



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

TOTAL TİROİDEKTOMİNİN HEMİTİROİDEKTOMİ  
AŞAMASINDA ÇALIŞILAN PTH (PARATHORMON) İLE  
POSTOPERATİF HİPOPARATİROİDİZM VE HİPOKALSEMİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatih KUL

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2010



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

TOTAL TİROİDEKTOMİNİN HEMİTİROİDEKTOMİ  
AŞAMASINDA ÇALIŞILAN PTH (PARATHORMON) İLE  
POSTOPERATİF HİPOPARATİROİDİZM VE HİPOKALSEMİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatih KUL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nusret KORUN

BURSA-2010

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	13
Bulgular.....	16
Tartışma ve Sonuç.....	24
Kaynaklar.....	32
Teşekkür.....	38
Özgeçmiş.....	39

## ÖZET

Önlenebilecek bir komplikasyon olan hipoparatiroidizmin, total tiroidektomi ameliyatı sonrası, hastanın yaşam kalitesi açısından birçok olumsuz etkileri mevcuttur. Hipoparatiroidi gelişebilecek hastaları erken dönemde tahmin etme hastayı olası komplikasyonlardan korumada oldukça önemlidir. Konu üzerinde birçok çalışma yapılmış ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Ancak halen daha birçok sorunun cevabı tartışmalıdır. Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında, multinodüler guatr sebebi ile total tiroidektomi uygulanan hastalarda hemitiroidektomi aşamasında çalışılan intraoperatif parathormon (İPTH) değeri ile postoperatif dönemde ortaya çıkabilecek erken dönem hipoparatiroidi ve hipokalsemi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Bu amaçla Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde 20 Mart 2009–20 Mart 2010 tarihleri arası, multinodüler guatr tanısı ile opere edilmiş 100 total tiroidektomi hastası çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda, operasyondan hemen önce (PTH1), total tiroidektominin hemitiroidektomi aşaması tamamlandıktan hemen sonra (PTH2) ve total tiroidektominin tamamlanmasından da 10 dakika sonra (PTH3) olmak üzere 3 kez İPTH çalışıldı. Bunların dışında Postoperatif 6. saatte total  $Ca^{+2}$  ve postop 24. saatte total  $Ca^{+2}$  ile PTH değerleri ölçüldü(PTH4). Postoperatif 6. ayda, total  $Ca^{+2}$  ve PTH değerleri (PTH6.ay) ile hastalar kalıcı hipoparatiroidi açısından yeniden değerlendirildi. Olgular hemitiroidektomi aşamasında PTH değerinde düşme olması (Grup I) ya da olmamasına (Grup II) göre iki gruba ayrıldı. Grup I de kendi içinde, operasyon sonunda hipoparatiroidizm olmaması (Grup Ia) ya da olmasına göre (Grup Ib) ikiye ayrıldı. Bu şekilde 3 grup elde edildi. Mevcut tüm veriler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi.

Sonuç olarak, total tiroidektominin hemitiroidektomi aşamasında çalışılan PTH değerinin 30,3 pg/ml ve altında olması ya da ameliyatın bu aşamasında PTH değerinde %31'den fazla azalma olmasının hipokalsemi

riskini tanımladığını tespit ettik. Bu hasta grubunda hipokalsemi riskinin yaklaşık 3,6 kat artmış olduğu görüldü.

**Anahtar kelimeler:** total tiroidektomi, hemitiroidektomi, hipokalsemi, hipoparatiroidi.

## SUMMARY

### **Researching The Relationship Between Parathormone (PTH) Processed in the Phase of Hemithyroidectomy of total thyroidectomy and postoperative hypoparathyroidism& hypocalcaemia**

Hipoparathyroidism, a preventable complication has many negative effects on the life quality of the patient following total thyroidectomy operation. Estimating those patients whose hypoparathyroid may develop in an early stage is very significant in terms of protecting the patient against probable complications. Many studies were conducted on this subject and various consequences were acquired. However the answers of many questions are still debatable. We aimed in Uludağ University General Surgical Department to reveal the relationship between IPTH (intra-operative parathormone) value worked in the phase of hemithyroidectomy in the patients applied total thyroidectomy due to multi-nodular goiter and early hypoparathyroid and hypocalcaemia that may occur in the postoperative period.

For this purpose 1000 total thyroidectomy patients operated with the diagnosis of multi-nodular goiter were included in the study in Uludağ University Faculty of Medicine General Surgical Clinic from 20<sup>th</sup> March 2009 – 20<sup>th</sup> March 2010 IPTH was processed in those patients 3 times: immediately before the operation (PTH1), immediately after completing the phase of hemithyroidectomy of total thyroidectomy (PTH2) and 10 minutes after completing total thyroidectomy (PTH3). Besides, in the 6<sup>th</sup> post-operative hour value of total Ca<sup>+2</sup> was measured and in the 24<sup>th</sup> post-operative hour value of total Ca<sup>+2</sup> and PTH values were measured (PTH4). In the post-operative 6<sup>th</sup> month the patients were reassessed in terms of permanent hypoparathyroid using total Ca<sup>+2</sup> and PTH values (PTH 6<sup>th</sup> month). The facts were divided into two groups according to presence of decrease in PTH value (Group I) or according to absence of decrease in PTH value (Group II).

Group I was divided into two de according to absence of hypoparathyroidism following the operation (Group Ia) or according to presence of the same (Group Ib). Three groups were acquired in this manner. All existing data were assessed by Uludağ University Faculty of Medicine Department of Biostatistics.

As a consequence we have detected that PTH value processed in the hemithyroidectomy phase of total thyroidectomy being 30,3 pg/ml and less or PTH value decreasing by more than 31% in this phase of operation defines the risk of hypocalcaemia. It was detected that the risk of hypocalcaemia in this group of patients was increased approximately 3,6 folds.

Key words: Total thyroidectomy, hemithyroidectomy, hypocalcaemia, hypoparathyroid.

# GİRİŞ

## Tarihçe

Guatr hastalığı (Latince boğaz anlamındaki 'guttur' sözcüğünden), tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce, M.Ö. 2700'den bu yana Hindulara ait gözlemlerden dolayı bilinmektedir. İtalya'da Rönesans döneminde Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezi adı ilk kez Bartholomeus Eustachius tarafından kullanılmıştır; fakat onun çalışmaları 18. yüzyıla kadar yayınlanmadığı için, yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir (1).

Paratioid glandları ise 1850 yılında bir hint gergedanında yapılan otopsi ile ilk kez Sir Richard Owen tarafından tanımlanmıştır. Otuz sene sonra Uppsala Üniversitesinde tıp öğrencisi olan Ivar Sandström insanlarda ve hayvanlardaki varlığını anatomik ve histolojik olarak ortaya koymuş ve İsveç tıp literatüründe yayınlamıştır (2).

İlk tiroid ameliyatının eski Yunanlı bilgin Paulus'un anlatımına göre M.S. 500 yıllarında yapıldığı belirtilmişse de; Bağdat'lı cerrah Ebu El Kasım El Zahravi yazdığı 30'dan fazla sayıda tıp kitabında ilk tiroid ameliyatının M.S. 1000 yıllarında yapıldığını belirtmiştir (3). İlk paratiroidektomi ameliyatını ise 1925 yılında Felix Mandl Viyana'da gerçekleştirmiştir (2). Muys 1629 yılında tiroidin cerrahi tedavisinde hayvanlarda ilk kez tiroid arterlerinin bağlanması yöntemini tanımlamıştır. Von Walther guatrın cerrahi tedavisinde arteria thyroidea superiorların bağlanma şeklini tanımlamıştır. Günther 1864 yılında tiroidektomi ameliyatının endikasyonlarını belirtmiş ve solunum güçlüğüne yol açan büyük guatrların mutlaka ameliyat edilmesi gerektiğini söylemiştir. Tiroid cerrahisi tarihinde en önemli isimlerden biri de, bu konudaki çalışmaları ile 1909 yılında Nobel Tıp Ödülünü alan Theodor Kocher'dir. Başlangıçta total tiroidektomi yaptığı hastalarında miksödem oluşması üzerine subtotal rezeksiyonu uygulamıştır. Kocher, total tiroidektomiden sonra gelişen miksödemi 'cachexia strumipriva' olarak



adlandırdı ve bunun nedenini ameliyat sırasındaki trakeal travma sonucu ortaya çıkan kronik solunum sıkıntısı olarak tanımladı. Miksödem total tiroidektomi sonrasında tiroid fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ilk vurgulayan Felix Semon'dur (1). Weiss ilk kez total tiroidektomi ameliyatından sonra tetani geliştiğini bildirmiştir (3). Eiselberg total tiroidektomi yapılan olgularda tetani gelişmesine neden olan olayın paratiroid glandlarının beraberce çıkarılması olduğunu bildirmiştir. Charles Mayo, postoperatif olarak tetani gelişmemesi için paratiroid glandlarının ameliyat esnasında iyi korunması gerektiğini belirtmiştir. Mac Callum ve Voegtlin ilk kez paratiroid glandlarının kalsiyum metabolizmasındaki önemini vurgulamışlardır (4).

## **Tiroid Bezi**

### **Embriyoloji**

Gl. thyroidea embriyonel hayatın 4. haftasında pharynx'in ventral duvarının ortasında tuberculum impar ile copula arasında endodermal bir kalınlaşma şeklinde oluşmaya başlar. Bu kalınlaşma daha sonra ductus thyroglossus denilen bir divertikül şeklinde gelişir. Bu divertikül aşağı ve ön tarafa doğru tüp şeklinde büyümeye devam eder. Bu tüpün alt ucu, boyunda ikiye ayrılır ve daha sonra da birçok hücre sütunları oluşur. Bu hücre sütunlarından da, gl. thyroidea'nın isthmus ve yan lobları gelişir. Ductus thyroglossus daha sonra kapanır ve üst ağız erişkinlerde dil kökünde for. Caecum olarak kalır. Bazen ductus thyroglossus boyunca yer yer küçük bez dokusu kümeleri de bulunabilir.(5)

### **Anatomi ve Histoloji**

Normal tiroid glandı yumuşak kıvamda olup ince bir kapsülü vardır ve yaklaşık 20 gram ağırlığındadır. Sağ ve sol olmak üzere iki lob içerir. Her iki lob genellikle bir isthmus bölümü ile birbirine bağlıdır. İnsanların %80'inde istmustan yukarı doğru piramidal lob vardır. Normal bir tiroid lobunun yüksekliği 4-5cm, genişliği 2-3cm ve kalınlığı ise 1-2cm.dir. Her bir tiroid lobunun bir yatağı bulunmaktadır. Bu yatağın iç tarafında trakea ve özofagus,

arkasında karotis kılıfı, yan ve ön taraflarında sternokleidomastoid, sternohyoid ve sternotiroid kaslar bulunur. Tiroid glandı normalde yalnız krikoid kartilaja ve üst trakea halkalarına yapışıktır. Bu da posterior suspansuar ligaman veya Berry ligamanıdır (1).

### **Kan Damarları**

Tiroid glandına gelen ve bu organdan çıkan esas kan damarları kapsülün dışında seyrederek ve cerrahi girişim esnasında, glanda girmeden bağlanabilirler.

**Arterler:** Arteriyel kan başlıca superior ve inferior tiroid arterlerinden gelir. Superior tiroid arteri eksternal karotid arterin ilk dalıdır ve tiroid kartilajının hemen üzerinden çıkar. Superior laryngeal arteri verdikten sonra, tiroidin anteromedial yüzünde tiroid lobunun üst polüne girer. Bu arterden piramidal lob ve istmusa giden, nispeten büyük bir dal çıkar. Superior tiroid arter posterior dalı ile superior paratiroidi besler. İnfierior tiroid arterleri tiroservikal trunkuslardan çıkarlar, juguler venlerin ve karotid arterlerin arkasında, krikoid kartilaj düzeyine kadar yukarı doğru ilerledikten sonra bir kavis yaparak aşağıya ve orta hatta doğru yönelir ve inferior, posterior ile internal olmak üzere üç dala ayrılarak orta kısımlarından tiroid loblarına girerler. İnfierior tiroid arterinin bir dalı alt paratiroid glandın kanlanmasını sağlar ve ayrıca küçük bir dal da üst paratiroid glanda kan verir (6). Gl. thyroidea'nın ameliyatı esnasında a. Thyroidea inferior'un bağlanması gerekebilir. Bu arter bezin iki kapsülü arasında n. Laryngealis recurens'i çaprazlar. Bu nedenle arterin bağlanması esnasında bu sinirin korunması gerekir. Aksi takdirde ses kısıklıkları oluşur(5).

**Venler:** Bezin ve trakeanın ön tarafında bir ağ oluşturur. Bu ağdan kanı v. Thyroidea süperior, v. thyroidea media ve inferior drene ederler. Bu venlerden ilk ikisi v. jugularis interna'ya, sonuncusu da v. brachiocephalica'ya açılır. Kapiller kan damarları veziküller etrafındaki bağ dokusu içinde, follikül epitelyumleri arasında ve follikülleri kuşatan lenf damarları endotelinde yoğun pleksuslar oluştururlar.

### **Lenfatik Sistem**

Lenf damarları lobçuklar arasındaki bağ dokusunda ve sıklıkla da arterlerin etrafında uzanırlar. Bunların bez kapsülünde bulunan lenfatik ağ ile bağlantısı vardır. Bu damarlar nodi lymphatici prelaryngeales, pretracheales ve paratracheales'e açıldıkları gibi, nodi lymphatici cervicales profundi'ye de açılabilirler. Bir kısım lenf damarları da doğrudan ductus thoracicus'a açılabilir (5).

### **Sinirler**

Recurrent larengeal sinir (RLS), n. vagustan çıktıktan sonra aşağıdan yukarıya bir seyir göstererek alt tiroid arterleri çaprazlar. Rekürren sinirin alt tiroid arterler ile ilişkisi değişkendir. Sinir, arterin ana gövdesini ya da dallarını çaprazlayabilmektedir. Sinirin arterin altında ya da arkasında olması en sık gözlenen durumdur. Sinirin, arterin ana dalları veya ufak dalları arsından geçişi sağ tarafta sıklıkla saptanmaktadır. Sol tarafta ise daha sık olarak arterin arkasından geçmekte, ancak %10 kadar ön tarafında yer almaktadır.

Sinir yaralanmalarının en sık gözleendiği kısım üst tiroid kutbunun altında, Berry ligamanı altında, ilerlediği kısımdır. Ayrıca sinir, alt tiroid arterlerin bağlanması sırasında da sık yaralanabilmektedir.

Sağ taraf recurren sinir cerrahi esnasında lokalize edilememiş ise rekürren olmayan sinir akla getirilmelidir. Bu varyasyon aortik arkus ve dallarıyla ilgili anomalilerle ilişkilidir ve %1' den az görülür. Sol tarafta rekürren olmayan sinir bildirilmişse de yok denecek kadar azdır (6)

### **Paratiroid Bezler**

Paratiroid glandlar 3. ve 4. faringeal ceplerin lateral ucundaki endodermal hücrelerin proliferasyonu sonucu oluşurlar. Alt paratiroid glandlar ve timus 3. faringeal cepten ve üst paratiroid glandlar ise 4. faringeal cepten kaynak alırlar. Embriyolojik hayatta alt paratiroid glandlar ile timus arasında yakın bir ilişki vardır (7). Bazen erişkin bir insanda alt paratiroid glandlarının mediastende, timusun yakınında buldukları görülebilir; bazen de boyunda yerleşmiş bir timus dokusu ile karşılaşılabılır. İnsanlarda genellikle dört

paratiroid glandı vardır (5). Bununla beraber oldukça az sayıda da olsa daha fazla veya daha az sayıda paratiroid glandı tesbit ettiklerini bildiren araştırmacılar mevcuttur. Gilmour (8) incelediği 428 otopsinin %87'sinde 4 paratiroid glandı, %26'sında 3 gland ve %6'sında 5 gland tespit ettiğini bildirmiştir. Akerström ve ark. da (9) yaptığı otopsi serisinde benzer oranlarla karşılaşmışlardır. İnsanda dörtten az paratiroid glandı olduğunu söyleyebilmek zordur, çünkü cerrah ya da araştırmacıların bir ya da iki glandı gözden kaçırmaya olasılığı da vardır (2).

Paratiroid glandlar çevrelerindeki organ ve dokuların basılarına bağlı olarak yuvarlak, oval, lobüle, yaprak biçiminde veya başka şekillerde bulunabilirler. Normal bir glandın büyüklüğü yaklaşık 5-6x3x1-2 mm ve ağırlığı ise 35-40 mg.dır. Paratiroid glandlar içerdikleri yağ miktarına ve vaskülarizasyonlarına göre açık-sarı veya kahverengi-sarı renkte görülebilirler (10). Alt ve üst paratiroid glandların lokalizasyonları ve komşulukları farklıdır. Paratiroid glandlar; tiroid loblarının postero-lateral yüzlerinde, tiroid kapsülünün dışında bulunurlar. Üst paratiroid glandlar; tiroid üst polü hizasından başlayan ve inferior tiroid arterin assendan dalına kadar uzanan bir bölgede yer alırlar ve en sık olarak inferior laringeal sinirin inferior tiroid arteri ile kesiştiği yerin yakınında bulunurlar. Alt paratiroid glandlar; inferior tiroid arterin tiroid glandına girdiği yere, yani alt tiroid polüne çok yakın olarak bulunurlar. Ancak embriyonel hayatta yaptıkları göç sırasında timus ile birlikte ön mediastene kadar indiklerinden, paratiroid glandların timusun üzerinde veya içinde tespit edilmeleri de mümkündür (1, 7, 10). Embriyolojik gelişme esnasında aşağıya doğru inmenin yeterli olmadığı durumlarda, alt paratiroid glandlar boynun daha üst kısımlarında kalırlar. Akerström ve arkadaşları (9) hastaların yaklaşık %80'inde üst paratiroid glandların; reküren laringeal sinir ile inferior tiroid arterinin kesiştiği yerin takriben 1cm üstünde, 2cm çapında daire şeklinde bir saha içinde bulunduğunu bildirmişlerdir.

Paratiroid arteri olguların 2/3'sinde soliterdir ve uzunluğu 1mm ile 40mm arasında değişir. Alt paratiroid glandların arteriyel kanlanması esas olarak inferior tiroid arteri vasıtasıyla sağlanmaktadır. Üst paratiroid glandların kanlanması ise; inferior tiroid arteri, superior tiroid arteri veya

Evans'ın arka marjinal kavsi vasıtasıyla olmaktadır. Mediastinal lokalizasyonlu paratiroidler ise çoğunlukla inferior tiroid arterden ve daha nadir olarak internal mammary arterden beslenir. Paratiroid bezleri lateral ve inferior tiroid venleri ile drene olurlar. Tiroid ile yakın ilişkileri, tiroid cerrahisi sırasında travma ve/veya iskemi sonucu harabiyetlerine yol açar (10).

### **Fizyoloji**

PTH önce 110 aminoasit zincirinden ibaret bir polipeptid olan preprohormon halinde ribozomlarda sentez edilir. Preprohormon endoplazmik retikulum ve Golgi apereyinde öce 90 aminoasitlik prohormona, sonra 84 aminoasitlik hormona parçalanır ve daha sonra hücrenin sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir. Hormon son hali ile yaklaşık 9500 molekül ağırlığında, 84 aminoasitten oluşan bir yapı gösterir. Sentez edilen PTH, ya doğrudan doğruya salgılanır veya sitoplazmadaki sekretuar granüllerde depolanır ve ekzositoz ile hücreden atılır. Depo granüllerinde depolanan hormon miktarı azdır ve stimüle edilmiş durumlarda, hormon sentezinde buna paralel bir artma olmazsa, 1–2 saat içinde tükenir. Bu nedenle hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunun düşmesi durumunda birkaç saat içinde PTH biyosentezi artar. Amino terminalindeki (N-terminal) aminoasit uç, molekülün tüm biyolojik ve immünolojik aktivitesini taşır. Karaciğer ve böbrek, PTH metabolizmasında rol oynayan başlıca organlardır. Paratiroid bezlerden salgılanan PTH böbrekte ve karaciğer Kupffer hücrelerinde süratle 2500 mol ağırlıklı, biyolojik olarak aktif N-terminal fragmanı ve 7000 mol ağırlıklı, biyolojik olarak inaktif karboksi terminal (C terminal) fragmanına metabolize olur (11). N-terminal fragmanının yarı ömrü 3–5 dakikadır (12). C-terminal fragmanının yarı ömrü çok daha uzundur (saatlerce), hatta böbrek fonksiyon bozukluğunda, klirensi azaldığından, günlerce plazmada kalır. Hiperkalsemide paratiroid bezinden salgılanan C-terminal fragmanlarının oranı artar.

PTH salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon yoktur. PTH sentezi ve salgılanması serum kalsiyum konsantrasyonu tarafından regüle edilir. Serum kalsiyum ve PTH arasında ters linear bir ilişki vardır. Serum kalsiyum konsantrasyonunda 0.1mg/dl kadar küçük bir azalma PTH

salgılanmasını 2 katına çıkartabilir. Serum kalsiyum konsantrasyonu 7mg/dl altında iken PTH salgılanması en fazladır. Serum kalsiyumundaki değişikliklere cevaben PTH salgılanmasının değişmesi dakikalar içinde olur. Bu serum kalsiyum konsantrasyonunun kontrolü için vücudun son derece etkin bir "feedback" sistemidir. Hipokalsemi devam ederse, sentez kapasitesini arttırmak için, bezler hipertrofik ve hiperplazik olur. Serum kalsiyumu 1,3 mmol'ün üzerine çıktığında PTH sentezi ve salgılanması suprese olur ve kalsiyum azalır. Ancak 11mg/dl üzerindeki kalsiyum konsantrasyonunda dahi düşük düzeyde, devamlı bir PTH salgılanması vardır ki, bu serum kalsiyumunun daha fazla yükselmesiyle suprese edilemez. Kalsiyum, PTH sentezi ve salgılanmasını regüle etmesi dışında PTH'un bez içinde parçalanmasını da değiştirir. Uzun süreli, yüksek kalsiyum konsantrasyonu, PTH'un paratiroid hücresi içinde proteolizis ile parçalanmasını arttırır. Hipokalsemi dahil bütün stimulan ajanların PTH salgılanmasını stimüle etmesi esas hücrelerde adenilat siklazın stimülasyonu ve hücre içinde siklik adeninmonofosfat (cAMP)'ın birikmesi ile sekretuar granüllerin ekzositozunun artması sonucu olur. Paratiroid adenil siklazı, kalsiyum ile inhibe olur. Alfa adrenerjik katekolaminler, PGF2 alfa gibi PTH salgılanmasını inhibe eden ajanlar da paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini azaltırlar. Yani kalsiyum, PTH salgılanmasını kontrol eden başlıca faktör olmakla beraber cAMP de PTH salgılanmasında önemli bir hücrenel regülatördür. Beta adrenerjik katekolaminler, dopamin, sekretin, histamin ve PGE2 adenil siklazı aktive ederek paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini arttırır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, paratiroidler üzerine direkt etkiyle prePTH mRNA'yı azaltarak PTH salgılanmasını inhibe eder. Fosfatın paratiroidler üzerine doğrudan bir etkisi gösterilmemiştir, ancak hiperfosfatemi kalsiyumu düşürerek PTH salgılanmasını arttırır. Potasyumun yüksek konsantrasyonu PTH salgılanmasını stimüle eder. Histamin, H<sub>2</sub>-reseptörler aracılığıyla PTH salgılanmasını stimüle eder. Kalsitonin, kortizol ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar PTH salgılanmasını indirekt olarak stimüle eder (10).

## **Paratiroid Hormonunun Ölçümü**

Başlıca yol radioimmünassay'dir. Bu yolla PTH ölçümü ilk kez 1963'te Berson tarafından tanımlanmış olmakla beraber, ancak son yıllarda yaygın klinik uygulama bulmuştur. Bu gecikmede dolaşımdaki PTH'un heterojen tabiatı, uygun özellikli antiserumların kısıtlılığı gibi bazı teknik problemler rol oynamıştır. Bugün PTH molekülünün N-terminal, C-terminal veya mid-fragman aminoasitlerine karşı spesifik antikorların kullanıldığı 3 temel ölçüm vardır: Mid- veya C- fragmanlarına karşı antiserumlar biyolojik olarak inaktif mid- veya C-fragmanlarını, N-fragman antiserumu ise, biyolojik olarak aktif N-fragmanı ölçer. Dolayısıyla plazma PTH ölçümleri, kullanılan spesifik antiseruma göre, farklı sonuçlar verir. C-terminal assayi, yanlış olarak, hiperparatiroidi tanısı koydurabilir. Ancak, renal fonksiyon normal olmak şartıyla, C-fragmanının ölçümü, klirensi oldukça yavaş olduğundan, PTH salgılanmasının oldukça iyi bir göstergesidir. Klinik durumla en yakın korelasyon gösteren ve sensitivitesi en yüksek olan ve bu nedenlerle klinik kullanımda en uygun olan N-terminal assayidir. N-terminal fragmanının sadece birkaç dakikalık yarılanma ömrü vardır ve seçici olarak ölçülmesi paratiroid bezlerin salgılama aktivitesinden doğrudan emin olunmasını sağlar(13, 14). Yine, PTH'nın bildirilen yarı ömrü 3-5 dk olduğu için (12), anormal bez veya bezlerin rezeksiyonundan sonra PTH seviyesinde belirgin bir düşüş cerrahın rezeksiyonunun tam olup olmadığını ve hiperfonksiyon gösteren tüm paratiroid dokusunun hastadan çıkarılıp çıkarılmadığını değerlendirmesini sağlar. Normalde serum PTHNH<sub>2</sub> konsantrasyonu oldukça düşüktür (10-65 pg/ml) ve yaşla artar (15).

### **PTH'un Etkileri**

PTH'un 3 hedef organı kemik (osteoblastlar), böbrek ve barsaktır. Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu arttırıcı yöndedir, böylece organizmayı hipokalsemiden korur. Plazma kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu 2 mekanizma ile olur.

1. PTH'un yokluğunda, kemiğin değişebilen kalsiyum havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon değişimi hormonal etki altında değildir. Bu değişim sonucunda kan kalsiyumu 7mg/dl civarında tutulur ve nadiren

6mg/dl'nin altına iner. İskelet kalsiyumunun yaklaşık %1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişimlidir.

2. PTH'un kemik üzerindeki resorbtif etkisi ile kalsiyum mobilizasyonu sonucu serum kalsiyumu 10mg/dl civarında tutulur. PTH'un hücre dışı sıvıda kalsiyum arttırıcı etkisi 4 yolla olur:

1. İskelet kalsiyumunun plazmaya geçmesi

2. Kalsiyumun renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması

3. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırması

4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması (bu etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu arttırıcı etkisinden üstündür).

**PTH'un Kemik Üzerine Etkisi:** Dolaşımdaki PTH düzeyine bağlı olarak bifaziktir. Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir, yani organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu artırır. Kemik kültürlerinde düşük dozlarda PTH, osteoblastların sayısını ve kollajen sentezini artırır. Nitekim, PTH, bir osteoblastik enzim olan aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalen fosfatazın plazma düzeyini artırır. Sağlıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu stimüle eder ve formasyon, rezorbsiyona eşittir. PTH sekresyonunun artması halinde katabolik, rezorptif aktivite hakim olur. Bu katabolik etki, yani kemikten kalsiyum ve fosfat rezorbsiyonuna neden olması 2 fazlıdır: İlk cevap 2–3 saat içinde gözlenen süratli fazdır ve başlıca etkisi osteositlerin aktivitesi sonucu kalsiyum rezorbsiyonuna yol açmasıdır ve osteositik osteolizis diye adlandırılır. İkinci faz PTH'un daha uzun süreli yüksekliğinde, yaklaşık 12–24 saat sonra belirgin olan çok daha yavaş fazdır. Osteoklastları proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna bağlıdır ki hidroksiprolin ve diğer kollajen yıkım ürünlerinin idrarla atılımının artması bunun delilidir (10).

**PTH'un Böbrekten Kalsiyum ve Fosfat Atılımına Etkisi:** Glomerülden filtre olan kalsiyumun %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 arttırılır yani PTH kalsiyum klirensini azaltır. Proksimal tüpler ve Henle kulpundaki reabsorbsiyon PTH'a bağımlı değildir. Böbrekler kan PTH'undaki değişikliklere süratle cevap verir ve kan kalsiyumunun çok kısa süreli ayarlanmasını sağlar. Hiperparatiroidide, kalsiyum reabsorbsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla kalsiyum 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 bozuksa bu etki hakim olabilir).

Glomerülden filtre olan inorganik fosforun %85-90'ı reabsorbe olur. Reabsorbsiyonun büyük kısmı proksimal tüplerde aktif transport şeklindedir ve bu aktif transportu PTH inhibe eder. PTH verilmesinden sonra 10-15 dakika içinde görülen en erken etkisidir. PTH'un fosfat ve HCO<sub>3</sub> atılımını artırıcı etkisinin de ekstraselüler kalsiyum homeostazı üzerinde direkt etkileri vardır. Bikarbonatürinin yol açtığı asidoz varolan hiperkalsemiyi ağırlaştırabilir. Fosfatüri, hiperfosfatemiyi önleyerek, kalsiyum fosfat oluşmasına, böylece PTH'un kalsiyumu artırıcı etkisinin azalmasına engel olur. PTH ürikasitin renal klirensini azaltır. Bu nedenle, hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülebilir.

**PTH'un Barsaktan Kalsiyum ve Fosfat Absorbsiyonu Üzerine Etkisi:** Normalde günde yaklaşık 1000mg kalsiyum alınır ve 600mg'ı üst gastrointestinal sistemden absorbe olur. PTH doğrudan doğruya veya hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler 25(OH)D<sub>3</sub>-1-alfa hidroksilaz enzimini stimüle ederek, renal kortikal hücrelerde aktif vit D metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini arttırır. PTH suprese olduğu zaman 25(OH)D<sub>3</sub>, vit D etkisi çok az olan 24-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşür. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> intestinal mukoza hücrelerine girerek sitozolde reseptöre bağlanır ve kalsiyum bağlayıcı protein oluşumunu sağlar. Bu da, diyet kalsiyumunun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana transportunu kolaylaştırır. PTH, 1-15(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini arttırmak suretiyle barsaktan fosfat

absorbsiyonunu da artırır. PTH'un barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemi yapma etkisi aktif vit D metabolitinin oluşmasını gerektirdiğinden, oldukça yavaştır 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 kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak sapmalar görülür (10).

### **Kalsiyum Metabolizması**

Sağlıklı, 70kg ağırlığındaki bir erişkinde yaklaşık 1200 gr kalsiyum bulunur. Bunun %99'u kemik dokusunda bulunmaktadır. Geri kalanın büyük bir kısmı (%0,6) hücre içinde, %0,1'i (1,3 gr) de hücre dışı sıvıdadır. Kemikteki kalsiyum, hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. Bu kristallerin çevresi, içinde kalsiyum ve fosfat iyonlarının bulunduğu ince bir su tabakası ile kaplıdır. Kemik, hücre dışı kalsiyum ile osteoklastların aracılık ettiği rezorpsiyon ve yüzey tabakasındaki difüzyonel değişim yoluyla dinamik bir denge içindedir. Hücre içindeki serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonu, yaklaşık 20–100 nmol/l'tir. 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 müsküler ve kardiyak uyarım üzerine önemli etkileri vardır. Normal koşullarda plazma kalsiyum düzeyi 8,5–10,5 mg/dl yada 4,5–5,0 mEq/L'dir. Kalsiyumun %50'si fizyolojik olarak aktif olan, bağlı olmayan iyonize kalsiyumdur. Toplam plazma kalsiyumunun %10 ya da 0,9–1,0mg/dl'si bikarbonat, sitrat ve fosfata bağlıdır. Kalan %40 kalsiyum plazma proteinlerine (albumin, globulin) bağlıdır. Normal koşullarda kalsiyum diyetle alınır. Erişkin bir erkek günde 200–3000 mg, ortalama 900mg kalsiyum almaktadır. Kadınlarda ise alınan kalsiyum miktarının sınırları 100–1700 mg arasında olup, ortalama 550–700 mg/gün'dür. Diyetle alınan kalsiyumun %30-40'ı barsaklardan emilir. Oral alımın 900mg/gün olduğu durumlarda

barsaklardan emilen miktar 350 mg/gün'dür. Kalsiyum emiliminin büyük bölümü incebarsakların proksimalinden (duodenum, jejunum), az bir bölümü de ileum ve kolondan olur. Kalsiyum barsak lümeninden hücre içine pasif mekanizmalarla emilir. Kalsiyum hücre içine girdikten sonra, enerji gerektiren bir mekanizmayla, muhtemelen Ca-ATPaz pompasıyla bazolateral membrandan dışarı pompalanır. Günde 150 mg kalsiyum barsak lümenine geri salınır. Plazma kalsiyum düzeyi; hormonların, fosfat iyonlarının ve D vitamininin kontrolü altındadır. Tirokalsitonin, kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek, serum kalsiyum düzeyinin düşmesine neden olur. Fosfat iyonları, plazmada kalsiyum iyonları ile belirli bir dengede bulunmaktadır. Fosfat iyonlarında artma kalsiyum iyonlarında azalmaya; azalma ise kalsiyum iyonlarında artmaya neden olmaktadır. Vit D, barsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. PTH salınımını azaltır. Doğrudan kemik rezorpsiyonunu arttırabileceği gibi, bunu PTH aracılığıyla da yapabilir. Böbreklerden fosfat atılımını kalsiyum geri emilimini artırır (16).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 20 Mart 2009 ve 20 Mart 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde multinodüler guatr (MNG) sebebi ile total tiroidektomi planlanan 100 hasta dahil edildi. Ameliyat öncesi değerlendirmede toksik guatr, tiroid karsinomu, nüks guatr, ek paratiroid hastalığı ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Dört hasta, patolojik tanının “malign” gelmesi sebebiyle ve 2 hasta da takipten kendi istekleri ile çıktıklarından çalışma 94 hasta ile tamamlandı. (Etik kurul onam tarih ve sayısı: 17.03.2009 , 2009-5/10)

Ameliyatlar iki uzman doktor veya onların gözetiminde asistan doktorlar tarafından gerçekleştirildi. Hastalara, gerekli hazırlığı takiben genel anestezi altında Kocher'in kolye insizyonunu takiben total tiroidektomi yapıldı.

Total tiroidektomide öncelikle sağ lob, ardından sol lob eksize edildi ve sağ lob üst kutbu patolojiye gönderilirken, sütür ile işaretlendi. Tüm operasyonlar çıplak gözle yapıldı. Görülen tüm paratiroid bezleri korundu ve tiroidin eksizyonu esnasında istemeden çıkarılan ya da kanlanması bozulan paratiroid bezleri aynı taraf sternokloidomastoid kas (SCM) içine implante edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, belirlenmiş zamanlarda ölçülen PTH ve  $Ca^{+2}$  seviyeleri, gözlemlenen ve korunan paratiroid glandların sayısı kaydedildi.

İnsizyondan hemen önce (PTH1), hemitiroidektomi sonrası (PTH2), total tiroidektominin tamamlanmasından 10 dakika sonra (PTH3), postop 24.saatte (PTH4) ve postoperatif 6. ayda (PTH6.ay) olmak üzere 5 kez PTH ölçüldü. PTH değerleri “Electrochemiluminescence immunometric assay” yöntemi ile “Roche, Cobas e 411” cihazında ölçüldü ve normal PTH serum değerleri 12,00–74,00 pg/ml aralığı olarak belirtildi. Postoperatif 6. saatte ( $Ca^{+2}$  6) ve 24.saatte ( $Ca^{+2}$  24) total  $Ca^{+2}$  değerleri ölçüldü. Total kalsiyum “Abbott C 16000 spektrofotometri cihazı” ile “kalorimetrik arsenoza III” yöntemi ile ölçüldü ve normal değerler 8,0–10,4mg/dl olarak kabul edildi.  $Ca^{+2}$  ve PTH ölçümü için gereken kan örnekleri periferik venlerden alındı.  $Ca^{+2}$  için alınan kan örnekleri kuru tüpte laboratuvara ulaştırılıp 30 dakika

içinde sonuçlar elde edildi. PTH için alınan kan örneği EDTA'lı hemogram tüpünde laboratuara ulaştırılıp 3500/dk devirde 5 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serumlar -24 derecede saklandı. Örnekler her 50 hastalık grup tamamlandığında dondurucudan çıkarıldı ve kalibre edilmiş olan cihazda çalışıldı.

Ameliyat sonrası 24. saatte alınan PTH değeri dışında, operasyon sırasında alınan kan örneği sonuçlarından operasyonu yapan cerrahlara bilgi verilmedi.

Hipokalsemik hastalara intravenöz ya da oral kalsiyum ve D vitamini (vit-D<sub>3</sub>) replasmanı başlanıp günlük Ca<sup>+2</sup> ölçümü yapıldı ve normal değerlere gelen hastalar oral kalsiyum ve vit-D<sub>3</sub> replasmanı ile taburcu edildi. Hipokalsemi, semptom varlığı (perioral ve/veya el veya ayaklarda parestezi, Chvostek bulgusu, tetani, kas krampları ve yorgunluk) veya semptom olmasa da serum total kalsiyum seviyesinin 8,0 mg/dl altındaki değerleri olarak kabul edildi. Hastalara hipokalsemi ve semptomları hakkında sözlü açıklama yapıldı ve hipokalsemi belirtileri gelişmesi durumunda polikliniğimize veya en yakın sağlık kuruluşuna başvurmaları söylendi.

Tüm hastaların ameliyat sonrası 10-14. günlerde genel cerrahi poliklinik rutin kontrolleri yapıldı ve 6. ayda Ca<sup>+2</sup> (Ca 6.ay) ile PTH seviyeleri ölçüldü. Hipokalsemi gelişen ve kalsiyum replasmanı yapılan hastalar kaydedildi.

Olgular hemitiroidektomi aşamasında PTH değerinde düşme olması (Grup I) ya da olmamasına (GrupII) göre iki gruba ayrıldı. Grup I de kendi içinde, ameliyatın sonunda çalışılan PTH değeri (PTH3) >12 pg/ml olan grup (Grup Ia) ve PTH3<12 pg/ml (hipoparatiroidik) olan grup (Grup Ib) olmak üzere ikiye ayrıldı ve sonuçta üç grup elde edildi (Tablo-1).

**Tablo-1:** Olguların gruplandırılması.

Grup	
Grup Ia	PTH değeri hemitiroidektomi sonrası düşen ve PTH3>12 pg/ml olanlar
Grup Ib	PTH değeri hemitiroidektomi sonrası düşen ve PTH3<12 pg/ml olanlar.

Grup II	PTH değeri hemitiroidektomi sonrası değişmeyen ya da yükselenler
---------	--

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapıldı.  $Ca^{+2}$  ve PTH ölçümlerine ait değerler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte verilmiştir. Bu değerlerin hipokalsemi ve belirlenmiş olan üç grup arasındaki karşılaştırmaları için 'baseline' ölçümlerine göre yüzde değişimleri alınmış, yine gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon sıra toplam testi kullanılmıştır. PTH'nın 1. ile 2. ve 1. ile 3. ölçümü arasında hesaplanan ölçümler arasındaki değişimi için hipokalsemiye göre 'cut off' değeri belirlemek amacı ile ROC analizi yapılmıştır. Yine, PTH2 ve PTH3 değerlerinin hipokalsemi için 'cut off' değerlerini belirlemek için ROC analizi yapılmıştır. 'Cut off' değerlerinin ortaya çıkardığı risk artışını hesaplamak için Ki-kare testi kullanılmıştır. Görülen paratiroid bezi sayısı ile hipokalsemi arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelenmiş olup çalışmada  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Cut off= ayırd edici).

## BULGULAR

Çalışma, yaşları 18 ile 78 arasında değişen 76'sı (%80,9) kadın, 18'i (%19,1) erkek toplam 94 olgu üzerinde yapılmıştır. 94 hasta yukarıda anlatılan şekilde tek tek ayıklanarak gruplandırılıp, üç grup olarak incelenmiştir. Grupların demografik özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) ve yine olgularda çıplak gözle görülen paratiroid bezi sayısında farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) Her iki grupta da olguların çoğunluğunun kadın olduğu görülmektedir.

**Tablo-2:** Gruplar ve demografik özellikleri.

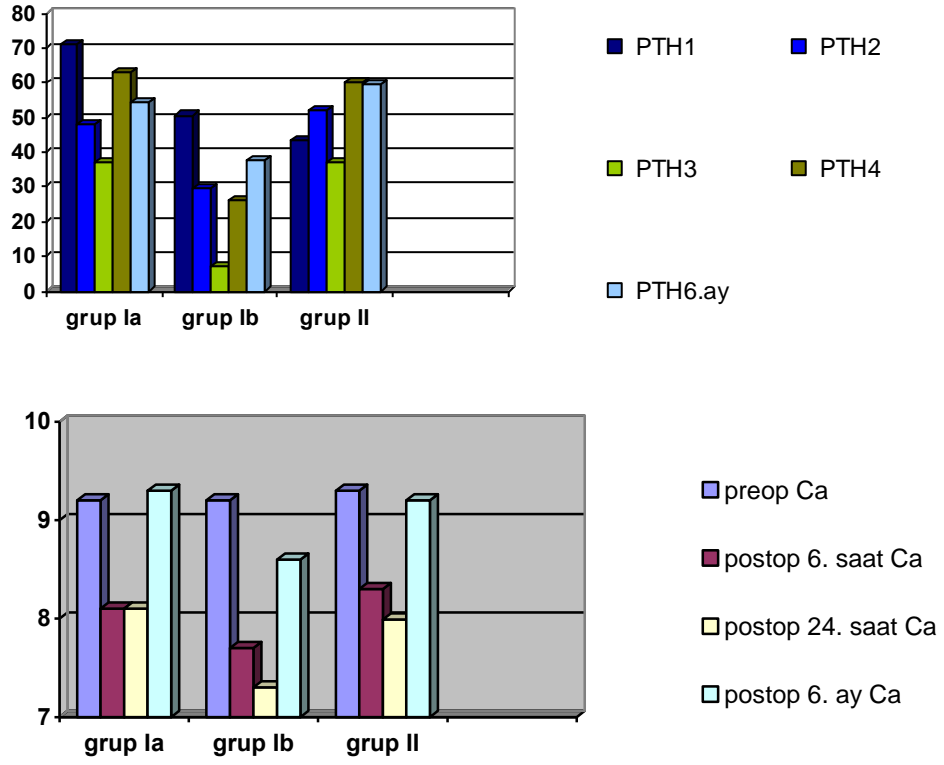
Grup	Hasta sayısı / yüzde	Yaş ( $\pm$ SD) aralık	Kadın/erkek	Paratiroid sayısı
la	52 (%55,3)	52,2 $\pm$ 1,9 18-78	44/8	3,5 $\pm$ 0,13
lb	22 (%23,4)	46,8 $\pm$ 2,5 22-69	19/3	3,7 $\pm$ 0,14
II	20 (%21,3)	43,0 $\pm$ 2,9 25-69	13/7	3,5 $\pm$ 0,19

Ameliyatın belirlenen aşamalarında çalışılmış olan PTH ve Ca<sup>+2</sup> değerlerinin gruplar içi dağılımı Tablo-3'de gösterilmiştir.

Şekil-1'de PTH ve Ca<sup>+2</sup> değerleri ortalamaları sütun grafikte gösterilmiştir. Tüm gruplarda PTH3 ortalama değerleri PTH1 ortalama değerlerinden küçüktür (Şekil-1).

**Tablo-3:** Grupların PTH ve Ca değer ortalamaları ile Standard hata değerleri

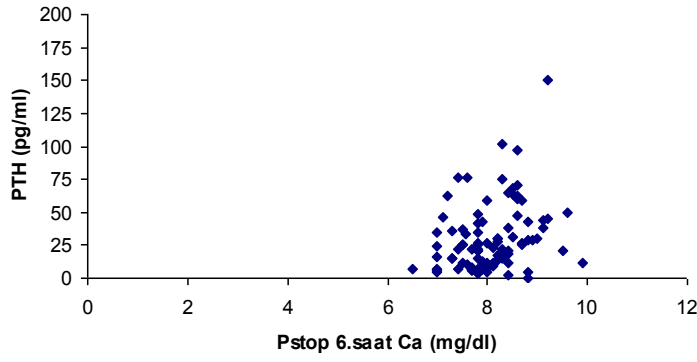
Grup	Preop Ca	(Ca6)	(Ca24)	(Ca6.ay)	(PTH1)	(PTH2)	(PTH3)	(PTH4)	PTH6.ay
la	9,2 $\pm$ 0,1	8,1 $\pm$ 0,1	8,1 $\pm$ 0,1	9,3 $\pm$ 0,1	71,3 $\pm$ 5,1	47,9 $\pm$ 3,3	37,3 $\pm$ 3,1	62,9 $\pm$ 5,7	54,6 $\pm$ 3,4
lb	9,2 $\pm$ 0,1	7,8 $\pm$ 0,1	7,4 $\pm$ 0,1	8,6 $\pm$ 0,2	50,7 $\pm$ 9,9	29,6 $\pm$ 6,5	7,1 $\pm$ 0,6	26,1 $\pm$ 6,1	37,7 $\pm$ 4,8
II	9,3 $\pm$ 0,6	8,3 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,1	9,2 $\pm$ 0,1	43,3 $\pm$ 6,2	52,1 $\pm$ 7,3	37,1 $\pm$ 7,6	60,1 $\pm$ 8,8	59,6 $\pm$ 5,1
Total	9,2 $\pm$ 0,1	8,1 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,1	9,1 $\pm$ 0,1	60,5 $\pm$ 4,1	44,7 $\pm$ 2,9	30,1 $\pm$ 2,6	53,7 $\pm$ 4,2	51,7 $\pm$ 2,5



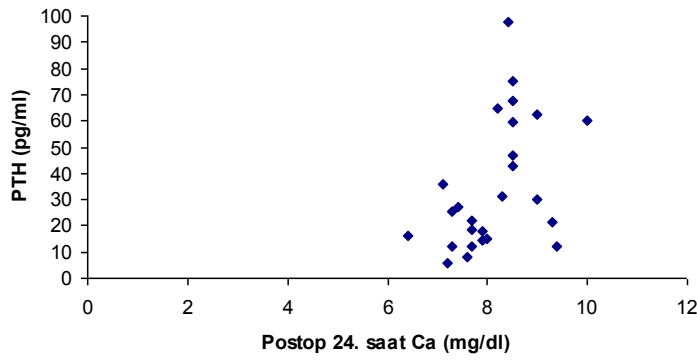
**Şekil-1:** Grupların peroperatif ve postoperatif çalışılan PTH ve Ca seviyesi değişimleri.

Çalışmamızda postoperatif 6. saat ve 12. saat  $Ca^{+2}$  değerleri ile PTH3 değerleri pozitif korelasyon göstermekteydi (Şekil-2). Tüm gruplarda sırası ile çalışılan ortalama PTH ve onunla korelasyonda olan Ca değerlerinin ilk 24 saatte az ya da çok düşüş gösterdiği ancak 6. ayda PTH ve  $Ca^{+2}$  değerlerinin yeniden yükseldiği ve operasyon öncesi değerler ile istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği görüldü ( $p = 0.075$ ) (Şekil-1).



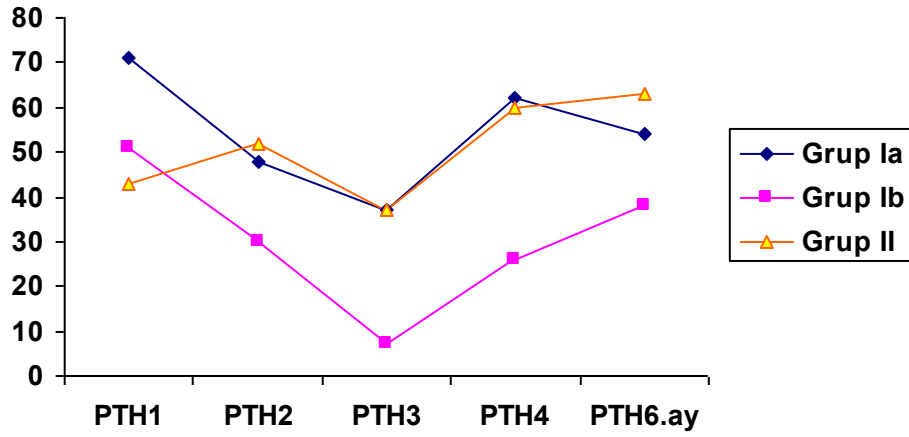


$$r = 0.309; p = 0.003$$



$$r = 0.462; p < 0.001$$

**Şekil-2:** PTH ve Ca değerleri korelasyon grafikleri.



**Şekil-3:** Gruplarda PTH ortalama değerlerinin seyri.

**Tablo-4:** Ameliyatın ilk ve ikinci aşamasındaki PTH değerlerinde % değişim ortalamaları.

Ameliyat aşamaları	Grup Ia	Grup Ib	Grup II
Ameliyatın 1. yarısı (PTH2-PTH1/ PTH1 )	-%29,7	-%40,6	+%34,4
Ameliyatın 2. yarısı (PTH3-PTH2/ PTH2 )	-%16,6	-%60,5	-%28,8
Toplam (PTH3-PTH1/ PTH1)	-%43,1	-%77,6	-%6,9

Ca<sup>+2</sup> değerleri tüm gruplarda 6. saatte (Ca<sup>+2</sup> 6.st) ve 24. saatte (Ca<sup>+2</sup> 24.st) preoperatif değerlere göre anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). 6. saatten 24. saate düşüş de anlamlıydı ( $p = 0.01$ ). Hastaların 43'ü (%45,7) postoperatif 6. saatte laboratuvar olarak hipokalsemik iken 57 (%60,6) hasta ameliyat sonrası 24. saatte laboratuvar olarak hipokalsemikti. Gruplara göre 24.saatte hipokalsemi gelişen hastaların dağılımı Tablo-5'de görülmektedir. Gruplara göre hipokalsemi görülme sıklığı Grup Ia, Grup Ib ve Grup II de sırasıyla %48.1, %95.5, ve %55,0 idi. Grup Ib'deki hipokalsemi oranı diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer gruplar arası hipokalsemi oranları arasında anlamlı fark tespit edilemedi (Tablo-6).

**Tablo-5:** Gruplar ve hipokalsemi görülme oranları.

Grup	Hipokalsemi yok (yüzde)	Hipokalsemi var (yüzde)	Total
Ia	27 (%51,9)	25 (%48,9)	52
Ib	1 (%4,5)	21 (%95,5)	22
II	9 (%45,0)	11 (%55,0)	20
Toplam	37 (%39,4)	57 (%60,6)	94

**Tablo-6:** Gruplar arası hipokalsemi için istatistiksel anlamlılık.

Karşılaştırılan gruplar	Ia-Ib	Ia-II	Ib-II
İstatistiksel anlamlılık	$p < 0,01$ *	$p = 0,599$	$p < 0,01$ *

\*  $p < 0,01$  ileri düzeyde anlamlı

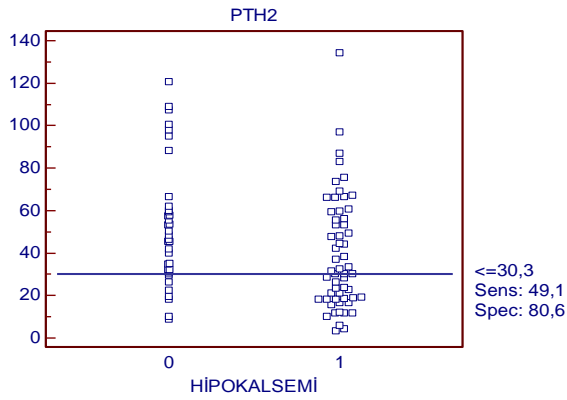
Yaptığımız istatistiksel değerlendirmede hemitiroidektominin tamamlanmasını takiben çalışılan PTH değerinin (PTH2) 30,3pg/ml ve üzerinde olmasının (Şekil-4), postoperatif normokalsemiyi işaret ettiğini gördük ( $AUC = 0,638$ ,  $p = 0,0216$ ). PTH2 değerinin 30,3 pg/ml'nin altında olması hipokalsemi riskini 3,67 kat arttırmaktaydı ( $1,13 < OR < 12,04$ ,  $p = 0,014$ ). Yine, ameliyatın başından hemitiroidektominin tamamlanmasının sonuna kadar PTH değerindeki %31 ve daha azı azalmanın (Şekil-5), normokalsemiyi işaret ettiğini gördük ( $AUC = 0,684$ ,  $p = 0,0052$ ). Ameliyatın başından hemitiroidektominin tamamlanmasının sonuna kadar %31'den daha fazla azalmanın hipokalsemi riskini 3,6 kat arttırdığını tespit ettik ( $1,20 < OR < 11,05$ ,  $p = 0,0099$ ).

Total tiroidektominin tamamlanmasından 10 dakika sonra çalışılan PTH (PTH3) 'da 27pg/ml ve üzeri değerlerin (Şekil-6) postoperatif normokalsemik hastaları tariflediğini tespit ettik ( $AUC = 0,824$ ,  $p = 0,0001$ ). Ameliyatın başından sonlandığı ana kadar PTH değerinde 70%'den fazla azalmanın hipokalsemi için ciddi risk faktörü olduğu görüldü ( $AUC = 0,780$ ,  $p = 0,0001$ ).

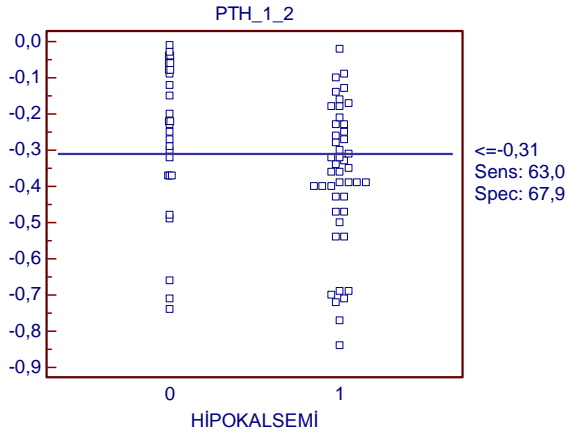
57 hastanın 4'ü (%4,3) semptomatikti (el ve ağız kenarında uyuşma, chovestek +). Semptomatik hastaların PTH ve  $Ca^{+2}$  değer ortalamaları Tablo-7'de verilmiştir. Bu hastaların 6. saat ve 24. saat  $Ca^{+2}$  ortalamaları sırası ile 7,6 ve 6,8 mg/dl idi. PTH değerlerindeki ortalama azalma, ameliyatın ilk yarısı için %40,1, ikinci yarısı için %60,3 idi ve ameliyat sonu ortalama  $PTH < 12$ pg/ml idi. iki hasta grup Ib'de, bir hasta grup Ia'de ve 1 hasta da grup II'de idi. Hipokalsemik hastalara oral Ca ve vit-D verildi. Replasman tedavisi kontrol  $Ca^{+2}$  değerlerine göre kontrollü olarak azaltılarak kesildi.

4 hastada 6. ayda hipokalsemi ve Ca replasman ihtiyacı devam etmekteydi. Tüm çalışma hastaları içinde kalıcı hipokalsemi oranı %4,3 idi. Kalıcı hipokalsemi gelişen dört hastanın PTH ve Ca değer ortalamaları

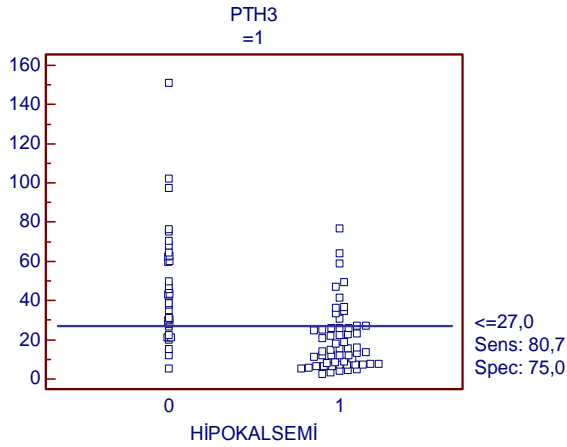
Tablo-8'de verilmiştir. Bu hastaların 6. saat ve 24. saat Ca ortalmaları sırası ile 7,9 ve 7,3 mg/dl idi. PTH değerlerindeki ortalama azalma ameliyatın ilk yarısı için %51,3 ve ikinci yarısı için %73,01 olarak hesaplandı. PTH3 değerleri ortalaması <12 pg/ml idi. Üç hasta grup Ib'de ve bir hasta grup Ia'da idi. Semptomatik ya da kalıcı hipokalsemi gelişen hastalar sayısal olarak az olduğundan asemptomatik ya da kalıcı hipokalsemisi olmayan hasta grubu ile istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.



**Şekil-4:** PTH2 için cut off değeri.



**Şekil-5:** Ameliyatın ilk aşamasındaki PTH yüzde düşme oranı ile hipokalseminin ilişkisi.



**Şekil-6:** PTH3 için cut off değerlendirilmesi.

**Tablo-7:** Semptomatik hasta grubunun PTH ve Ca oranları.

PreopCa	Ca 6	Ca 24	Ca 6.ay	PTH1	PTH2	PTH3	PTH4	PTH6.ay
8,95±0,1	7,6±0,1	6,8±0,3	8,7±0,3	42,8±13,5	25,3±5,7	10,1±2,3	34,2±22,9	27,5±6,3

**Tablo-8:** Kalıcı hipokalsemik hasta grubunun PTH ve Ca oranları.

reopCa	a 6	a 24	a 6.ay	PTH1	PTH2	PTH3	TH4	TH6.ay
,15±0,2	,9±0,1	,3±0,4	,6±0,06	6,4±16,9	2,3±13,06	,7±1,1	,0±1,1	,6±0,1

Tüm gruplarda ortalama görülen paratiroid bezi sayısı Tablo-1’de görülmektedir. 67 (%71,2) hastada 4 bez, 11 (%11,7) hastada 3 bez, 13 (%13,8) hastada 2 bez ve 3 hastada (%3,2) 1 paratiroid bezinin operasyon sırasında görünüp korunduğu raporlanmıştır. Patoloji raporları incelendiğinde, 2 hastada 1’er adet paratiroid bezinin tiroid dokusu ile birlikte eksize edildiği görüldü. Bu iki hastadan birinde operasyon sırasında 4 paratiroidin görünüp korunduğu düşünülmüştü. Her iki hastanın da grup Ib içinde olduğu ve çıkarılan paratiroid bezlerinin operasyonun ilk yarısında eksize edildiği görüldü. Hastaların hemitiroidektomi sonrası çalışılan PTH değerlerinin operasyonun başlangıcında çalışılan PTH’ya göre azalma oranları sırası ile %43,1 ve %36,6 idi. İlk hastada geçici hipokalsemi gelişirken diğer hastada hipokalsemi olmadı. Yine, bir hastada ameliyatın ilk yarısında tiroid dokusu ile birlikte eksize edildiği fark edilen 1 paratiroid bezi aynı taraf SCM içine implante edildi. Bu hasta grup la içindeydi ve PTH’ daki

azalma oranı %47,8 idi. Diğer 3 paratiroid bezi görünüp korundu. Bu hastada da postoperatif geçici hipokalsemi gözlemlendi. Çalışmamızda, paratiroid bezinin çıplak gözle görünüp korunduğunun cerrahi kanaati ile hipokalseminin önlenildiği yönünde istatistiksel anlamlı bir sonuca ulaşamadık ( $p = 0.611$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde genel cerrahi kliniklerinde tiroid bezine yönelik ameliyatlar sıklıkla uygulanmaktadır. Her ne kadar dikkatli çalışılsa da çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılabilceği gözönüne alınmalıdır. Halen daha tiroidektominin en önemli komplikasyonları rekürrent laringeal sinir hasarı sonucu ses kısıklığı ve paratiroid hasarına sekonder gelişen hipokalsemidir (1, 17-19). Sinir yaralanması dikkatli bir diseksiyon ile engellenebilecek iken postoperatif ve kalıcı hipokalsemi paratiroid bezlerin korunmasına rağmen yine de gelişebilmekte ve önceden tahmininde güçlük devam etmektedir. Tüm önlemlere rağmen kalıcı hipokalsemi görülme oranı %1-11 arası değişmektedir (19-21). Ignjatović ve ark. (22), tiroid cerrahisi yapılmış olan 2100 hastada retrospektif ve prospektif olarak incelemesinde genel komplikasyon oranını %10,7-14,3 bildirmiştir. En sık görülen komplikasyonlar ise rekürren sinir yaralanması ve postoperatif hipokalsemi olarak tespit edilmiştir.

Tiroidektomi komplikasyonlarının oranı, ameliyatı yapan cerrahın deneyimine bağlı olarak değişmektedir. Yoğun tiroid cerrahisi yapan, bölgenin anatomisi ve fonksiyonel yapısı konusunda eğitilmiş, deneyimli ellerde komplikasyon oranı %1-4 arasında değişmektedir (21, 23). Buna karşılık seyrek olarak tiroidektomi yapan cerrahların komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (24-26). Çalışmamızdaki %4,2'lik kalıcı hipokalsemi oranı literatür ile uyumluluk göstermekteydi.

Bir çok çalışmada postoperatif hipokalsemi ve uzun dönem sonuçlar için klinik risk faktörlerini belirlemek amacıyla kalsiyum ve parathormon seviyeleri ölçülmüş, paratiroid glandların vaskülariteleri gözlemlenmiştir (27-32). PTH ile hipokalsemi ilişkisi birçok çalışmada ortaya konmuş ve hipoparatiroidinin bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (33-35).

Nies C. ve Sitter H. (36), subtotal tiroidektomi yaptıkları hastaları iki gruba ayırarak, bir grubun inferior tiroid arterini bağlarken diğer grupta bağlamadılar ve sonuçta iki grup arasında hipokalsemi ve hipoparatiroidizm

arasında fark saptamadılar. Paratiroid bezlerinin sadece inferior tiroid arterden çıkan dallarla kanlanmadığı, trakeaözofagustan gelen kollaterallerle de beslendiği varsayımı postoperatif hipoparatiroidi gelişmesinde tiroid patolojisi ve ödem gibi başka faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir (37, 38). Tiroid cerrahisi sonrası klinik olarak belirgin hipokalsemi gelişmesi, çoğu vakada paratiroid fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olsa da, multifaktöryeldir (33, 39, 40). Paratiroid glandların sadece manipulasyonu bile serum PTH konsantrasyonunda azalmaya ve geçici hipokalsemiye neden olabilir (41). Paratiroid devaskülarizasyonu, yaralanması, paratiroidlerin istenmeden mobilizasyonu, dikiş veya klemp altında kalması, koterle yakılması veya hemodilüsyona bağlı olarak da hipokalsemi gelişebilir (42). Birçok araştırmacı paratiroid bezlerinin travmadan oldukça kolay etkilenen organlar olup, tiroid cerrahisi sırasında da doğrudan yada dolaylı olarak zarar görebildiğini ve tiroid cerrahisi sırasında paratiroid bezlerinin dolaşımlarının korunmasının önemine değinmişlerdir (4, 42–44). Çalışmamızda da tüm gruplar da  $Ca^{+2}$ 'nin ve özellikle PTH'nun ortalama değerlerinin operasyon sonunda düşmesi, daha sonra 6. ayda ölçülen Ca ve PTH değerlerinin, preoperatif değerler ile neredeyse aynı olması ve sadece 4 hastanın hipokalsemik kalması, paratiroid bezlerindeki hasarın, yukarıdaki önermelere paralel, operasyon travmasına sekonder geçici doku ödemi ile vasküleritenin bozulmasına bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Hipokalsemi gelişmesi temel tiroid patolojisine ve uygulanan operasyonun tipine de bağlıdır (21, 24, 45-47). Kalıcı hipoparatiroidizm bilateral subtotal rezeksiyon yapılan hastaların %0,5-2,9'unda ve total tiroidektomi yapılan hastaların %0-33'ünde görüldüğü bildirilmektedir. (45, 46, 48). Multinodüler guatr için yakın zamana kadar sıklıkla bilateral subtotal tiroid rezeksiyonu yapılmasına rağmen (49, 50) son zamanlarda multinodüler guatr için de total tiroidektomi yapılması ön plana çıkmıştır. Her ne kadar, göreceli olarak hipokalsemi total tiroidektomiden sonra daha sık görülüyor olsa da, parsiyel rezeksiyonlar sonrası nüks oranlarının %50'ye yaklaşması ve remnant dokudan kanser gelişme oranının %3–16 olması ve tecrübeli cerrahlar tarafından yapılan ameliyatlarda hipokalsemi oranlarının düşük



olması total tiroidektominin popöler olmasındaki önemli etkenlerdir (21, 23, 51–53). Kliniğimizde multinodüler guatr tanılı hastalara aynı görüş doğrultusunda total tiroidektomi ameliyatı uygulanmaktadır.

Patolojiye bağlı olarak yapılan tiroidektomiler sonrası gelişen hipokalsemi ile ilişkiyi gösteren çalışmalara bakacak olursak, hipertiroidi (özellikle Basedow-Graves) ve tiroid karsinomları için yapılan total tiroidektomilerden sonra hipokalsemi daha sık görülür (24, 39, 54, 55). Tiroid patolojilerine bağlı operasyonun yaygınlığı sonucu değişen insidans nedeniyle homojen bir grup oluşturmak için çalışmamıza sadece nontoksik benign tiroid patolojisi teşhisi konan olguları dahil ettik. Ancak benign olmasına rağmen tiroiddeki patolojik büyümenin boyutlarının ameliyatın seyrini etkileyebileceği de göz önüne alınmalıdır kanaatindeyiz.

Postoperatif hipokalsemi açısından riskli hastaları erken dönemde belirlemek, bu hastalarda erken tedaviye başlamak ve risk taşımayan hastaları da erken taburcu ederek hastanede kalış süresini azaltmak diğer bir amaçtır. Hipokalsemi, operasyon sonrası en sık ilk 24-48 saatte görülmekle birlikte ilk 4 gün içinde dikkatli olunmalıdır ve kısa hastane yatışı ile sıklığı artar (56, 57). Ancak son zamanlarda kısa hastane yatışlarının mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmadığına dair yayınlar sıktır (42, 58, 59). Serimizde tüm hastalar postoperatif 1. gün gerekli oral tedavi ve sözel bilgi ile poliklinik kontrolüne çağrılarak taburcu edildiler. Tirokoksikozis de postoperatif hipokalseminin önemli bir sebebidir çünkü tirotoksik osteodistrofinin ani düzelmesi sonucu oluşan “aç kemik sendromunu” da postoperatif hipokalsemiye sebep olabilir. “Aç kemik” teorisini Demester-Markine ve arkadaşları çalışmalarında ortaya koymuşlardır (61, 62). Bu sebeble, çalışmamıza tirotoksik hastalar da çalışma dışı tutulmuştur. Yine, posttiroidektomik geçici hipokalsemi metabolizmasında, kalsiyumun renal tubuler reabsorbsiyonunda ki azalma önemli rol oynamaktadır (63). Kalsiyum seviyelerinin ek patolojilerden etkilenmemesi için böbrek yetmezliği olan hastalar da çalışma dışında tutuldu.

Tüm tiroidektomilerden sonra serum kalsiyum değerlerinde, preoperatif değerlere göre az veya çok bir düşüş ve geçici hipokalsemi

görülmesi çok sıktır. Lemaire ve ark. (64), yaptıkları çalışmada tüm tiroidektomi tiplerinin erken dönemde PTH ve kalsiyum metabolizması üzerinde bir etkiye sahip olduğunu gösterdiler. Ancak, hipokalsemilerin çoğu asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Birçok çalışma ilk 24 saatteki  $Ca^{+2}$  ölçümlerinin sensitivite ve spesifitesinin yetersiz olduğunu söylemekle birlikte (65-67), ilk 24 saat içinde  $Ca^{+2}$  ölçümü yapmış ve erken hipokalsemi tanı ve takibini kullanan mevcut birçok yayın mevcuttur (68-70). Çalışmamızda, 6. saat ve 24. saat  $Ca^{+2}$  ortalamaları sırası ile 8,06 ve 7,88 olarak ölçüldü ve her ikisi de preoperatif  $Ca^{+2}$  ortalama değerinden anlamlı olarak düşük tespit edildiler. 6. saatte 43 hasta hipokalsemik iken 24. saatte 57 hasta hipokalsemikti. 24. saatte daha fazla hastanın hipokalsemik olması ve  $Ca^{+2}$  değeri ortalamasının daha düşük olması gibi, elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile aynı doğrultuda, posttiroidektomik  $Ca^{+2}$  değerinin zamanla tam oturduğunu gösterse de 24. saatte hipokalsemik olan hastaların %75,4'ünün 6. saatte de hipokalsemik olmasının 6. saat ölçümünün önemini gösterdiğini ve hipokalsemi tanısına erken yaklaşımdaki rolünü ortaya koyduğunu düşünüyoruz.

Glinoeer ve ark. (71), yaptıkları çalışmada korunan paratiroid gland sayısı ile erken hipokalsemi gelişimi arasında linear korelasyon olduğunu saptadılar. 1 veya 2 paratiroid glandı korunanların %20'sinde, 3 paratiroid glandı korunanların %9'unda, 4 paratiroid glandı korunanların %3'ünde şiddetli hipokalsemi geliştiğini bildirdiler. Wu ve ark. (72), total tiroidektomi yapılan 1019 hastayı incelediğinde, 3 veya 4 paratiroidi korunan hastalarda semptomatik hipokalsemi görülme oranının 1 ya da 2 paratiroid bezi korunabilen hastalardan az olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak çalışmamızda, 67 hastada dört paratiroid bezi görünüp korunurken 27 hastada 3 ya da daha az paratiroid bezi görülebildi. Görülen paratiroid sayısı ve hipokalsemi gelişme oranları arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanamadı ( $p = 0.865$ ). Operasyon sırasında çıkarılan paratiroid bezlerinin sternokleidomastoid (SCM) kası içerisine reimplantasyonunun da postoperatif hipokalsemiyi azalttığı gösterilmiştir (73-75). Yine başka bir yayında paratiroidlerin yanlışlıkla çıkarılması ancak sonrasında ototransplante edilmesinin

posttiroidemik  $Ca^{+2}$  seviyesini etkilemediği ifade edilmiştir (76). 94 vakalık serimizde reimplantasyon uyguladığımız tek hastada 24. saatte asemptomatik hipokalsemi gelişti ancak oral  $Ca^{+2}$  replasmanı ile taburcu edilen hastanın kontrol tetkiklerinde normokalsemik olduğu görüldü ve medikal tedavisi kesildi. Genel prensibimiz operasyon sırasında hasarlı bir paratiroid bezi görüldüğünde, diğer bezler normal olsa da implante edilmesidir. Yukarıda da bahse konu olduğu gibi diğer bezlerin gelecekteki akibetleri net değildir.

Warren ve ark. (77), çalışmalarında 23 hastayı inceleyip, cerrahi öncesi ve 10.dakikada PTH seviyelerini ölçtüler. Total veya tamamlayıcı tiroidektomi sonrası 15pg/ml'den daha yüksek intraoperatif PTH seviyesinin postoperatif hipokalsemi açısından düşük riski gösterdiğini ifade ettiler. Araştırmalarında postoperatif total kalsiyum seviyeleri ve postoperatif PTH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ve PTH seviyelerindeki düşüşle negatif korelasyon mevcuttur. Kevin ve ark.'nın (78) yaptığı çalışmada ise postoperatif PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında pozitif yada negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Çalışmamızda ise PTH ile total Ca seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gördük. Yapılan birçok çalışmada PTH seviyesi için çeşitli "cut off" değerleri verilerek hipokalsemi riski belirlenmiştir (69, 77, 79-83). Aradaki değer farkları, ölçüm protokol ve performans farklılıklarından kaynaklanmaktadır (83). Bizim çalışmamızda da, total tiroidektominin tamamlanmasından 10 dakika sonra alınan PTH değeri <12 pg/ml olan grup Ib'de hipokalsemi oranının %95,5 olması da hipoparatiroidinin postoperatif hipokalsemi için yüksek risk sebebi olduğunu göstermektedir.

Alia ve ark. (80) yaptıkları çalışmada preop ve postop 10. dakikada PTH değerlerini çalıştılar ve PTH'da %62,5'luk azalmanın postoperatif hipokalsemi için sensitivitesini %93.3 olarak tespit ettiler. Ancak en iyi sonuçları postrezeksiyon PTH ( $\leq 18$  pg/ml, [ $\leq 1,9$  pmol/L]) değeri ile PTH'nın düşüşünü (>%62,5) kombine ederek elde ettiler. Bu kombinasyon ile hipokalsemi için %90 sensitivite ve %97,9 spesifite oranı elde ettiler. Yine, Lo ve ark.'nın (84) 100 hastayı incelediği çalışmada, tiroidektomi sonrası normal

PTH veya %75'ten az bir düşüşün normokalsemik hastaları tanımladığını ifade edildi. Higgins ve ark. (78) ile Scurry ve ark. (81) da ameliyat başından sonuna kadar %75 ve üzeri PTH düşmesini hipokalsemi için "cut off" değeri olarak belirttiler (78, 81). Chindavijak (85), postoperatif 20. dakika PTH<15 pg/ml değerinin hipokalsemi için sensitivitesini %85, spesifitesini %80 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda PTH1'den PTH3'e %70 ve üzerinde azalmanın hipokalsemi için ciddi risk faktörü olduğunu tespit ettik ve bu şekilde PTH ardışık ölçümlerinin hipokalsemi gelişebilecek hastaları önceden tahmin etmede kullanılabileceğini gördük. Çalışmamızdaki hastalar için ameliyat sonu ölçülen PTH değeri (PTH3) değerlendirildiğinde, 27 pg/ml ve üzeri değerlerin hipokalsemi için düşük risk olduğunu tespit ettik. Bu değer diğer çalışmalarda bahsedilen cut off değerlerinden yüksek idi. Yine, total tiroidektominin hemitiroidektomi aşamasında çalışılan PTH (PTH2) değerinin 30,3 pg/ml ve üzerinde olmasının ve hemitiroidektomi aşaması tamamlandığında çalışılan PTH değerinde ameliyat öncesi PTH değerine göre %31'den az bir düşmenin hipokalsemi için düşük riski tanımladığını gördük. PTH2'nin 30,3pg/ml altında olmasının hipokalsemi riskini 3,67 kat arttırdığını ve total tiroidektominin hemitiroidektomi aşaması tamamlandığında çalışılan PTH değerinin ameliyatın başındaki değere göre %31'den fazla azalmasının hipokalsemi görülme riskini 3,6 kat arttırdığını tespit ettik. Tanımlanan değerlere göre düşük riskli olan grupta total tiroidektominin ilk tarafındaki paratiroid bezlerinin iyi korunduğunu düşündük. İki paratiroid bezinin korunması hipokalsemiden tamamen korunmak için yeterli olmayabilirse de (71, 72) hipokalsemi görülme oranının azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Total tiroidektominin hemitiroidektomi aşamasında çalışılan PTH değeri ile ilgili literatürde daha önce yapılmış bir çalışma olmadığından elde edilen veriler başka bir çalışma ile karşılaştırılmadı, ancak bulduğumuz sonuçlar itibarı ile total tiroidektominin hemitiroidektomi aşamasında çalışılan PTH değerinin operasyonun ilk aşamasındaki paratiroid bezlerinin korunup korunmadığı yönünde bir fikir verebileceğini ve gerekirse operasyonun ikinci aşamasında, cerrahın paratiroid bezleri üzerine azami dikkatini çekebileceğini düşünüyoruz.

Richards ve ark. (70) yaptıkları 30 hastalık çalışmada tiroidektomi sonrası çalışılan PTH değeri 10 pg/ml'den küçük hastaların, semptomatik hipokalsemi riskinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. An CM ve ark. (86)  $Ca^{+2} >8$  mg/dl, PTH>15pg/ml ve operasyon sonuna kadar total PTH düşüş oranının <%50 olmasının normokalsemik hastaları tariflediğini çalışmalarının sonucu olarak belirttiler, ancak postoperatif PTH değeri ve onun düşme oranının postoperatif hipokalsemi ile anlamlı korele olmasına rağmen bu kriterlerin de semptomatik hastaları tahmin etmede yetersiz olabileceğini ifade ettiler. Çalışmamızda semptomatik olan 4 hastamızın PTH3 değer ortalamaları 10,05 pg/ml idi ve 24. saat Ca ortalamaları 6,82 g/dl idi. Semptomatik hastalardan birinde kalıcı hipokalsemi gelişti. Bu hastada PTH1,2 ve 3 sırası ile 76,4, 38,1 ve 7,4 pg/ml idi. Yine, total tiroidektominin her iki yarısında da %50' den fazla PTH azalması olduğu dikkati çekmiştir. Semptomatik hasta sayımızın az olması sebebi ile istatistiki değerlendirme yapamamakla birlikte eldeki veriler değerlendirildiğinde PTH değerlerinde ani düşme olan ve postoperatif PTH değeri <10 pg/ml olan hastalarda semptomatik hipokalsemi riskinin yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Bazı hastalarda postoperatif  $Ca^{+2}$  seviyesi normal de olsa hipokalsemik semptomların görülebileceği de unutulmamalıdır. Buna sebep iyonize  $Ca^{+2}$  seviyesindeki ani azalma olabilir (34).

Pattou F ve ark. (87), ameliyat esnasında üçten az paratiroid bezi görünüp korunabilen, postoperatif PTH  $\leq 12$  pg/ml olan ve postoperatif Ca  $\leq 8$  mg/dl olan hastalarda kalıcı hipokalsemi gelişme riskinin fazla olduğunu ve bu hastalarda postoperatif dönemde yakın takibin önemli olduğunu belirttiler. Bizim çalışmamızda da kalıcı hipokalsemi gelişen 4 hastada postoperatif 24. saat Ca ortalamaları 7,3 mg/dl, PTH1 66,4 pg/ml, PTH2 32,3 pg/ml ve PTH3 8,7 pg/ml idi. Ancak bu dört hastada da tüm paratiroid bezlerinin görünüp korunduğu düşünülmüştü. Yine bu hastalarda da semptomatik hastalarda olduğu gibi ameliyatın her iki aşamasında da %50'den fazla PTH düşme oranları görüldüğü dikkati çekmiştir. Aslında, literatür araştırıldığında (34, 70, 86-88) semptomatik hastalar ve kalıcı hipokalsemik hastalar için hemen hemen aynı risk faktörlerinin tanımlandığını görmekteyiz.

## Sonuç

Total tiroidektomiden sonra en sık görülen komplikasyonlardan birisi postoperatif geçici ya da kalıcı hipokalsemidir. Bu konu ile ilgili literatürde sayısız yayın bulunmaktadır. Ancak halen daha kesin sonuçlardan ziyade doğru tahmin yüzdesi yüksek sonuçlardan bahsetmekteyiz. Bu sebeple, bu konu üzerinde daha çok ve daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir. Postoperatif hipokalsemi üzerine yapılan çalışmalarda postoperatif PTH ve PTH düşme oranı ile ilgili birçok yayın vardır ancak total tiroidektominin hemitiroidektomi aşamasında çalışılan PTH değeri ve bunun postoperatif hipokalsemi ile ilişkisi ile ilgili yayın bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda hemitiroidektomi aşamasında çalışılan PTH değerinin hipokalsemi ile ilişkisini araştırdık. Hemitiroidektomi aşamasında PTH değerinin 30,3 pg/ml'nin üzerinde olmasının ya da preop değere göre hemitiroidektomi aşamasında çalışılan PTH değerinde %31'den az düşme olmasının hipokalsemi için düşük riski gösterdiğini tespit ettik. PTH2'nin 30,3pg/ml altında olmasının hipokalsemi riskini 3,67 kat arttırdığını ve total tiroidektominin hemitiroidektomi aşaması tamamlandığında çalışılan PTH değerinin ameliyatın başındaki değere göre %31'den fazla azalmasının hipokalsemi görülme riskini 3,6 kat arttırdığını tespit ettik. Bu sonuçlar ışığında, total tiroidektominin hemitiroidektomisinin tamamlanması sonrası çalışılan PTH değerinin ameliyatın ilk aşamasındaki paratiroid bezlerinin fonksiyonu hakkında bir fikir verebileceğini ve bu sonuca göre diğer taraftaki paratiroid bezlerinin görünüp korunması için cerrahı daha fazla uyaracağını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds). Principles of Surgery. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 1999. 1661-1713.
2. Korun N. Paratiroid bezi hastalıkları. Bilgel H (editör). Genel cerrahi 1.baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2007. 369-71.
3. Acar H, Ergin K. Tiroid cerrahisi. Ankara: Yargıçoğlu Matbaası; 1985. 1-6.
4. Ojeda VS. Parathyroid infarcts after tracheostomy. N Z Med J. 1997;86:477-8.
5. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1.cilt. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 1997. 442-5.
6. Güney E. Tiroid ve paratiroid neoplazmları. Çelik Onur (editör). Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 2. baskı. İzmir: META; 2007. 827-30.
7. Mansberger AR, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin North Am 1993;72:727-46.
8. Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. J Pathol Bacteriol 1938;46:133-49.
9. Akerstrom G, Malmeus J, Berstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1984;95:14-21.
10. Usman A, Konan A, Sayek İ. Paratiroid hastalıkları. Sayek İ (editör). Temel Cerrahi. 3. baskı. İstanbul, Ankara: Güneş Kitapevi; 2004. 1631-36.
11. Guyton A.C, Hall J.E. (eds). Textbook of Medical Physiology. 9th edition. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders Comp; 1996. 992-5.
12. Maier GW, Kreis ME, Renn W, Pereira PL, Haring HU, Becker HD. Parathyroid hormone after adenectomy for primary hyperparathyroidism. A study of peptide hormone elimination kinetics in humans. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3852-6.
13. Silvermen R, Yalow RS. Heterogeneity of parathyroid hormone: Clinical and physiologic implications. J Clin Invest 1973;52:1958-71.
14. Flentje D, Schmidt-Gayk H, Fisher S et al. Intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. Br J Surg 1990;77:168-72.
15. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. Arch Pathol Lab Med 2003;127:1424-42.
16. Sayek İ. Temel Cerrahi. İstanbul, Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 82-3.
17. Hanks JB. Thyroid. In: Sabiston DC (ed). Textbook of surgery. 16th edition. Philadelphia: WB Saunders Comp; 2001. 603-28.
18. Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. ANZ J Surg 2003; 73: 761-8.
19. Barczynski M, Cichon S, Konturek A, Cichon W. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during total thyroidectomy as a

- guide for the surgeon to selective parathyroid tissue autoransplantation. *World J Surg* 2008;32:822-28.
20. Asari R, Passler C, Kaczirek K. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Arch Surg* 2008;143:132-7.
  21. De Roy van Zuidewijn DB, Songun I, Kievit J, Van de Velde CJ. Complications of thyroid surgery. *Ann Surg Oncol* 1995;2:56-60.
  22. Ignjatović M, Cuk V, Ozegovic A. Early complications in surgical treatment of thyroid diseases: analysis of 2100 patients. *Acta Chir Iugosl.* 2003;50:155-75.
  23. Ready AR, Barnes AD. Complications of thyroidectomy. *Br J Surg.*1994;81:1555-6.
  24. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:189-206.
  25. Pino Rivero V, Keitunwa Yanez T, Pardo Romero G et al. Complications of thyroid and parathyroid surgery. Retrospective study and review of the literature. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2003;30:607-14.
  26. Sanders LE, Rossi RL, Cady B. Surgical complications and their management. In: Cady B, Rossi RL (eds). *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Comp; 1991. 326.
  27. McHenry CR. "Same-day" thyroid surgery: an analysis of safety, cost savings, and outcome. *Am Surg* 1997; 63:586–9.
  28. Schwartz AE, Clark OH, Ituarte P, Lo Gerfo P. Therapeutic controversy: Thyroid surgery-the choice. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1097-105.
  29. McHenry CR, Speroff T, Wenwort D, Murphy T. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 1994;116:641-8.
  30. Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status postthyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:289-93.
  31. Kuhel WI, Carew JF. Parathyroid biopsy to facilitate the preservation of functional parathyroid tissue during thyroidectomy. *Head Neck* 1999;21:442-6.
  32. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *Laryngoscope* 2002;112:1866-70.
  33. Pattou F, Combemale F, Fabre S et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718-24.
  34. Soon PS, Magarey CJ, Campbell P, Jalaludin B. Serum intact parathyroid hormone: As a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2005;75: 977–80.
  35. Dionigi G, Bacuzzi A, Bertocchi V et al. Prospectives and surgical usefulness of perioperative parathyroid hormone assay in thyroid surgery. *Expert Rev Med Devices* 2008;5:699-704.
  36. Nies C, Sitter H. Parathyroid function following of the inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy. *Br J Surg* 1994;81:1757-9.



37. Michie W, Duncan T, Hamer-Hodgea DW et al. Mechanism of hypocalcemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Derginin adi* 1971;12:508-18.
38. Wade JHS, Goodall P, Deane L, Dauncey TM, Fourman P. The course of partial parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Br J Surg* 1965;52:497-503.
39. Sciumè C, Geraci G, Pisello F & all. Complications in thyroid surgery: symptomatic post-operative hypoparathyroidism incidence, surgical technique, and treatment. *Ann Ital Chir* 2006;77:115-22.
40. Melanie L. Richards MD, Bingener-Casey J, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg* 2003;138:632–6.
41. Giovannini C, Cristaldi M, Pirozzi R & all. Total thyroidectomy with identification of parathyroid glands. Functional implications. *Ann Ital Chir* 1999;70:393-6.
42. Marohn MR, LaCivita KA. Evaluation of total/near-total thyroidectomy in a short-stay hospitalization: safe and cost-effective. *Surgery* 1995;118:943-8.
43. Attie JN, Khafif RA. Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. Improved technic utilizing microsurgery. *Am J Surg* 1975; 130:399-404.
44. Katz AD. Parathyroid autotransplantation in patients with parathyroid disease and total thyroidectomy. *Am J Surg* 1981;142:490-3.
45. Wingert DJ, Friesen SR, Iliopoulos JI et al. Postthyroidectomy hypocalcemia. Incidence and risk factors. *Am J Surg* 1986;152:606-10.
46. Sugrue DD, Drury MI, McEvoy M, Heffernan SJ, O'Malley E. Long term follow up of hyperthyroid patients treated by subtotal thyroidectomy. *Br J Surg* 1983;70:408-11.
47. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, van Geertruyden J, De Maertelear V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992;127:854-8.
48. Haris SC. Thyroid and parathyroid surgical complications. *Am J Surg*1992;163:476-8.
49. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crummer P. Total thyroidectomy: the preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg* 1987;206:782-6.
50. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000;24:1335-41.
51. Korun N, Aşci C, Yilmazlar T et al. Total thyroidectomy or lobectomy in benign nodular disease of the thyroid: changing trends in surgery. *Int Surg* 1997;82:417-9.
52. Gaurav Agarwal, Vivek Aggarwal. Is Total Thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. *World J Surg* 2008 32:1313–24.
53. Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature. *World J Surg* 2008;32:1301-12.

54. Nelterville JL, Aly A, Ossoff RH. Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:529-52.
55. Filho J.G. MD, Kowalski L.P. MD. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2004;25:225-30
56. Lo Gerfo P, Gates R, Gazetas P. Outpatient and short-stay thyroid surgery. *Head Neck* 1991;13:97–101.
57. Schwartz AE, Friedman EW. Preservation of the parathyroid glands in total thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:327-32.
58. Materazzi G, Dionigi G, Berti P et al. One-day thyroid surgery: retrospective analysis of safety and patient satisfaction on a consecutive series of 1,571 cases over a three-year period. *Eur Surg Res* 2007;39:182-8.
59. Trottier DC, Barron P, Moonje V, Tadros S. Outpatient thyroid surgery: should patients be discharged on the day of their procedures? *Can J Surg* 2009;52:182-6.
60. Marohn MR, LaCivita KA. Evaluation of total/near-total thyroidectomy in a shortstay hospitalization: safe and cost-effective. *Surgery* 1995;118:943-8.
61. Wilkin TJ, Isles TE, Peterson CR, Crooks J, Beck J. Postthyroidectomy hypocalcemia: a feature of the operation of the thyroid disorder? *Lancet* 1977;1:621-3.
62. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, van Geertruyden J, De Maertelear V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992;127:854-8.
63. Pervical R, Hargreaves A, Kanis JA. The mechanism of hypocalcemia after thyroidectomy. *Acta Endocrinol* 1985;109:220-6.
64. 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.
65. Wong WK, Wong NACS, Farndon JR. Early postoperative plasma calcium concentration as a predictor of need of calcium supplement after parathyroidectomy. *Br J Surg* 1996;83:532-4.
66. Moore C, Lampe H, Agrawal S. Predictability of hypocalcemia using early postoperative serum calcium levels. *J Otolaryngol* 2001;30:266-70.
67. Bentrem DJ, Rademaker A, Angelos P. Evaluation of serum calcium levels in predicting hypoparathyroidism after total/near-total thyroidectomy or parathyroidectomy. *Am Surg* 2001;67:249-52.
68. Proczko-Markuszevska M, Kobiela J, Stefaniak T, Lachinski AJ, Sledzinski Z. Postoperative PTH measurement as a predictor of hypocalcaemia after thyroidectomy. *Acta Chir Belg.* 2010;110:40-4.
69. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, et al. Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. *Head Neck* 2005;27:1-7.
70. Richards ML, Casey JB, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay: An accurate predictor of

- symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg* 2003;138:632-6.
71. Glinoeer D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspects of early and late hypocalcemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:571-7.
  72. Wu GS, Ma XP, Liu YY et al. Effect of protecting parathyroid in situ in the operation of total thyroidectomy. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2010;45:120-3.
  73. Liu Q, Djuricin G, Prinz R. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998;123:2-7.
  74. Singh B, Lucente FE, Shaha AR. Substernal goiter: A clinical review. *Am J Otolaryngol* 1994;15:409-16.
  75. Torre G, Borgonova G, Amato A et al. Surgical management of substernal goiter: analysis of 237 patients. *Am Surg* 1995;61:826-31.
  76. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol* 2007; 121: 237-41.
  77. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. Perioperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery: preliminary report. *Laryngoscope* 2004;114:689-93.
  78. Higgins KM, Mandell DL, The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:63-7.
  79. Ghaheri BA, Liebler SL, Andersen PE. et al. Perioperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery. *Laryngoscope* 2006;116:518-21.
  80. Alia P, Moreno P, Rigo R et al. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Clin Pathol* 2007;127:592-7.
  81. Scurry WJ, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 2005;115:1362-6.
  82. Soon PS, Magarey CJ, Campbell P, et al. Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2005;75:977-80.
  83. Vescan A, Witterick I, Freeman J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Laryngoscope* 2005;115:2105-8.
  84. Lo CY, Luk JM, Tam SC. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Ann Surg* 2002;236:564-9.
  85. Chindavijak S. Prediction of hypocalcemia in postoperative total thyroidectomy using single measurement of intra-operative parathyroid hormone level. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1167-71.
  86. An CM, Tang PZ, Xu ZG. et al. Role of parathyroid hormone measurement in prediction for symptomatic hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2010;45:217-21.
  87. Pattou F, Combemale F, Fabre S et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998; 22, 718–724.

- 88.** Pisanu A, Cois A, Piu S, Atlana ML, Uccheddu A. Factors predicting outcome of hypocalcaemia following total thyroidectomy. *Chir Ital* 2003;55:35-40.

## TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimliğimi tüm yönleri ile geliőtirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup, yetişmemde emeği geçen tüm Genel Cerrahi A.D. öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve sağlık personeline ayrıca Uludağ Üniversitesi Proje Araőtırmaları Fonuna, tez danıőtman hocam Prof. Dr. Nusret Korun'a ve tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Türkay Kırdak ve Arő.gör. Gökhan Ocakoğlu'na sonsuz teőkükürlerimi sunarım. Bu 5 yıllık zor süreçte her zaman yanımda olup bana destek olan çok sevgili aileme ve özellikle eőtım ile henüz dünyaya meraklı gözlerle bakıp tebessüm etmekten başka elinden bir őey gelmeyen küçük oğluma teőkükür ederim.

Dr. Fatih KUL

## ÖZGEÇMİŞ

28 Eylül 1979'da Yozgat'ta doğdum. İlkokulu Samsun'da tamamlayıp, ortaokul ve lise eğitimimi Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1 Ekim 1998 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesinde öğrenimime başladım. 31 Temmuz 2004 yılında mezun oldum. 20 Haziran 2005'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalına'da uzmanlık eğitimime başladım. Evliyim ve bir çocuk sahibiyim.