

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TİROİDEKTOMİ SONRASI HİPOKALSEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE KALSİYUM VE
PARATHORMON TETKİKLERİNİN YERİ**

BERFURUN TUNÇBİLİR

UZMANLIK TEZİ

ZM R-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TİROİDEKTOMİ SONRASI HİPOKALSEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE KALSİYUM VE
PARATHORMON TETKİKLERİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

BERFU TUNÇBELKİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ahmet Ömer Kızı

Ç NDEK LER

Ç NDEK LER	
TABLO D Z N	
EK L D Z N	V
GRAF K D Z N	V
KISALTMALAR	V
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. G R VE AMAÇ	5
2. GENEL B LG LER	7
2.1 Tarihçe	7
2.1.1 Tiroid ve Paratiroid Bezleri.....	7
2.1.2 Tiroid Cerrahisi	7
2.2 Paratiroid Bezlerin Embriyolojisi	8
2.3 Paratiroid Bezlerin Anatomisi	9
2.4 Parathormon.....	11
2.5 Fizyolojik Kalsiyum Metabolizması	11
2.6 Hipokalsemi.....	13
2.6.1 Hipoparatiroidi.....	14
2.6.2 Aç Kemik Sendromu	14
2.6.3 Dilüsyonel Hipokalsemi.....	15
2.6.4 Postoperatif A rıya Sekonder Hiperventilasyon Sonucu Hipokalsemi	15
2.7 Hipokalseminin Klinik Bulguları	15

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
3.1 Ara tırmanın Tipi	17
3.2 Ara tırmanın Yeri ve Zamanı.....	17
3.3 Ara tırmanın Evreni ve Örnekleme.....	17
3.4 Ara tırmanın De i kenleri	17
3.5 Ara tırma Planı ve Veri Toplama Araçları	18
3.6 istatistiksel Analizler	19
3.7 Etik Kurul Onayı	20
4. BULGULAR	21
5. TARTI MA	38
6. SONUÇ	47
7.KAYNAKLAR	48
8. EKLER	53

TABLO D Z N

Tablo 1. Çalışmada kullanılan laboratuvar verilerinin ölçüm yöntemleri ve normal değer aralıkları

Tablo 2. Hastaların demografik verileri

Tablo 3. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası ölçümle elde edilen ortanca değerleri

Tablo 4. Operasyona ve patolojik incelemeye ait veriler

Tablo 5. Boyun diseksiyonu ve operasyonda tanımlanan paratiroid sayıları

Tablo 6. Ameliyat sonrası kalsiyum replasmanı

Tablo 7. Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi

Tablo 8. Normokalsemik grupta tekrarlayan ölçümlerin ikili gruplar halinde karşılaştırılması

Tablo 9. Hipokalsemik grupta tekrarlayan ölçümlerin ikili gruplar halinde karşılaştırılması

Tablo 10. Ölçümler arası PTH farklarının karşılaştırılması

Tablo 11. PTH ölçümleri için ROC analiz verileri

Tablo 12. PTH ölçümlerindeki yüzdellik değişimleri için yapılan ROC analiz verileri

Tablo 13. PTH ile ilişkili ölçümlerin hipoksemiyi öngörmede duyarlılık ve özgüllükleri

E K L D Z N

ekil 1. Tiroid ve paratiroid bezlerin anatomik çizimi

ekil 2. Parathormon ve kalsiyum metabolizmasına etkisi



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Hipokalsemik ve normokalsemik grupta üç farklı zamanda ölçülen PTH düzeyi ortalamaları

Grafik 2. Hipokalsemik ve normokalsemik grupta üç farklı zamanda ölçülen Ca düzeyi ortalamaları

Grafik 3. Hipokalsemik ve normokalsemik grupta üç farklı zamanda ölçülen iCa düzeyi ortalamaları

Grafik 4. 4. saat PTH de i i için ROC e risi

Grafik 5. 24. saat PTH de i i için ROC e risi

Grafik 6. 4. saat ölçülen PTH'nin de i i im yüzdesi için yapılan ROC analiz e risi

Grafik 7. 24. saatte ölçülen PTH'nin yüzdeler de i i imi için yapılan ROC analizi e risi

KISALTMALAR

aa: aminoasit

Ca: kalsiyum

IV: intravenöz

iCa: iyonize kalsiyum

iPTH: intakt parathormon

Mg: magnezyum

P: fosfor

PTH: parathormon

RLS: rekürren laringeal sinir

Vit D: D vitamini

ÖZET

TİROİDEKTOMİ SONRASI HİPOKALSEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KALSİYUM VE PARATHORMON TETKİKLERİNİN YERİ

Berfu Tunçbilek

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Nispetiye, ZM R

Amaç: Tiroidektomi yapılan hastalarda parathormon ve kalsiyum tetkiklerinin hipokalsemiyi öngörmedeki yerini de erlendirmek.

Yöntem: Ekim 2015-Temmuz 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında total ve tamamlayıcı tiroidektomi yapılan ardı k 121 hasta çalı maya kabul edildi. Hastalar ameliyat öncesinde serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve parathormon tetkikleriyle de erlendirildi. Ameliyattan sonraki 4. ve 24. saatlerde tetkikler tekrar edildi. Bunların yanı sıra hastaların demografik verileri (ya cinsiyet), ameliyat özellikleri (ameliyatın tipi, boyun diseksiyonu varlığı ve tipi, ameliyat sırasında paratiroid bezlerin durumu, paratiroid otoplastikasyonu yapıp yapılmadığı), patolojik inceleme sonuçları (tiroidektomi materyali a ırlığı, spesimende paratiroid bezi varlığı, patolojik inceleme sonucunun malign ya da benign olması) ve kalsiyum metabolizmasıyla ilgili di er kan tetkikleri (serum magnezyum, fosfor, 25-OH D vitamini de erleri) de incelemeye alındı. Ameliyat sonrası kalsiyum takiplerinde tek bir de erin 8.0 mg/dL'nin altında saptanması ya da hastada hipokalsemi semptomları geli mesi halinde hasta hipokalsemik kabul edildi. Tüm hastalara ameliyat sonrasında oral kalsiyum replasmanı verildi. Hipokalsemi geli mesi halinde kalsitriol ve intravenöz kalsiyum replasmanı eklendi.

Bulgular: 121 hastanın 17'sinde (%14) ameliyat sonrası hipokalsemi saptandı, bu hastalar hipokalsemik gruba alındı. Kalan 104 (%86) hastada ise hipokalsemi saptanmadı ve normokalsemik olarak de erlendirildi. Hipokalsemik ve normokalsemik grupların kar ıla tırılmasında demografik özellikler (ya , cinsiyet), ameliyat öncesi yapılan tetkikler (serum kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon, 25-OH D vitamini), ameliyat ve patolojik incelemeye ait

özellikler (ameliyatın tipi, boyun diseksiyonu varlığı, tanımlanan paratiroid sayısı, paratiroid ototransplantasyon yapıp yapılmadığı, tiroidektomi materyalinin ağırlığı, spesimende paratiroid bezi varlığı, patolojik değerlendirme sonucunun malign ya da benign olması) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ameliyat sonrasında 4. ve 24. saatte ölçülen kalsiyum ve parathormon düzeyleri hipokalsemik grupta istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Hipokalsemiyi öngörmeye 4. ve 24. saatte ölçülen parathormon değerlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. PTH değeri olarak 4.saat için 14,03 pg/mL değerinin %94,1 duyarlılık, %65,3 özgüllükle; 24. saat için ise 5,89 pg/ml değerinin %94,1 duyarlılık ve %70 özgüllükle postoperatif hipokalsemiyi öngörebildiği saptandı. 4. saatte ölçülen PTH değerinde ameliyat öncesi ölçüme göre \geq %81,8 değeri olmasının %88,2 duyarlılık, %82,7 özgüllükle; 24. saatte ölçülen PTH değerinde ameliyat öncesi yapılan ölçüme göre \geq %85,8 değeri olmasının %94,1 duyarlılık ve %73 özgüllükle hipokalsemiyi öngördüğü hesaplandı.

Sonuç: 4. saat ve 24. saatte ölçülen parathormon değerleri hipokalseminin erken postoperatif dönemde güvenle öngörülmesini sağlayarak riskli hastaların belirlenmesinde ve uygun kalsiyum replasmanının planlanmasında yardımcı olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Tiroidektomi, parathormon, hipokalsemi, paratiroid, komplikasyon , hipoparatiroidi

ABSTRACT

THE ROLE OF PARATHYROID HORMONE AND SERUM CALCIUM LEVELS IN EVALUATION OF POST-THYROIDECTOMY HYPOCALCEMIA

Berfu Tunçbilek

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology
nciralti, ZM R

Objective: To determine the role of parathyroid hormone and serum calcium level measurements for prediction of hypocalcemia after thyroidectomy

Methods: One hundred twenty one consecutive patients undergoing total or completion thyroidectomy between October 2015 and July 2017 were included in the study. Parathyroid hormone, serum calcium and ionised calcium levels were measured preoperatively, 4 hours and 24 hours postoperatively. Demographic data (age, gender), surgical features (type of surgery, neck dissection, number of identified parathyroid glands, parathyroid autotransplantation), pathologic evaluation (specimen weight, presence of parathyroid gland in specimen, malign/benign) and other blood tests related with calcium metabolism (serum magnesium, phosphorus, 25-OH vitamin D levels) were also evaluated. Patients having at least one postoperative serum calcium level below 8.0 mg/dL were determined as hypocalcemic. Oral calcium supplementation were given to all patients. Calcitriol and intravenous calcium supplementation was also added as needed for patients with hypocalcemia.

Results: Seventeen (%14) of 121 patients who developed postoperative hypocalcemia were named as hypocalcemic group and 104 (86%) patients who did not develop hypocalcemia were named as normocalcemic group. There was no statistically significant difference between hypocalcemic and normocalcemic patients in terms of demographic data (age, gender), surgical features (type of surgery, neck dissection, number of identified parathyroid glands, parathyroid autotransplantation), pathologic evaluation (specimen weight, presence of parathyroid gland in specimen, malign/benign) and other blood tests related with calcium metabolism (serum magnesium, phosphorus, 25-OH vitamin D levels) ($p>0,05$). Postoperative

parathyroid hormone and calcium levels were lower in hypocalcemic patients ($p < 0,05$). Sensitivity and specificity of parathyroid hormone concentrations at 4 hour and 24 hour after the surgery were calculated for predicting hypocalcemia. Parathyroid concentration of 14,03 pg/mL measured at 4 hour after surgery had a 94,1% sensitivity and 65,3% spesificity; and parathyroid concentration of 5,89 pg/mL measured at 24 hour after surgery had a 94,1% sensitivity and 70% spesificity for predicting postoperative hypocalcemia. Parathyroid hormone decrement of $\geq 81,8\%$ four hours after surgery had 88,2% sensitivity and 82,7% spesificity; and decrement of $\geq 85,8\%$ twenty four hours after surgery had 94,1% sensitivity , 73% spesificity for predicting hypocalcemia.

Conclusion: Measurement of parathyroid hormone levels at 4 and 24 hours after thyroidectomy reliably predicts hypocalcemia in the early postoperative period and helps identify patients at risk for planning appropriate calcium supplementation.

Keywords: thyroidectomy, hypocalcaemia, hypoparathyrodism, parathyroid hormone, complication

1.G R VE AMAÇ

Bilateral total tiroidektomi sonrası en sık görülen komplikasyon hipokalsemidir. Literatürde tiroidektomi sonrası geçici hipokalsemi %1,36-50, kalıcı hipokalsemi ise %0-3 oranlarında bildirilmiştir (1-3). Hipokalsemi, ameliyattan sonra 24- 48 saate kadar bulgu vermeyebilmektedir (4). Tiroidektomi sonrasında gelişen hipokalsemin en sık nedeni hipoparatiroidizmdir. Ameliyat sırasında paratiroid bezlerinin zedelenmesi, çıkarılması ya da kanlanmasıyla bozulmasına bağlı olarak hipoparatiroidi oluşabilir (5). Hastaların standart takibi genellikle kan kalsiyum değerlerinin monitörizasyonu ve hipokalseminin klinik bulgularının takibi ile yapılmaktadır. Hipokalsemi; tetani, solunum sıkıntısı gibi ciddi semptomlara, hastanede kalma süresinin uzamasına ve tekrar hastaneye yatma neden olabilmektedir (5, 6). Bu nedenle hipokalseminin erken tanısı ve tedavisi hasta güvenliği açısından önem arz etmektedir. Tiroidektomi sonrasında hastaların gereksiz olarak uzun süre hastanede kalmalarını önlemek ve erken taburculuklarını güvenle yapabilmek için hipokalsemi riskini öngörebilecek ek tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Parathormon (PTH) tetkiklerinde tanı süresinin kısalması, primer paratiroid cerrahilerinde intraoperatif hızlı PTH ölçüm tetkiklerinin yaygınlaşmasıyla birlikte PTH tetkiklerinin tiroid cerrahisinde, hipokalsemiyi öngörme amacıyla uygulanabilirliği artırılmaya başlanmıştır (7). Tiroidektomi sonrası hipokalseminin öngörülmesinde farklı zamanlarda yapılan PTH ölçümlerinin korelasyonunu araştıran farklı araştırmalar mevcuttur. Tek bir zamanda ölçülen PTH değeri ölçümünün yeterli olduğunu savunanlar olduğu gibi başka tetkiklerle birlikte kullanımını öneren çalışmalar da bulunmaktadır (8).

Çalışmamızda tiroidektomiden sonra 4. ve 24. saatte bakılan parathormon, total kalsiyum ve iyonize kalsiyum değerlerinin hipokalsemiyi öngörmedeki başarısının artırılması ve hastalarda hipokalsemi gelişme riskine karşı erken önlem alınabilmesine yönelik veriler elde edilebilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen bulgularla tiroidektomi sonrası hipokalsemi tanısı için yapılan tetkiklerle hastaların erken taburculuklarının güvenle yapılabilmesini sağlamak amaçlanmıştır.

Ara tırmamızın iki amacı bulunmaktadır. Temel amaç ameliyat sonrası bakılan PTH tetkiklerinin hipokalsemiyi öngörmedeki ba arısını de erlendirmek, ikinci amaç ise hastaların demografik özelliklerinin (ya , cinsiyet), ameliyat öncesi yapılan tetkiklerinin (serum kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon, 25-OH D vitamini), ameliyat ve patolojik incelemeye ait özelliklerinin (ameliyatın tipi, boyun diseksiyonu varlığı, tanımlanan paratiroid sayısı, paratiroid ototransplantasyonu yapıp yapılmadığı, tiroidektomi materyalinin a ırlığı, spesimde paratiroid bezi varlığı, patolojik de erlendirme sonucunun malign ya da benign olması) hipokalsemi ile ili kisini incelemektir.

Temel amaç için ara tırmanın hipotezi:

H0: 4. saatte ve 24. saatte bakılan PTH de erleri hipokalsemiyi öngörmek için kullanılamaz.

H1: 4. saatte ve 24. saate bakılan PTH de erleri hipokalsemiyi öngörmek için kullanılabilir.

2. GENEL B LG LER

2.1 Tarihçe

2.1.1 Tiroid ve Paratiroid Bezleri

Boynun ön tarafında olu an i likler insanlık tarihinde merak uyandırmı ve bu konuda çalı malara yol açmı tır. Henüz tiroid bezi tanımlanmadan önce guatr fark edilmi tir. Büyümü tiroid Çinliler tarafından M.Ö. 2700'de bilinmekte idi , Hintliler M.Ö. 1400'de Ayurvedik tıpta guatrdan “Gala Ganda” olarak bahsetmi lerdir. Tiroid bezine yönelik ilk resim 1511'de Leonardo da Vinci tarafından çizilmi , bezin detaylı anatomisi ise Andreas Vesalius (1514-1564) tarafından tanımlanmı tır. Tiroid terimi Thomas Wharton tarafından verilmi tir. Paratiroid bezlerinin tanımlanması Sir Richard Owen tarafından 1850'de Hint gergedanlarında, insanda ise 1880'de Ivar Sandstrom tarafından yapılmı tır(9).

2.1.2 Tiroid Cerrahisi

Guatra yönelik ilk ba arılı cerrahi giri im M.S 952'de Abulcasis (Ebu'l Kasım El-Zehravi) tarafından “Al Tasrif” isimli kitapta tanımlanmı tır. 1170'de Roger Frugardii seton, kızgın demir, ba lama ve kostik tozlar kullanarak tiroidektomiye gerçekle tirmi , yazdı ı “Practica chirurgiae” kitabı ile 13. ve 14. yy'da cerrahinin temellerini olu turmu tur. Kilisenin tıbbi uygulamalara, özellikle de cerrahiye kar ı olması nedeniyle tıp okullarında cerrahi e itim kaldırılmı ve zaman içinde doktorlar cerrahi giri im yapmaktan kaçınmı tır. Orta ça da bu nedenle cerrahi ilerlemeler durmu ve Rönesanstan sonra cerrahi uygulamalar tekrar ba lamı tır(10). 1791'de Pierre Joseph Desault parsiyel tiroidektomiye uygulamı , Dupuytren, William Blizard, Henry Earle sırasıyla 1808, 1811, 1823'te tiroid cerrahisini gerçekle tirmi lerdir. 1850'den önce hemoraji, asfiksi, hastane gangreni ve hava embolisi nedeniyle tiroid cerrahisine ba lı mortalite oranı %40 olarak saptanmı , bu nedenle ço u cerrah tiroid cerrahisi yapmanın çok riskli oldu unu ifade etmi ve Fransız Tıp Akademisi tarafından 1850 yılında tiroid cerrahisinin yapılması yasaklanmı tır. 19. yüzyılın ortalarında anestezinin tanıtılması, hemostatik klemplerin kullanımı ve enfeksiyon profilaksisinin ke fi sayesinde tiroid cerrahisi sonuçlarında önemli geli meler ya anmı tır. Theodor Billroth'un 1877 ile 1881 yılları arasında yaptı ı tiroid cerrahisi

serilerinde mortalite oranı %44.4'ten %8.3'e düşmüştür. Theodor Kocher'in 101 hastalık ilk tiroidektomi serisinde mortalite %2.4 olarak saptanmıştır, ilerleyen yıllarda ise %1'in altına düşmüştür. 1909 yılında tiroid üzerine yaptığı çalışmalarıyla Nobel ödülü kazanan Kocher, ekstrakapsüler diseksiyonu tanımlamıştır. William Steward Halsted bu iki cerrahın tekniklerini karşılaştırdığı zaman Kocher'in titizlikle çalışarak tüm tiroid dokusunu dış kapsüle çok az zarar vererek kansız bir biçimde çıkardığını, aksine Billroth'un daha hızlı çalıştığını, dokuya ve kanamaya daha az özen gösterdiğini, paratiroid bezleri çıkarabildiğini ya da kanlanmasını bozabildiğini ve geride tiroid dokusu bırakabildiğini ifade etmiştir. Kocher'in ameliyatlarından sonra tetani görülmemesini, cerrahi teknikleri arasındaki bu farka bağlamıştır. Gley 1891'de tiroidektomi sonrası tetaninin paratiroid bezlerin çıkarılmasına ya da kanlanmasının bozulmasına bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Halsted ve Evans 1907'de inferior tiroid arterin proksimalden bağlanmamasını savunmuştur. Total tiroidektomi sonrasında hipotiroidiye bağlı miksödem gelişmesi ve rekürren larengeal sinirin (RLS) zedelenmesiyle oluşan komplikasyonlar yine aynı dönemlerde tanımlanmıştır ve bunların önlenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır(9, 10).

Radyoloji, patoloji, anestezi, fizyoloji gibi tıbbın diğer alanlarındaki ilerlemelerle birlikte tiroid hastalıklarının cerrahi tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Günümüzde intraoperatif sinir monitörizasyonunun kullanılması, paratiroid ototransplantasyonu yapılması sayesinde komplikasyonlar önemli oranda azalmıştır.

2.2 Paratiroid Bezlerin Embriyolojisi

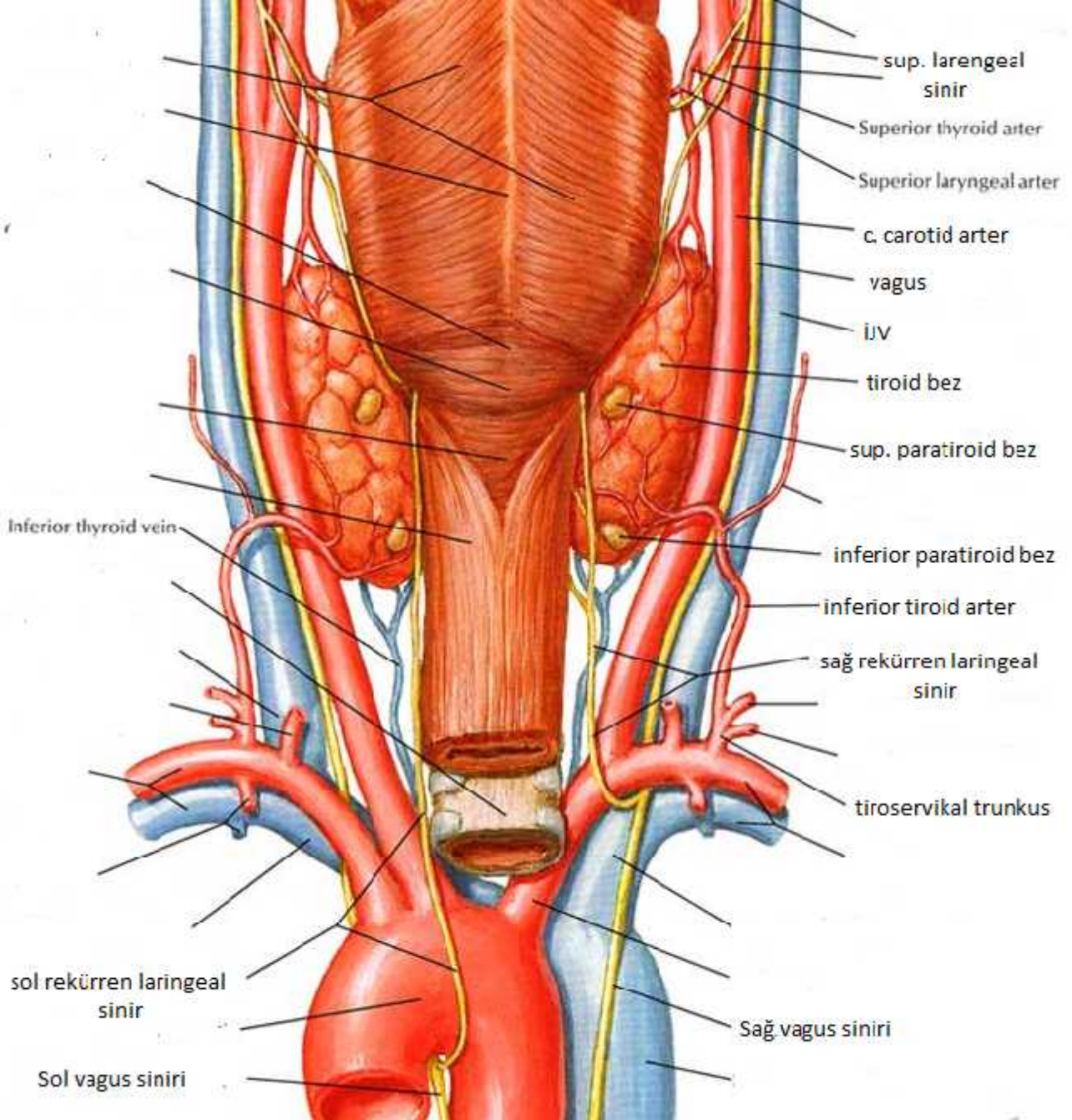
Inferior paratiroid bezler üçüncü brankial keseden, superior paratiroid bezler ise dördüncü brankial keseden köken alır. Üçüncü brankial kese gestasyonun 5-6. haftasında farklılaşmaya başlar; dorsal kısmından inferior paratiroid bezler, ventral kısmından timus oluşur. Gestasyonun yedinci haftasında inferior paratiroidler ve timus farenksten ayrılır. Timus medial ve kaudal olarak ilerlerken beraberinde paratiroid bezleri de çeker. Daha sonra inferior paratiroid bezler timusla bağlantısını kaybeder ve tiroid bezinin fibröz kapsülünün dışında bezin dorsal yüzünde yerleşir. Bu nedenle embriyolojik olarak superior paratiroid bezlerden daha yukarıda gelişir.

olmasına rağmen ilerleyen dönemde daha alt seviyeye ulaşır. Gestasyonun 5-6 haftalarında dördüncü brankial kese farklı olarak superior paratiroidleri oluşturur; yedinci haftada farenks ile bağlantılarından ayrılarak inferiora doğru yer değiştiren tiroid bezine yapışır. Yer değiştirmesi inferior paratiroidlere göre daha az olması nedeniyle tiroid bezi arkasında daha yüksekte ve inferior bezlere göre daha sabit bir konumda yer alır. Superior paratiroidler, inferior paratiroidlere göre daha posterior ve medialdedir; genellikle tiroid bezinin dorsal yüzünde fibröz kapsülün dışında bulunur.

2.3 Paratiroid Bezlerin Anatomisi

Paratiroid bezleri sarımsı-kahverengi renkte, mercimek büyüklüğünde endokrin bezlerdir. Genellikle tiroid bezin iki kapsülü arasında ve yan lobların arka kenarında bulunur. Büyüklükleri genellikle birlikte genellikle 6 mm uzunluğunda, 3-4 mm genişliğinde, 1-2 mm kalınlığında ve 0.5 gr ağırlığındadır. Genellikle yukarıda 2 adet, aşağıda 2 adet olmak üzere toplamda dört tane paratiroid bezi bulunmakla birlikte sayıları iki ila dokuz arasında değişebilir (ekil 1). Hyoid kemikten mediastene kadar her yerde yerleşebilirler. Yukarıda bulunan superior paratiroid bezleri özofagusun başlangıç yerinin yanlarında ve krikoid kırıkda nın alt kenarı seviyesinde bulunurlar. Inferior paratiroid bezleri superior bezlerin aksine farklı yerlerde yerleşebilirler. Tiroid iç kapsülünün derin yüzeyinde, tiroid bezinin içinde, timus içinde yerleşebilirler. Normal pozisyonlarında yerleştiklerinde inferior bezler rekürren larengeal sinirin (RLS) daha önünde superior bezler ise sinirin posteriorunda yer alır. Genel olarak inferior tiroid arterden kanlanmakla birlikte superior paratiroidler superior tiroid arterden de beslenebilirler. Paratiroid bezler sarımsı kahverengi karamel renginde olmaları sayesinde, daha sarı olan yağ dokusundan ve daha gri olan lenf nodlarından ameliyat sırasında ayrılabilirler. Paratiroid bezlerin kanlanmasını korumak için inferior tiroid arterin uç dalları mümkün olduğunca korunmalıdır, kanlanması bozulan bezlerin rengi kararır. Eğer kanlanması korunamıyor ise paratiroid bez çıkarılmalı küçük parçalara ayrıldıktan sonra sternokleidomastoid kas, strep kaslar ya da ön kol kasları içine gömülmelidir. Çıkarılan dokunun paratiroid bez olup olmadığı konusunda şüpheli varsa, dokudan küçük bir parça alınıp donuk kesit (frozen section) patolojik incelemeye gönderilir, bu süreçte kalan doku

serum fizyolojik içinde bekletilir. Paratiroid bez, tiroid dokusu ve lenf nodları serumda çökerken ya dokusu yüzer(11, 12).



ekil 1. Tiroid ve Paratiroid Bezlerin Anatomik çizimi (Netter, F H. *Atlas of Human Anatomy*. Philadelphia: Saunders/Elsevier;2014. kaynağından alınarak uyarlanmıştır.)

2.4 Parathormon

Erikin paratiroid bezleri başlıca esas hücre ve oksifil hücrelerden oluşur. PTH esas hücrelerden salgılanır. PTH öncelikle 110 aminoasitlik(aa) bir polipeptid olan preprohormon halinde ribozomlarda sentezlenir. Endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında önce 90 aa'lık prohormona, sonra 84 aa'lık hormona parçalanır ve hücre sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir. Paratiroid bezinde N terminal ucuna yakın 34 aa'lık daha küçük bileşikler de izole edilmiştir. Bu moleküller de PTH aktivitesine sahiptirler. PTH kalsiyum ve fosfatın hücre dışı sıvıdaki düzeylerini, barsaklardan geri emilimlerini, böbreklerden atılmalarını, hücre dışı sıvı ve kemikler arasındaki değişimlerini düzenleyerek kontrol eder. Paratiroid bezinin aktivitesinin artması osteoklastik aktiviteyi artırarak kemikten kalsiyum tuzlarının kana salınmasıyla hiperkalsemiye yol açarken, seviyelerinin azalması hipokalsemiye yol açar.

Hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunda çok hafif bir azalma bile birkaç dakika içinde paratiroid bezlerde salgı hızını artırır, kalsiyum konsantrasyonundaki azalma devam eder ise bezler hipertrofiye uğrar. Örneğin hamilelik ve emzirme döneminde hücre dışı sıvıda kalsiyum azalması güçlükle ölçülecek derecede olsa bile bezler hipertrofiye uğrar(13).

2.5 Fizyolojik Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum (Ca) kas kasılması, pıhtılaşma ve sinir uyarılarının iletimi gibi pek çok fizyolojik olayda önemli rol oynar. Hiperkalsemi sinir sisteminin baskılanmasına, hipokalsemi ise sinir sisteminin uyarılabilirliğinin artmasına neden olur. Bu nedenle hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonu çok hassas bir şekilde düzenlenir.

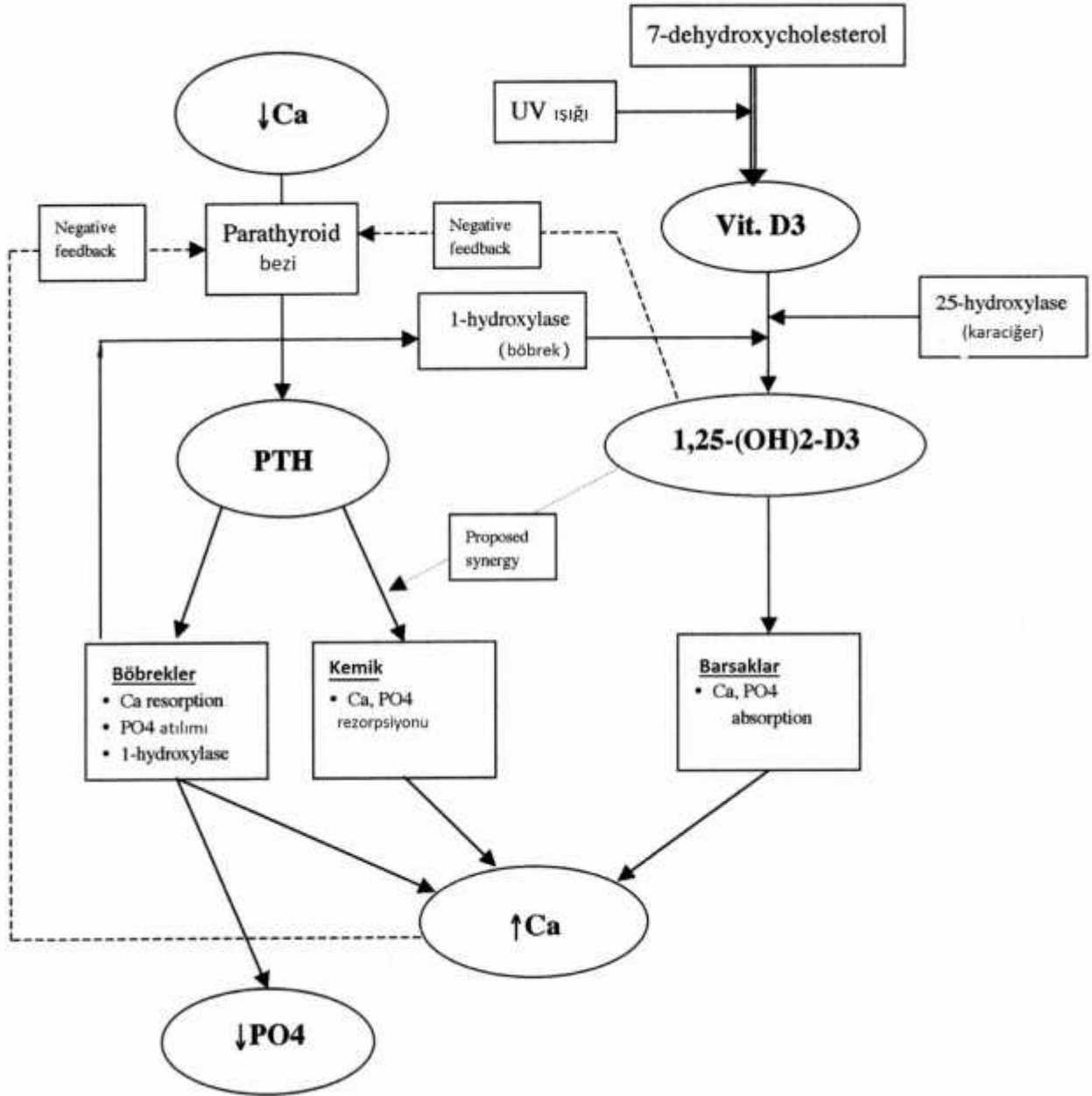
Erikin insan vücudunda yaklaşık 1000 gr Ca bulunmaktadır. Vücutta bulunan kalsiyumun yalnızca %0,1'i hücre dışı sıvıda, %1'i hücre içinde, geri kalan yaklaşık %99'luk kısmı ise kemiklerde bulunur. Kemikler kalsiyum için depo görevi yapar. Plazmada kalsiyumun %50'si iyonize olarak, %41'i plazma proteinlerine, %9'u anyonlara (fosfat, karbonat, sitrat, laktat, sülfat) bağlı olarak dolaşmaktadır. Fizyolojik

olarak aktif olan iyonize formdur. Proteinlere ba lı olarak dola an Ca'nın %90'ı albümine ba lıdır. Plazma pH'si fizyolojik düzeydeyken (pH=7,4), 1 gr/dL albümin, 0,8 mg/dL Ca ba lamaktadır. Hipoalbüminemi durumunda iyonize Ca düzeyi de i memesine ra men plazma total Ca düzeyi dü ecektir. 4 gr/dL'nin altındaki serum albümin düzeylerinde düzeltilmi kalsiyum düzeyi hesaplanmalıdır.

$$\text{Düzeltilmi Ca (mg/dL)} = \text{Ölçülen Ca (mg/dL)} + 0.8 \times (4 - \text{Serum albumin (gr/dL)})$$

Serum kalsiyumu, PTH ve D vitamini (vitD)'nin kemik, böbrek ve gastrointestinal sistem üzerine etkisiyle fizyolojik sınırlar içinde tutulur ; normal serum total Ca'sı 8.8-10.4 mg/dL, iyonize Ca (iCa) 1,12-1,32 mmol/L aralı ındadır.

Serum iyonize Ca'nın dü mesi paratiroid hücrelerdeki Ca duyarlı reseptörleri inaktive eder, böylece PTH salınımı artar. PTH böbreklerde distal tubulustan Ca geri emilimini arttırırken, proksimal tubulustan fosfat geri emilimini azaltır. Kemiklerde osteoklastik kemik rezorpsiyonunu arttırarak Ca ve fosfat mobilizasyonuna neden olur. Ayrıca böbrekte 1 -hidroksilaz aktivitesini uyararak 25-OHvitD3'ün, hormonun aktif formu olan 1,25-OHvitD3(kalsitriol)'e dönü türülmesini arttırır. Kalsitriol Ca ve fosfatın ince barsaktan emilimini, kemikten Ca ve P mobilizasyonunu arttırır. Böbrekte PTH'nin distal tubuluslar üzerine etkisini potansiyalize eder(ekil 2).



ekil 2. Parathormon ve Kalsiyum Metabolizmasına Etkisi

2.6 Hipokalsemi

Tiroid cerrahisi sonrası geli en en sık komplikasyon hipokalsemidir(14). Ço u zaman total ya da tamamlayıcı tiroidektomi sonrasında geli ir. Düzeltimi total serum kalsiyum (Ca) düzeyinin 8 mg/dL'nin (2 mmol/L) altında olması hipokalsemi olarak tanımlanmaktadır. Hipokalsemi 6 ay içinde geriledi inde geçici, 6 aydan sonra devam etti inde kalıcı olarak tanımlanmaktadır. Literatürde geçici hipokalsemi insidansı %1.6-50 , kalıcı hipokalsemi insidansı %0-3 oranlarında bildirilmektedir(14).

Tiroidektomi sonrası hipokalsemi dört ana nedene ba lı olabilir. Bunlar; hipoparatiroidi, aç kemik sendromu, dilüsyonel hipokalsemi, hiperventilasyon sonucu hipokalsemidir.

2.6.1 Hipoparatiroidi

Tiroidektomi sonrasında hipokalseminin en sık nedenidir. Paratiroid bezlerinin çıkarılması, koter gibi ısı yayan cihazlarla termal hasara u raması ya da kanlanmasının bozulmasıyla ortaya çıkar. Postoperatif hipoparatiroidizm genellikle geçici olup, paratiroid fonksiyonu cerrahiden sonra birkaç hafta veya ay içinde düzelir. Kalıcı hipoparatiroidizm cerrahiden 6 ay sonra normokalsemiyi sa lamak için yeterli PTH düzeyinin olmaması olarak tanımlanır. Cerrahin deneyimine, rezeksiyon geni li ine, malignite, Graves hastalı ı gibi hastalı ın tipine, cerrahi giri imin primer ya da revizyon olmasına göre de i ebilmektedir.

2.6.2 Aç Kemik Sendromu

Hiperparatiroidi için uygulanan cerrahi sonrası geli en klinik tablodur. Kemik lezyonu olan primer ve sekonder hiperparatiroidili hastalarda postoperatif dönemde geli en hipokalseminin ana nedeni aç kemik sendromudur. Hiperparatiroidizmde kemikte hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivite artmaktadır; fakat osteoklastik kemik rezorpsiyonu daha fazla oldu u için kemik mineral yo unlu u azalmaktadır. Uzun süreli hipertiroidi varlı ında da kemiklerdeki kemik yapım ve yıkımı artmakta ve yıkımdaki artı daha fazla oldu undan zamanla kemik kitlesi azalmaktadır .

Cerrahi sonrasında hiperparatiroidizm ya da hipertiroidizmin kemik üzerindeki etkisinin ortadan kalkmasıyla kemik rezorpsiyonu hızla azalır, kemik olu umu ise

artar. Bu etkiyle ortaya çıkan hipokalsemi ve hipofosfatemiyle karakterize klinik tabloya aç kemik sendromu denir.

2.6.3 Dilüsyonel Hipokalsemi

Cerrahi strese bağlı gelişen hemodilüsyon ve antidiüretik hormon sekresyonu erken postoperatif dönemde serum kalsiyum düzeylerinde düşmeye neden olabilir ve genelde semptoma yol açmaz.

2.6.4 Postoperatif A rıya Sekonder Hiperventilasyon Sonucu Hipokalsemi

Postoperatif erken dönemde a rıya bağlı stres hiperventilasyona neden olup, hiperventilasyon sonucu solunumsal alkaloz gelişebilir. Alkaloz nedeniyle iyonize Ca düzeyi azalarak hipokalsemiye neden olabilir

2.7 Hipokalseminin Klinik Bulguları

Hipokalseminin klinik bulguları, hipokalseminin derecesi ve oluşturma hızına bağlıdır. Ekstraselüler Ca konsantrasyonu, normal kas ve sinir fonksiyonu için önemlidir. Bu nedenle hipokalseminin klasik semptomları nöromusküler duyarlılıkta artış ile ilgili olup kas krampları, kas spazmları, uyuşma ve karıncalanma şeklinde karşımıza çıkar. En karakteristik semptomlar perioral, üst ve alt ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma; el ve ayaklarda karpopedal spazmdır. ciddi vakalarda tetani, kasılma nöbetleri gelişebilir. Bazı hastalarda akut solunum yetmezliğine sebep olabilen bronkospazm ve laringospazm gelişebilir. Ciddi formlarda konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, delirium, felç gibi nörolojik bozukluklar da görülebilir. Hipokalseminin kardiyak bulguları; QT aralığında uzama, aritmi, ciddi vakalarda konjestif kalp yetmezliğidir. Asemptomatik hastalarda altta yatan nöromusküler uyarılabilirlik, provakatif testler ile belirgin hale getirilebilir. Bunlar; Chvostek belirtisi ve Trousseau belirtisidir.

Chvostek belirtisi; temporal kemiğin zigomatik parçasının 0.5-1 cm altına, kulak memesinin 2 cm anteriorunda fasiyal sinir trasesi üzerine parmakla vurmakla

aynı taraftaki yüz kaslarında seyirme, çekilme ortaya çıkmasıdır . Normal insanların %10-25'inde Chvostek belirtisi pozitifdir .

Trousseau belirtisi; tansiyon aletinin man onu ile 3 dakika sistolik basıncın üzerinde (20 mmHg üzerinde) kola basınç uygulanması ile elde karpal spazm (el bile inde ve metakarpofalengeal eklemlerde fleksiyon, parmaklarda hiperekstansiyon, ba parmakta avuç içi üzerine fleksiyon) gözlenmesidir . Trousseau belirtisinin mekanizması, man onun brakial arteri oklüde etmesi ile olu an iskeminin hipokalsemiye ba lı artan nöromusküler duyarlılı ı potansiyalize etmesi sonucu kas kasılmalarının ortaya çıkmasıdır. Trousseau belirtisi Chvostek belirtisine göre daha spesifiktir. Hipokalsemik hastaların %94'ünde pozitif, normal bireylerin ise %1'inde pozitifdir(5) .

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Ara tırmanın Tipi

Bu ara tırma tıpta uzmanlık tezi kapsamında yapılmı metodolojik ve tanımlayıcı bir çalı madır.

3.2 Ara tırmanın Yeri ve Zamanı

Ara tırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Bo az Anabilim Dalı'nda gerçekte tirilmi tir. Ekim 2015–Aralık 2017 tarihleri arasında veri toplama gerçekte tirilmi tir.

3.3 Ara tırmanın Evreni ve Örneklemi

Ara tırmanın evrenini Dokuz Eylül Üniversitesi Kulak Burun Bo az Poliklini i'ne ba vurup tiroidektomi endikasyonu konulmu hastalar olu turdu.

Ara tırmanın örneklemini Ekim 2015-Temmuz 2017 tarihleri arasında total ya da tamamlama tiroidektomi endikasyonu ile klini imizde ameliyat edilen 18 ya ve üstü gönüllü hastalar olu turdu.

Dı lama kriterleri: Paratiroid hormon metabolizması ile ilgili bilinen hastalı olu olan, kronik böbrek yetmezli i olan, ameliyat esnasında tirotoksikozu bulunan ve hemitiroidektomi yapılan hastalar çalı ma dı ı bırakıldı.

3.4 Ara tırmanın De i kenleri

Hastaların ya ı, cinsiyeti, ameliyat öncesi bakılmı olan kan kalsiyum, fosfor, magnezyum, 25-OH D vitamini düzeyleri, ameliyata ve patolojik incelemeye ait özellikler (ameliyatın tipi, boyun diseksiyonu varlı ı, tanımlanan paratiroid sayısı, paratiroid ototransplantasyonu yapılıp yapılmadı ı, tiroidektomi materyalinin a ırlı ı, spesmende paratiroid bezi varlı ı, patolojik de erlendirme sonucunun malign ya da benign olması) ba ımsız de i kenler olup, ameliyat sonrası 4. ve 24. saatlerde bakılan kalsiyum (Ca) , iyonize kalsiyum (iCa) ve PTH de erleri ba ımlı de i kenler olarak tanımlanmı tır.

3.5 Ara tırma Planı ve Veri Toplama Araçları

Ekim 2015- Temmuz 2017 tarihleri arasında total ya tamamlayıcı tiroidektomi ameliyatı geçiren tüm hastaların ameliyat öncesinde serum kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfor, magnezyum, albumin, parathormon, 25-OH D vitamini düzeylerine bakıldı. Ameliyat sonrası 4. ve 24. saatlerde serum kalsiyum, iyonize kalsiyum, albumin ve parathormon tetkikleri tekrar edildi. Bakılan laboratuvar de erlerinin hastanemizdeki ölçüm yöntemleri ve normal de er aralıkları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan laboratuvar verilerinin ölçüm yöntemleri ve normal de er aralıkları

Laboratuvar Tetkiki	Ölçüm Yöntemi	Normal De er Aralığı	Birim
PTH	Kemiluminesans mmunometrik	12 - 88	pg/mL
Ca	Fotometrik, Arsenazo	8.8 -10.6	mg/dL
iCa	yon selektif elektrod	1,12-1,32	mmol/L
P	Fotometrik, amonyum molibdat	E: 2,3-3,7 K: 2,8-4,1	mg/dL
Mg	Fotometrik, Xylidyl Blue	E: 0,73-1,06 K: 0.77-1.03	mmol/L
25-OH D vit	Kemiluminesans mmunometrik	yetmezlik: 0-20 eksiklik: 21-29 normal :30-100 toksik: >100	ng/mL

Tüm hastalara ameliyat sonrasında 1000 mg kalsiyum iyonuna e de er 2500 mg kalsiyum karbonat ve 22 µg vitamin D3’e e de er 880 IU kolekalsiferol içeren preparatlardan 2x2 dozunda peroral olarak ba landı. Hipokalsemi için yüksek risk ta ıyan (ameliyat sırasında santral boyun diseksiyonu yapılan, paratiroid bezi vaskülaritesi korunamayan, paratiroid bezi implantasyonu yapılan) hastalara ise

replasman 3x2 olarak ba landı. Takipler sırasında kanda hipokalsemi saptanan ya da semptomatik hipokalsemi saptanan hastalara ek olarak 2x0.25 veya 2x0.5 µg oral kalsitriol ve gere inde IV (intravenöz) kalsiyum glukonat verildi.

Ameliyat sonrasında yatı sırasında ya da poliklinik takipleri sırasında kan kalsiyum de eri 8.0 mg/dL'den dü ük olan ya da hipokalsemi bulguları geli en hastalar hipokalsemik hasta grubu, bu kriterlerin dı nda kalan hastalar normokalsemik hasta grubu olarak kabul edildi. Hastalar taburculuk sonrasında kalsiyum ve parathormon düzeyleri normal düzeye gelinceye ya da oral kalsiyum deste i kesilinceye kadar poliklinik kontrolü ile takip edildi.

Hastaların ya , cinsiyet, ameliyat özellikleri (total ya da tamamlama tiroidektomi, boyun diseksiyonu yapılıp yapılmadı ı, ameliyat sırasında tanımlanan paratiroid sayısı, paratiroid implantasyonu yapılıp yapılmadı ı) ameliyat notlarından bakılarak veri kayıt formuna kaydedildi. Patolojik inceleme sonuçlarından patolojik materyalin boyutu, patolojik örnekte paratiroid bez varlı ı ara tırıldı ve veri kayıt formuna kaydedildi.

Ekim 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında hasta verileri toplandı. Ocak- ubat 2018'de istatistiksel analizleri yapıldı. ubat- Mart 2018'de tez yazımı yapıldı.

3.6 istatistiksel Analizler

Elde edilen veriler Windows tabanlı SPSS 24.0.0 (SPSS Inc., Chigaco, Ilionis) programı veri tabanına girilerek istatistiksel analizler yapılmı tır

Çalı mada normokalsemik ve hipokalsemik hasta grubunun demografik özellikleri, operasyona ait ve patolojik incelmeye ait özellikleri, yapılan ölçümler arasındaki farklılık ve her iki grubun normal da ılıma uygunlu u kontrol edilmi tir. Sürekli verilerde normal da ılıma uygunluk sa lanamadı ndan iki grup arası ölçümle belirlenen de i kenlerin kar ıla tırması Mann-Whitney U testi ile yapıldı . Her iki grubun tekrarlayan ölçümleri ayrı ayrı Friedman testi ile de erlendirildi. Ba ımlı sürekli de i kenlerin ikili kar ıla tırmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik veriler (hasta cinsiyeti, ameliyat sırasında tanımlanan paratiroid sayısı, ameliyat türü, boyun

diseksiyonu ya da paratiroid implantasyon varlığı, patolojik değerlendirme sonrasında malignite varlığı, patolojik materyalde paratiroid dokusu varlığı için ki-kare analizi uygulandı, Pearson ki-kare için gerekli koşulları sağlamayan verilerde Fisher-exact test sonuçları kullanıldı .

Daha önceden belirlenen saatlerde yapılan PTH düzeylerinin sonucu (hipokalsemi durumu) öngörmedeki başarımlarının saptanması amaçlandı. Bunun için bu saatlerde yapılan her iki ölçüm için ROC analizi ile e ri altında kalan alan (AUC-under curve area) hesaplanarak, bu alanın 0.5 alana karşı istatistiksel anlamlılına karar verildi. Duyarlılık ve özgüllüğün birlikte en yüksek olduğu e ik de er saptandı.

Yapılan tüm analizlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3.7 Etik Kurul Onayı

Yapılan tez çalışması için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Ara tırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu, 2016/16-28 karar numaralı yazı ile çalışmanın gerçekleştirilmesi etik açıdan uygun bulundu.

4.BULGULAR

Ekim 2015-Temmuz 2017 tarihleri arasında kliniğimizde tiroidektomi ameliyatı yapılan, dahil etme kriterlerine uyan 121 hasta çalışmaya kabul edildi. 109 hastaya total tiroidektomi, 12 hastaya tamamlayıcı tiroidektomi uygulandı. 104 hastaya boyun diseksiyonu yapılmaz iken, 7 hastaya santral boyun diseksiyonu, 10 hastaya ise santral ve lateral boyun diseksiyonu yapıldı. Ameliyat sonrası yapılan takiplerde serum kalsiyum değeri 8.0 mg/dL'nin altına düşen 17 (%14) hasta hipokalsemik olarak kabul edildi, geri kalan 104(%86) hasta normokalsemik gruba alındı. Hipokalsemik hastalardan biri 4. saatte, dördü 24. saatte, 12'si ise 24.saatten sonra yapılan Ca ölçümleri sonucu hipokalsemi tanısı almışlardır. Hipokalsemik hastaların yalnızca dördü semptomatik idi, semptom olarak tüm hastalarda ellerde uyuşma yakınması geliştirdi, bu hastalardan biri taburculuk sonrası 4. günde poliklinik kontrolünde hipokalsemi semptomu tariflemesi üzerine servise yatırıldı ve serum Ca takibi yapılarak replasmanı düzenlendi (99 numaralı hasta), diğer 13 hasta ise asemptomatik idi. Tetani, solunum sıkıntısı gibi ciddi semptomlar hiç bir hastada görülmedi. Hipokalsemi gelişen hastalardan yalnızca ikisi (%1,7) altı aydan daha uzun süren hipokalsemi nedeni ile kalsitriol ve oral kalsiyum replasman tedavisine devam etmekte idi.

Normokalsemik grubun yaş ortalaması $45\pm 13,45$, hipokalsemik grubun yaş ortalaması $43,4\pm 12,8$ olarak saptandı, yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,563$). Hastaların 88'i kadın , 33'ü erkek idi. Normokalsemik grupta kadın/erkek oranı: 75/29, hipokalsemik grupta kadın/erkek oranı: 13/4 olarak saptandı. Hipokalsemik hastaların cinsiyetler açısından gruplar arasında da iliminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:1,00$). Hastaların yaş ve cinsiyet verileri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik verileri

		Normokalsemik (n=104)	Hipokalsemik (n=17)	p de eri
Cinsiyet	Kadın	75 (%85,2)	13 (%14,8)	p=1*
	Erkek	29 (%87,9)	4 (%12,1)	
Ya		45,0+/-13,4	43,4+/-12,8	p=0,563**

Satır yüzdeleri verildi.

*Cinsiyet için p de eri Fisher's exact test ile hesaplandı.

**Ya için p de eri Mann-Whitney U testi ile hesaplandı.

Hipokalsemik ve normokalsemik gruplar arasında da ılımın normal ve simetrik saptanmaması nedeniyle (Shapiro-Wilk testi) ameliyat öncesinde bakılan Ca, iCa, P, Mg PTH, D-vitamini, ameliyattan sonra 4. ve 24. saatlerde bakılan Ca, iCa, PTH ortalamalarının kar ıla tırılması nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi ile yapıldı (Tablo 3). Ca de erleriyle e zamanlı olarak albumin de erlerine de bakıldı, hastalarda hipoalbuminemi saptanmadı. Yapılan testlere göre normokalsemik ve hipokalsemik gruplar arasında 4. saatte bakılan Ca ($p<0,05$), 4. saat PTH ($p<0,001$), 24. saat Ca ($p=0,001$) ve 24.saat PTH ($p<0,001$) de erleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Ameliyat öncesi bakılan Ca, iCa, Mg, P, PTH, vit D düzeyleri ile 4. saatte bakılan iCa ve 24. saatte bakılan iCa düzeyleri arasında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grupta da vit D ortanca de erlerine bakıldı nda 20'nin altında oldu u ve D vitamini yetmezli i ile uyumlu oldu u görüldü. Genel olarak hastalarda D vitamini düzeylerine bakıldı nda 68 (%56,2) hastada yetmezlik, 33 (%27,3) hastada eksiklik oldu u, 19 (%15,7) hastanın ise D vitamini de erlerinin normal sınırlar içinde oldu u saptandı. Bir hastada ise D vitamini intoksikasyonu saptandı (61 numaralı hasta) ve hastaya soruldu unda reçetesiz olarak ameliyattan önce üç hafta boyunca haftalık 300.000 I.U D3 vitamini kullandı ı ö renildi, bu hastada postoperatif dönemde kalsiyum replasmanı sonrasında hiperkalsemi geli ti.

Tablo 3 Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası ölçümle elde edilen ortanca de erleri

Ölçümler	Normokalsemik (n=104)	Hipokalsemik (n=17)	p de eri*
Preop Ca, mg/dL	9,43 (8,5-10,5)	9,37 (8,74-10,45)	0,636
Preop iCa, mmol/L	1,24 (1,09-1,33)	1,22 (1,14-1,34)	0,882
Preop Mg, mmol/L	0,84 (0,64-0,94)	0,85 (0,69-0,96)	0,340
Preop P, mg/dL	3,57 (2,53-5,20)	3,30 (2,60-4,60)	0,207
Preop PTH, pg/mL	45,8 (8,5-129,5)	56,5 (30-140)	0,202
Preop vit D , ng/mL	16,5(0,76-58,97)	10,74(6,23-23,83)	0,216
4. saat Ca, mg/dL	8,87 (8,01-11,11)	8,84 (7,19-9,70)	0,044
4. saat iCa, mmol/L	1,18 (0,82-1,32)	1,18(1,06-1,33)	0,203
4. saat PTH, pg/mL	20,7 (0,2-81,0)	4,24(0,7-25,8)	0,000
24. saat Ca, mg/dL	9,34(8,20-11,38)	8,85 (7,68-10,52)	0,001
24. saat iCa, mmol/L	1,23(1,08-3,85)	1,19(1,02-1,37)	0,242
24. saat PTH, pg/mL	10(0,1-54,5)	3,50(0,3-16)	0,000

Ca:kalsiyum, iCa:iyonize kalsiyum, Mg:magnezyum, P:fosfor, PTH:parathormon, vit D: 25-OH D vitamini ; da ılımın normal da ılıma uymaması nedeniyle verilerin ortanca ve minimum-maksimum de erleri verildi.

*p de erleri Mann-Whitney U testi ile hesaplandı.

Normokalsemik ve hipokalsemik gruplar, operasyon özellikleri ve patolojik de erlendirme sonuçları açısından da de erlendirildi (Tablo 4). Operasyonun total ya da tamamlayıcı tiroidektomi olması, boyun diseksiyonu yapıp yapılmadı ı, paratiroid implantasyonu yapıp yapılmadı ı, operasyon sırasında tanımlanan paratiroid bez sayısı, patolojik inceleme sonucunda malignite varlı ı, paratiroid dokusu varlı ı, patoloji boyutu ile hipokalsemi arasında istatistiksel anlamlı ili ki bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4. Operasyon ve patolojik incelemeye ait veriler

		Normokalsemik (n=104)	Hipokalsemik (n=17)	p de eri
Operasyon	Total tiroidektomi	93(%85,3)	16 (%14,7)	p=1*
	Tamamlayıcı tiroidektomi	11 (%91,7)	1(%8,3)	
Boyun diseksiyonu	Yapılmadı	90 (%86,4)	14 (%13,6)	p***
	Santral	7 (%100)	0 (%0)	
	Santral+lateral	7 (%70)	3 (%30)	
Paratiroid implantasyonu	yok	84 (%89,4)	10 (%10,6)	p=0,059*
	var	20 (%74,1)	7 (%25,9)	
Tanımlanan Paratiroid Sayısı	0	5 (%100)	0 (%0)	p***
	1	12 (%85,7)	2 (%14,3)	
	2	24 (%77,4)	7 (%22,6)	
	3	33(%84,6)	6 (%15,4)	
	4	30 (%93,8)	2 (%6,3)	
Patoloji	Benign	24 (%85,7)	4 (%15,3)	p=1
	Malign	80 (%86,0)	13(%14,0)	
Patolojide paratiroid dokusu	yok	87 (%86,1)	14 (13,9)	p=0,721*
	var	15 (%83,3)	3 (%16,7)	
Tiroid hacmi (Patoloji, gr)		32,80 (4-296)	30(18-144)	p=0,793**

Satır yüzdeleri verilmi tir.

*Kategorik verilerde p de eri Fisher's exact test ile hesaplandı.

**Tiroid hacminde p de eri Mann-Whitney U ile hesaplandı.

***Boyun diseksiyonu ve tanımlanan paratiroid sayısı grubu Pearson ki-kare ko ulla rını sa layamadı ı için gruplar birle tirildikten sonra p de erlerine bakıldı.

Hastalarda tiroidektomiyle birlikte santral, lateral ya da santral+lateral boyun diseksiyonu yapı lıp yapı lmadı ına bakıldı. Tek ba ına lateral boyun diseksiyonu yapılan hasta saptanmadı. Boyun diseksiyonu verileri ve operasyon sırasında tanımlanan paratiroid sayıları ki-kare testi ile de erlendirildi, ancak beklenen de erler arasında be ten küçük olan hücreler bulunması nedeniyle Pearson ki-kare testi

yapmak için gerekli koşullar sağlanamadı . Bu nedenle grupların verileri kendi içlerinde birleştirilerek tekrar değerlendirildi (Tablo 5). Ameliyat sırasında tanımlanan paratiroid sayısı ikiden fazla olanlar, iki ve daha az olan grup ile; dörtten az olanlar tüm paratiroid bezleri tanımlanan hastalar ile karşılaştırıldı. Aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Boyun diseksiyonu yapılan hastalar ve yapılmayan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldı. Santral boyun diseksiyonunun unilateral ya da bilateral yapılmasının hipokalsemi ile ilişkisine bakıldı. Unilateral santral diseksiyon yapılan ile boyun diseksiyonu yapılmayan hastalar aynı gruba alındı, bilateral santral boyun diseksiyonu yapılan hastalarla karşılaştırıldı, hipokalsemi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 5. Boyun diseksiyonu ve operasyonda tanımlanan paratiroid sayıları

		Normokalsemik (n=104)	Hipokalsemik (n=17)	p değeri*
Tanımlanan paratiroid sayısı	2	51(%82,0)	9 (%18,0)	p=0,294
	>2	63(%60,6)	8(%47,1)	
Tanımlanan paratiroid sayısı	>4	74 (%83,1)	15 (%16,9)	p=0,234
	4	30 (%93,8)	2 (%6,3)	
Boyun diseksiyonu	Yapılmadı	90 (%86,5)	14 (%13,5)	p=0,706
	Yapıldı	14 (%82,4)	3 (%17,6)	
Santral boyun diseksiyonu	Santral BD yapılmayan veya unilateral yapılan	100 (%87)	15 (%13)	p=0,198
	Bilateral santral boyun diseksiyonu yapılan	4(%66,7)	2(%33,3)	

Satır yüzdeleri verildi.

*Paratiroid sayısı p değeri Pearson ki-kare, boyun diseksiyonu için p değeri Fisher's exact test ile hesaplandı.

Ameliyat sonrası dönemde oral , IV kalsiyum replasmanı ve oral kalsitriol kullanımı açısından da her iki grup kar ıla tırıldı. Her iki gruba da 2-6 gr arasında oral kalsiyum replasmanı yapıldı. Oral kalsiyum replasmanı açısından normokalsemik ve hipokalsemik grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmazken ($p=0,261$), kalsitriol kullanımı ve IV Ca replasmanının hipokalsemik grupta anlamlı düzeyde daha fazla oldu u izlendi ($p<0,05$, Tablo 6).

Tablo 6. Ameliyat sonrası kalsiyum replasmanı

		Normokalsemik	Hipokalsemik	p de eri
Oral Ca replasmanı, gr		6 (2-6)	6 (2-6)	$p=0,261^*$
IV Ca replasmanı	Yok	82 (%81,2)	9(%52,9)	$p=0,024^{**}$
	Var	19 (%18,8)	8(%47,1)	
Kalsitriol kullanımı	Yok	92(%88,5)	10(%58,8)	$p=0,006^{**}$
	Var	12(%11,5)	7(%41,2)	

Aynı parametre içinde sütun yüzdeleri verilmi tir

*Oral replasman oranı için p de eri Mann-Whitney U ile hesaplandı.

**IV replasman ve kalsitriol kullanım oranı için p de eri Fisher's exact test ile hesaplandı.

Preoperatif dönemde, postoperatif 4. saatte ve 24. saatte ölçümleri yapılan Ca, iCa ve PTH de erleri hipokalsemi ve normokalsemi grupları için ayrı ayrı olmak üzere Friedman varyans analizi ile kar ıla tırıldı. Her iki grupta da tüm tekrarlayan ölçümler için ortancaların e it olmadı ı saptandı ($p<0,05$, Tablo 7).

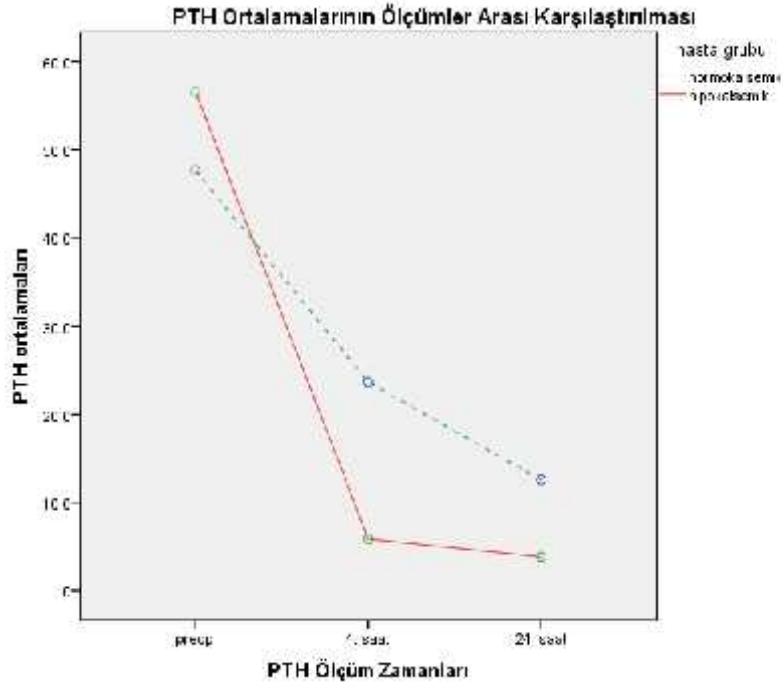
Tablo 7. Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi

		Normokalsemik	p de eri*	Hipokalsemik	p de eri*
Ortanca de erleri	Preop PTH	44,5	p<0,001	55,8	p<0,001
	4. Saat PTH	20,7		3,6	
	24. Saat PTH	9,9		3,5	
Ortanca de erleri	Preop Ca	9,43	p<0,001	9,37	p=0,001
	4. Saat Ca	8,88		8,51	
	24. Saat Ca	9,46		8,67	
Ortanca de erleri	Preop iCa	1,24	p<0,001	1,22	p=0,019
	4. Saat iCa	1,18		1,16	
	24. Saat iCa	1,23		1,19	

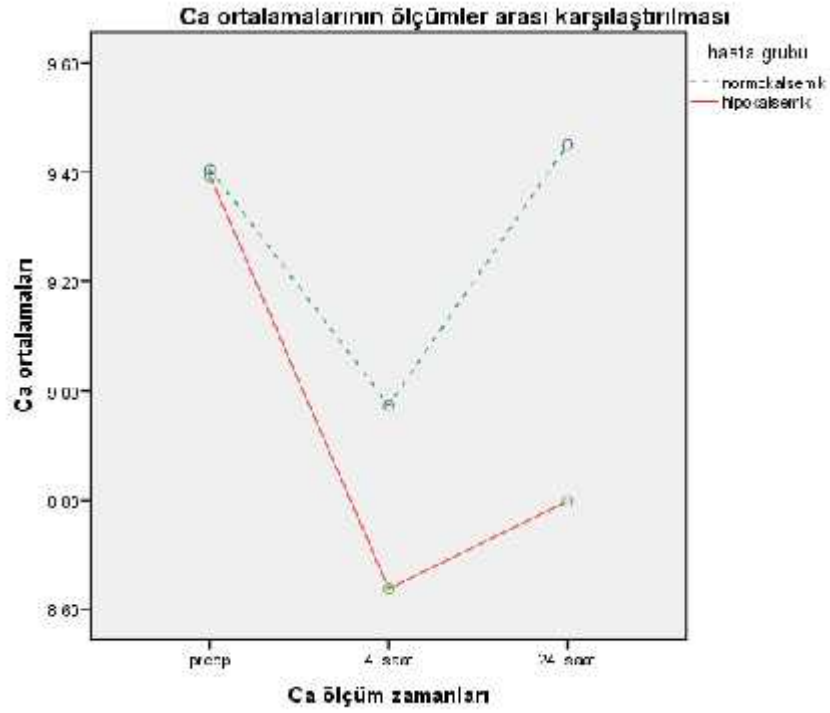
*Gruplar normal dağılıma uymadığı için p de erleri non-parametrik test olan Friedman varyans analizi ile hesaplandı.

Hipokalsemik ve normokalsemik gruba ait üç farklı zamanda ölçülen PTH, Ca ve iCa de erlerinin ortalamaları sırasıyla Grafik 1, Grafik 2 ve Grafik 3'te gösterilmiştir. Grafiklere bakıldığında zaman her iki grupta da PTH de erlerinin 4. saatte düştüğü, 24. saatte daha da azaldığı gözlenmektedir. Ca ve iCa de erleri ise her iki grupta da 4. saatte düşmekte, 24. saatte artmaktadır. Ca de erlerindeki 24. saatteki artışı normokalsemik grupta daha fazla olmaktadır.

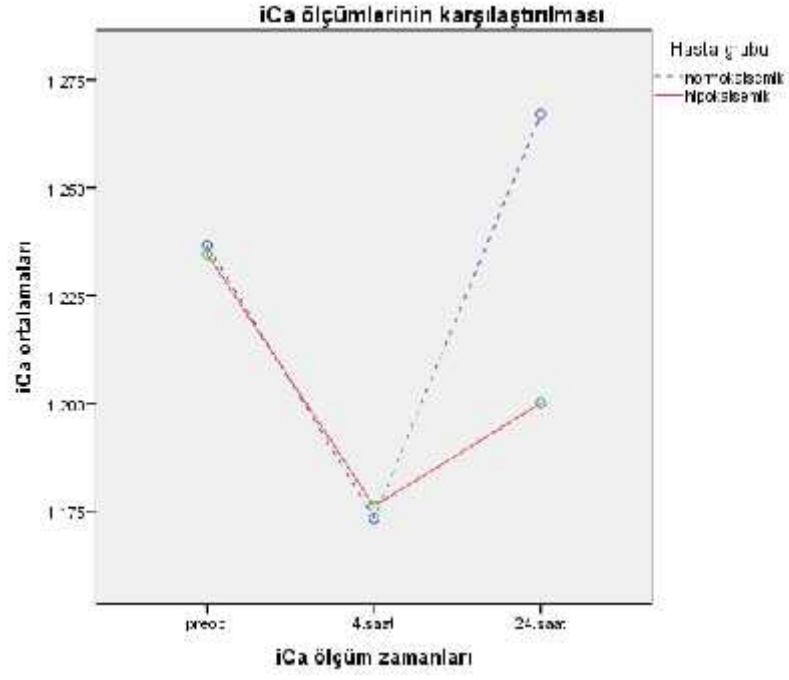
Friedman analizi ile istatistiksel olarak fark saptanan gruplarda post hoc çoklu karşılaştırma yöntemi olarak Wilcoxon testi uygulandı. Normokalsemik ve hipokalsemik grup için ayrı ayrı olmak üzere ikili gruplar halinde farklı zamanlarda yapılmış olan PTH, Ca ve iCa ölçümleri karşılaştırıldı (Tablo 8 ve 9).



Grafik 1. Hipokalsemik ve normokalsemik grupta üç farklı zamanda ölçülen PTH düzeyi ortalamaları



Grafik 2. Hipokalsemik ve normokalsemik grupta üç farklı zamanda ölçülen Ca düzeyi ortalamaları



Grafik 3. Hipokalsemik ve normokalsemik grupta üç farklı zamanda ölçülen iCa düzeyi ortalamalarını gösteren çizgi grafik

Tablo 8. Normokalsemik grupta tekrarlayan ölçümlerin ikili gruplar halinde karşılaştırılması

Karşılaştırılan Veriler ve Ortancaları	Değişim yönü	p değerleri*
Preop PTH-4.Saat PTH		p<0,001
44,5 20,7		
Preop PTH-24.Saat PTH		p<0,001
44,5 9,9		
4.Saat PTH-24.Saat PTH		p<0,001
20,7 9,9		
Preop Ca- 4.Saat Ca		p<0,001
9,43 8,88		
Preop Ca-24.Saat Ca		p=0,971
9,43 9,46		
4. Saat Ca-24.Saat Ca		p<0,001
8,88 9,46		
Preop iCa-4.Saat iCa		p<0,001
1,24 1,18		
Preop iCa-24.Saat iCa		p=0,814
1,24 1,23		
4. Saat iCa-24.Saat iCa		p<0,001
1,18 1,23		

: azalma yönünde değişim, : artma yönünde değişim : değişiklik yok

*Bağımlı iki grup arasındaki karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı, üçlü karşılaştırma yapıldığı için saptanan p değerlerinin 3 katı (Bonferoni düzeltmesi) 0,05'in altında ise anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 9. Hipokalsemik grupta tekrarlayan ölçümlerin ikili gruplar halinde karşılaştırılması

Karşılaştırılan Veriler ve Ortancaları	Değişim Yönü	p değerleri*
Preop PTH-4.Saat PTH		p<0,001
55,8 3,6		
Preop PTH-24.Saat PTH		p<0,001
55,8 3,5		
4.Saat PTH-24.Saat PTH		p=0,356
3,6 3,5		
Preop Ca- 4.Saat Ca		p<0,001
9,37 8,51		
Preop Ca-24.Saat Ca		p=0,022**
9,37 8,67		
4. Saat Ca-24.Saat Ca		p=0,344
8,51 8,67		
Preop iCa-4.Saat iCa		p=0,001
1,22 1,16		
Preop iCa-24.Saat iCa		p=0,271
1,22 1,19		
4. Saat iCa-24.Saat iCa		p=0,299
1,16 1,19		

: azalma yönünde değişim, : artma yönünde değişim : değişiklik yok

*Bağımlı iki grup arasındaki karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı.

**Üçlü karşılaştırma yapıldığı için saptanan p değerlerinin 3 katı (Bonferoni düzeltmesi) 0,05'in altında ise anlamlı olarak kabul edildi.

PTH de erlerinin farklı zamanlardaki ölçümler arasındaki farkı hipokalsemik ve normokalsemik gruplar arasında karılaştırıldı (Tablo 10). Bu karılaştırmaya göre hipokalsemik grupta ameliyat öncesi ölçülen ve 4.saatte ölçülen PTH de erleri arasındaki fark (Preop-4.saat PTH) ile ameliyat öncesi ve 24. saatte ölçülen PTH de erleri arasındaki farkın (Preop-24.saat PTH) normokalsemik gruba göre daha fazla oldu u görüldü ($p<0,005$). 4. saat ile 24. saatte ölçülen PTH farkının ise normokalsemik grupta daha fazla oldu u görüldü ($p=0,001$).

Tablo 10. Ölçümler arası PTH farklarının karılaştırılması

	Normokalsemik grup ortanca (min/maks)	Hipokalsemik grup ortanca (min/maks)	p de eri*
Preop- 4. Saat PTH farkı	25,4 (-16,7/76,9)	46,3(19,2/126,0)	<0,001
Preop -24. Saat PTH farkı	32,0 (-26,7/83,4)	53,5 (27,2/124,0)	0,004
4.Saat -24. Saat PTH farkı	9,5(-29,8/55,3)	0,4(-2,0/22,3)	0,001

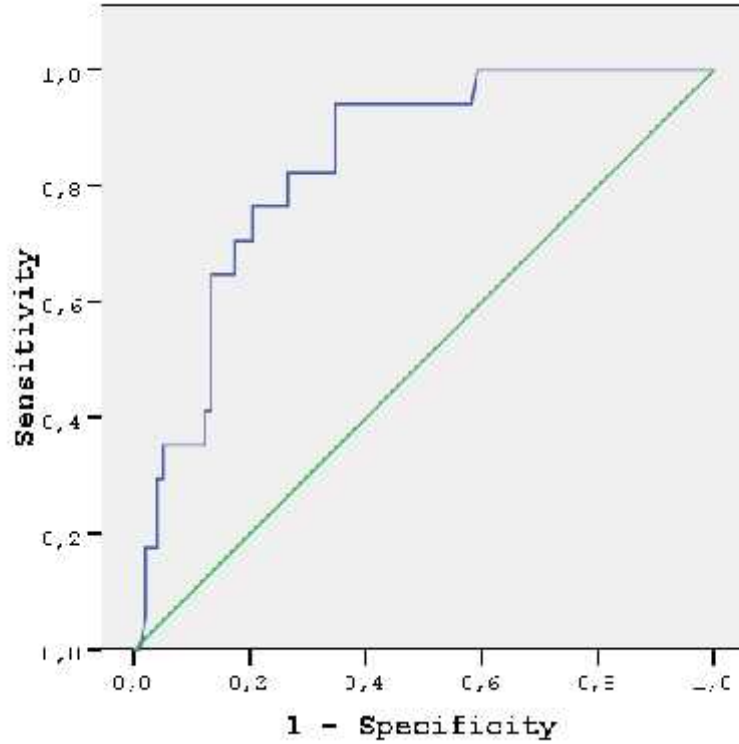
*p de erleri Mann-Whitney U testi ile bakıldı

Hastaların 4. ve 24. saatte ölçülen PTH de erleri için ROC e risi olu turularak e ri altında kalan alan hesaplandı (Tablo 11). Hipokalsemiyi öngörmek için duyarlılık ve özgüllü ün birlikte en yüksek oldu u PTH de eri bulundu. 4. saat PTH de erinin 14,03'ün altında olması %94,1 duyarlılık, %65,3 özgüllükle; 24. saat PTH de erinin 5,89'un altında olması %94,1 duyarlılık, %70 özgüllükle hipokalsemiyi öngörmektedir. Ameliyat öncesinde ölçülen PTH de eri ile 4.saatte ve 24. saatte ölçülen PTH de erlerinin farkı için de analiz yapılarak e ri altında kalan alan hesaplandı, bu de erler için e ri altında kalan azalmaktadır. Duyarlılık ve özgüllü ün toplamının en yüksek oldu u e ik de er Preop-4.saat PTH için 28,4 (%88,2 duyarlılık, %62,2 özgüllük), Preop-24.saat PTH için 27,2 (%100 duyarlılık, %40 özgüllük) olarak saptandı. 4. saat PTH ve 24. saat PTH için hipokalsemiyi öngörmek için çizilen ROC e rileri sırasıyla Grafik 4 ve 5'te mevcuttur.

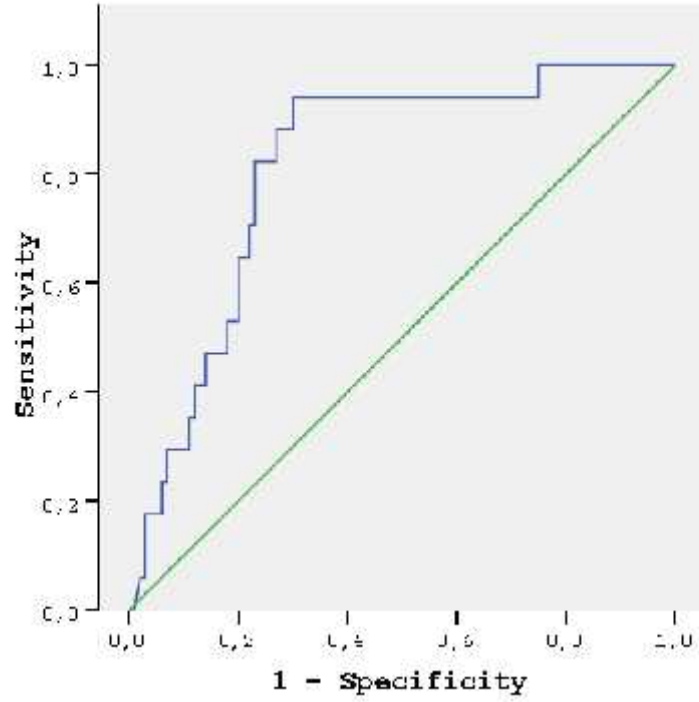
Tablo 11. PTH ölçümleri için ROC analiz verileri

	E ri Altında Kalan Alan	p de eri	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
4. saat PTH	0,837	<0,001	0,751	0,923
24. saat PTH	0,814	<0,001	0,719	0,910
Preop- 4.saat PTH	0,806	<0,001	0,710	0,902
Preop- 24.saat PTH	0,718	0,004	0,600	0,835

Preop-4.saat PTH :Preoperatif ve 4.saatte ölçülen PTH farkı, Preop-24.saat PTH: Preoperatif ve 24.saatte ölçülen PTH farkı



Grafik 4. 4.saat PTH de eri için ROC e risi

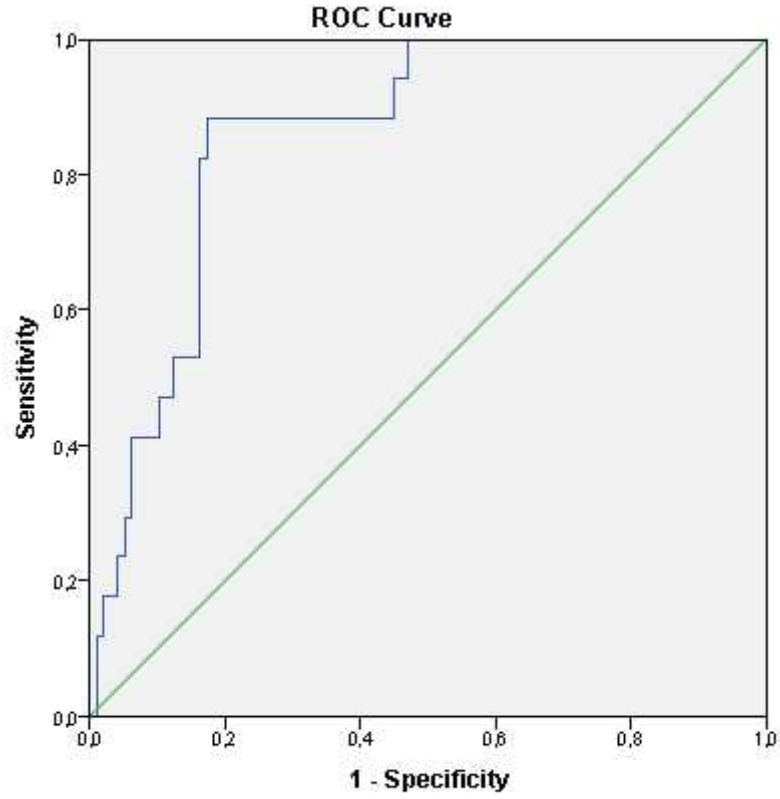


Grafik 5. 24. saat PTH de eri için ROC e risi

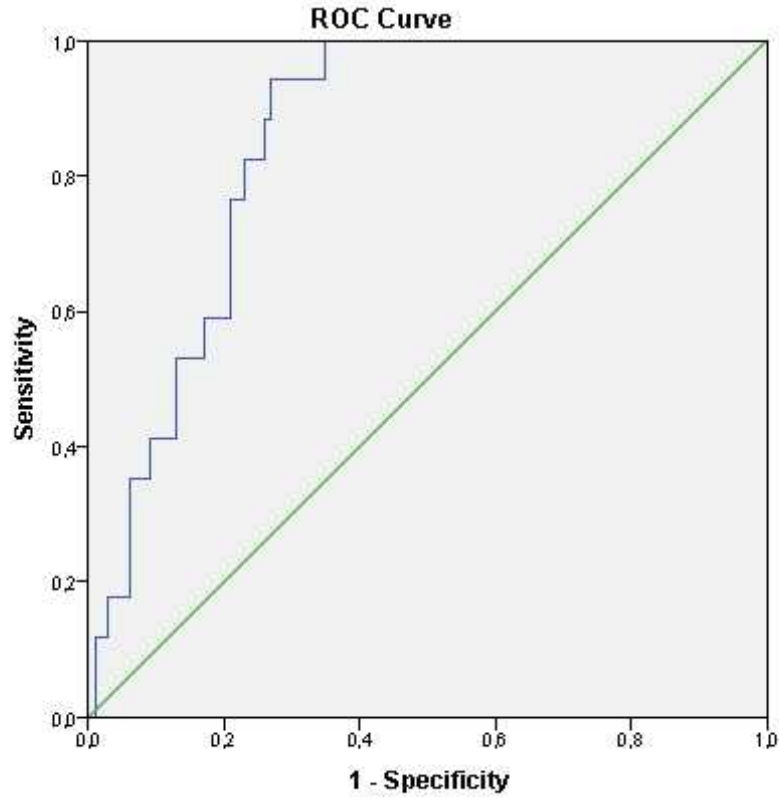
Hastaların 4. saat ve 24. saatte ölçülen PTH de erlerinin ameliyat öncesinde ölçülen PTH de erine olan yüzdelik de i imi ayrıca hesaplandı. PTH ölçümlerindeki yüzdelik de i imlerin hipokalsemiyi öngörmeye duyarlılık ve özgüllüklerini hesaplamak üzere ROC analizi yapıldı, duyarlılık ve özgüllü ün birlikte en yüksek oldu u e ik de er saptandı (Tablo 12). 4. saatte ölçülen PTH de erinde ameliyat öncesi ölçüme göre %81,8 ve daha fazla dü ü olmasının %88,2 duyarlılık, %82,7 özgüllükle hipokalsemiyi öngördü ü, 24. saatte ölçülen PTH de erinde ameliyat öncesi yapılan ölçüme göre %85,8 ve üzeri dü ü olmasının %94,1 duyarlılık ve %73 özgüllükle hipokalsemiyi öngördü ü hesaplandı. Grafik 6'da 4.saatteki PTH de erindeki yüzde de i im, Grafik 7'de 24.saatteki PTH de eri için yüzde de i im için yapılan ROC analiz e rileri verilmi tir.

Tablo 12. PTH ölçümlerindeki yüzelik de i imler için yapılan ROC analizi verileri

	E ri Altında Kalan Alan	p de eri	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
4. saat PTH'nin ameliyat öncesine göre % de i imi	0,860	<0,001	0,781	0,938
24. saat PTH'nin ameliyat öncesine göre % de i imi	0,854	<0,001	0,783	0,924



Grafik 6. 4. saat ölçülen PTH'nin de i im yüzdesi için yapılan ROC analiz e risi



Grafik 7. 24. saatte ölçülen PTH'nin yüzdelerle ilgili için yapılan ROC analizi sonucu

Hastaların 4. saatte ve 24. saatte ölçülen PTH değerleri, ameliyat öncesindeki ölçülen PTH değerlerine göre mutlak farkları ve yüzdelerle ilgili için hesaplanan değerler Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. PTH ile ili kili ölçümlerin hipoksemiyi öngörmeye duyarlılık ve özgüllükleri

	E ik de erler	Duyarlılık	Özgüllük
4. saat PTH	25,85	%100	%40,8
	14,03*	%94,1	%65,3
	9,70	%82,4	%73,5
24. saat PTH	16,05	%100	%25
	5,89*	%94,1	%70
	4,29	%70,6	%78
Preop-4. saat PTH	19,1	%100	%39,8
	28,4*	%88,2	%62,2
	31,7	%76,5	%67,3
Preop-24. saat PTH	27,2*	%100	%40
	32,1	%76,5	%51
4. saat PTH'de % dü ü	%55,4	%100	%53,1
	%58,6	%94,1	%55
	%81,8*	%88,2	%82,7
	%90,2	%52,9	%83,7
24. saat PTH'de % dü ü	%81,8	%100	%65
	%85,8*	%94,1	%73
	%90,6	%70,6	%79

* Duyarlılık ve özgüllü ün birlikte en yüksek oldu u e ik de erler.

5.TARTI MA

Total tiroidektomi sonrasında en sık karılaılan komplikasyon hipoparatiroidiye baılı geli en hipokalsemidir (2, 15, 16). Bilateral total tiroidektomi sonrasında %1,6 ila %50 arasında hipokalsemi görülebildi i bildirilmi tir (1, 3, 17) . Edafe ve ark. tiroidektomi sonrasında hipokalsemi üzerine yaptıkları sistematik derlemede geçici hipokalsemi oranını %19-38, kalıcı hipoparatiroidi oranını %0-3 olarak bulmu lardır (3). Geni çok merkezli çalı malarda kalıcı hipoparatiroidi oranlarının %6-12 gibi çok daha yüksek sıklıkta görüldü ü bildirilmi tir(18). Hipoparatiroidinin uzun dönemde hasta üzerine etkilerine bakıldı ı zaman kemik dansitesinde azalma, acil servise ba vurularda artma tedavide kullanılan kalsiyum ve D vitamini analoglarına baılı nefrokalsinozis ve böbrek i levlerinde bozulma gibi ciddi problemlere yol açtı ı saptanmı tır(6).

Tiroidektomi sonrasında görülen hipokalsemi ço u hastada kendini sınırlamakta ve tedavi gerektirmemektedir. Asıl olarak semptomatik olan hastalar sorun te kil etmektedir. Reküren laringeal sinir hasarı ve servikal hematom gibi komplikasyonlar ilk 24 saatte ortaya çıkmasına ra men hipokalsemiye ait semptomlar genellikle ameliyat sonrası 24-48 saat sonra ortaya çıkmaktadır (15, 16). Bu nedenle hastalar ço u zaman aralıklı serum Ca konsantrasyonu ölçümlerini içeren protokoller ile takip edilmektedir. Günümüz ko ullarında ameliyat sonrasında yatı süreleri azaltılmakta ve günü birlik cerrahiler artmaktadır. Bu nedenle birçok merkez total tiroidektomi geçiren tüm hastalarına rutin olarak Ca ve vit D takviyesi vermektedir. Hastaların güvenli bir ekilde erken taburculuklarını sa lamak ve gereksiz tedaviden kaçınmak için hipokalsemiyi erken dönemde öngörebilecek tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır (16). PTH'nin hipokalsemiyi öngörmesine yönelik ameliyat sırasında veya ameliyat sonrasında ölçümlerini içeren farklı çalı malar bulunmaktadır(4, 7, 8, 14-16, 19-41).

Hipokalseminin temel sebebi hakkındaki ortak görü , i levsel paratiroid dokusunun azalmasıyla birlikte geli en akut paratiroid yetmezli idir (2, 17). Bozulmu PTH sekresyonu kemik rezorbsiyonunu engellemekte, böbreklerde 1-25 OH D vitamini sentezini azaltmakta sonuç olarak barsaklardan Ca emilimi azalmakta ve hipokalsemi görülmektedir (42). Paratiroid dokusunun mekanik veya termal hasara

u raması , vaskülaritesinin bozulması, venöz direnajının tıkanması ve istemsiz olarak paratiroid dokusunun çıkarılması paratiroid i levinin bozulmasının en önemli sebeplerindendir. Hemodilüsyon, cerrahi strese ba lı idrarda Ca atılımının artması, vit D eksikli i ile aç kemik sendromu tiroidektomi sonrası hipokalsemiye yol açan di er faktörlerdir. Lorente-Poch ve ark. tiroidektomi sonrasında paratiroid yetmezli ine ait sendromları üçe ayırarak tanımlamı lardır. Bunlar; postoperatif hipokalsemi, uzamı hipoparatiroidi, kalıcı hipoparatiroididir. Ameliyat sonrasında hipokalsemi geli en hastaların üçte ikisinde ilk bir ay içinde paratiroid i levinin düzelmesi beklenmektedir. Bu süreden sonra tedavi gereksinimi devam eden ve dü ük iPTH (intakt parathormon) de eri bulunan hastalar için uzamı hipoparatiroidi terimi kullanılmı tır. Uzamı hipoparatiroidiye sahip hastaların sonraki 12 ay içinde paratiroid i levlerinde düzelme olasılı ı %75'tir, ölçülen iPTH de erleri saptanabilir sınırlar içinde ise (4-14 pg/ml) düzelme ansının daha yüksek oldu u belirtilmi tir. Lorente-Poch ve ark. hastaların %20'sinde altıncı aydan sonra paratiroid i levinde düzelme saptadıkları için kalıcı hipoparatiroidi sınırını birinci yıl olarak almaktadır (18).

Posteroperatif hipokalsemiyi tanımlayan Ca e ik de eri ve tetkikin zamanlaması konusunda çe itli görü ler bulunmasıyla birlikte genel olarak serum Ca de erinin <8mg/dL (2 mmol/L)'nin altında olması hipokalsemi olarak kabul edilmektedir (8, 16-20, 43-45).

Çalı mamızda klini imizde total ya da tamamlayıcı tiroidektomi geçiren 121 hastanın 17'sinde (%14) post operatif hipokalsemi saptanmı tır. Serum Ca seviyesinin <8.0 mg/dL'altında olması ya da hastada dudak çevresinde uyu ma, ellerde uyu ma, ellerde , ayaklarda kasılma ve tetani gibi hipokalsemi semptomları geli mesi hipokalsemi olarak tanımlanmı tır. Hipokalsemi geli en hastalarımızın ikisinde (%1,7) ameliyat sonrası 6-12 ay arası hipokalsemi devam etmekte; kalsiyum ve kalsitriol replasmanı almaktadırlar. Bu hastalar henüz 12. aylarını tamamlamamalarına kar ın kalıcı hipoparatiroidi olarak kabul edilmi lerdir. Literatüre bakıldı ı zaman geçici hipokalsemi oranları %1,6 ila %50 arasında de i mektedir (1, 3, 17). Kalıcı hipoparotiroidi oranlarının ise Edefe ve ark.'nın yaptı ı sistematik derlemede %0-3 olarak saptanmı tır (3). Çalı mamızda geçici hipokalsemi oranı %14

kalıcı hipoparatiroidi oranı %1,7 olarak hesaplanmıştır. Saptadığımız hipokalsemi oranımız literatür verileri ile uyumludur.

Ameliyat öncesi düşük Ca, vit D, Mg değerlerinin, ameliyat sonrasında düşük PTH değerinin ve PTH değerindeki düşüşün daha fazla olmasının, paratiroid bez ototransplantasyonu yapılmı olmasının, yaş, kadın cinsiyetin, Graves hastalığı ve tiroid kanseri bulunmasının, santral diseksiyon yapılmasının hipokalsemi ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar mevcut olduğu gibi (3, 23, 44, 46-49), yaş ve cinsiyetin hipokalsemi ile ilişkili olmadığını belirten yayınlar da bulunmaktadır(8).

Hastalarımızın demografik özelliklerine baktığımızda hipokalsemik ve normokalsemik gruplar arasında yaş, cinsiyet, ameliyat öncesinde ölçülen Ca, iCa, Mg, P, vit D düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Ameliyat sonrasında 4. ve 24. saatte ölçülen Ca ve PTH düzeyleri hipokalsemik grupta normokalsemik gruba göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ca ve PTH düzeylerinin hipokalsemik grupta daha düşük olması literatür bulguları ile uyumlu olup. Graff ve ark. 1.saat PTH ortalamasını hipokalsemik grupta 5,5 pg/mL, normokalsemik grupta 31,1 pg/mL, 6. saat Ca ortalamasını hipokalsemik grupta 7,66 mg/dL, normokalsemik grupta 8,17 mg/dL olarak saptamışlardır (50). Lombardi ve ark. ise 523 hastada yaptıkları çalışmada 4. saat iPTH ortalamalarını hipokalsemik grupta 11,2 pg/mL, normokalsemik grupta 28,8 pg/mL olarak bulmuşlardır ($p<0,001$) (51).

Operasyonun türü, boyun diseksiyonu yapıp yapılmadığı, tanımlanan paratiroid sayısı, patolojik incelemede malignite saptanması, spesmenin ayrılmaması, patolojik materyalde paratiroid dokusu varlığı açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hipokalsemik hasta grubunda paratiroid implantasyonu 7/17 olguda (%41,2) yapılmışken normokalsemik hasta grubunda 20/104 olguda (%19,2) paratiroid bez ototransplantasyonu (PTBO) yapılmıştır. Aradaki fark anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,059$). Literatürde PTBO yapılmı olmasının hastalarda geçici hipokalsemiyi arttırdığını ancak kalıcı hipoparatiroidi ile ilişkili olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur (23, 45, 52, 53). Edeife ve ark.nın 823 hastalık dört çalışması üzerinde yaptıkları meta-analizde de PTBO yapılmı olmasının hastalarda

geçici hipokalsemi riskini istatistiksel olarak arttırdı. ı bulunmu tur, kalıcı hipokalsemi ile PTBO ili kisi açısından meta-analiz verisi bulunmamasına kar ın birçok çalı mada kalıcı hipoparatiroidi ve PTBO arasında ili ki bulunmamı tır (3).

Richards ve ark. ameliyat sırasında ölçülen PTH de erinin <10 pg/ml olmasının semptomatik hipokalsemi geli mesi için %80 duyarlılık %100 özgüllü e sahip oldu unu saptamı lardır (15).

Lombardi ve ark. hipokalsemiyi öngörmek için total tiroidektomi yapılan 53 hastada ameliyattan hemen sonra, takiben de 2, 4, 6, 24 ve 48. saatlerde intakt PTH (iPTH) ölçümünü içeren bir protokol olu turmu lardır. Çalı maya dahil olan 16 hastada hipokalsemi saptanmı ve hastaların altısında hipokalsemi semptomları görülmü tür. Tüm hastalar 48 saat hastanede yatırılarak izlenmi ve yalnızca hipokalsemi saptanan hastalara Ca ve kalsitriol takviyesi yapılmı tır. Hipokalsemik ve normokalsemik grupta demografik özellikler, ameliyat öncesi yapılan tetkikler ve ameliyat özellikleri arasında fark bulunmamı tır. Ameliyattan 4 ve 6 saat sonra ölçülen iPTH düzeylerinin 10 pg/mL'nin altında olmasının hipokalsemiyi öngörmeye %94 duyarlılık, %100 özgüllü e sahip oldu unu saptamı lardır. Di er zamanlarda yapılan ölçümlerin ise daha dü ük duyarlılık ve özgüllü e sahip oldu u bulunmu tur. Tek ba ına 4. saatte PTH ölçümünün hipokalsemiyi öngörmek için kesin belirteç oldu unu öne sürmü lerdir (16). Ancak daha sonra 2006 yılında yayınladıkları 523 hasta üzerinde yapılan ikinci bir çalı mada 4. saat iPTH e ik de eri 10 pg/mL olarak alındı ı zaman biyokimyasal hipokalsemi için %13,4, semptomatik hipokalsemi için %2,1 yanlı negatiflik oranı bulundu unu belirtmi ler ve 4. saat iPTH için duyarlı ın %64,8'e dü tü ünü bildirmi lerdir (51).

Asari ve ark 24. saatte ölçülen iPTH de eri 15 pg/mL'den küçük olup ameliyat sonrası ikinci gün ölçülen serum Ca de eri 1,9 mmol/L'den dü ük olan hastaların hipokalsemi için yüksek risk ta ıdıklarını saptamı lardır. Bu iki testin birlikte kullanılmasının testleri ayrı ayrı kullanmaya göre daha yüksek duyarlılık , özgüllük ve pozitif öngörü (prediktif) de erine sahip oldu unu belirtmi lerdir (53). Pisanu ve ark. da benzer ekilde hipokalsemiyi öngörmeye PTH de erleri ile birlikte Ca de erlerinin kombine kullanılmasını önermi lerdir. 6. saatte ölçülen PTH de erinin 12,1 pg/ml'den küçük olmasının hipokalsemiyi öngörmeye %84,8 duyarlılık, %93,7 özgüllü e sahip

oldu u; 24 saatte ölçülen Ca seviyesinin 7,97 mg/dL'nin altında olmasının %93,9 duyarlılık, %100 özgüllü e sahip oldu u saptanmı tır. Her iki tetkik bir arada kullanıldı ı zaman duyarlılık ve özgüllü ün %100'e çıktı ı belirtilmi tir(8). Her iki çalı mada da ameliyat sonrası hastalara kalsiyum replasmanı yapılmamı , hastalarda hipokalsemi geli ir ya da semptom olu ursa kalsiyum ve vitamin D takviyesi ba lanmı tır.

Sywak ve ark. ameliyattan sonra 4. saatte ölçülen PTH de eri ile 23. saatte ölçülen PTH de erleri arasında istatistiksel bir farklılık saptamamı lardır. 4. saatte ölçülen PTH için 3 (en yüksek özgüllü ün oldu u de er), 10, 20 (en yüksek duyarlılı ın oldu u de er) ng/ L olmak üzere üç farklı e ik de er belirlemi lerdir. Daha sonra bu e ik de erlerini baz alarak kalsiyum , vit D takviyesi ve hastanede kalı süreleri açısından bir protokol olu turmu lardır, bu protokole göre 4. saat PTH de eri >10 ng/L olan hastalara günde iki defa 1200 mg oral kalsiyum ba lanarak postoperatif birinci gün taburcu edilmeleri, PTH de eri 3-10 ng/L arasında olan hastalara günde iki kez 1200 mg oral kalsiyum ba lanıp günde iki kez serum Ca takibi yapılması ve Ca konsantrasyonu 2.0 mmol/L'nin altına dü mesi halinde 2x0,5 mcg oral calcitriol replasmanı ba lanarak postoperatif ikinci günde hastaların taburcu edilmeleri, PTH de eri <3 ng/L olan hastalara ise günde iki kez 1200 mg oral kalsiyum ile birlikte 0,5 mcg kalsitriol ba lanması, günde iki kez serum kalsiyum takibi yapılarak postoperatif ikinci gün taburcu edilmeleri önerilmi tir (20). Wiseman ve ark. benzer ekilde ameliyattan bir saat sonra ölçülen PTH de erlerini kullanarak kalsiyum replasmanı ve hastanede kalı süresini belirleyen bir algoritma geli tirmi ve bu algoritmayı kullanarak biyokimyasal hipokalsemi geli me oranını azaltmı lardır. Olu turdukları algoritmada tiroidektomi sonrası tüm hastalara günde dört kez 1000 mg oral Ca replasmanı ba lanmı , birinci saat PTH düzeyleri 10'un altında olanlara 3x0,25mcg kalsitriol eklenmi , oral kalsiyum replasmanı 4x1500mg olacak ekilde artırılmı , PTH düzeyleri 10-15 arasında olan hastalara 4x1000 mg kalsiyum replasmanına ek olarak 2x0,25 mcg kalsitriol eklenmi , PTH düzeyleri 15'in üstünde olan hastalara ise sadece 4x1000 mg kalsiyum replasmanı verilmeye devam edilerek hastaların hepsi ameliyat sonrası birinci gün taburcu edilmi lerdir (21).

Noordzij ve ark. tiroidektomi sonrasında PTH ölçümleri ile hipokalsemi arasındaki ilişkiyi araştıran dokuz çalımanın verilerini kullanarak bir metaanaliz araştırmayı yapmışlardır. Ameliyat sırasında, ameliyattan sonra 1-2. saat aralığında ve 6. saatte elde edilen PTH düzeylerini normokalsemik ve hipokalsemik gruplar arasında karşılaştırmışlar. Çalımalarda PTH ölçüm yöntemleri arasında farklılık olması nedeniyle ameliyat sonrasında ölçülen PTH değeri ile ameliyat öncesinde ölçülen PTH değeri arasındaki değişim yüzdeleri esas alınarak hipokalseminin öngörülmesine yönelik hesaplamalar yapılmıştır. Bu çalımanın sonucunda 6. saatte ölçülen PTH değerinde ameliyat öncesi döneme göre %65'lik bir düşüş olmasının hipokalsemiyi öngörmeye %96,4 duyarlılık, %91,4 özgüllüğe sahip olduğunu saptamışlardır (4).

Yaptığımız çalımda Ca ve PTH için yapılan ölçümler ikili olarak karşılaştırıldı. İnce normokalsemik grupta ameliyattan önce ve ameliyattan sonraki 4. ve 24. saatte ölçülen PTH değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Hipokalsemik grup için ameliyat öncesi PTH değerleri ile ameliyattan sonraki 4. saatte ve 24. saatte ölçülen değerler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunurken ($p<0,05$), ameliyat sonrası 4. saatte saptanan PTH düşüşünün fazla olmasına bağlı olarak ameliyattan sonraki 4. ve 24. saatte ölçülen PTH değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalımamızda hipokalsemik grupta 4. ve 24. saat PTH değerleri arasında fark bulunmaması Sywak ve ark. yaptıkları çalıma ile benzerlik göstermekte olup Sywak ve ark.'nın 100 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada da ameliyat sonrası 4. saat ve 23. saatte sırasıyla 22,3 ve 23,2 ng/L olarak saptanan PTH ortalamaları ameliyat öncesi bakılan 42 ng/L PTH ortalamasına (42 ng/L) göre anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$) bulunmuştur ancak 4. saat ve 23. saat PTH ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,18$) (20).

Çalımamızda Ca ve iCa'nın tekrarlayan ölçümler arasında karşılaştırılmasına bakıldığında hem hipokalsemik hem de normokalsemik grup için ameliyat öncesinde ölçülen ve ameliyattan sonraki 4. saatte ölçülen değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ancak 24 saatte ölçülen değerler ile ameliyat öncesi değerler

arasında fark saptanmamıştır. Grafik 2 ve 3'e bakıldığında zamanla Ca ve iCa ortalamalarının 4. saatte dü mekte olduğu, 24. saatte ise normokalsemik grupta daha fazla olmak üzere artış gösterdiği görülmektedir. Kliniğimizde tiroidektomi yapılan tüm hastalara kalsiyum replasmanı verilmekte olup hastalarımızın kalsiyum düzeylerinde 4. saatte görülen düşmenin 24. saatte artması iliminde olması ameliyat sonrası 4. saatten itibaren oral alımları açıldıktan sonra başladığımız kalsiyum replasmanı ile ilişkilendirilmelidir. Kalsiyum replasmanının sadece seçilmiş hastalarda verilmesi durumunda ise geçici biyokimyasal ve semptomatik hipokalsemi oranlarında yüksek olasılıkla artış saptanabilecektir.

Yaptığımız çalışmada 4. saatte ve 24. saatte ölçülen PTH için hipokalsemiyi öngörmedeki en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değerleri hesaplandı. 4. saatte PTH'nin 14,03 pg/ml'nin altında olmasının %94,1 duyarlılık %65,3 özgüllükle, 24. saatteki PTH değerinin 5,89 pg/ml'nin altında olmasının %94,1 duyarlılık ve %70 özgüllükle hipokalsemiyi öngörebildiği saptandı. Çalışmamızda 4. saatte PTH için bulunan değerler diğer çalışmalardaki değerlere yakın olup duyarlılık ve özgüllük açısından da benzerdir. Sywak ve ark. yaptıkları çalışmada 4. saat PTH'nin 10-20 pg/ml değerleri arasında olmasının %95 duyarlılık, %68 özgüllükle hipokalsemiyi öngördüğünü belirtmişlerdir(20). Lombardi ve ark. 4. saat PTH değerinin 20 pg/mL'nin altında olmasının hipokalsemiyi öngörmeye %97 duyarlılık ve %55 özgüllüğe sahip olduğunu saptamışlardır (51). 24. saat PTH için saptadığımız değer ise diğer çalışmalardaki değerlerden daha düşüktür. Pisanu ve ark. 24. saatte PTH için % 84,8 duyarlılık, %91,1 özgüllükle değeri 13,7 olarak bulmuşlardır(8). Mehrvarz ve ark. 24 saat PTH değeri 18 pg/mL ve altında olduğu zaman %75 duyarlılık ve %97,7 özgüllükle, ameliyat öncesine göre %62 ve üzeri düşmesi olmasının %83,3 duyarlılık ve % 90,8 özgüllükle semptomatik hipokalsemiyi öngördüğünü saptamışlardır (25).

Araştırmamızda ayrıca 4. ve 24. saatte ölçülen PTH değerlerinin ameliyat öncesinde ölçülen değerler arasındaki mutlak farka (PTH) da bakılarak 4. ve 24. saatte hesaplanan PTH değerlerindeki düşüşün hipokalsemik grupta istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür. ROC analizi yapılarak saptanan değerlere göre pre op - 4. saat PTH için 28,4 pg/ml'lik düşüşün %88,2 duyarlılık, %62,2

özgüllük ile; pre op - 24. saat PTH için 27,2 pg/ml'lik düzeyin %100 duyarlılık, %40 özgüllük ile hipokalsemiyi tanımlayabildiği belirlendi. Yaptığımız literatür taramasında PTH de erlerine yönelik yaptığımız istatistiksel karşılaştırma içeren bir çalışmamız bulmamız mümkün olmamıştır.

Yüzde cinsinden ise 4. saatte ölçülen PTH de erinde ameliyat öncesi ölçüme göre %81,8 ve üzeri düzey olmasının %88,2 duyarlılık, %82,7 özgüllükle hipokalsemiyi öngördüğü, 24. saatte ölçülen PTH de erinde ameliyat öncesi yapılan ölçüme göre %85,8 ve üzeri düzey olmasının ise %94,1 duyarlılık ve %73 özgüllükle hipokalsemiyi öngördüğü hesaplandı. Noordzij ve ark. yaptığımız metaanalizde ameliyat sonrası 1-2. saatte ölçülen PTH de erinde ameliyat öncesi döneme göre %70 ve üzeri düzey olmasının hipokalsemiyi öngörmeye %93,3 duyarlılık, %88,8 özgüllüğe sahip olduğunu, 6. saatte ölçülen PTH de erinde %65'lik bir düzey olmasının ise hipokalsemiyi öngörmeye %96,4 duyarlılık, %91,4 özgüllüğe sahip olduğunu saptamışlardır (4). Bu metaanaliz ile karşılaştırıldığında çalışmamızda hipokalsemiyi öngörmeye PTH de erleri yüzdeleri için saptanan eşik değerlerin daha yüksek bulunduğuna görülmektedir. Ayrıca saptadığımız eşik değerler için duyarlılık oranları benzer olmakla birlikte özgüllük oranlarımız daha düşüktür. Raffaelli ve ark. total tiroidektomi geçiren 1504 hastalık bir seride 333 hastada 4. saatte hipoparatiroidi (<10 pg/mL), 211 hastada ise 4. saat PTH de erleri normal (>10 pg/mL) olmasına rağmen hipokalsemi saptamışlardır. PTH de erleri normal olup hipokalsemi gelişen hastalar, normokalsemik hastalar ile karşılaştırıldığında 4. saat PTH de erindeki yüzde olarak düzeyin daha fazla olduğunu görülmüştür. PTH de erlerinde %50 ve üzerinde düzey olmasının hipokalsemiyi öngörmeye anlamlı olduğunu belirtilmiş olmakla birlikte bu çalışmada ilgili eşik değer için duyarlılık ve özgüllük oranları belirtilmemiştir (44).

ROC analizinde e ri altında kalan alanın büyüklüğü üzerinde çalışılan tanı testinin ayırma yeteneğinin istatistiksel olarak önemini gösterir. Üzerinde çalışılan testin hiç ayırma yeteneği yoksa ROC e risi altındaki alanın beklenen değeri 0,50'dir, mükemmel bir testte ise 1,00 olacaktır. E ri altında kalan alanlar 0,90-1,00 olan testler mükemmel, 0,80-0,90 olan testler iyi, 0,70-0,80 olan testler orta, 0,60-0,70 olan testler zayıf ayırma yeteneğine sahip olarak yorumlanabilirler.

Çalı mamızda 4. saat ve 24. saatte ölçülen PTH de erleri ve ameliyat öncesine göre de i im yüzdeleri için yapt ımız ROC analizlerinde e ri altında kalan alan be ölçüm (4. saat PTH, 24. saat PTH, 4. saat PTH'deki yüzde de i im, 24. saat PTH'deki yüzde de i im, 4.saat PTH ile ameliyat öncesi PTH farkı) için 0,80'den yüksek olarak hesaplanm ıtır. Bu be ölçümün de hipokalsemiyi öngörme için iyi bir ayırma yetene ine sahip oldu u görülmektedir. Tüm ölçümler arasında e ri altında kalan alanı en yüksek olan test 0,86 ile 4. saat PTH'nin ameliyat öncesine göre % de i imine aittir.



6.SONUÇ

Tiroidektomi sonrası 4 . saatte ölçülen 14,03 pg/ml PTH e ik de eri %94,1 duyarlılık ve %65,3 özgüllükle; 24. saatte ölçülen 5,89 pg/ml PTH e ik de eri ise %94,1 duyarlılık ve %70 özgüllükle ameliyat sonrası hipokalsemi geli imini öngörebilmektedir. PTH de erlerindeki dü me oranları açısından bakıldı nda ise 4. saatte ölçülen PTH de erinde ameliyat öncesi ölçüme göre \geq %81,8 dü ü olmasının %88,2 duyarlılık, %82,7 özgüllükle hipokalsemiyi öngördü ü; 24. saatte ölçülen PTH de erinde ameliyat öncesi yapılan ölçüme göre \geq %85,8 dü ü olmasının ise %94,1 duyarlılık ve %73 özgüllükle hipokalsemiyi öngördü ü saptandı.

PTH ölçümleri yapılarak yukarıda belirlenen de erlerin baz alınması sonucu hipokalsemi semptomları geli meden risk altındaki hastaların tanımlanması ve hipokalsemi geli meden gerekli önlemlerin alınabilmesi mümkün olabilecektir.

PTH de erleri belirtilen e ik de erlerin üstünde olan hastalar güvenli bir ekilde erken taburcu edilebilirken, e ik de erinin altında saptanan hastaların kalsiyum ve kalsitriol replasmanlarının uygun ekilde düzenlenmesine gerek duyulmaktadır.

Çalı mamızda yalnızca iki hastada kalıcı hipoparatiroidi geli mesi nedeniyle PTH de erlerinin kalıcı hipoparatiroidiyi öngörmedeki etkisine yönelik istatistiksel analiz yapılamamı tır. Bu konuda daha geni örneklem içeren ek çalı malara ihtiyaç bulunmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg.* 2000;24(8):971-5.
2. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 2002;128(4):389-92.
3. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian S. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *British journal of surgery.* 2014;101(4):307-20.
4. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg.* 2007;205(6):748-54.
5. Uludağ M. Tiroid ve paratiroid cerrahisi sonrası hipokalsemi ve tedavisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni.* 2014;48:161-75.
6. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(12):4507-14.
7. Lo CY, Luk JM, Tam SC. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Annals of surgery.* 2002;236(5):564.
8. Pisanu A, Saba A, Coghe F, Uccheddu A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbeck's archives of surgery.* 2013;398(3):423-30.
9. Dorairajan N, Pradeep P. Vignette thyroid surgery: a glimpse into its history. *International surgery.* 2013;98(1):70-5.
10. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A review on the history of 'Thyroid Surgery'. *Indian Journal of Surgery.* 2016;78(1):32-6.
11. Kaplan Arıncı AE. *Anatomi.* Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. 351 p.
12. Lore JM Jr MJ, editor. *Baş ve Boyun Cerrahisi Atlası.* 4 ed. Ankara2011.
13. Arthur C. Guyton JEH. *Paratiroid Hormonu.* Tıbbi Fizyoloji. 1. 11 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. p. 978-94.
14. Carter Y, Chen H, Sippel RS. An intact parathyroid hormone-based protocol for the prevention and treatment of symptomatic hypocalcemia after thyroidectomy. *J Surg Res.* 2014;186(1):23-8.

15. Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Archives of Surgery*. 2003;138(6):632-6.
16. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004;136(6):1236-41.
17. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau J-L, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World journal of surgery*. 1998;22(7):718-24.
18. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland surgery*. 2015;4(1):82.
19. Grodski S, Farrell S. Early postoperative PTH levels as a predictor of hypocalcaemia and facilitating safe early discharge after total thyroidectomy. *Asian Journal of surgery*. 2007;30(3):178-82.
20. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, Wilkinson M, Snook K, Sidhu SB, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ journal of surgery*. 2007;77(8):667-70.
21. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PH, Bath JM, Yeh MW. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg*. 2010;34(3):532-7.
22. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Postoperative parathyroid hormone testing decreases symptomatic hypocalcemia and associated emergency room visits after total thyroidectomy. *Surgery*. 2010;148(4):841-4; discussion 4-6.
23. Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg*. 2012;36(6):1300-6.
24. Carr AA, Yen TW, Fareau GG, Cayo AK, Misustin SM, Evans DB, et al. A single parathyroid hormone level obtained 4 hours after total thyroidectomy predicts the need for postoperative calcium supplementation. *J Am Coll Surg*. 2014;219(4):757-64.
25. Mehrvarz S, Mohebbi HA, Kalantar Motamedi M, Khatami SM, Rezaie R, Rasouli HR. Parathyroid hormone measurement in prediction of hypocalcaemia following thyroidectomy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(2):82-7.
26. Algarni M, Alzahrani R, Dionigi G, Hadi A-H, AlSubayea H. Parathyroid hormone and serum calcium levels measurements as predictors of postoperative hypocalcemia in total thyroidectomy. *Gland surgery*. 2017;6(5):428.

27. Yıldız SY, Özyıldız M, Subaşı Ö, Er S, Turgut HT, Coşkun M, et al. Tiroidektomi Sonrası Hipokalsemi Gelişiminde Paratiroid Hormon ve Diğer Faktörlerin Etkisi. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2017;6(1):34-9.
28. Friedman M, Vidyasagar R, Bliznikas D, Joseph NJ. Intraoperative intact parathyroid hormone level monitoring as a guide to parathyroid reimplantation after thyroidectomy. *The Laryngoscope*. 2005;115(1):34-8.
29. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, et al. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 2004;130(1):63-7.
30. Lam A, Kerr PD. Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *The Laryngoscope*. 2003;113(12):2196-200.
31. Lemaire F, Debruyne F, Delaere P, Vander VP. Parathyroid function in the early postoperative period after thyroidectomy. *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica*. 2001;55(2):187-98.
32. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery*. 2002;131(5):515-20.
33. McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, Stojadinovic A, Peoples G, Melder PC, et al. The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid*. 2006;16(3):259-65.
34. Payne RJ, Hier MP, Black MJ, Tamilya M, Young J, MacNamara E. Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Journal of otolaryngology*. 2003;32(6).
35. Payne RJ, Hier MP, Tamilya M, Namara EM, Young J, Black MJ. Same-day discharge after total thyroidectomy: The value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. *Head & neck*. 2005;27(1):1-7.
36. Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, Tamilya M, Namara EM, Young J, et al. Benefits resulting from 1-and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2005;133(3):386-90.
37. Quiros RM, Pesce CE, Wilhelm SM, Djuricin G, Prinz RA. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *The American journal of surgery*. 2005;189(3):306-9.
38. Scurry WC, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *The Laryngoscope*. 2005;115(8):1362-6.

39. Soon PS, Magarey CJ, Campbell P, Jalaludin B. Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ journal of surgery*. 2005;75(11):977-80.
40. Vescan A, Witterick I, Freeman J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *The Laryngoscope*. 2005;115(12):2105-8.
41. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *The Laryngoscope*. 2002;112(10):1866-70.
42. Shoback D. Hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):391-403.
43. Tredici P, Grosso E, Gibelli B, Massaro M, Arrigoni C, Tradati N. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2011;31(3):144.
44. Raffaelli M, De Crea C, D'amato G, Moscato U, Bellantone C, Carrozza C, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery*. 2016;159(1):78-85.
45. Oran E, Yetkin G, Mihmanlı M, Celayir F, Aygün N, Çoruh B, et al. The risk of hypocalcemia in patients with parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*. 2016;32(1):6.
46. Erbil Yi, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, İşsever H, Bozbora A, et al. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *The American Journal of Surgery*. 2009;197(4):439-46.
47. Sands NB, Payne RJ, Côté V, Hier MP, Black MJ, Tamilia M. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2011;145(4):561-4.
48. Kim WW, Chung S-H, Ban EJ, Lee CR, Kang S-W, Jeong JJ, et al. Is preoperative Vitamin D deficiency a risk factor for postoperative symptomatic hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection? *Thyroid*. 2015;25(8):911-8.
49. Noureldine SI, Genther DJ, Lopez M, Agrawal N, Tufano RP. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: an analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA Otolaryngology--Head & Neck Surgery*. 2014;140(11):1006-13.
50. Graff AT, Miller FR, Roehm CE. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2010;89(9):462.

51. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery*. 2006;140(6):1016-25.
52. Olson Jr JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells Jr SA. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Annals of surgery*. 1996;223(5):472.
53. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Archives of surgery*. 2008;143(2):132-7.

