

T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**TİROİD CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
AMELİYAT SONRASI ERKEN DÖNEM ÖLÇÜLEN
PARATHORMON SEVİYESİNİN KALICI
HİPOPARATİROİDİZM TANISINDA ÖNGÖRÜ DEĞERİNİN
SAPTANMASI VE HİPOPARATİROİDİ GELİŞİMİNİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr Süleyman Deniz KAHRAMAN

**Gülhane Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA

2017

T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**TİROİD CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
AMELİYAT SONRASI ERKEN DÖNEM ÖLÇÜLEN
PARATHORMON SEVİYESİNİN KALICI
HİPOPARATİROİDİZM TANISINDA ÖNGÖRÜ DEĞERİNİN
SAPTANMASI VE HİPOPARATİROİDİ GELİŞİMİNİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr Süleyman Deniz KAHRAMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi AD. için öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Zafer KILBAŞ

ANKARA

2017

ONAY SAYFASI



TEŞEKKÜRLER

Bu tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın. öngördüğü tıpta uzmanlık tezi olarak verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Mensubu olmaktan gurur duyduğum Gülhane Tıp Fakültesi'nin Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Orhan KOZAK'a bu çalışmamda fikirleri, önerileri ve eleştirileriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Zafer KILBAŞ'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Cerrahi eğitimimde ve yetişmemde büyük emekleri geçen değerli hocalarım; Prof. Dr. Abdurrahman ŞİMŞEK'e, Prof. Dr. Nazif ZEYBEK'e, Doç. Dr. İ.Hakkı ÖZERHAN'a, Doç. Dr. M. Tahir ÖZER'e, Doç. Dr. M.Fatih CAN'a, Doç. Dr. A. Kağan COŞKUN'a, Doç. Dr. Hüseyin SİNAN'a, Doç. Dr. Ramazan YILDIZ'a, Yrd. Doç. Dr. Aytekin ÜNLÜ'ye, Yrd. Doç. Dr. Oğuz HANÇERLİOĞULLARI'na, Yrd. Doç. Dr. Rahman ŞENOCAK'a, kliniğimiz çalışan uzman doktorlardan Op.Dr. Emin LAPSEKİLİ'ye, Op.Dr. Şahin KAYMAK'a ve Op.Dr. Ümit ALAKUŞ'a, cerrahinin tüm zorluklarını beraber paylaştığım uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, şu anda emekli olan Prof. Dr. Sezai DEMİRBAŞ'a, Prof. Dr. Gökhan YAĞCI'ya, Prof. Dr. Semih GÖRGÜLÜ'ye, Prof. Dr. Taner YİĞİT'e, Doç. Dr. M.Öner MENTEŞ'e, Doç. Dr. Erkan ÖZTÜRK'e meslek hayatıma olan katkıları ve yardımları için teşekkür ediyor ve saygılarımı sunuyorum.

Hayatım boyunca bana desteğini esirgemeyen ve bu günlere gelmemde büyük katkıları olan babam Yılmaz KAHRAMAN'a, annem Naciye KESKİN KAHRAMAN ve ablam Ayşe Derya KAHRAMAN'a ayrı ayrı teşekkür ediyorum. Hayatıma girdiği andan itibaren her türlü zorluklara birlikte göğüs gerdiğim, uzmanlık eğitimim boyunca yaşadığım her zor anda yanımda olan ve tez çalışmam aşamasında da yardımlarını hiç esirgemeyen biricik hayat arkadaşım, eşim Burcu BAYRAK KAHRAMAN'a teşekkür ediyorum.

Dr Süleyman Deniz KAHRAMAN

ÖZET

Tiroid cerrahisi uygulanan hastalarda, ameliyat sonrası erken dönem ölçülen parathormon seviyesinin kalıcı hipoparatiroidizm tanısında öngörü değerinin saptanması ve hipoparatiroidi gelişimini etkileyen faktörlerin incelenmesi,

Bu araştırmanın amacı ameliyat sonrası erken dönemde ölçülen PTH seviyesinin kalıcı hipoparatiroidizm tanısı açısından öngörü değerinin olup olmadığının ve hipoparatiroidi gelişimini etkileyen faktörlerin incelenmesidir.

Araştırmanın evrenini Ocak 2011-Haziran 2016 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi servisinde total tiroidektomi ameliyatı uygulanan 904 hasta, örneklemini ise ameliyat sonrası ilk 24 saatte hipoparatiroidi gözlenen 200 hasta oluşturmuş ve bu örneklem grubunun verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Araştırma kapsamına alınan kalıcı ve geçici hipoparatiroidizm gözlenen hastaların %15'inde, tüm tiroidektomili hastaların ise %3'ünde kalıcı hipoparatiroidi geliştiği saptanmıştır. Ameliyat sonrası erken dönemde ölçülen Parathormon seviyesinin kalıcı hipoparatiroidizm tanısından öngörü için eşik değeri 2.45ng/L olarak saptanmış ve kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastaların %70'inin parathormon seviyesi 2.5 ng/ml ve altında bulunmuştur. Ca eşik değeri ise 8.1 mg/dl olarak bulunmuş ve kalıcı hipoparatiroidi öngörü değeri açısından Ca eşik değeri anlamlı olarak belirlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca hastaların nodül sayısı, tiroidit gelişme durumu ve santral lenf bezi diseksiyonu yapılmasına göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu sonuçlar doğrultusunda total tiroidektomi ameliyatında santral lenf bezi diseksiyonu yapılan, tiroiditli ve nodül sayısı fazla olan hastaların kalıcı hipoparatiroidi gelişimi açısından takip edilmesi ve tedavi planlamasında Parathormon ve Ca değerlerinin gözönünde bulundurulması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroidektomi, Postoperatif hipoparatiroidi, Kalıcı hipoparatiroidizm, Parathormon, Kalsiyum

ABSTRACT

The aim of this study are to determine the predictive value of parathormone level measured at the early postoperative period in patients who had developed permanent hypoparathyroidism due to undergone thyroid surgery and the factors affecting the development of hypoparathyroidism.

The study population consisted of 904 patients who underwent total thyroidectomy in the General Surgery Department of Gülhane Training and Research Hospital between January 2011 and June 2016, and their sample consisted of 200 patients with hypoparathyroidism in the first 24 hours postoperatively and the data of this sample group were retrospectively analyzed.

We analysed that in 15% of the patients with permanent and transient hypoparathyroidism included in the study; And 3% of all thyroidectomized patients developed permanent hypoparathyroidism. Prediction of persistent hypoparathyroidism at the early postoperative parathormone level was 2.45 ng / L and parathormone level was 2.5 ng/ml and less in 70% of patients with permanent hypoparathyroidism. Ca threshold value was found to be 8.1 mg / dl and Ca threshold value was determined to be significant in terms of predictive value of permanent hypoparathyroidism ($p < 0,05$). There was statistically significant difference in the development of temporary and permanent hypoparathyroidism according to nodule number, thyroiditis development status and central lymph node dissection ($p < 0,05$).

Patients with central lymph node dissection, thyroiditis and nodule counts should be followed in terms of the development of permanent hypoparathyroidism in view of these results and it is suggested that Parathormone and Ca values should be taken into consideration in treatment planning.

Key words: Thyroidectomy, Postoperative hypoparathyroidism, Permanent hypoparathyroidism, Parathormone, Calcium.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisinin Tarihçesi.....	3
2.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi Anatomisi ve Histolojisi.....	4
2.2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi	4
2.2.2. Tiroid Bezi Anatomisi	5
2.2.3. Tiroid Bezi Histolojisi	9
2.3. Paratiroid Bezi Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	9
2.3.1. Paratiroid Bezi Embriyolojisi	9
2.3.2. Paratiroid Bezi Anatomisi.....	11
2.3.3. Paratiroid Bezi Histolojisi	13
2.4. Paratiroid Bezi Fizyolojisi ve Kalsiyum Hemostazisi.....	14
2.5. Tiroidektomi Tekniği	22
2.6. Tiroidektomi Komplikasyonları	25
2.7. Hipoparatiroidizm ve Hipokalsemi Tanı ve Tedavisi	26

	Sayfa
2.7.1. Hipoparatiroidizm Tanısı.....	26
2.7.2. Akut Hipokalsemi Tedavisi	28
2.7.3. İntravenöz Kalsiyum Tedavisi.....	29
2.7.4. Oral Kalsiyum ve D Vitamini Tedavisi	30
2.7.4. Kalıcı Hipoparatiroidizmde Yeni Tedavi Seçenekleri.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Araştırmanın Tasarımı.....	32
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	32
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	32
3.4. Araştırmanın Şekli.....	32
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	34
3.6. Araştırmanın Etik Yönü	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

PTH	: Parathormon
Ca	: Kalsiyum
RLN	: Rekürren Laringeal Sinir
1,25(OH)2D3	: 1-25 Hidroksi Vitamin D3
HCO3	: Bikarbonat
EKG	: Elektrokardiyografi
Mg	: Magnezyum
P	: Fosfor
ALP	: Alkalen Fosfataz
Cr	: Kreatinin
BTT	: Bilateral Total Tiroidektomi
TT	: Total Tiroidektomi
SLND	: Santral Lenf Nodu Diseksiyonu
MNG	: Multinodüler Guatr

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Tiroid bezi anatomisi ve çevre yapılarla ilişkisi	6
Şekil 2.2. Paratiroid bezlerinin tiroid üzerindeki ektopik yerleşimleri	10
Şekil 2.3. Paratiroid bezlerinin tiroid dokusu dışında yerleşimleri	10
Şekil 2.4. Paratiroid bezlerin normal anatomik yerleşimleri ve çevre anatomik yapılarla ilişkileri, anterior görünüm	12
Şekil 2.5. Paratiroid bezlerin normal anatomik yerleşimleri ve çevre anatomik yapılarla ilişkileri sağ lateral görünüm	13
Şekil 2.6. Kalsiyum Hemostazisinin Regülasyonu	16
Şekil 2.7. Normal bir insanda kalsiyum dengesi. Siyah oklar direk etkiyi, kesikli oklar indirek etkisi göstermektedir	21
Şekil 2.8. Paratiroidler ve rekürren laringeal sinir korunarak tiroid dokusunun mobilizasyonu	24

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. Hastaların Tanıtıcı Özellikleri	36
Tablo 4.2. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu	37
Tablo 4.3. Hastaların PTH seviyelerine göre hipoparatiroidi gelişme durumu	37
Tablo 4.4. Hastaların ameliyat öncesi klinik bulgularına göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu	40
Tablo 4.5. Hastalara yapılan ameliyat tekniğine göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu	41
Tablo 4.6. Hastaların postoperatif klinik bulgularına göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu	42
Tablo 4.7. Preoperatif, İntraoperatif ve Postoperatif Bazı değişkenlere Göre Geçici ve Kalıcı Hipoparatiroidizm Gelişme Durumunun Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.8. Kalsiyum Dışındaki Bazı Biyokimyasal Değişkenlerin Ameliyat Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Geçici ve Kalıcı Hipoparatiroidi Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid cerrahisi (Total veya Totale yakın tiroidektomi) sonrası gelişebilen hipoparatiroidizm ve hipokalsemi yaygın ve ciddi bir problemdir. Literatürde kalıcı hipoparatiroidizm olarak tanımlanan bu durum ameliyattan 6 ay sonra, halen normokalsemiyi sağlayacak yeterli parathormon değerinin ölçülememesidir (1,8,16,78). Geçici hipoparatiroidi görülme oranları %20 iken, kalıcı hipoparatiroidizm %0.8-3 olarak bildirilmektedir (1,2). Geçici hipoparatiroidizmin %20 oranında görülmesine karşın kalıcı hipoparatiroidizmin sadece %0.8-3 civarında görülmesinin nedeni ise paratiroid bezinde ameliyat sırasındaki geçici iskemi durumunun ortadan kalkması sonucu bezin yeniden fonksiyon görmesi olarak ifade edilmektedir (3,4). Ancak iskemik veya bakiye paratiroid bezlerin ne kadar süre sonra normal fonksiyon göstermeye başlayacağını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Parathormon (PTH) yarılanma ömrü oldukça kısa olduğundan (2-4 dakika) ameliyat sırasında paratiroid bezleri çıkarılmışsa veya diseksiyona bağlı olarak beslenmesi bozulmuşsa PTH ve kalsiyum (Ca) seviyeleri erken dönemde düşmekte ve hastada ilk olarak hipokalsemiye bağlı semptomlar görülmektedir (5,6). Cerrahi sonrası hipokalseminin en sık nedeni de paratiroid bezinin yeterli fonksiyon gösterememesine bağlı oluşan hipoparatiroididir (1). Ameliyat sonrası gözlenen hipokalsemi postoperatif erken dönemde gelişip haftalar içinde düzeliyorsa erken hipokalsemi, ameliyattan sonra ilk 6 ay devam edip 6.ayın sonunda düzeliyorsa geçici hipokalsemi, 6.aydan sonra hala devam ediyorsa kalıcı hipokalsemiden bahsedilir (1,8,16,78). Total tiroidektomi sonrası geçici hipokalsemi oranı %1.6–30 ve kalıcı hipokalsemi oranı %0–3.8'dir (9). Bilateral subtotal tiroidektomi sonrası geçici hipokalsemi oranı ise %1.6–22 ve kalıcı hipokalsemi oranı %0–0.2 olarak bildirilmiştir (10,11,12,13). Tezelman ve ark'nın yaptıkları çalışmada total tiroidektomi sonrası geçici ve kalıcı hipokalsemi oranı sırasıyla %8.4 ve %0.8, Bilateral subtotal tiroidektomi sonrası geçici ve kalıcı hipokalsemi oranı ise sırasıyla %1.4 ve %0.4 olarak bildirilmiştir (14). Akut hipokalsemi semptomlarının kontrolü ve var olan veya gelişebilecek potansiyel hayatı tehdit edebilecek sistemik etkilerinden hastayı korumak amacıyla tedavi edilmelidir. İlk hedef semptomları minimize etmek için Ca seviyesini 8-8.5 mg/dL düzeyine getirmek, devam tedavisinde ise 8.5-

9.2 mg/dL düzeyinde sürdürmektir. Hipokalsemi tedavisi ile ilgili standart bir kılavuz yoktur. Hastaların saptanması Ca ve PTH ölçümüne bağlıdır. Tedavi yaklaşımı ortaya çıkış hızı, biyokimyasal ciddiyeti ve klinik bulgulara bağlıdır (15). Bu yüzden farklı merkezlerde farklı uygulamalar mevcuttur. Günlük pratikte tiroid cerrahisi geçiren hastalara ameliyat sonrası birinci günde parathormon ve kalsiyum seviyesi bakılmakta, eğer hipokalsemi varsa kalsiyum ve gerekirse D vitamini replasmanı ile hasta taburcu edilmektedir. Ameliyat sonrası birinci ayda ve altıncı ayda ölçülen PTH ve kalsiyum seviyeleri ile hastanın hipokalsemi düzeyi takip edilmekte ve replasman tedavisinin devamı planlanmaktadır.

Bu araştırmanın amacı total tiroidektomi sonrası erken dönem ölçülen PTH seviyesinin kalıcı hipoparatiroidizm tanısı açısından öngörü değerinin olup olmadığının ortaya konulması ve hipoparatiroidizm gelişimini etkileyen faktörlerin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisinin Tarihçesi

Tiroid bezi rönesans dönemine kadar ortaya konmamış olmasına rağmen tiroid bezinde büyüme olarak tanımlanan guatr hastalığı (Latin kökeni gutter, boğaz), M.Ö.2700 yılında fark edilmiştir. Hieronymus Fabricus ab Aquapendente 1619 da guatrların tiroid bezinden geliştiğini bulmuştur. Tiroid bezi ismi (Greek thyreueides, kalkan şeklinde)Thomas Wharton'ın 1656 Adenographia eserine itafen verilmiştir. Albrecht von Haller 1776'da tiroid bezinin kanalsız bir bez olarak sınıflandırarak larinksin kayganlaşmasından, beyne giden kan akımının devamlı olması için depo görevi gördüğünü iddaa etmiştir. Cerrahi tedavi öncesi dönemde guatr için en verimli tedavi olarak yanmış su yosunu uygulandığı belirtilmektedir (16). Sonrasında ilk tiroid ameliyatının eski Yunanlı bilgin Paulus'un anlatımına göre M.S. 500 yıllarında yapıldığı bilinmektedir. Bağdatlı Cerrah Ebu El Kasım El Zahravi'nin kitaplarında ise ilk tiroid ameliyatının M.S. 1000 yıllarında yapıldığı belirtilmektedir (17).

Günther, 1864 yılında tiroidektomi ameliyatının endikasyonlarını ortaya koymuş ve solunum problemlerine yol açan guatrların mutlaka ameliyat edilmesi gerektiğini belirtmiştir. 1877' den önce Billroth yapmış olduğu tiroidektomilerle tiroid cerrahisinde tanınan bir isim haline gelmiştir ancak Billroth hemostaza fazla önem vermeden hızlı bir şekilde ameliyat uyguladığı için, postoperatif dönemde gözlemlenen hipoparatiroidi olgularının hızlı cerrahisi sırasında paratiroid bezlerinin yeteri kadar koruyamamasına bağlı olduğu ortaya konulmuştur (18,19). Tiroid cerrahisi tarihinde en önemli isimlerden biri de Theodor Kocher'dir. 1912 yılına dek 5000 den fazla tiroidektomi ameliyatını başarı ile gerçekleştirmiş ve Billroth'dan farklı olarak dokuyu koruyarak travmadan kaçınmaya özen göstermiştir. Temiz ve yavaş çalışma özelliği onun tiroidektomi tarihinde lider olmasını sağlamıştır. 1909 yılında yaptığı ameliyatlara ile cerrahi bilimine yapmış olduğu katkılardan dolayı nobel ödülünü almaya hak kazanmıştır. Total tiroidektomi uyguladığı hastalarda miksödem gözlenmesi üzerine subtotal tiroidektomi ameliyatına yönelmiştir (18,20). William Halsted, bu iki büyük cerrahin ameliyatlarından sonra karşılaşılan sorunları incelemiş ve farklılığı, her ikisinin operatif tekniklerinin ayrılığına bağlamıştır.

Angon Wölfer (1879) Theodor Billroth'un yapmış olduğu tiroidektomi sonrası gelişen tetani ile total tiroidektomiye ilk kez ilişkilendirmiştir (17,21). Weiss, tiroid cerrahisi sonrası gelişen tetani nedeninin tiroid bezinin tamamının çıkarılması olduğunu belirtmiştir. Von Eiselberg ise tetani gelişiminde asıl etkenin paratiroid bezlerinin çıkartılması olduğunu bildirmiştir (17). 1907 yılında Halsted ve Evans paratiroid cerrahi anatomisini detaylı olarak incelemişler ve yapmış oldukları incelemelerinde paratiroidlerin end arterle beslendikleri ve tiroid cerrahisi sırasında korunmayan paratiroidlerde gelişen infarktın hipokalsemi için potansiyel risk olduğunu ilk kez bildirmişlerdir (22). Charles Mayo ameliyat sonrası gelişen tetaniyi önlemek için ameliyat esnasında paratiroid glandlarının gözlenmesi ve iyi korunması gerektiğini vurgulamıştır. Mac Callum ve Voegtlin ilk kez paratiroid glandlarının kalsiyum metabolizmasındaki ilişkisini ortaya koymuş ve önemini açıklamışlardır (23,24).

Paratiroid bezleri ilk kez 1849 da Londra hayvanat bahçeleri müdürü Sir Richard Owen tarafından bir gergadan otopsisinde doğru bir şekilde tanımlanmıştır. İnsan paratiroidleri ise 1879 yılında Uppsala-İsveç'li bir tıp öğrencisi olan Ivar Sandröm tarafından bahsedilmiş ve incelenmiştir. İşlevlerini bilmemesine rağmen bu bezlerin glandulae parathyroideae olarak isimlendirilmesini önermiştir. Hiperparatiroidizm ile ilişkili olan osteotis fibroza sistika arasındaki ilişki 1903 yılında Von recklinghausen tarafından bildirilmiştir (25). Kalsiyum ölçümleri 1909 yılında mümkün olmuş ve paratiroid bezi ile kalsiyum ilişkilendirilmiştir. İlk başarılı paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında osteosis fibroza sistikaya bağlı ikincil şiddetli kemik ağrısı çeken 38 yaşındaki bir erkek hastaya Felix Mandl tarafından uygulanmıştır (16).

2.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi Anatomisi ve Histolojisi

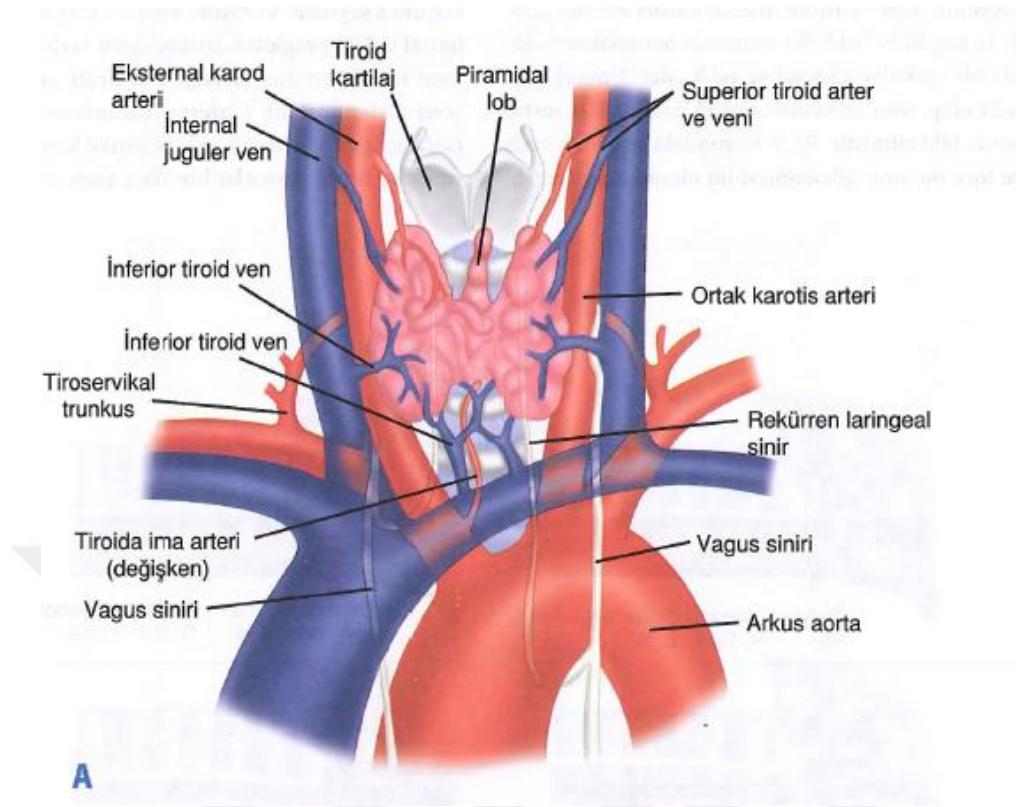
2.2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi embriyolojik gelişimine gestasyonun üçüncü haftasında primitif ön barsağın (foregut) dışı doğru cepleşmesi ile başlar (26). Bez gelişiminde foremen çekum düzeyinde dilin tabanından köken alır. Primitif farinksin tabanını oluşturan

endoderm hücreleri, boyunda hiyoid kemik ve larinksi oluşturan yapıların önünde aşağıya doğru inen medyal tiroid tomurcuğunu oluşturmak üzere kalınlaşır. Aşağı iniş esnasında tomurcuk yapısı tiroglossal kanal adı verilen epitel döşeli bir tüp ile foremen çekuma bağlı kalır. Tomurcuğu oluşturan epitelyum hücreleri tiroid folliküler hücrelerine dönüşürler (27). Dördüncü bronşial cepten köken alan bir çift lateral tomurcuk ise, gestasyonun beşinci haftasında mediyen tomurcuk ile birleşir. Lateral tomurcuklar nöroektodermal kökenlidirler (ultimobronşial yapılar) ve bezin superioroposterior bölgesine uzanır duruma gelerek kalsitonin üreten parafolliküler veya C hücrelerini oluştururlar (16,28). Tiroid follikülleri ilk sekizinci haftada belirir ve kolloid oluşumu gebeliğin 11. haftasında başlar (29).

2.2.2. Tiroid Bezi Anatomisi

Yetişkin tiroid bezi C5-T1 vertebra seviyesinde, kahve-kırmızı renkli damardan zengin kapsüllü bir bezdir. Normal tiroid bezi yaklaşık 20 g'dır. Ancak bezin ağırlığı vücut ağırlığına ve iyot alımına göre değişiklik gösterebilmektedir. Salgı ürününü depolayabilen tek endokrin bezdir (26,28). Tiroid lobları tiroid kartilajına komşu yerleşirler ve krikoid kartilajın hemen altında yerleşen isthmus ile orta hatta yerleşik şekilde tutunurlar. Hastaların yaklaşık %50'sinde bulunan piramidal lob bileşkedenden yukarıya doğru uzanım göstermektedir (27). Tiroid lobları superiorda orta tiroid kartilaja doğru uzanarak karotis kılıfına komşu ve sternokleidomastoid kasa lateralinden yerleşirler. Tiroid lobları 2 ve 4. trakea halkalarının önünde yer alırlar (28). Tiroid loblarının önünde strap kaslar (sternohyoid, sternotiroid ve omohiyoidin superior karnı) yerleşim gösterirler ve ansa servikalis (ansa hipoglossi) tarafından inerve edilirler (16,28). Tiroid bezi derin servikal fasyanın anterior ve posterior olarak bölünmesiyle gevşek bir bağ dokusuyla sarılır (27). Tiroidin gerçek kapsülü ince ve yoğun bir fibröz tabaka olup bez içine septalar göndererek psödolobüller oluşturmaktadır. Tiroid kapsülü yoğunlaşarak, krikoid kartilaj ve üst trakeal halkalara yakın posterior suspensor ligaman veya Berry ligamenini oluşturur (28,30,31) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Tiroid bezi anatomisi ve çevre yapılarla ilişkisi (16)

Tiroid Bezinin Damarları: Superior tiroidal arterler ipsilateral eksternal karotid arterlerden çıkarlar ve tiroid lobunun apeksinde ön ve arka dallara ayrılırlar (16). Superior tiroidal arterler laryngeus superiorun ramus externusu ile birlikte seyrederler (28). İnférieur tiroidal arterler de tiroservikal trunkustan subklavyen arter çıkışından hemen sonra dallanırlar. Tiroida ima arteri doğruca aortadan çıkar ve %1-4 oranında innominant arterden çıkarak istmusa girer ve/veya kayıp bir inferior arterin yerini alır. İnférieur tiroidal arter rekürren laringeal siniri (RLN) çaprazlar (32,33). Sinir hasarının önlenmesi için arter dalları bağlanmadan önce sinirin bulunması gereklidir.

Tiroid bezinin venöz drenajı superior, middle ve inferior tiroidal venler olmak için birleşen multipl, küçük, yüzeysel venler ile sağlanır. Süperior tiroid venleri her iki tarafta superior tiroid arterleri ile birlikte bulunurlar. Orta tiroidal ven veya venler en sabit olanlarıdır (16). Superior ve middle tiroidal venler direk internal juguler vene

dökülürler. İnférieur venler brakiosefalik venlere dökülen bir pleksus oluşturlar (27,34).

Tiroid Bezinin Sinirleri: Sol rekürren laringeal sinir, vagus sinirinin arcus aortayla kesiştiği yerde vagus sinirinden çıkar, ligamentum arteriosum çevresinde daire çizerek medialde boynun yukarısına doğru trakeaözefagial sulkus boyunca ilerler (16,35). Sağ rekürren laringeal sinir, vagustan, vagusun, sağ subklavyen arterle çaprazlandığı yerden çıkar. Sinir genellikle boyuna girmeden önce arterin posteriorundan geçer, seyri sol rekürren laringeal sinir'e göre daha obliktir (28). Boyundaki seyri boyunca rekürren laringeal sinirler dallanma gösterebilir ve öne, arkaya geçebilirler. İnférieur tiroidal arterin dalları arasına da girebilirler (16,31). Sağ rekürren laringeal sinir %0.5-%1 oranında nonrekürren olabilir ve sıklıkla bir vasküler anomaliyle birliktelik gösterebilir (34). Nonrekürren sol rekürren laringeal sinirler nadir görülmekle birlikte, situs inversus totalisli ve sağ taraflı arkus aortası olan hastalarda bildirilmiştir (33,35). Rekürren laringeal sinir boyundaki seyri boyunca dallanabilir ve ince bir sinir gözlenmesi halinde bu durum akılda tutulmalı ve bu durum cerrahı uyarmalıdır (27,33). Sinirlerin veya dallarının gözlenmesi için sıklıkla tiroid bezinin en lateral ve posterior bölümlerinin, zuckermandl tüberkülünün krikoid kartilaj düzeyinde havalandırılması gereklidir. Sinirin son segmentleri sıklıkla tüberkülün altında ve berry ligamanına oldukça yakın seyretmektedir. Bireylerin %25'inde sinirin dalları ligamana çapraz geçiyor olabilir ve bu bileşkede özellikle yaralanmaya açıktır (36). Rekürren laringeal sinirler krikotiroid kasın arkasından girerek larinkste sonlanır. Rekürren laringeal sinirler eksternal laringeal sinirler tarafından inerve edilen krikotiroid kas dışında tüm intrinsik kasları inerve ederler (28,33,35). Bir rekürren laringeal sinir hasarı ipsilateral vokal kord paralizisine yol açar. Vokal kord paramedian pozisyonda ve abduksiyonda kalır. Paramedian pozisyonda normal ama zayıf bir ses varken, abduksiyon, seste kabalaşmaya (hoarseness) ve yetersiz öksürüğe neden olur (28,37). Bilateral rekürren laringeal sinir hasarı acil trakeostomi gerektirecek hava yolu obstruksiyonuna veya ses kaybına yol açabilir. Her iki kord abduksiyonda kalırsa hava hareketi devam eder fakat yeterli öksürük oluşmadığı için aspirasyona bağı enfeksiyon riski artar (33,38). Superior laringeal sinirler de vagustan çıkarlar. Kafa tabanındaki orjininden

sonra bu sinirler internal karotid arter boyunca seyrederek ve hiyoid kemik düzeyinde iki dala ayrılırlar. İnternal dalı supraglottik larinkse duyu verir (26). Bu sinirin hasarlanması tiroid cerrahisi sırasında nadirdir ancak hasar olursa aspirasyona neden olabilir. Eksternal dal inferior faringeal konstriktör kasların üstünde uzanır ve krikotiroid kasa inerve etmeden önce superior tiroidal damarlar boyunca aşağı uzanım gösterir. Bireylerin %20 sinde sinir tiroid superior polün ucundan geçer ve bu nedenle zedelenme riskini önlemek için superior tiroidal arterler, krikotiroid kasın lateralinden diseksi edilmeli, topluca ligate edilmemeli ve tiroid bezinin üzerinde aşağıya doğru izole edilerek bağlanmalıdırlar (16). Bu sinirin hasarı olduğunda ipsilateral vokal kordun gerilimi yetersiz kalır ve yüksek notaların vuruşu zorlaşarak yüksek perdedeki tiz seslerin çıkarılması güçleşir. Uzun konuşmalarda ses yorgunluğu gözlenir (16,27,36). Tiroid bezin sempatik inervasyonu, superior ve orta servikal sempatik ganglionların lifleri ile sağlanmaktadır. Lifler tiroid bezine kan damarları ile birlikte girerler ve vazomotor fonksiyon görürler. Parasempatik lifler vagus sinirinden çıkar ve beze laringeal sinirlerin dalları ile ulaşırlar (35,39).

Tiroid Bezinin Lenfatik Sistemi: Tiroid bezi yaygın bir lenfatik ağa sahiptir. İntraglandüler lenfatik damarlar her iki tiroid lobuna istmus ile bağlıdırlar ve tiroid ile pretiroidal yapıların lenfatik drenajını sağlarlar. Rejyonel lenf bezleri pretrakeal, paratrakeal, peritiroidal, rekürren laringeal sinir, superiormediastinal, retrofaringeal, özefageal, üst, orta, alt juguler zincir çevresini drene eden venler tarafından oluşturulurlar. Bu lenf bezleri 7 düzeyde sınıflandırılırlar (29,40). Santral kompartman iki karotis kılıfı arasında kalan bezler iken, damarların lateralinde seyredenler lateral kompartmanda oluşum gösterirler. Submaksiller bezlere (düzey 1) metastaz çok nadir (<%1) olmakla beraber tiroid kanserleri bu bölgelerden herhangi birine metastaz yapabilirler. Santral bezlere metastaz yapmadan lateral ipsilateral boyunda oluşan metastazlar ‘‘skip’’ metastaz olarak adlandırılırlar (16,24).

2.2.3. Tiroid Bezi Histolojisi

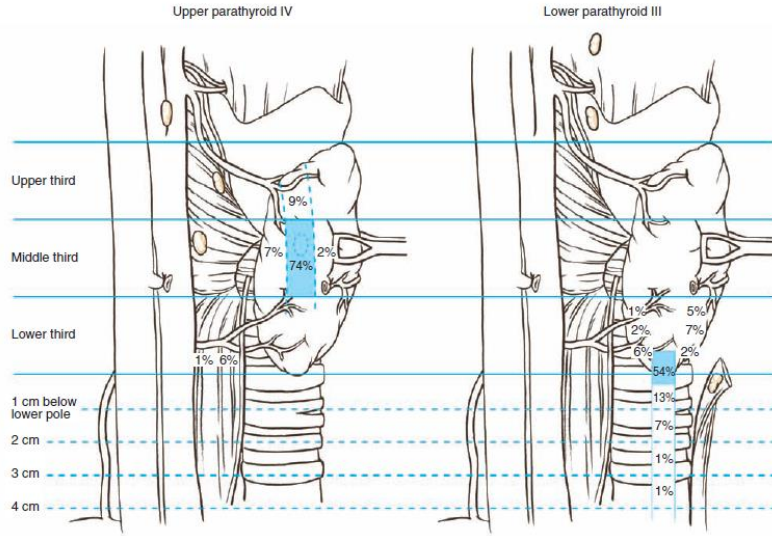
Tiroid bezi mikroskopik olarak her birinde 20-40 folikül içeren lobüllerden oluşmaktadır. Erişkin dönem tiroid bezinde erken dönemde yaklaşık 3×10^6 folikül vardır. Her bir folikül kuboidal epitelyum hücrelerince çevrilmiştir. Ortalarında, pituiter hormon tiroid stimule edici hormonun (TSH) etkisindeki epitelyum hücrelerince salgılanan kolloidler içerirler (29). Foliküller sferiktir ve ortalama 30 mikron çapındadırlar. Tiroidin ikinci grup sekretuar hücreleri C hücreleri veya parafoliküler hücrelerden oluşmuş olup, kalsitonin hormonu içerir ve salgırlar. Tek tek hücreler veya küçük gruplar halinde interfolliküler stromada bulunurlar ve tiroid loblarının üst pollerine yerleşmişlerdir (26).

2.3. Paratiroid Bezi Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

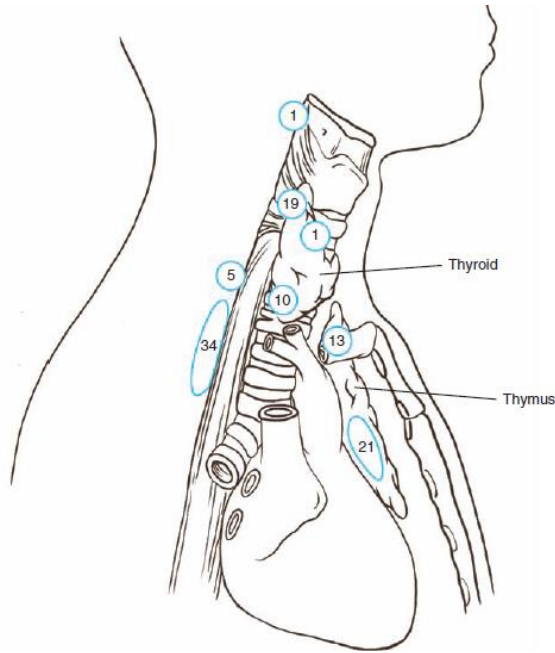
2.3.1. Paratiroid Bezi Embriyolojisi

İnsanlarda superior paratiroid bezleri, tiroid bezinin de köken aldığı dördüncü brankial keseden gelişim gösterirler. Üçüncü brankial keseler inferior paratiroid bezlerini ve timusu oluştururlar (28,29). Paratiroid bezleri köken aldıkları brankial keselerle yakın ilişki içinde olmaya devam ederler. Normal oluşumda superior paratiroid bezlerinin pozisyonları daha sabittir. Bu bezlerin %80'i üst ve orta tiroid loblarının posterior yüzünün kenarında, krikoid kıkırdak hizasında bulunurlar (Şekil 2.2) (16,34,37). Üst paratiroid bezlerinin yaklaşık %1'i paraözefageal ya da retroözefageal bölgede bulunabilirler. Büyümüş superior paratiroidal bezler trakeaözefageal olukta aşağıya doğru inerek, inferior paratiroidal bezin kaudaline uzanabilirler (16,36). Gerçek ektopik superior paratiroid bezleri nadir görülürler ve bu durumda bezler aortapulmoner pencerede, orta ya da posterior mediastinumda bulunabilirler (41). Embriyo olgunlaştıkça timusla birlikte inferior paratiroidal bezler kaudale doğru birlikte göç ederler. İnfierior paratiroid bezleri inferior tiroidal arterle rekürren laringeal sinir keşimimine 1 cmlik mesafede bulunurlar (35). Embriyolojik birliktelikten ötürü inferior paratiroid bezlerinin %15'i timusta yerleşim gösterebilmektedir. Ancak inferior paratiroid bezlerinde göç yollarındaki

uzunluk nedeniyle daha fazla değişkenlik görölmektedir (Şekil 2.2) (42). İnferior paratiroid bezleri kafatası tabanı kenarında, mandibula açısında ya da inmemiş bir timusla birlikte superior paratiroid bezlerinin daha da üzerinde bulunabilmektedir. Literatürde intratiroidal paratiroid bez görölme oranı %0,5-%3 arasında olduğu belirtilmektedir (29,30,36).



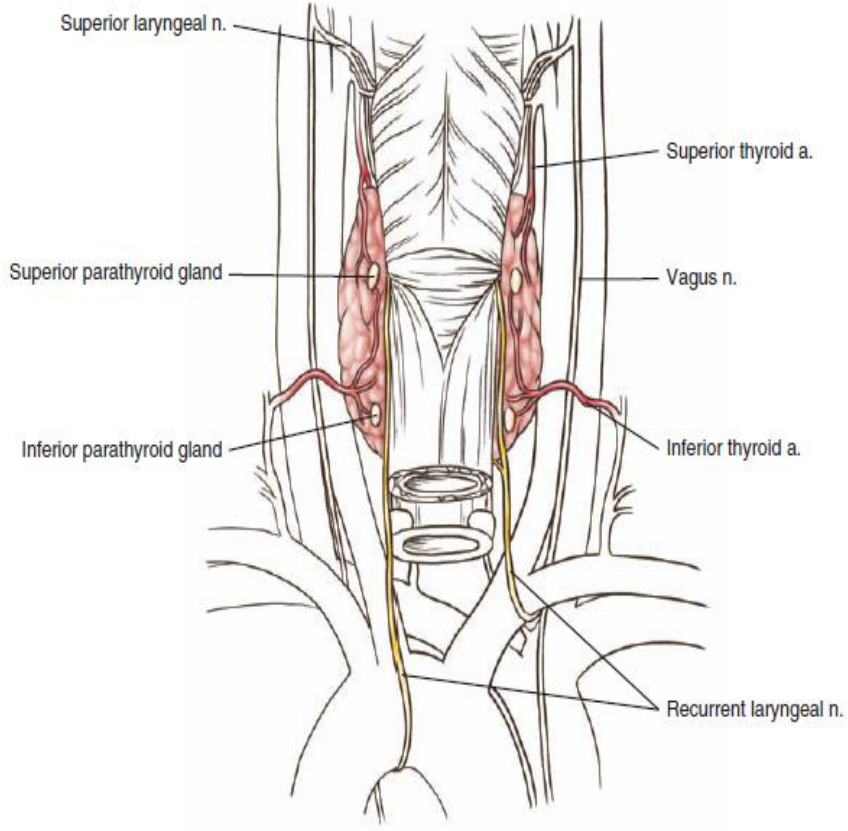
Şekil 2.2. Paratiroid bezlerinin tiroid üzerindeki ektopik yerleşimleri (40)



Şekil 2.3. Paratiroid bezlerinin tiroid dokusu dışında yerleşimleri (40)

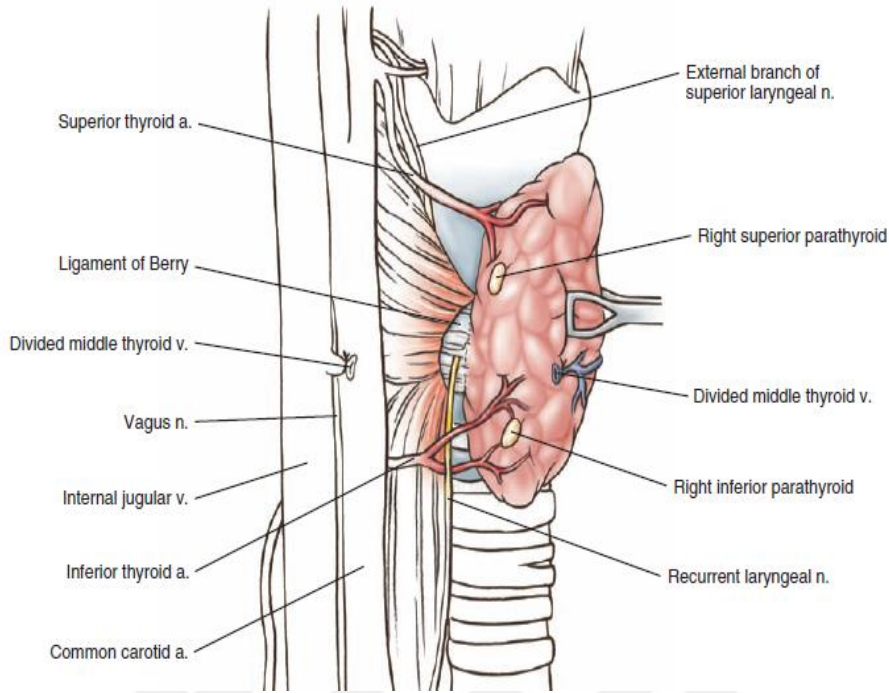
2.3.2. Paratiroid Bezi Anatomisi

İnsanda genellikle 4 paratiroid bezi vardır. Yerleşim olarak bezler tiroid bezinin üst ve alt kutuplarının hemen arkasında bulunabileceği gibi tiroide bitişik veya tiroid lobları içine yerleşmiş olarakta bulunabilirler (Şekil 2.4-5) (29,30,36). Paratiroid bezlerinin sayısı ve yerleşiminde kişiden kişiye belirgin değişiklikler görülebilir. Alt paratiroidler tiroid ile mediasten arasında herhangi bir yerde de bulunabilirler. Faringeal submukozada, retroözefageal alanda ve hatta toraksda aberran paratiroid dokusu bulunması da az gözlenen bir durum değildir (Şekil 2.3) (36). Çoğunlukla (%84-97.5) dört adet olan paratiroid bezler 2 tane olabileceği gibi, normal insanların %6'sında 3 tane de gözlenebilir (27,36). Paratiroid bezlerinin sayı ve yerleşimindeki değişimler, primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde hipersekreteruar bezlerin saptanmasında da zorluklara neden olabilmektedir. Boyut olarak her bir paratiroid bezi yaklaşık 6 mm uzunluk, 3 mm genişlik ve 2 mm kalınlıktadır. Her birinin ağırlığı genellikle 30-50 mg'dir (28,37). Makroskobik olarak koyu kahverengi olabileceği gibi içerdiği yağ miktarına bağlı olarak, sarı, yağ dokusu görünümünde de olabilirler (28). Dolayısıyla tiroid ameliyatları sırasında paratiroid bezleri lokalize etmek ve korumak dikkatli bir cerrahi yaklaşımı gerektirir (29,43)



Şekil 2.4. Paratiroid bezlerin normal anatomik yerleşimleri ve çevre anatomik yapılarla ilişkileri, anterior görünüm (40)

Üst paratiroidler kanlanması genellikle superior tiroidal arterden, alt paratiroidlerin ise hemen hemen her zaman inferior tiroidal arterden gerçekleşir. Mediastinal lokalizasyonlu paratiroidlerin kanlanması ise yoğunlukla inferior tiroidal arterden ve daha nadir olarak internal mammarian arterden gerçekleşir (36). Venöz drenajları ise lateral ve inferior tiroidal venler ile gerçekleşir. Vasküler ağ açısından zenginliği ve çevre vasküler ilişkilerinden dolayı genellikle tiroid cerrahisi sırasında travma ve/veya iskemi sonucu harabiyetlerine yol açılabilmektedir (37). Paratiroid bezlerinin sinirsel bağlantıları mevcuttur (35). Sekretuar sinir lifleri gösterilmemiştir. Bu nedenle transplante edilen bezler sinir bağlantıları olmaksızın, fonksiyon görebilmektedirler (27,30).



Şekil 2.5. Paratiroid bezlerin normal anatomik yerleşimleri ve çevre anatomik yapılarla ilişkileri sağ lateral görünüm (40)

2.3.3. Paratiroid Bezi Histolojisi

Yetişkin insanda paratiroidlerin histolojik yapısını esas hücreler (chief-cell), oksifilik hücreler, waterclear hücreler olmak üzere 3 tip hücre oluşturmaktadır. Esas hücreler bütün hayat boyunca vardır ve paratiroidlerin başlıca sekresyondan sorumlu hücreleridir. Dens kromatinli küçük bir santral nukleusları mevcuttur (24). Esas hücreler ultrasrütürel görünüşlerine göre 2 tiptirler. İlki aktif esas hücrelerdir ve bu hücrelerde PTH'nun prekürsör proteininin sentez edildiği endoplazmik retikulum, belirgin, büyük bir golgi aparatı ile membrana bağlı, muhtemelen PTH içeren granüller, az sayıda sekresyon granülleri, daha az glikojen ve lipid ve sekresyon granüllerinin hücre membranına hareketini sağlayan mikrotübüllerler mevcuttur. Hücre içinde az miktarda hormon depo edilir (37,41). Aktif olmayan esas hücrelerde ise dağınık bir endoplazmik retikulum, daha küçük bir golgi aparatı, bol glikojen ve lipid içeren vaktöller, lipofüsin granülleri ve seyrek sekretuar granülleri mevcuttur.

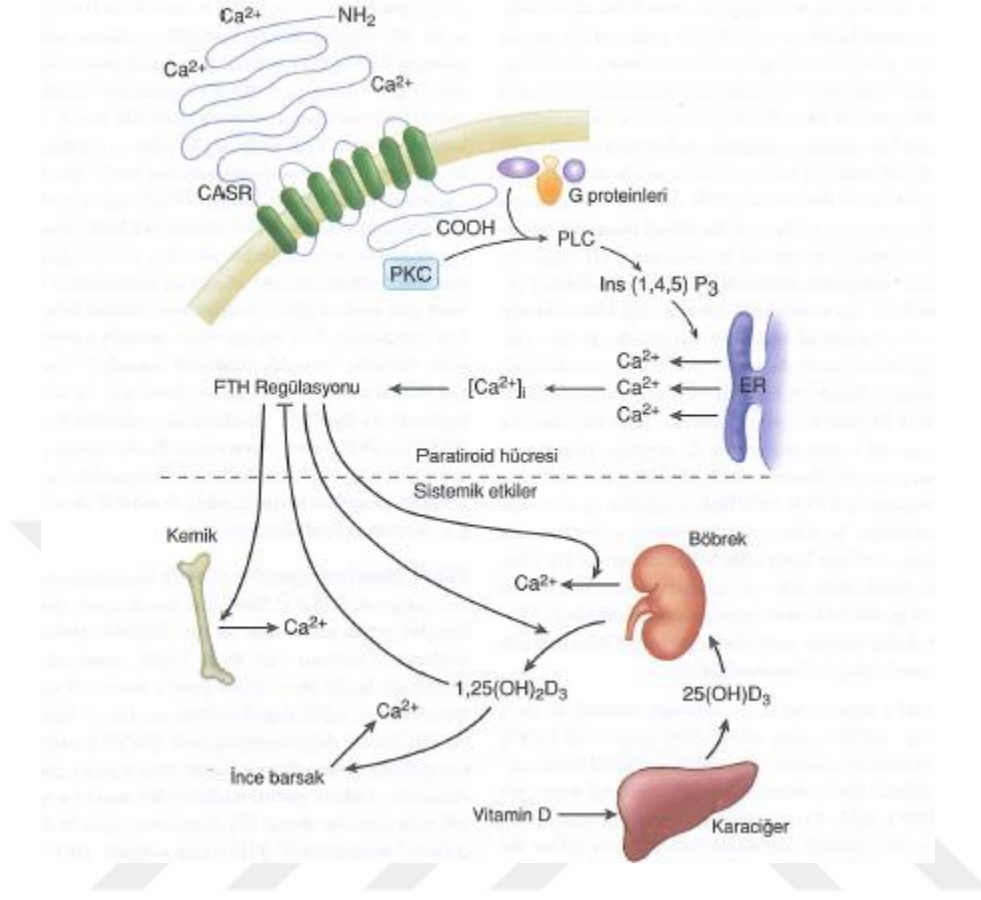
Normal bir paratiroid bezinde aktif olmayan esas hücrelerin aktiflere oranı 3/1'dir. Suprese olan bezlerde bu oran 10/1'e yaklaşabilirler (27). Fonksiyonları henüz kesin bilinmemekle beraber, esas hücrelerin modifiye bir şekli olabileceği gibi esas hücrelerin artık fonksiyonel olmayan, involüsyonel formu da görülebilir. Bu form eozinofillik granüllü ve bol mitokondrili sitoplazmaları, daha küçük, koyu boyanan nukleusları olan, daha büyük hücrelerdir. Endoplazmik retikulum seyrek, golgi aparatı iyi gelişmemiştir ve hormon salgılamazlar (16,36). Diğer hücreler oksifilik hücrelerdir ve birçok hayvan türünde mevcut değildirler. Genç insanlarda puberteye kadar görülmezler, yaşın ilerlemesiyle artarlar. Water-clear hücreler normal, yetişkin bezlerinde nadiren görülürler. Diğer hücrelerden daha büyüktürler. Küçük, koyu boyanan nukleusları ile sitoplazmalarında büyük vaküollerle karakterizedirler. Ayrıca transizyonel hücreler vardır. Bu hücrelerde pubertede görülmeye başlarlar ve muhtemelen esas hücrelerle, oksifil hücreler arasında bir formdurlar. Normal paratiroid bezlerinde önemli miktarlarda yağ hücreleri de bulunur ve puberteden itibaren yaşın ilerlemesiyle mevcut yağ infiltrasyonu da artar. Her bir bez konnektif doku kapsülleriyle çevrilidirler ve bu kapsüllerden çıkan septumlar bezi lobüllere ayırırlar (20,36,37).

2.4. Paratiroid Bezi Fizyolojisi ve Kalsiyum Hemostazisi

İnsanlarda en fazla bulunan katyon olan kalsiyumun vücutta çok önemli işlevleri vardır (36). Hücre dışı kalsiyum düzeyleri hücre içi düzeylerinden 10.000 kat daha yüksek bulunmakta ve her ikisi de çok sıkı kontrol altında tutulmaktadır. Hücre dışı kalsiyum koagülasyon, kas dokularındaki eksitasyon ve kontraksiyon ilişkisi, sinir sisteminde sinaptik transmisyon ve diğer hormonların salgı fonksiyonlarında yer almaktadır (20). Hücre içi kalsiyum ise hücre bölünmesi, motilitesi, membran geçişi ve salgılamının düzenlenmesinde önemli bir ikincil haberci görevi üstlenmektedir. Kalsiyum, inorganik biçimiyle ince barsaktan emilir. Hücre dışı kalsiyum (900 mg) toplam vücut kalsiyum deposunun %'ini oluştururken büyük kısmı kemiklerde depolanmış haldedir. Serum kalsiyumunun yaklaşık %50'si iyonize biçimde bulunur ve bu aktif olan kısmıdır (16). Geriye kalan kısmı ise albümine (%40), sitrat ve fosfat gibi organik anyonlara (%10) bağlı halde

bulunmaktadır. Total serum kalsiyum düzeyleri 8.5-10.5 mg/dL (2.1-2.6 mmol/L) ve iyonize kalsiyum düzeyleri 4.4-5.2 mg/dL (1.1-1.3 mmol/L) arasında değişir (1,9,23). Mevcut konsantrasyonların ikisi de çok sıkı biçimde düzenlenmektedirler. Total serum kalsiyum düzeyi değerlendirilirken her zaman plazma protein düzeyleri, özellikle serum albumin düzeyi değerlendirilmelidir (37). Serum albümininde 4.0 mg/dL'nin altında ya da üstünde desilitre başına her 1 gramlık değişiklik, proteine bağlanan kalsiyumda ve dolayısıyla total serum kalsiyum düzeylerinde 0.8 mg/dL lik bir artış ya da düşüşe yol açmaktadır (27). Total ve özellikle de iyonize kalsiyum düzeyleri çeşitli hormon sistemlerinin etkisi altındadır (16,37).

Vitamin D: Vitamin D, sterol prekürsörlerinin fotolizi sonucunda doğal olarak oluşan vitamin D2 ve vitamin D3'ü ifade eder. Vitamin D3 en önemli fizyolojik bileşiktir ve deride bulunan 7-dehidrokolesterolden üretilir. Vitamin D2 farmasötik preparatlar halinde ticari olarak bulunurken, vitamin D karaciğerde dolaşımdaki esas biçimi olan 25-hidroksi vitamin D'ye metabolize edilir (16,36). Böbreklerdeki daha ileri hidroksilasyonu 1,25-hidroksi vitamin D ile sonuçlanır ve bu vitamin D'nin metabolik olarak en aktif biçimidir. Vitamin D, barsaklardan kalsiyum ve fosfatın emilimini ve kemiklerden kalsiyumun rezorbsiyonunu artırarak etki göstermektedir (Şekil 2.6) (37).



Şekil 2.6. Kalsiyum Hemostazisinin Regülasyonu (16)

Parathormon ve Metabolik Etkileri: Paratiroid hücreleri G proteinleri ile eşleştirilmiş membran reseptörlerine sahiptir. Bunlar kalsiyum duyarlı reseptörlerdir ve hücre dışı kalsiyum düzeylerini algılayarak PTH sekresyonunu düzenlenmesinde rol oynarlar. PTH sekresyonu ayrıca katekolaminlerde azalma, 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyinin azalması ve hipomagnezemi durumlarında da uyarılır (16,36). Salgılanan PTH'un yarılanma ömrü 2-4 dakikadır. Karaciğerde PTH aktif N-terminal bileşenine ve görece olarak inaktif C-terminal fraksiyonlarına metabolize edilir. Metabolize edilmiş olan C terminal komponenti böbrekler tarafından atılır. Kronik böbrek yetmezliğinde birikir (24). PTH'un 3 hedef organı kemik (osteoblastlar), böbrek ve barsaktır (36). Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu artırma yönündedir. Böylece kalsiyum dengesi oluşturulur ve vücut hipokalsemiden korunur (24). Plazma kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu 2 mekanizma ile gerçekleşir. İlki kemiğin değişebilen kalsiyum havuzu

ile plazma arasındaki serbest iyon değişimi ile PTH'un yokluğunda gerçekleşir ve bu durum hormonal etki altında değildir. Bu değişim ile kan kalsiyumu 7mg/dl civarında tutulmaya çalışılır ve nadiren 6mg/dl'nin altına düştüğü gözlenir. İskeletteki kalsiyumun yaklaşık %1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişim halinde bulunur. Diğer ikinci etki ise PTH etkisiyle gerçekleşir ve PTH nun kemik üzerindeki resorbtif etkisidir. Bu etkiyle de kalsiyum mobilizasyonu ile serum kalsiyumu 10 mg/dl civarında tutulmaya çalışılır (Şekil 2.7) (16,24,36).

PTH'nin hücre dışı sıvıda kalsiyum arttırıcı etkisi 4 yolla olur:

1. İskelet kalsiyumunun plazmaya geçişi,
2. Kalsiyumun böbrekte renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunun arttırması,
3. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırması,
4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması (bu etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu arttırıcı etkisinden üstündür) (37).

PTH'un Kemik Üzerine Etkisi: PTH'nin kemik üzerine etkisi dolaşımdaki düzeyine bağlı olarak iki fazda gerçekleşir. Kemik üzerinde PTH düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir. Yani osteoblastların sayısını ve kollajen sentezini, organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu arttırır (16). Nitekim, PTH bir osteoblastik enzim olan aktivitesi kemik oluşumuyla paralellik gösteren alkalin fosfatazın plazma düzeyini de arttırır (29). PTH sağlıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerinde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu stimüle eder ve formasyon, rezorbsiyona eşit denge halinde tutulur (5). PTH sekresyonunun artması durumunda katabolik, rezorptif aktivite etkin olur. PTH katabolik etkisiyle, kemikten kalsiyum ve fosfat rezorbsiyonuna neden olması iki fazda gerçekleşmektedir. İlk faz yanıtın 2-3 saat içinde gözlemlendiği süratli fazdır ve başlıca etkisi osteositlerin aktivite artışıyla kalsiyum rezorbsiyonuna yol açmasıdır ve 'osteositik osteolizis' olarak adlandırılır. İkinci faz ise rezorbtif faz olarak adlandırılan ve PTH'nin daha uzun süreli yüksekliğinde gözlenen yaklaşık 12-24 saat sonra belirgin olan ve çok daha yavaş seyreden fazdır. Osteoklastların proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna bağlıdır ki

hidroksiprolin ve diğer kollajen yıkım ürünlerinin idrarla atılımının artması bu fazın sonucunun göstergesidir (19).

Osteositik Osteolizis: Vücuttaki tüm kemik yüzeylerine yayılan hücreler sistemi içerisinde bulunan osteoblastlar ve osteoklastlar komşu alanlar dışında kemiklerin tüm yüzeyine yayılmış haldedirler. Kemiklerin yapısında osteositten osteosite uzanan uzun, zar şeklinde olan ve yüzeydeki osteositler ile osteoklastlarla da bağlantı içerisinde uzantılar vardır. Osteositik membran sistemi olarak isimlendirilen bu sistem kemiği hücre dışı sıvıdan ayıran bir membran oluşturur (8,16). Osteositik membran ile kemik arasında kemik sıvısı diye adlandırılan az miktarda bir sıvı bulunmaktadır. PTH, kalsiyum pompasını aktif hale getirerek, osteoblast ve osteoklastların kemik sıvısındaki kalsiyuma permeabilitesini artırır. Kalsiyumun membran hücrelerine difüze olması sağlar (36). Kemik sıvısında, hücre dışı sıvısına kıyasla 1/3'ü kadar bir kalsiyum barındırır (6). Osteolizis diye adlandırılan osteositik pompa aşırı derecede aktive olduğunda, kemik sıvısındaki kalsiyum düzeyi daha da azalır ve kemikten, kalsiyum fosfat tuzları absorbe edilir (16,27). 1,25(OH)2D3 tarafından da kalsiyumun osteoblastlardan sıvıya aktif transportu stimüle edilir ve bu durum 1,25(OH)2D3'ün PTH etkisini kolaylaştırmasını sağlar (6,25). Pompa inaktive olduğu zaman kemik sıvısı kalsiyum düzeyi yükselir ve kalsiyum fosfat tuzlarının yeniden matrikste çökmesi gerçekleşir (16). İkinci Faz (Yavaş Faz), osteoklastların aktive olduğu ve PTH'un daha sıklıkla bilinen özelliği gerçekleşir. Bu mevcut osteoklastların proliferasyonu, aktivasyonu ve osteoprogenitor hücrelerden yeni osteoklastların formasyonu şeklinde gerçekleşir. Sayıca artan dev osteoklastlar kortikal ve trabeküler kemiklerde büyük rezorbsiyon kavileri oluştururlar (47,48). Osteoklastik rezorbsiyonuyla mineralize kemiğin açığa çıkardığı kalsiyum ve fosfat hücre dışı sıvıya geçer. Ayrıca, kollejenaz lizozomal enzimlerin aktivitelerinin artmasıyla da organik kemik matriksi hidrolizasyonu gerçekleşir. Bu rezorbtif olayda laktik asit miktarının PTH'nin stimülasyonu sonucunda yapımının artmasıyla birlikte pH azalması da gerçekleşebilir. Kollajenin hidroliziyle hücreden sıvıya geçen hidroksiprolin idrarla atılır (47,49,50). Osteoblastlar tarafından PTH etkisiyle kollajen sentezi de inhibe olur. Uzun süren hiperparatiroidi durumlarında PTH'un kemik üzerindeki bu

katabolik etkisi görülür. Sonuçta, PTH'nin kemik üzerindeki etkisi sadece demineralizasyon üzerinden değil gerçek kemik rezorpsiyonu şeklinde de gerçekleşmiş olur (25,47). Osteoblastik aktivite PTH tarafından geçici olarak azaltılır. Fakat bir süre sonra kemiğin osteoklastik rezorpsiyonu, osteoblastların sekonder olarak stimülasyonuna neden olur. Dolayısıyla, PTH'nin geç etkisi hem osteoklastlar hem de osteoblastlar üzerindeki aktiviteyi artırma yönündedir (37) Geç dönemlerde, kemik depozisyonundan daha çok kemik absorpsiyonu gerçekleşir. Ancak, PTH'nin kemikte kısa sürede bir etki değişiminin gözlemlenmesi, kemikte kalsiyum miktarının çok fazla olduğundan, hücre dışı sıvı kalsiyum konsantrasyonun da çok yükselmeye neden olduğu zaman bile fark etmek mümkün değildir. Fakat uzun süreli hiperparatiroidizm durumunda kemikte belirgin absorpsiyonla sonucunda osteoklastlarla dolu büyük kavite oluşumu gözlemlenebilir. PTH her tip kemik hücresinin aktivitesini artırmakla beraber, PTH reseptörleri sadece osteositler ve osteoblastlarda vardır (16). Osteoklastların aktivasyonunun osteositler ve osteoblastlar tarafından bazı endokrin veya parakrin sinyallerle indirekt olarak sağlanması muhtemeldir. PTH'un kemik üzerindeki rezorptif etkisi D vitamini yokluğunda büyük ölçüde azalır, hatta önlenir. Bu rezorptif etkinin önlenme durumu muhtemelen 1,25(OH)2D3'ün hücre membranlarından kalsiyum transportunu artırıcı etkisi sonucu oluşur (16,27,36).

PTH'un Böbrek Üzerine Kalsiyum ve Fosfat Atılımına Etkisi:

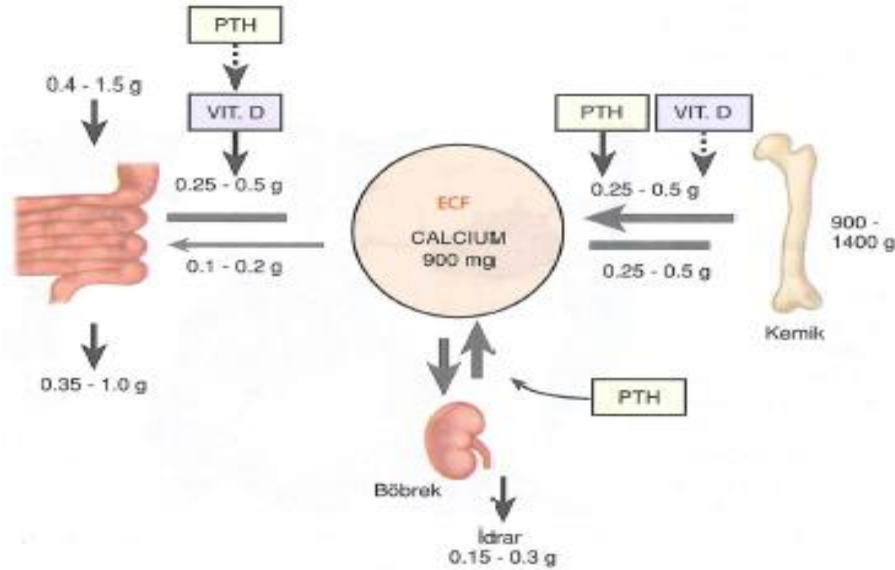
Kalsiyumun böbrekten filtrasyon ile süzülen kısmının %98-99'u reabsorbe edilir. Yaklaşık %90 reabsorpsiyon proksimal tüplerde ve henle kulpunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tüplerde gerçekleşir (5,16). PTH distal tübüllerden kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak kalsiyum klirensini azaltır. Proksimal tüpler ve henle kulbundaki reabsorpsiyon PTH'ye bağımlı değildir. Kandaki PTH'ye karşı olan değişimlere böbrekler süratle cevap verir ve kan kalsiyumunun çok kısa süreli ayarlanmasını sağlar. PTH'nin kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıcı etkisi olmasaydı, idrarla devamlı kalsiyum kaybı kemiklerde kalsiyum miktarlarının düşüşü ile sonuçlanırdı (19). Hiperparatiroidide, kalsiyum reabsorpsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla kalsiyum atılımının genellikle filtrasyon miktarında artmış olmasından kaynaklanmaktadır. Hücre dışındaki fosfat konsantrasyonuna PTH etkisi

ise iki şekilde gerçekleşir. İlki böbrek üzerine direkt fosfatürik etki sonucu plazma fosfatının azaltılması, ikincisi ise kemik rezorpsiyonu ile açığa çıkan fosfatın plazma fosfatının yükseltmesi şeklindedir (eğer renal fonksiyon bozursa bu etki hakim olabilir) (20). Glomerülden filtre olan inorganik fosforun %85- 90'ı reabsorbe olur. Reabsorpsiyonun büyük kısmı proksimal tüplerde aktif transport şeklinde meydana gelir ve PTH ile bu aktif transport inhibe edilir. Parathormon ekstrelerinin fosfatürik etkisi 1911 yılından beri bilinmektedir ve PTH verilmesinden sonra 10-15 dakika içinde görülen en erken etkisidir (16). Proksimal tübüllere PTH'nin diğer elementler üzerine etkisi fosfat reabsorpsiyonuna paralel olarak sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorpsiyonunu baskılama; magnezyum ve hidrojen reabsorpsiyonunu ise artırma şeklindedir. Metabolik alkalozu önlenmesi bikarbonat (HCO_3) atılımını artırması, kemikte hidroksiapatit kristallerinin parçalanması sırasında açığa çıkan HCO_3 ile gerçekleşebilir (19). PTH, idrarla uzun süre HCO_3 atılımına devam ederse hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir. PTH'nin yol açtığı bu durum endokrin orijinli renal tübüler asidozun bir çeşididir. Ancak bu asit-baz dengesizliği ağır ve hayatı tehdit edici düzeyde değildir. PTH'nin fosfat ve HCO_3 atılımını artırıcı etkisinin de ekstraselüler kalsiyum homeostazı üzerinde direkt etkileri bulunmaktadır (6,47). Bikarbonatürinin yol açtığı asidoz (kalsiyumun kan albümini ile bağlanmasını azaltıp, kemik mineral çözünmesini artırarak) varolan hiperkalsemiyi ağırlaştırabilir. İdrarla fosfat atılımı, hiperfosfatemiyi önleyerek, kalsiyum fosfat oluşmasına, böylece PTH'nin kalsiyumu artırıcı etkisinin azalmasına engel olur. Hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülmesinde PTH'nin ürik asitin renal klirensini azaltmasından dolayı oluştuğu bilinmektedir (48,49).

PTH'un Barsaktan Kalsiyum ve Fosfat Emilimi Üzerine Etkisi: Besin alımı ile günde yaklaşık 1000 mg kalsiyum alımı gerçekleşir ve alınan miktarın 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden emilir. PTH hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler $25(\text{OH})\text{D}_3$ -1-alfa hidroksilaz enzimini stimüle ederek, renal kortikal hücrelerde aktif vitamin D metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır (36). PTH suprese olduğu zaman kalsiyum bağlayıcı protein oluşumu, $25(\text{OH})\text{D}_3$, vitamin D etkisi çok az olan $24\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e dönüşümü ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ intestinal mukoza hücresine girerek sitozolde reseptöre bağlanmasıyla sağlanır. Bu taşıyıcı protein

oluşumuda, diyet kalsiyumunun intestinal lümeden mukoza hücrelerine girişi ile kana transportunu kolaylaştırır. PTH,1-25(OH)2D3 sentezini arttırmak suretiyle barsaktan fosfat emilimini de artırır (16,48,49). Aktif vitamin D metabolitinin oluşması sonucunda PTH'nin barsaktan kalsiyum bağlayıcı protein oluşumu ile kalsiyumun emilimini arttıracığı için hiperkalsemi yapma etkisi oldukça yavaştır ve PTH verilmesinden sonra 24 saat veya daha uzun bir periyodu gerektirir. Fakat kemik üzerine olan etkisinden daha hızlıdır (6)

PTH'nin Diğer Etkileri: Meme bezlerinde kalsiyum konsantrasyonunu ve izole yağ hücrelerinde lipolizisi artırır. Ayrıca karaciğer ve böbrekte glikoneojenezi artırıcı etki gösterebilir. PTH fazlalığı veya eksikliği durumlarında serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak santral sinir sisteminin, periferel sinirlerin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, sapmalar görülebilir (42).



Şekil 2.7. Normal bir insanda kalsiyum dengesi. Siyah oklar direk etkiyi, kesikli oklar indirek etkisi göstermektedir (16)

Parathormonun Ölçümü: PTH ölçümünde başlıca yol radioimmün assay yöntemidir. Radyoimmün assay ile PTH ölçümü ilk kez 1963'te Berson tarafından tanımlanmıştır. Son yıllarda klinik uygulamada kullanılmaya başlanmıştır (16,18). Bu gecikmede dolaşımdaki PTH'nin heterojen doğası, uygun spesifik antiserumların

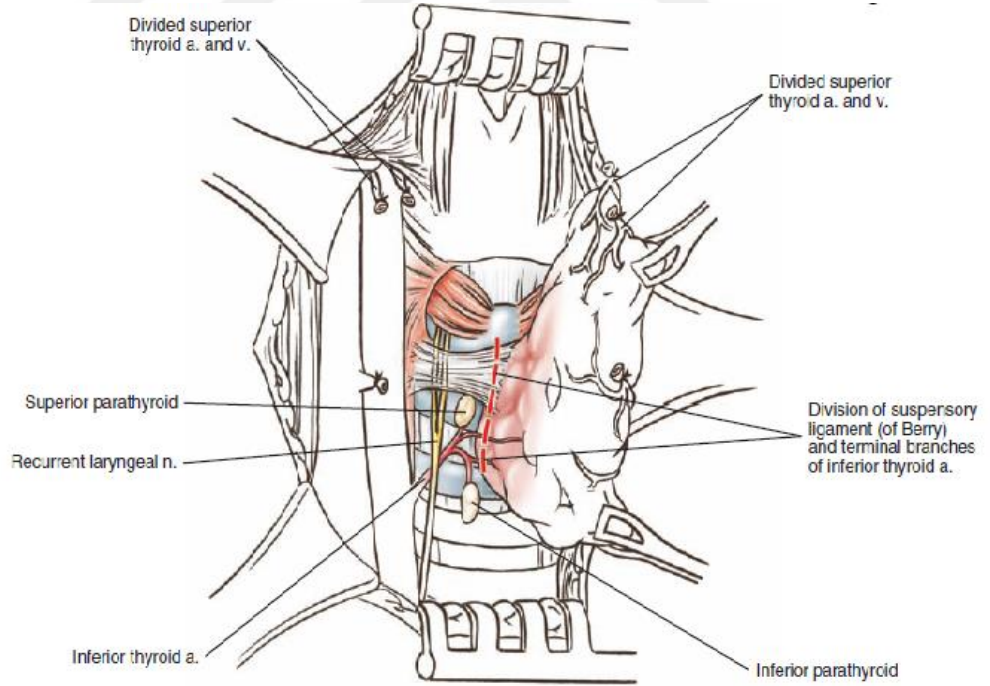
kısıtlılığı gibi problemler etkin olmuştur. Ayrıca, serum intakt PTH değerlerinin laboratuvarlar arasında farklı bulunmasına standart olarak kullanılan PTH preparatlarının cinsi ve saflığında etkisi vardır. Normalde serum PTH konsantrasyon değeri 13-85 ng/L'dir ve yaşla artmaktadır (6,37). Dolayısıyla serum PTH düzeyleri herbir assay sistemin normal değerlerine göre değerlendirilmelidir (20). Son zamanlarda yapılan ölçümler sentetik insan PTH veya fragmanlarının kullanılmasıyla daha da güvenilirlik kazandırılmıştır (24). PTH molekülünün N-terminal, C-terminal veya mid-fragman aminoasitlerine karşı spesifik antikorların kullanıldığı 3 temel ölçüm vardır. Mid- veya C- fragmanlarına karşı antiserumlar biyolojik olarak inaktif mid- veya C-fragmanlarını, N-fragman antiserumu ise, biyolojik olarak aktif N-fragmanı veya PTH 1-84'ü ölçer. Dolayısıyla plazma PTH ölçümleri, kullanılan spesifik antiseruma göre, farklı sonuçlanabilir. C-terminal assayı, yanlış olarak, hiperparatiroidi tanısı koydurabilir (36). Ancak, C-fragmanının ölçümü renal fonksiyon normal olmak şartıyla, klirensi epey yavaş olduğundan, PTH salgılanmasının oldukça iyi bir göstergesi olarak kabul edilir. N-terminal assayı klinik durumla en yakın korelasyon gösteren ve sensitivitesi en yüksek olandır bu nedenlerle klinik kullanımda en uygun olanıdır (29).

2.5. Tiroidektomi Tekniği

Ameliyat öncesinde, geçirilmiş boyun cerrahisi yeni ya da eski fonasyon değişimi öyküsü olan hastaların vokal kordları değerlendirilmelidir (7). Hastaya, skapulalar arasına konulan boyun yastığı ile supin pozisyon verilmeli ve boyunda maksimum gözlemi sağlayacak gerginlik sağlanmalıdır. 4-5 cm uzunluğunda, doğal cilt pililerine paralel şekilde, krikoid kıkırdağın 1 cm altında yerleşen, Kocher'in transvers kolye insizyonu yapılır. Subkutan dokular ve platisma kası keskin bir şekilde insize edilir. Subplatismal flepler yukarıda tiroid kıkırdağı seviyesine ve aşağıda suprasternal çentiğe kadar kaldırılarak flepler oluşturulur (44). Strep kaslar, orta hatta, hareketli fleplerin tamamı boyunca aralanır ve tiroid bezi ortaya çıkarılır. Cerrahi tercihe bağlı olarak ya da tek taraflı total tiroidektomi yapılacaksa tiroid orta hattan makas ligasure ile ikiye bölünür ilk görünen tarafta, sternohiyoid kaslar künt diseksiyon ile internal juguler ven ve ansa servikalis siniri ortaya çıkana kadar,

altındaki sternotiroid kası ayrılır. Sternotiroid kas, altta yatan tiroitten küt ve keskin diseksiyon ile ayrılarak orta tiroid venler ortaya çıkarılır (43). Tiroid lobu mediale ve anteriora doğru çekilir ve yandaki dokular fındık yardımıyla posterolaterale itilir. Orta tiroid venler bağlanır ve kesilir. Delphian lenf nodu ile piramidal lobun bulunduğu orta hatta dönülürken, dikkatli olunmalıdır (51). Sefalik ve kaudal olarak hemen istmusun yanında bulunan fasya kesilir. Tiroid üst polü, tiroidin önce inferior ve mediale çekilerek ortaya konulur ve sonra kaudale ve laterale hareket ettirilir. Diseksiyon mümkün olduğunca tiroide yakın yapılmalıdır. Üst pol damarları, ayrı ayrı ortaya konulur, iskeletize edilir, bağlanır ve superior laringeal sinirin eksternal dal hasarı oluşmaması için tiroid bezinin üzerinde aşağıdan kesilir. Bu damarlar bir kez kesildikten sonra, üst paratiroidi besleyen damarların zarar görme riskini azaltmak için, üst polün posterior ve lateralindeki dokular, tiroid bezinden posteromedial yönde itilebilir (Şekil 2.8) (4). Bundan sonra rekürren laringeal sinirler ortaya konulmalıdır. Sağ rekürren laringeal sinirin seyri, sol rekürren laringeal sinire göre daha obliktir. Sinirlerin ortaya konulması için sinir monitorizasyonundan faydalanılabilir. Sinirler, en tutarlı şekilde krikoid kıkırdak seviyesinde gözlenmektedir (32,33,35). Paratiroidler, genellikle inferior tiroid arter ve rekürren laringeal sinirin çapraz yaptığı yerin 1 cm yakınında izlenebilir ancak ektopik lokalizasyonda da olabilirler (30). Tiroid bezinin alt polü, tüm dokular dorsale itilerek, kibarca mobilize edildikten sonra inferior tiroidal damarlar diseksiyon edilir, iskeletize edilir, bağlanır ve paratiroidlerin devaskularizasyonunu (ekstrakapsüler diseksiyon) ya da rekürren laringeal sinir hasarını minimize etmek için tiroid bezinin yüzeyine olabildiğince yakın yerde kesilir. Rekürren laringeal sinir genellikle berry ligamanının arasından, çaprazlayan küçük arteriel ve venöz dallar ile birlikte geçtiği için hasara en yatkın olduğu yer bu civardadır (Şekil 2.7) (32). Bu alandaki her kanamada, damarlar dikkatlice ortaya konulmalı ve nazikçe baskı uygulanmalıdır (16,36). Rekürren laringeal sinir yakınlarında elektrokoter kullanımından kaçınılmalıdır. Ligament kesildikten sonra, tiroid altta yatan trakeadan keskin diseksiyon ile ayrılabilir. Eğer piramidal lob mevcutsa, tiroid kıkırdağındaki çentiğin üzerinde bir seviyeye kadar ya da tiroid bezi ile devam ediyorsa daha yukarıdan, sefalik yönde diseksiyonu ile ayrılması gereklidir. Eğer lobektomi yapılıyorsa, istmus kontralateral tarafta trakea ile aynı hizada kesilir ve sütür ile

bağlanır. Prosedür, total tiroidektomi için karşı tarafta da tekrarlanır. Paratiroid bezleri, tiroidin yüzeyinde yerleşmiştir ve tiroidden iyi bir kan akımı sağlayacak şekilde diseke edilemeyebilir ya da tiroidektomi sırasında yanlışlıkla çıkarılabilir. Bu durumda, çıkarılan doku frozen ile paratiroid olarak teyit edildikten sonra 1 mm'lik parçalara ayrılır ve sternokleidomastoid kas içinde oluşturulan ayrı ceplere reimplante edilir (4,7). Eğer subtotal tiroidektomi yapılıyorsa; önce üst pol damarları ayrılır ve lob öne doğru mobilize edilir, daha sonra tiroidin posterior kısmından ortalama 3-4 gr kalacak şekilde, klemlenir ve kesilir. Kalan tiroid dokusu, rekürren laringeal sinir hasarından kaçınılması için sütüre edilir. Diseksiyon fazla yapılmış ve çıkarılan doku kavitesi büyük ise dren yerleştirilmesi gerekebilir. Yeterli hemostaz sağlandıktan sonra, strep kaslar orta hatta yeniden bir araya getirilir. Platisma da benzer yolla yaklaştırılır. Cilt subkutükuler sütur ya da klipler ile kapatılır (16,43).



Şekil 2.8. Paratiroidler ve rekürren laringeal sinir korunarak tiroid dokusunun mobilizasyonu (40)

2.6. Tiroidektomi Komplikasyonları

Tiroid cerrahisi sonrası oluşan komplikasyonlar genel ve özel (cerrahiye bağlı) komplikasyonlardır. Genel komplikasyonlar cerrahi dışı hastada gözlenen pulmoner, kardiyak. vb hastalıklara bağlı ve komorbid hastalıklar diye bilinen hastalıklar sonucu gelişebilecek komplikasyonlardır. Özel komplikasyonlar ise yapılan cerrahiye bağlı gelişebilecek komplikasyonlardır (52). Bu komplikasyonlardan ilki kanamadır. Tiroid dokusu bilindiği üzere yaygın bir damarsal ağ ile çevrilidir. Ameliyat sırasında mevcut tiroid dokusundaki hastalığa bağlı olan büyüme damarsal yapılarında da aynı duruma yol açmaktadır (25). Bu nedenle ameliyat sırasında tiroidin tüm damarsal yapılarının ligasyonunda son derece dikkatli olunmalıdır. Kanama, yapılan cerrahi tekniğe bağlı olabileceği gibi hastanın uyanma esnasında öğürme, öksürme, valsalva manevrası ile kan basıncının artmasına bağlı koterize edilen damarsal yapıların tekrar açılması şeklinde de olabilir. Çünkü tiroid cerrahisi sonrası gözlenen kanama sonucunda takipte kalınabilecek basit bir hematoma gelişebileceği gibi hastada solunum sıkıntısına yol açabilecek ve yeniden re-eksplorasyon gerektiren basıya neden olabilecek bir hematoma kadar da ilerleyebilir. Postoperatif kanama %0,36 ile %4,3 oranında görülür (25,24). Genellikle ameliyat sonrası ilk 24 saatte gelişmektedir (25). Tiroidektomi sırasında sinirlerin, paratiroidlerin ve çevreleyen dokuların hepsi yaralanma riski altındadır. Rekürren laringeal sinir hasarı, bağlanma, ligate edilme, kopma ya da traksiyona bağlı oluşabilir. Ancak literatürde deneyimli cerrahlar tarafından yapılan tiroidektomilerde rekürren sinir hasarı <%1 olduğu bildirilmiştir (32). Rekürren laringeal sinirin en yüksek hasarlanma riski, seyrinin son 2-3 cm'sinde meydana gelmektedir. Eğer cerrah, sinir dalları, özellikle sağ tarafta non-rekürren sinir olabileceği ihtimaline karşı dikkatli değilse sinir zarar görebilir (32,33,35). Rekürren laringeal sinir hasarı ameliyat esnasında tespit edilmişse, çoğu cerrah perinöryumları abzorbe edilmeyen süturlar ile yaklaştırmayı tercih etmektedir (16,29,32). Özellikle üst pol damarları bir kerede bağlanıyorsa, yaklaşık %20 hastada superior laringeal sinirin eksternal dalı hasar riski altındadır. İnvaziv tiroid kanserlerinde ve retrosternal guatrılarda da servikal sempatik kök risk altındadır ve Horner sendromu ile sonuçlanabilir(32,36). Bilateral vokal kord disfonksiyonu, hava yolunu tehdit

etmesiyle, acil entübasyon ve/veya trakeostomi gerektirebilmektedir. Seromaların, hasta konforunun sağlanması için, aspire edilmesi gerekebilir. Yara selülit ve enfeksiyonu, karotis arter, juguler ven ve özefagus gibi çevreleyen dokuların yaralanması nadirdir (34).

2.7. Hipoparatiroidizm ve Hipokalsemi Tanı ve Tedavisi

2.7.1. Hipoparatiroidizm Tanısı

Hipoparatiroidizm, parathormonun yokluğu ya da düşüklüğü ile kalsiyum düşüklüğü ve fosfor yüksekliğiyle seyreden durumdur. Tanımlanan paratiroid bezi sayısının 3 den az ve/veya PTH düzeyinin 13 ng/L nin altında olması olarak da tanımlanır (1). Tiroid cerrahisi dışında birçok durumun sonucu oluşabilir. Bu durumlar; neonatal, ailesel, ağır metal birikimi, magnezyum eksikliği, paratiroid hormon rezistansı, psodohipoparatiroidizm, böbrek yetmezliği, ilaç kullanımı (kalsitonin, bifosfonatlar, mitramisin gibi), normal 1,25 dihidroksi vitamin D üretim yetersizliği, 1,25 dihidroksi vitamin D'nin etkilerine direnç gelişimi, kalsiyumun akut kompleks oluşturması ve/veya kalsiyumun dokularda birikimi, akut hiperfosfatemi, akut pankreatit, masif kan transfüzyonu (sitrat yüklenmesi), aç kemikler gibi nedenlerdir (37). Timik gelişme eksikliği ve dolayısıyla timusa bağlı bir lenfoid sistem yokluğuyla da ayırt edilen DiGeorge sendromunda paratiroid bezler doğumsal olarak mevcut olmayabilir (16,24). Bazen hipoparatiroidizm uzun süre teşhis edilemez. Latent hipoparatiroidizm adını verdiğimiz bu tür olgularda erken yaşta katarakt, tırnak ve diş bozuklukları, monilya enfeksiyonları, saçlarda seyrelme, cilt, kıkırdak, beyin gibi dokularda kalınlaşma saptanabilir. Bu hastalarda ameliyat, travma, doğum gibi nedenlerle akut hipoparatiroidi krizleri ortaya çıkabilir. Ancak hipoparatiroidizmin en sık sebebi tiroid cerrahisi özellikle santral boyun diseksiyonunun eşlik ettiği total tiroidektomilerdir (3,8,19). Bu neden diğerlerine göre kat ve kat fazladır. Cerrahi sonrası kalıcı hipoparatiroidizm olarak tanımlanan durum ameliyattan 6 ay sonra, halen normokalsemiyi sağlayacak yeterli parathormon değerinin ölçülememesidir. Total tiroidektomi sonrası genellikle paratiroid beslenmesinin bozulmasından kaynaklanan geçici hipokalsemi gözlenir (34,53).

Geçici hipoparatiroidizmin görülme oranları %20 iken, kalıcı hipoparatiroidizm %0.8-3'tür (2,60-64). Hipoparatiroidizmin sıklığı cerrahın deneyimine bağlı olmakla birlikte, geniş rezeksiyonlarda, kanser nedeniyle lenf nodu diseksiyonu yapılan durumlarda, substernal guatr, kanser ve graves hastalığında ortaya çıkma ihtimalinde artış gözlenmektedir (1,52). Hipoparatiroidizm aynı zamanda paratiroid bezine yönelik paratiroid hiperplazisi nedeniyle yapılan subtotal/total rezeksiyon ya da paratiroid ototransplantasyonu ile birlikte yapılan, paratiroidektomilerden sonra da kalan paratiroid dokusunun kanlanması bozulması sonrasında da oluşabilir. Bu durumlarda hipoparatiroidizm ile birlikte hipokalsemi ortaya çıkma olasılığı daha fazladır (19).

Hipoparatiroidinin birlikte ve en hızlı kliniksel yanıt olarak eşlik ettiği durum hipokalsemidir. Akut hipokalsemi sonucunda iyonize kalsiyumda azalma ve nöromusküler uyarılabilirlikte artış olur. Hastalarda klinik olarak önce ağız çevresi ve parmak uçlarında hissizlik ve karıncalanma başlar. Anksiyete, konfüzyon ve depresyon gibi mental semptomlar oluşabilir. Fizik muayenede Chvostek belirtisi ve Trousseau belirtisi pozitiftir (25).

Chvostek belirtisi: Temporal kemiğin zigomatik parçasının 0.5-1 cm altında, kulak memesinin 2 cm anteriorunda fasyal sinirin üzerine parmakla vurmakla aynı taraftaki yüz kaslarında seyirme, çekilme ortaya çıkma durumudur (24,46,48). Normal insanların %10-25'inde Chvostek belirtisi pozitif gözlenebilir (48,49). Bu nedenle bu bulgunun postoperatif daha değerli olabilmesi için preoperatif hastalarda Chvostek belirtisi bakılıp, kayıt edilmesi testin gerçek pozitif ya da negatifliği açısından önemlidir (49). Öte yandan biyokimyasal olarak hipokalsemi saptanmış hastaların %29'unda Chvostek belirtisi negatif bulunmuştur (47). Bu nedenle sensitivite ve spesivitesi düşüktür (8).

Trousseau belirtisi: Kola uygulanan tansiyon aleti manşonuna 3 dakika sistolik basıncın genelde 20 mmHg üzerinde basınç uygulanması ile elde karpal spazm (el bileğinde ve metakarpofalengeal metakarpofalengeal eklemlerde fleksiyon, parmaklarda hiperekstansiyon, başparmakta avuç içi üzerine fleksiyon) gözlenme durumudur (34). Pozitif trousseau belirtisi olan hastalarda bu bulgulara ek olarak, kas

kasılmaları ve fasikülasyonlar parmaklarda parastezi, kas krampları ve kaslarda sertlik hissi gibi bulgular da olabilir (48). Trousseau belirtisinin mekanizması, sfingomanometrenin brakial arteri oklüde etmesi ile oluşan iskeminin hipokalsemiye bağlı artan nöromusküler duyarlılığı potansiyalize etmesi sonucu kas kasılmalarının ortaya çıkması şeklindedir (34). Klinik pratikte yaygın kullanılmamakla beraber Trousseau belirtisi ile ilişkili Trousseau-Von Bonsdorff testi tanımlanmıştır. Trousseau testi için uygulanan sfingomanometre manşonu balonu boşaltıldıktan hemen sonra 40/dk derin solunum yaptırılır ve daha önce tanımlanan karpopedal spazm gözlenir (47,49). Bu test hiperventilasyonun metabolik alkalozu neden olup, Ca'nın albumine bağlanmasını artırıp iyonize Ca düzeyini azaltarak nöromusküler duyarlılığı potansiyalize etme temeline dayanır (1,25). Trousseau belirtisi Chvostek belirtisine göre daha spesifiktir. Hipokalsemik hastaların %94'ünde pozitif, normal bireylerin ise %1'inde pozitifdir (8). Trousseau-von Bonsdorff testi de normal bireylerin %10'da pozitifdir (47). Tonik-klonik nöbetler, karpopedal spazm ve laringeal stridorun eşlik ettiği tetani ölümcül olabilir ve engellenmelidir. Ameliyat sonrası hipokalsemi gelişen hastalara oral kalsiyum ve vitamin D tedavisi düzenlenir. İntravenöz kalsiyum infüzyonu preoperatif osteotik sistika fibrozası bulunan hastalar haricinde nadiren gerekli olabilmektedir (25).

2.7.2. Akut Hipokalsemi Tedavisi

Ameliyat sonrası 24. saat Ca değeri 8-8.8 mg/dL (2-2.2 mmol/L) ve hasta asemptomatikse, bu değerler hastanın paratiroid bezlerini hipertrofi için uyarıcı etkisi olacağından dolayı tedaviye gerek yoktur. Bununla birlikte postoperatif 48-72. saatlerde Ca değeri düşüp hipokalsemi ortaya çıkabileceğinden, hasta taburcu edilirken hipokalsemi semptomları hakkında bilgilendirilmelidir (52). Semptomatik hipokalsemi Ca ve aktif vitamin D metabolitleri ile tedavi edilir. Postoperatif 6. saatte bakılan Ca 8 mg/dL'nin altında ise veya PTH değeri ölçülemeyecek düzeyde ancak parastezi, nöromusküler duyarlılık gibi olan hafif semptomatik hastalara oral kalsiyum ve kalsitriol tedavisi başlanmalıdır (17,29). Chvostek belirtisine kardiyak dekompanzasyon, tetani, bronkospazm, laringospazm, karpopedal spazm riski eşlik edebileceğinden acil intravenöz (İV) tedavi gerekir. Akut İV Ca tedavisi için eşik

değer bazı kaynaklarda 7.5 mg/dl (1.9 mmol/L), diğerlerinde ise 7 mg/dl (1.75 mmol/L) olarak kabul edilmekle birlikte (8), akut tedavinin uygulanmasına hastanın semptomlarının şiddetine göre karar verilir (16,36,52). Ca değeri 7.5 mg/dl altındaki asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda eşik değer 7 mg/dl alınıp, oral tedavi başlanabilir. Fakat şiddetli semptomatik hastalarda 7.5 mg/dl değerinde İV tedavi başlanabilir (7.8).

2.7.3. İntravenöz Kalsiyum Tedavisi

İntravenöz Ca tedavisinde %10'luk 10 mL kalsiyum klorid ampul (273 mg elementer kalsiyum içerir) ve/veya %10'luk 10 mL kalsiyum glukonat ampul (94 mg elementer Ca içerir) kullanılır. Kalsiyum kloridin daha sıklıkla venler için iritan, sklerozan, cilt altına kaçtığına doku nekrozu yapabilme potansiyeli olduğundan dolayı kalsiyum glukonat daha sıklıkla tercih edilir. Her iki elementer Ca içerikleri farklı olduğundan doz hesaplamasında bu dikkate alınmalıdır. Ciddi hiperfosfatemide fosfatla presipitasyon riskinden dolayı intravenöz Ca uygulanmamalıdır (49). 1-2 ampul kalsiyum glukonat (94 veya 188 mg elementer Ca) 50-100 mL %5 dextroz ile sulandırılıp, İV infüzyon şeklinde 5-10 dakikanın üzerinde bir sürede verilir (44). Özellikle kardiyak aritmisi olan veya digoksin tedavisi alan hastalar elektrokardiyografi (EKG) açısından monitörize edilmelidir. Bu tedavinin Ca düzeyini arttırıcı etkisi 2-3 saat kadar sürer. Bu nedenle hipokalsemi ve semptomları devamlılık gösteren ciddi vakalarda tedaviye genellikle sürekli infüzyon tedavisi olarak devam edilmesi gerekir. Sürekli infüzyon genelde 15 mg/kg dozunda uygulanır. Bunun için 10 ampul kalsiyum glukonat (940 mg elementer Ca içerir) 1 lt %5 Dextroz ile sulandırılır ve 50 ml/saat dozunda uygulanır (6). Bu protokol 8 saatin üzerinde serum Ca'unu yaklaşık 2 mg/dl arttırır (25). İV tedavinin başında 1-2 saatte bir, sonrasında 6-8 saatte bir Ca kontrolü yapılmalıdır (44,51). Albumine göre düzeltilmiş total serum Ca düzeyi 7,5 mg/dl'nin üzerine çıkana kadar İV Ca tedavisine devam edilmelidir. İV Ca tedavisi ile birlikte oral Ca ve kalsitriol tedavisi başlanmalıdır. Bununla birlikte ciddi hipokalsemili hastalarda oral Ca tedavisi etkili olana kadar Ca konsantrasyonunu 8-8,5 mg/dL aralığında tutmak ve semptomları minimize etmek için 1-3 gün İV Ca desteği verilebilir (54).

2.7.4. Oral Kalsiyum ve D Vitamini Tedavisi

Ca ihtiyacı 1-9 g/gün aralığında değişmekle birlikte (25), postoperatif hipokalsemiye başlangıç dozu elementer Ca; 1-2 gr x 3/gün ve kalsitriol; 0,25-1µg x 2-3/gündür. Semptomatik, ciddi vakalarda üst dozda başlanır (54). Sıklıkla kullanılan kalsiyum preparatları, kalsiyum karbonatlardır. Bu preparatlar %40 elementer Ca içerir ve emilimi için asidik ortam gerekir. Diğer bir Ca preparatı kalsiyum sitrat ise %21 elementer Ca içerir ve aklorhidri (proton pompa inhibitörü kullananlar) durumlarında kullanılır (6). L-tiroksin replasman tedavisi alanlarda, Ca tuzları L-tiroksin biyoyararlanımını azalttığı için Ca preparatları L-tiroksin dozundan birkaç saat sonra verilmelidir (46).

Vitamin D'nin aktif formu 1.25-OH Vitamin D dönüşümünde böbrekte 1α-hidroksilaz aktivitesi için PTH gerektiğinden, hipoparatiroidizmde barsaktan Ca emilimini arttırmak için aktif vitamin D formları kalsitriol 1.25 OH Vitamin D3 veya α-kalsidiol 1α OH Vitamin D3 kullanılır. Kalsitriolün yarı ömrü kısa, maksimum etkisi 10 saatte ortaya çıkıp etkisi 2-3 gün sürer. Enteral Ca emilimi için kolekalsiferolden 100 kat güçlüdür (3,48).

2.7.4. Kalıcı Hipoparatiroidizmde Yeni Tedavi Seçenekleri

Kalıcı hipoparatiroidili hastalarda son zamanlarda yapılan çalışmalarda rekombinan insan PTH preparatları (1-34 Parathormon-Teriparid,1-84 Parathormon) kullanılmaya başlanmıştır. PTH preparatları ile verilen PTH replasman tedavisi ile serum kalsiyumunda dalgalanmalara yol açmadan vitamin D ve Ca ihtiyacında azalma, idrar Ca'unda düşme, kemik kalitesinde artma, yumuşak doku kalsifikasyonunda azalma gözlenmiş ve bu sonuçlar doğrultusunda yaşam kalitesinde artma gibi potansiyel avantajları olduğu ortaya koyulmuştur (55,56,57). Henüz standart olarak kullanıma geçmemişse de olsa umut verici yönde ilerlemektedir.

Allotransplantasyon uygulamaları, greft rejeksiyonu veya greftin fonksiyon görmemesi, sınırlı greft ömrü, immünsüpresyon gibi sebeplerden dolayı başarı

oranları sınırlıdır (58). Paratiroid hücre diferansiyasyonu ile ilgili kök hücre çalışmaları devam etmektedir (59).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tasarımı

Bu çalışma total tiroidektomi sonrası erken dönem ölçülen PTH seviyesinin kalıcı hipoparatiroidizm tanısı açısından öngörü değerinin olup olmadığının ortaya konulması ve hipoparatiroidizm gelişimini etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılmış dosya, görüntü kayıtları “ve/veya insanlardan elde edilen arşiv materyalleri kullanılarak yapılan retrospektif araştırma çalışması olup, Helsinki Deklerasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırma Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde hasta dosyaları arşivi ve hastane elektronik hasta bilgi sistemi kayıtları kullanılarak yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Ocak 2011-Haziran 2016 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde total tiroidektomi ameliyatı uygulanan 904 hastanın dosyaları incelenmiş ve bu hastalardan ameliyat sonrası ilk 24 saatte ölçülen serum PTH değerine göre hipoparatiroidizm gözlenen 200 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Araştırmanın Şekli

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın İlk 24 saatten sonra ki 1 yıl içerisindeki birinci aydan itibaren 6. aya kadar olan kan serum PTH değerleri ve 6. aydan sonraki PTH değerleri incelenmiştir. Hastalar PTH düzeylerindeki düzelme zamanına göre; ameliyattan sonraki ilk 6 ay içerisinde PTH seviyeleri normale dönen grup geçici hipoparatiroidi, ameliyattan sonraki ilk 6 ay sonrasında halen PTH seviyeleri normal

değerlerden düşük gözlenen grup kalıcı hipoparatiroidi olarak belirlenmiş ve iki grup da incelemeye alınmıştır.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında, total kalsiyum normal serum PTH değerinin üst sınırı 85ng/L ve alt sınırı ise 13 ng/L, normal serum total kalsiyum değerinin üst sınırı 10.5 mg/dl ve alt sınır ise 8,5 mg/dl'dir. Bu değerler çerçevesinde çalışma düzenlenmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi yapılan sonografik incelemesinde nodül olup olmaması, nodül varsa dominant nodül çapı, laboratuvar incelemede T3, T4, TSH, PTH, Ca, Mg, P, ALP, Cr, D vitamini düzeyleri, tirodit geçirme durumları incelenmiştir. Ameliyat öncesinde tirotoksik semptom ve bulguları olan hastalar, antiroid ilaçlar ile ötiroid hale getirildikten sonra ameliyata alınmıştır. Cerrahi yöntem (santral lenf nodu diseksiyonu yapılmaksızın bilateral total tiroidektomi, santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bilateral total tiroidektomi, santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bilateral total tiroidektomi ve ipsilateral boyun diseksiyonu, santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bilateral total tiroidektomi ve bilateral boyun diseksiyonu, santral lenf nodu diseksiyonu yapılmaksızın unilateral total tiroidektomi, santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte unilateral total tiroidektomi) ve süresi, nüks cerrahi durumu, ameliyat sırasında paratiroid ototransplantasyonu, ameliyat sonrasında iatrojenik paratiroid bezi eksizyon durumu, çıkarılan tiroid dokusunun patolojik tanısı, tiroidektomi materyalinin boyutu, incelenmiştir.

Kalsiyum metabolizması ve kemik dansite bozukluğu, böbrek yetmezliği, kalsiyum ve D vitamini kullanımı öyküsü ve preoperatif hipokalsemisi, primer paratiroid hastalığı, paratiroid benign ve malign kitlesel lezyonu olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Hasta dosya bilgileri incelenmiş eksik bilgi olan hastalara telefon aracılığıyla ulaşılmıştır. Geçici hipoparatiroidi gözlenen hastaların cerrahi sonrası taburculuklarının ilk gününden, PTH değerlerinde düzelme gözlemlendiği zamana kadar, kalıcı hipoparatiroidili hastaların cerrahi sonrası taburculuklarının ilk gününden itibaren halen oral kalsiyum karbonat vitamin D3 kombinasyonu (Calcimax-D®;Basel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş) tedavisi kullandıkları bilgisine ulaşılmıştır.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics Version 20 paket programı ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları araştırılırken birim sayıları nedeniyle Shapiro Wilk's' den yararlanılmıştır. Nominal değişkenlerin grupları arasındaki ilişkiler incelenirken Ki-Kare analizi uygulanmıştır. İki x iki tablolarda gözlerdeki beklenen değerlerin yeterli hacme sahip olmaması durumlarında Fisher's Exact Test kullanılmış olup RxC tablolarda ise Monte Carlo Simülasyonu yardımıyla Pearson Ki-Kare analizi uygulanmıştır.

Tablo gözlerindeki beklenen değerlerin %20 si 5 den küçük olduğu durumlarda Monte Carlo Simülasyonu yardımcı pearson ki kare analizi yapılmıştır.

İkiden çok bağımlı değişkenlerin analizlerinde normal dağılımdan gelmemeleri nedeniyle Friedman's Two-Way ANOVA kullanılmış, anlamlı farklılıkların çıkması durumunda Çoklu Karşılaştırma Testlerinden yararlanılarak birbiriyle farklılık gösteren değişkenler tespit edilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi nedeniyle Mann Whitney U Testinden yararlanılmıştır.

İki bağımlı değişken arasındaki farklılık incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi nedeniyle Wilcoxon Testi kullanılmıştır.

Değerler için cut-off noktası belirlenirken ROC Analizinden yararlanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

3.6. Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmanın yürütülebilmesi için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na başvurulmuş ve 22 Mart 2017 tarihli 2012-Keçiören Araştırma Etik Kurulu-15/1380 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda ameliyat sonrası erken dönem PTH düşüklüğü gözlenen ve geçici ile kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastaların yaş ortalaması $46,83 \pm 13,31$ olup, %75'i kadındır. %97,5'inin tiroidinde nodül olduğu %79'unun ameliyat öncesinde ötroidi olduğu, %45'ine Santral lenf nodu diseksiyonu yapılmaksızın bilateral total tiroidektomi-BTT+SLND(-) ameliyatı ve %54.5'ine santral lenf nodu diseksiyonu yapıldığı belirlenmiştir. Ameliyat sırasında hastaların %21.5'ine paratiroid bezi ototransplantasyonu, %33'ünde iatrojenik paratiroid bezi eksizyonu yapılmıştır. Ameliyat sonrası değerlendirmede hastaların %55.5'inin tiroidit geçirdiği ve postoperatif patolojik tanılarının da %55.5'inin malign olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastaların örneklem içerisinde %15'inde kalıcı hipoparatiroidi geliştiği ve geçici hipoparatiroidi gelişen hastaların %57.1'inin 1. ay içerisinde düzelme gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların Tanıtıcı Özellikleri

Tanıtıcı Özellikler	Sayı	%
Yaş ortalaması: 46,83±13,31 min: 21 max:79		
Cinsiyet		
Kadın	150	75,0
Erkek	50	25,0
Ameliyat öncesi ultrasonda nodül durumu		
Nodül var	195	97,5
Nodül yok	5	2,5
Ameliyat öncesi tiroid hormonları		
Hipotiroid	23	11,5
Ötiroid	158	79,0
Hipertiroid	19	9,5
Ameliyat tipi		
BTT+SLND(-)	82	41,0
BTT+SLND(+)	70	40
BTT+SLND(+)+İpsilateral Boyun Diseksiyonu	21	10,5
BTT+SLND(+)+Bilateral Boyun Diseksiyonu	4	2,0
Unilateral TT+SLND(-)	9	4,5
Unilateral TT+SLND(+)	4	2,0
Santral lenf nodu diseksiyonu		
Evet	109	54,5
Hayır	91	45,5
Paratiroid bezi otoplantasyonu		
Evet	43	21,5
Hayır	157	78,5
İatrojenik Paratiroid bezi eksizyonu		
Evet	66	33,0
Hayır	134	67,0
Tiroidit geçirme durumu		
Var	96	48,0
Yok	104	52,0
Tanı durumu		
Bening	89	44,5
Malign	111	55,5
Ameliyat sonrası hipoparatiroidi durumu		
Geçici	170	85,0
Kalıcı	30	15,0
Hastaların düzelme ayı*		
1.ay	97	57,1
2-6 ay içerisinde	73	42,9

*Geçici hipoparatiroidi gelişen hastalar üzerinden hesaplanmıştır.

BTT - Bilateral Total Tiroidektomi, TT - Total tiroidektomi, SLND - Santral Lenf Nodu Diseksiyonu
Hastaların yaş ve cinsiyetleri bakımından geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
(Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre geçici ve kalıcı hipoparatroidi gelişme durumu

Tanıtıcı Özellikler	Geçici ve kalıcı hipoparatroidi gelişme durumu				Test	p
	Geçici hipoparatroidi gelişenler		Kalıcı hipoparatroidi gelişenler			
	Sayı	%	Sayı	%		
Cinsiyet						
Kadın	131	77,1	19	63,3	*	0,170
Erkek	39	22,9	11	36,7		
Yaş						
<47	88	51,76	17	56,67	*	0,766
≥47	82	48,24	13	43,33		

*Pearson Ki-Kare testi

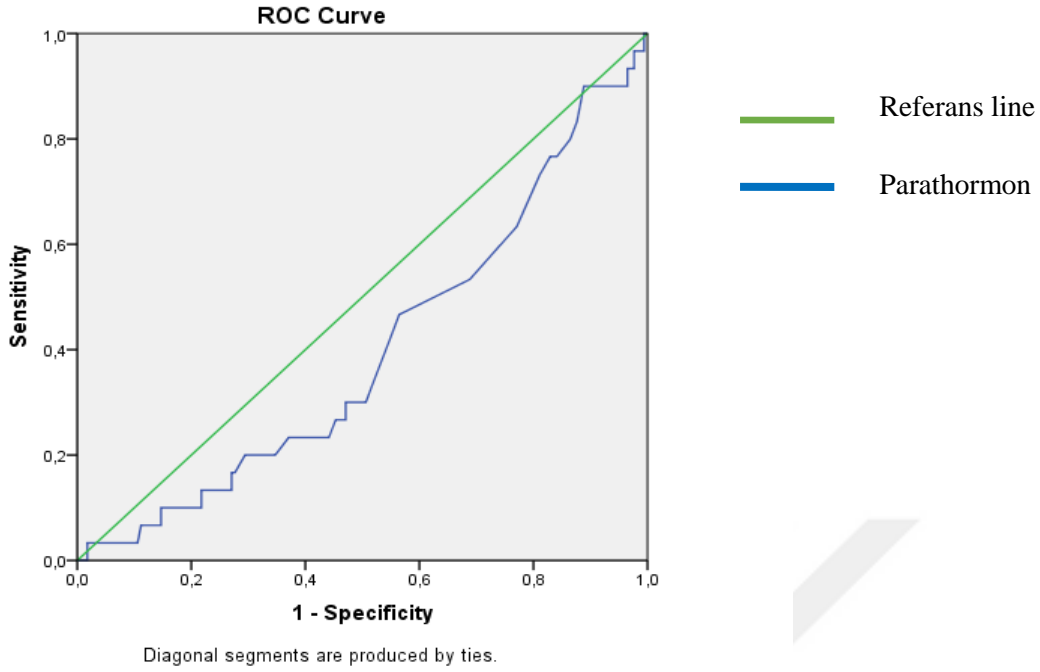
Araştırmamıza alınan hastaların parathormon seviyelerine göre geçici ve kalıcı hipoparatroidi gelişme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kalıcı hipoparatroidi gelişen hastaların %70'inin parathormon seviyesinin 2.5 ve altında olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların PTH seviyelerine göre hipoparatroidi gelişme durumu

PTH seviyeleri	Geçici ve kalıcı hipoparatroidi gelişme durumu				Test	P
	Geçici hipoparatroidi gelişenler		Kalıcı hipoparatroidi gelişenler			
	Sayı	%	Sayı	%		
≤ 2.5	84	49.4	21	70.0	*	0,114
2.6-7.0	49	28.8	5	16.7		
7.1-13.0	37	21.8	4	13.3		

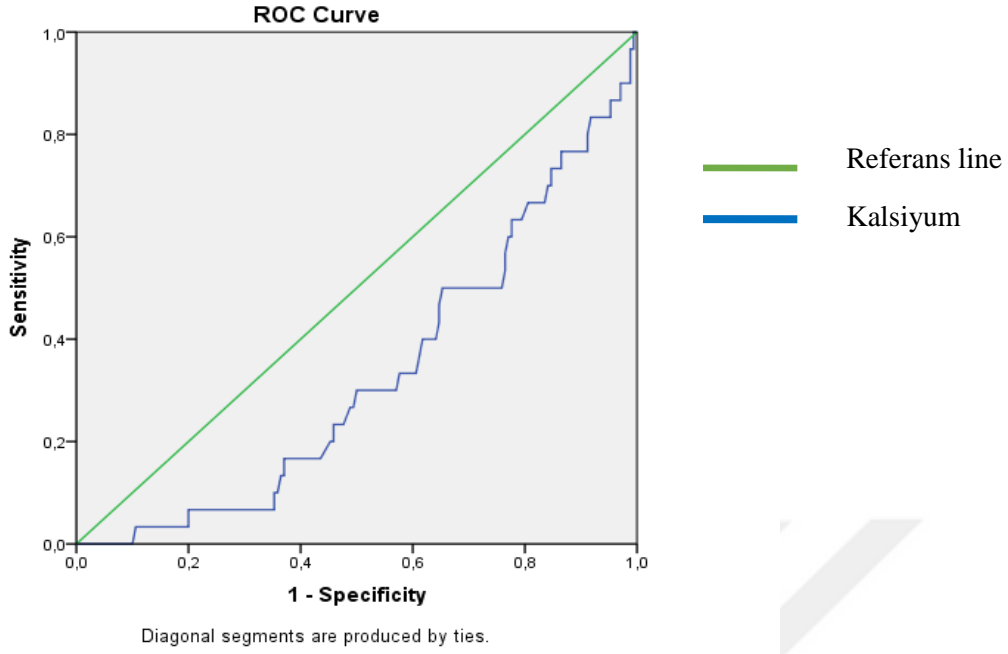
*Pearson Ki Kare testi

Kalıcı hipoparatroidizm için parathormon eşik değeri 2.45 olarak saptanmıştır. Parathormon eşik değeri 2.45 alındığında duyarlılık %53.3, özgüllük %56.5 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda ameliyat sonrası kalıcı hipoparatroidizm gelişimi için parathormon düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p>0.05$). Ameliyat sonrası ilk 24 saatte bakılan parathormon düzeyinin kalıcı hipoparatroidizm gelişmesindeki duyarlılık ve özgüllüğünün değerlendirilmesi şekil 4.1 deki ROC eğrisinde gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Parathormon ROC Eğrisi

Kalıcı hipoparatroidizm için kalsiyum eşik değeri 8.1 olarak saptanmıştır. Kalsiyum eşik değeri 8.1 alındığında duyarlılık %60, özgüllük %62 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda ameliyat sonrası kalıcı hipoparatroidizm gelişimi için kalsiyum düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p < 0.05$). Ameliyat sonrası ilk 24 saatte bakılan kalsiyum düzeyinin kalıcı hipoparatroidizm gelişmesindeki duyarlılık ve özgüllüğünün değerlendirilmesi şekil 4.1 deki ROC eğrisinde gösterilmektedir



Şekil 4.2. Ca Düzeyi ROC Eğrisi

Hastaların ameliyat öncesi ultrasonda nodül görülme durumu bakımından geçici ya da kalıcı hipoparatroidi gelişme durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte geçici hipoparatroidi gelişenlerin %97,6'sında ameliyat öncesi ultrason görüntülemesinde nodül saptanmıştır. Bu oran kalıcı hipoparatroidi gelişenlerde 96,7'dir. Geçici hipoparatroidi gelişenlerin %79,4'ü ve kalıcı hipoparatroidi gelişenlerin %76,7'si ameliyat öncesinde ötiroid durumdadır. (Tablo 4.4).'

Tablo 4.4. Hastaların ameliyat öncesi klinik bulgularına göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu

Ameliyat Öncesi Klinik Bulgular	Geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu				Test	p
	Geçici hipoparatiroidi		Kalıcı hipoparatiroidi			
	Sayı	%	Sayı	%		
Ameliyat öncesi ultrasonda nodül durumu						
Var	166	97,6	29	96,7	*	0,560
Yok	4	2,4	1	3,3		
Ameliyat öncesi tiroid hormonları						
Hipotiroid	19	11,2	4	13,3	**	0,938
Ötiroid	135	79,4	23	76,7		
Hipertiroid	16	9,4	3	10,0		

* Fisher's Exact Ki Kare testi

**Monte Karlo Simulasyon Yardımlı Pearson Ki Kare testi

Hastalara santral lenf bezi diseksiyonu yapılma durumu göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$). Kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalara daha yüksek oranda (%76.7) santral lenf bezi diseksiyonu yapıldığı belirlenmiştir.

Santral lenf nodu diseksiyonundan bağımsız yapılan ameliyat tekniğine göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Ameliyat tekniği açısından geçici hipoparatiroidi gözlenen hastaların çoğunluğuna %44,2'sine santral lenf nodu diseksiyonu yapılmaksızın bilateral total tiroidektomi yapılmış olmakla birlikte sırayla, %38,1'ine santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bilateral total tiroidektomi, %9,4'üne santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bilateral total tiroidektomi ve ipsilateral boyun diseksiyonu, %4,7'sine santral lenf nodu diseksiyonu yapılmaksızın unilateral total tiroidektomi, %1,8 'ine santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bilateral total tiroidektomi ve bilateral boyun diseksiyonu, %1,8'ine santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte unilateral total tiroidektomi ameliyatı yapılmıştır.

Kalıcı hipoparatiroidi gözlenen hastaların %50'sine santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bilateral total tiroidektomi ameliyatı yapılmış olmakla birlikte sırasıyla, %23,3'üne santral lenf nodu diseksiyonu yapılmaksızın bilateral total tiroidektomi, %16,7'sine santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bilateral total

tiroidektomi ve ipsilateral boyun diseksiyonu, %3,3'üne santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte bilateral total tiroidektomi ve bilateral boyun diseksiyonu, %3,3'üne santral lenf nodu diseksiyonu yapılmaksızın unilateral total tiroidektomi, %3,3'üne santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte unilateral total tiroidektomi ameliyatı yapılmıştır (Tablo 4.5)

Paratiroid bezi ototransplantasyonu yapıma durumuna göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ancak geçici hipoparatiroidi gelişenlerin %21,2'sine ve kalıcı gelişenlerin %23,3'üne paratiroid ototransplantasyonu yapılmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalara yapılan ameliyat tekniğine göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu

Ameliyat Tekniği	Geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu				Test	p
	Geçici hipoparatiroidi		Kalıcı hipoparatiroidi			
	Sayı	%	Sayı	%		
Ameliyat tipi						
BTT+SLND(-)	76	44,2	7	23,3	*	0,424
BTT+SLND(+)	64	38,1	15	50		
BTT+SLND(+)+İpsilateral Boyun Diseksiyonu	16	9,4	5	16,7		
BTT+SLND(+)+Bilateral Boyun Dis	3	1,8	1	3,3		
Unilateral TT+SLND(-)	8	4,7	1	3,3		
Unilateral TT+SLND(+)	3	1,8	1	3,3		
Santral lenf bezi diseksiyonu yapılma durumu						
Yapılan	86	50,6	23	76,7	**	0,008
Yapılmayan	84	49,4	7	23,3		
Paratiroid bezi ototransplantasyonu						
Yapılan	36	21,2	7	23,3	**	0,981
Yapılmayan	134	78,8	23	76,7		

*Monte Karlo Simulasyon Yardımlı Pearson Ki Kare testi

**Pearson Ki Kare testi

BTT - Bilateral Total Tiroidektomi, TT - Total tiroidektomi, SLND - Santral Lenf Nodu Diseksiyonu

Geçirilmiş tiroidit varlığına göre geçici ya da kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,05$). Kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalarda tiroidit gelişme oranı daha yüksek (%66,7) bulunmuştur. Ancak hastaların iyatrojenik paratiroid bezi eksizyonu yapıma durumu, ameliyat sonrası tanıları ve malign ya da benign olma durumları bakımından geçici ya da kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumlarında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Geçici hipoparatroidi gelişenlerin %67,1'ine ve kalıcı hipoparatroidi gelişenlerin %66,7'sine iyatrojenik paratiroid bezi eksizyonu yapılmamıştır. Geçici hipoparatroidi gelişenlerin %57,1'i maling ve %41,1'i papiller ca; kalıcı hipoparatroidi gelişenlerin %53,3'ünün tanısı bening ve % 36,7'si nodüler guatr olarak saptanmış ancak her iki grupta da Papiller Ca tanısı yüksek oranda belirlenmiştir. (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların postoperatif klinik bulgularına göre geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu

Postoperatif Klinik Bulgular	Geçici ve kalıcı hipoparatroidi gelişme durumu				Test	p
	Geçici hipoparatrodi		Kalıcı hipoparatroidi			
İatrojenik Paratiroid bezi eksizyonu						
Evet	56	32,9	10	33,3	*	0,999
Hayır	114	67,1	20	66,7		
Tiroidit varlığı						
Gelişen	75	44,1	20	66,7	*	0,023
Gelişmeyen	95	55,9	10	33,3		
Ameliyat sonrası tanı						
Graves	5	2,9	1	3,3	**	0,650
Papiller Ca	70	41,1	11	36,7		
Follükuler Ca	24	14,1	2	6,7		
Meduller Ca	3	1,8	1	3,3		
Nodüler Guatr	54	31,8	11	36,7		
Follükuler Adenom	8	4,7	1	3,3		
Hashimoto Tiroidit	6	3,5	3	10,0		
Tanı durumu						
Bening	73	42,9	16	53,3	*	0,392
Malign	97	57,1	14	46,7		

*Pearson Ki Kare testi

** Monte Karlo Simulasyon Yardımlı Pearson Ki Kare testi

Ameliyat öncesi yapılan inceleme neticesinde belirlenen nodül sayısı bakımından geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p<0,05$). Kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastaların nodül sayısı ortalaması geçici hipoparatiroidi gelişen hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak dominant nodül boyutu, ameliyat süresi ve ameliyat sonrası çıkarılan tiroid bezi boyutu bakımından geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Preoperatif, İntraoperatif ve Postoperatif Bazı değişkenlere Göre Geçici ve Kalıcı Hipoparatiroidizm Gelişme Durumunun Karşılaştırılması

Bazı Değişkenler	Hipoparatiroidizm Gelişme Durumu						Mann Whitney U Testi	
	Geçici Hipoparatiroidi Gelişenler			Kalıcı Hipoparatiroidi Gelişenler			Z	P
	Ort±SS	min	max	Ort±SS	min	max		
Nodül sayısı	3,05±1,9	1	8	3,7±1,3	1	7	-2,035	0,042
Dominant nodül boyutu (mm)	21,5±15,9	5	150	20,45±9,5	7,5	40	-0,269	0,788
Ameliyat süresi	116,4±57,7	40	405	118,5±67,5	40	420	-0,354	0,723
Ameliyat sonrası çıkarılan tiroid bezi boyutu (mm)	315,1±159,8	3,75	2457	309,1±260,7	54	1170	-0,854	0,393
Paratiroid bezi eksizyon sayısı	1,3±0,6	1	4	1,4±0,7	1	3	-0,741	0,459

Geçici hipoparatiroidi gelişen hastalarda Mg, P ve D vitamini değerlerinde ameliyat öncesine göre ameliyat sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmektedir. Mg, P ve D vitamini değerleri ameliyat öncesinde anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Geçici hipoparatiroidi gelişen hastalarda ALP ve Cr değerlerinde ise ameliyat öncesine göre ameliyat sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalarda ise P ve ALP değerlerinde ameliyat öncesi ve ameliyat sonrasında arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalarda ameliyat öncesinde P değeri anlamlı derecede düşük, ALP değeri anlamlı derecede yüksek olarak belirlenmiştir ($p<0.05$). Kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalarda Mg, D vitamini ve Cr değerlerinde ise ameliyat öncesine göre ameliyat sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kalsiyum Dışındaki Bazı Biyokimyasal Değişkenlerin Ameliyat Öncesi ve Sonrasındaki Değerlerinin Geçici ve Kalıcı Hipoparatiroidi Durumuna Göre Karşılaştırılması

Değişken	Geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişme durumu															
	Geçici hipoparatiroidi gelişenler						Wilcoxon Testi		Kalıcı hipoparatiroidi gelişenler						Wilcoxon Testi	
	Ameliyat öncesi			Ameliyat sonrası					Ameliyat öncesi			Ameliyat sonrası				
	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	min	max	z	p	Ort±SS	Min	max	Ort±SS	min	max	Z	p
Mg	2,1±0,2	1,3	2,9	2,2±1,1	1,3	9,2	-2,385	0,017	2.0±0,3	1,4	2,7	1,95±0,3	1,2 1	2,8	-1,231	0,218
P	3,3±0,6	1,5	4,9	3,75±0,7	1,8	5,98	-7,566	0,001	3,8±0,9	2,3	6,6	4,26±0,8	2,8	6,6	-2,118	0,034
D vit.	24,6±12,6	5,5	66	28,8±12,3	2,9	67	-4,124	0,001	25,5±11,2	7,8	47	26,6±16,4	3,9	61,2	-0,541	0,589
ALP	88,6±36,8	12	278	83,7±29,6	24	287	-1,349	0,177	163,6±372,5	44	2125	142,1±345,7	40	1967	-2,347	0,019
Cr	1±2,1	0,4	28,4	0,85±0,2	0,3	1,39	-1,437	0,151	1,1±1,2	0,6	7,47	1,2±1,5	0,6	9,1	-1,234	0,217

5. TARTIŞMA

Tiroidektomi sonrası gelişen komplikasyonlardan cerrahları tedirgin eden komplikasyonların başında kanama, rekürren laringeal sinir hasarı ve hipoparatiroidi gelmektedir. Kanama ve laringeal sinir hasarı gelişen cerrahi teknik, deneyim ve teknolojinin destekleri ile giderek azalmaktadır (34,60). Ameliyat sonrası hipoparatiroidi ile hipokalsemiye bağlı, hastanın uzun süreli hayat konforunu olumsuz yönde etkileyen komplikasyonun önlenmesine yönelik araştırmalar ise hızla devam etmektedir (3,7,8,25,46,50,70,73).

Postoperatif kalıcı hipoparatiroidiye etki eden faktörlerin belirlenmesine yönelik yaptığımız çalışmamızda 2011-2016 yıllarında 904 hastaya tiroidektomi ameliyatı uygulanmış ve hastaların %3'ünde (30 hasta) kalıcı hipoparatiroidi geliştiği gözlenmiştir. Richmond ve arkadaşlarının 2007 yılında 150 hasta ile yaptığı total tiroidektomi sonrası komplikasyonların araştırıldığı çalışmada kalıcı hipoparatiroidizm oranı %0.8 (61), Rosato ve arkadaşlarının 2004 yılında 14934 hasta ile tiroid cerrahisi komplikasyonları üzerine yaptıkları çalışmada kalıcı hipoparatiroidizm oranı %1.7 (62), Serpell ve arkadaşlarının 2007 yılında 336 hasta ile yaptıkları güvenli tiroidektomi konulu çalışmalarında kalıcı hipoparatiroidi oranı %1.8 (63), Sitges-serra ve arkadaşlarının 2010 yılında 442 hastanın total tiroidektomi sonrası uzamış hipoparatiroidizmi araştırdıkları çalışmada ise bu oran %3.8 olarak bulunmuştur (2). Ülkemizde bu konuda Söğütoğlu ve arkadaşları tarafından 2007 yılında 88 hastada total tiroidektomi sonrası gözlenen hipoparatiroidizm oranı ve prediktif faktörler konulu çalışmada da kalıcı hipoparatiroidizm oranı %3.4 (64) olarak saptanmıştır. Literatürde bu konuda yer alan çalışmaların sonuçları incelendiğinde çalışmamızdan elde edilen sonuç ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Ameliyat sonrası erken dönemde bakılan PTH değerinin kalıcı hipoparatiroidizm gelişimindeki öngörüsü açısından eşik değeri, çalışmamızda 2.45 ng/L olarak bulunmuştur (duyarlılığı %53.3, özgüllüğü %56.5). Kalıcı hipoparatiroidizm gelişimi açısından PTH düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değerinin olmadığı ancak kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastaların çoğunluğunun (%70) parathormon seviyesinin 2.5 ve altında olduğu saptanmıştır. Ayrıca kalsiyumun öngörüsü açısından 8.1 mg/dl'lik (duyarlılığı %60, özgüllüğü %62) değeriyle istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değerinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p < 0.05$). Hermann ve arkadaşlarının 2008 yılında tiroid cerrahisi uygulanan 402 hasta ile yaptıkları çalışmada PTH eşik değeri 6 ng/ml ve kalsiyum eşik değeri ise 8.4 mg/dl

olarak belirlenmiştir. Ancak sadece 6 hastada kalıcı hipoparatiroidi geliştiği için ölçülen PTH ve Ca eşik değerlerinin kalıcı hipoparatiroidi gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir öngörü değerinin olmadığını ve klinik uygulamada kullanılamayacağını belirtmişlerdir (65). Asari ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada tiroidektomi uygulanan hastaların 1.gün PTH eşik değeri 15 ng/ml (duyarlılık %97.7,özgüllük 82.6), 3.gün Ca eşik değeri 7.6 mg/dl (duyarlılık %72.1,özgüllük %92.9) olarak bulunmuş, 1 hastada kalıcı hipoparatiroidi geliştiği saptanmış ve bu değerlerin kalıcı hipoparatiroidi açısından öngörü değerinin olduğu ifade edilmiştir (66). Wang ve arkadaşları tarafından 2015 yılında total tiroidektomi sonrası PTH düşüklüğü ile kalıcı hipoparatiroidizm gelişimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada PTH eşik değeri 7 ng/ml (duyarlılık %100,özgüllük %70.19) ve kalsiyum değeri 8 mg/dl (duyarlılık %58.33,özgüllük %49.77) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmada ölçülen PTH değerinin kalıcı hipoparatiroidizm gelişiminde anlamlı bir eşik değeri olduğu, ancak ölçülen Ca değerinin anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (67). Bu sonuçlarla birlikte çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar incelendiğinde literatürde kalıcı hipoparatiroidizm açısından PTH ve Ca öngörü değerlerine ilişkin elde edilen sonuçların farklılık gösterdiği görülmektedir. Bu farklılığın çalışmalara alınan örneklem sayılarındaki ve kalıcı hipoparatiroidi gelişen hasta sayılarındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kalıcı hipoparatiroidi gözlenen hastalarda bulunan 2,45 ng/L lik PTH değeri ile hastaların yüzde 70'inin PTH değeri 2,5 altı gözlemlenmesinin yüzde 10'luk sapma; Ca değerinde tespit edilen 8,1 mg/dl'lik ön görü değeri ile yüzde beşlik sapma ile tespit edilen sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmamız gelecekte hipoparatiroidiyi öngörmeye fikir vermesi açısından önemlidir.

Tiroid cerrahisi sonrasında geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişimini etkileyen faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda santral lenf nodu diseksiyonu yapılmasının, uzamış ameliyat süresinin, ameliyat öncesinde konulan tanuların, ameliyat öncesi tiroidin fonksiyonel durumunun ve cerrahi sırasında birden fazla çıkarılmış paratiroid dokusunun hipoparatiroidi gelişiminde etkin olduğu gösterilmiştir (8,60,68,69). Nitekim bizim çalışmamızda da santral lenf nodu yapılmasının kalıcı hipoparatiroidi gelişimini anlamlı derecede etkilediği sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,05$). Filho ve Kowalski'nin 2005 yılında tiroid cerrahisi sonrası komplikasyonlar üzerine yaptıkları çalışmada santral lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda kalıcı hipoparatiroidi gelişiminin yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (70). Benzer şekilde Giordano ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada papiller tiroid kanseri nedeniyle

opere edilen hastalarda bilateral santral lenf nodu diseksiyonu yapılmasının kalıcı hipoparatiroidi gelişimi açısından anlamlı olduğu belirlenmiştir (60). Viola ve arkadaşlarının 2015 yılında papiller tiroid kanser tanısı olan hastalarla yapmış oldukları çalışmada da lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda kalıcı hipoparatiroidizm gelişiminde artış olduğu saptanmıştır (71). Çalışmamızda santral lenf nodu diseksiyonunun kalıcı hipoparatiroidi gelişimini etkilediğine dair ulaşılan bu sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir.

Literatürde kalıcı hipoparatiroidi gelişimi açısından risk faktörleri arasında yer alan bir diğer faktör tiroidittir. Nitekim çalışmamızda tiroidit geçirmiş hastalarda kalıcı hipoparatiroidi gelişme oranı anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Benzer şekilde Mcmanus ve arkadaşları da 2012 yılında tiroidektomi yapılan ve hastimato tiroiditi geçirmiş hastalarda kalıcı hipoparatiroidi gelişiminin, tiroidit geçirmemiş gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemiştir.(72). Total tiroidektomi sonrası PTH düşüklüğü ile kalıcı hipoparatiroidizm gelişimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir diğer çalışmada da tiroidit gelişiminin kalıcı hipoparatiroidi gelişiminde artmış risk olduğu sonucuna ulaşılmıştır (67). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatürde yer alan bu sonuçlar ile benzerlik göstermekte ve tiroiditin kalıcı hipoparatiroidi için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Tiroiddeki nodül sayısının fazla oluşu cerrahi sırasında tiroid dokusunun evaluasyonu ile mobilizasyonuna zorlaştırmakta ve bazı durumlarda nodüller paratiroid dokusunu gizlemektedir. Bu durum tiroid cerrahisinde insidental paratiroidektomi durumunu etkilemekte ve oluşacak kalıcı hipoparatiroidi riskini anlamlı derecede artırmaktadır (73,74,77). Veyseller ve arkadaşlarının 2009 yılında selim tiroid hastalıklarında total tiroidektominin sonuçlarını araştırdığı çalışmada multinodüler guatrli hastalarda kalıcı hipoparatiroidi görülme oranının, toksik guatra göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (75). Bizim çalışmamızda da nodül sayısı artışının kalıcı hipoparatiroidi gelişimini etkilediği sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,05$). Bu sonuç literatür ile benzerlik göstermektedir.

Hipoparatiroidi başta Ca olmak üzere Mg, D vitamini ve P gibi bazı vitamin ve element düzeylerinin etkilenmesine neden olmaktadır (49). Çalışmamızda geçici hipoparatiroidi gelişen hastalarda, PTH düzeyinin normale dönmesiyle ameliyat sonrasında bakılan Mg ve D vitamini değerlerinde ameliyat öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Ameliyat sonrası Mg ve D vitamini değerleri fizyolojik

normal aralıkta olmakla beraber, ameliyat öncesindeki değerlerine göre yüksek olarak saptanmıştır. Geçici hipoparatiroidi gelişen hastalarda ameliyat sonrasındaki Mg ve D vitamini değerlerindeki yükselişin, paratiroid bezleri normal fonksiyonlarını kazanıncaya kadar geçen sürede kullanılan oral kalsiyum ve D vitamini tedavisinden kaynaklandığı düşünülebilir. Kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalarda ise birinci yılın sonunda ameliyat öncesine göre P düzeylerinde anlamlı derecede artış, ALP düzeylerinde de anlamlı derecede düşüş gözlenmiştir ($p<0.05$). Bu gözlenen değerlerin paratiroid fonksiyonlarının düzelmemesinden dolayı sadece Ca ve D vitamini tedavisinin metabolik dengeyi sağlamada yetersiz kalmasından kaynaklandığı söylenebilir. Son yıllarda PTH preparatları üzerinde yapılan çalışmalar bu dengenin düzenlenebileceğini düşündürmektedir (55,56,57).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tiroidektomi komplikasyonlarının önlenmesinde gelişen teknoloji ile paralel olarak ilerleme kaydedilmektedir. Ancak paratiroid dokusunun yerleşiminde bireysel farklılıkların gözlenmesi, hastanın tiroid dokusundaki değişimler, yapılan ameliyat şekli gibi etkenler hipoparatiroidinin önlenebilir bir komplikasyon olmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle hipoparatiroidinin önlenmesi üzerine yapılan çalışmalar halen sürmektedir.

Çalışmamızda total tiroidektomi uygulanmış 904 hastadan ameliyat sonrasında hipoparatiroidi gelişen 200 hasta örnekleme alınmış ve 30 hastada kalıcı hipoparatiroidi geliştiği saptanmıştır. Bu hastalarda kalıcı hipoparatiroidi gelişiminde öngörü değeri açısından erken dönemde bakılan PTH ve kalsiyum değerleri incelenmiş, PTH değeri 2.45 ng/L ve Ca değeri 8,1 mg/dl olarak saptanmıştır. Ayrıca kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastaların %70'inin PTH seviyesinin 2.5 ng/L ve altında olduğu belirlenmiştir. Ancak PTH değerinin anlamlı bir öngörü eşik değerinin olmamasına rağmen kalsiyumun öngörü eşik değerinin anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişimi açısından nodül sayısındaki artış, hastanın tiroidit geçirme durumu ile ameliyat sırasında yapılan SLND'nin kalıcı hipoparatiroidi gelişimi açısından anlamlı farklılık yarattığı bulunmuştur ($p<0,05$).

Ameliyat sonrası erken dönemde hipoparatiroidi gözlenen hastalara verilen Ca ve D vitamini tedavisinin etkisini araştırmak amacıyla serum Mg, P, ALP, Cr, D vitamini değerleri incelenmiştir. Bu incelemede geçici hipoparatiroidi gelişen hastalarda, PTH düzeyinin normale dönmesiyle birlikte bakılan Mg ve D vitamini değerlerinde ameliyat öncesine göre normal değer aralığında olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır. Kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalarda ise P değerlerinde anlamlı artış ile ALP düzeylerindeki anlamlı düşüş olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar doğrultusunda;

Bulunan Ca eşik değeri öngörüsünün istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle tiroidektomi uygulanan hastalarda kalıcı hipoparatiroidinin gelişimi açısından ilk 24 saatteki Ca değerlerinin eşik değere göre takip edilmesi,

Kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastaların çoğunluğunun (%70) PTH seviyesinin 2.5 ng/L ve altında olmasının istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen klinik olarak

anlamli olabileceği ve PTH seviyesi bu değerlerde ölçölen hastaların kalıcı hipoparatiroidi açısından takip edilmesi,

Tiroidit geçirmiş, nodöl sayısı fazla hastalar ile SLND yapılan hastaların tiroidektomi sonrası kalıcı hipoparatiroidi gelişiminin daha yüksek risk taşıdıkları bilinerek takip edilmeleri ve tedavi planlarının yapılması,

Geçici ve kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalarda ameliyat öncesine göre ameliyat sonrasında Mg, D vit, P ve ALP değerlerindeki anlamlı değişiklikler nedeniyle hastaların tedavi ve takip planlamasında bu değişikliklerin göz önünde bulundurulması,

Çalışmanın daha geniş bir örneklem grubunda tekrarlanması önerilmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Şişman P., Şişman M., Ersoy C., Hipoparatiroidizmin Tanı ve Tedavisi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi ; 40 (2)111-117, 2014.
2. Sitges-Serra A., Ruiz S., Girvent M., Manjo'n H., Duenas J.P. and Sancho J.J., Outcome Of Protracted Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy, British Journal Of Surgery ; 97; 1687–1695, 2010.
3. Pattou F., Combemale F., Fabre S., Hypocalcemia Following Thyroid Surgery: Incidence And Prediction Of Outcome, World Journal of Surgery ; 22(7):718-24, 1998.
4. Debry C., Schmitt E., Senechal G., Analysis Of Thyroid Surgery: Recurrent Paralysis Ethypoparathyroidism. On A Series Of 588 Cases, Annales D'Oto-laryngologie Et De Chirurgie Cervico Faciale ; 112 (5): 211-7, 1995.
5. Paratiroid Hastalıkları Erişim Adresi: <http://www.dicle.edu.tr/Contents/89e5dda6-971c-4b97-8e39-74dce0a6523e.pdf>, erişim tarihi: 10.03.2017.
6. Mihai R., Farndon J.R., Parathyroid Disease And And Calcium Metabolism, British Journal of Anaesthesia ; 85: 29-43, 2000.
7. Oran E., Yetkin G., Mihmanlı M., Celayir F., Aygün N., Çoruh B., Peker E., Uludağ M., Tiroidektomi Sırasında Paratiroid Ototransplantasyonu Yapılan Hastalarda Hipokalsemi Riski, Ulusal Cerrahi Dergisi ; 32: 6-10, 2016.
8. Uludağ M., Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi Sonrası Hipokalsemi ve Tedavisi, Şişli Etfal Tıp Bülteni ; 48(3): 161-75, 2014.
9. Turgut A., Yıldırım A.C., Gökçe İ.E., Gülkan S., Tiroidektomi Sonrası Hipokalsemiye Etki Eden Faktörler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, cilt 30, sayı 1, (nisan) ; 19-24, 2016.
10. Kakava K., Tournis S., Papadakıs G., Karelakı I., Stampouloglou P, Kassı E, Tiantafillopoulos I, Villiotou V And Karatzas T., Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review, In vivo 30; 171-180, 2016
11. Gough I.R., Wilkinson D., Total Thyroidectomy For Management Of Thyroid Disease, World Journal Of Surgery ; 24(8): 962-965, 2000.
12. Müller P.E., Kabus S., Robens E., Spelsberg F., Indications, Risks, And Acceptance Of Total Thyroidectomy For Multinodular Benign Goiter, Surg Today ; 31:958-962, 2001.

13. Delbridge L., Guinea A.I., Reeve T.S., Total Thyroidectomy For Bilateral Benign Multinodular Goiter: Effect Of Changing Practice, Arch Surg ;134: 1389–1393, 1999.
14. Tezelman S., Borucu I., Senyurek Giles Y., Tunca F., Terzioglu T., The Change In Surgical Practice From Subtotal To Near-Total Or Total Thyroidectomy In The Treatment Of Patients With Benign Multinodular Goiter, World Journal Of Surgery ; 33 : 400-405, 2009.
15. Tai P., Mould R.F., Pryszyzhnyuk A.Y., Descriptive Epidemiology Of Thyroid Carcinoma, Current Oncology ; 10:54-65, 2003.
16. Lal G. ve Clark O.H. Tiroid, Paratiroid Ve Adrenal, Editör Özmen M Schwartz Cerrahinin Prensipleri 10 uncu Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Bölüm 38 , 1521-1574, 2016.
17. Akcakaya A , Koç B ,Ferhatoğlu F. Tiroid Anatomisi Ve Cerrahi Yaklaşım, Okmeydanı Tıp Dergisi ; 28(Ek sayı 1:1-9, 2012.
18. Erbil Y., Geçmişten Günümüze Tiroid Cerrahisi, Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi Özel Konular, Sayı 1,Bölüm 3, 2008.
19. Uzan S.S., Bilateral Subtotal Tiroidektomi Yapılan Hastalarda Paratiroid Glandların Korunmasının Postoperatif Hipokalsemi Gelişimi Üzerine Etkileri, Uzmanlık Tezi, 2005
20. Emir S., Tiroidektomi Sonrasında Kalan Dokunun Ultrasonografik Ve Fonksiyonel Açısından Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, 2008.
21. Acar Z.H., Tiroid Ve Paratiroid Cerrahisi, Palme Yayıncılık, Bölüm 1, 37-43, 2010.
22. Süslü N., Bening Tiroid Hastalıklarında Uygulanan Cerrahi Yöntemin Postoperatif Morbiditeye Etkisi, Uzmanlık Tezi, 2005.
23. Ong G.S., Wish J.P., Stuckey B.G., Brown S.J., Rossi E.,Ng J.L., The Importance Of Measuring Ionized Calcium In Characterizing Calcium Status And Diagnosing Primary Hyperparathyroidism, Journal of Clin Endocrinol Metabolism ; 3138-45,2012.
24. Philip W.S., Leslie J.S., Hanks J.B. Thyroid, Parathyroid Glands,In: Townsend Jr. J.M., Beauchamp R.D., Editors., Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 19th Edition Chapter 38-39;886-923, 2010.
25. Ariyan C.E., Sosa J.A., Assessment And Management Of Patients With Abnormal Calcium.Critical Care Medicine ; 32(4 Suppl):146-54,2004.

26. Wondisford F.E, Radovick S., Clinical Management Of Thyroid Disease, Saunders, 2009.
27. Cooper S.D, Greenspan F.S, Ladenson P.W, The thyroid gland, In: Gardner D.G., Shoback D., Editors. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. New York:Lange Mc Graw Hill.; Chapter 8, 209-80, 2007.
28. Ozan H., Ozan Anatomi, Endokrin Sistem Anatomisi, Glandula Thyroidea, Glandula Parathyroidea, 467-469, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004
29. Stewart W.B., Rizzolo L.J., Embryology And Surgical Anatomy Of The Thyroid And Parathyroid Glands. in Oertli D, Udelsman R editors. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Springer-Verlag; Chapter 2:13-20,2007.
30. Mc Dougall I.R., Thyroid Anatomy And Physiology. In: McDougall I.R., Editor.Management Of Thyroid Cancer And Related Nodular Disease.New York:Springer-Verlag;Chapter 2., 21-56,2006.
31. Miller F.R., Surgical Anatomy Of The Thyroid And Parathyroid Glands, Otolaryngol Clin North Am;36: 1-7, 2003.
32. Ardito G., Revelli L., D'Alatri L., Lerro V., Guidi M.L., Ardito F., Revisited Anatomy Of The Recurrent Laryngeal Nerves. Am J Surg;187:249-53, 2004.
33. Friedman M.,LoSavio P.,Ibrahim H.,Superior Laryngeal Nerve Identification And Preservation In Thyroidectomy,Arch Otolaryngol Head Neck Surg; 128:296-303,2002.
34. Toprak D., Doğanay M., Kama N.A., Tiroid Operasyonlarından Sonra Görülen Komplikasyonlar, Kocatepe Tıp Dergisi;Cilt 5, No:2:1-6, 2004.
35. Randolph G.W., Surgical Anatomy Of The Recurrent Laryngeal Nerve. In: Randolph G.W., editor. Surgery Of The Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia, Saunders; Chapter 25, 300-41,2003.
36. Konan A., Usman A., Sayek İ., Paratiroid Hastalıkları, Editör Sayek İ., Sayek Temel Cerrahi, Güneş Tıp Kitapevleri; Bölüm 175,1935-1940, 2013.
37. Toprak M., Tiroid Fizyolojisi Ve Tiroid Fonksiyon Testleri, T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi, Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi, Deomed Yayıncılık; Bölüm 3 25-34, 2011.

38. Cernea C.R., Ferraz A.R., Cordeiro A.C., Surgical Anatomy Of The Superior Laryngeal Nerve. In: Randolph G.W., editor. Surgery Of The Thyroid And Parathyroid Glands, Philadelphia: Saunders-Elsevier; Chapter 24, 293-99, 2003.
39. Bellantone R., Boscherini M., Lombardi C.P., Bossola M., Rubino F., Is The Identification Of The External Branch Of The Superior Laryngeal Nerve Mandatory In Thyroid Operation. Results Of A Prospective Randomized Study. Surgery ; 130:1055-59, 2001.
40. Sharma J., Milas M, Weber C.J., Carlson G.W., Neck, In:Wood W.C., Staley C.A. and Skandalakis J.E.,editor. Anatomic Basis of Tumor Surgery. 2nd Edition, Springer; 56-96, 2009.
41. Erbil Y., Özarmağan S., Cerrahi Endokrinoloji Rehberi, Bölüm 2, Paratiroid, 145-156, 2011.
42. Bland K.I., Büchler M.W., Csendes A., Garden O.J., Sarr M.G., Wong J., General Surgery And Edition Principles And International Practice Second Edition, Section 4 Head and Neck, Springer,2009.
43. Aydın Ö., Öztürk M , Tiroidektomi Cerrahi Tekniği., Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci;3:54-60, 2007.
44. Barczyski M , Konturek A., Hubalewska-Dydejczyk A., Gokowski F., Cicho S., Nowak W., Five-Year Follow-Up Of A Randomized Clinical Trial Of Total Thyroidectomy Versus Dunhill Operation Versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy For Multinodular Nontoxic Goiter, World Journal Of Surgery ; 34:1203-13, 2010.
45. Lee D.R., Hinson A.M., Siegel E.R., Comparison Of Intraoperative Versus Postoperative Parathyroid Hormone Levels To Predict Hypocalcemia Earlier After Total Thyroidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg ;153(3):343-49, 2015.
46. Gourin C.G., Johnson J.T., Postoperative Complications, In: Randolph G.W., editor. Surgery Of The Thyroid And Parathyroid Glands. Philadelphia: Saunders, Section 7, Chapter 34, 434-43, 2003.
47. Lam A., Kerr P.D., PTH: An Early Predictor Of Postthyroidectomy Hypocalcemia. Laryngoscope, 2003.
48. Cooper M.S., Gittoes N.J., Diagnosis And Management Of hypocalcaemia. BMJ; 336: 1298-302, 2008.

49. Moe S.M., Disorders Involving Calcium, Phosphorus, And Magnesium, *Prim Care* ; 35: 215-37, 2008.
50. Marcocci C., Cianferotti L., The Parathyroids, In editors Miccoli P., Terris D.J., Minuto M.N., Seybt M.W., *Thyroid Surgery. Preventing And Managing Complications*. First ed. UK: John Wiley & Sons Ltd; 227-36, 2013.
51. Koyuncu A., Dökmetas H.S., Turan M., Comparison Of Different Thyroidectomy Techniques For Benign Thyroid Disease. *Endocr J* ; 50:723-727,2003.
52. Christou N., Mathonnet M., Complications After Total Thyroidectomy, *J Visc Surg*; 150: 249-56,2013.
53. Aggeli C., Zografos G.N., Nixon A., Postoperative Hypoparathyroidism After Thyroid Surgery. Preservation Of The Parathyroid Glands. The Role Of Postoperative Parathormone Measurement As A Predictor Of Hypocalcaemia. *Hellenic Journal of Surgery* ; 106-110, 2015.
54. Khan M.I., Waguespack S.G., Hu M.I., Medical Management Of Postsurgical Hypoparathyroidism, *Endocr Pract* ; 18-25, 2011.
55. Winer K.K., Zhang B., Shrader J.A., Peterson D., Smith M., Albert P.S., Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy: A Randomized Crossover Trial Comparing Pump Versus Injections In The Treatment Of Chronic Hypoparathyroidism, *J Clin Endocrinol Metab*; 97: 391-99,2012.
56. Rejnmark L., Underbjerg L., Sikjaer T., Therapy Of Hypoparathyroidism By Replacement With Parathyroid Hormone, *Scientifica (Cairo)*, 2014.
57. Cusano N.E., Rubin M.R., McMahon D.J., Zhang C., Ives R., Tulley A., Therapy Of Hypoparathyroidism With PTH(1-84):A Prospective Four-Year Investigation Of Efficacy And Safety. *J Clin Endocrinol Metab* ; 98: 137-44, 2013
58. Nawrot I., Woźniewicz B., Tołoczko T., Sawicki A., Górski A., Chudziński W.,: Allotransplantation Of Cultured Parathyroid Progenitor Cells Without Immunosuppression Clinical Results, *Transplantation* ; 83:734-40, 2007.
59. Woods Ignatoski K.M., Bingham E.L., Frome L.K., Doherty G.M., Differentiation Of Precursors Into Parathyroid-Like Cells For Treatment Of Hypoparathyroidism. *Surgery* ; 148: 1186-9,2010.
60. Giordano D , Valcavi R., Thompson G.B., Pedroni C., Renna L., Gradoni P. and Barbieri V., Complications Of Central Neck Dissection In Patients With Papillary

- Thyroid Carcinoma: Results Of A Study On 1087 Patients And Review Of The Literature, *THYROID*, Mary Ann Liebert, Inc ; Volume 22, Number 9, 2012.
61. Richmond B.K., Eads K., Flaherty S., Belcher M., Runyon D., Complications Of Thyroidectomy And Parathyroidectomy In The Rural Community Hospital Setting. *Am. Surgeon* ; 73, 332,2007.
 62. Rosato L., Avenia N., Bernante P., De Palma M., Gulino G., Nasi P.G., Pelizzo M.R., Pezzullo L., Complications Of Thyroid Surgery: Analysis Of A Multicentric Study On 14,934 Patients Operated On In Italy Over 5 Years, *World J Surg.*; Mar;28(3):271-76, 2004.
 63. Serpell W.J., Phan D., Safety Of Total Thyroidectomy, *ANZ Journal Of Surgery* ; volume 77,issue 1-2, p:15-19, 2007.
 64. Söğütlü G., Sertkaya Çıkım A., Ölmez A., Şahin İ., Çıkım K., Işık B., Cinpolat Ö., Pişkin T., Kırımoğlu V., Postoperative Hypoparathyroidism In Total Thyroidectomy: Incidence And Predictive Factors, *Turk Jem* ; 11: 16-9,2007.
 65. Hermann M., Ott J., Promberger R., Kober F., Karik M. and Freissmuth M., Kinetics Of Serum Parathyroid Hormone During And After Thyroid Surgery, *British Journal Of Surgery* ; 95: 1480–1487, 2008.
 66. Asari R., Passler C., Kaczirek K., Scheuba C., Niederle B., Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy, (Reprinted) *Arch Surg/ Vol 143 (No. 2)*, Feb 2008.
 67. Wang J.B., Sun H-L., Song C-Y., Gao L., Association Between Decreased Serum Parathyroid Hormone After Total Thyroidectomy And Persistent Hypoparathyroidism, *Med Sci Monit*; 21: 1223-1231,2015.
 68. Wu J., Harrison B., Hypocalcemia After Thyroidectomy: The Need For Improved Definitions, *World Journal Of Endocrine Surgery* ; 2(1):17-20,2010.
 69. Sieniawski K., Kaczka K., Padászyńska K., Fendler W., Tomasik B., Pomorski L., Early Predictors Of Postthyroidectomy Hypoparathyroidism, *Polski Przegląd Chirurgiczny*;88, 6, 305–314, 2016.
 70. Filho J.G., Kowalski L.P., Surgical Complications After Thyroid Surgery Performed In A Cancer Hospital, *Otolaryngology- Head and Neck Surgery Volume 132 Number 3*,2005.
 71. Viola D., Materazzi G., Valerio L., Molinaro E., Agate L., Faviana P., Seccia V., Sensi E., Romei C., Piaggi P., Torregrossa L., Sellari-Franceschini S., Basolo F., Vitti P.,

- Elisei R., Miccoli .P, Prophylactic Central Compartment Lymph Node Dissection İn Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical İmplications Derived From The First Prospective Randomized Controlled Single İnstitution Study, J Clin Endocrinol Metab.; January 15, 2015
72. Mcmanus C., Luo J., Sippel S.R., Chen H., Is Thyroidectomy İn Patients With Hashimoto's Thyroiditis More Risky?, Journal Of Surgical Research;178(2),October 2012
73. Özkardes A.B., Kahramanca S., Ozgehan G., Risk Factors For Postoperative Hypocalcemia After Thyroidectomy. Chirurgia ; 28:217-20, 2015.
74. Lorente-Poch L., Sancho J.J., Ruiz S., Importance Of İn Situ Preservation Of Parathyroid Glands During Total Thyroidectomy, British Journal Of Surgery ;102 (4): 359-67, 2015.
75. Veyseller B., Aksoy F., Demirhan H., Yıldırım Y.S., Ertaş B., Açıklın M., Kumral T.L., İvgin Bayraktar G., Selim Tiroid Hastalıklarında Total Tiroidektomi(Total Thyroidectomy İn Benign Thyroid Diseases), Kulak Burun Bogaz İhtis Derg;19(6):299-303, 2009.
76. Youngwirth L., Benavidez J., Sippel R.,Chen H. Parathyroid Hormone Deficiency After Total Thyroidectomy: Incidence And Time. J Surg Res;163: 69–71, 2010.
77. Julia'n M.T., Balibrea J.M., Granada M.L., Moreno P.,Alastrue A., Puig-Domingo M., Lucas A., Intact Parathyroid Hormone Measurement At 24 Hours After Thyroid Surgery As Predictor Of Parathyroid Function At Long Term, The American Journal Of Surgery ; 206, 783-789,2013.
78. Filho J.G. , Kowalski L.P. , Surgical Complications After Thyroid Surgery Performed İn A Cancer Hospital, Otolaryngology–Head and Neck Surgery Volume 132 Number 3; 490-494, 2005