



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TOTAL TİROİDEKTOMİ SONRASI ERKEN DÖNEM KALSİYUM
DÜZELTİSİNİN KAN PARATHORMON SEVİYELERİNE ETKİSİ

Dr. Metin SERİN

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2015



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TOTAL TİROİDEKTOMİ SONRASI ERKEN DÖNEM KALSİYUM
DİNAMİZASYONUNUN KAN PARATHORMON SEVİYELERİNE ETKİSİ

Dr. Metin SERİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nusret Korun

Bursa - 2015

Ç İNDEK İLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giri	1
Tarihçe.....	1
Tiroid ve Paratiroid Bez Anatomisi.....	3
Tiroid ve Paratiroid Bez Fizyolojisi.....	4
Parathormon (PTH).....	5
Kalsiyum Metabolizması.....	9
Vitamin-D Metabolizması.....	10
Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları.....	11
Hipokalseminin Patofizyolojik Sebepleri.....	13
Geçici ve Kalıcı Hipoparatiroidi Ayırımının Yapılması.....	21
Hipoparatiroididen Korunma.....	22
Hipokalsemi Tedavisi.....	23
Gereç ve Yöntem.....	24
Bulgular.....	27
Tartırma ve Sonuç.....	31
Kaynaklar.....	35
Teşekkür.....	40
Özgeçmi	41

ÖZET

Tiroidektomi sonrası hipokalsemi ve hipoparatiroidizm, sık karşılaşılan komplikasyonlardandır. Bu durumun hangi hastalarda gelişeceğini ise cerrahların tartışma konularından biri olmuştur. Bu nedenle; hastalara ameliyat sonrası dönemde, hipokalsemi gelişmesini önlemek amacıyla profilaktik kalsiyum infüzyonları yapılmaktadır.

Çalışmamızda total tiroidektomi sonrası erken dönem kalsiyum infüzyonunun, hipokalsemi gelişen olgularda, kan parathormon seviyelerine etkisini araştırdık. Bu amaçla; çalışma için belirlenmiş kriterlere sahip, ardışık tiroidektomi yapılan ve hipokalsemi gelişen 45 hastanın verileri incelendi. Hastalar, ameliyat sonrası kalsiyum infüzyonu yapılmayanlar (Grup 1), ilk 2 saat içinde profilaktik kalsiyum infüzyonu yapılanlar (Grup 2), 12 saat içinde profilaktik kalsiyum infüzyonu yapılanlar (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. infüzyonda 2 ampul kalsiyum (Kalsiyum Glukonat Monohidrat 225 mg/10ml, Kalsiyum Levulinat Dihidrat 572 mg/10ml) kullanıldı.

Ameliyat sonrası ilk 2 saat, 6-12. saat arası, 12-24. saat arası ve 1. ayda ölçülen kan kalsiyum, fosfor ve parathormon (PTH) değerleri incelendi. Bu ölçümlerin, ameliyat öncesi ölçümlere göre yüzde değişim (YD) değerleri, gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). Parathormon ve kalsiyum için hesaplanan YD değerleri grup içi karşılaştırıldığında, ameliyat sonrası ilk 2 saat ve 6-12. saat arasında azalma olmakla birlikte, anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Grup 1 ve 3'te; parathormon ve kalsiyumun; 12-24. saatteki YD değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,58$, $r=0,52$ ve $p<0,05$).

Yaptığımız çalışmada, total tiroidektomi yapılan ve hipokalsemi gelişen olgularda ameliyat sonrası erken dönem profilaktik kalsiyum infüzyonunun, PTH'nun YD değerine anlamlı etkisi olmadığını, PTH'nun 12-24. saat ve 1. aydaki değerlerinde artış yönünde anlamlılık saptandığını gördük.

Anahtar kelimeler: total tiroidektomi, profilaktik kalsiyum infüzyonu, ameliyat sonrası hipokalsemi, ameliyat sonrası hipoparatiroidizm.

SUMMARY

The Effects of Early Calcium Infusion After Total Thyroidectomy on Blood Levels of Parathormone

Hypocalcemia and hypoparathyroidism are common complications after thyroidectomy. There are debates among surgeons about which patients will suffer from these conditions. Therefore, prophylactic calcium infusions are given to patients in postoperative period for preventing development of hypocalcemia.

In this study, we evaluated the effects of early calcium infusion after total thyroidectomy on the blood parathormone (PTH) levels in cases without hypocalcemia development. For this purpose; data of 45 consecutive patients who were undergone thyroidectomy, had established criteria for study and did not develop hypocalcemia were evaluated. Patients were divided into following 3 groups: patients who did not received postoperative calcium infusion (Group 1), patients who received prophylactic calcium in first two postoperative hours (Group 2), patients who received prophylactic calcium in first 12 postoperative hours (Group 3). 2 ampoule of calcium (Calcium Gluconate Monohydrate 225 mg/10 ml, Calcium Levulinate Dihydrate 572 mg/10 ml) were used in infusion. Blood calcium, phosphorus and parathormone levels were measured at postoperative 2nd hours, between 6-12th hours, between 12-24th hours and 1st month.

When postoperative measurements in different hours were compared with preoperative measurements, there were no significant differences between groups in terms of percentage change (PC) values ($p > 0,05$). When calculated PC values of parathormone and calcium were compared within the group, there were no significant differences although there were reductions in postoperative 2nd hour and between 6-12th hours ($p > 0,05$). There were significant relationships in PC values of parathormone and calcium at between

postoperative 6-12th hours in Group 1 and Group 3 ($r=0,58$, $r=0,52$ and $p<0,05$; respectively).

In our study, we observed that early prophylactic calcium infusion in postoperative period to patients undergone total thyroidectomy and did not develop hypocalcemia has no significant effect on PC value of PTH and there was significance towards increase in PTH values at 12-24th hours and 1st month.

Key words: Total thyroidectomy, prophylactic calcium infusion, postoperative hypocalcemia, postoperative hypoparathyroidism.

I. Tarihçe

Tiroide ilkin büyümele 3500 yıldan fazla bir süredir bilinmekle birlikte, Rönesans dönemine kadar tiroidin varlığı ya da boyunda saptanan kitlelerin, tiroidle ilgili kisi anlamadı. Antik çağdan (M.S. 1. yüzyıl) kalan belgelere göre Celcus boyundaki kitleleri tanımladı ve cerrahi olarak çıkarılmalarının çok tehlikeli olduğunu bildirdi. Galen (M.S. 130-200) tiroid kıkırdığına Latince kalkan anlama gelen "thyreos" adını verdi. 1500' lü yıllarda tiroidin ilk çizimini yapan Leonardo da Vinci' dir. Tiroidi larinksin her iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezini ilk kez Thomas Wharton, 1656 yılında yazdığı kitapta tanımlamıştır. Anatomik tanımlamalar 16. ve 17. yüzyılda yapılmış olmasına rağmen, uzun yıllar tiroid fonksiyonları aydınlatılamamış olup, kadınların boynunu güzelleştiren bir yapı olduğu bile ileri sürülmüştür. Tiroid cerrahisi, 19. yüzyılın ortalarına kadar %40' ın üzerinde mortalite ile yapılmıştır. Bu dönemden sonra genel anestezi, asepsi ve hemostazdaki gelişmeler ile tiroid cerrahisindeki mortalite oranları, anlamlı derecede düşmüş göstermiştir. Tiroid cerrahisinin başmimarları olan Emil Theodore Kocher (1841-1917) ve Theodore Billroth (1829-1894) binlerce tiroid ameliyatını, giderek artan başarı oranları ile gerçekleştirmişlerdir. Billroth, yaptığı tiroidektomilerde mortalite nedenlerini sıklıkla tetani olarak göstermiştir. Eiselberg, bu komplikasyonun paratiroidlerin çıkarılmasına bağlı olduğunu ve William Halsted, Billroth' un fazla kanlı ortamda ve hızlı çalışmasını, dolayısıyla paratiroidleri koruyamadığını ileri sürdü. Theodore Kocher 1883 yılında 101 vakasını yayınladı. Bunların 18' ine total tiroidektomi yaptı. Total tiroidektomiden sonra miksödem gelişimini gösterdi ve bunu "cachexia strumipriva" olarak adlandırdı. Ancak bunun nedenini, ameliyat sırasındaki trakeal travma sonucu ortaya çıkan kronik solunum sıkıntısı olarak tanımladı. Miksödemden total tiroidektomi sonrasında tiroid fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ilk vurgulayan Felix Semon' dur (1). Kocher, tiroidin

patofizyolojisine ve cerrahisine olan katkıları nedeni ile 1909 yılında Nobel Tıp Ödülü' nü kazandı (1,2).

George Murray' ın 1891 yılında koyun tiroidinden hazırlanan ekstreleri kullanmasından yaklaşık 30 yıl sonra, Kendall tiroksini izole etti. Berger' in 1930 yılında tiroksini sentezlemesi ve tiroksinin tedaviye girmesi ile total tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm büyük ölçüde sorun olmaktan çıktı (1,3). Thomas Dunhill 1911' de 230 vakalık serisinde, %1,3 oranında mortalite olduğunu belirtmiştir. Bu serisinde Dunhill, bilateral tiroid hastalıklarında bir tarafa total lobektomi, diğer tarafa ise lobun 2/3' ünün rezeksiyonu tekniğini tanımlamış olup bu teknik "Dunhill Prosedürü" olarak adlandırılmıştır (2,4).

Yirminci yüzyılın başlarından itibaren bilateral benign tiroid hastalıklarında subtotal tiroidektomi, dünyada uygulanan standart prosedür haline gelmiş ve 1980' li yıllara kadar tereddütsüz uygulanmıştır (2). Bu dönemden sonra nüks tiroid patolojilerinin sayısının artması ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda, benign tiroid hastalıklarında total tiroidektomiler gündeme gelmiştir (2,5).

Paratiroid bezlerinin varlığı, 1855 yılında Remak tarafından gösterilmiştir. 1864 yılında Virchow, paratiroidlerin striktürlerini yayınlamış, 1880' de Sandström 4 paratiroid bezi ve onların tiroid ile ilişkisini betimlemiştir, bu bezlere "Paratiroid" adını vermiştir. Fakat paratiroidlerin, tiroide ait embriyolojik kalıntılar olduğunu zannetmiştir. Aynı yıllarda Weiss, tetaniyi tiroid cerrahisinin komplikasyonu olarak tanımlamıştır. 1891' de Gley, paratiroidlerin fonksiyon açısından tiroidden farklı olduğunu ve paratiroidlerin korunarak tetaninin önlenebileceğini göstermiştir. 1900 yılında Loeb kan kalsiyum seviyesi ile, kaslar kontraksiyon arasındaki ilişkiyi yayınlamıştır. 1906 yılında Erdheirn, paratiroidektomi yapılan farelerin kesici dişlerindeki hatalı kalsifikasyonu göstererek, paratiroid bezleri ile kalsiyum metabolizması arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. 1907 yılında Halsted ve Evans, paratiroidlerin cerrahi anatomisini detaylı biçimde yayınlamışlardır. Bu makalede paratiroidlerin end arterle beslendikleri ve tiroid operasyonlarında paratiroid infarktının, hipokalsemi için potansiyel risk olduğunu ilk kez bildirmişlerdir (6).

II. Tiroid ve Paratiroid Bez Anatomisi

Tiroid bezi kahverengi renkte, sert kıvamlı olup, strep kaslarının arkasında yer alır. Tiroid bezinin normal a ırlı ı 20 gram olmakla beraber, vücut a ırlı ı ve iyot alımına ba lı olarak a ırlı ı de i mektedir. Tiroid iki lobdan olu ur ve krikoid kıkırda ın hemen altında, isthmusla orta hatta birbirine ba lanır. Gev ek ba dokusu yapısındaki derin servikal fasyanın anterior ve posterior yaprakları ile sarılmı tır. Kapsül posteriorda Berry ligamanı içine do ru kondanse olur. Tiroid loblarının en arka lateral uzantısı ise 1902 yılında Emil Zuckerkandl' in tanımladı ı, Zuckerkandl tüberkülleridir. Bu tüberküller 4. farengeal po tan geli en ultimobran ial cisimcikler ile medial tiroid tasla ının birle im noktasında bulunan tiroid bezi kalınlı maları olup, rekürren larengeal sinir (RLS) ile önemli bir kom ulu a sahiptir (7,8).

Tiroid bezi iki major arterden beslenir. Superior tiroid arter, eksternal karotis arterden köken alır ve troid loblarının apeksinde anterior ve posterior dallara ayrılır. nferior tiroid arter, subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alır ve karotis kılıfının posteriorunda boyundan yukarı do ru ilerleyerek tiroid loblarının orta kesiminden beze girer. nferior tiroid arter, RLS ile yakın ili kidedir ve cerrahi sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Tiroidea ima arteri, do rudan aortadan ya da %1-4 oranında brakiyosefalik arterden köken alır ve isthmus seviyesinden dokuya girer ya da eksik olan bir inferior tiroid arterin yerini alır. Paratiroid bezlerinin kanlanması esas olarak, inferior tiroid arterden olmaktadır (9).

Paratiroid bezleri; sarı-kahverengi renkte, yakla ık 35-40 mg a ırlı ında ve sıklıkla 4 adettir. Yapılan otopsi çalı malarında 3 bez olma olasılı ı %5-13 arasında, 5 bez olma olasılı ı %4-6 arasında olarak bildirilmi tir. Paratiroid bezlerinden üst pole yakın yerle mi olanlar superior ve inferior tiroid arterden, alt pole yakın yerle mi olanlar ise inferior tiroid arterden beslenirler. Alt paratiroid bezlerinin %10' u superior tiroid arterin dalından beslenir. Üst paratiroid bezleri; inferior larengeal sinirin altında, alt paratiroid bezleri; inferior larengeal sinirin üstünde yer alır. Üstteki paratiroid bezlerinin

ektopik lokalizasyonları genellikle trakeaözofageal oluk, retroözofageal, retrofarengeal, posterior mediasten ve intratiroidal yerle imde olur (1).

III. Tiroid ve Paratiroid Bez Fizyolojisi

Tiroid bezi tiroaminler olarak adlandırılan iki önemli hormon üretir. Bunlar; levotiroksin (T_4) ve triiodotironin (T_3)' dir. Vücutta normal fizyolojinin devamı için gerekli olan günlük iyot (I) miktarı $150 \mu\text{g}$ ' dır. Bunun $120 \mu\text{g}$ ' ı tiroid bezi tarafından alınır. $80 \mu\text{g}$ ' ı T_3 ve T_4 yapımı için kullanılır. Kan yolu ile tiroid bezine gelen iyot, tiroid folikül hücresi içerisine Na-I simporter ta ıyıcısı tarafından alınır ve folikül hücre membranı apikal yüzeyde bulunan pendirin adı verilen Cl-I ta ıyıcısı tarafından foliküler lümene salınır (11).

Tiroid hormon sentezinde öncü protein olan tiroglobulin, apikal membrandan mikroveziküller aracılı ı ile hücre içerisine alınır ve iyot ile organifiye edilir. Monoiyodotirozin (MIT) ile Diiyodotirozin (DIT) olarak isimlendirilen iyotlu tirozil türevleri olu ur. Daha sonra MIT ve DIT, T_3 ve T_4 hormonu olu turmak üzere birle ir. Bütün bu süreç tiroid peroksidaz enzimi tarafından katalize edilmektedir. Tiroid hormon sentezi için gerekli olan tüm biyokimyasal yollar, hipotalamustan salınan Tirotropin Relasing Hormon (TRH), hipofiz bezinden salgılanan Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ve dola ımda bulunan T_3 ve T_4 tarafından negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir. Kontrol mekanizması üzerinde dominant olarak etkili olan TSH ve dola ımda bulunan levotiroksin (T_4)' dir (11).

Paratiroid bezleri 3. ve 4. farengeal po ların endoderminden geli mi tir. Alt paratiroid bezleri, farenks ba langıcından itibaren timus ile beraber boyun içerisinde iç yan ve a a ı do ru ilerler. Ön mediasten giri inde alt paratiroid bezleri timustan ayrılarak embriyolojik göçünü tamamlar. Bu uzun embriyolojik göç nedeni ile alt paratiroid bezlerinin ektopik yerle imi, üst paratiroid bezine göre daha fazla görülmektedir (12).

Parathormon (PTH); paratiroid bezi ef hücrelerde, pre-pro PTH ve pro-PTH olarak sentez edilir. Salınım öncesi 84 aminoasitlik bir peptid olan PTH' a dönü ür. Vücut kalsiyumunun düzenlenmesinde PTH önemli rol oynar.

PTH, böbrek distal tübülünde Ca^{+2} geri emilimini artırır ve proksimal tübül epitelyum hücrelerinde 1- hidroksilaz enzimini aktive ederek 1-25 hidroksivitamin-D oluşumunu sağlar. 1-25 hidroksivitamin-D, sindirim sisteminden Ca^{+2} emilimini artırır (13).

PTH, kemik yapısında bulunan osteoklastik ve osteoblastik hücreleri etkiler. Pulsatil olarak PTH uyarımı, esas olarak osteoblastik aktivitede artışa neden olurken, primer hiperparatiroidide olduğu gibi sürekli olarak PTH' a maruziyet osteoklastik aktivitede artışa ve hiperkalsemiye neden olur. PTH salınımı, primer olarak kan Ca^{+2} konsantrasyonu tarafından kontrol edilir. Kanda bulunan magnezyum ve fosfor iyonları da PTH salınımını etkilemektedir (13). Kan Ca^{+2} düzeyini azaltan kalsitonin, parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Parafoliküler C hücreleri, tiroid bezi içerisinde dağınık halde bulunmakla birlikte, daha çok tiroid üst polünde lokalize olmaktadır. Bu hücreler 4. farengeal poştan köken almaktadır (14).

IV. Parathormon (PTH)

IV.A. PTH Sentezi ve Salgılanmasının Regülasyonu

PTH salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon yoktur. PTH sentezi ve salgılanması kan Ca^{+2} konsantrasyonu tarafından regüle edilir. Kan Ca^{+2} ve PTH arasında ters dorel bir ilişki vardır. Kan kalsiyumu fizyolojik "set point" olan 5,2 mg/dl' nin altına indiğinde, homeostazı sağlamak için, sentezi ve salgılanması artar. Kan Ca^{+2} konsantrasyonunda 0,1 mg/dl kadar küçük bir azalma PTH salgılanmasını 2 katına çıkartabilir. Kan Ca^{+2} konsantrasyonu 7 mg/dl altında iken, PTH salgılanması en fazladır. Kan kalsiyumundaki değişimlere cevaben PTH salgılanmasının değişimi dakikalar içinde olur. Bu kan Ca^{+2} konsantrasyonunun kontrolü için vücudun son derece etkin bir "feedback" sistemidir. Hipokalsemi devam ederse, sentez kapasitesini arttırmak için, bezler hipertrofik ve hiperplazik olur. Kan kalsiyumu 5,2 mg/dl' nin üzerine çıktığında PTH sentezi ve salgılanması suprese olur ve Ca^{+2} azalır. Ancak 11 mg/dl üzerindeki Ca^{+2} konsantrasyonunda dahi düşük düzeyde, devamlı bir PTH salgılanması vardır ki, bu kan kalsiyumunun daha fazla

yükselmesiyle suprese edilemez. Ca^{+2} , PTH sentezi ve salgılanmasını regüle etmesi dışında PTH' un bez içinde parçalanmasını da denetler. Uzun süreli, yüksek Ca^{+2} konsantrasyonu PTH sentezini azaltması yanında PTH' un paratiroid hücresi içinde proteolizis ile parçalanmasını artırır. Hipokalsemi dahil bütün stimulan ajanların PTH salgılanmasını stimüle etmesi esas hücrelerde adenilat siklazın stimülasyonu ve hücre içinde siklik adenozinmonofosfat (c-AMP)' in birikmesi ile sekretuar granüllerin ekzositozunun artması sonucu olur. c-AMP' yi parçalayan fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu da ekzositozu artırır. Paratiroid adenil siklazı, Ca^{+2} ile inhibe olur. Hiperkalsemik durumlarda c-AMP yapımı minimaldir. Alfa adrenerjik katekolaminler, PGF-2 gibi PTH salgılanmasını inhibe eden ajanlar da paratiroid hücrelerinde c-AMP düzeyini azaltırlar. Yani Ca^{+2} , PTH salgılanmasını kontrol eden başlıca faktör olmakla beraber, c-AMP de PTH salgılanmasında önemli bir hücre sel regülatördür. Beta adrenerjik katekolaminler, dopamin, sekretin, histamin ve PGE-2, adenil siklazı aktive ederek paratiroid hücrelerinde c-AMP düzeyini artırır. Diğer bir peptid "parathyroliberin" de sıvı ve insan paratiroid hücrelerinde c-AMP yapımının ve hormon salgılanmasının kuvvetli bir stimülatörüdür. Adrenerjik aktivitenin PTH salgılanmasının regülasyonunda fizyolojik bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemekle beraber, paratiroid beta reseptörleri üzerine etkisi, feokromositoma ile birlikte olan bazı hiperparatiroidizm olgularını açıklayabilir. $1,25(OH)_2D_3$; paratiroidler üzerine direkt etkiyle pre-PTH mRNA' yı azaltarak, PTH salgılanmasını inhibe eder. Kan magnezyum düzeyi, PTH salgılanmasının regülasyonunda bir miktar fizyolojik rol oynayabilir ve bu Ca^{+2} etkisine benzerdir. Uzun süreli ve çok düşük kan magnezyumu, PTH sentezine engel olur ve hipokalsemiye neden olabilir. Zira magnezyum, PTH sentezi için gereklidir. Fosfatın, paratiroidler üzerine doğrudan bir etkisi gösterilmemiştir. Ancak hiperfosfatemi, kalsiyumu düşürerek PTH salgılanmasını artırır. Potasyumun yüksek konsantrasyonu, PTH salgılanmasını stimüle eder. Quabaine de, paratiroid hücreleri içine potasyumun girişini inhibe ederek, salgılanmayı inhibe eder. Quabaine' nin diğer bir etki mekanizması, Na-K-ATP'ase pompasını inhibe etmesi olabilir. Histamin; H_2 -reseptörleri aracılığıyla

PTH salgılanmasını stimüle eder. Kalsitonin, kortizol ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar; PTH salgılanmasını indirekt olarak stimüle eder (15).

IV.B. PTH' un Etkileri

PTH'un 3 hedef organı; kemik (osteoblastlar), böbrek ve bağırsaktır. Her biri üzerine etkisi, hücre dışı sıvıda Ca^{+2} konsantrasyonunu artırıcı yöndedir. Böylece organizmayı hipokalsemiden korur. Plazma Ca^{+2} konsantrasyonunun regülasyonu 2 mekanizma ile olur:

1) PTH' un yokluğunda, kemiğin de içebilen Ca^{+2} havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon derişimi, hormonal etki altında deşildir. Bu derişim sonucunda kan Ca^{+2} u 7 mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6 mg/dl' nin altına iner. Skelet kalsiyumunun yaklaşık %1' i hücre dışı sıvı ile serbest derişimlidir.

2) PTH' un kemik üzerindeki resorbtif etkisi ile Ca^{+2} mobilizasyonu sonucu, kan Ca^{+2} u 10 mg/dl civarında tutulur. PTH' un, hücre dışı sıvıda Ca^{+2} artırıcı etkisi 4 yolla olur:

- a) Skelet Ca^{+2} unun plazmaya geçmesi
- b) Ca^{+2} un renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması
- c) Renal 1- hidroksilaz aktivitesini arttırması
- d) Renal tubuler sıvıdan, inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu

azaltması sonucu, fosfat konsantrasyonunun azalması (Bu etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu arttırıcı etkisinden üstündür).

PTH' un Kemik Üzerine Etkisi: Dolaşımdaki PTH düzeyine bağılı olarak bifaziktir. Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir. Yani organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu arttırır. Kemik kültürlerinde düşük dozlarda PTH, osteoblastların sayısını ve kollajen sentezini arttırır. Nitekim PTH, bir osteoblastik enzim olan ve aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalen fosfatazın plazma düzeyini arttırır.

Sağılıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerde, hem kemik formasyonunu hem de rezorbsiyonunu stimüle eder ve formasyon, rezorbsiyona eşittir. PTH sekresyonunun artması halinde katabolik, rezorptif aktivite hakim olur. Bu katabolik etki, yani kemikten Ca^{+2} ve fosfat rezorbsiyonuna neden olması 2 fazlıdır: İlk cevap 2-3 saat içinde gözlenen süratli fazdır ve bağılıca etkisi osteositlerin aktivitesi sonucu Ca^{+2}

rezorbsiyonuna yol açmasıdır. İkinci faz PTH' un daha uzun süreli yüksekli inde, yaklaşık 12-24 saat sonra belirgin olan çok daha yavaş fazdır. Osteoklastların proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna bağlıdır (16).

PTH' un Böbrekten Kalsiyum ve Fosfat Atılımına Etkisi: Glomerülden filtre olan Ca^{+2} un %98-99' u reabsorbe edilir. Bu reabsorbsiyonun yaklaşık %90' ı proksimal tüplerde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tüplerde olur. Distal tübüler reabsorbsiyon PTH tarafından artırılır. Yani PTH, Ca^{+2} klirensini azaltır. Proksimal tüpler ve Henle kulbundaki reabsorbsiyon, PTH' a bağımlı değildir. Böbrekler kan PTH'undaki değişikliklere süratle cevap verir ve kan Ca^{+2} unun çok kısa süreli ayarlanmasını sağlar. Hiperparatiroidide, Ca^{+2} reabsorbsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla Ca^{+2} atılımının genellikle artmış olması, filtre olan miktarın artmış olmasındandır.

PTH; hücre dışı sıvısındaki fosfat konsantrasyonunu 2 mekanizmayla etkiler:

- 1) Böbrek üzerine direkt fosfatürik etkiyle plazma fosfatını azaltması
- 2) Kemik rezorbsiyonu ile açığa çıkan fosfatın plazma fosfatını yükseltmesi. Eğer renal fonksiyon bozursa bu etki hakim olabilir.

Glomerülden filtre olan inorganik fosforun %85-90' ı reabsorbe olur. Reabsorbsiyonun büyük kısmı proksimal tüplerde, aktif transport şeklindedir. Bu aktif transportu, PTH inhibe eder. PTH verilmesinden sonra, 10-15 dakika içinde görülen en erken etkisidir. PTH' un fosfat ve HCO_3 atılımını artırıcı etkisinin de, ekstraselüler Ca^{+2} homeostazı üzerinde direkt etkileri vardır. Bikarbonatürünün yol açtığı asidoz, varolan hiperkalsemiyi artırabilir. Fosfatüri, hiperfosfatemiye önleyerek, kalsiyum fosfat oluşmasına, böylece PTH' un Ca^{+2} u artırıcı etkisinin azalmasına engel olur. PTH, ürikasitin renal klirensini azaltır. Bu nedenle, hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülebilir.

PTH' un Bağırsaktan Kalsiyum ve Fosfat Absorbsiyonu Üzerine Etkisi: Normalde günde yaklaşık olarak 1000 mg Ca^{+2} alınır. Bunun da 600 mg' ı üst gastrointestinal sistemden absorbe olur. PTH doğrudan doğruya ve ya hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler $25(OH)D_3$ 1- hidroksilaz enzimini

stimüle ederek, renal kortikal hücrelerde aktif D-vitamini metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır. PTH suprese olduğu zaman 25(OH)D₃, vitamin-D etkisi çok az olan 24-25(OH)₂D₃' e dönüşür. 1,25(OH)₂D₃ intestinal mukoza hücrelerine girerek sitozolde reseptöre bağlanır ve Ca⁺² taşıyıcı protein oluşumunu sağlar. Bu da, diyet kalsiyumunun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana transportunu kolaylaştırır. PTH; 1-15(OH)₂D₃ sentezini arttırmak suretiyle bağırsaktan fosfat absorpsiyonunu da artırır. PTH' un bağırsaktan Ca⁺² absorpsiyonunu artırarak hiperkalsemi yapma etkisi aktif vitamin-D metabolitinin oluşmasını gerektirdiğinden, oldukça yavaş ve PTH verilmesinden sonra 24 saat veya daha uzun bir periyodu gerektirir. Fakat kemik üzerine olan etkisinden daha hızlıdır. PTH fazlalığı veya eksikliği durumlarında santral sinir sisteminin, periferel sinirlerin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, serum Ca⁺² konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak sapmalar görülür (16).

V. Kalsiyum Metabolizması

Sarıklı, 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde yaklaşık 1200 gr Ca⁺² bulunur. Bunun %99' u kemik dokusunda bulunmaktadır. %0,6' sı hücre içinde, %0,1' i de hücre dışı sıvıdadır.

Kemikteki Ca⁺², hidroksiapatit kristalleri içinde bulunur. Bu kristallerin çevresi, içinde Ca⁺² ve fosfat iyonlarının bulunduğu ince bir su tabakası ile kaplıdır. Kemik, hücre dışı Ca⁺² ile osteoklastların aracılık ettiği rezorpsiyon ve yüzey tabakasındaki difüzyonel değişim yoluyla dinamik bir denge içindedir.

Hücre içindeki serbest iyonize Ca⁺² konsantrasyonu, yaklaşık 20-100 nmol/l' dir. Kalsiyumun hücre içi konsantrasyonunun korunması, kalsiyumun endoplazmik retikulum, mitokondri gibi hücre içi organellere ve aynı zamanda da hücre dışına pompalayan güçlü bir aktif transport mekanizması ile sağlanır.

Total vücut kalsiyumunun sadece küçük bir bölümü hücre dışı sıvıda bulunmasına karşın, plazma iyonize kalsiyumunun kaslar ve kardiyak uyarım üzerine önemli etkileri vardır.

Normal ko ullarda kan Ca^{+2} düzeyi 8,4-10,2 mg/dl ya da 4,5-5,0 mEq/L' dir. Kalsiyumun %50' si fizyolojik olarak aktif olan, ba lı olmayan iyonize kalsiyumdur. Toplam kan kalsiyumunun %10 ya da 0,9-1,0 mg/dl' si bikarbonat, sitrat ve fosfata ba lıdır. Kalan %40 Ca^{+2} plazma proteinlerine (albumin, globulin) ba lıdır. Normal ko ullarda Ca^{+2} diyetle alınır. Diyetle alınan kalsiyumun %30-40' ı ba ırsaklardan emilir. Ca^{+2} emiliminin büyük bölümü ince ba ırsakların proksimalinden (duodenum, jejunum), az bir bölümü de ileum ve kolondan olur. Ca^{+2} , ba ırsak lümeninden hücre içine pasif mekanizmalarla emilir.

Ca^{+2} hücre içine girdikten sonra, enerji gerektiren bir mekanizmayla, muhtemelen Ca^{+2} -ATP'ase pompasıyla bazolateral membrandan dı arı pompalanır. Günde 150 mg kalsiyum ba ırsak lümenine geri salınır.

Plazma Ca^{+2} düzeyi; hormonların, fosfat iyonlarının ve D-vitamininin kontrolü altındadır. Fosfat iyonları, plazmada Ca^{+2} iyonları ile belirli bir dengede bulunmaktadır. Fosfat iyonlarında artma Ca^{+2} iyonlarında azalmaya, tersi ise kalsiyum iyonlarında artmaya neden olmaktadır. Vitamin-D, ba ırsaklarda Ca^{+2} ve fosfor emilimini artırır. PTH salınımını azaltır. Do rudan kemik rezorpsiyonunu arttırabilece i gibi, bunu PTH aracılı ıyla da yapabilir. Böbreklerden fosfat atılımını, Ca^{+2} geri emilimini arttırır (17).

VI. Vitamin-D Metabolizması

Vitamin-D; derimiz tarafından, do al güne ı ından gelen ultraviole radyasyonunun etkisi ile üretilmektedir. Vücudumuzda vitamin-D olu turmanın ba lıca yolu do rudan güne ını ile temastır. Bir insanın günlük 400 U vitamin-D gereksinimi vardır. Vitamin D kemik, ba ırsak, böbrek ve paratiroid glandlar üzerine gösterdi i fizyolojik etkilerle Ca^{+2} ve fosfor metabolizmasını düzenler (17,18).

Vitamin-D, ilk kez 1919-1920' lerde vitamin olarak sınıflandırılmı tır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmı oldu u bir çalı mada, diyetteki bir vitamin eksikli inden dolayı riketsin ortaya çıktı nı gözlemlemi tir (19).

Vitamin-D' nin en önemli iki formu, diyet ile alınan bitkisel kökenli, ergosterolden türeyen, ergokalsiferol [vitamin-D₂;25(OH)D₂] ve hayvansal kökenli, deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden türeyen kolekalsiferol [vitamin-D₃;25(OH)D₃]’dür. İnsan vücudunda sadece vitamin-D₃ sentezlenir (20,21). Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen vitamin-D karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır (22,23).

Kalsiyum ve fosfor homeostazından sorumlu olan D-vitamininin biyolojik olarak en aktif formu 1,25(OH)₂D₃’tür. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (24). Plazma yarı ömrü 4-6 saattir ve dolaşımdaki düzeyleri 25-(OH)D₃’ten bin kat daha azdır (25). Vitamin-D, Ca⁺² düzeylerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder:

- 1) İnsan bağırsak lümeninden dolaşıma Ca⁺² ve fosfor transportunu uyarır.
- 2) 1,25(OH)₂D₃ kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir.
- 3) 1,25(OH)₂D₃ renal Ca⁺² ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (20,24).

VII. Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları

Cerrahideki teknik, yöntem ve tecrübenin, anestezinin, asepsi ve antisepsi ilkelerinin gelişmesiyle, tiroidektomilerden sonra mortalite ve morbidite oranları tarihi seyir içinde azalmıştır (26).

Tiroidektomi ameliyatının morbiditesinin yaklaşık %13, ciddi komplikasyon oranının ise %2’den daha az olduğu bildirilmektedir (27).

Tiroidektomi komplikasyonlarını 2 grupta inceleyebiliriz:

VII.A. Ameliyat Sırasında Oluşan Komplikasyonlar

1) Sinir zedelenmesi: Tiroidektomi sonrası rekürren sinir yaralanma insidansı %0,3-14 oranında değişmektedir. Birlikte, deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığı zaman bu oran %0,2-0,3’lere kadar düşmektedir (28). Kalıcı sinir

paralizi oranı %0-2 olarak bildirilmektedir. Superior laringeal sinir zedelenmesinde yalnızca tiz seslerde uzun süreli ses kullanımında farkedilen bir ses de i ikli i ortaya çıkar.Hava yolu obstrüksiyonu

- 2) Plevra yaralanması
- 3) Trakea ve özofagus yaralanması
- 4) Brakial pleksus yaralanması
- 5) Hava embolisi
- 6) Deri duyu sinirlerinin zedelenmesi
- 7) Servikal sempatik sinir zedelenmesi
- 8) Tiroid krizi

VII.B. Ameliyattan Sonra Geli en Komplikasyonlar

- 1) Yara komplikasyonları: Flep ödemi, seroma, enfeksiyon, keloid
- 2) Kanama ve vasküler zedelenme
- 3) Torasik kanal fistülü
- 4) Bo az a rısı
- 5) Psikosomatik ses problemi
- 6) Vokal kord polipleri
- 7) Hipotiroidizm ve miksödem koması
- 8) Rekürren Hipertiroidizm
- 9) Hipoparatiroidizm (hipokalsemi):

Total tiroidektomi sonrası en sık görülen metabolik komplikasyon hipokalsemidir. Genellikle ameliyattan 12-24 saat sonra ortaya çıkar. Kan kalsiyum de eri 8 mg/dl' nin altına dü ünçe klinik belirtiler geli meye ba lar. Total kalsiyum 4,5 mg/dl' nin, iyonize kalsiyum 0,62 mmol/L' nin altına dü tü ünde a ır hipokalsemiden bahsedilir .

- 1) Tirodektomi sonrası geli en hipokalseminin olu ma sebepleri ise;
- 2) Paratiroid bezinin cerrahi olarak eksizyonu
- 3) Paratiroid bezinin devaskülarizasyonu
- 4) Endotelin-1 serbestlenmesi
- 5) Diseksiyon sonrası geli en venöz staz ve ödem
- 6) Kapsüler hematoma

Tiroidektomi sonrası görülen kalıcı hipokalsemi oldukça nadir bir komplikasyon olmasına karşın, geçici hipokalsemi daha sık görülmekte ve gelişme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Geçici hipokalsemi; tiroidektomiden sonra görülen ciddi bir komplikasyon olmamasına rağmen, arzu edilmeyen birkaç sonucu mevcuttur. Bu nedenle hastalarda tedavi gerekmeseyse bile, ameliyat sonrası dönemde rutin olarak Ca^{+2} düzeyleri ölçülmeli ve hastalar yakından takip edilmelidir. Kalıcı hipokalsemi ise daha ciddi bir komplikasyondur. Tiroidektomi geçirmiş hastaların, ameliyattan sonra yeterli olarak takip edilmemeleri sonucu, bilhassa kısmi veya gizli hipoparatiroidili hastalarda genellikle belirgin semptom ve bulgular gelişmesi için, tedavisi ve tedavisi mümkün olmamaktadır. Tedavi edilmeyen hastalarda; katarakt, beyin bazal ganglionunun ve serebellumun kireçlenmesi, papilla ödemi gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalarda ameliyat olan olguların hepsinde, ameliyat sonrasında Ca^{+2} düzeylerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Literatürde, genel anestezi altında tiroidektomi elektif ameliyatlardan sonra da, geçici bir hipokalsemi oluşabileceği gösterilmiştir (29). Pek çok ameliyattan sonra, serum Ca^{+2} seviyesi yaklaşık 1 mg/dL düşer (30).

VIII. Hipokalseminin Patofizyolojik Sebepleri

Geçici Hipoparatiroidi: Paratiroid bezlerinin iskemisi, endotelin-1 (ET-1) salgılanması, paratiroid bezlerinin hipotermisi veya paratiroid süpresyonu nedeniyle olabilir.

Hipoparatiroidi Olmaksızın Geçici Hipokalsemi: Kalsitonin salgılanması, aç kemik sendromu, Ca^{+2} 'un böbreklerden geri emiliminin azalması sonucu olabilir.

Kalıcı Hipoparatiroidi: Paratiroid bezlerinin çıkartılması veya vasküler nekrozu nedeniyle olabilir (31).

VIII.A. Geçici Hipoparatiroidi

Tiroid cerrahisinden sonra görülen geçici hipokalsemi hakkında, 2 mekanizma vardır. Bazı mekanizmalar (iskemi, ET-1 gibi) çok daha iyi kanıtlanmış olmasına rağmen, bazı mekanizmalar da halen aydınlatılmayı beklemektedir. Hipokalsemi multifaktöriyel bir olaydır. Her olguda bütün mekanizmalar rol oynamaz. Her birine özgün olarak biri, birkaçı ya da hepsi rol oynayabilir. Mekanizmaların bazıları, hipoparatiroidiye (azalmış PTH sekresyonu) neden olur. Diğerleri (kalsitonin salınması ya da aç kemik sendromu gibi) ise, paratiroid fonksiyonundan bağımsızdır ve böbrek veya kemiği direkt olarak etkilerler. Mekanizmaların bazıları cerrahin kontrolü altında, bazıları ise değildir. ET-1; direkt etkileyerek PTH' u azaltır ve aynı zamanda indirekt olarak da paratiroid bezinin iskemisine sebep olur. Hipotermi de direkt olarak PTH salgılanması üzerine ve indirekt olarak iskemi yoluyla benzer şekilde etkili olur. İskemi ise ortak mekanizmadır ve tiroid ve paratiroid bezlerinin manipülasyonu ile oluşur. Hipotermi, çevre sıcaklığının vücut sıcaklığından düşük olduğu bir ameliyat ortamında, paratiroid bezlerinin manipülasyonu yapılsın ya da yapılmıyorsa, cerrahisi sonucunda ortaya çıkar (32).

Tiroidektomi sırasında paratiroid bezlerin kanlanmasının bozulması (iskemi), hipoparatiroidi oluşumuna yol açan önemli bir faktördür. Hipoparatiroidiye çoğunlukla sebep olan bir faktördür. Paratiroid bezi, cerrahi sırasında esmer bir renk alırsa veya bu bezin beslenmesi tehlikeye girmişse, iskemi olması muhtemeldir. İskemi; cerrahi travmadan kaynaklanarak, paratiroid bez damarlarında geçici bir vasküler spazm ya da paratiroid bezlerine olan kan akımında, kalıcı bir yetmezlikten kaynaklanabilir. Arteriyel beslenme ve/veya venöz drenajın bozulması ihtimali, göz önünde bulundurulmalıdır. Paratiroid bezlerin beslenmesinin kavranması ve paratiroid bezlerin damarlarının korunması için uygun cerrahi teknik, iskemiye ve kalıcı hipoparatiroidiye neden olan nekroz gelişimini azaltacaktır. Alt paratiroid bezlerin arteriyel beslenmesi %90-95 oranında inferior tiroid arter (TA)' den çıkan inferior paratiroid arter (PA)' den kaynaklandırılmıştır. %5-10 arası olguda ise, superior tiroid arter (STA)' den gelir. Üst paratiroid bezleri

besleyen süperior paratiroid arter (SPA) %80-86 oranında TA' den kaynaklanır. %14-20 arası olguda da, STA' den kaynaklanabilir. Paratiroid bezler kan beslenmelerinin hemen tamamını, terminal veya son arter olarak kabul edilen süperior ve inferior paratiroid arterden alırlar. Paratiroid bezlerinin canlılığını koruyabilmeleri hemen daima arterlerin korunmasına bağlıdır. Bu damarlarda kan akımının azalması olması, kolay yaralanabilir hale gelmesini sağlar. Birçok cerrah, TA' in trunkusunun lateral tarafta bağlanması kaçınılmaz olarak üzerinde uzlaşmıştır. Bu şekilde, hipoparatiroidizmin sebebiyle ilişkili olarak, iki farklı görüş mevcuttur. Bir görüşte; paratiroid bezlerin beslenmesinin bozulması ve hipoparatiroidizmin sıklığının artmasından TA' in trunkal bağlanması suçlanmıştır ve terk edilmiştir. Buradaki teknikte; paratiroid bezinin bütün damarları korunur ve tiroid bezinin damarları tiroid kapsülü üzerinde bağlanabilir. Bu görüş; paratiroid bezlerinin beslenmesinin esas kaynağının TA olduğu ve daha çok TA' den gelen paratiroid arterlerin son veya uç arter olduğu fikrini destekler (33). Diğer bir farklı görüş ise; geniş tiroidektomi serileri yayınlayan bazı büyük merkezlerde yapıldığı gibi, TA trunkusunun lateralde bağlanabildiğini ve hipoparatiroidizmin gelişme riskinin artmadığını içerir. Yapılan birçok çalışmada; TA trunkusunun, lateralinden bağlanması olgular ile bağlanmayanlar arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterilmiştir. Bu teknik; TA' in STA, tiroid kapsülü ve timus bezi damarları arasında, paratiroid bezlerine gelen kanın sadece bir kaynağı olduğu ve diğerlerine göre daha önemli olmadığını gösteren çalışmalar tarafından desteklenir. Aynı zamanda total tiroidektomi sırasında majör tiroid arterlerin ligasyonu ile, paratiroid bezlerin yetersiz beslenmesinin, bronşial, inferior laringeal ve trakeaözefageal arterler ile tiroid bezinin damarları arasındaki anastomozlar tarafından önlenmesi vurgulanmıştır (34). Görüldüğü üzere, TA' in proksimalden bağlanıp bağlanmaması konusunda, tam bir fikir birliği yoktur. Bağlanması gerektiği takdirde; rekürren laringeal sinirin belirlenip takip edilmesinden sonra, sinire dokunmaksızın ve traksiyon uygulamaksızın, TA dallarının tiroidin cerrahi kapsülüne girmesinden sonra gelişen ve bu kapsülün altında seyreden daha küçük dalların, tek tek klempe edilmesi ve bağlanması gerekir. Bu teknik, kalıcı hipoparatiroidiği önlemek için

esastır (35). Tiroidektomi sırasında, bütün paratiroid bezlerin ortaya konulmasına ve onların sa lam bir kan beslenmesi ile korunmasına gayret edilmelidir. TA her bir tarafta izole edildikten sonra; paratiroid bezlerine giden süperior ve inferior paratiroid arter dalları, genellikle disseke edilebilir ve korunabilir. TA dalları, sadece paratiroid bezinin medialinde ba lanabilir. Az bir miktarda üst paratiroid bezleri STA' den gelen bir dalla beslenir ki, üst kutup damarlarının ba lanmasından önce, paratiroid bezlerin izole edilmesi ve korunması için özen gösterilmelidir. Paratiroid bezlerin fonksiyonunun korunması için gerekli olan teknik; tiroid kapsülü düzeyindeki küçük damarların ba lanmasını takiben, paratiroid bezleri ve damarlarının disseksiyonu, tanımlanması ve izolasyonudur. Bu methodla, tiroidektomi sonrası hipokalsemi geli me riski azaltılır. Paratiroid bezlerine gelen kanın sadece 1/3' ü TA' den gelse bile, hipoparatiroididen; paratiroid bezlerin beslenmesinin azami korunması durumunda kaçınıldı ı üphe götürmez oldu u için cerrahlar; trunkal ligasyondan kaçınmalıdır ve bütün paratiroid bez damarları korunmalıdır. Paratiroid bezlerinin etrafında yapılan disseksiyon ve özellikle rekürren larengeal siniri izole etme çabaları, bu bölgede venöz konjesyon ve ödeme yol açabilir. Ayrıca bütün tiroid venlerinin ba lanmı olması da, venöz stazın nedenleri arasındadır. Venöz staz ve ödem bir süre için olsa bile, paratiroid fonksiyonlarını yava latır ve ameliyattan birkaç hafta sonraya kadar devam eden, geçici bir hipoparatiroidiye sebep olur. Geçici hipoparatiroidide di er bir etken olan Endotelin-1 ise; akut faz reaktanı olarak üretilen vazokonstrüktör bir peptiddir. Plazma ET-1 seviyeleri; akut myokard enfarktüsü, subaraknoidal kanama, batın ameliyatları gibi büyük fiziksel streslerde geçici olarak yükselir. Paratiroid bezlerinin korunarak hemitiroidektomi uygulandı ı tiroid kanserli 20 hastanın 13' ünde (%65) geçici hipokalsemi ve geçici hipoparatiroidi geli mi , bunların 12' sinde ET-1 serum düzeylerinin özellikle hipokalsemi ve hipoparatiroidinin ba ladı ı dönemlerde, pik yaparak yükseldi i saptanmı tır. Ameliyat sırasında, internal juguler ven ve antekubital venden alınan kan örneklerinde ölçülen ET-1 seviyeleri, internal juguler venden alınanda daha yüksek çıkmı tır. Bu bilgi ı ı nda ET-1' in, tiroid

ve paratiroid dokusunda ve endotel hücrelerinde daha yüksek miktarlarda bulundu u anla ılmı tır (36).

Tiroidektomiden sonra geli en geçici hipokalsemi ve hipoparatiroididen, cerrahi müdahale sırasında yaralanan tiroid, paratiroid ve endotel hücrelerinden geçici olarak salınan ET-1 sorumlu tutulabilir. Bu etkisini, ya indirekt olarak SPA ve PA üzerinde vazokonstrüksiyon yaparak, ya da direkt olarak PTH salgılanması üzerinde inhibisyon sa layarak gösterir.

Paratiroid bezlerinin hipotermisi sıklıkla; paratiroid bezlerinin, tiroid cerrahisi sırasında, çevre sıcaklı ının vücut sıcaklı ndan dü ük oldu u bir ameliyathanede ortaya konmasından kaynaklanır. Hayvan ve invitro deneyler, hipotermimin PTH' un salgılanmasını azalttı nı göstermi tir. Paratiroid bezlerinin hipotermisi, geçici hipoparatiroidi ile ili kili di er mekanizmalarla beraber ya da de il, geçici hipoparatiroidi sebebidir. PTH salgılanmasının düzelmesi ancak, normal çevre sıcaklı ının sa lanmasından sonra mümkündür. Di er bir farklı görü te; cerrahi sırasında, paratiroid ve tiroid manupilasyonu yapılsın ya da yapılmasın paratiroid bezlerinin hipotermisi ile sonuçlanır. Hipotermi, direkt bir etkiyle PTH salgılanmasını azaltır ve indirekt bir etkiyle de paratiroid bezlerinin iskemisine sebep olur. Bu etkilerin ortak mekanizması, paratiroid damarlarının vazokonstrüksiyonudur. Paratiroid bezlerinin ihtiyatlı bir ekilde vücut sıcaklı na yakın olarak tutulması ile, cerrahlar hipotermimin stimüle etti i geçici hipokalsemiden korunurlar.

Geçici hipoparatiroidinin ba ka bir sebebi de paratiroid supresyonudur. Hipertiroidi, kemik rezorpsiyonu yapan osteoklastik ve kemik formasyonuna neden olan osteoblastik aktivitelerin her ikisinde de bir artmaya sebep olur. Rezorpsiyon, formasyondan daha fazla oldu undan dolayı negatif bir kalsiyum farkı, hastaların %50' sinde orta derecede hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve iskelet yapısında dekalsifikasyon meydana gelir (37).

Hiperkalsemi ile beraber olan hipertiroidi olgularında, sekonder hipoparatiroidi mevcuttur. Buradaki mekanizma, yüksek kalsiyum seviyelerinin PTH üretimi ve salgılanması üzerindeki feedback inhibisyonundan kaynaklanır. Tiroidektomiden sonra, hiperkalsemiye sebep olan yüksek tiroid hormon seviyeleri normale döner. Bununla beraber, paratiroid dokunun

supresyonu, dü en kalsiyum seviyesinin paratiroid dokuyu stimüle etmesine kadar devam eder (38).

Geçici paratiroid supresyonu, sadece propranolol ile tiroidektomiye hazırlanmış Graves hastalarında sebep olabilir. Bunlarda tiroid hormonları, tiroidektomiden sonraki 3-4 günde normale döner (39). Antitroid ilaçlarla hazırlanmış Graves hastalarında gelişen geçici hipokalsemiyi, bu mekanizma ile açıklamak mümkün değildir. Çünkü bu hastaların hipertiroidi ile ilişkili olan hiperkalsemi ve paratiroid supresyonu, antitroid ilaçlarla tiroidektomiden haftalar önce düzeltilmiştir. Aynı zamanda, Graves hastalığı olmayan hastalar için yapılan tiroidektomiden sonra gelişen geçici hipokalsemi de, bu mekanizma ile açıklanamaz.

VIII.B. Hipoparatiroidi Olmaksızın Geçici Hipokalsemi

Kalsitonin, kan kalsiyum düzeyini arttıran osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek ve kalsiyumun böbreklerden geri emilimini azaltıp, idrarla atılımını artırarak, kan kalsiyumunu düşürür. Kalsitonin salınması, teorik olarak geçici hipokalsemiye sebep olabilir. Kalsitonin geçici bir hipokalsemi meydana getirir ise, bu cerrahi sırasında tiroid bezinden salınma yoluyla olur. Geride bırakılan tiroid dokusundan sızma yoluyla da olabilir. Kalsitonin; sadece hiperkalsemili hastalarda geçici bir etkiye sahip olan, kalsiyum düşüren bir hormondur. Normal durumlarda, kalsitoninin çok yüksek dozlarda bile akut olarak uygulaması, hipokalsemi meydana getirmez. Yapılan çalışmalarda varılan uzlaşma ve bilinen kalsitonin fizyolojisine göre, kalsitoninin hipokalsemi sebebi olması çok muhtemel değildir.

Hipertiroidide ise osteoklastik aktivite, osteoblastik aktiviteden daha fazla olduğu için, hastaların %50' sinden fazlasında orta derecede hiperkalsemi, hiperkalsiüri, iskelet dekalsifikasyonu ve yaygın bir kemik hastalığı mevcuttur (40). Tirotoksik osteodistrofi olarak adlandırılan bu kemik hastalığı; dekalsifikasyondan dolayı osteoporoz, kemik iliğinde doku proliferasyonu ile beraber artmış osteoklastik aktiviteden dolayı osteitis fibroza, yeniden gelişen osteoid kemikte mineralizasyon bozukluğundan dolayı osteomalazi içerir. Alkalen fosfataz (ALP)' in hatta daha özgün olan kemik fraksiyonunun yükselmesi, kemik formasyonunun bir belirteci olarak

kullanılabilir. Kemi in kollajen matriksinin katabolizmasından dolayı, idrar hidroksiprolin seviyesinin yükselmesi ise, kemik rezorpsiyonunun bir belirtici olarak kullanılabilir. Graves hastalarında tiroidektomiden sonra, tiroid hormon seviyelerinin normale dönmesinden dolayı, osteodistrofi akut olarak ortadan kalkar. Bu normalizasyon, hipertiroidiye sekonder geli en osteoklastların a ırı stimülasyonunu geri döndürür. Böylelikle osteoblastlar kemi in remineralizasyonuna devam ederler ve kemi in kalsiyum ve fosforu, doymaz bir ekilde kendi içinde hapsetmesi olayı mevcut olur. Bu durum aç kemik sendromu olarak ifade edilir. Bu ekilde, geçici hipokalsemi ve fosfatemi meydana gelir. Bu hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası ölçülen serum ALP ve idrar hidroksiprolin seviyelerinde, de i me beklenmesine ra men bulunamamı tır. Bu sebeple hipokalsemi, iskelet sisteminde kalsiyum döngüsündeki de i kliklerden kaynaklanmamaktadır. drardaki kalsiyumun kreatinine oranı, net kalsiyum kaç a ının bir göstergesidir. E er hipokalsemi, kalsiyumun iskelet sisteminde depolanmasındaki bir artı ın sonucu ise, bu oranda bir azalma beklenilir ki, de i klik saptanamamı tır. Bu nedenle, aç kemik sendromunun bir sebep olmadı ı fikrini savunmu lardır.

Primer hiperparatiroidi olgularının %12,6' sında, paratiroidektomiden sonra geli en hipokalseminin sebebinin aç kemik sendromu oldu u bilinir (41). Graves hastalarının tiroidektomisinden sonra geli en hipokalsemiye, bu sendromun sebep oldu una dair ispatlar çok çe itli olmakla beraber, hipokalsemiye neden olmadı ına ait ispatlar daha ikna edicidir (42).

Percival ve ark. (42); tiroidektomiden sonra hastaların %30' unda geçici hipokalsemi bulmu lar ve kalsiyumun renal tubuler geri emiliminde bir azalma saptamı lardır. Kalsiyumun geri emiliminde, PTH ve kalsitoninin her ikisi de etkilidir. Bu mekanizmanın; ya kalsiyum geri emilimini azaltarak, hipokalsemiye sebep olan kalsitonin salgısının artması ya da kalsiyum geri emilimini arttırarak, hiperkalsemiye sebep olan PTH salgısının azalması neticesinde meydana gelebildi i belirtilmi tir. Bununla beraber, her iki hormonunda tiroidektomiden sonra de i kli i konusundaki bilgiler yetersizdir.

VIII.C. Kalıcı Hipoparatiroidi

Vasküler nekrozun veya paratiroid bezlerinin çıkarılmasının bir sonucu olarak meydana gelir. PTH' un eksiklik derecesine göre tam ya da kısmi olur. Dört paratiroid bezinin hepsinin birden çıkartılması veya hasara uğraması durumunda, tam hipoparatiroidi meydana gelir. Böyle olgularda serum kalsiyum seviyesi 5 mg/dl' nin altına düşer. Tetani; laringospazm ve konvülsiyolarla seyreden ciddi bir hastalık tablosudur. Kısmi hipoparatiroidide ise bir ya da iki paratiroid bezi çıkartılmış veya hasara uğramıştır. Kan kalsiyum seviyeleri; 7,5-8 mg/dL civarındadır.

Ameliyat sonrası hipoparatiroidinin tanısı, hem klinik hem de laboratuvar bulguları ile konulabilir. Genelde ameliyattan sonraki ilk 24 saatte, kan kalsiyum düzeyinde hafif bir azalma saptanabilir. Çoğunlukla bu düşüş paratiroid disfonksiyonunu göstermemekle beraber, 24 saat sonra normale döner (43). Tirotoksikoz için yapılan tiroidektomiden sonra, kandaki kalsiyum ve fosforun kemiğe geçmesi ile gelişen semptomatik hipokalsemi veya ameliyat sonrası hiperventilasyon ve anksiyete sonucu oluşan alkaloz nedeniyle, kandaki iyonize kalsiyumun düşmesine bağlı tetaniler ilk 24 saatte ortaya çıkabilir. Buna karşın, paratiroid disfonksiyonuna bağlı klinik bulgular ve hipokalsemi, ameliyat sonrası 48-72 saatten sonra ortaya çıkar. Hipokalseminin klinik bulguları, artmış nöromusküler ekzitabiliteye sekonderdir. Ekstremitelerde ve ağız çevresinde parestezi, anksiyete, tetani, karpopedal spazm, laringospazm ve konvülsiyon içerir. Kan kalsiyum düzeyleri; ameliyat sonrası erken dönemde hergün, gerekli ise günde iki kez ölçülmelidir. Sonra daha uzun aralıklarla değerlendirilmelidir. Artmış nöromusküler ekzitabilitenin değerlendirilmesi için, hastaya yatak başında bir takım manevralar yapılabilir. Chvostek bulgusu; fasyal sinirin yüz bölgesindeki dalım yeri olan kulak önündeki trasesine hafifçe perküsyon yapıldığında, yüz kaslarında kasılma meydana gelmesi ve özellikle üst dudakın vurulan tarafa doğru çekilmesidir. Trousseau bulgusu; hastanın koluna takılan tansiyon aletinin manometre, sistolik kan basıncının biraz üzerine çıkacak derecede indirilirse, 1-2 dakika içerisinde dirsek, bilek ve metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon, interfalangeal eklemlerde ekstansiyon ve baş parmakta da

oppozisyon hareketi olacak şekilde karpal spazm meydana gelir. Bu bulguların ortaya çıkartılması, hastada klinik olarak latent hipokalseminin varlığını gösterir. Bazı hastalarda ise, klinik olarak belirgin hipokalsemi mevcuttur. Herhangi bir stimülasyona gerek kalmadan, karpopedal spazm meydana gelir. Derin tendon refleksi artar. Hastalarda aynı zamanda kasıtlı bir hiperventilasyon mevcuttur. Bu da solunumsal alkalozu sebep olur. Alkaloz, kalsiyumun albumine bağlanmasını artırır ve serbest kalsiyumun azalmasına neden olur. Aynı zamanda anksiyete de, hiperventilasyona ve solunumsal alkalozu sebeptir. Hipokalsemi, tiroidektomiden yıllar sonra tetani, konvülsiyon şeklinde veya psikiyatrik semptomlar ile kendini gösterebilir. Buna latent ya da borderline hipokalsemi ismi verilir. Buradaki, paratiroid bezinin yaralanması kısmidir. Yüksek kalsiyum ihtiyacı; özellikle hızlı büyüme dönemlerinde, gebelik ve süt verme durumlarında olur ki, böyle haller tiroidektomiden yıllar sonra latent hipokalseminin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Tedavi edilmeyen hipoparatiroidili hastalarda ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Holtz ve Lachman (44); bu ciddi komplikasyonların, ancak uzun süre tedavi edilmeyen gizli hipoparatiroidi olgularında gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Kalsiyum rezervlerinin azaldığı kemik hastalığı veya serum kalsiyum düzeylerinin azaldığı böbrek hastalığı gibi kronik hastalıklar, hipokalsemi için hazırlayıcıdır. Kortikosteroidlerin sebep olduğu veya alınan diyetle kalsiyumun düşük, fosfatın yüksek olması gibi kalsiyumun barsaklardan emiliminin azalması ve diüretik tedavinin sebep olduğu idrar kalsiyum atılımının artması da hipokalsemi sebebidir.

IX. Geçici ve Kalıcı Hipoparatiroidi Ayırımının Yapılması

Paratiroid bezler görülüp korunmuş veya otoparatiroidizm yapılmı ise; cerrah, hipokalseminin muhtemelen geçici olacağını düşünür ve hastaya güven verebilir. Cerrahi piyeste, 2 veya daha fazla paratiroid bezinin bulunması ise; cerrahi hipokalseminin muhtemelen gelecekte kalıcı olarak devam edeceğinden şüphelendirmelidir. Ameliyat sonrası dönemde PTH' un serum seviyelerinin artması ve normokalseminin sağlanmasının vitamin-D ve

kalsiyuma daha az ba lı olması; hipokalseminin geçici olaca ının i areti olarak de erlendirilip, hastaya güven verilebilir. Tiroidektomiden sonraki 3-6 ay içerisinde devam eden hipoparatiroidi, genellikle kalıcıdır. Nadiren paratiroid fonksiyonu geç dönemde geri dönebilir. Kalıcı hipoparatiroidinin belirtileri arasında; pozitif chvostek belirtisi, pozitif trousseau belirtisi ve konvülsiyonlardan olu an bir triad görülebilir. Ameliyat sonrası dönemde kan kalsiyum seviyesinin 4 mg/dL' nin altında olması, günde 7 gr' ın üzerinde kalsiyum infüzyonuna ihtiyaç duyulması, ameliyattan sonraki ilk 10 gün boyunca tetanisiz dönem olmadı ı ve stabilite sa lanamadı ı için kalsiyuma gereksinim duyulması gibi operasyondan sonraki ilk birkaç aydaki zorluklar, intrakraniyal basıncın artmasından do an nörolojik bozukluklar geli ebilir.

X. Hipoparatiroididen Korunma

Paratiroid embriyoloji ve anatomisinin mükemmel bir ekilde kavranmasını, dikkatli bir diseksiyonunun en iyi ekilde uygulanmasını, paratiroid bezlerinin ve damarlarının uygun aletlerle ve iyi bir aydınlatma ile ortaya konmasını gerektirir. Hipoparatiroidiyi önlemek gayesiyle; bazı tedbirlerin alınması ve ba arılı olunmadı ı takdirde de, paratiroid ototransplantasyonunun uygulanması gerekir.

Ayrıca, ameliyattan sonra meydana gelen hematoma da paratiroid bezlerinin beslenmesini bozar ve nekroza yol açar. Damarlanması bozulmuş veya zorunluluktan ya da dikkatsizlikten çıkarılmış paratiroid bezleri, izotonik içerisine konulur. Özellikle tiroid veya paratiroid kanserli olgularda, paratiroid bezi olup olmadı ı hakkında bir üphe mevcut ise; paratiroid bezler frozen ile histolojik olarak onaylanır. Paratiroid bezi olan ya da oldu u dü ünülen doku; 1 mm' lik parçalara ayrılır ve damarlanması iyi olan bir kas yata ına konulur. Sternokleidomastoid kasta, sternotiroid kasta veya brakioradial kasın fleksör kısmının lateral yüzünde longitudinal bir insizyon yapılır ve paratiroid bezin bir parçası, hazırlanan bu kas cebine konur ve klips ile i aretlenir.

Paratiroid ototransplantasyonunun ba arısı de i ik çalı malarda çok çe itli olarak belirtilmi tir; total tiroidektomiden sonra ba arı oranı %31-100

arasındaki oranlarla ifade edilmi tir. Paratiroidektomiden sonra ise; %77-100 arasında belirtilmi tir (45,46).

XI. Hipokalsemi Tedavisi

Ameliyat sonrası semptomatik hipokalsemi geli irse; kan kalsiyum düzeyleri kontrol edilerek kalsiyum infüzyonu uygulanır. Kalıcı hipokalsemili hastalarda, magnezyum de erlerinin takip edilmesi gerekir. Kronik tedavi sırasında, ayda bir kere PTH ölçülerek normal seviyelere geldi i tespit edilirse, kalsiyum ve D-vitamini tedavisi kesilip takip edilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalı ma 01-Mart 2014 ile 01-Eylül 2014 tarihleri arasında Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Klini i' nde, ardı ık olarak benign ya da malign nedenlerle total tiroidektomi yapılan 45 hastanın ameliyat öncesi ve sonrası verileri retrospektif olarak incelenerek yapılmı tır.

Çalı manın etik kurul onamı alınmı tır (Tarih ve sayısı: 04-Kasım 2014, 2014-20/15).

Tablo-1' deki özelliklerden birine sahip hastalar ile, ameliyat sonrası semptomatik hipokalsemi geli en ya da semptom olmadı ı halde kan Ca^{+2} düzeyi $<7,5$ mg/dl olması nedeniyle ek kalsiyum infüzyonu uygulanan hastalar çalı maya dahil edilmemi tir.

Tablo-1: Çalı madan dı lanma kriterleri

Hipertiroidi
Hiperparatiroidi
Tiroidektomi / Paratiroidektomi öyküsü
Böbrek fonksiyon bozuklu u
Boyun disseksiyonu

Hastalar; ya , cinsiyet, vücut kitle indeksi (VK), mevcut yanda hastalıkları, ameliyat öncesi dönemdeki kan Ca^{+2} , fosfor, PTH, D-vitamini, albumin de erleri, ameliyat sırasında paratiroid bez otransplantasyonu yapıp yapılmaması, çıkarılan dokuda kanser varlı ı açısından kar ıla tırıldı. Ameliyat sonrası ilk 2 saatte, 6-12. saat arası,12-24. saat arası ve 1. ayda periferik venden alınarak bakılan kan Ca^{+2} , fosfor ve PTH de erleri ile eve çıkartılırken oral kalsiyum tedavisi alıp almadıkları incelendi.

Tüm hastalara ameliyat sonrası ilk 12 saat içinde periferik venden 1000 ml %0,9 NaCl solüsyonu verildi. Hastalar 3 gruba ayrıldı; Grup 1: ameliyat sonrası profilaktik kalsiyum infüzyonu verilmeyenler (n=15). Grup 2: ameliyat sonrası ek olarak ilk 2 saat içinde 100 ml %0,9 NaCl içine 2 ampul kalsiyum (Kalsiyum Glukonat Monohidrat 225 mg/10ml, Kalsiyum Levulinat

Dihidrat 572 mg/10ml) hızlı infüzyonu yapılanlar (n=15). Grup 3: ameliyat sonrası ek olarak ilk 2 saat içinde başlanan ve 12 saatte gidecek şekilde 1000 ml %0,9 NaCl içinde 2 ampul kalsiyum (Kalsiyum Glukonat Monohidrat 225 mg/10ml, Kalsiyum Levulinat Dihidrat 572 mg/10ml) yavaş infüzyonu yapılanlar (n=15).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ameliyatları, çıplak gözle ve aynı ekip tarafından gerçekleştirildi. Hastalara, genel anestezi altında Kocher'ın kolye insizyonunu takiben total tiroidektomi uygulanmıştır. Ameliyat sırasında görülen tüm paratiroid bezleri korunmuş ve tiroidin eksizyonu esnasında istenmeden çıkarılan ya da kanlanması bozulan paratiroid bezleri aynı taraf sternokleidomastoid (SCM) kas içine ototransplantasyon tekniğiyle uygun olarak eklenmiştir. Ağız çevresi ve/veya el ya da ayaklarda uyuşma, Chvostek bulgusu, tetani, kas krampları ve yorgunluk hissi gelen olgular semptomatik olarak kabul edildi. Hipokalsemi semptomları yoksa veya kan Ca^{+2} ölçümü $\geq 7,5$ mg/dl ise ek Ca^{+2} infüzyonu yapılmadı. Ek kalsiyum infüzyonuna ihtiyaç duyan hastalar, ilgili zaman dilimlerinde yapılan kan Ca^{+2} ölçümü $\geq 7,5$ mg/dl ise ek Ca^{+2} infüzyonunun etkisiyle $\geq 7,5$ mg/dl olarak gösteren hastalara çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar eve çıkarılırken normokalsemik olanlara herhangi bir tedavi verilmezken asemptomatik hipokalsemisi olanlara, sadece oral kalsiyum verildi.

statistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda Kruskal Wallis ve Mann Whitney testleri kullanılmıştır. Değişkenler belirtici istatistik olarak median (minimum:maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Değişkenlerin belirli zaman dilimlerinde yapılan ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırmalarını yapmak amacıyla, ameliyat öncesi ölçüm değerlerine göre yüzde (%) değişimleri hesaplanmıştır $[(\text{son ölçüm}-\text{ilk ölçüm})/(\text{ilk ölçüm})]$ ve elde edilen yüzde değişimleri gruplar arasında yine Kruskal Wallis ve Mann Whitney testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında Fisher-Freeman-Halton testi

kullanılmı tır. De i kenler arasındaki ili kiler korelasyon analizi ile incelenmi olup, Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmı tır. Çalı manın analizleri SPSS 20. programında yapılmı olup, istatistiksel kar ıla tırmalarda anlam düzeyi =0,05 olarak kabul edilmi tir

BULGULAR

Çalı maya dahil edilen, ya ları 24 ile 63 arasında de i en 38 (%84,4) kadın, 7 (%15,6) erkek toplam 45 hasta, 3 gruba ayrılarak incelendi. Gruplar ya , cinsiyet, VK , yanda hastalıklar gibi parametreler açısından kar ıla tırıldı nda, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamı tır ($p>0,05$). Ameliyat öncesi PTH, Ca^{+2} fosfor gibi laboratuvar parametreleri açısından kar ıla tırıldı nda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamı tır ($p>0,05$) Tablo 2.

Tablo-2: Grupların demografik, klinik özellikleri ve ameliyat öncesi laboratuvar de erleri

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=15)	p
Ya (yıl)	47 (24:61)	48 (33:63)	53 (31:61)	0,201
Kadın/Erkek	11/4	14/1	13/2	0,463
VK (kg/m^2)	29,3 (22,4:39,8)	29,6 (19:37)	30 (23,4:34,1)	0,960
Hipertansiyon (n)	1	2	4	0,463
Diyabetes Mellitus (n)	2	1	1	1,000
Pt Oto-Tx (n)	4	2	1	0,463
Kanser varlı ı (n)	5	6	2	0,346
Ca^{+2} (8,4-10,2 mg/dl)	9,4 (8,8:9,8)	9,2 (8,3:10,1)	9,1 (8,5:9,6)	0,053
Fosfor (2,3/4,7 mg/dl)	3,6 (2,8:4,8)	3,4 (2,4:4,7)	3,5 (2,6:4,6)	0,518
PTH (15-68,3 pg/ml)	38 (17,1:55,8)	39,4 (20:64,4)	42,9 (25,2:64,5)	0,465
D-Vitamini (15-100 $\mu g/l$)	14,7 (8:64,5)	13,3 (8:24,7)	15,8 (8,1:29,2)	0,134
Albumin (4-5 IU/L)	4,1 (3,4:4,6)	4,1 (3,6:4,5)	4,1 (3,4:4,2)	0,773

Tabloda veriler median (minimum:maksimum) de erleri ile ifade edilmi tir. **n:** Hasta sayısı **Pt Oto-Tx:** Paratiroid Ototransplantasyon **K:** Kadın, **E:** Erkek.

Ameliyat sonrası biyokimyasal ölçüm de erlerine göre gruplar incelendi inde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamı tır ($p>0,05$) Tablo-3.

Tablo-3: Grupların ameliyat sonrası PTH, Ca²⁺, Fosfor de erleri

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=15)	p
PTH (ilk 2 saat)	26,3 (3:58,7)	31 (3:58,7)	26,3 (4,9:48,2)	0,77
PTH (6-12. saat)	21,1 (3:53,6)	28,5 (3:54,7)	17,2 (3:40,8)	0,94
PTH (12-24. saat)	31 (3:55,6)	35,2 (3:56,4)	21,5 (3:53)	0,83
PTH (1. ay)	41,2 (4,3:64,2)	39,5 (3:56,4)	37,8 (6,1:56)	0,66
Ca ²⁺ (ilk 2 saat)	8,7 (7,5:9,7)	8,6 (7,7:10)	8,7 (7,5:9,3)	0,88
Ca ²⁺ (6-12. saat)	8,4 (7,5:8,8)	8,6 (7,6:9,5)	8,4 (7,5:9,7)	0,75
Ca ²⁺ (12-24. saat)	8,4 (7,4:9,3)	8,5 (7,5:10,1)	8,5 (7,8:9,7)	0,95
Ca ²⁺ (1. ay)	9,1 (7,6:9,8)	8,9 (6,9:9,7)	8,8 (8:10,2)	0,65
Fosfor (ilk 2 saat)	3,2 (2:4,7)	3,4 (2,7:4,7)	3,6 (3,1:4,6)	0,28
Fosfor (6-12. saat)	3,5 (2,6:4,8)	3,6 (2,8:5,7)	3,8 (3:5,2)	0,47
Fosfor (12-24. saat)	3,7 (3-5,2)	4 (2,8:5,8)	4 (3:4,4)	0,65
Fosfor (1. ay)	3,5 (2,8:4,2)	3,7 (2,4:5,2)	3,7 (2,8:4,2)	0,66

Tabloda veriler median (minimum:maksimum) de erleriyle ifade edilmi tir. n: Hasta sayısı

PTH, Ca²⁺ ve fosfor için, ameliyat sonrası ilk 2 saat, 6-12. saat arası, 12-24. saat arası ve 1. ayda yapılan ölçümlerin gruplar arası kar ıla tırmalarını inceleme amacıyla, ilgili ölçümlerin ameliyat öncesi ölçümlerine göre yüzde de i im (YD) de erleri hesaplanmı tır. Buna göre ameliyat sonrası ilk 2 saat, 6-12. saat arası, 12-24. saat arası ve 1. aydaki kan PTH, Ca²⁺ ve fosfor de erlerinin yüzde de i imleri açısından, gruplar arasında anlamlı farklılık olmadı ı görülmektedir (p >0,05) Tablo 4.

Tablo-4: Ameliyat sonrası ilk 2 saat, 6-12. saat arası, 12-24. saat arası ve 1. ayda yapılan biyokimyasal ölçümlerin YD oranlarının kararlaştırılması

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=15)	p
YD _{2 saat} PTH	-%0,21 (-0,94:0,49)	-%0,52 (-0,95:0,93)	-%0,33 (-0,85:0,14)	0,462
YD _{2 saat} Ca ⁺²	-%0,07 (-0,26:0,01)	-%0,07 (-0,15:0,09)	-%0,04 (-0,22:0,06)	0,354
YD _{2 saat} Fosfor	-%0,03 (-0,53:0,36)	%0,03 (-0,21:0,26)	%0,00 (-0,14:0,31)	0,587
YD _{6-12 saat} PTH	-%0,39 (-0,90:0,33)	-%0,49 (-0,95:1,05)	-%0,44 (-0,95:-0,15)	0,638
YD _{6-12 saat} Ca ⁺²	-%0,12 (-0,19:-0,02)	-%0,08 (-0,17:0,00)	-%0,05 (-0,18:0,10)	0,077
YD _{6-12 saat} Fosfor	-%0,07 (-0,32:0,47)	%0,10 (-0,19:0,63)	%0,14 (-0,23:0,42)	0,665
YD _{12-24 saat} PTH	-%0,18 (-0,94:0,22)	-%0,41 (-0,95:1,53)	-%0,51 (-0,95:0,03)	0,271
YD _{12-24 saat} Ca ⁺²	-%0,10 (-0,20:0,00)	-%0,07 (-0,20:0,10)	-%0,06 (-0,15:0,06)	0,368
YD _{12-24 saat} Fosfor	%0,17 (-0,25:0,36)	%0,12 (-0,06:0,86)	%0,09 (-0,17:0,31)	0,970
YD _{1. ay} PTH	-%0,02 (-0,89:1,49)	-%0,20 (-0,95:1,53)	-%0,21 (-0,80:0,76)	0,318
YD _{1. ay} Ca ⁺²	-%0,03 (-0,08:0,01)	-%0,02 (-0,26:0,05)	-%0,02 (-0,12:0,12)	0,840
YD _{1. ay} Fosfor	%0,06 (-0,26:0,31)	%0,03 (-0,32:0,38)	%0,03 (-0,22:0,23)	0,597

Tabloda veriler yüzde (%) ve medyan (minimum:maksimum) de erleriyle ifade edilmiştir. Negatif de erler ameliyat öncesi ölçüm de erlerine göre yüzde cinsinden azalma, pozitif de erler ise artma oldu u ekinde yorumlanmaktadır. **YD**: Yüzde De i im **n**: hasta sayısı **YD_{2 saat}**: ameliyat sonrası ilk 2 saat içindeki ölçümün, ameliyat öncesi ölçümüne göre yüzde de i im oranı, **YD_{6-12 saat}**: ameliyat sonrası 6-12. saat arasındaki ölçümün, ameliyat öncesi ölçümüne göre yüzde de i im oranı, **YD_{12-24 saat}**: ameliyat sonrası 12-24. saat arasındaki ölçümün, ameliyat öncesi ölçümüne göre yüzde de i im oranı, **YD_{1. ay}**: ameliyat sonrası 1. aydaki ölçümün, ameliyat öncesi ölçümüne göre yüzde de i im oranı.

PTH ve Ca⁺² için kandaki ölçüm de erleri her bir çalı ma grubu içerisinde incelenmiştir. Buna göre; Grup 1' de 12-24. saat arası bakılan kan PTH ölçüm de erinin, ameliyat öncesi bakılan kan PTH ölçüm de erine göre hesaplanan yüzde de i imi ile, 12-24. saat arası bakılan kan Ca⁺² ölçüm de erlerinin, ameliyat öncesi bakılan kan Ca⁺² ölçüm de erine göre hesaplanan yüzde de i imleri arasında aynı yönde anlamlı bir ili ki saptanmıştır (r=0,58, p=0,022). Grup 2' de yapılan incelemede, ilgili de i kenler arasında ili ki saptanmamıştır (p>0,05). Grup 3' te ise 12-24. saat arası ve 1. ayda bakılan kan PTH ölçüm de erinin, ameliyat öncesi bakılan kan PTH ölçüm de erine göre hesaplanan yüzde de i imlerinin, 12-24. saat

arası bakılan kan kalsiyum ölçüm de erinin, ameliyat öncesi bakılan kan Ca^{+2} ölçüm de erine göre hesaplanan yüzde de i imleri arasında aynı yönde anlamlı bir ili ki saptanmı tır (sırasıyla $r=0,52$, $p=0,046$; $r=0,68$, $p=0,005$). Bununla birlikte 1. ayda bakılan kan PTH ölçüm de erinin, ameliyat öncesi bakılan kan PTH ölçüm de erine göre hesaplanan yüzde de i iminin, 6-12. saat arası bakılan kan Ca^{+2} ölçümünün, ameliyat öncesi bakılan kan Ca^{+2} ölçüm de erine göre hesaplanan yüzde de i imleri arasında aynı yönde anlamlı bir ili ki saptanmı tır ($r=0,51$, $p=0,048$). Grup 3 içersinde di er ölçüm de erleri arasında yapılan ili ki analizlerinde bir anlamlılık bulunmamı tır. Ameliyat sonrası bakılan PTH ve Ca^{+2} de erleri arasındaki korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar Tablo-5' de verilmi tır.

Tablo 5: Grup içi yapılan korelasyon analizi sonuçları

PTH	Ca^{+2}	r	p	li ki Saptanan Grup
YD _{12-24 saat}	YD _{1. ay}	0,68	0,005	Grup 3
YD _{12-24 saat}	YD _{12-24 saat}	0,58	0,022	Grup 1
YD _{12-24 saat}	YD _{12-24 saat}	0,52	0,046	Grup 3
YD _{1. ay}	YD _{6-12 saat}	0,51	0,048	Grup 3

YD_{6-12 saat}: ameliyat sonrası 6-12. saat arasındaki ölçümün, ameliyat öncesi ölçümüne göre yüzde de i im oranı, **YD_{12-24 saat}:** ameliyat sonrası 12-24. saat arasındaki ölçümün, ameliyat öncesi ölçümüne göre yüzde de i im oranı, **YD_{1. ay}:** ameliyat sonrası 1. aydaki ölçümün, ameliyat öncesi ölçümüne göre yüzde de i im oranı

TARTI MA ve SONUÇ

Tiroid cerrahisini takiben klinik olarak belirgin hipokalsemi geli mesi ço u vakada paratiroid fonksiyonlarının bozulmasına ba lı olup, bu durumun etyolojisi genellikle multifaktöryeldir (47,48). Bu etiyolojik faktörler içinde en sık görülenler, paratiroidlerin mobilizasyon sırasında geçici iskemisi, koter ile yakılması, diki altında kalması veya hemodilüsyondur (49). Hipokalsemi, iddetli oldu u zaman ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Hastanede kalı süresini uzatır ve ilave biokimyasal testlere ihtiyacı artırır. Klinik semptomları hafifletmek ve ciddi komplikasyonları azaltmak için intravenöz kalsiyum tedavisi gerekir. Bunlar da tiroidektomi maliyetini artırır (52). Tiroidektomi sonrası hipokalsemi sık kar ıla ılan bir komplikasyon olsa da ço unlukla geçicidir ve sıklıkla kısa süreli kalsiyum infüzyonuyla düzelir. Hipokalsemi geli mesi, temel tiroid patolojisine ve uygulanan operasyonun tipine de ba lı olarak geli ebilir (50,51). Bizim çalı mamızda Tablo-1' de de belirtildi i gibi hipertiroidisi olan ve boyun disseksiyonu yapılan hastalar çalı maya dahil edilmemi tir.

Total tiroidektomi sonrasında geli en kalıcı hipoparatiroidi nedeniyle tedavi edilmeyen hastalarda; katarakt, papilla ödemi, beyin bazal gaglionunun ve serebellumun kalsifikasyonu gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (53,54). Bu nedenle ameliyat sonrası Ca^{+2} ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Bizim hastalarımızda da ameliyattan önce ve ameliyattan sonra ilk 2 saat içinde, 6-12. saat arası ve 12-24. saat arası Ca^{+2} , fosfor ve PTH de erlerine bakıldı. Hipokalsemiye ba lı semptom geli en veya kan Ca^{+2} seviyesi $<7,5$ mg/dl olan hastalara ek kalsiyum infüzyonu uygulandı. Ek Ca^{+2} infüzyonuna ihtiyaç duyulan hastalar, ilgili zaman dilimlerinde yapılan kan Ca^{+2} ölçüm de erleri bu infüzyonun etkisiyle de i iklik gösterece inden dolayı çalı maya dahil edilmedi.

Tiroid operasyonlarından sonra çe itli klinik, biyokimyasal ve cerrahi faktörler kan PTH ve Ca^{+2} de erinin dü mesine katkıda bulunabilir. Kan kalsiyumun dü mesi 12 saat içinde görülebilir. Ço u hastada 24 saat içinde

kendili inden düzelir. E zamanlı olarak kan fosfor de eri de çok az derecede azalır. Bu de i ikliklere ameliyat öncesi hemodilüsyon neden olabilir. Tiroidektomi gibi aynı büyüklükte ve süredeki di er ekstraservikal ameliyatlardan sonra da kan kalsiyumunun dü mesi bu durumu açıklayabilir (55). Bizim çalı mamızda hastalara, ameliyat sonrası ilk 12 saat boyunca 1000 ml %0,9 NaCl infüzyonu uygulandı. Ayrıca çalı mamıza dahil edilen bu hastaların vücut kitle indeksleri açısından gruplar arası yapılan de erlendirmede anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Bazı çalı malarda ameliyat öncesi D-vitamini eksikli inin, ameliyat sonrası geçici hipokalsemi ile ili kisinin oldu u bildirilmi (56,57). Ancak bu ili ki di er çalı malarda gösterilememi tir (58,59). Bizim çalı mamızda hastaların ameliyat öncesi D-vitamini ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Ameliyat sonrası dönemde 24. saatten önce fosfor yükselmesinin de D-vitamin yetmezli i olmayanlarda hipokalsemiyi öngörebilecek bir faktör olabilece i bildirilmi tir (60). Çalı mamızdaki hastaların ameliyat öncesi fosfor ölçümleri ve bu ölçüm de erlerine göre ilgili zaman dilimlerindeki yüzde de i imleri açısından guruplar arasında yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Ameliyat sonrası hipokalsemi için bazı klinik ve cerrahi ile ilgili risk faktörleri de bildirilmi tir. Hasta ile ilgili faktörlerden ya ve cinsiyet en fazla de erlendirilen faktörler arasındadır. Tolone ve ark.'nın (61) yaptıkları bir çalı mada, 50 ya üstündeki hastalarda ameliyat sonrası hipokalsemi riski 20 kat yüksek olarak belirtilmi ve buna göre ya , ameliyat sonrası hipokalsemi ile belirgin olarak ili kili bulunmu tur. Bununla birlikte Baldassarre ve ark.'nın (62) yaptıkları 119.567 hastayı içeren geni retrospektif bir çalı mada 45-84 ya arasındaki hastalarda, ilgili ya grubundan daha ya lı ve daha genç hastalara göre, daha az sıklıkta ameliyat sonrası hipokalsemi geli ti ini bildirmi lerdir. Bu ya grubunda, her ya artı ı ile hipokalsemi riskinin %1 oranda azaldı ını ve ya ın koruyucu etkiye sahip oldu unu belirtmi lerdir. Bu konuda yapılan metaanalizde ise geçici hipokalsemi geli en ve geli meyen hastalar arasında ortalama ya açısından anlamlı fark bulunamamı tır. Aynı

metaanalitik çalı mada kadın cinsiyette hipokalsemi insidansı anlamlı olarak yüksek bulunmu tur (63). Bizim çalı mamızda ya ve cinsiyet açısından gruplar arası yapılan incelemede, anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Hipertiroidili hastalarda ameliyat sonrası osteodistrofinin geri dönü ü sonucu kalsiyumun kemiklerde tutulumu, kan kalsiyumunun azalmasına sebep olabilir. Normal paratiroid fonksiyonu ispatlandı ında, bu aç kemik sendromu hipokalseminin en muhtemel nedeni gibi görülmektedir (64). Wingert ve ark.' ı (65) graves nedeniyle yapılan tiroid ameliyatlarından sonra di er hastalıklara göre 20 kat daha fazla geçici hipokalsemi riski oldu unu göstermi lerdir. Bizim çalı mamızda hipertiroidisi olan hastalar çalı maya dahil edilmemi tir.

Kanser nedeniyle yapılan total tiroidektomilerden sonra geli en hipoparatiroidi oranları, %0,6-25 arasında belirtilmi tir. Bu hastalarda tiroid arka kapsülü de çıkarıldı ı için, paratiroid bezlerin yaralanma riski yüksektir (66,67). Bizim çalı mamızda 13 hastanın (%28,9) patolojisi malign olarak raporlandı. Histapotolojik tanı da ılımına göre gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Çe itli yayınlarda sekonder ameliyatlarda hipokalsemi oranının, primer ameliyatlara göre 2-10 kat arttı ı bildirilmi tir. Marchesi ve Torre (68) MNG, Aganval (69) tiroid kanseri ve Nicolosi (70) Graves hastalı ı rekürrenslerinde uyguladıktan tamamlayıcı tiroidektomilerde %57 ve %1,5- 21 ve % 24 gibi yüksek oranlarda geçici hipokalsemi ile kar ıla mı lardır. Tirotoksikoz için yapılan cerrahi tedaviyi takiben, nüks eden hipertiroidi olguları için uygulanan ikinci tiroid ameliyatlardan sonra, daha yüksek oranda hipoparatiroidi tespit edilmi tir (71,72). Chao (73) ve Menegeaux (74), tüm endikasyonlar için uyguladıkları sekonder cerrahide genel hipoparatiroidi oranının %6,95 ve % 3,6 oldu unu tespit etmi tir. Bizim çalı mamızda tiroid ya da paratiroid patolojisi nedeniyle daha önceden ameliyat edilen hastalar çalı maya dahil edilmedi.

Paratiroid ototransplantasyonunun ba arısı de i ik çalı malarda çok çe itli olarak belirtilmi tir. Total tiroidektomilerden sonra ba arı oranı %31-100 arasındaki oranlarla iletildi mi tir (75,66). Paratiroidektomiden sonra ise; %77-

100 arasında belirtilmi tir (46). Bizim çalı mamızda, 7 hastada damarlanması bozulmu ve ya zorunluluktan çıkarılmı paratiroid bezleri aynı taraf sternokleidomastoid kas içine usulüne uygun olarak ekildi. Paratiroid ototransplantasyonu bakımından gruplar arası yapılan karşılaştırma sonucunda, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tüm tiroidektomilerden sonra kan kalsiyum de erlerinde, ameliyat öncesi de erlere göre az veya çok dü me, bununla birlikte geçici hipokalsemi sıklıkla görülür. Lemaire ve ark. (76) yaptıkları çalı mada tüm tiroidektomi tiplerinin erken dönemde PTH ve kalsiyum metabolizması üzerinde bir etkiye sahip oldu unu gösterdiler. Ancak, hipokalsemilerin ço u asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Çalı mamızda total tiroidektomi sonrası hipokalsemi ve buna ba lı semptomların geli mesini önlemek amacıyla erken dönemde profilaktik olarak hızlı ve yava ekillerde yapılan Ca^{+2} infüzyonunun, ilk 24 saatteki kan PTH ve Ca^{+2} ölçümlerinin ameliyat öncesi de erlerine göre yüzde oran olarak hesaplanan de i imleri üzerinde anlamlı de i iklik olu turmadı ı görüldü ($p>0,05$).

Sonuç olarak; total tiroidektomi sonrası erken dönemde profilaktik kalsiyum infüzyonu yapılmayan olgularla, hızlı veya yava profilaktik kalsiyum infüzyonunu yapılan olgular arasında ilk 24 saatlik kan Ca^{+2} ve PTH de erlerinde anlamlı farklılık yoktur. Ancak Ca^{+2} ve PTH arasında yapılan ili ki analizinde, özellikle 12-24. saatten sonra istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ını gördük.

KAYNAKLAR

1. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: Principles of Surgery. 7th Ed; Schwartz SI, New York, Mc Graw Hill. 1999:1661-1713.
2. Delbridge L. Total thyroidectomy. The evolution of surgical technique. ANZ J Surg 2003; 73:761-768.
3. Swain CT. The Heritage of the Thyroid. In: The Thyroid. 7th Ed. Brawerman LE, Utiger RD, New York Lippincott-Raven; 1996:2-5.
4. Vellar ID. Thomas Peel Dunhill. Pioneer thyroid surgeon. Aust NZ J Surg; 1999; 69:375-387.
5. Bender Ö, Yüney E, Çapar H, Höbek A, Aca B, Akat O, et al. Total tiroidektomi deneyimlerimiz. Endokrin Diyalog 2004; 1:15-18.
6. Halsted W. S., Evans. H. M. The parathyroid glandules, their blood supply and their preservation in operation upon the thyroid gland. Ann. of Surg 1907; 46 (4): 489-506.
7. Sheahan P, Murphy MS. Thyroid Tubercule of Zuckerkandl. Importance in thyroid surgery. Laryngoscope 2011; 121 (11):2335-7.
8. Costanzo M, Caruso LA, Veroux M, et al. The lobe of Zuckerkandl. An important sign of recurrent laryngeal nerve. Ann Ital Chir 2005;76 (4):33740.
9. Miller FR. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. Otolaryngol Clin North Am 2003;44:1443-1458.
10. Skandalakis JE, Carlson GW. Neck. In: Skandalakis JE, Surgical Anatomy, vol 1. Paschalidis Medical; Athens, 2000.
11. Scott DA, Wang R, Kreman TM, et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. Nat Genet 1999;21 (4):440-3.
12. Randolph G. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia: WB Saunders; 2003.
13. Brown EM, Juppner H. Parathyroid Hormone: synthesis, secretion and action. In: Flavus MJ, ed. Primer on the Metabolic bone diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Washington. DC: ASBMR; 2006.
14. Hoyes AD, Kershaw DR. Anatomy and development of thyroid gland . Ear Nose Throat J 1985;64 (10):318-32.
15. Karakoç D., Hamaloğlu E. Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları Ed: Sayek . Temel Cerrahi. 3. Baskı, Güne Kitabevi Ankara, 2004:82-83.
16. Usman A, Konan A, Sayek . Paratiroid hastalıkları. Sayek (editör). Temel Cerrahi.3. baskı. İstanbul, Ankara: Güne Kitabevi; 2004. 163136.
17. Sayek . Temel Cerrahi. İstanbul, Ankara: Güne Kitabevi; 2004. 82-3.
18. Norman AW: Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D and 25-hydroxy vitamin D: Integral components of the vitamin D endocrine system. Am J Clin Nutr 1998; 67: 11081110
19. Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of

- autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1678-1688.
20. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *Canadian Medical Association Journal* 2005;172:769-770.
 21. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689-1696.
 22. liçin G, Ünal S, Biberolu K, Akalın S, Süleymanlar G. ç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güne Kitapevi 2003; s.2217- 2219.
 23. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th edition. Lippincott W&W. Philadelphia 2005;p. 847- 875.
 24. Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (6 Suppl): 1678-1688.
 25. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009;19: 73-78.
 26. gör A. Tiroidektomi ve Komplikasyonları. (Ed.). *Tiroid hastalıkları ve cerrahisi*. İstanbul. Avrupa Kitapçılık; 1.Basım 2000;8:439-493.
 27. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: *Principles of Surgery*. 7th Ed: Schwartz SI, New York, McGraw Hill 1999:1661-1713.
 28. Özarma an S, Erbil Y, Bozbora A ve ark. Tiroid cerrahisinde primer ve reoperatif girişimlerin karşılaştırılması. *Klin Deney Cerrah Derg*; 1997;5: 7-11.
 29. Clark OH. Total thyroidectomy: The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Cnn Surg* 1982;196: 361-370.
 30. Bellantone R., Lombardi CP, Bossola M., et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: Review of 526 cases. *World J Surg* 2002;26:1468-1471.
 31. Procacciantone F., Palpatory method used to identify the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy. *World J Surg*. 2000;24:571-573.
 32. Lacoste L., Airway Complications in Thyroid Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102:441-446.
 33. Shaha A R, Jaffe BM. Complications of thyroid surgery performed by residents. *Surgery* 1988;104:1109-1114.
 34. Kaplan EL. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI. Editor. *Principles of surgery*. 5th edition. Paris: McGraw-Hill Book Company 1988;2:1613-1643.
 35. Kaplan LE. Thyroid and parathyroid. in: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery*, 4th ed. New York: McGraw Hill Book Comp; Pp:1574-7,1984.
 36. Laitinen O. Hypocalcemia following thyroidectomy. *Lancet* 2;1976:859-60.
 37. Mosekilde L, Christensen MS. Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: interrelationships between serum parathyroid hormone,

- calcium phosphorus metabolism and thyroid function. *Açta Endocrinol (Copenh)* 84:566-75,1977.
38. Golding SR, Krane SM. Organ system manifestations of thyrotoxicosis: the skeletal system. in: Ingbar SH, Braverman LE, eds. *Werner' s the thyroid*. Philadelphia:JB Lippincott; Chap:40,1986.
 39. Toft AD, Irvine VJ, McIntosh D, et al. Propranolol in the treatment of thyrotoxicosis by subtotal thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 43.1976;1312-6.
 40. Gangemi EN, Garino F, Berchiolla P, et al. Low triiodothyronine serum levels as a predictor of poor prognosis in burn patients. *Burns*, 2008;34:817-24
 41. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 84:654-60,1988.
 42. Percival RC, Hargreaves AW, Kanis J A. The mechanism of hypocalcemia following thyroidectomy. *Açta Endocrinol (Copenh)* 109: 220-6,1985.
 43. Altaca G, Onat D. Tiroidektomi ve komplikasyonları. *Temel Cerrahi*, 2. baskı. Editör: Sayek . Ankara: Güne Kitabevi. Cilt: 2, bölüm:138, s: 1523 - 30, 1996.
 44. Holtz F. Wann ist eine tetanie mit A.T. 10. zu behandeln. *Dtsch Med Wschr* 60:1830, 1934.
 45. Claussen MS, Pehling GB, Kiskan WA. Delayed recovery from post thyroidectomy hypoparathyroidism: a case report. *Wis Med J* 92: 331-4,1993.
 46. Edi AJ, Linos DA, Kao PC. Parathyroid autotransplantation at the time of reoperation for persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 88: 588-93,1980.
 47. Bellamy R, Kendall- Taylor P. 'Unrecognized hypocalcemia diagnosed 36 years after thyroidectomy. *J R Soc Med* 1995; 88:690-691
 48. Faik SA, Birken EA, Baran TD. Temporary post thyroidectomy hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:168-174.
 49. Rasmussen H. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. in: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, Sthed. Philedelphia: W. B. Saunders Comp,1974.
 50. Debry C, Schmitt E, Senéchal G, Silisté CD, Quevauvilliers J, Renou G. Analysis of complications of thyroid surgery: recurrent paralysis et hypoparathyroidism. On a series of 588 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1995; 112 : 211-217.
 51. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998; 176: 71-75.
 52. Rebe PM, Health H, Hypocalcemic emergencies, *Med Clin North Am* 1995;79:93-106.
 53. Faik S A, Birken E A, Baran TD. Temporary post thyroidectomy hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 168 - 174,1988.
 54. Rasmussen H. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. in: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, Sthed. Philedelphia: W. B. Saunders Comp, 1974.

55. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geetruyden J, deMaertelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy; Arch Surg 1992;127: 854-858.
56. Erbil Y, Bozboru A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. Arch Surg 2007;142:1182-7.
57. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. World J Surg 2011;35:324-30.
58. Salinger EM, Moore JT. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone. Am J Surg 2013;206:876-81.
59. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, DeWitt PE, Albuja-Cruz M, Jones EL, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. Am J Surg 2012;204:888-93.
60. Sam AH, Dhillon WS, Donaldson M, Moolla A, Meeran K, Tolley NS, Palazzo FF. Serum phosphate predicts temporary hypocalcaemia following thyroidectomy. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74:388-93.
61. Tolone S, Roberto R, Del Genio G, Bruscianno L, Parmeggiani Amoroso V, et al. The impact of age and oral calcium and vitamin D supplements on postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. A prospective study. BMC Surg 2013;13:S11.
62. Baldassarre RL, Chang DC, Brumund KT, Bouvet M. Predictors of Hypocalcemia after Thyroidectomy: Results from the Nationwide Inpatient Sample ISRN Surg 2012; 838614.
63. Van Heerden J A, Groh MA, Grand CS. Early post operative morbidity after surgical treatment of thyroid carcinoma. J Surg 101 (2): 224-7,1987.
64. Lo CY, Lam KY. Routine parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Surgery 129:318, 2001.
65. Wingert DJ, Friesein SR, Illio Poulos JI, et al. Postthyroidectomy hypocalcemia: Incidence and risks factors. Am J Surg 1986;1 52:606-6 10.
66. Aydıntu S. Paratiroid hastalıkları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ders Kitabı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi. S: 653 - 62,1996.
67. Thompson NW, Harness JK. Complications of total thyroidectomy for carcinoma. Surg Gynecol Obstet 131. 861-8,1970.
68. Marchesi M, Biffoni M, Tartaglia F, et al. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter. Int Surg 83 (3): 202-4, 1998.
69. Aganval A, Mishra SK. Completion total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid carcinoma. Aust N Z J Surg 66 (6): 358 - 60,1996.
70. Nicolosi A, Meleddu C, Meleddu G, et al. Current trends in the treatment of Graves' disease. Minerva Chir 50 (7 - 8): 659 - 65,1995.
71. Faik SA. Metabolic Complications of thyroid surgery: Hypocalcemia and hypoparathyroidism; hypocalcitonemia; and hypothyroidism and

- hyperthyroidism. in: Faik SA, ed. Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclearmedicine, andradiotherapy, 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers. Chap: 39, pp: 717-38, 1997.
72. Van Heerden J A, Groh MA, Grand CS. Early post operative morbidity after surgical treatment of thyroid carcinoma. J Surg 101 (2):224-7, 1987.
 73. Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF. Reoperative thyroid surgery. World J Surg 21 (6): 644-7, 1997.
 74. Menegaux F, Leenhart L, Dahman M, et al. Repeated thyroid surgery: indications and results. Presse Med 26 (38):1850 - 4, 1997.
 75. Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: results of longterm follow-up, Ann Surg 1996;223:472-480
 76. Lemaire FX, Debruyne F, Delaere P, Vander Porten V. Parathyroid function in the early postoperative period after thyroidectomy. Acta Otorhinolaryngol Belg 2001; 55:187-97.

TE EKKÜR

Asistanlı ım süresince mesleki bilgi ve tecrübelerini sabır ve ho görüyle benimle payla an tüm hocalarıma saygı ve ükranlarımı sunarım. Tezimin yazım a amasında gösterdikleri yardım ve anlayı tan dolayı saygıde er hocam Prof. Dr. Nusret Korun ve yo un i temposu arasında benim için mesaisinin büyük bölümünü ayıran hocam Doç. Dr. Türkay Kırdak' a, istatistiksel analizler sırasında yardımları ve dostlu u için Dr. Gökhan Ocako lu' na, zor günlerimde her zaman yanımda olup beni motive eden, ba ta Prof. Dr. Halil Bilgel, Prof. Dr. ehsuvar Gökğöz ve Uzm. Dr. Halit Ziya Dünder olmak üzere tüm hocalarıma, mesle in zorluklarını birlikte gö üsleyip, keyifli anlarını payla tı ımız tüm asistan, hem ire, sekreter ve hasta bakıcı arkada larıma te ekkür ederim.

Ya amlarını çocuklarına adamı anneme ve gitti i yerden beni gülümseyerek izledi ine inandı ım babama, çalı malarım süresince sınırsız ho görü ve ko ulsuz destekleri için e ime, gülen yüzleri için o ullarım Tahsin ve Kerem' e sonsuz te ekkürler.

ÖZGEÇM

19 Kasım 1976' da umnu' da do dum. lkokulu Dr.Necla Yazıcıo lu lkö retim Okulu ve Malcılar lkö retim Okulu' nda, ortaokulu Süleyman Çelebi Lisesi, liseyi Demirta pa a Teknik Lisesi Elektronik Bölümü' nde okuduktan sonra yüksekö renimimi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde tamamladım. Bursa Osmangazi Belediyesi Sağlık leri Müdürlü ü' nde pratisyen doktor olarak çalı tıktan sonra 24 Kasım 2008' de Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D.' ndaki asistanlık hayatıma, 24 Kasım 2014 tarihine kadar devam ettim. Evli, Tahsin ve Kerem isimli 2 çocuk babasıyım.