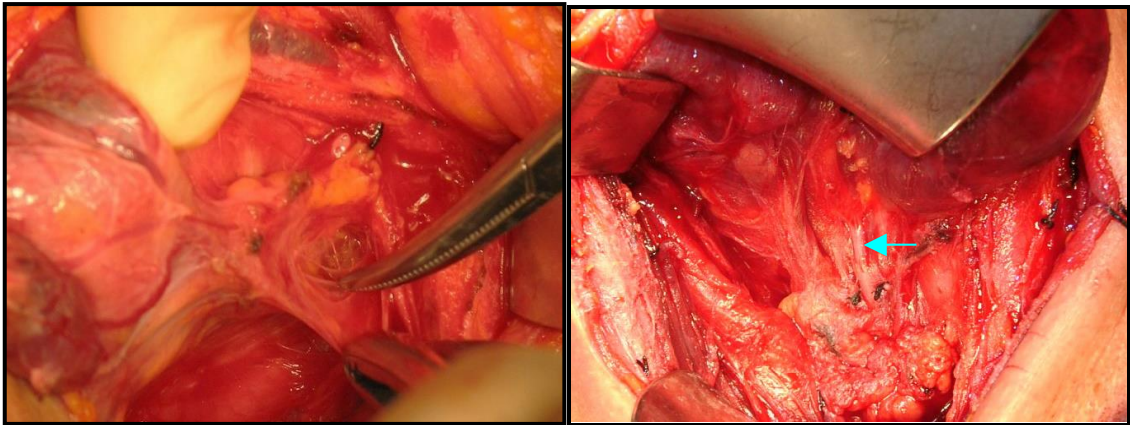
Resim 7, 8, 9, 10. Sternohyoid ve sternotiroid kasların ekarte edilmesi ve tiroidi çevreleyen fasyanın künt diseksiyonuyla bezin açığa çıkarılması (25)

Tiroid bez, gazlı bez ile elle veya ekartörle ayırt edilmez. Bu yaklaşım, asıcı bir dikiş gere hem kanama açısından hem de malignite durumunda ekim açısından daha güvenlidir. Bu işlem sırasında orta tiroid ven yaralanabilir, bağlanarak kesilmelidir. Bu ven bazen olmayabilir bazense birkaç dala ayrılmış şekilde karşımıza çıkabilir (Resim 11,12). Lob nazikçe karşı tarafa doğru döndürülür.



Resim 11, 12. Orta tiroid venin klempe edilip kesilerek bağlanması, Simon üçgeninin ortaya konulması (25)

Tiroid cerrahisinde en önemli nokta RLS ve paratiroid bezlerin bulunması ve korunmasıdır. Paratiroidlerin korunabilmesi için de RLS' nin belirlenmesi gereklidir. Anatomik farklılıklar sık görülür. Sinir üç farklı yoldan ortaya koyulabilir. En sık kullanılan yaklaşım RLS'nin alttan bulunmasıdır. Bu yaklaşımda sinir karotis, trakea ve tiroid bez ile sınırlanan Simon üçgeni olarak adlandırılan alanda aranır ve larinkse girene kadar takip edilir (Resim 13,14).

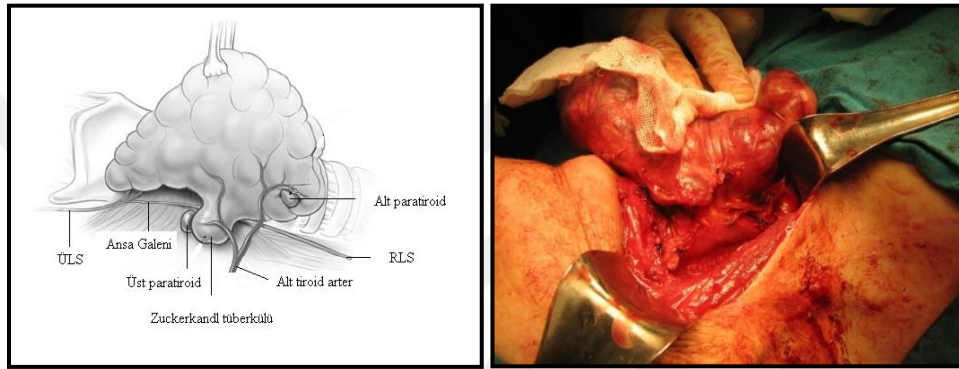


Resim 13, 14. RLS'nin bulunması (ok) (25)

Sinir karakteristik olarak beyaz ve parlaktır. Sinirin zor bulunacağı düşünülüyorsa sinir stimülatörü kullanılabilir (56). RLS üçgene sağ tarafta yaklaşık olarak 30 derecelik bir açı

ile oblik olarak girer. RLS'den emin olunmadan orta ven dışındaki hiçbir oluşum kesilmemelidir. Sinirden emin olunduktan sonra alt tiroid venler bağlanır.

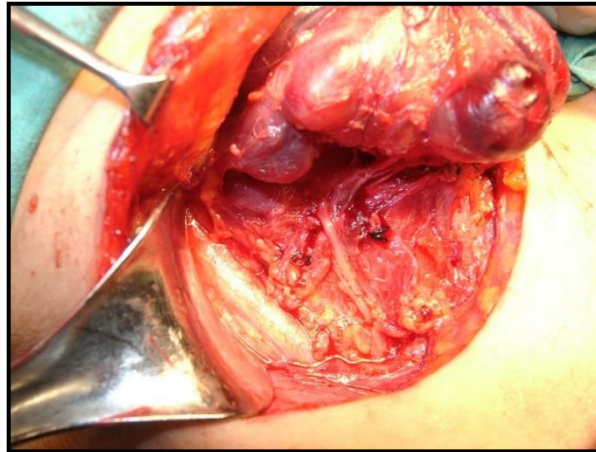
Sinir bulunmasında ikinci yol lateral yaklaşımdır. Büyük retrosternal guatlarda, yayılmış olan malignansilerde, revizyon cerrahisinde kullanılabilir. İlk olarak orta tiroid ven bağlanır ve tiroid bezi mobilize edilmiş olur. Sinirin inferior tiroid arterle olan ilişkisi yol göstericidir. Tiroidin arka yüzündeki girişine kadar takip edilir. RLS ve üst paratiroid bezi görebilmek için künt disseksiyonla aeorolar doku ayrılır. RLS bulunduğu larinkse girdiği yere kadar takip edilir (Şekil 4, Resim 15) (57).



Şekil 4. Resim 15. Zuckerkandl tüberkülü ile RLS ve paratiroid bezlerin ilişkisi (25)

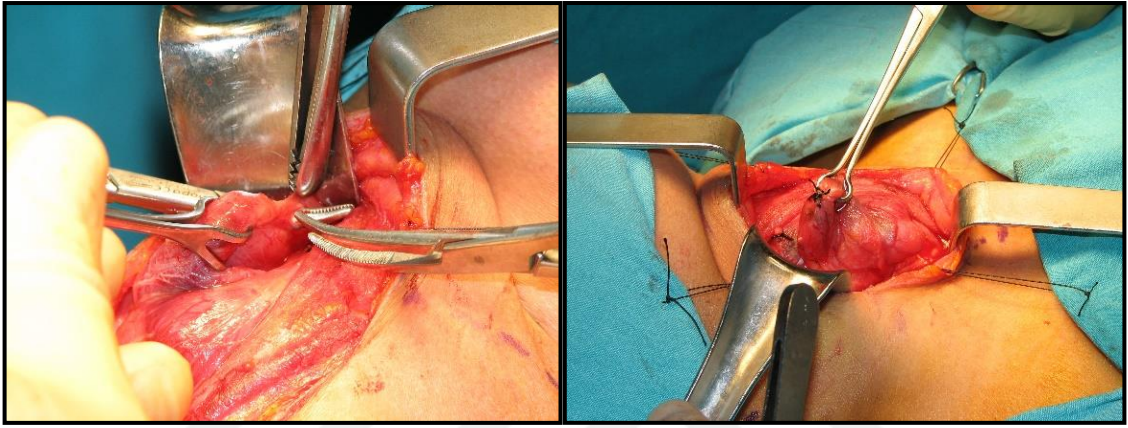
Sinirin tiroid kıkırdagın alt köşesinde kriko-tiroid eklem bölgesinde inferior konstriktör kasa girdiği yerin ortaya konulması bir diğer yöntemdir. Belirtilen bu noktada RLS birkaç dala ayrılmış olduğundan bu girişim oldukça zordur.

Sinirin pozisyonu defalarca olası bir yaralanma açısından kontrol edilmelidir. Sinir krikoid kıkırdak hizasında kasların arasında kaybolana kadar takip edilir (Resim 16).



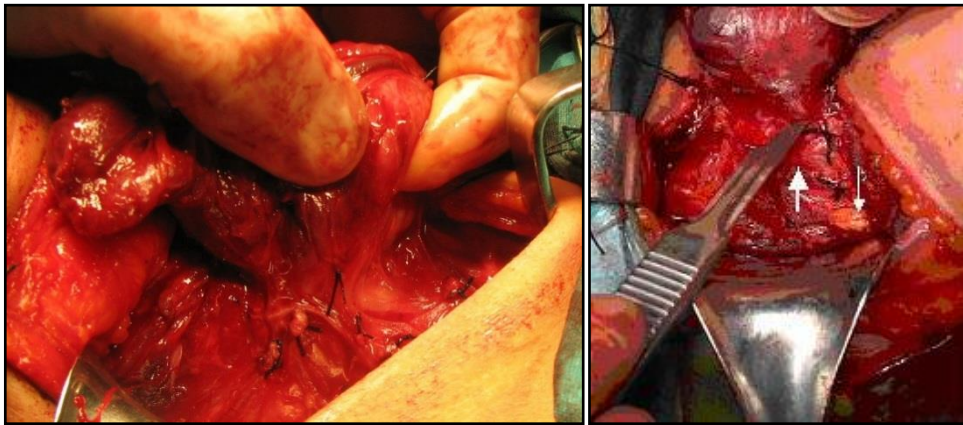
Resim 16. RLS'nin takip edilmesi (25)

Üst kutbun serbestleştirilmesi için üst tiroid arter ve venin bağlanmasını gerektirir. Bez ile krikotiroid kas arasındaki avasküler alan ortaya çıkarılır. Avasküler alandan başlanılarak diseksiyona devam edilmelidir. Arter ve dallarının, diğer yapılardan disseke edilerek, teker teker ve mümkün olduğunca tiroid beze giriş yaptıkları yere yakın olarak bağlanması gerekmektedir (Resim 17, 18). Bu yaklaşımda ÜLS' nin mutlak belirlenmesine gerek kalmayacaktır (58).



Resim 17, 18. Üst kutbun bağlanması (25)

Lob iyice serbestleştirilmiş ve rezeksiyon için hazır hale geldiğinde lob çıkarılacaksa RLS' ye zarar vermeden tüm tiroid dokuları trakea üzerinden disseke edilerek temizlenir (Resim 19, 20).

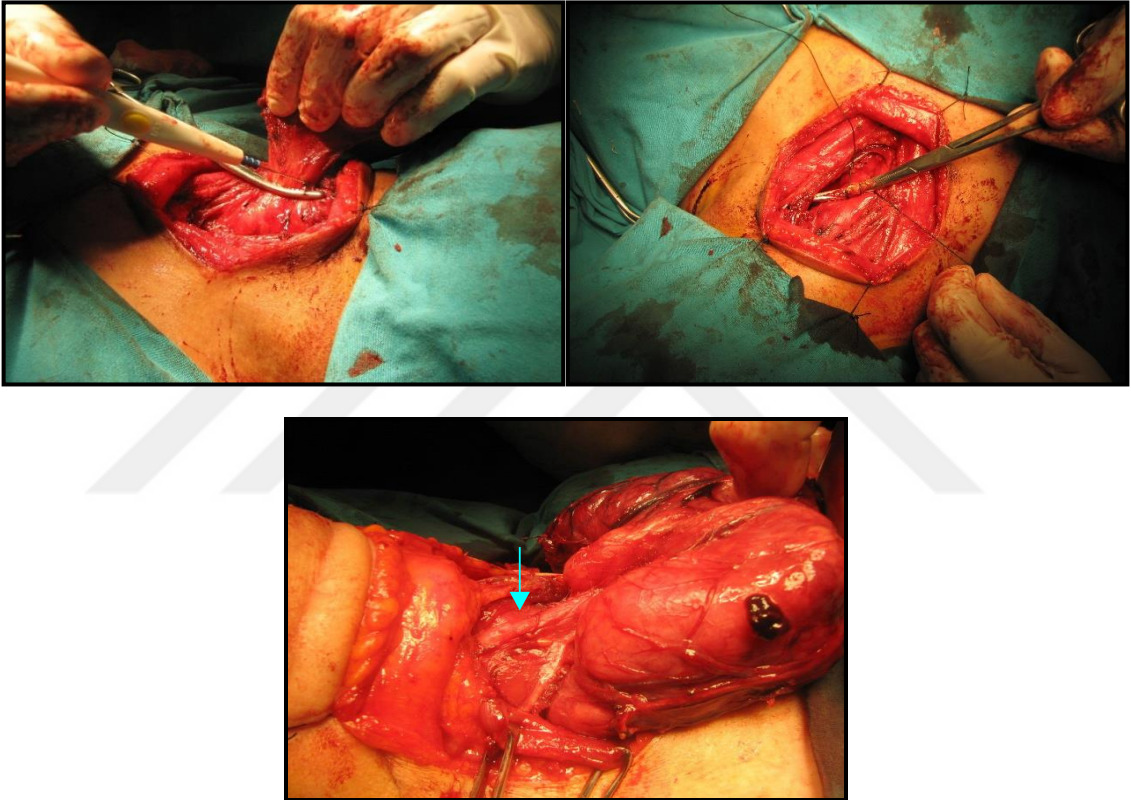


Resim 19, 20. Berry ligamanı, sinir direkt görüş altında iken kesilir (25). (Kalın ok reküren siniri, ince ok üst paratiroid bezi işaret etmektedir.)

Berry ligamanının kesildiği trakea bölgesi diseksiyonun en zor olduğu bölümdür. Bu işlem ile bez trakeadan serbestleşmiş olur. RLS genellikle bu ligamanın altından

seyreder ama önünden de içinden de geçebilir. Berry ligamanı, sinir direkt görüş altında iken kesilir. Bu noktada üst paratiroidler de belirlenir. Genel olarak üst paratiroid krikoid kırıldak hizasında RLS' nin dışında tiroid lobunun üçte bir üst kısmı ve üçte iki alt kısmının birleşme yerindedir.

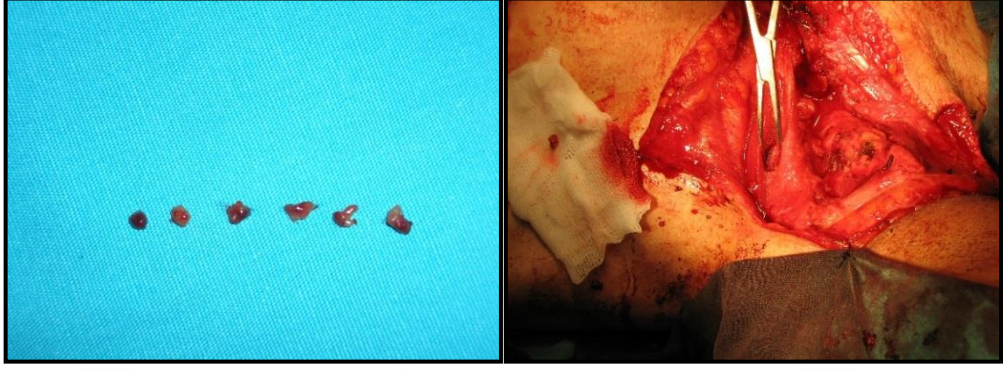
İstmusun tamamı spesmenle kalacak şekilde kesilmelidir. Delphian (prelaringeal) lenf nodlarına bakılmalı varsa spesmen eklenmelidir ayrıca piramidal lob varsa o da spesmene dahil edilmelidir (Resim 21, 22 ,23).



Resim 21, 22, 23. İstmusun trakea üzerinden diseke edilmesi, Piramidal lob (ok) (25)

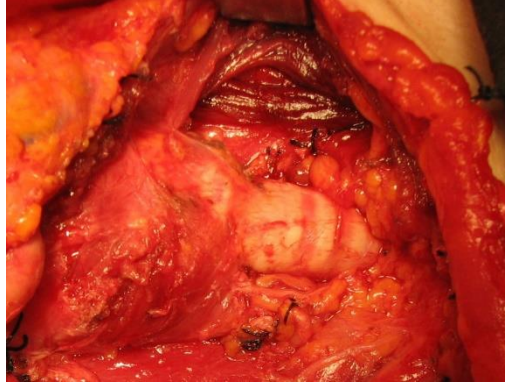
Tiroidektomide paratiroid bezler korunmalıdır. Alt paratiroid bez genellikle alt tiroid arter ile RLS' nin çaprazlaştığı yerin hemen altında yer alır. Olguların %80'inde arterden 1 cm çapında bir çember içerisinde bulunur. Eğer tanımlanan bu alanda görülmezse, timus veya paratimik yağ dokusu içerisindeydir. Bu bezler çoğunlukla inferior tiroid arter tarafından kanlanır bu nedenle damarın ana trunkusu değil paratiroid beze göre distal olan dal tiroide yakın yerden bağlanmalıdır. Vaskülarizasyonu bozulmuş paratiroid bezler frozen ile doğrulandıktan sonra SKM ya da ön kola ekilmelidir. Ekim yapılan bölge radyolojik olarak saptanabilecek bir dikiş ile

işaretlenmelidir. İmplantasyon ile cerrahi sonrası hipokalsemi minimize edilmiş olacaktır. İmplant edilen bölge radyolojik olarak saptanabilecek bir dikiş ile işaretlenmelidir (Resim 24, 25).



Resim 24, 25. Frozen ile paratiroid bez olduğu kesinleştikten sonra ince dilimler halinde parçalara ayrılan paratiroid bez dokuları ön kol veya SKM kası içerisine implante edilir (25).

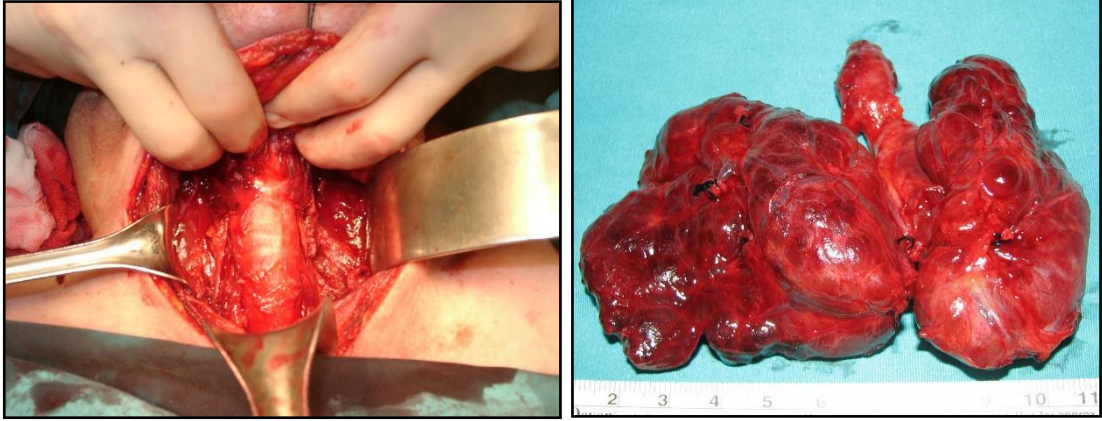
Tiroidin geri kalan kısmı dikkatlice gözden geçirilir ve eğer normal ise cerrahi işleme son verilir (Resim 26).



Resim 26. Total lobektomi ve istmusektomi sonrası cerrahi alanın görünümü (25)

Saha serum fizyolojik ile bolca yıkanarak kanama kontrolü yapılır. Dren yerleştirilir. Omuz altındaki rulo alındıktan sonra öncelikle fasya ve strep kaslar daha sonra platizma ve cilt ayrı katlar şeklinde kapatılır.

Total tiroidektomi yapılan hastalarda farklı olarak her iki tiroid lobu ortada trakea üzerinden sıyrılarak diseke edilen istmus ile birlikte çıkartılacaktır (Resim 27, 28).



Resim 27, 28. Total tiroidektomi sonrası görünüm ve TT spesmeni (25)

Frozen tanısı malign olan hastalarda vaka total tiroidektomiye dönmelidir ve ek olarak 6. ve 7. bölge diseksiyonu yapılmalıdır. İnternal juguler zincir dikkatli şekilde incelenmeli gerekirse boyun diseksiyonu ilave edilmelidir. Malign olduğu önceden bilinen vakalarda cerrahiye boyun diseksiyonu ile başlanması daha uygundur.

Bu klasik tekniklere ilaveten MİVAT tanımlanmıştır. Minimal invaziv video-assisted tiroidektomi (MİVAT), endoskopi yardımı ile yapılan cerrahi girişimdir (59-62) . Endikasyonlarından biri 3,5 santimetreden küçük nodül, diğeri 20 ml den büyük olmayan tiroid lobu hacmidir. Substernal uzanan büyük guatrlarda, malign durumlarda, 6. bölge diseksiyonu gibi konularda yetersiz kalabilir (61).

2.6.2. Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları

Tiroid anatomisi ve fonksiyonlarının daha iyi tanınır ve bilinir duruma gelmesi, cerrahi teknikte yöntem ve tecrübenin artması, anestezinin gelişmesi ve antisepsi kurallarına daha fazla uyulması ile, tiroid cerrahisine bağlı gelişen komplikasyonlar da gözle görülür derecede azalmıştır (63).

Tiroid cerrahisi ile ilişkili önemli komplikasyonlar olarak; postoperatif kanama, solunum yolları obstrüksiyonu, hipertiroidi krizleri, hipoparatiroidi ve laringeal sinir yaralanmaları sayılabilir. Genel olarak kanser ameliyatları yapılan bir merkezde 1020 hastalık bir seride en fazla görülen özgül komplikasyonların sırasıyla geçici hipokalsemi (%13,1), kalıcı hipokalsemi (%2,5), geçici kord paralizisi (%1,4), kalıcı kord paralizisi (%0,4) olduğu rapor edilmiştir (64). Kanama ve hematoma gelişmesi, enfeksiyon, seroma, keloid gibi yara iyileşme sorunları, hava embolisi, brankial sinir yaralanmaları,

boğaz ağrısı gibi tüm cerrahi işlemlerde görülen komplikasyonlar görülebilir. Bunun dışında tiroidektomiye özgü komplikasyonlardan ÜLS yaralanması, lenfatik lezyonlar, pnömotoraks, özefagus ve trakea yaralanmaları, solunum yolu tıkanıklıkları gibi anatomik komplikasyonlar ya da hipotiroidi, hipertiroidik kriz, miks ödem gibi metabolik komplikasyonlar da görülebilir (65).

2.6.2.1. Hipoparatiroidi-Hipokalsemi

Hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerinin zarar görmesi ya da çıkarılması sonucu gelişen PTH düşüklüğünün olduğu endokrinolojik bir bozukluktur. Tiroidektomi cerrahisi sonrası gelişebilecek sık komplikasyonlardan biri de hipoparatiroidir. Hipoparatiroidizmin erişkinlerdeki en sık edinsel sebebi, tiroidektomi sonrası gelişen hipoparatiroididir. Postoperatif hipoparatiroidi genellikle paratiroid bez ya da bezlerin kanlanması bozulması, istenmeden ya da mecburen çıkarılması sonucu gelişir. İki veya daha fazla paratiroid bezinin çıkarılmış olduğu vaklarda hipokalsemi riski artmaktadır. Hipoparatiroidizm, hipokalsemiye bağlı nöromusküler uyarılabilirlik ile klinikte kendisini gösterir. Hipokalsemi geçici ya da kalıcı olabilir. Bir yıldan daha az hipokalsemiye yönelik replasman gerekiyorsa geçici hipokalsemi, bir yıldan daha fazla replasman gerekiyorsa kalıcı hipokalsemi olarak adlandırılır. Kalıcı hipokalsemi daha nadirdir (66). Hastalarda yorgunluk, irritasyon, beyin sislenmesi, kas krampları, kemik ağrısı, kaslarda sertlik, uykusuzluk, baş ağrısı, ağız çevresinde parmaklarda uyuşma, karıncalanma görülebilir. Muayenede karpopedal spazm, tetani, kas krampları, kas spazmları, belirgin kalp ritm bozuklukları görülebilir. Klinik tablo gelişim süresi, şiddeti ve hızına göre değişir (67-69).

Hipertiroidide, osteoklastik aktivite osteoblastik aktiviteden fazladır. Graves hastalığında tiroidektomi sonrası hormonlar normale döndüğünden osteodistrofi biter ancak osteoblastlar kemik remineralizasyonuna devam eder. Kandan kemiğe kalsiyum ve fosfor hapsolür. Buna aç kemik sendromu denir ve bu durum Graves hastalığındaki hipokalsemi yatınlığını açıklamaktadır (70). Hipoparatiroididen korunmak için paratiroid embriolojisi ve anatomisine hakim olmak, cerrahi işlem sırasında titiz davranmak önem arz eder. Hipoparatiroidiyi önlemek amacıyla paratiroid otoimplantasyonu önerilmektedir. Tiroid cerrahisi sonrası hipoparatiroidizm ile ilişkili morbiditeyi azaltmak için endokrinologlarla iş birliği halinde multidisipliner bir

yaklaşım geliştirmek şarttır. Tiroid cerrahisi sonrası PTH ölçümü kalsiyum takviyesi ve vitamin D analog tedavi gerektiren muhtemel hastaların erken belirlenmesini sağlar. Erken tanı ve cerrahi sonrası hipoparatiroidizm uygun yönetimi, hipokalsemiye bağlı komplikasyonları önlemek için önemlidir (71).

Tiroidektomi sonrası gelişecek hipokalsemide farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Bazı yayınlarda hasta asemptomatik normokalsemik ise; herhangi bir tedavi verilmemesi ve periyodik kalsiyum ölçümü yapılması önerilmiştir. Hasta asemptomatik hipokalsemik ise başlangıçta tedavi önerilmemiştir. Ancak semptomlar hafif ise hipokalseminin paratiroid iyileşmesini hızlandırabileceği vurgulanmıştır. Periyodik ölçüm yapılabileceği belirtilirken duruma göre oral kalsiyum, D vitamini başlanabileceği belirtilmiştir. Kalsiyum tedavisine cevap alınamadığında ya da eksiklik düşünüldüğünde Mg replasmanı yapılması önerilmiştir. Hasta semptomatik hipokalsemik ise; iv kalsiyum tedavisi, oral kalsiyum tedavisi, D vitamini verilmesi ve yine benzer şekilde Mg verilebileceği belirtilmiştir. Periyodik kalsiyum ölçümü yapılması önerilmiştir (72, 73).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniğinde 1 Ocak 2015 ve 4 Nisan 2020 tarihleri arasında total tiroidektomi (TT) veya total tiroidektomi ile birlikte boyun diseksiyonu (TT +BD) yapılan hastalar değerlendirildi. Tüm hastaların demografik özelliklerinden yaşı, vücut kitle indeksi (BMI), cinsiyetleri kaydedildi. Preoperatif olarak tiroid fonksiyon testleri (TFT), D vitamini, kalsiyum (Ca^{+2}), albümin ve PTH düzeyleri ile İİAB sonuçları toplandı. Operasyon öncesi değerlerle karşılaştırılmak üzere postoperatif aynı gün (0. gün) ve takip eden birinci, ikinci, üçüncü günlerdeki kalsiyum değerleri ve tiroid bezi çıkarıldıktan tam bir saat sonraki PTH değerlerine bakıldı. Postoperatif aynı gün bakılan kalsiyum ve albümin seviyeleri ilk 6 saatte olacak şekilde çalışıldı. Preoperatif bazal PTH değerleri için, tüm hastalarda, işlem öncesi 72 saat öncesine kadarki ölçüm esas alındı. Ayrıca tiroid loblarının tek taraflı ya da bilateral retrosternal uzanım durumu belirlendi. Hastalara yapılan cerrahi işlem, otoimplantasyon yapılıp yapılmadığı, intraoperatif paratiroid dokularının korunup korunmadığı kaydedildi. Postoperatif oral ya da intravenöz kalsiyum ve D vitamini başlanma durumu, postoperatif gelişen komplikasyonlar belirlendi. Postoperatif patolojik incelemede patoloji sonucu ve paratiroid dokusunun varlığı araştırıldı.

Parathormon değeri için 15-65 pg/mL, Ca^{+2} için 8.5-10.5 mg/dL, albümin için 3.5-4.2 g/dl, TSH için 0.27-4.2 $\mu\text{UI/mL}$, sT4 için 0.93-1.97 ng/dl, sT3 için 2-4.4 pg/ml, kalsitonin için 0-6.4 pg/mL, D vitamini için 20-100 ng/mL normal değer olarak belirlendi. Alınan kan örnekleri mayi gönderilmeyen periferik venlerden alınarak

ölçüldü. Tüm hastaların, tiroid bezi çıkarıldıktan tam bir saat sonra PTH değerleri ölçüldü.

Postoperatif PTH düzeyi preoperatif PTH düzeyi ile karşılaştırıldı. Parathormon düzeyindeki düşüş oranı (Preoperatif PTH- Postoperatif PTH) / Preoperatif PTH x 100 formülü kullanılarak hesaplanmaktadır (8). Her hasta için (Preoperatif PTH- Postoperatif PTH) / Preoperatif PTH x 100 formülü kullanılarak PTH düşüş oranı hesaplandı. Bu düşüş oranı ve parathormon seviyesi ≤ 15 olanlar belirlendi. Bu iki kritere göre hastalar iki gruba ayrıldı.

I. Grup : Postoperatif PTH düzeyi >15 ve postoperatif PTH düzeyi preoperatif değerine göre %65'in altında düşenler veya preoperatif PTH düzeyine göre postoperatif PTH düzeyi artanlar

II. Grup : Postoperatif PTH düzeyi ≤ 15 veya postoperatif PTH düzeyinde preoperatif değerine göre %65 ve üzerinde düşüş saptananlar

II. Grup'ta yer alan hastalara postoperatif aynı gün oral kalsiyum ve D vitamini başlandı. I. Grup'taki hastalara ise rutin olarak replasman tedavisi başlanmadı. Takiplerinde kalsiyum seviyesi 7.5 altında olan hastalara veya kalsiyum seviyesi 8 mg/dL'in altında semptomatik hastalara iv kalsiyum ile birlikte oral kalsiyum ve D vitamini replasmanına başlandı. Kalsiyum seviyesi 8 mg/dL'in üzerinde seyreden ve semptomları geçen hastalarda iv kalsiyum kesildi ancak oral replasmana devam edildi.

I. Grup'ta yer alan hastalar kalsiyum düşüş eğilimine göre alt grup A, alt grup B ve alt grup C olmak üzere üç gruba ayrıldı. II. Grup'ta yer alan tüm hastalara kalsiyum ve D vitamini replasmanına başlandığından kalsiyum düşme eğilimine bakılmadı.

Alt grup A : Sıfırıncı günden birinci güne kalsiyum değeri artan ya da aynı kalan hastalar(n:95)

Alt grup B : Sıfırıncı günden birinci güne kalsiyum değeri düşen hastalar (n:105)

Alt grup C : Sıfırıncı günden birinci güne kalsiyum değeri düşen, oral ve iv replasman tedavisi başlanan hastalar (n:10)

Alt gruplar arasında da ameliyat günü (0. Gün) ve ameliyat gününü takip eden birinci, ikinci ve üçüncü gün kalsiyum değerleri belirlendi.

Hipokalsemi gelişen hastalar en az 12 ay takip edildi. Bir yıldan daha uzun replasman tedavisi alan hastalarda kalıcı hipokalsemi geliştiği kabul edilirken, 1 yıldan daha az replasman gerektiren hastalarda geçici hipokalsemi geliştiği kabul edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, BMI özellikleri ile postoperatif hipoparatiroidi gelişimi arasındaki ilişki incelendi. Tüm hastalar preoperatif ötroid hale getirildi. Metimazol kullananlar, levotiron kullananlar ve tiroid ilacı almayan hastalar tespit edilerek hastaların hayatının herhangi bir döneminde hipertiroidik, hipotiroidik, ötroidik olma durumları ile postoperatif hipoparatiroidi gelişimi arasındaki ilişki incelendi. Benzer şekilde preoperatif sT3, sT4, TSH düzeyleri ile I. Grup ve II. Grup arasındaki ilişki incelendi. Preoperatif D vitamini çalışılan hastalar belirlenerek D vitamini düzeyleri ile postoperatif hipoparatiroidi gelişimi arasındaki ilişki incelendi. Preoperatif İİAB yapılan hastaların İİAB sonuçları benign malign olarak ikiye ayrıldı. Benign ve malign sitoloji ile postoperatif hipoparatiroidi gelişimi arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalara uygulanan cerrahi işlemde tiroidektomiye ek olarak boyun diseksiyonu varlığının ve hangi çeşit boyun diseksiyonu yapıldığı belirlenerek postoperatif hipoparatiroidi gelişimi ile arasındaki ilişki incelendi. Otoimplantasyon varlığı ile postoperatif hipoparatiroidi gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildi. Tüm hastalarda önce boyun diseksiyonu sonra total tiroidektomi yapıldı. Tiroid bezlerinin retrosternal uzanımının olup olmaması, uzanımı olanlarda da uzanımın tek taraflı ya da bilateral olma hali ile postoperatif hipoparatiroidi gelişimi arasındaki ilişki incelendi. İntraoperatif korunan paratiroid dokusu sayısı, postoperatif patoloji sonucu ve patolojide paratiroid dokusu varlığı ile de ayrı ayrı postoperatif hipoparatiroidi gelişimi arasındaki ilişki incelendi. Ayrıca postoperatif I. Grup ve II. Grup hastalar arasından iv kalsiyum replasman gerekliliği karşılaştırıldı. Benzer şekilde, yukarıdaki kriterlerle geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu değerlendirildi. Postoperatif kalsiyum eğiliminin hipoparatiroidi belirlemedeki rolü incelendi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum - maksimum olarak özetlendi.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'ın Kesinlik Testine başvuruldu. Normal dağılıma uymayan gruplarda ikili değişkenlerde Mann Whitney u, ikiden fazla değişkenlerde Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson Spearman korelasyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışma, 1 Ocak 2015 ile 4 Nisan 2020 tarihleri arasında tiroidektomi yapılmış 223'ü (%72.6) kadın ve 84'ü (%27.4) erkek olmak üzere toplam 307 olguyu kapsamaktadır. Olguların yaş ortalamaları 45.97 ± 15.53 , BMI değeri ortalamaları ise 28.69 ± 6.73 olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif PTH ortalaması 53.04 ± 22.95 pg/mL, postoperatif PTH ortalaması 38.18 ± 30.92 pg/mL, 0.gün Ca^{+2} değeri 8.62 ± 0.64 mg/dL, postoperatif 1. gün Ca^{+2} değeri 8.51 ± 5.01 mg/dL, postoperatif 2. gün Ca^{+2} değeri 8.25 ± 1.87 mg/dL, postoperatif 3. gün Ca^{+2} değeri 8.33 ± 2.12 mg/dL olarak bulundu. Hiçbir hastada albumin değerleri 4 g/dl'nin altında değildi.

Tablo 1. Grupların PTH düzeyine göre dağılımı

PTH	Sayı (n)	Yüzde (%)
I. Grup	210	68.4
II. Grup	97	31.6

* (Preoperatif PTH – Postoperatif PTH)/Preoperative PTH x 100)

Hastaların hipokalsemi bulguları ile yaş ve BMI değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. II. Grup'ta kadın hasta sayısı 78 (%80,4) idi ve I. Grup'a göre anlamlı derecede yüksek görüldü. Yaş ve BMI değerleri açısından I. Grup ve II. Grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 2,3).

Tablo 2. Cinsiyet, yaş ve BMI ile hipokalsemi arasındaki ilişki

		Yok (n: 180) n(%)	Geçici (n: 112) n(%)	Kalıcı (n: 15) n(%)	p
Cinsiyet	Erkek	58 (32.2)	24 (21.4)	2 (13.3)	0.061
	Kadın	122 (67.8)	88 (78.6)	13 (86.7)	
		Yok (n: 180) Med (Min-Maks)	Geçici (n: 112) Med (Min-Maks)	Kalıcı (n: 15) Med (Min-Maks)	P
Yaş		47,5 (11-74)	46 (13-77)	49 (39-75)	0.350
BMI		28.37 (17.52-60.26)	27.52 (18.73-52.86)	30.53 (20.44-39.06)	0.648

Tablo 3. Cinsiyet, yaş, BMI ile gruplar arasındaki ilişki

		I. Grup n(%)	II. Grup n(%)	p
Cinsiyet	Erkek	65 (31.0)	19 (19.6)	0.038
	Kadın	145 (69.0)	78 (8.4)	
		I. Grup Med(Min-Maks)	II. Grup Med(Min-Maks)	p
Yaş		46.0±15.6 28.2 (11-74)	46.0±14.9 46 (13-77)	0.989
BMI		28.5±6.8 27.9 (17.5-60.2)	28.9±6.4 28.2 (18.7-52.8)	0.751

* p<0.05, ki-kare, fisher exact, kruskal wallis testi, mann whitney u testi

Preoperatif 71 hastanın D vitamini düzeyleri mevcuttu. Preoperatif D vitamini düzeyi 10 ng/ml'den düşük olanlar ile yüksek olanlar ve 20 ng/ml'den düşük olanlar ile yüksek olanlar şeklinde ayrı ayrı değerlendirildi. Preoperatif D vitamini düzeyi ile I. Grup ve II. Grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Geçici ve kalıcı hipokalsemi gelişimi arasında da anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Preoperatif D vitamini düzeyi ile PTH ve hipokalsemi arasındaki ilişki

	Preoperatif D Vitamini		p	Preoperatif D Vitamini		p
	<10	>10		<20	>20	
	n(%)	n(%)	n (%)	n(%)	n(%)	
Pth düşüşü						
I. Grup	17 (73.9)	30 (62.5)	0.341	35 (67.3)	12 (63.2)	0.743
II. Grup	6 (26.1)	18 (37.5)		17 (32.7)	7 (36.8)	
Hipokalsemi durumu						
Yok	14 (60.9)	24 (50)	0.644	30 (57.7)	8 (42.1)	0.474
Geçici	8 (3.8)	20 (41.7)		19 (36.5)	9 (47.4)	
Kalıcı	1 (4.3)	4 (8.3)		3 (5.8)	2 (10.5)	

* p<0.05, ki-kare

Hastaların 254'ünün preoperatif İİAB sonucu mevcuttu ve bunlardan 92' sinin (% 30.0) sonucu benign, 162'sinin sonucu (%52.8) malign idi. Bu hastalar dışındaki 53 hastaya ise preoperatif İİAB yapılmamıştı. Hastaların preoperatif İİAB bulguları ile hipokalsemi gelişme durumu ve postoperatif PTH düşüşü arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Preoperatif İİAB sonuçları ile gruplar ve hipokalsemi arasındaki ilişki

	PTH			p
	I. Grup	II. Grup		
	n(%)	n(%)		n(%)
Benign	67 (38.7)	25 (30.9)		0.224
Malign	106 (61.3)	56 (69.1)		
	Hipokalsemi			p
	Yok	Geçici	Kalıcı	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Benign	57 (37.0)	31 (35.6)	4 (30.8)	0.895
Malign	97 (63.0)	56 (64.4)	9 (69.2)	

Çalışmaya dahil edilen hastalardan hayatının herhangi bir döneminde hipertiroidik olan hasta sayısı 37, hipotiroidik olan hasta sayısı 15 idi. Diğer 255 hasta ise ötiroidikti. Hipertiroidik, hipotiroidik, ötroidik olma durumu ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p>0.05). Benzer şekilde hipertiroidik, hipotiroidik, ötroidik olma durumu hipokalsemi gelişme durumu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ilişki izlenmedi (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötroid olma durumları ile hipoparatiroidi ve hipokalsemi bulguları arasındaki ilişki

	PTH			p
	I. Grup		II. Grup	
	n(%)		n(%)	
Hipertiroidi	30 (14.3)		7 (7.2)	0.178
Hipotiroidi	9 (4.3)		6 (6.2)	
Ötroidi	171 (81.4)		84 (86.6)	
	Hipokalsemi			p
	Yok	Geçici	Kalıcı	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Hipertiroidi	26 (14.4)	10 (8.9)	1 (6.7)	0.364
Hipotiroidi	6 (3.3)	8 (7.1)	1 (6.7)	
Ötroidi	148 (82.2)	94 (83.9)	13 (86.7)	

Hastaların preoperatif sT3 ortalaması 3.36 ± 3.40 , sT4 ortalaması 1.25 ± 0.40 , TSH ortalaması 1.61 ± 1.69 idi.

Hastaların preoperatif sT3 ve sT4 değerleri ile postoperatif PTH düzeyleri arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlemlendi. Preoperatif düşük TSH seviyeleri ile postoperatif PTH düşüşü istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Preoperatif sT3, sT4, TSH düzeyinin gruplar ile olan ilişkisi

	I. Grup	II. Grup	p
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Preoperatif sT3	3.4 (0.1-5.3)	3.4 (0.4-6.1)	0.744
Preoperatif sT4	1.2 (0.5-4.2)	1.2 (0.7-4.2)	0.984
Preoperatif TSH	1.3 (0-9.7)	0.9 (0-12.4)	0.002

* $p < 0.05$, mann whitney u testi

II. Grup'ta yer alan hastalarda iv Ca^{+2} gereksinimi ($p < 0.001$), patolojide paratiroid dokusu varlığı ($p = 0.002$) I. Grup'ta yer alan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların iv Ca⁺² gereksinimi ve patolojide paratiroid dokusu varlığı ile ilişkisinin karşılaştırılması

		PTH		p
		I. Grup	II. Grup	
		n(%)	n(%)	
iv Ca ⁺² gereksinimi	Yok	191 (91.0)	59 (60.8)	<0.001
	Var	19 (9.0)	38 (39.2)	
Patolojide paratiroid dokusu varlığı	Yok	172 (81.9)	64 (66.0)	0.002
	Var	38 (18.1)	33 (34.0)	

* p<0.05, ki-kare, fisher exact, Kruskall wallis testi (Tablo 8)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 36'sında (% 11.7) tek taraflı ve 15'inde(% 4.9) bilateral olmak üzere hastaların 51'inde (%16.6) retrosternal uzanım mevcuttu. Hastaların 34'ünde (% 11.1) paratiroid otoimplantasyonu yapılmıştı. İntraoperatif korunan paratiroid doku sayısı ortalama 3.86 iken, metastatik lap sayısı ortalama 8.84 olarak bulundu.

I. Grup ve II. Grup arasında retrosternal uzanım açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Benzer şekilde hipokalsemi gelişme durumu ile her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 9,10).

Tablo 9. Retrosternal uzanım bulguları ile hipoparatiroidi ilişkisi

		PTH		p
		I. Grup	II. grup	
		n(%)	n(%)	
Retrosternal uzanım varlığı	Uzanım yok	175 (83.3)	81 (83.5)	0.693
	Tek taraflı	26 (12.4)	10 (10.3)	
	Bilateral uzanım	9 (4.3)	6 (6,2)	
Retrosternal uzanım varlığı	Uzanım yok	175 (83.3)	81 (83.5)	0.970
	Var	35 (16.7)	16 (16.5)	

* p<0.05, ki-kare

Tablo 10. Retrosternal uzanım bulguları ile hipokalsemi ilişkisi

		Hipokalsemi			p
		Yok	Geçici	Kalıcı	
		n(%)	n(%)	n(%)	
Retrosternal uzanım varlığı	Uzanım yok	156 (86.7)	88 (78.6)	12 (80.0)	0.200
	Tek taraflı	18 (10.0)	17 (15.2)	1 (6.7)	
	Bilateral uzanım	6 (3.3)	7 (6.3)	2 (13.3)	
Retrosternal uzanım varlığı	Uzanım yok	156 (86.7)	88 (78.6)	12 (80)	0.235
	Var	24 (13.3)	24 (21.4)	3 (20)	

* p<0.05, ki-kare

I. Grup'taki hastaların 14 (41.2)'üne, II. Grup'taki hastaların 20 (58.8)'sine otoimplantasyon yapılmıştı. Otoimplantasyon yapılan hastalarda hipoparatiroidi, geçici ve kalıcı hipokalsemi gelişme durumu anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Otoimplantasyon yapılan 34 hastanın 10'unda hipokalsemi gelişmezken, 20 hastada geçici hipokalsemi gelişti. 4 hasta da ise otoimplantasyona rağmen kalıcı hipokalsemi geliştiği izlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Ototransplantasyon ile postoperatif PTH düşüşü ile hipokalsemi bulguları arasındaki ilişki

		Otoimplantasyon		P
		Yok (n: 273)	Var (n: 34)	
		n(%)	n(%)	
PTH	I. Grup	196 (71.8)	14 (41.2)	<0.001
	II. Grup	77 (28.2)	20 (58.8)	
Hipokalsemi durumu	Yok	170 (62.3)	10 (29.4)	0.001
	Geçici	92 (33.7)	20 (58.8)	
	Kalıcı	11 (4.0)	4 (11.8)	

* $p<0.05$, ki-kare, fisher exact

I. Grup'ta intraoperatif korunan paratiroid dokusu ortalaması 3.92 ± 0.26 , II. Grup 'ta 3.73 ± 0.51 idi. İntraoperatif korunan paratiroid dokusu ile postoperatif PTH düşüşü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Hastaların intraoperatif korunan paratiroid dokusu sayılarının, hipokalsemisi kalıcı olan hastalardaki oranının, hipokalsemisi olmayan ve hipokalsemisi geçici olan hastaların oranlarından düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların intraoperatif korunan paratiroid doku sayısı ile hipoparatiroidi ve hipokalsemi arasındaki ilişki

		İntraoperatif korunan paratiroid dokusu sayısı	P
		Ort $\pm$ ss Med (Min-Maks)	
PTH	I. Grup	3.92 ± 0.26 4 (3-4)	<0.001
	II. Grup	3.73 ± 0.51 4 (2-4)	
Hipokalsemi durumu	Yok	3.93 ± 0.25 4 (3-4)	<0.001
	Geçici	3.81 ± 0.39 4 (3-4)	
	Kalıcı	3.40 ± 0.82 4 (2-4)	

* $p<0.05$,

Hastaların patolojide 236'sında paratiroid dokusu izlenmezken, 71'inde patolojide paratiroid dokusu izlenmiştir. Patolojide paratiroid dokusu varlığı olan hastalarda geçici ve kalıcı hipokalsemi varlığı yüksek bulundu ($p=0.009$). II. Grup yer alan hastalarda patolojide paratiroid dokusu varlığı istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.05$). Hastaların 63'ünde patolojide tek bir paratiroid dokusu, 8'inde birden fazla paratiroid dokusu izlendi. Patolojide tek bir paratiroid dokusu bulunanlarda kalıcı hipokalsemi oranı %6.3 iken birden fazla paratiroid bezi çıkarılan hastalarda kalıcı hipokalsemi gelişme oranı %37.5 olarak tespit edildi (Tablo 13, 14).

Tablo 13. Patolojide paratiroid dokusu varlığı ile postoperatif PTH düşüşü ve hipokalsemi arasındaki ilişki

		Patolojide paratiroid dokusu varlığı		P
		Yok (n: 236)	Var (n: 71)	
		n(%)	n(%)	
PTH	I. Grup	172 (72.9)	38 (53.5)	0.002
	II. Grup	64 (27.1)	33 (46.5)	
Hipokalsemi durumu	Yok	148 (62.7)	32 (45.1)	0.009
	Geçici	80 (33.9)	32 (45.1)	
	Kalıcı	8 (3.4)	7 (9.9)	

* $p<0.05$, ki-kare, fisher exact

Tablo 14. Patolojide bulunan paratiroid dokusu sayısı ile postoperatif PTH düşüşü ve hipokalsemi arasındaki ilişki

		Patolojide paratiroid dokusu varlığı		P
		Tekil (n: 63)	Birden Fazla (n: 8)	
		n(%)	n(%)	
PTH	I. Grup	36 (57.1)	2 (25.0)	0.086
	II. Grup	27 (42.9)	6 (75.0)	
Hipokalsemi durumu	Yok	30 (47.6)	2 (25.0)	0.019
	Geçici	29 (46.0)	3 (37.5)	
	Kalıcı	4 (6.3)	3 (37.5)	

Hastalara yapılan operasyonlar incelendiğinde 256 hastaya total tiroidektomi (TT), 4 hastaya total tiroidektomi+bilateral 2-6. bölge boyun diseksiyonu (TT+Bilateral 2-6BD), 2 hastaya total tiroidektomi+bilateral 6.bölge boyun diseksiyonu (TT+Bilateral 6BD), 4 hastaya total tiroidektomi+bilateral 6.bölge boyun diseksiyonu+ipsilatereral 2-4. bölge boyun diseksiyonu (TT+bilateral 6BD + ipsilateral 2-4BD), 23 hastaya total tiroidektomi+ipsilateral 2-6. bölge boyun diseksiyonu(TT+ipsilateral 2-6 BD), 18

hastaya total tiroidektomi+ipsilateral 6. bölge boyun diseksiyonu (TT+ipsilateral 6BD) yapıldı.

I. Grup'taki hastaların 183'üne total tiroidektomi ve 27'üne ise total tiroidektomi ile birlikte boyun diseksiyonu uygulanırken, II. Grup'ta yer alan 73 hastaya total tiroidektomi, 24 hastaya ise total tiroidektomi ile birlikte boyun diseksiyonu uygulandı. II. Grup'ta yeralan hastalarda I. Grup'ta yer alan hastalara göre boyun diseksiyonu sıklığının yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 15,16).

Tablo 15. Yapılan ameliyat türleri ile hipokalsemi arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Yapılan Ameliyat						
	TT	TT+BİLATERAL 2-6BD	TT+BİLATERAL 6BD	TT+BİLATERAL 6BD+İPSİLATERAL 2-4 BD	TT+İPSİLATERAL 2-6BD	TT+İPSİLATERAL 6BD	
Hipokalsemi geçici kalıcı							p
Yok	155 (60.5)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	13 (56.5)	9 (50.0)	0.617
Geçici	89 (34.8)	3 (75.0)	1 (50.0)	2 (50.0)	9 (39.1)	8 (44.4)	
Kalıcı	12 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (4.3)	1 (5.6)	
Hipokalsemi Durumu							
Yok	155 (60.5)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	13 (56.5)	9 (50.0)	0.444
Diğerleri	101 (39.5)	1 (75.0)	1 (50.0)	3 (75.0)	10 (43.5)	9 (50.0)	
PTH							
I. Grup	183 (71.5)	1 (25.0)	1 (50)	1 (25)	15 (65.2)	9 (50)	0.033
II. Grup	73 (28.5)	3 (75.0)	1 (50)	3 (75)	8 (34.8)	9 (50)	

Tablo 16. TT ve TT+BD yapılan hastaların hipoparatiroidi açısından incelenmesi

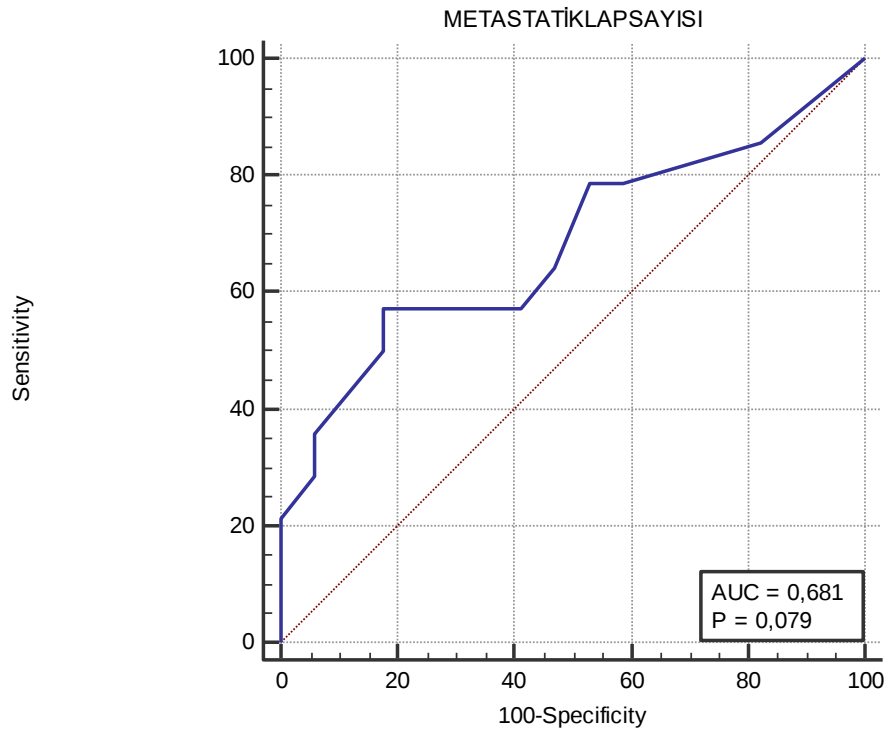
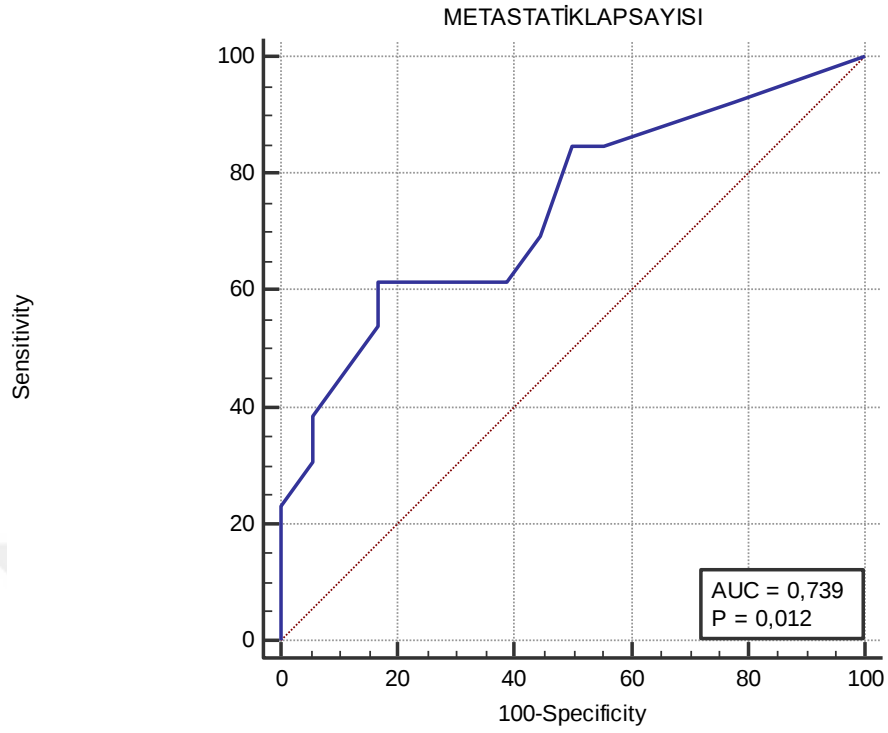
	PTH	
	I. Grup	II. Grup
	n(%)	n(%)
TT	183 (87.1)	73 (75.3)
Diğerleri	27 (12.9)	24 (24.7)
P	0.009	

Metastatik lap sayısı II. Grup'ta ortalama 12 (1-34), I. Grup'ta ise 4 (1-18) olarak belirlendi. Metastatik lap sayısı ($p=0.031$) II. Grup'ta anlamlı yüksek iken ($p<0.05$), metastatik lap sayısı ile hipokalsemi arasında istatistiksel anlam izlenmedi ($p>0.05$). I. Grup ve II. Grup ile metastatik lap sayısı bulguları arasında anlamlı bir eşik değer saptanamadı ($p>0.05$). PTH <15 için metastatik lap sayısının eşik değeri 8 olarak bulundu. (Tablo 17, Şekil 5 , Tablo 18).

Tablo 17. Metastatik lap sayısı ile hipoparatiroidi ve hipokalsemi arasındaki ilişki

	PTH			
	I. Grup	II. Grup		p
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)		
Metastatik lap sayısı	4 (1-18)	12 (1-34)		0.031
	Yok	Geçici Hipokalsemi	Kalıcı Hipokalsemi	p
Metastatik lap sayısı	6 (1-18)	4 (1-28)	14 (6-34)	0.093

* $p<0.05$, ki-kare, fisher exact, Kruskall wallis testi



Şekil 5. Metastatik lap sayısının spesifite ve sensitivitesi

Tablo 18. Metastatik lenfadenopatinin PTH düzeyi ile ilişkisi

	Eşik değeri	Doğruluk yüzdesi (%95 CI)	Duyarlılık (%95 CI)	Özgüllük (%95 CI)	PPV (%95 CI)	NPV (%95 CI)	p
PTH <15	>8	0.739 (0.551-0.880)	61,54 (31.6-86.1)	83.33 (58.6-96.4)	72.7 (46.6-89.1)	75.0 (59.4-86)	0.012
PTh <15 ve %65 üzeri	>8	0.681 (0.490-0.836)	57.14 (28.9-82.3)	82.35 (56.6-96.2)	72.7 (46.5-89.1)	70.0 (55.1-81.6)	0.079

Hastaların nihai patoloji sonuçlarında 182 (%59.3) hastanın sonucu benign iken, 125 (%40.7) hastanın sonucu malign idi. Malign olan hastaların patoloji sonuçlarına bakıldığında 80 hastanın sonucu papiller karsinom iken, 32 hastanın papiller mikrokarsinom, 5 hastanın medüller karsinom, 3 hastanın hurthle hücreli karsinom, 3 hastanın foliküler karsinom idi. Ayrıca bir hastanın patoloji sonucu böbrek parankim karsinom metastazı iken, bir hastanın ise taşlı yüzük hücreli karsinom idi.

Lezyonların histopatolojik sonucu ile postoperatif hipoparatiroidi gelişimi ve hipokalsemi bulguları arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Nihai patolojinin PTH-hipokalsemi ile ilişkisi

PTH ve hipokalsemi ile ilişkisi		BENİGN (n: 182) n(%)	MALİGN (n: 125) n(%)	p
PTH	I. Grup	127 (69.8)	83 (66.4)	0.531
	II. Grup	55 (30.2)	42 (33.6)	
Hipokalsemi durumu	Yok	105 (57.7)	75 (60.0)	0.921
	Geçici	68 (37.4)	44 (35.2)	
	Kalıcı	9 (4.9)	6 (4.8)	

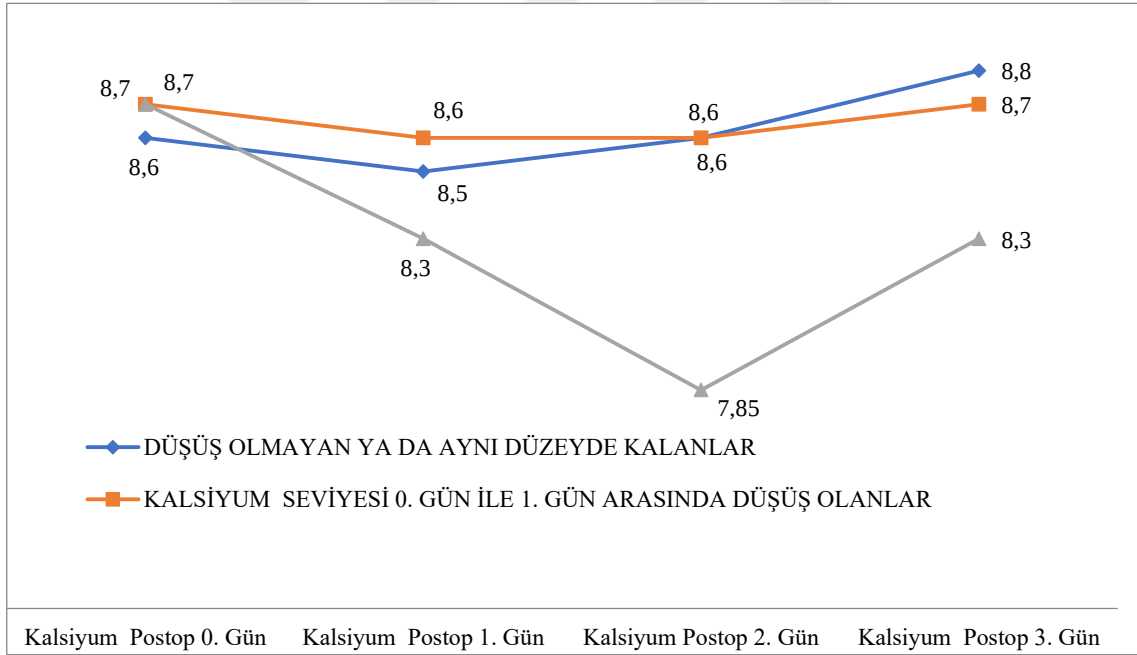
Sıfırıncı gün ve sıfırıncı günü takip eden birinci, ikinci, üçüncü gün ölçülen postoperatif kalsiyum sonuçları değerlendirildiğinde belirleyici bir değer izlenmedi.

Alt gruplar incelendiğinde alt grup A' da 2. ve 3. Gün kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. Alt grup C'de kalsiyum başlanan 10 hastanın 9'unda kalsiyum seviyesinde ardışık olarak düşüş izlenirken bir hastada kalsiyum seviyesi artmıştı (Tablo 20, Şekil 6).

Tablo 20. I. Grup'taki hastaların postoperatif ilk 3 gündeki kalsiyum değerlerinin incelenmesi

	Ca ⁺² Postoperatif 0. Gün	Ca ⁺² Postoperatif 1.Gün	Ca ⁺² Postoperatif 2.Gün	Ca ⁺² Postoperatif 3.Gün
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)
Alt grup A	8.6 (7.1-9.9)	8.5 (0-10.4)	8.6 (0-10.8)	8.8 (0-10.8)
Alt grup B	8.7 (4.4-10.6)	8.6 (0-90.6)	8.6 (0-10.2)	8.7 (0-11.1)
Alt grup C	8.7 (7.8-9.5)	8.3 (0,0-9.4)	7,85 (0,0-10,2)	8.3 (0-9.5)
P	0.819	0.307	0.298	0.077
p Alt grup A	0-1; p=0.060	1-2; p=0.589	2-3; p=0.002	0-3; p=0.597
p Alt grup B	0-1; p=0.103	1-2; p=0.459	2-3; p=0.281	0-3; p=0.353
p Alt grup C	0-1; p=0.173	1-2; p=0.688	2-3; p=0.930	0-3; p=0.215
Diğerleri	8,8 (7.3-9.8)	8.6 (0-10.1)	8.6 (0-10.4)	8.8 (0-10.1)

p: 0-1; Postoperatif Ca⁺² 0.gün- Postoperatif Ca⁺² 1.gün, 1-2; Postoperatif Ca⁺² 1.gün- Postoperatif Ca⁺² 2.gün, 2-3; Postoperatif Ca⁺² 2.gün- Postoperatif Ca⁺² 3.gün, 0-3; Postoperatif Ca⁺² 0.gün- Postoperatif Ca⁺² 3.gün



Şekil 6. I. Grup'taki hastaların postoperatif ilk 3 günlük kalsiyum düzeyleri

5. TARTIŞMA

Tiroid bez hastalıkları sık karşılaşılan sağlık sorunlarının içinde yer alır ve bazı hastalıklarının tedavisinde cerrahi sıkça uygulanmaktadır. Tiroid cerrahisi sonrası azımsanmayacak oranda önemli komplikasyonlar gelişebilir. En sık gelişen komplikasyonlardan biri de hipokalsemidir. Tiroidektomi sonrası gelişen hipokalseminin en sık sebebi hipoparatiroididir (74). Postoperatif hipoparatiroidi, multifaktöriyel olup en önemli sebepleri cerrahi teknik, devaskularizasyon ve paratiroid bezlerinin iatrojenik olarak alınmasıdır. Bu komplikasyonu önlemenin en iyi yolu mümkün olduğunca cerrahi sırasında dikkatli ve titiz çalışmak, inferior tiroid arter dallarının tiroid kapsülü üzerinden ayrı ayrı bağlanarak paratiroid bezlerinin beslenmesine zarar vermemektir. Tüm bunlara rağmen tiroidektomilerde %9-19 oranında istenmeden paratiroidektomi de yapılabilmektedir (7).

Total tiroidektomi sonrası postoperatif geçici hipoparatiroidi gelişme sıklığı %5-%22, kalıcı hipoparatiroidi gelişme sıklığı %0.3-%6.3 olarak belirtilmiştir (2). Total tiroidektomi sonrası olası hipokalsemiyi öngörüp erken kalsiyum replasman tedavisiyle hipokalsemi insidansının azaldığı ve buna paralel olarak hastaların hastanede yatış sürelerinin kısaldığına dair çalışmalar mevcuttur (8). Çalışmamızda hipoparatiroidi gelişimini etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Aynı zamanda ameliyat öncesi ve sonrası PTH ve kalsiyum seviyeleri ölçülerek hipoparatiroidinin erken belirlenmesi hedeflenmiştir. Böylece tek bir PTH ölçümü ile hipoparatiroidi gelişme riskini ameliyat günü belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışmamız 223'ü (%72.6) kadın ve 84'ü (%27.4) erkek olmak üzere toplam 307 olgu üzerinde yapılmıştı. Hastaların 15'inde (% 4.9) kalıcı hipokalsemi izlendi. Çalışmamızda 4 hastamızda geçici tek taraflı RLS paralizisi izlenirken, 1 hastada kalıcı tek taraflı RLS paralizisi izlendi. İki hastamızda operasyon esnasında nonrekürren sinir bulunduğu görüldü. Hastaların %31.6'sı (n:97) PTH anlamlı düşen grup olan II. Grup'ta yer alırken iken, hastaların %68.4'ü (n:210) PTH anlamlı düşmeyen I. Grup'ta yer almaktaydı.

Postoperatif gelişen hipokalsemi için bazı klinik ve cerrahi risk faktörleri tanımlanır. Bu konu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Üzerinde durulan klinik faktörlerden biri yaş ve cinsiyettir. Kadın cinsiyeti, birçok çalışmada hipokalsemi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (1, 75, 76). Literatürde 115 çalışmanın dahil edildiği multivaryans çalışmada kadın cinsiyet postoperatif hipokalsemi için risk faktörü olarak görülmüştür (77). Baldassarre ve arkadaşları 119.567 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu metaanalizde kadın cinsiyette hipokalsemi gelişmesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (75). Bir başka çalışmada 1030 total tiroidektomi yapılan hastalar arasında postoperatif geçici hipokalsemi gelişme durumu kadın hastalarda daha fazla tespit edilirken, kalıcı hipokalsemi gelişimi açısından kadın ve erkek arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (78). Çok merkezli yapılan diğer bir çalışmada, 576 (%21.9) erkek ve 2.055(%78.1) kadın hasta olmak üzere 2631 hasta üzerinde çalışılmış geçici hipokalsemi gelişimi kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmüş ancak kalıcı hipokalsemi açısından aralarında belirgin fark görülmediği belirtilmiştir. Kadın cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (79). Literatürde 2108 tiroid cerrahisi geçiren hastanın erken hipokalsemi gelişme durumu ile cinsiyet faktörü karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (80). Bir diğer çalışmada ise 263 kadın, 53 erkek 316 hasta incelendiğinde hipokalsemi gelişimi ile cinsiyet arasında fark görülmediği bildirilmiştir (81). Çalışmamız ise 223'ü (%72.6) kadın ve 84'ü (%27.4) erkek olgu üzerinde yapıldı. Parathormonda anlamlı düşüş olan hastalarda diğer gruba göre kadın cinsiyet oranı daha fazla idi. Aynı zamanda kalıcı hipoparatiroidi olan 15 hastanın 13'ü (%86.7) kadındı. Postoperatif gelişen hipokalseminin kadın cinsiyette neden daha fazla olduğunu tespit etmek için çalışılmıştır ancak çoğu sebep varsayım düzeyindedir. Postmenapozal ve premenapozal kadınlar arasında fark görülmemiştir. Seks steroidlerinin PTH sekresyonu üzerindeki etkisi, anatomik ve morfolojik farklılıklar, hücreler arası sinyal

yollarlarındaki genetik faktörler ya da daha küçük operasyon alanına bağlı intraoperatif paratiroid bezlerin daha fazla zarar görmesi gibi nedenlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (82).

Postoperatif hipokalsemi ile yaş arasındaki ilişkisi konusunda literatürde fikir birliği yoktur. Yapılan bir çalışmada hipokalseminin genç yaşla ilgili olduğu belirtilmiştir (83). Başka bir çalışmada yaş ile hipokalsemi durumu kıyaslandığında ise 45-84 yaş aralığından daha genç ya da daha yaşlı olanlarda hipokalsemi riski yüksek olarak belirlenmiştir (84). Bir diğer çalışmada da benzer şekilde geçici hipokalsemi ile ileri yaş ilişkilendirilmiştir (85). Tolone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 50 yaş üzerindeki hastalarda postoperatif hipokalsemi riski 20 kat daha fazla bulunmuştur (86). Multivaryans bir başka çalışmada ise ileri yaş postoperatif hipokalsemi için risk faktörü olarak belirtilmiştir (77). Manzini ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bizim sonuçlarımızla benzerdir. Manzini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postoperatif erken hipoparatiroidi gelişme riski kadınlarda erkeklere oranla daha fazla bulunmuştur. Buna rağmen kalıcı hipoparatiroidi gelişme riskinde de kadın üstünlüğü izlemiş ancak bu oran hipoparatiroidi gelişme riskine göre daha az olarak belirlenmiştir. Yaşın ise hipoparatiroidi ile ilişkisiz olduğu düşünülmüştür (87). Bizim çalışmamızda PTH anlamlı düşmeyen yaş ortalaması 48 (11-74), PTH anlamlı düşen grupta yaş ortalaması 46 (13-77) idi. Yaş ile hipoparatiroidi gelişimi arasında anlamlı fark görülmedi.

Literatürde total tiroidektomi komplikasyonları ile BMI arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Total tiroidektomi yapılan 366 hastanın yapılan 168'inde $BMI < 25$ iken 198 hastada $BMI \geq 25$ olarak belirlenmiştir. Bu iki grup arasında geçici hipokalsemi gelişme durumu, sinir paralizisi, hastaneden yatış süresi, arasında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir (88). Total tiroidektomi yapılan 266 hastanın incelendiği bir diğer çalışmada; hastaların 104'ünde $BMI < 25$ iken 162 hastanın $BMI \geq 25$ olarak belirlenmiş. Geçici veya kalıcı hipokalsemi ile BMI arasında istatistiksel anlam izlenmemiş olup $BMI \geq 25$ olan hastalarda uzamış operasyon süresi ile ilişkilendirilmiştir (89). Total tiroidektomi yapılan 1310 hasta ile yapılan bir çalışmada BMI ile postoperatif hipokalsemi gelişimi ilişkilendirilmemiştir (90). Çalışmamızda I. Grup'ta BMI değeri ortalama 27.9 (17.5-60.2) iken, II. Grup'ta 28.2 (18.7-52.8) idi. I. Grup ve II. Grup'un BMI ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı fark görülmedi. Postoperatif hipokalsemi gelişmeyen 180 hastanın ortalama BMI ortalaması 28.37(17.52-60.26),

geçici hipokalsemi gelişen 112 olgunun ortalama BMI ortalaması 27.52 (18.73-52.86), kalıcı hipokalsemi gelişen 15 hastanın BMI ortalaması 30.53 (20.44-39.6) idi. Anlamlı olmamakla beraber kalıcı hipokalsemi gelişenlerde BMI'nın daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu durum BMI'sı yüksek olan hastalarda expojurun zor olması ile ilişkilendirilebilir.

Hipertiroidi sebebi ile total tiroidektomi yapılan hastalarda postoperatif hipokalsemi gelişme riski ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Tirotoksikozdaki aç kemik sendromu hipokalsemi ve hipoparatiroidi gelişiminde sorumlu tutulmuştur (4). Graves hastalığı, total tiroidektomi sonrası gelişen geçici hipokalsemi ve kalıcı hipokalsemi ile ilişkilendirilmiştir (91, 92). Subtotal tiroidektomi uygulanan 51'i toksik guatr, 12'si nontoksik guatr olan 63 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tirotoksikoz nedeni ile opere edilen hastaların 27'sinde, nontoksik guatr nedeni ile opere edilen hastaların 2'sinde hipokalsemi gelişmiş. Aynı çalışmada gelişen hipokalsemi tirotoksikozdaki aç kemik sendromu ile ilişkilendirilmiştir (93). Multinodüler guatr nedeni ile opere edilen 81 hasta ile Graves hastalığı nedeni ile opere edilen 128 hastanın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada hipokalsemi semptomlarının Graves hastalarında daha sık görüldüğü ancak biyokimyasal hipokalsemi sıklığının, postoperatif PTH düzeyinin ve kalsiyum, D vitamini başlanma durumunun multinodüler guatr nedeni ile opere edilen hastalarla benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (83). Total tiroidektomi sonrası hipertiroidisi olan hastalarda postoperatif kalsiyumun kemiklerde tutulumu nedeniyle kandaki kalsiyum düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (94). Total tiroidektomi yapılan 380 hastanın alındığı bir diğer çalışmada da 203 hasta Graves hastalığı, 56 hasta Graves dışı hipertiroidik nedenler ve 521 hasta ise diğer benign nedenler nedeni ile opere edilmiş. Graves hastalarında diğer hastalara göre intraoperatif kanama ve kalıcı hipoparatiroidi anlamlı yüksek saptanmıştır (95). Bir diğer çalışmada da Graves nedeni ile yapılan tiroid ameliyatlarında diğer hastalıklara oranla 20 kat daha fazla hipokalsemi geliştiği bildirilmiştir (96). Tiroid cerrahisi geçirmiş 2108 hastanın yer aldığı bir çalışmada erken gelişen hipokalseminin tirotoksikoz ile olan ilişkisi incelenmiş. Multitoksik guatr ve Graves hastalığı olanlar ile olmayanlar arasında hipokalsemi gelişimi açısından fark bulunamamış. Aynı çalışmada tirotoksikoz nedeni ile opere edilen hastaların kendi içinde erken hipokalsemi gelişme durumu%38.8 iken, ötroid olan hastalarda ise bu oran %37.5 olarak belirlenmiş ve tirotoksikoz ile erken hipokalsemi gelişimi istatistiksel olarak

anlamsız bulunmuştur (80). Çalışmamızda ise hastalarımız preoperatif dönemde endokrinoloji bölümü ile iş birliği halinde ötroid hale getirildikten sonra opere edildiler. Hastaların preoperatif sT3 ve sT4 değerleri ile PTH oranı bulguları arasındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlemlendi. Ancak II. Grup'ta preoperatif ortalama TSH düzeyi 0.9 μ UI/mL iken I. Grup'ta 1.3 μ UI/mL idi. Hastalardan 37'si hipertroidik, 15'i hipotiroidik, 255'i ise ötroidikti. Preoperatif hastaların hayatlarının bir döneminde hipotiroidi ya da hipertiroidi geçirmeleriyle hipoparatiroidi gelişmesi arasında istatistiksel anlam izlenmedi. Ancak II. Grup'ta TSH düzeyi anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Bu verilere göre hastalarda bulunan subklinik hipertiroidin hipoparatiroidi ile ilişkili olabileceği kanaatindeyiz.

Araştırmacılar arasında tartışmalı olmak ile birlikte D vitamini eksikliği, postoperatif hipoparatiroidizmin bir başka potansiyel risk faktörü olarak belirtmiştir. Bazı çalışmalarda preoperatif D vitamini eksikliğinin hipokalsemi ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (87, 97, 98). Yapılan bir çalışmada preoperatif D vitamini düzeyi ile postoperatif hipokalsemi ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada hastalar D vitamini düzeylerine göre üç gruba ayrılmışlar. Vitamin D düzeyi <25 nmol/l (10 ng/ml) olanlar grup 1, vitamin D düzeyi 25 -50 nmol/l (10–20 ng/ml) olanlar grup 2 ve vitamin D düzeyi >50 nmol/l (>20 ng/ml) olanlar grup 3 olarak belirlenmiş. Grup 3' de bulunan hastalarda hipokalseminin daha az gelişeceği belirtilirken tiroidektomi sonrası hipokalsemi riskini azaltmak ve hastanede kalış süresini azaltmak için preoperatif D vitamini seviyelerinin 35 nmol/l (14 ng/ml) olması gerektiği savunulmuştur (98). Yapılan başka bir çalışmada da preoperatif D vitamini düşüklüğü olan hastaların postoperatif hipoparatiroidi ile ilişkili olacağı savunulmuştur (77). Retrospektif bir çalışmada 213 hasta tiroid cerrahisi geçirmiş ve hastalardaki D vitamini düzeyi; şiddetli eksiklik (<25 nmol/L), eksiklik (<50 nmol/L), yetersizlik (<75 nmol/L) ve and yeterli ($\geq$ 75 nmol/L) olmak üzere ayrılmış. D vitamini düzeyinin <25 nmol/L olmasının postoperatif hipokalsemi gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (99). Yapılan bazı çalışmalarda hipoparatiroidi ile preoperatif D vitamini düzeyinin ilişkisiz olduğunu bildirilmiştir. Total tiroidektomi yapılan 152 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar D vitamini eksikliği olanlar ve olmayanlar şeklinde karşılaştırıldığında postoperatif hipokalsemi gelişiminin D vitamini eksikliği ile ilişkisiz olduğu bildirilmiştir (100, 101). Tiroid cerrahisi yapılan 111 hastanın olduğu bir diğer

çalışmada preoperatif D vitamini düzeyinin postoperatif düşük kalsiyum seviyeleri ve hipokalsemi semptomları ile ilişkisiz olduğu belirtilmiştir (100, 101). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 20 ng/mL (50 nmol/L)'nin altındaki D vitamini düzeylerini yetersizlik ve 10 ng/ml (25 nmol/L)'nin altındaki D vitamini düzeylerini de eksiklik olarak tanımlamıştır (102). Bizim çalışmamızda preoperatif D vitamini düzeyi için 10ng/ml ve 20 ng/ml değerleri ayrı ayrı referans alındı. Hipokalsemi ve hipoparatiroidi ilişkisi gözlemlendi. Çalışmada yer alan hastaların preoperatif D vitamini düzeyi postoperatif hipokalsemi ile ilişkilendirilemedi. I. Grup ve II. Grup arasında da preoperatif D vitamini düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Literatürde 2108 tiroid cerrahisi geçiren hastanın preopereatif ince iğne biyopsilerine bakılmış ve verilerine ulaşılabilen 1284 hasta preoperatif benign sebep ile opere edilirken, 824'ü malign sebep nedeni ile opere edilmiş. Benign sebep nedeni ile opere edilen hastaların %38.5'inde, malign hastaların ise %36.5'unda erken hipokalsemi gelişmiş dolayısıyla preoperatif patolojik tanının erken hipokalsemi ile ilişkisiz olduğu bildirilmiştir (80). Çalışmamızda hastaların 254'ünün preoperatif İİAB sonucu mevcut iken 53 hastaya preoperatif İİAB yapılmamıştı. Hastaların %30'u benign, %52.8'i malign sitolojiye sahipti. Hastaların preoperatif İİAB bulguları ile postoperatif PTH düşüşü arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Geçici ve kalıcı hipokalsemi malign hastalarda daha fazla olmasına rağmen preoperatif İİAB bulguları ile hipokalsemi arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tiroidektomi de uygulanan cerrahinin şekli, patolojinin sonucu, ototransplantasyonun yapılıp yapılmadığı, intraoperatif paratiroid dokusunun korunup korunmaması ile oluşacak hipokalsemi ile ilişkisinin ortaya koyulduğu birçok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada bilateral santral boyun diseksiyonu yapılması hipoparatiroidi için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (78, 103). Roh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2001-2004 yılları arasında 155 hastaya tiroidektomi yapılırken 82 hastaya boyun diseksiyonu yapılmıştır. Bilateral santral boyun diseksiyonu ve lateral boyun diseksiyonu yapılan hastalarda PTH seviyelerinde ciddi düşüş gözlenmiştir. Makroskobik olarak preoperatif ya da intraoperatif tespit edilen lenf nodu metastazlarında yapılan terapotik boyun diseksiyonunda da serum kalsiyum, PTH düzeyleri ölçülmesi, paratiroid bezlerin korunması, rutin paratiroid otoimplantasyonu yapılması önerilmiştir (104). Bir diğer çalışmada; 224 multinodüler guatrı, 40 Graves hastalığı, 97 karsinom hastası olmak

üzere 361 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kalıcı hipoparatiroidide cerrahide santral boyun diseksiyonun eklenip eklenmemesi, otoimplantasyon varlığı ve histopatolojinin etkili olduğu düşünülmüştür (3). Beş çalışmayı içeren 1132 hastanın mevcut olduğu bir metaanalizde sadece total tiroidektomi yapılan hastalar ile total tiroidektomi ile birlikte boyun diseksiyonu yapılan hastalar karşılaştırılmış ve tiroidektomiye boyun diseksiyonunu eklendiği hastalarda geçici hipokalseminin istatistiksel olarak arttığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada kalıcı hipokalsemi gelişen 14 hastadan 8'inin boyun diseksiyonu eklenen tiroidektomi hastalarında, 6'sının ise sadece tiroidektomi yapılan hastalarda görüldüğü belirtilerek kalıcı hipokalsemi için boyun diseksiyonu varlığı istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (105). Total tiroidektomi uygulanan 1030 hastanın alındığı başka bir çalışmada %28.2 hastada geçici hipokalsemi gelişirken, %2.6 hastada kalıcı hipokalsemi gelişmiş olup santral boyun diseksiyonu ve lateral boyun diseksiyonu yapılan hastalarda hipokalsemi gelişme durumu istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Ancak lateral boyun diseksiyonunun altıncı bölge boyun diseksiyonu ile birlikte yapıldığı, tiroidektomiye ek olarak sadece lateral boyun diseksiyonunun yapılmadığı belirtilerek bu sebeple belki de sadece lateral boyun diseksiyonunun anatomik olarak hipoparatiroidiye neden olmayacağı savunulmuştur (78). Bizim çalışmamızda hastalara yapılan operasyonlar incelendiğinde 256 hastaya sadece total tiroidektomi (TT) yapılırken diğer 51 hastaya 6. bölge boyun diseksiyonu yapıldı ve 6. bölge boyun diseksiyonu yapılan hastaların 31'ine de lateral boyun diseksiyonu eklendi. Boyun diseksiyonu eklenen hastalarda hipoparatiroidi riskinin anlamlı yüksek olduğu saptandı. Sadece total tiroidektomi yapılmayıp boyun diseksiyonu eklenen hastalarda postoperatif hipoparatiroidi gelişme riskinin daha fazla olması diseksiyon sırasında paratiroid bezlerin kanlanmalarının bozulması veya istenmeden paratiroidektomi yapılma insidansının artmasına bağlanabilir.

Multisentrik bir çalışmada 19.662 hasta incelenmiş olup bu çalışmada retrosternal uzanımın morbiditeyi arttırdığı belirtilmiştir. Yine bu çalışmada retrosternal uzanımı olan hastalarda olmayanlara göre geçici ve kalıcı hipokalsemi gelişme durumunun daha fazla olduğu bildirilmiştir (106). Bir diğer çalışmada total tiroidektomi yapılan 1690 hastanın 142'sinde substernal uzanım mevcutmuş ve substernal uzanım geçici ve kalıcı hipokalsemi ile ilişkilendirilmiştir (107). Multinodüler guatr nedeni ile opere edilen 301 hastanın incelendiği bir başka çalışmada hastaların 29'unda

hipoparatiroidi gelişmiş ve bu durum intratorasik uzanım ile ilişkilendirilmiştir (108). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 36'sında (% 11.7) tek taraflı ve 15'inde (% 4.9) bilateral olmak üzere hastaların 51'inde (%16.6) retrosternal uzanım izlendi. Bizim çalışmamızda retrosternal uzanım varlığı ve tek ya da bilateral olup olmaması ile postoperatif hipoparatiroidi, geçici hipokalsemi veya kalıcı hipokalsemi gelişimi arasında ilişki saptanmadı.

Total tiroidektomi yapılan hastalarda paratiroid otoimplantasyonu ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada; tiroidektomi yapılan 271 hastanın ve yine aynı çalışmada kalıcı hipokalsemi ise sadece ototransplantasyon yapılmayan hastalarda görülmüştür. Ototransplantasyon sonrası postoperatif hipokalsemisi olan hiçbir hastada kalıcı hipoparatiroidizm görülmemiştir (7). Tiroid cerrahisi yapılan 194 hastayı içeren bir çalışmada, rutin ototransplantasyonun postoperatif kalıcı hipoparatiroidiyi tama yakın elimine ettiği savunulmuştur (109). Bir retroanalizde 1482 hastada yapılan ototransplantasyon ile geçici hipokalsemi ilişkilendirilirken kalıcı hipokalsemi ilişkilendirilmemiştir (77). Tiroidektomi yapılan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ototransplantasyon yapılan hastaların normokalsemik gruptaki oranı %3.6 iken hipokalsemik gruptaki oranı %19 bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda ise paratiroid otoimplantasyonu yapılan 34 hastanın 10'unda hipokalsemi gelişmezken, 20 hastada geçici hipokalsemi gelişti. Ototransplantasyon yapılan 4 (%11.8) hasta da ise otoimplantasyona rağmen kalıcı hipokalsemi geliştiği görüldü. Otoimplantasyon uygulanmayan hastalarda geçici ya da kalıcı hipokalsemi gelişme riski %37.7 iken, ototransplantasyon yapılmayan hastalarda ise bu oran %70.6 olarak belirlendi. Otoimplantasyon uygulanan hastalarda postoperatif PTH oranındaki düşüş arasındaki ilişki anlamlı saptandı. Boyun diseksiyonu yapılan hastaların %52.9'unda patolojide paratiroid dokusu izlendi. Ayrıca ototransplantasyon yapılan hastalarda yapılmayanlara göre boyun diseksiyonu oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durumun ototransplantasyon yapılan hastalardaki hipoparatiroidi ile ilişkilendirildi.

Tiroidektomi sonrası gelişebilecek hipoparatiroidi ile intraoperatif paratiroid dokusun korunma durumunun ilişkilendirildiği oldukça çalışma mevcuttur. Pattou ve arkadaşları; subtotal ve total tiroidektomi yapılan 1071 hasta incelemiştir. Erken PTH düzeyinin 12 pg/ml'den az olması, kalsiyumun 8 mg/dl'den düşük olması, fosforun 4 mg/dl'den büyük olması, intraoperatif üçten az paratiroid dokusunun korunması durumunda

(bunlardan biri ve daha fazlasının varlığında) kalıcı hipoparatiroidi riskinin arttığı belirtilmiştir (111). Çok merkezli yapılan bir çalışmada total tiroidektomi ve tamamlayıcı tiroidektomi yapılan 2631 hasta incelenmiş, paratiroid bezlerinin intraoperatif olarak tespit edilip korunduğu hastalarda hipokalsemi gelişme riski paratiroid bezi tanımlanmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca paratiroidlerin tanımlanmasının, daha yüksek geçici hipokalsemi riskine rağmen kalıcı hipokalsemiyi önlemede önemli bir role sahip olduğu savunulmuştur (79). Yapılan bir diğer çalışmada intraoperatif birden fazla paratiroid glandının çıkarılmasının kalıcı hipokalsemi riskini artırdığı belirtilmiştir (96). Literatürde tiroid cerrahisi uygulanan 2108 hastanın 1202'sinin operasyon esnasında tanımlanan paratiroid doku sayısı ile erken hipokalsemi gelişme durumu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada intraoperatif dört adet paratiroid bezinin bulunduğu hastalarda erken hipokalsemi gelişim riski %38.4, üç bezin bulunduğu hastalarda %33.7, iki bezin bulunduğu hastalarda %32.1, bir bezin bulunduğu hastalarda %20.6 olarak belirtilmiş ancak 16 hastanın ameliyat notunda bu durumdan bahsedilmemiştir. Böylelikle ameliyat esnasında vaskülaritesi bozulan paratiroid dokusu sayısı arttıkça erken hipokalsemi gelişebileceği bildirilmiş ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (80). Bir diğer çalışmada paratiroid dokularının intraoperatif bulunup korunduğu hastalar arasında hipokalsemi gelişme riskinin intraoperatif paratiroid dokusu tanımlanmayan hastalara göre daha fazla olduğu belirlenmiş, ancak kalıcı hipoparatiroidizm insidansının düşük olduğu belirtilmiştir (78). Bir retroanalizde 1482 hastada kalıcı hipokalsemi gelişiminin istenmeden yapılan paratiroidektomi ile ilişkili olduğu söylenmiştir (77). Çalışmamızda intraoperatif korunan paratiroid doku sayısı ortalama 3.86 idi. I. Grup'ta intraoperatif korunan paratiroid doku sayısı ortalama 3.92 ± 0.26 , II. Grup'ta ise ortalama 3.73 ± 0.51 idi. İntraoperatif korunan paratiroid dokusu ile postoperatif PTH düşüşü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların intraoperatif korunan paratiroid dokusu sayılarının, hipokalsemisi kalıcı olan hastalardaki oranının, hipokalsemisi olmayan ve hipokalsemisi geçici olan hastaların oranlarından düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Hastalarda intraoperatif korunan paratiroid dokusu postoperatif hipoparatiroidi ve postoperatif hipokalsemi riskini azaltmaktadır. Çalışmalarda postoperatif gelişebilecek hipoparatiroidi ve hipokalsemiyi önlemek adına intraoperatif paratiroid dokusunun korunması gerektiği vurgulanmaktadır. Ototransplantasyonu ise boyun diseksiyonlarda rutin öneren çalışmalar olduğu gibi ototransplantasyon başarısını

farklı oranlarda değerlendiren çalışmalar da mevcuttur (104, 109). Bizde intraoperatif mümkün olduğunca paratiroid dokularının ve bu dokuların kanlanmalarının etkilenmemesi konusunda titiz davranılmasını öneriyoruz. Ancak ototransplantasyonu rutin olarak önermiyoruz. İntraoperatif paratiroid dokusunun zarar gördüğü düşünülüyorsa intraoperatif frozen ile doğruladıktan sonra ototransplantasyonu öneriyoruz. Tiroid glandı çıkarıldığında paratiroid dokusu olup olmaması açısından dikkatlice muayene edilmelidir. Paratiroid dokusunun çıkarıldığının görülmesinin ardından yapılan ekim hipoparatiroidi riskini düşürecektir.

Postoperatif patolojik incelemede ise 236 hastada patolojide paratiroid dokusu izlenmezken, 71 hastada patolojide paratiroid dokusu izlendi. Patolojide paratiroid dokusu varlığı olan hastalarda geçici ve kalıcı hipokalsemi varlığı yüksek bulundu. Benzer şekilde postoperatif PTH düşüşü ile de istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Patoloji de tek bir paratiroid dokusu bulunanlarda kalıcı hipokalsemi oranı %6.3 iken birden fazla paratiroid bezi çıkarılan hastalarda kalıcı hipokalsemi gelişme oranı %37.5 olarak tespit edildi. Boyun diseksiyonu yapılan hastaların %52.9 unda patolojide paratiroid dokusu izlenmiştir bu durum boyun diseksiyonu yapılan hastalarda yapılmayanlara göre paratiroid dokusunun etkilenme ihtimalini artacağını göstermektedir. Tiroidektomi yapılan hastalarda yapılan nodal diseksiyon ve malign patolojinin hipokalsemi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (79). Çok değişkenli bir çalışmada 5846 hastaya total tiroidektomi yapılmış ve tiroid kanseri nedeni ile opere edilenlerde geçici ve kalıcı hipokalsemi gelişiminin daha fazla olduğu belirlenmiştir (92). Yapılan bir çalışmada ilerlemiş tiroid kanseri, Graves hastalığı ve diğer hipertiroidi yapan nedenler sebebi ile opere edilen hastalar benign, ötroid hastalığı veya küçük tiroid kanseri olan hastalar ile karşılaştırıldığında hipokalsemi gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir (96). Bir başka çalışmada total tiroidektomi yapılan 1039 hastanın 909 (%88.3)' u malign patoloji nedeni ile opere edilmiş ve bu çalışmada hipokalsemi gelişimi malignite ile ilişkilendirilmiştir (78). Retrospektif yapılan bir çalışmada hastaların nihai patoloji ile hipokalsemi gelişimi karşılaştırılmıştır. Hastaların %40.5'u malign, %36.7'si benign olarak belirlenmiş ve aralarında hipokalsemi ile istatistiksel fark görülmemiştir (80). Yapılan bir başka çalışmada patolojik bulgularının düşük kalsiyum seviyesi ve hipokalsemi semptomları ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (100). Bizim çalışmamızda hastaların nihai patoloji sonuçlarında 182 (%59.3) hastanın sonucu

benign iken, 125 (%40.7) hastanın sonucu malign idi. Hastaların benign ve malign bulguları ile postoperatif hipoparatiroidi gelişimi ve hipokalsemi bulguları arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmadı. Malign patoloji nedeni ile 51 hastaya tiroidektomiye ek olarak boyun diseksiyonu yapıldı. Boyun diseksiyonu eklenen hastaların hipoparatiroidi riskinin yüksek olduğu tespit edildi. Benign patoloji ile metastatik olmayan malign patolojiye aynı cerrahi prosedür uygulanmakta ve bu durumda hipoparatiroidi açısından aralarında anlamlı fark olmamasını açıklamaktadır. Malign olanların sadece 51'ine boyun diseksiyonu yapıldığı için benign ve malign patolojiler arasında anlamlı sonuç çıkmamış olabileceğini düşündük. Patolojide metastatik lap sayısı yüksek olanlarda postoperatif PTH oranındaki düşüş arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Metastatik lenf nodu sayısına bakıldığında, parathormonu 15' den fazla düşen hastalarda metastatik lap sayısı için eşik değer 8 bulundu. Masif metastazda daha geniş boyun diseksiyonu yapıldığı ve daha fazla paratiroid bez kanlanması bozulduğu için bu durum beklenen bir sonuçtur.

Yapılan birçok çalışmada postoperatif PTH düzeyi, PTH düşüş oranı ve postoperatif kalsiyum düşüş düzeyine bakılarak gelişebilecek hipokalseminin öngörülebileceği bildirilmiştir. Ancak postoperatif PTH düzeyine ne zaman ve ne sıklıkla bakılacağı net değildir. Bununla birlikte postoperatif PTH için hipoparatiroidiyi belirlemede hangi kritik alt değer referans alınacağı konusunda da fikir birliği bulunmamaktadır. Bunun için çoğu çalışmada postoperatif PTH değeri ile birlikte postoperatif PTH düşüş oranı birlikte değerlendirilirken postoperatif kalsiyum düşüş düzeyine de bakılmıştır. Yapılan bir çalışmada total tiroidektomi yapılan hastalarda postoperatif 1. saat içinde PTH düzeyine bakılmıştır. Parathormon düzeyi 14 pg/ml'den düşük olanlarda hipoparatiroidi gelişeceği tespit edilmiştir ancak sadece bir PTH ölçümü değil PTH ölçümü ile birlikte postoperatif düşen kalsiyum düzeylerinin (6. ve 18. saat) takibinin daha özgül olacağı bildirilmiştir (112). Tiroidektomili olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada postoperatif altıncı, onikinci ve yirminci saatlerde ve daha sonra günde iki kere olmak üzere kalsiyum seviyelerine bakılmış. Benzer şekilde birinci, altıncı, onikinci, yirminci saatlerde daha sonra da günde iki kez olmak üzere PTH düzeyi ölçülmüş. Tiroidektomiden 6 saat sonra PTH ve düzeltilmiş kalsiyum seviyelerinin eşzamanlı değerlendirilmesinin, serum kalsiyum trendinin hipoparatiroidi ve hipokalsemi riskini doğru bir şekilde tahmin edebileceği bildirilmiştir (113). Bizim

yaptığımız çalışmada 112 hastada geçici, 15 hastada kalıcı hipokalsemi geliştiği görüldü. I. Grup'ta yer alan hastalar, alt gruplar halinde kalsiyum düşme eğilimi açısından incelendi. Ardışık kalsiyum ölçümlerde II. Grup değerlendirilmemişti çünkü bu gruptaki hastalara aynı gün replasman tedavisi başlanmıştı. I. Grup'a bakıldığında ardışık kalsiyum ölçümlerinin hipoparatiroidi gelişimi belirleme açısından anlamı bulunmamıştır. Ancak I. Grup'ta bulunan ve sonradan kalsiyum ve D vitamini başlanan gruptaki 10 hastanın 9'unda ardışık iki ölçümde kalsiyumda düşüş izlendi.

Total tiroidektomi uygulanmış 111 hastanın incelendiği bir çalışmada postoperatif 20. dakika da PTH alınmış ve en iyi kesim noktasının 4.28 pmol/l olduğu belirtilmiştir (114). Bir diğer çalışmada; tiroid cerrahisi geçiren 74 hasta postoperatif hipoparatiroidideki intraoperatif ölçülen PTH ve postoperatif D vitamini ihtiyacı açısından incelenmiş. Cilt kapanırken alınan parathormon düzeyini <10 pg/ml olması hipoparatiroidi ve postoperatif D vitamini tedavisi ihtiyacı açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir (115). Yunes Filho ve arkadaşlarının yaptığı 101 hastanın dahil edildiği çalışmada, tiroidektomi sonrası 62 hastaya postoperatif 4. saat, 12 hastaya postoperatif 2-3. saat ve kalan hastalara da postoperatif 2. saat de olmak üzere PTH bakılmış. Tüm hastalara postoperatif 1. günün sabahında (ortalama postoperatif 16-22. saat) PTH bakılmış. Sonuç olarak postoperatif 4. saat ve postoperatif 1. günün sabahında bakılan PTH'nın daha anlamlı olduğu düşünülmüştür. Postoperatif 4. saat de PTH>19.5 pg/ml ve postoperatif 1. günün sabahında ölçülen PTH>14.35pg/ml ise kalsiyum replasmanı ve/veya D vitamini verilmeden taburcu edilebileceği belirtilmiştir (116). Total tiroidektomi yapılan 62 hastanın incelendiği bir çalışmada 16 hastada operasyonu takip eden 72 saat içinde hipokalsemi gelişmiş. Tüm hipokalsemi gelişen hastaların postoperatif 1. saatte bakılan PTH düzeyi ≤ 16 pg/ml izlenmiş ancak 29 hastanın PTH düzeyi ≤ 16 pg/ml iken 29 hastanın 13'ü normokalsemikmiş. Parathormon düzeyi ≤ 16 pg/ml olan hastalara postoperatif kalsiyum ve D vitamini başlanarak hipokalseminin önlenilebileceği ve hastanede kalış süresinin kısılacağı belirtilmiştir (117). Bu çalışmaların aksine postoperatif kalsiyum ve parathormonun 24. saat ve 7. günde ki değerlerine bakılıp bunun sonucunda PTH'nın hipokalsemiyi öngörmede anlamsız olduğunu belirten çalışmada mevcuttur (118). Yapılan bir diğer çalışmada total tiroidektomi yapılan 100 hasta prospektif incelenmiş. Preoperatif ve postoperatif 4. ve 23. saatteki PTH oranları ile ilk 48 saatteki kalsiyum düzeylerine bakılmış. Dördüncü

saatteki PTH düzeyi ile 23. saatteki PTH düzeyi arasında anlamlı fark izlenmiş, PTH düzeyi < 3ng/ml, 3-10ng/ml arası, 10-20ng/ml olmak üzere üç farklı kesim noktası tespit edilmiş. Parathormon düzeyi için en sensitif değerin 3ng/ml, en spesifik değerin ise 20ng/ml olduğu belirtilmiştir. Parathormonun <3 ng/ml olduğunda yüksek spesifik olarak gelişebilecek hipokalsemiyi göstereceği, >20ng/ml olduğunda ise yüksek sensitivite ile hipokalsemi gelişimini ekarte edeceği bildirilmiştir. En sensitif değerin 20 ng/ml olmasına rağmen kendi kliniklerinde PTH >10 olan hastaların ise güvenle erken taburcu edildiğinden bahsedilmiştir (119). Bir çalışmada PTH düşüş oranına göre rutin olarak replasman tedavisi tavsiye edilmekte, belli durumlarda da 6-8 saat ara ile kalsiyum ölçümü ve hipokalsemik semptomların takibi önerilmektedir (120). Yapılan bazı çalışmalarda da her total tiroidektomi sonrası rutin olarak kalsiyum ve D vitamini replasmanı gerekliliği savunan çalışmalar olsa da total tiroidektomi sonrası her hastaya profilaktik yapılan replasman tedavisinin %50'den fazlası gereksiz tedavi olup aynı zamanda sağlık giderlerini arttırdığı bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada; 361 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Parathormon seviyesi 10 pg/ml den küçük olan hastalara rutin kalsiyum ve D vitamini başlanmış. PTH 10-15pg/ml arasında iken 2. gün tekrar kalsiyum, parathormon görülmüş ve semptomatik hastalara tedavi başlanmış, PTH 15 pg/ml'nin üzerinde ise rutin tedavi verilmemiştir (3). Sands ve arkadaşları tiroidektomi olan hastaların preoperatif ve postoperatif 1.saat PTH oranı karşılaştırmıştır ve 1. saat PTH'da % 70' den fazla düşüş ve PTH<15ng/l olması hipokalsemi gelişiminde risk faktörü olarak belirlenmiş ve hastalara replasman tedavisi başlanmıştır (121). Pieter Noordzij ve arkadaşları tarafından dokuz çalışmadan metaanaliz yapılmış ve total tiroidektomi yapılan hastalarda tiroid bezi çıkarıldıktan sonra 0 ile 10 dakika arası, bir ve ikinci saatler arası ve 6. saatte PTH çalışılmış. PTH düzeyi normokalsemik olanlara göre hipokalsemik olanlarda daha düşük görülmüş. Bir ile altı saat arasında ölçülen PTH değerinde preoperatif değere göre %65 düşmenin postoperatif hipokalsemiyi öngörmekte %96.4 sensitivite, %91.4 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (8).Bizde çalışmamızda Pieter Noordzij ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı referans alarak postoperatif PTH düzeyini altıncı saatte değil birinci saatte çalıştık. Birinci saatte çalışılan PTH düzeyi PTH'nın yarılama ömründen dolayı altıncı saatteki PTH düzeyine göre daha az düşüş gösterecektir. Bu nedenle daha az miktarda düşmenin olduğu 1.saatte bakılması tercih edilerek hipoparatiroidilerin daha yüksek oranda yakalayacağı düşünülmüştür. Ayrıca postoperatif 1. saatte PTH düzeyine bakmak mesai

dışında PTH bakılmayan merkezler için ve ameliyat günü en kısa sürede gelişebilecek hipoparatiroidi riskinin en erken dönemde belirlenerek risk taşıyan hastalara oral alımının açılır açılmaz replasman tedavisinin başlanması için elzemdir.

Çalışmamızda 97 hastanın postoperatif PTH düzeyi ≤ 15 veya postoperatif PTH düzeyi preoperatif PTH değerine göre %65 ve üzerinde düşüş gösterirken geride kalan 210 hastanın ise PTH düzeyi > 15 ve postoperatif PTH düzeyi preoperatif PTH değerine göre %65'in altında düşüş gösteriyordu veya preoperatif PTH düzeyine göre postoperatif PTH düzeyi artmıştı. PTH düşüş olan (II. Grup) tüm hastalara postoperatif oral kalsiyum ve D vitamini başlandı. Bu hastaların tamamına oral replasman tedavisi verilmesine rağmen %39,2'sinde iv kalsiyum ihtiyacı oldu ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı. Erken oral replasmana rağmen %39,2 oranında iv kalsiyum replasmanına ihtiyaç duyulması aslında parathormon seviyesinde düşüş olan grupta gerçekten hipoparatiroidi gelişeceğine dair önemli bir veridir. Bu durum belirtilen oranda PTH düşüşü olan hastalara oral replasman tedavisinin postoperatif aynı gün başlanması gerektiliğinin de desteklemektedir. Oral replasman tedavisinin operasyon günü riskli olan hastalara başlanması olası hipokalsemi gelişimini, buna bağlı komplikasyon gelişimini, hastaya yapılacak invaziv işlem girişimleri azaltacağı gibi cerrahın endişesini azaltarak hasta takibini kolaylaştıracaktır. Hem hasta konforu hem de cerrahın konforu artmış olacaktır. Ayrıca hastalar daha erken taburcu edilebilecektir. Oral replasman tedavisinin rutin olarak tüm hastalara başlanması maliyet etkin değildir bu durumda belli bir PTH düzeyi ya da belli bir PTH düşüş oranı tespit edilerek ona göre olası hipokalsemi gelişimini öngörmek daha akılcı olacaktır. Fakat postoperatif PTH düzeyine ne zaman ve ne sıklıkla bakılacağı net değildir. Bu nedenle tarafımızca total tiroidektomi yapılan tüm hastalarda tek bir ölçüm olmak üzere postoperatif 1.saatteki PTH düzeyi belirlendi. Bu değeri preoperatif değer ile karşılaştırarak %65 veya daha düşüş olan hastaları ve postoperatif ≤ 15 olan hastalar belirlendi. Bu özellikleri gösteren hastalara vakit kaybetmeden oral alımlarının başlaması ile replasman tedavisine başlandı. Bu çalışmada hastaların %96,75'inde hipoparatiroidi belirlenmiştir. Hipoparatiroidi riskini %3.25 hastada yakalayamamızın sebebi ise operasyon esnasında sağıma bağlı parathormon düzeyinde artış olmasının PTH düşme oranını azaltmış olabileceğidir. Bunun önüne geçmek için tiroidektomi yapılır yapılmaz veya postoperatif ardışık birkaç ölçümle PTH

bakılarak karar verilmesi şeklinde bir yaklaşım olabilir. Ancak bu durum hem maliyeti, hem invaziv işlem sayısını hem de hipoparatiroidi tanı süresini artırabilir.



6. SONUÇLAR

- 1- Postoperatif hipoparatiroidi durumu yaş, BMI, preoperatif D vitamini düzeyi, preoperatif sitoloji sonuçları, preoperatif kalsiyum değeri, retrosternal uzanım varlığı ve nihai patoloji sonucunun benign ya da malign olması ile ilişkili bulunmamıştır.
- 2- Kadın hastalarda daha fazla hipoparatiroidi geliştiği tespit edilmiştir.
- 3- Hipoparatiroidi gelişen hastalarda preoperatif TSH düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir.
- 4- Patolojide paratiroid dokusunun bulunma durumunun hipoparatiroidi gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiştir.
- 5- Otoimplantasyon yapılan hastalarda hipoparatiroidi gelişme riski daha fazla bulunmuştur.
- 7- İntraoperatif korunan paratiroid bez sayısı arttıkça hipoparatiroidi gelişme riskinin azaldığı tespit edilmiştir.
- 8- Patolojide artmış metastatik lenfadenopati sayısı hipoparatiroidi ile ilişkilendirilmiştir.
- 9- Total tiroidektomiye ek olarak boyun diseksiyonu yapılan hastalarda hipoparatiroidi gelişme riskinin arttığı tespit edilmiştir.
- 10- Hipoparatiroidi gelişimi açısından ardışık kalsiyum ölçümlerinde kalsiyum düşüş trendinin belirleyici olmadığı tespit edilmiştir.

- 11- Son olarak; postoperatif 1. saatte tek bir PTH düzeyi ölçüldüğünde PTH düzeyinin ≤ 15 olması veya postoperatif PTH düzeyinin preoperatif değerine göre % 65'den fazla düşmüş olması postoperatif birkaç saat içinde hipoparatiroidiyi belirlemede etkili ve maliyet etkin bulunmuştur.



KAYNAKLAR

1. Karamanakos SN, Markou KB, Panagopoulos K, et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones*. 2010;9:318-25.
2. Miccoli P, Terris DJ, Minuto MN, Seybt MW. *Thyroid surgery: preventing and managing complications*: John Wiley & Sons; 2012.
3. Manzini G, Malhofer F, Weber T. Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery? *Langenbeck's archives of surgery*. 2019;1-7.
4. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *The laryngoscope*. 2006;116:906-10.
5. Reber PM, Heath III H. Hypocalcemic emergencies. *Medical Clinics of North America*. 1995;79:93-106.
6. Debry C, Schmitt E, Senechal G, Silisté C, Quevauvilliers J, Renou G, editors. *Analysis of complications of thyroid surgery: recurrent paralysis et hypoparathyroidism. On a series of 588 cases. Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale: bulletin de la Societe d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris*; 1995.
7. Lo C-y, Lam K-y. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery*. 1998;124:1081-7.
8. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;205:748-54.
9. Randolph GW. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands: expert consult premium edition-enhanced online features and print*: Elsevier Health Sciences; 2012.
10. Norton JA. *History of endocrine surgery*. *Surgery*: Springer; 2001. p. 849-55.

11. Hansen JT. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy 2nd ed New York (NY): Lippincott-Raven Publishers. 1997:15-27.
12. Braverman LE, Utiger R. 7. The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text, 7: 902-915. Lippincott Raven Philadelphia; 1996.
13. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technique. CHIRURG. 2000;71:954-71.
14. Klinck G. Structure of the thyroid. The Thyroid: Williams & Wilkins Baltimore; 1964. p. 1-32.
15. Gibson W, Peng T-C, Croker B. Age-associated C-cell hyperplasia in the human thyroid. The American journal of pathology. 1982;106:388.
16. Komorowski RA, Hanson GA. Occult thyroid pathology in the young adult: an autopsy study of 138 patients without clinical thyroid disease. Human pathology. 1988;19:689-96.
17. Callender D, Sherman S, Gagel R, Burgess M, Goepfert H. Cancer of the thyroid. Cancer of the head and neck. 1996;422.
18. Henry J-F. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Textbook of endocrine surgery: Elsevier; 2005. p. 9-15.
19. Drake R, Vogl AW, Mitchell AW. Gray's Anatomy for Students E-Book: Elsevier Health Sciences; 2009.
20. Studley J, Lynn J. Surgical anatomy of the thyroid gland and the technique of thyroidectomy. Surgical endocrinology: Elsevier; 1993. p. 231-9.
21. Hollinshead WH. Anatomy for surgeons: volume 1—the head and neck. LWW; 1968.
22. Simental Jr AA, Myers EN. Thyroidectomy: Technique and applications. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2003;14:63-73.
23. Livolsi V. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. Surgical Pathology of the Thyroid Philadelphia: WB Saunders. 1990.
24. Sheahan P, Murphy MS. Thyroid tubercle of Zuckerkandl: importance in thyroid surgery. The Laryngoscope. 2011;121:2335-7.
25. Güney E, Çağlı S, Yüce İ. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları 2008.

26. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences; 2010.
27. İşgör A. a, Anatomi, Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi 1. Baskı Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul. 2000.
28. Fizyolojisi İAT. İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000;1:69-122.
29. Guyton A, Hall J. Textbook of medical physiology, Çeviri: Çavuşoğlu H. Tıbbi fizyoloji İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2001:432-92.
30. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. Surgery. 2002;131:515-20.
31. Mihai R, Farndon J. Parathyroid disease and calcium metabolism. British journal of anaesthesia. 2000;85:29-43.
32. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. Cmaj. 2000;163:184-7.
33. Benabel J. Disorders of calcium metabolism. Maxwell and Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 1994:1009-45.
34. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences; 2020.
35. İ.Sayek. 2004:82-3.
36. Khan M, Waguespack S, Hu M. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. Endocrine Practice. 2011;17:18-25.
37. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. Vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. Türk klinik biyokimya dergisi. 2008;6:23-31.
38. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. Cmaj. 2005;172:769-70.
39. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. The American journal of clinical nutrition. 2004;80:1678S-88S.
40. Güney E, Çağlı S, Yüce İ. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları2008. 179 p.
41. Güney E, Çağlı S, Yüce İ. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları2008. 13 p.
42. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzman FA, Werber J. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. Cancer. 1979;43:810-20.

43. McHenry C, Smith M, Lawrence A, Jarosz H, Paloyan E. Nodular thyroid disease in children and adolescents: a high incidence of carcinoma. *The American surgeon*. 1988;54:444.
44. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The American journal of medicine*. 1992;93:363-9.
45. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson J, Sheppard M, Franklyn J. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 1999;9:1105-9.
46. Singer PA. Thyroiditis: acute, subacute, and chronic. *Medical Clinics of North America*. 1991;75:61-77.
47. Schneider AB. Radiation-induced thyroid tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1990;19:495-508.
48. Davies C. Surgery of thyroid cancer. *Surgical endocrinology*: Elsevier; 1993. p. 240-57.
49. SCHNEIDER AB, BEKERMAN C, FAVUS M, et al. Continuing occurrence of thyroid nodules after head and neck irradiation: relation to plasma thyroglobulin concentration. *Annals of internal medicine*. 1981;94:176-80.
50. Güney E, Çağlı S, Yüce İ. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. 11-40 p.
51. Güney E, Çağlı S, Yüce İ. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları 2008. 188 p.
52. Arora N, Dhar P, Fahey III TJ. Seminars: local and regional anesthesia for thyroid surgery. *Journal of surgical oncology*. 2006;94:708-13.
53. Spanknebel K, Chabot JA, DiGiorgi M, et al. Thyroidectomy using local anesthesia: a report of 1,025 cases over 16 years. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;201:375-85.
54. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World journal of surgery*. 2000;24:891-7.
55. Kahky MP, Weber RS. Complications of surgery of the thyroid and parathyroid glands. *The Surgical clinics of North America*. 1993;73:307-21.

56. Crumley R. Repair of the recurrent laryngeal nerve. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1990;23:553-63.
57. Hisham A, Aina E. Zuckerkandl's tubercle of the thyroid gland in association with pressure symptoms: a coincidence or consequence? *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 2000;70:251-3.
58. Jonas J, Bähr R. Neuromonitoring of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroid surgery. *The American journal of surgery*. 2000;179:234-6.
59. Maeda S, MINAMI S, KUROKI T, HAYASHIDA N, FURUI J, KANEMATSU T. Video-assisted neck surgery for thyroid and parathyroid diseases. *Nihon Gekakei Rengo Gakkaishi (Journal of Japanese College of Surgeons)*. 2002;27:12-5.
60. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, et al. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2000;10:1-4.
61. Miccoli P, Berti P, Bendinelli C, Conte M, Fasolini F, Martino E. Minimally invasive video-assisted surgery of the thyroid: a preliminary report. *Langenbeck's archives of surgery*. 2000;385:261-4.
62. Shimizu K, Akira S, Jasmi AY, et al. Video-assisted neck surgery: endoscopic resection of thyroid tumors with a very minimal neck wound. *Journal of the American College of Surgeons*. 1999;188:697-703.
63. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and parathyroid. *Principles of surgery* Edited by Schwartz SI, Newyork, Mc Graw Hill. 1999:1661-715.
64. Filho JG, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2005;132:490-4.
65. Güney E, Çağlı S, Yüce İ. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları2008. 247 p.
66. Güney E, Çağlı S, Yüce İ. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları2008. 265 p.
67. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101:2300-12.

68. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2002;128:389-92.
69. Uludağ M. Tiroid ve paratiroid cerrahisi sonrası hipokalsemi ve tedavisi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*. 2014;48:161-75.
70. Burnett H, Mabry C, Westbrook K. Hypocalcemia after thyroidectomy: mechanisms and management. *Southern Medical Journal*. 1977;70:1045-8.
71. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2011;17:18-25.
72. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2003;36:189.
73. Netterville J, Aly A, Ossoff R. Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1990;23:529-52.
74. Milone A, Carditello A, Stilo F, Paparo D, Paparo T. Hypoparathyroid risk after total thyroidectomy. *Chirurgia italiana*. 2004;56:617-20.
75. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2008;393:667-73.
76. Bove A, Bongarzone G, Dragani G, Serafini F. Should female patients undergoing parathyroid-sparing total thyroidectomy receive routine prophylaxis for transient hypocalcemia? *The American Surgeon*. 2004;70:533.
77. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian S. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *British Journal of Surgery*. 2014;101:307-20.
78. Cho JN, Park WS, Min SY. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *International Journal of Surgery*. 2016;34:47-52.
79. Puziello A, Rosato L, Innaro N, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine*. 2014;47:537-42.
80. Del Rio P, Rossini M, Montana CM, et al. Postoperative hypocalcemia: analysis of factors influencing early hypocalcemia development following thyroid surgery. *BMC surgery*. 2019;18:1-8.

81. Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *American journal of otolaryngology*. 2004;25:225-30.
82. Sands NB, Payne RJ, Côté V, Hier MP, Black MJ, Tamilia M. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2011;145:561-4.
83. Hallgrimsson P, Nordenström E, Bergenfelz A, Almquist M. Hypocalcaemia after total thyroidectomy for Graves' disease and for benign atoxic multinodular goitre. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397:1133-7.
84. Baldassarre RL, Chang DC, Brumund KT, Bouvet M. Predictors of hypocalcemia after thyroidectomy: results from the nationwide inpatient sample. *ISRN surgery*. 2012;2012.
85. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, et al. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *The American journal of surgery*. 2009;197:439-46.
86. Tolone S, Roberto R, del Genio G, et al. The impact of age and oral calcium and vitamin D supplements on postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. A prospective study. *BMC surgery*. 2013;13:S11.
87. Manzini G, Malhofer F, Weber T. Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery? *Langenbeck's archives of surgery*. 2019;404:55-61.
88. Finel J, Mucci S, Branger F, et al. Thyroidectomy in patients with a high BMI: a safe surgery. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:99-105.
89. Milone M, Musella M, Conzo G, et al. Thyroidectomy in high body mass index patients: a single center experience. *International Journal of Surgery*. 2016;28:S38-S41.
90. Blanchard C, Bannani S, Pattou F, et al. Impact of body mass index on post-thyroidectomy morbidity. *Head & neck*. 2019;41:2952-9.
91. Welch KC, McHenry CR. Total thyroidectomy: is morbidity higher for Graves' disease than nontoxic goiter? *Journal of Surgical Research*. 2011;170:96-9.
92. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral

- thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 2003;133:180-5.
93. See A, Soo K. Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *British Journal of Surgery*. 1997;84:95-7.
 94. Lo CY, Lam KY. Routine parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Surgery*. 2001;129:318-23.
 95. Snyder S, Govednik C, Lairmore T, Jiang D-S, Song J. Total thyroidectomy as primary definitive treatment for Graves' hyperthyroidism. *The American surgeon*. 2013;79:1283-8.
 96. Wingert DJ, Friesen SR, Iliopoulos JI, Pierce GE, Thomas JH, Hermreck AS. Post-thyroidectomy hypocalcemia: incidence and risk factors. *The American Journal of Surgery*. 1986;152:606-10.
 97. Erbil Y, Bozbora A, Özbey N, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin d3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Archives of Surgery*. 2007;142:1182-7.
 98. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World journal of surgery*. 2011;35:324-30.
 99. Al-Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A, Mosli HH, Alwasiah RO, Badawood LM. Severe vitamin D deficiency: a significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2015;152:424-31.
 100. Salinger EM, Moore JT. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone. *The American Journal of Surgery*. 2013;206:876-82.
 101. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *The American journal of surgery*. 2012;204:888-94.
 102. Spiro A, Buttriss J. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition bulletin*. 2014;39:322-50.

103. Xue S-H, Li Z-Y, Wu W-Z. Risk factors and prediction of postoperative hypoparathyroidism among patients with papillary thyroid carcinoma. *Translational Cancer Research*. 2019.
104. Roh J-L, Park J-Y, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Annals of surgery*. 2007;245:604.
105. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *The Laryngoscope*. 2009;119:1135-9.
106. Testini M, Gurrado A, Avenia N, et al. Does mediastinal extension of the goiter increase morbidity of total thyroidectomy? A multicenter study of 19,662 patients. *Annals of surgical oncology*. 2011;18:2251-9.
107. Bove A, Di Renzo RM, D'Urbano G, et al. Preoperative risk factors in total thyroidectomy of substernal goiter. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016;12:1805.
108. Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Annals of surgery*. 2004;240:18.
109. Olson Jr JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells Jr SA. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Annals of surgery*. 1996;223:472.
110. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;195:456-61.
111. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World journal of surgery*. 1998;22:718-24.
112. Graff AT, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *ENT: Ear, Nose & Throat Journal*. 2010;89.
113. Lam A, Kerr PD. Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *The Laryngoscope*. 2003;113:2196-200.

114. Mattoo S, Agarwal A, Mayilvaganan S, et al. Role of postoperative intact serum PTH as an early predictor of severe post-thyroidectomy hypocalcemia: a prospective study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;1-10.
115. Quiros RM, Pesce CE, Wilhelm SM, Djuricin G, Prinz RA. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *The American journal of surgery*. 2005;189:306-9.
116. Yunes Filho EB, Machry RV, Mesquita R, Scheffel RS, Maia AL. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study. *Endocrine*. 2018;61:224-31.
117. Bozec A, Guevara N, Bailleux S, Castillo L, Santini J. Early PTH assay after total thyroidectomy: predictive factor for post operative hypocalcemia? *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*. 2006;127:141.
118. Del Rio P, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M. The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;132:584-6.
119. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ journal of surgery*. 2007;77:667-70.
120. Noureldine SI, Genther DJ, Lopez M, Agrawal N, Tufano RP. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: an analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2014;140:1006-13.
121. Sands N, Young J, MacNamara E, et al. Preoperative parathyroid hormone levels as a predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2011;144:518-21.