TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VÜCUT KOMPOZİSYON ANALİZ VERİLERİNİN TOTAL TİROİDEKTOMİ SONRASI HİPOKALSEMİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Süleyman Utku ÇELİK

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Volkan GENÇ

Ankara
2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

VÜCUT KOMPOZİSYON ANALİZ VERİLERİNİN TOTAL TİROİDEKTOMİ SONRASI HİPOKALSEMİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Süleyman Utku ÇELİK

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Volkan GENÇ

Ankara
2017

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Süleyman Utku Çelik	**Tarih:** 10/ 10/ 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: Genel Cerrahi	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Volkan GENÇ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Vücut Kompozisyon Analiz Verilerinin Total Tiroidektomi Sonrası Hipokalsemi İle İlişkisi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Nezih ERVERDİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç.Dr. Volkan GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç.Dr. Erpulat ÖZİŞ
TOBB Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini aldığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nı daha üst seviyelere getirmeyi kendine görev edinen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm başta değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Ahmet Nezih Erverdi'ye ve onun nezdinde mesleki deneyimlerini sabır ve hoşgörü ile bizlerle paylaşan tüm hocalarıma minnetlerimi sunuyorum.

Ayrıca uzmanlık tezimi hazırlama aşamasında bana bilgi birikimi, tecrübesi ve yetenekleriyle her zaman yol gösteren ve katkıda bulunan, akademik ve insani yönleri ile örnek aldığım değerli tez danışmanım Doç. Dr. Volkan Genç'e, her daim yanımda olan ve desteklerini sonsuz hissettiğim ağabeyim Doç. Dr. Akın Fırat Kocaay'a ve naifliği, sabrı, heyecanı ve insanlığı ile cerrahiye değer katan Prof. Dr. Mehmet Gürel'e,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük yardım ve katkıları olan, beş yıllık asistanlık yaşantımı güzelleştiren, birlikte çalışmaktan zevk aldığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı uzmanları, asistanları, öğrencileri, kat/ameliyathane hemşire ve tüm personellerine,

Tez verilerinin toplanma aşamasında desteklerini sunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlarına ve verilerin analizi safhasında bana yardımcı olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Atilla Halil Elhan'a,

Son olarak da hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen, her türlü fedakârlığı ve özveriyi gösteren, varlıklarıyla bana her zaman güç veren aileme ve her zaman yanımda olan güzelliğim, sevgilim, eşim Dilara'ya…

En içten teşekkürlerimle.

Dr. Süleyman Utku Çelik

İÇİNDEKİLER

Sayfa numarası

KABUL VE ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
TABLOLAR DİZİNİ ix
RESİMLER DİZİNİ x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tarihçe 3
2.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi ve Histolojisi 5
2.3. Tiroid Bezinin Anatomisi 7
2.3.1. Tiroid Bezinin Arterleri 9
2.3.2. Tiroid Bezinin Venleri 10
2.3.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı 11
2.3.4. Paratiroid Bezleri 11
2.3.5. Laringeal Sinirler 13
2.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi 15
2.4.1. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Hormonlar 15
2.4.2. Tiroid Hormonlarının Yapısı 17
2.4.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Periferik Etkileri 18
2.4.4. Tiroid Hormonlarının Metabolizması 19
2.5. Parathormon: Yapısı, Sentezi ve Etkileri 19
2.6. Kalsiyum Metabolizması 20
2.7. Tiroid Bezine Klinik Yaklaşım: Tanısal Yöntemler 20
2.7.1. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Otoantikorlar 21
2.7.2. Radyolojik Yöntemler 22
2.7.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi 24

2.8. Tiroid Bezine Klinik Yaklaşım: Benign Tiroid Hastalıkları 25
2.8.1. Hipotiroidi 25
2.8.2. Tirotoksikoz/Hipertiroidi 26
2.8.3. Tiroidin Nodüler Hastalıkları 27
2.9. Tiroid Bezine Klinik Yaklaşım: Malign Tiroid Hastalıkları 29
2.9.1. Papiller Tiroid Kanseri 29
2.9.2. Foliküler Tiroid Kanseri 30
2.9.3. Medüller Tiroid Kanseri 31
2.9.4. Anaplastik Tiroid Kanseri 31
2.10. Tiroid Bezine Cerrahi Yaklaşım 32
2.10.1. Tiroid Cerrahisinde Hazırlık 32
2.10.2. Tiroid Cerrahisi Endikasyonları 32
2.10.3. Ameliyat Tekniği 33
2.10.4. Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları 37
2.10.5. Tiroid Cerrahisi Sonrası Hipokalsemi Gelişimi 40
2.10.6. Vücut Kompozisyon Analizi 41
3. GEREÇ VE YÖNTEM 43
3.1. Hasta Seçimi, Biyokimyasal ve Analitik Testler 43
3.2. İstatistiksel Analiz 45
4. BULGULAR 47
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇ 66
ÖZET 68
SUMMARY 70
KAYNAKLAR 72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AES : Australian Endocrine Surgeons

Anti-Tg : Anti tiroglobülin

Anti-TPO : Antitiroid peroksidaz antikor

ark. : Arkadaşları

ASA : American Society of Anesthesiologists

ATA : American Thyroid Association

ATK : Anaplastik tiroid kanseri

ATP : Adenozin trifosfat

AUS : Önemi belirsiz atipi

BİA : Biyoelektrik impedans analizi

BM : Bone mass

BMI : Body mass index

BMR : Basal metabolic rate

BT : Bilgisayarlı tomografi

Ca^{2+} : Kalsiyum

cAMP : Siklik adenozin monofosfat

cm : Santimetre

DEXA : Dual-energy X-ray absorptiometry

DIT : Diiyodotironin

dk : Dakika

dL : Desilitre

FFM : Fat free mass

FLUS : Önemi belirsiz foliküler lezyon

FM : Fat mass

FN : Foliküler neoplazi

FTK : Foliküler tiroid kanseri

g : Gram

H_2O_2 : Hidrojen peroksit

HCO_3^- : Bikarbonat

I^- : İyodür

İİAB : İnce iğne aspirasyon biyopsisi

K^+ : Potasyum

kcal : Kilokalori

kg : Kilogram

L : Litre

m : Metre

M.Ö. : Milattan önce

MEN : Multiple endokrin neoplazi

mg : Miligram

Mg^+ : Magnezyum

MIT : Monoiyodotironin

mIU : Milyon internasyonel ünite

mL : Mililitre

mm : Milimetre

MM : Muscle mass

mm^3 : Milimetre küp

MNG : Multinodüler guatr

MRG : Magnetik rezonans görüntüleme

MTK : Medüller tiroid kanseri

Na^+ : Sodyum

ng : Nanogram

P^+ : Fosfor

pg : Pikogram

pmol : Pikomol

PTH : Parathormon

PTK : Papiller tiroid kanseri

RLS : Rekürren laringeal sinir

SFN : Foliküler neoplazi şüphesi

SLS : Süperior laringeal sinir

SLS-ED : Süperior laringeal sinirin eksternal dalı

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

$_sT_3$: Serbest triiyodotironin

$_sT_4$: Serbest tetraiyodotironin (tiroksin)

T_3 : Triiyodotironin

T_4 : Tetraiyodotironin (Tiroksin)

TBW : Total body water

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TFT : Tiroid fonksiyon testleri

TRH : Tirotropin releasing (salgılatıcı) hormon

TSH : Tiroid stimülan (uyarıcı) hormon

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

µg : Mikrogram

µIU : Mikro internasyonel ünite

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa numarası

Şekil 2.1. Tiroid ve paratiroid bezinin embriyolojik gelişimi 6
Şekil 2.2. Tiroid bezinin 4-7. haftalar arasındaki embriyolojik gelişimi 6
Şekil 2.3. Tiroid bezinin histolojik yapısı 8
Şekil 2.4. Tiroid bezinin anatomik görünümü 9
Şekil 2.5. Tiroid bezi ve paratiroid bezlerinin topografik ilişkileri 9
Şekil 2.6. Tiroid bezinin damar ve sinir anatomisi 10
Şekil 2.7. Tiroid bezinin lenfatik drenajı 11
Şekil 2.8. Üst ve alt paratiroid bezlerinin normal anatomik varyasyonları 13
Şekil 2.9. Süperior ve inferior laringeal sinirlerin anatomik varyasyonları 14
Şekil 2.10. Tiroid hormon sentezinin düzenlenmesi 16
Şekil 2.11. TSH düzeyine göre ayırıcı tanı algoritması 21
Şekil 2.12. Normal tiroid bezi (A) ve tiroid kanserinin (B) USG görünümü 23
Şekil 2.13. Tiroid nodüllerine Bethesda sınıflama sistemi'ne göre yaklaşım 29
Şekil 2.14. Tiroid kanserlerinin sınıflandırılması 30
Şekil 2.15. Tiroidektomi öncesi hasta pozisyonu 34
Şekil 2.16. Kocher kesisi (A) ve subplatismal flepin kaldırılması (B) 34
Şekil 2.17. Orta tiroid ven (A) ile üst kutup damarlarının (B) diseksiyonu 35
Şekil 2.18. Biyoelektrik impedans analizi çalışma prensibi 42

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa numarası

Tablo 2.1. Üst ve alt paratiroid bezlerinin ektopik yerleşim odakları 12
Tablo 2.2. Bethesda sınıflama sistemi 25
Tablo 2.3. Tiroid nodüllerinin USG karakterlerine göre değerlendirilmesi 28
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri 47
Tablo 4.2. Hastaların preoperatif dönemdeki biyokimyasal parametreleri 48
Tablo 4.3. Hastaların intraoperatif ve postoperatif özellikleri 48
Tablo 4.4. Vücut kompozisyon analiziyle semptomatik hipokalsemi ilişkisi 49
Tablo 4.5. Vücut kompozisyon analiziyle biyokimyasal hipokalsemi ilişkisi 50
Tablo 4.6. Değişkenlerin semptomatik hipokalsemi görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında karşılaştırılması 52
Tablo 4.7. Laboratuvar parametrelerinin semptomatik hipokalsemi görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında karşılaştırılması 53
Tablo 4.8. Değişkenlerin biyokimyasal hipokalsemi görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında karşılaştırılması 54
Tablo 4.9. Laboratuvar parametrelerinin biyokimyasal hipokalsemi görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında karşılaştırılması 55
Tablo 4.10. Vücut kompozisyon analiz verileri ile preoperatif kalsiyum, parathormon ve vitamin D düzeylerinin korelasyonu 56

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa numarası

Resim 3.1. TANİTA® BC 420 S cihazı ve elde edilen veri çıktısı 44

1. GİRİŞ

Günümüzde tiroid bezi kaynaklı hastalıklar, sık karşılaştığımız endokrinolojik sorunların başında gelmektedir. Tiroid cerrahisi ise fonksiyonel, tümöral, enflamatuar veya kozmetik sebepler ile günlük pratiğimizde sıklıkla uygulanan ameliyatlardandır (1-3). Son yüzyılda hem cerrahi tekniğin ilerlemesi, hem de tiroid anatomi, embriyoloji ve fizyolojisinin açıklığa kavuşturulması ile tiroid cerrahisinde görülen morbidite ve mortalite oranları anlamlı ölçüde azalmış ve tiroidektomi düşük komplikasyon oranları ile güvenle uygulanan bir cerrahi prosedür halini almıştır (4, 5).

Tüm ilerleme ve alınan önlemlere rağmen kanama, laringeal sinir yaralanması ve hipokalsemi gibi komplikasyonlar, tiroid cerrahisi sonrası, azımsanmayacak ölçüde karşımıza çıkmaktadır. Bugün için hipokalsemi, cerrahın tecrübesi, hastanın risk faktörleri ve hastalığın özelliklerine bağlı olarak % 0,3-49 hastada geçici, % 0-13 hastada ise kalıcı olabilmektedir (3, 5-7). Bu nedenle cerrahlar, yakın dönemde görülen kanama ve sinir hasarı gibi komplikasyonların gelişmediğinden emin olsalar bile; hipokalsemi gibi daha geç dönemde ortaya çıkan bir komplikasyon ile karşı karşıya kalabilmektedir. Bu durum onları, ya kalsiyum düzeylerine bakmaksızın profilaktik kalsiyum ve/veya vitamin D içeren preparatla hastaları taburcu etmeye itmekte ya da daha güvenli bir taburculuk açısından hastaları 48-72 saat süreyle hospitalize etmeye yönlendirmektedir. Sonuç olarak uzayan yatış süreleri hem hastane maliyetlerini arttırmakta hem de hastaların günlük aktivitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (6, 8, 9).

Özellikle son dönemde, tiroidektomi uygulanacak hastalarda yapılan perioperatif değerlendirmeler ile hastaların hem erken ve hızlı, hem de güvenli bir şekilde taburcu olmasını öngörebilecek birçok faktör veya parametre üzerinde çalışılmaktadır (3, 5-7, 10-16). Bunlardan özellikle kadın cinsiyet, ileri yaş, Graves hastalığı veya malign hastalık, tiroidin retrosternal yerleşimli oluşu, büyük guatr ve paratiroid bezi ototransplantasyonu gibi faktörlerin tiroidektomi sonrası gelişen hipokalsemi için zemin oluşturduğu düşünülmektedir (3, 5-7, 9, 11, 12, 16-18).

Benzer şekilde perioperatif dönemde elde edilen birçok laboratuvar parametresi de postoperatif hipokalsemiyi öngörmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

Araştırmacılar bu parametreleri baz alarak postoperatif hipokalsemi gelişebilecek veya gelişmeyecek hastaları öngörmekte ve uygun hastaları güvenli bir şekilde, optimal hastane yatış süresiyle, gereklilik halinde medikal tedavi planıyla ve minimal hastane maliyetiyle taburcu etmeyi hedeflemektedir. Postoperatif erken dönemde ölçülen intakt parathormon (PTH), preoperatif dönemde ölçülen vitamin D düzeyi ve postoperatif erken dönemdeki kalsiyum düşüş trendi gibi faktörlerin hipokalsemiyi öngörmede değerli birer parametre olduğu savunulmaktadır (10, 12, 14, 17, 19-22).

Literatüre baktığımızda, vücut kompozisyon parametreleri ile tiroidektomi sonrası görülen hipokalsemi arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma mevcut değildir. Sadece birkaç çalışmada vücut kitle indeksinin tiroidektomi sonrası kalsiyum düşüklüğüne etki eden bir faktör olup olmadığı değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bilindiği üzere, obezite multifaktöriyel bir kavramdır ve hormon, sitokin veya moleküler yapı düzeyinde tüm vücut metabolizması üzerine çeşitli etkileri mevcuttur. Obez insanlarda kardiyak, vasküler, metabolik ve malign hastalıkların sıklıkla görülmesi veya PTH ve kalsiyum düzeylerinin normal insanlara göre daha yüksek; vitamin D düzeyinin ise daha düşük ölçülmesi bu duruma verilebilecek örneklerdendir (23-25).

Biz prospektif olarak dizayn ettiğimiz mevcut çalışmayla, daha önce literatür taramalarında karşılaşmadığımız, biyoelektrik impedans analizi ile elde edilen vücut kompozisyon parametreleri ile total tiroidektomi sonrası görülen hipokalsemi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Buna ek olarak, tiroidektomi sonrası görülen geçici hipokalsemi için olası risk faktörlerini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tarihsel yazılar, tiroid bezi ile ilgili hastalıkların 3500 yıldan fazla bir süredir bilindiğini göstermekle birlikte; Latince'de boğaz anlamındaki "guttur" sözcüğünden türetilen guatr hastalığı, tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce, **M.Ö. 2700**'den bu yana Çinlilere ait gözlemler sayesinde bilinmektedir (26, 27). Antik çağlara ait tarihi belgelerde ise Romalılar, guatr tedavisinde doğal iyot kaynaklarını kullandıklarını ve boyundaki bu tür kitlelerin cerrahi tedavisinin tehlikeli olacağını raporlamıştır (26, 28).

Tiroid bezine ait hastalıkların nispeten sık görülmesine rağmen beze ait ilk detaylı anatomik tanımlamalar ve çizimler 16. yüzyılda **Leonardo da Vinci** ve **Andreas Versalius** tarafından yapılmış ve tiroid bezi, boyunda boşlukları dolduran bez olarak tanımlanarak larinksin iki yanında iki ayrı lob şeklinde gösterilmiştir (27, 29). "Tiroid bezi" terimi (thyreos: Yunan kalkanı) ise ilk kez **Bartholomeus Eustachius** tarafından kullanılmasına rağmen yazılı kayıtlarda ilk kez **Thomas Warton**'un "Adenographia" (1656) isimli eserinde yer almıştır (26, 29).

Bezin fonksiyonu ise uzun süre ortaya konulamamış; larinksi kayganlaştırması, beynin şişmesinin önlenmesi için kan deposu görevi görmesi ve hatta kadınları güzel gösteren bir yapı olduğu varsayımları bile ileri sürülmüştür (26, 29). Tiroid bezinin fizyolojisi net olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, masif olarak büyümüş tiroid bezinin oluşturduğu ölümcül bası semptomlarını önlemek için tiroidektomi ameliyatı yüzyıllar boyunca yapılmıştır (26, 27).

İnsanda ilk başarılı tiroidektomi ameliyatı Endülüs'te yaşamış Arap bir cerrah olan **Ebu'l Kasım Halef ibn Abbas ez-Zehravi (**Avrupalılar tarafından isimlendirilen şekliyle **Abulcasis)** (936-1013) tarafından yapılmış ve "Kitab al-Tasrif" isimli eseri ile belgelenmiştir (28, 30, 31). Bu tarihlerden on dokuzuncu yüzyılın ortalarına kadar tiroid cerrahisi % 40 gibi yüksek bir mortalite oranıyla veya çoğunlukla kanama, enfeksiyon ve çevre yapılarda hasarlanma gibi komplikasyonlarla sonuçlanacak şekilde yapılagelmiştir (1, 30).

19. yüzyılın ortalarında Avrupa'da gözü pek girişimler, Amerika'da kaba saba kasaplık, İngiltere'de anlamsız bir işlem olarak tanımlanan ve hatta Fransız Tıp Akademisi tarafından 1850 yılında ülke genelinde yasaklanan tiroid ameliyatları, genel anestezi, antisepsi, asepsi ve hemostaz gibi cerrahinin yapı taşını oluşturan gelişmelerin ortaya çıkması, teknik ilerlemeler ve öncü cerrahların vizyoner yaklaşımları ile 20. yüzyılın ortalarında en etkili ve güvenilir cerrahi prosedürlerden biri haline gelmiş; bu yıllardan itibaren tiroid cerrahisindeki mortalite ve morbidite anlamlı ölçüde düşüş göstermeye başlamıştır (26, 27).

Modern tiroid cerrahisi **Christian Albert Theodor Billroth** (1829-1894) ile başlamış; "tiroid cerrahisinin babası" olarak nitelendirilen **Emil Theodor Kocher** (1841-1917) ile güvenli ve efektif bir hal almıştır. Kocher, dönemindeki yüksek mortalite oranlarına rağmen, 1898 yılında 560 vakalık tiroidektomi serisinde % 0,2 mortalite oranı bildirerek bu konudaki başarı ve yeteneğini o günün şartlarında kanıtlamış; 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi üzerine yaptığı çalışmalardan dolayı Nobel Fizyoloji/Tıp Ödülü ile ödüllendirilmiştir (1, 26-29, 31, 32). "Kocher'in kolye insizyonu" da dâhil olmak üzere tiroid cerrahisi için birçok boyun kesisi tarifleyen Kocher, aynı zamanda total tiroidektomilerden sonra miksödem geliştiğini saptamış ve bu tabloyu "cachexia strumipriva" olarak adlandırmıştır (31).

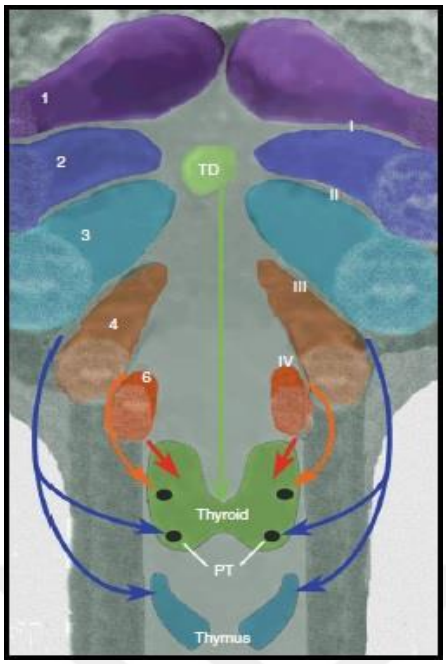
Amerika'da tiroid cerrahisi alanındaki gelişmeler, Avrupa'dan dönen ve iki ünlü tiroid cerrahı olan Billroth ve Kocher'i gözlemleme fırsatı bulan **William Stewart Halsted** (1852-1922) ile başlamıştır (31). Halsted, ameliyat sonrası ortaya çıkan problemlerin cerrahi teknik ile ilgili olduğunu öne sürmüş ve kanamaları önlemek için geliştirilen hemostatik pensleri daha mükemmel hale getirerek komplikasyonların azalması konusunda büyük mesafeler kat etmiştir (26, 29, 31). **Charles Mayo** (1863-1939), ekzoftalmusu olan Graves hastalarını % 1'in altında operasyon mortalitesi ile ameliyat etmesi; **Frank Lahey** (1880-1953), inferior tiroid arterin lateral ligasyonu ile rekürren sinir hasarını azaltması; **Thomas Frederick Dunhill** (1876-1957) ise total tiroidektomi sonrasında görülen tiroid krizinin önüne geçmek için bir tarafa total tiroidektomi, diğer tarafa ise subtotal tiroidektomi yaparak "Dunhill prosedürü"nü tanımlaması ile tiroid cerrahisi alanında Amerika'nın önde gelen cerrahları arasında yerlerini almışlardır (31).

Tiroid bezi patolojilerine yönelik cerrahi girişimler, döneminin ünlü ve vizyoner cerrahları tarafından tüm dünyada yaygın ve artarak ilerleyen başarı ile yapılmaya devam ederken; bir yandan da tanı ve medikal tedaviye yönelik girişimlerde artış gözlenmekteydi (26). 1940'lı yılların başında antitiroid ilaçlar ile radyoaktif iyot tedavisinin gündeme gelmesi ve 1965 yılında propranolol gibi beta blokerlerin devreye girmesi hipertiroidi tedavisini değiştirerek tirotoksikozlu hastaların perioperatif yönetimini kolaylaştırdı; bu durum cerrahi sonuçlara da olumlu olarak yansıdı (29, 33). 1950'li yılların hemen başında tiroid sintigrafisi ile tiroid görüntülenebilir hale gelirken; 1952 yılında **Nils Söderström** tarafından ortaya atılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile tanısal yaklaşım, ancak 1970'li yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlandı (26, 29, 30). 1980'li yıllarda ise tanısal incelemede sintigrafi yerini kademeli olarak ultrasonografiye bıraktı (26). Yine bu yıllarda genetik mutasyonların tiroid tümörlerine yol açtığı konusunda önemli ipuçları elde edildi (33).

Günümüzde histopatolojik ve biyokimyasal incelemelerin de katkısıyla tiroid patolojilerine yönelik olarak uygulanan cerrahi yöntemlerde büyük aşama sağlandı. Her türlü girişime ilişkin komplikasyonların riski azaldı. Ameliyat sonrası kanamalar en alt düzeye inerken, enfeksiyon neredeyse ortadan kalktı. Anatomik yapıların özenle korunması ve bununla ilintili olarak rekürren laringeal sinirin her girişimde gözlenmesi veya sinir monitörleri yardımı ile kollanması sonucunda sinir hasarı oranları % 1'in altına indi. Benzer şekilde, paratiroid bezine gösterilen özen ve gerektiğinde paratiroid ototransplantasyonunun sıklıkla uygulanması kalıcı hipoparatiroidi oranını % 1'den daha aşağıya çekti. Günümüzde tiroid ameliyatlarına ilişkin ölüm oranı neredeyse sıfıra yaklaştı.

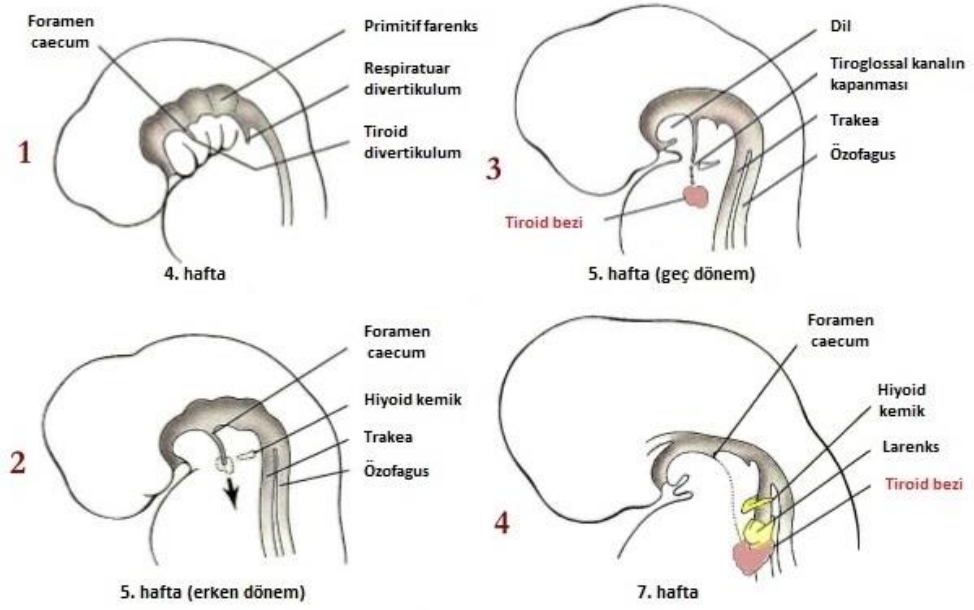
2.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi ve Histolojisi

Tiroid bezi endokrin bezler içerisinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde birinci ve ikinci faringeal poşun medial yüzündeki endodermal epitel hücrelerinin kaudal yöne doğru proliferasyonu ile bir divertikül şeklinde oluşmaya başlar. Primitif mide-bağırsak sisteminin bir uzantısı olan dil kökünden (foramen caecum) köken alan hücreler, embriyolojik gelişimin 4. haftasında tiroglossal kanal



Şekil 2.1. Tiroid ve paratiroid bezinin embriyolojik gelişimi. Şekilde beşinci arkın yer almadığı brankial arklar, (1-6) olarak numaralandırılmıştır. Lateralde ise farengeal poşlar, (I-IV) olarak numaralandırılmıştır. Ayrıca şekilde tiroglossal divertikül (TD) ve tiroid bezinin farenksin anterior duvarındaki migrasyonu sırasında yer değiştirdiği hat yeşil ok ile gösterilmiştir. Üçüncü farengeal poştan köken alan ve bir süre beraber ilerleyen alt paratiroid bezleri (PT) ve timus mavi ok ile gösterilirken; dördüncü farengeal poştan köken alan üst paratiroid bezleri ise turuncu ok ile gösterilmiştir. Kırmızı ok ile daha sonra kalsitonin salgılayacak olan ve tiroidin parafoliküler hücrelerinin oluşumunda rol oynayan ultimobrakial cismin tiroid içerisine migrasyonu gösterilmiştir.

boyunca farenks önüne inerken; dördüncü poştaki ultimobrakial cisimden köken alan parafoliküler hücreler de bu göçe katılarak tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur. Bez, boyundaki inişi sırasında önce hiyoid kemiğin, ardından da laringeal kıkırdakların önünden geçer. Tiroid bezi, aşağıya doğru inerken median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklinde matür formunu alır ve yedinci haftada inişini tamamlayarak trakeanın önündeki son yerine ulaşmış olur. Tiroid hücrelerinin bu göçü nedeni ile tiroglossal kalıntılar oluşabilir (Şekil 2.1).



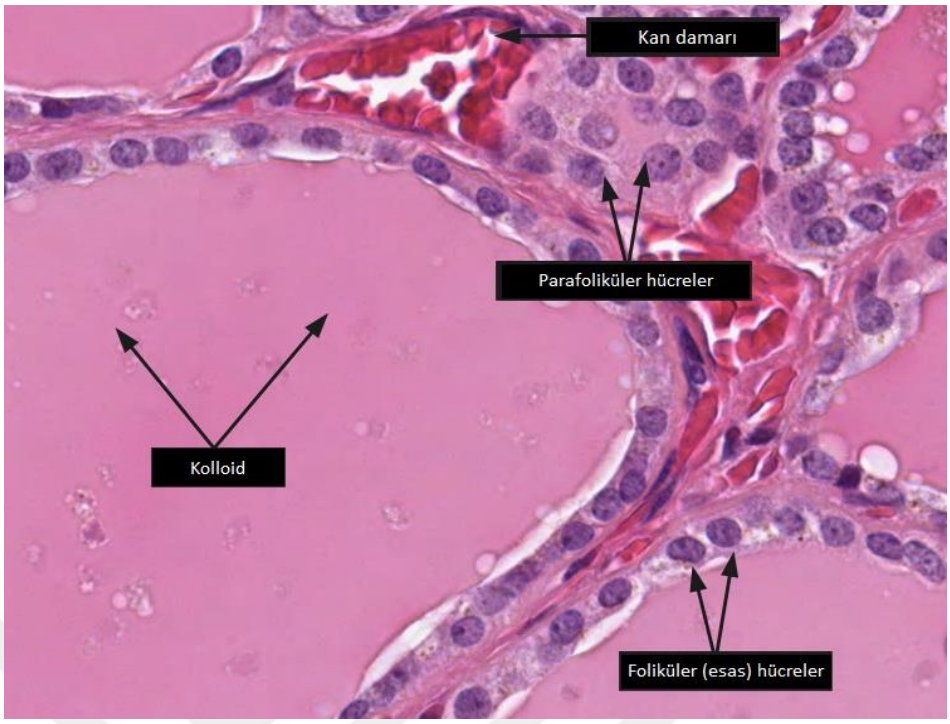
Şekil 2.2. Tiroid bezinin 4-7. haftalar arasındaki embriyolojik gelişimi.

6. haftadan itibaren; üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. 7. haftada bu iki yapı birbirinden ayrılır ve paratiroid bezleri tiroidin alt bölgesi civarına yerleşirken, timus alt boyun ve mediastene iner. Dördüncü faringeal poşun dorsal kısmından köken alan üst paratiroidler ise 7. haftada farenks ile bağlarını ayırır ve tiroide yapışarak posteriorda kalacak şekilde olası lokalizasyonuna gelir (Şekil 2.2). Gebeliğin 10. haftasının sonunda tiroid bezinde foliküller oluşur; 12. haftanın sonunda ise tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. 13. haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. 18. haftadan itibaren ise TSH ve tiroksin (T_4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroiddeki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık 30-35. haftalardan itibaren hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseni fonksiyonel olarak olgun hale gelir ve tiroid hormonları doğumdan sonraki birkaç hafta içerisinde erişkindeki normal düzeylerine ulaşır (1, 2, 34, 35).

Tiroid bezi histolojik olarak bağ dokusundan oluşan ince fibröz bir kapsül ile çevrelenmiş olup bu kapsül tiroid bezinin parankimine sıkıca bağlanmıştır ve parankimi lobüllere ayıran fibröz septumlar ile devamlılık göstermektedir. Tiroid folikülleri bezin fonksiyonel ve yapısal üniteleridir ve bu yapılar kolloid ile dolu bir kavite ve bunu çevreleyen tek sıralı kübik epitel tabakasından oluşmaktadır. Folikül içerisinde yer alan kolloid dokusu bünyesinde, tiroid hormonlarının öncüsü olan gliokoprotein yapıdaki tiroglobulin barındırmaktadır. Foliküllerin boyutu distansiyona bağlı olarak değişmekle birlikte etraflarında zengin bir kapiller, lenfatik ve sinir ağı bulunmaktadır. Kolloidin etrafındaki epitel hücreleri **foliküler (esas) hücreler** ve **parafoliküler (C) hücreler** olmak üzere iki tiptir (Şekil 2.3). Foliküler hücreler iyodotiroglobulin sentezlerken, tek tek veya gruplar halinde foliküler hücreler arasında veya bağ dokusunda dağılım gösteren parafoliküler hücreler ise kalsitonin hormonu üretir (2, 36).

2.3. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi, trakeanın önünde, 5. servikal ile 1. torakal vertebralar arasında yerleşmiş, kırmızı-kahverengi renkte ve damardan zengin bir endokrin organdır. Ağırlığı, şahıslar arasında değişmekle birlikte, yaklaşık 25-30 g kadardır. Kadınlarda



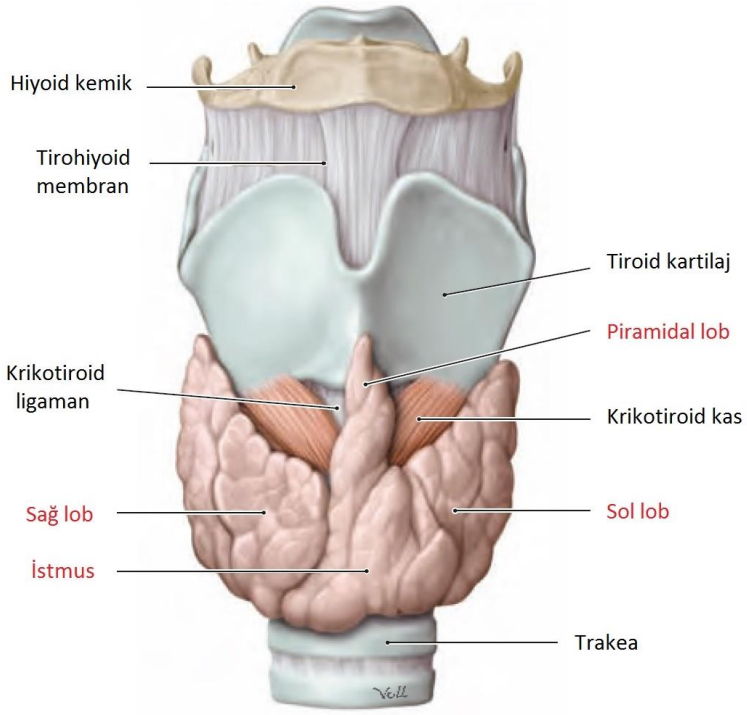
Şekil 2.3. Tiroid bezinin histolojik yapısı.

ve gebelerde biraz daha büyük ve ağırdır. Tiroid bezi, sağ ve sol lob olmak üzere iki lob ve bunları birbirine bağlayan istmustan oluşur. Olguların % 40-50 kadarında istmusun sol loba yakın tarafından yukarıya, hiyoid kemiğe doğru uzanan ve üçüncü bir lob olarak kabul edilen **piramidal lob** bulunabilir (Şekil 2.4) (37).

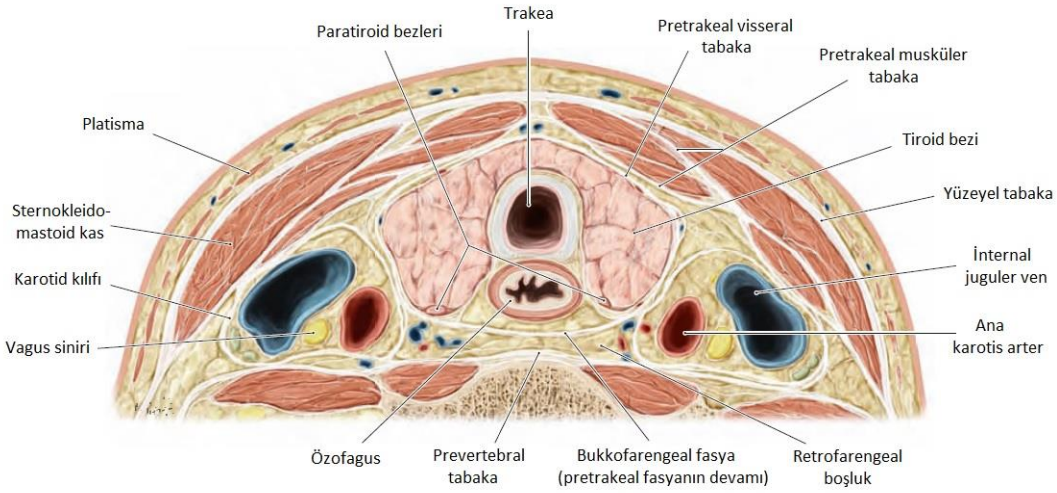
Her bir tiroid lobu trakea lateralinde yer alır ve süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda ise strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Bez, arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (Şekil 2.5). Tiroid, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır; ancak derin servikal fasyanın tiroid bezi arkasında kalınlaşması ile oluşan **Berry ligamanı** (posterior süspansuar ligaman) vasıtasıyla krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Ayrıca bu ligamanın rekürren laringeal sinire komşuluğu nedeniyle cerrahi anatomi açısından ayrı bir önemi vardır. Derin servikal fasyanın altında ise tiroid bezinin gerçek kapsülü bulunur. Bu kapsül beze yapışıktır ve onu lob ve lobüllere ayırır. Lobüller ise tiroid bezinin yapısal ünitelerini oluşturan foliküllerden oluşur (1, 33, 37, 38).

Zuckerkandl tüberkülü, tiroid bezinin lateral lobunun posterior uzantısı olup Berry ligamanına komşudur. Tahmin edilenin aksine olgularının % 63-80 gibi büyük

bir çoğunluğunda görülür. Cerrahideki önemi, rekürren laringeal sinirin (RLS) Zuckerkandl tüberkülünün posteromedialinde seyretmesidir (39).



Şekil 2.4. Tiroid bezinin anatomik görünümü.



Şekil 2.5. Tiroid bezi ve paratiroid bezlerinin topografik ilişkileri.

2.3.1. Tiroid Bezinin Arterleri

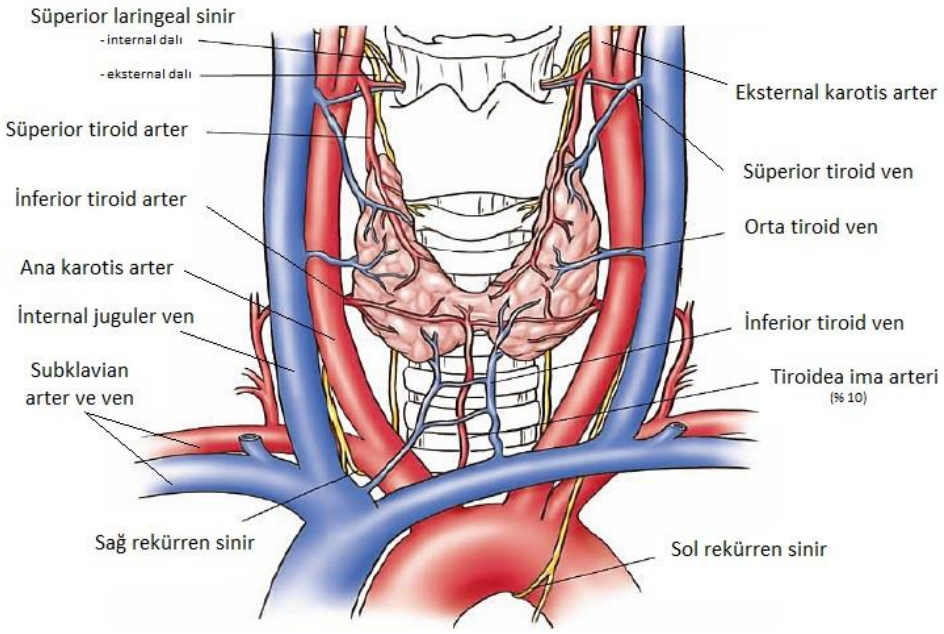
Tiroid bezinin kanlanması primer olarak her iki tarafta süperior ve inferior tiroid arterleri tarafından sağlanır. Beze göre kalın olan arterler tiroidin gerçek kapsülü

ile pretrakeal fasya arasında bulunurlar ve kendi aralarında bol miktarda anastomoz yaparlar. Vakaların ancak % 10 kadarında görülen **tiroidea ima arteri** de üçüncü bir arter sistemi olarak istmusun inferiorundan girerek bezin kan akımına katkıda bulunur.

Süperior tiroid arter, eksternal karotis arterin ilk dalı olup karotis bifurkasyonu hizasında tiroid üst polünde ön ve arka dallara ayrılarak beze girer. **İnferior tiroid arter**, subklavian arterin tiroservikal dalından köken alarak beze arka kısım ve alt pollerden girer. Tiroidea ima arteri ise arkus aortadan veya innominat arterden köken alır ve trakeanın önünden yukarı çıkarak bezi besler (Şekil 2.6). Bu noktada klinik olarak bilinmesi gereken en önemli durum, inferior tiroid arter ile RLS'nin, non-rekürren laringeal sinirin bulunduğu durumlar haricinde, tiroid bezinin posterolateralinde hemen her zaman çaprazlaşma yaptığıdır (1, 34, 37, 38).

2.3.2. Tiroid Bezinin Venleri

Tiroid kapsülünün altında zengin bir venöz ağ mevcuttur. Tiroid bezinin venöz dönüşü her iki yanda, üstte süperior tiroid venleri ve bez lateralinde orta tiroid venleri aracılığıyla internal juguler venlere olurken; inferior tiroid venleri ise lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene olur (Şekil 2.6) (37).

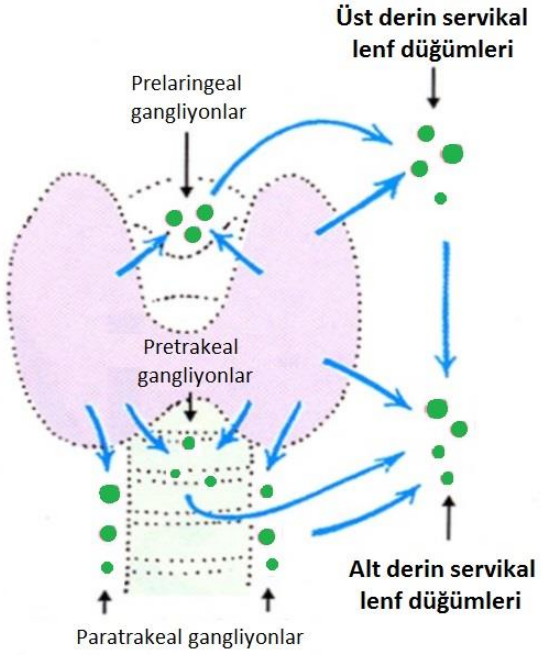


Şekil 2.6. Tiroid bezinin damar ve sinir anatomisi.

2.3.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı

Tiroid bezinin lenfatik drenajı oldukça fazladır ve genel olarak paratrakeal, pretrakeal ve prelaringeal (Delphian) lenf gangliyonlarına olur.

Tiroidin üst kutup lenfatik dolaşımı, prelaringeal lenf düğümlerine doğrudur. Bu dolaşım, aynı zamanda direkt olarak üst derin servikal lenf düğümlerine de olabilir. Bu nedenle; üst kutupta yerleşmiş papiller kanserlerin 2/3'ü lateral boyun lenf düğümlerine metastaz yapabilir. İstmus ile üst anteromedial tiroidin lenfatiği, prelaringeal lenf düğümlerine; istmus ile alt anteromedial tiroidin lenfatiği ise pretrakeal lenf düğümlerine drene olur. Posterolateral tiroidin lenfatik drenajı paratrakeal (rekürren laringeal zincir) lenf düğümlerine veya direkt alt derin servikal lenf düğümlerine doğrudur (Şekil 2.7) (1, 2).



Şekil 2.7. Tiroid bezinin lenfatik drenajı.

2.3.4. Paratiroid Bezleri

Paratiroid bezleri sarı-kahverengi karamel rengindedir. Bu renkleri ile genellikle daha sarı olan yağ dokusundan ve grimsi olan lenf nodlarından ayrılabilirler. Büyüklükleri kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle 6 mm uzunluğunda, 3-4 mm genişliğinde, 1-2 mm kalınlığında ve 35-40 mg ağırlığındadırlar (37). Ancak paratiroidlerin ağırlığı ile vücut ağırlığı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır (40).

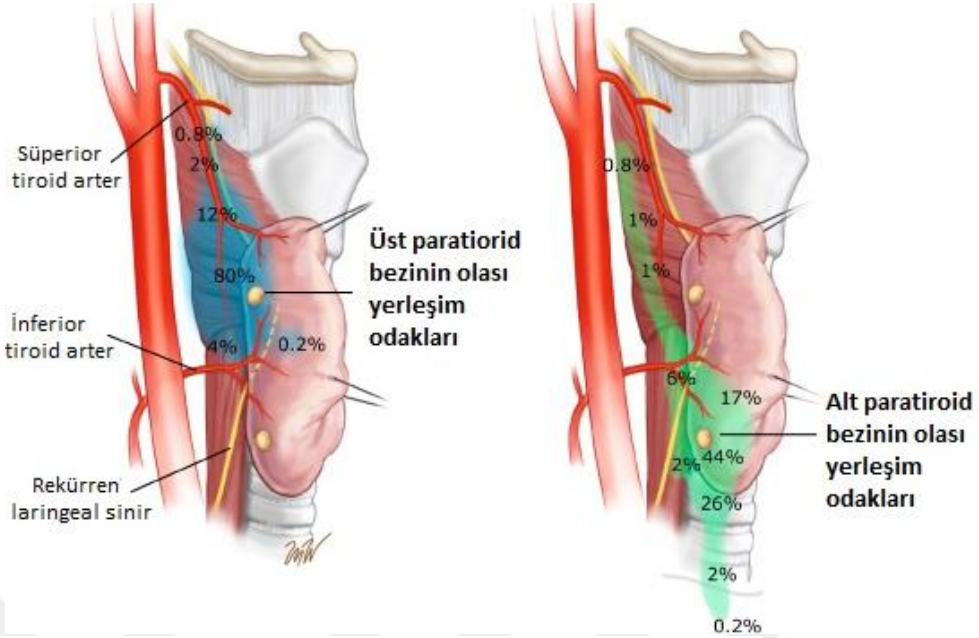
İnsanların çoğunda 4 adet paratiroid bezi bulunmasına rağmen daha çok veya daha az sayı da görülebilmektedir. Lappas ve ark. tarafından yapılan geniş bir otopsi serisinde üç bez olma olasılığı % 2; beş bez olma olasılığı % 5 oranında bildirilmiştir (41).

Tiroid loblarının posterolateral yüzlerinde ve tiroid kapsülünün dışında bulunan bezlerin alt ve üstte olanlarının lokalizasyon ve komşulukları farklıdır. Üst paratiroid bezleri, tiroid üst polü hizasından başlayarak inferior tiroid arterin assendan dalına kadar uzanan bir bölgede yer alırlar ve en sık inferior laringeal sinirin larinkse girdiği yerin yakınında bulunurlar (% 80). Alt paratiroid bezleri ise inferior tiroid arterin tiroid bezine girerken rekürren laringeal sinirle kesiştiği yere, yani alt tiroid polüne yakın olarak bulunurlar (% 40-45) (Şekil 2.8) (42). Alt paratiroid bezler embriyolojik dönemde normal konumlarına göç ederken üst paratiroid bezlere göre daha uzun bir yol izledikleri için ektopik lokalizasyonları farklı yerlere olabilir. Bu yüzden alt taraftaki bezlerin üsttekilere göre ektopik yerleşim gösterme oranları daha yüksektir (Tablo 2.1) (1, 35).

Tablo 2.1. Üst ve alt paratiroid bezlerinin ektopik yerleşim odakları.

Üst paratiroid bezleri	Alt paratiroid bezleri
Trakeoözofageal oluk	Trakeoözofageal oluk
Retroözofageal bölge	Retroözofageal bölge
Karotis arter arkası	Karotis kılıfı
Retrofarengeal bölge	Karotis arter bifurkasyonu
Posterior mediasten	Anterior mediasten
İntratiroidal	Timus içi

Alt paratiroid bezlerinin arteriyel kanlanması esas olarak inferior tiroid arteri vasıtasıyla sağlanmaktadır. Üst paratiroid bezlerinin kanlanması ise inferior tiroid arter ve süperior tiroid arter vasıtasıyla olmaktadır. Paratiroid bezlerinin venöz drenajı, tiroid venleri veya tiroid kapsülü üzerindeki venöz ağ ile sağlanır. Lenfatik drenajları ise tiroid bezi ile beraberdir (37, 43).



Şekil 2.8. Üst ve alt paratiroid bezlerinin normal anatomik varyasyonları.

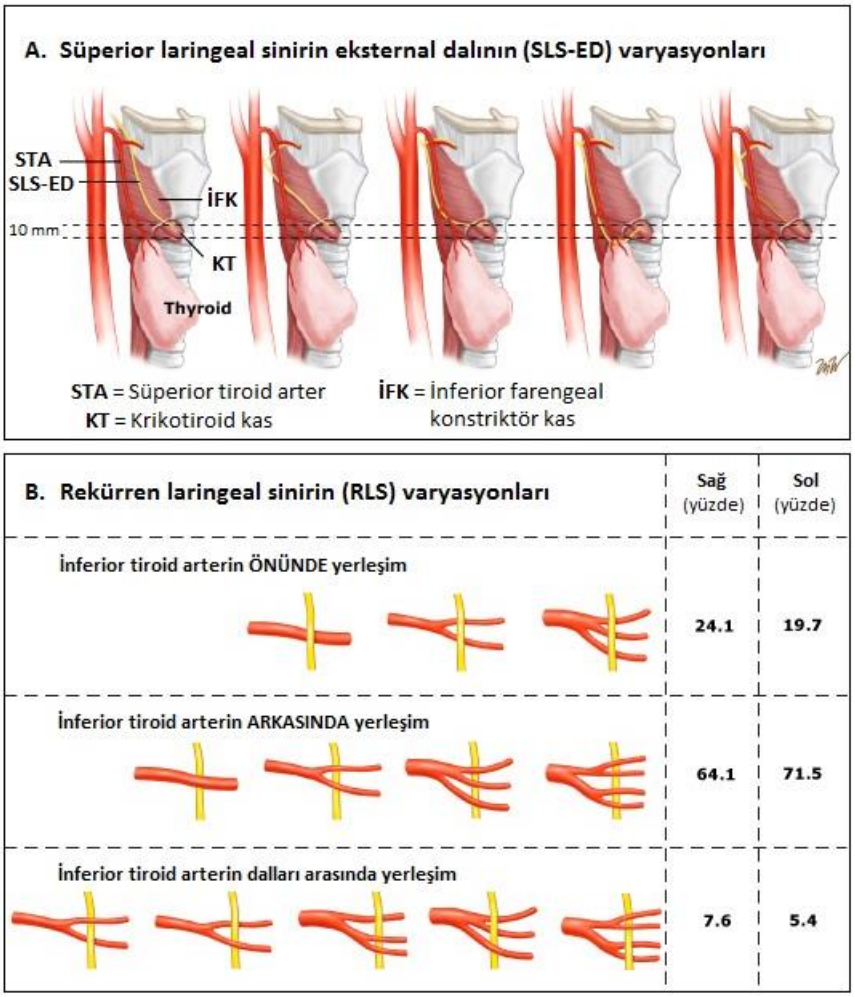
2.3.5. Laringeal Sinirler

Tiroid bezi ile laringeal sinirler arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Bu yüzden tiroid cerrahisinde sinirlerin tespiti ve diseksiyonu sinir hasarının önlenmesi açısından ciddi öneme sahiptir.

Süperior laringeal sinir (SLS), kafatası kaidesi civarında X. kranial sinir olan vagus sinirinden ayrılarak karotis arter komşuluğunda öne ve aşağı doğru ilerler ve hiyoid kemik civarında internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal duyu dalı olup tirohiyoid membranı delerek larinkse girer ve rekürren laringeal sinirin duyu dalları ile **Galen anastomozu**nu yapar (44). Epiglotun duyusunu da sağlayan internal dal cerrahi sırasında travmaya uğrarsa postoperatif dönemde çoğu zaman sıvı, bazen de katı gıdalar trakeaya kaçabilir. "**Galli-Curci**" adı da verilen eksternal dal daha ince olup genellikle tiroid bezi üst polünün yaklaşık 1 cm üstüne kadar süperior tiroid arter ile seyreder ve daha sonra inferior farengeal konstriktör kasın lateral yüzeyinden aşağı döner ve aşağıda krikotiroid kası innerve eder (Şekil 2.9). Bu sinire olan travma sonucu o taraftaki vokal kord flask hale gelir. Böylece hastalar konuşurken çabuk yorulur ve tiz sesleri yeteri kadar çıkaramazlar (2).

Rekürren (inferior) laringeal sinir (RLS), sağ ve solda değişik seviyelerde olmak üzere vagus sinirinden çıkar. Sağ RLS, sağ vagus sinirinin subklavian arterin

ilk bölümünü anterior yüzden çaprazladığı bölgede sağ vagal trunkustan ayrılarak subklavian arterin arka yüzünü çevreleyecek şekilde bir kıvrım oluşturur ve trakeoözofageal olukta süperiora doğru ilerler. Sonra larinkse doğru, trakeanın sağ lateralinde oblik bir doğrultuda yukarı çıkar ve tiroid bezi alt kutbu hizasında trakeaya yaklaşır. Sol RLS ise mediastende sol vagus sinirinin arkus aortanın ön yüzünü çaprazladığı sırada, sol vagal trunkustan ayrılarak arkus aortanın posterior yüzünü çevreleyecek şekilde bir kıvrım oluşturur ve trakeoözofageal olukta süperiora, larinkse doğru çıkarken tiroid bezi alt kutbu hizasında trakeaya yaklaşır (Şekil 2.6). Burada sinir, anterolateral ve posteromedial olmak üzere iki dala ayrılır. Anterolateral dal, larinksin krikotiroid kas dışındaki diğer intrinsik kaslarının motor innervasyonunu sağlarken; posteromedial dal, subglottik bölgenin duyusal innervasyonunu sağlar. Bu sinirin cerrahi sırasında travmaya uğraması aynı tarafın vokal kordunda paraliziye neden olur (1, 34, 38).



Şekil 2.9. Süperior ve inferior laringeal sinirlerin anatomik varyasyonları.

RLS, seyri sırasında % 65-75 oran ile en sık olacak şekilde trakeoözofageal olukta ilerlerken, daha az oranda trakeanın lateralinden ve daha da az oranda ise trakeanın anterolateralinden geçebilir (1). Ayrıca RLS, her iki tarafta inferior tiroid arteri tiroidin alt 1/3'ü hizasında çaprazladıktan sonra varyasyonel olarak arterin önünden (% 20-25), arkasından (% 65-70) veya dalları arasından (% 5-10) geçerek seyrine devam eder (Şekil 2.9). Bu farklı varyasyonlardan haberdar olunması sinirin klinik önemi açısından gereklidir (34, 45).

RLS, % 0,5-1 oranında servikal bölgede vagustan ayrılarak direkt olarak larinkse girer ve bu nadir durumda "non-rekürren sinir" olarak adlandırılır. Non-rekürren sinir hemen daima sağ tarafta görülür ve sağ subklavian arterin gelişme anomalisi ile beraberdir. Dekstrokardi ya da situs inversus varlığında ise solda da görülebilir (1).

2.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid hormonları "**negatif feedback mekanizması**" denen bir sistem ile kontrol edilerek salgılanır. Bu mekanizmaya göre beyinde hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılanırken; bu hormonun etkisi ile hipofizden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılanır. TSH ise tiroid bezine etki ederek tiroid hormonlarının salgısını uyarır. Bu hormonlar belirli bir düzeye geldikten sonra hipotalamus ve hipofiz üzerine baskı yaparak TRH ve TSH salgılanmasını durdurur (Şekil 2.10) (46, 47).

2.4.1. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Hormonlar

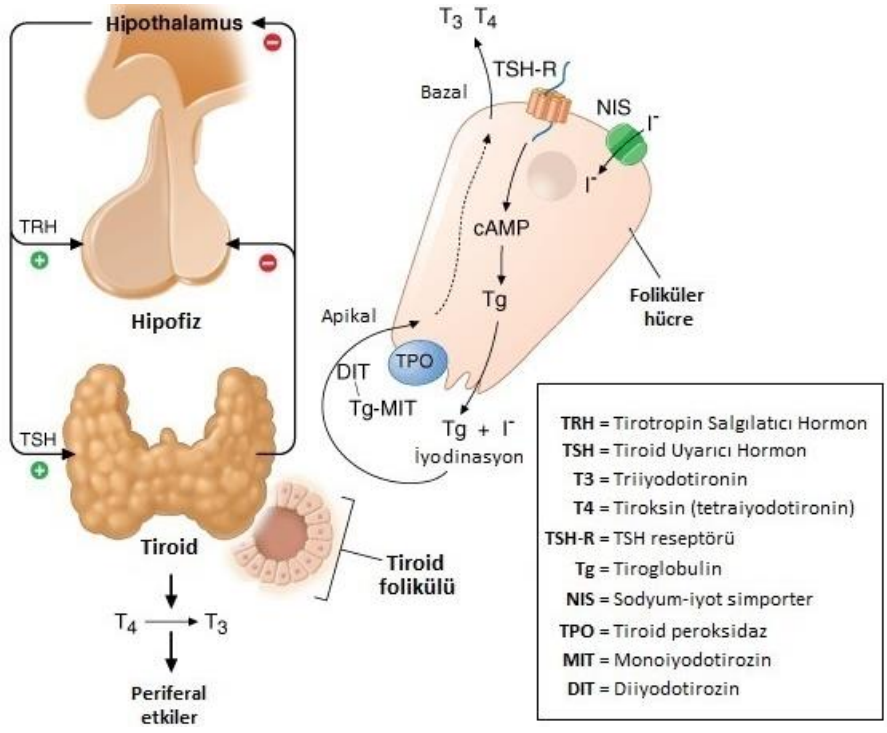
Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)

TRH, hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvoselüler nöronal sistemde yapılır ve daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır. TRH, hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir. ProTRH, 29000 dalton molekül ağırlığında olup beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelir. TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanıp TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesini sağlar.

Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır. TRH'nin yarı ömrü çok kısadır (46-48).

Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

TSH, glikoprotein yapısında bir hormon olup; anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 28000-30000 dalton arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok uyaran vardır. Bunlardan TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları ise baskılayıcı etkiye sahiptir. TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nin sirkadiyen ritmi denir. TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tirositlerin gelişimini kontrol ederken; diğer yandan tirositlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, tiroid hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar, TSH'nin tirosit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar (Şekil 2.10) (46-49).



Şekil 2.10. Tiroid hormon sentezinin düzenlenmesi.

2.4.2. Tiroid Hormonlarının Yapısı

Triiyodotironin (T_3) ve *Tiroksin (tetraiyodotironin; T_4)*

Tiroid hormonlarının sentezi foliküler hücrelerdeki iyodür seviyesi ve TSH'nin foliküler hücrelerin TSH reseptörlerine bağlanması ile düzenlenir. TSH reseptörlerinin dolması ile cAMP salınımı tetiklenir. Böylece protein kinaz A aktive olarak T_3 ve T_4 sentezi gerçekleşir (46, 47, 49, 50):

1. Glikoprotein yapıdaki tiroglobulin endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği aracılığıyla sentezlendikten sonra veziküller ile apikal hücre zarına taşınır.
2. Sindirim kanalında indirgenen iyodür (I^-) ise kan yolu ile tiroid bezine taşınır ve foliküler hücrelerin bazal hücre zarında yerleşmiş olan Na^+/I^- transporterler aracılığı ile aktif olarak hücre içine alınır. Ardından sitozolde tiroid peroksidaz enzimi aracılığı ile H_2O_2 gerektiren bir süreç ile oksitlenir.
3. Aktive iyodür kolloide geçer ve saniyeler içerisinde apikal sınırdaki tiroglobulinin tirozin artıklarına bağlanır. Böylece kolloid içerisine giren her iyodür molekülü iyoda dönüştürülerek tirozine bağlanır ve hücre içerisinde iyodür konsantrasyonu düşük tutulur.
4. Tiroglobulinin tirozin kalıntılarının iyodinasyonu ile önce monoiyodotironin (MIT) ve diiyodotironin (DIT) oluşur. Triiyodotironin (T_3) ve tetraiyodotironin (tiroksin; T_4) oluşması ise sırasıyla MIT+DIT veya DIT+DIT birleşmeleri ile olur.
5. TSH'nin reseptörüne bağlanması ile apikal hücre zarında kolloid endositozu gerçekleşir. Endozomlar içerisindeki iyodine parçalar proteazlar aracılığı ile tiroglobulinden ayrılarak MIT, DIT, T_3 ve T_4 şeklinde serbest olarak sitozole transfer edilir.
6. Son olarak sadece T_3 ve T_4 foliküllerin bazal hücre membranından salınır ve önce tiroidin bağ doku boşluklarına buradan da dağıtım için kana verilir. T_3 kadar etkili olmasa da salgılanan hormonun % 90'ını T_4 oluşturur.

T_4 hormonunun tamamı tiroidde yapılır. Normalde, ötiroid insanlarda yapım ve salınım hızı ortalama 90-100 μg/gün'dür. Serum normal değeri ortalama 8 μg/dL olup, yarı ömrü 7 gündür. T_4'ün çok az bir kısmı (% 0,02) serumda serbest halde bulunur. T_3 hormonunun tiroidden günlük salınma miktarı ortalama 30 μg'dır. Normalde, ötiroid bir insanda serum total T_3 düzeyi 0,14 ng/dL olup, % 0,3'ü serbest halde bulunur. T_3'ün yarı ömrü 2 gündür. Dolaşımdaki T_4'ün tamamı, T_3'ün % 20'si tiroid bezinde üretilir. T_3'ün geri kalan kısmı ise karaciğer ve böbrek gibi dokularda **5'-deiyodinaz** enzimi ile T_4'ün deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkar (Şekil 2.10). T_3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da T_4'ten dört kat daha aktiftir (46, 48).

2.4.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Periferik Etkileri

Tiroid hormonları, kana verildikten hemen sonra tamamına yakını albümin, transtiretin ve tiroksin bağlayan globülin gibi özel taşıyıcı proteinlere bağlanır. Bu bağlanma, küçük fraksiyonlar halinde bulunan hormonun böbrekten kaybını önler. T_3 ve T_4'ün sırasıyla % 0,3'lük ve % 0,02'lik kısmı plazmada serbest halde bulunur ve dokuda etkin olan esas kısmı oluşturur.

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçerler. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanıp (reseptörlere bağlanan hormonlarının % 90'ından fazlası T_3'tür) çok sayıda genin mRNA transkripsiyonunu sağlayarak etkilerini gösterirler. mRNA, ribozomlarda kodladığı proteinin yapımını sağlar. Yapılan protein, çoğu zaman endoplazmik retikulum ve golgide çeşitli işlemlerden geçerek aktif hale gelir ve görev yapacağı bölgelere giderek çeşitli fizyolojik etkilerini başlatır (1, 46, 48):

- Karbonhidrat metabolizması;
  - Glikoz absorbsiyonunu, kullanımını ve yapımını arttırır,
  - Karaciğerde glikojen depolanmasını arttırır.
- Protein metabolizması;
  - Protein sentezinin hem yapımını hem de yıkımını hızlandırır,
  - Yıkım yapımdan fazla olduğundan kas kitlesinde kayıp ortaya çıkar.
- Yağ metabolizması;
  - Lipidlerin yapımını, mobilizasyonunu ve yıkımını uyarır,
  - Kolesterol yapımını arttırır; ancak kullanım ve atılım da arttığı için serum değerleri düşer,
  - Lipolizi ve buna bağlı olarak da serum serbest yağ asitlerini arttırır.
- Diğer etkileri;
  - Enzimlerde oksidasyonu arttırır,
  - Bazal metabolizma hızını yükseltir,
  - Kıkırdak, kemik, kıl ve deri yapımına katkı sağlar,
  - Miyokardın kontraksiyon gücünü arttırır,
  - Zekâ gelişimine katkı sağlar,
  - Gastrointestinal sistem motilitesini arttırır.

2.4.4. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

T_4'ün T_3'e dönüşümü dâhil, iyodotironinlerin deiyodinizasyonuna kadar olan metabolizmasında asıl rolü deiyodinaz sistemi üstlenir. Bu reaksiyonlar ile tirozin halkasından iyot atomu ayrılır ve serbestleşen iyot dolaşıma geri verilerek metabolik havuza geri girer. Geride kalan T_4 ve T_3, suda eriyebilir hale gelerek idrar ve safrayla atılabilmeleri için glukronik asitle konjuge edilirler. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Atılımın yaklaşık üçte biri safrayla olur (46, 49).

2.5. Parathormon: Yapısı, Sentezi ve Etkileri

Paratiroid bezinde bulunan esas hücreler tarafından salgılanan parathormon (paratiroid hormonu; PTH), 84 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 9500 dalton olan bir polipeptiddir. Ribozomda pre-pro-PTH olarak sentezlenen ilk ürün, endoplazmik retikulumda pro-PTH'ye çevrilirken; golgi cisimciğinde temel salgı ürünü olan PTH halini alarak salınır (47, 48).

PTH'nin normal plazma düzeyi 10-55 pg/mL'dir. Yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır. Sekresyonu gece yarısı en yüksek seviyede olmak üzere diurnal bir ritim gösterir. Salgılanan PTH'nin karboksil ucu karaciğer Kupffer hücreleri tarafından hızla parçalarına ayrılır; sonra bu parçalar ve PTH böbrekler tarafından atılır (1, 51).

PTH, doğrudan kemikleri etkileyerek (osteoblast ve osteoklast aktivasyonu ile) kemik rezorpsiyonunu ve kalsiyum (Ca^{2+}) mobilizasyonunu arttırır. Plazma kalsiyum düzeyini arttırması ve fosfat düzeyini azaltmasına ek olarak, idrarla fosfat atılımını da arttırır. PTH ayrıca vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumunu arttırarak barsaktan Ca^{2+} emilimini arttırır. PTH'nin böbreklerde, iyon transportu (Ca^{+}, P^{+}, Mg^{+}, Na^{+}, K^{+}, HCO_3^{-}), vitamin D sentezi ve metabolizması için gerekli olan 1-alfa-hidroksilaz aktivasyonu gibi çok sayıda etkisi de vardır. PTH'nin böbrekler üzerine olan etkisi dakikalar içinde, kemiklere etkisi saatler içinde, oysa intestinal etkisi günler, haftalar içinde görülür (46, 47).

Kan Ca^{2+} ve PTH arasında ters doğrusal bir ilişki vardır. Kan kalsiyumundaki değişikliklere cevaben PTH salgılanmasının değişmesi dakikalar içinde olur ve

kalsiyum düzeyi fizyolojik "set point" olan 5,2 mg/dL'nin altına indiğinde, homeostazı sağlamak için, kalsiyum sentezi ve salgılanması artar. Kan Ca^{2+} konsantrasyonunda 0,1 mg/dL kadar küçük bir azalma PTH salgısını 2 katına çıkarabilir. Kan Ca^{2+} konsantrasyonu 7 mg/dL altında iken PTH salgılanması en fazladır. Kan kalsiyum düzeyi artmaya başladığında PTH sentezi ve salgısı "negatif feedback mekanizması" ile suprese olur. Ancak 11 mg/dL üzerindeki Ca^{2+} konsantrasyonunda dahi düşük düzeyde ve devamlı bir PTH salgılanması vardır ki bu, kan kalsiyumunun daha fazla yükselmesiyle suprese edilemez (46-48).

2.6. Kalsiyum Metabolizması

Sağlıklı erişkin bir insanın vücudunda 1100 g (27,5 mol) kadar kalsiyum bulunmaktadır. Bunun % 99'u kemik dokusunda, % 0,6'sı hücre içinde ve % 0,1'i de hücre dışı sıvıdadır. Plazma kalsiyum düzeyi normalde 8,5-10,5 mg/dL kadardır (1). Toplam kan kalsiyumunun % 40'ı plazma proteinlerine (albümin, globulin) bağlı iken; % 10'u bikarbonat, sitrat ve fosfata bağlıdır. Kalan % 50'si ise fizyolojik olarak aktif olan, bağlı olmayan iyonize kalsiyumdur (1, 47). Vücut sıvılarındaki serbest, iyonize kalsiyum hayati bir ikinci habercidir ve kan pıhtılaşması, kas kasılması ve sinir işlevleri gibi vücut fonksiyonları için mutlak gereklidir (47).

Normal koşullarda kalsiyum diyetle alınır. Bunun % 30-40 kadarı, büyük bölümü ince barsak proksimalinden olmak üzere, barsaklardan geri emilir. Plazma Ca^{2+} düzeyi başta PTH olmak üzere hormonların, fosfat iyonlarının ve vitamin D'nin kontrolü altındadır. Fosfat iyonları ile kalsiyum negatif dengede iken; vitamin D, barsaklarda kalsiyum ve fosfat emilimini arttırır. PTH ise böbreklerden fosfat atılımını sağlarken; Ca^{2+} geri emilimini arttırır (48).

2.7. Tiroid Bezine Klinik Yaklaşım: Tanısal Yöntemler

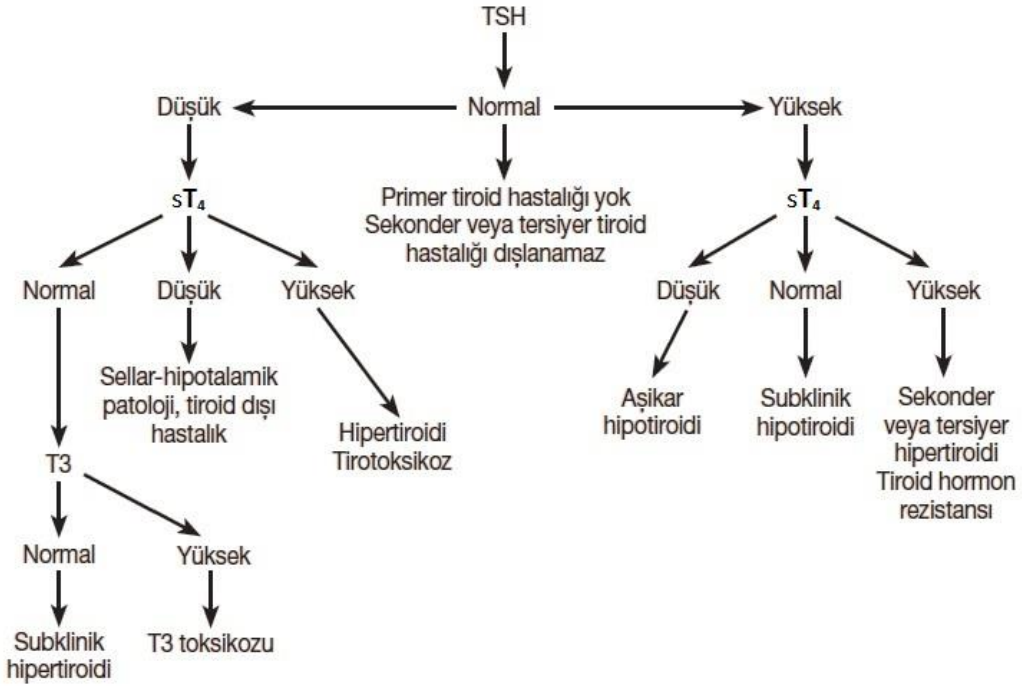
Tiroid bezi kaynaklı hastalıklar günümüzde sık karşılaştığımız önemli endokrin sorunların başında gelmektedir. Bu hastalıklara yaklaşımda kullanılan tanısal yöntemler; biyokimyasal testler, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) olarak sıralanabilir.

2.7.1. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Otoantikorlar

Tiroid bezinin fonksiyonel bozukluğu popülasyonun % 5'inde görülmektedir ve yaş ile sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur. Bu yüzden tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk yapılacak testler TSH ve serbest T_4 olmalıdır (Şekil 2.11) (52).

Tiroid Uyarıcı Hormon (Tirotropin; TSH): Serum tiroid hormonları ile TSH arasında ters ilişki vardır; serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple sensitif immunometrik assay kullanılarak yapılan TSH ölçümü tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir. Sistemik ciddi bir hastalık olmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada % 99 negatif prediktif değere sahiptir (48, 51).

Sağlıklı genç popülasyonda TSH üst sınırı 4 mIU/L olarak belirlenmiştir. Yaşla TSH düzeyi azalabilmekle birlikte, toplum taramalarına göre üst sınırın; 70-79 yaş arası 6 mIU/L ve 80 yaş üzeri 7,5 mIU/L olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir (52).



Şekil 2.11. TSH düzeyine göre ayırıcı tanı algoritması.

Serbest T_4 (sT_4): Proteinlere bağlı olmayan T_4, hücre içine girerek T_3'e dönüşür ve hücresel aktiviteyi oluşturur. Klinik olarak hiper- veya hipotiroidizm gibi fonksiyonel bir tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, sT_4 testinin tanısal kesinliği % 90-100 civarındadır. Fakat klinik pratikte immunometrik yöntemlerle ölçülen sT_4 düzeyini hiçbir zaman tam ve güvenilir olarak belirlemek mümkün değildir. Dolayısıyla hastalar sT_4 ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır (48, 52).

Serbest T_3 (sT_3): Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk istenecek testlerden değildir; ancak klinik kullanımı yaygındır. Hipertiroidi saptandıktan sonra, Graves hastalığı tanısında, T_3 tirotoksikozu durumunda ve amiadoron toksikozunda istenilmesi önerilmektedir (Şekil 2.11) (52).

Tiroid Otoantikorları: Anti-TPO (Antitiroid peroksidaz antikor) ve anti-Tg (Anti tiroglobülin) otoimmün tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) % 95-100 oranında, Basedow-Graves hastalığında ise % 60-90 oranında pozitiftir. Normal popülasyonda ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında da düşük titrede bulunabilirler. Otoimmün tiroid hastalığı olan ve anti-TPO pozitifliği bulunan hemen tüm hastalarda anti-Tg de yüksek bulunacağından bu antikor tanıya fazla bir katkı sağlamamaktadır. Buna karşılık tiroid kanseri takibinde tiroglobulin ölçümleri ile birlikte mutlaka anti-Tg düzeyi de ölçülmelidir (52).

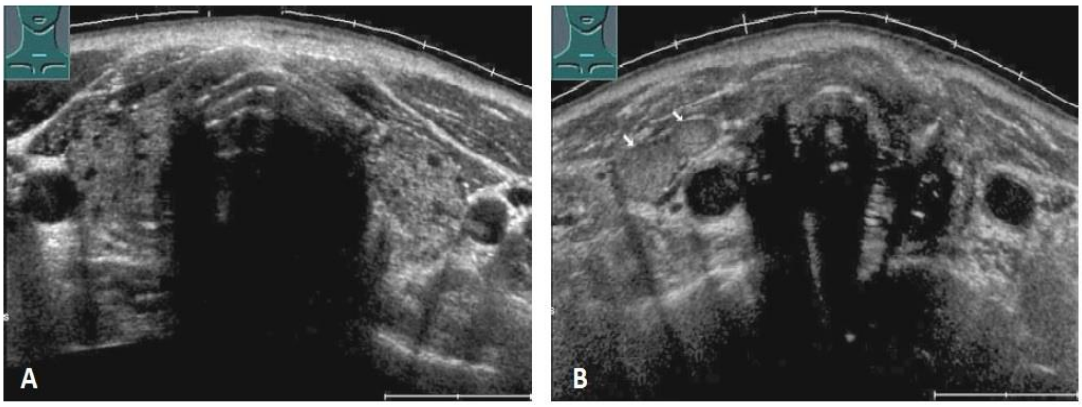
Tiroglobulin: Diferansiye tiroid kanserinde yapılan tiroidektomi ameliyatının ve uygulanan radyoaktif iyot ablasyonunun yeterliliğini göstermekte ve rekürren hastalığın saptanmasında kullanılmaktadır. Yüksek anti-Tg titrelerinin varlığında tiroglobuline tam olarak güvenilemeyeceğinden; tiroglobulin düzeyleri yorumlanırken daima birlikte değerlendirilmelidirler (1, 52).

2.7.2. Radyolojik Yöntemler

Direkt grafi: Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde tanısal bir değeri yoktur. Ancak herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior ve lateral grafilerde opasite artışı guatrı akla getirebilir. Hava yolunda daralma ve trakea deviasyonu da hem anestezist hem de cerrah için yol gösterici olabilir. Tiroid dokusu içinde oluşan kalsifikasyonlar direkt grafide nadiren de olsa izlenebilir (43).

Tiroid Ultrasonografisi (USG): Yüksek frekanstaki sesin farklı dokularda farklı hızda yayılması prensibi ile çalışan bir radyolojik yöntemdir. Dinamik bir görüntüleme yöntemi olduğu için yapan kişiye ve kullanılan cihaza bağımlı bir tetkiktir. Buna rağmen tiroid bezi hastalıklarının tanı ve takibinde en sık tercih edilen radyolojik görüntüleme yöntemidir. Tiroid bezinin boyutu, hacmi ve parankim özelliklerinin yanı sıra; bez içerisindeki büyümenin diffüz veya nodüler olup olmadığı, nodüllerin sayısı, boyutu ve ekojenik özellikleri ile olası çevre doku invazyonları hakkında da bilgi verir. Doku ile aynı ekojenitede olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek veya daha düşük ekojenitede olanlar ise hiperekoik veya hipoekoik olarak tarif edilir. Kistik yapıda olan ve ekojenite göstermeyen nodüller ise anekoik olarak tanımlanır. Nodüllerin sonografik özellikleri, malignite kuşkulu nodüllerin saptanarak bu nodüllerden İİAB yapılmasına olanak sağlar. Tiroid nodülünde solid hipoekoik yapı, düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon, nodül içi hipervaskülarizasyon ve halo olmaması malignite ile ilişkili sonografik bulgulardır (Şekil 2.12). Boyun USG, aynı zamanda servikal bölgedeki patolojik lenf nodlarını saptayarak tiroid kanserli hastalarda olası boyun diseksiyonu genişliğini belirlemede de yardımcı olur (1, 43, 48, 51).

Renkli Doppler USG: Tiroid parankimi veya nodüllerinin vaskülarite paternine göre benign-malign ayrımı yapılmasında fikir verici olabilir. Nodül içi veya lenf nodlarında vaskülarite artışı malignite açısından riskli olarak değerlendirilir (43).



Şekil 2.12. Normal tiroid bezi (A) ve tiroid kanserinin (B) USG görüntüsü.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Retrosternal guatrın görüntülenmesinde, lokal ileri evre veya nüks tiroid kanserinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde ve yapıların havayolu veya vasküler yapılar ile olan ilişkisini saptamada kullanılmaktadırlar (1, 43, 50).

Tiroid sintigrafisi: Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması açısından, özellikle hipertiroidi olgularında, değerli bir tanı aracıdır. Tiroid nodülünde radyoizotop tutulumu yoksa soğuk (hipoaktif) nodül; artmış tutulum varsa sıcak (hiperaktif) nodül olarak tanımlanır. Soğuk nodüldeki malignite insidansı yaklaşık % 6-20 iken; sıcak nodülde % 5'ten düşüktür (1, 48, 50).

2.7.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Tiroid nodüllerinin sitolojik yapısının anlaşılması ve tedavinin yönlendirilmesi konusunda tanı değeri yüksek, ucuz, kolay uygulanan ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. İşlem sırasında boyut olarak 23-27 ölçüsünde, dış çapı 0,4-0,9 mm olan ince iğneler kullanılmaktadır (51).

Benign-malign ayrımında % 95'in üzerinde sensitivitesi ile güvenilir bir yöntem olan İİAB, palpasyon veya çoğunlukla USG eşliğinde uygulanabilir. İki kez benign olduğu saptanan nodüller için, anlamlı bir boyut artışı olmadıkça biyopsinin tekrarlanmasına gerek yoktur (1). Günümüzde İİAB, tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında altın standart olup gereksiz tiroidektomileri % 25-30 oranında azaltmıştır (48).

İİAB endikasyonları (51, 52):

- > 1 cm tiroid nodülü olanlar,
- Kuşkulu USG görünümü olanlar (nodül boyutu gözetmeksizin),
- Boyuna radyoterapi maruziyeti olan veya birinci derece akrabasında tiroid kanseri öyküsü olanlar (nodül boyutu gözetmeksizin),
- Boyunda tiroid dışı kitle (metastatik lenf nodu) saptananlar,
- İlk İİAB'de yetersiz veya şüpheli sonuç,
- Tiroiditler (subakut tiroidit, Hashimoto tiroditi, Riedel tiroiditi).

Tiroid nodüllerinden yapılan İİAB sitopatoloji sonuçları, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından geliştirilen **Bethesda sınıflama sistemi**'ne göre raporlanmalıdır (Tablo 2.2) (50, 51). Bethesda sistemine göre altı tanısal kategori bulunmakta ve literatür taramaları ile uzman görüşleri neticesinde oluşturulan her kategori için ön görülen bir kanser riski bulunmaktadır (Şekil 2.13) (50, 53, 54).

Tablo 2.2. Bethesda sınıflama sistemi.

Kategori	Sıklığı	Malignite riski
Tanısal olmayan ya da yetersiz örnek	% 10-30	% 1-4
Benign	% 60-70	% 0-3
Önemi belirsiz atipi (AUS) ya da önemi belirsiz foliküler lezyon (FLUS)	% 3-18	% 5-15
Foliküler neoplazi (FN) ya da foliküler neoplazi şüphesi (SFN)	% 10	% 15-30
Malignite şüphesi	% 3-5	% 60-75
Malign	% 3-5	% 97-99

2.8. Tiroid Bezine Klinik Yaklaşım: Benign Tiroid Hastalıları

2.8.1. Hipotiroidi

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Primer hipotiroidi, tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı; sekonder hipotiroidi, TSH yetersizliğine bağlı; tersiyer hipotiroidi ise TRH yetersizliğine bağlı hipotiroidi olarak adlandırılır (52).

Primer hipotiroidi tanısı TSH düzeylerine göre konur:

- TSH: 0,5-4 mIU/L → normal (gebelik hariç)
- TSH: > 4 mIU/L ve T_3, T_4: normal → subklinik hipotiroidi
- TSH: > 10 mIU/L ve T_4 ve/veya T_3: düşük → aşikâr (klinik) hipotiroidi
- TSH: > 10 mIU/L ve T_3, T_4: düşük ve organ yetersizliği → miksödem koma

Primer hipotiroidinin en sık nedenleri, kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), tiroidektomi veya radyoaktif iyot tedavisi, bazı ilaçlar (lityum, amiodaron gibi) ve tiroidittir (48).

Klinik olarak; halsizlik, yorgunluk, kilo alma, unutkanlık, konsantrasyon zorluğu, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, üşüme, kabızlık, seste kabalaşma, düzensiz veya yoğun adet kanamaları ve depresyon görülebilir. Kronik otoimmün tiroidite (Hashimoto) bağlı olarak gelişen hipotiroidilere vitiligo, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, Tip 1 diyabet ve Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Hipotiroidi/subklinik hipotiroidi tanısı konmuş vakalarda etiyolojiye yönelik tanı için anti-TPO antikoru ölçülmelidir. Tanıda USG veya tiroid sintigrafisinin yeri yoktur (1, 52).

2.8.2. Tirotoksikoz/Hipertiroidi

Tirotoksikoz, kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terim iken; hipertiroidi, tiroid bezinde tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder (52).

- Subklinik hipertiroidi → TSH: < 0,5 mIU/L ve T_3, T_4: normal
- Klinik hipertiroidi → TSH: < 0,5 mIU/L ve T_3, T_4: yüksek

Hipertiroidinin en sık nedenleri arasında Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr (MNG), otonom toksik nodül, iyoda bağlı hipertiroidi (Jod-Basedow fenomeni), TSH salgılayan tümörler, struma ovarii, tiroiditler ve ekzojen tiroid hormon fazlalığı yer alır (1, 48, 52).

Hipertiroidizm kliniğinde halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme ve diyare görülebilir. Tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT_4 olmalıdır. Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında radyoaktif iyot uptake testi gelmelidir. Uptake yapılamadığı durumlarda tiroid sintigrafisi (zemin aktivitesi ile kıyaslanarak) kullanılabilir. Otoimmün tiroid hastalığı düşünüldüğünde ise anti-TPO ölçülmelidir (52).

2.8.3. Tiroidin Nodüler Hastalıkları

Genel popülasyonda palpe edilebilen nodül sıklığı kadınlarda % 5-10 iken erkeklerde % 1-2'dir. Klinik bulgu vermeyen tiroid nodüllerinin USG ile belirlenme oranı % 19-67 olup, bu oran otopsi serilerinin sonuçları ile benzerdir (43). Hatta fizik muayenede tek nodül belirlenen hastaların % 20-50'sinde USG incelemesi ile ilave nodüller saptanmaktadır. Bu nodüllerin çoğu benign olmasına rağmen, nodüllerde malignite görülme ihtimali % 5'tir (50, 51). Tiroid nodülleri ileri yaşta, kadınlarda ve iyot eksikliği olan bölgelerde sıktır (50, 52).

Çocuklarda, radyasyona maruz kalmış kişilerde ve ailede tiroid kanseri varlığında mevcut nodülün malign olma ihtimali artar. Ayrıca nodülde hızlı büyüme, sert kıvamlı veya fikse nodül, ses değişikliği, nefes darlığı, yutma güçlüğü, erkek cinsiyet ve < 14 yaş veya > 70 yaş diğer risk faktörleridir. Soğuk nodüllerde malignite olasılığı % 15 iken, sıcak nodüller genellikle benigndir ve malignite riski < % 1'dir.

Nodül saptanan bir hastada yapılması gerekli tanısal işlemler şunlardır:

- Anamnez ve fizik muayene
- Tiroid fonksiyon testleri (TSH ve sT_4)
- USG
- Tiroid İİAB (riskli nodüllere)
- Tiroid sintigrafisi (yalnızca TSH baskılı olanlarda)

Tiroid nodülü olan bir hastada rutin kalsitonin bakılması konusu tartışmalı olup, ATA (American Thyroid Association) kılavuzunda bu konuda olumsuz veya olumlu bir öneride bulunulmamaktadır (54). Ancak Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) tarafından yayınlanan "Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nda tiroid nodüllerinin takibinde en az bir kez kalsitonin ölçümünün değerli olabileceği vurgulanmaktadır (52). Ancak nodül değerlendirmesinde, kan tiroglobulin düzeyinin tümör markırı olarak kesinlikle yeri yoktur (51, 52).

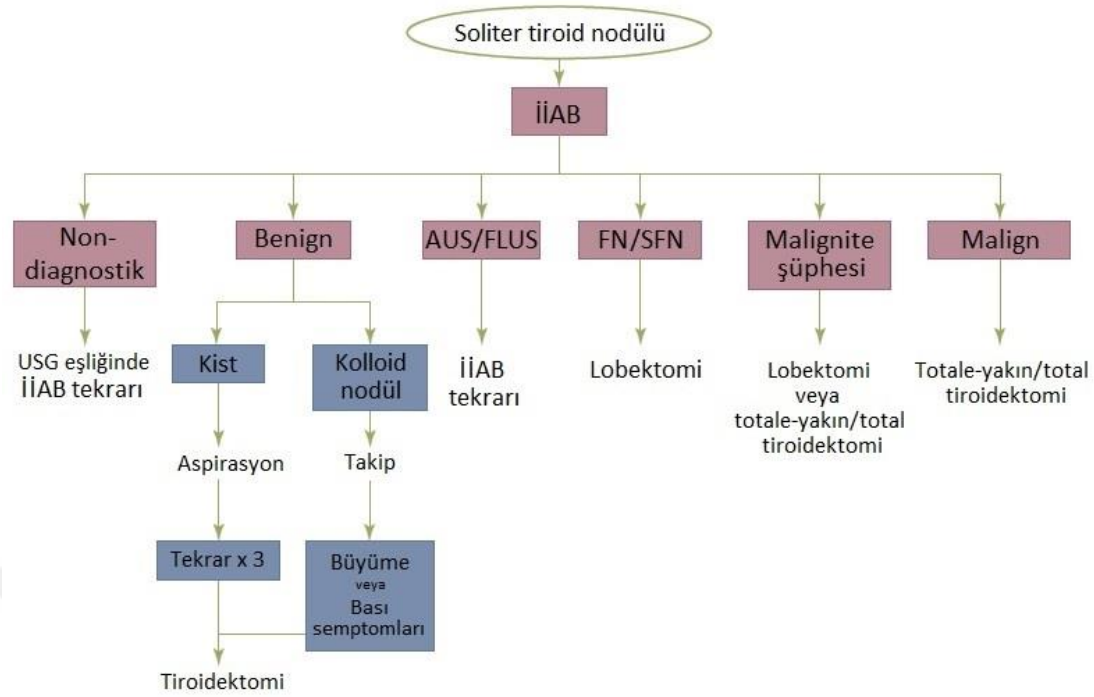
Nodülün USG ile değerlendirilmesinin temel nedeni malignite riskini öngördürebilecek özelliklerin araştırılmasıdır (51). Belirli USG özelliklerinin bulunması halinde nodülün malignite riskinin arttığı bilinmektedir (Tablo 2.3) (1, 52).

Tablo 2.3. Tiroid nodüllerinin USG karakterlerine göre değerlendirilmesi.

Malign özellikler	Benign özellikler
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu	Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyon
Düzensiz sınırlar	Süngerimsi (spongioform) nodül
Halo yokluğu veya inkomplet halo	Halo varlığı veya pürüzsüz kenar
İntranodüler kanlanma artışı (tip 3)	Vaskülarite yokluğu (tip 1) veya periferal vaskülarite (tip 2)
Nodül yüksekliği > genişliği	Pür kistik nodül
Anterior boyun kaslarına invazyon	Nodül boyutlarında zamanla azalma
Patolojik servikal lenf nodu varlığı	Reaktif özellikli servikal lenfadenopati

Bir tiroid nodülü saptandığında, bu nodülün benign ya da malign ayrımının yapılması hayati önem taşır. Bu durumu ortaya koyabilecek en uygun, ucuz ve güvenilir yöntem tiroid İİAB'dir (43). İİAB, tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında altın standart testtir ve endikasyonu temel olarak nodülün USG özelliklerine göre belirlenmelidir. Tiroid nodülünün sitolojisi, Bethesda sınıflama sistemi'nde belirtilen tanı gruplarına göre raporlanmalı (Tablo 2.2) ve bu doğrultuda takip ve tedavi stratejisi belirlenmelidir (Şekil 2.13) (1, 48, 50-54).

Benign olarak takip edilen nodüller zaman içerisinde boyut artışı gösterebilir. Nodüllerin 5 yıllık izlemde 1/3'ünün boyutunun gerilediği, 1/3'ünün boyutunun sabit kaldığı ve 1/3'ünün boyut artışı gösterdiği bilinmektedir. Bu yüzden İİAB benign olarak raporlanan hastalarda USG, 6-12 ay sonra tekrarlanmalı; nodülde anlamlı boyut artışı (en az iki boyutta ve en az 2 mm olmak üzere büyüme veya volümde % 50'den fazla artış) var ise İİAB tekrarlanmalıdır. Hastaların takip süreleri veya takipten çıkarma kriterleri ise literatürde açık değildir (52, 54).



Şekil 2.13. Tiroid nodüllerine Bethesda sınıflama sistemi'ne göre yaklaşım.

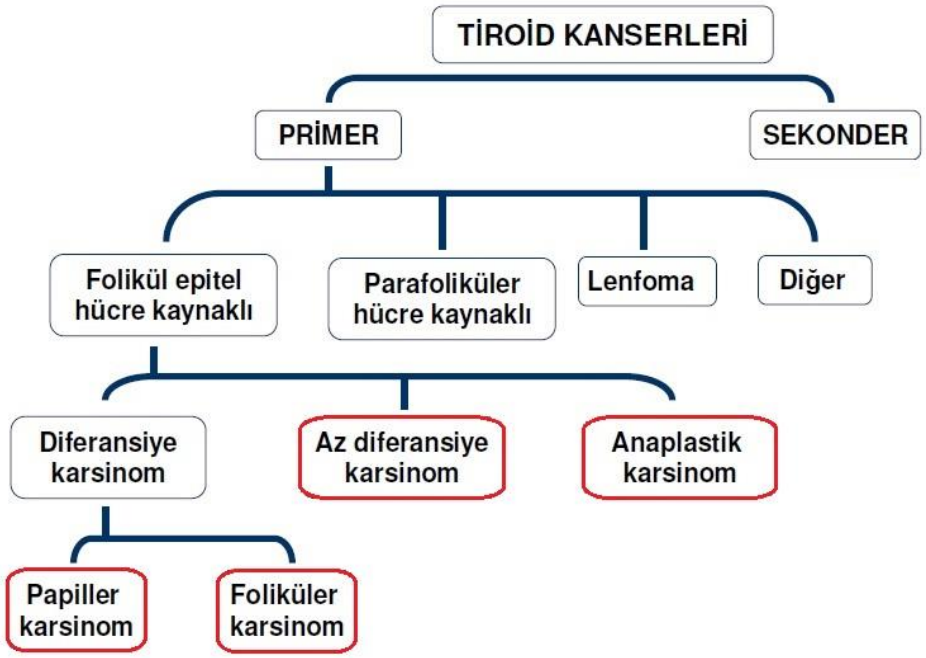
2.9. Tiroid Bezine Klinik Yaklaşım: Malign Tiroid Hastalıkları

En sık görülen endokrin malignite olan tiroid kanserleri, tüm kanserlerin % 1 kadarını oluşturur. Tümörün türü ne olursa olsun; ileri yaş ve uzak metastaz varlığı tiroid kanserlerinin prognozunu olumsuz etkiler (Şekil 2.14) (50).

2.9.1. Papiller Tiroid Kanseri

Papiller tiroid kanseri (PTK) tüm tiroid kanserlerinin % 75'ini, diferansiye tiroid kanserlerinin % 90'ını oluşturur (1, 50). PTK, 30-50 yaş aralığında, kadınlarda, iyottan zengin bölgelerde yaşayanlarda ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü olanlarda daha sık görülür. Genel sağkalım, 45 yaşın altında % 100'e yakın iken; 45 yaşın üstünde % 90'ın üzerindedir (1, 50, 51). PTK'de lenf nodlarına metastaz sıktır (% 15-30) ve hastalık olguların % 30-80'inde multifokaldir (50).

Papiller tiroid kanserinde risk faktörleri; **TNM** (tümör boyutu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz), **AMES** (yaş, uzak metastaz, tiroid dışı yayılım, tümör



Şekil 2.14. Tiroid kanserlerinin sınıflandırılması.

boyutu), **AGES** (yaş, grade, tiroid dışı yayılım, tümör boyutu) ve **MACIS** (metastaz, yaş, yetersiz cerrahi girişim, invazyon, tümör boyutu) şeklinde belirlenir (1).

2.9.2. Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid kanseri (FTK) tiroid kanserlerinin % 10'unu oluşturur (1, 51). PTK'ye göre daha ileri yaşta (40-60), kadınlarda ve iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda daha sık görülür. PTK'den farklı olarak radyasyon maruziyeti ile ilişkisi yoktur (51). FTK, genellikle soliterdir ve çoğunlukla tümör bir kapsül ile çevrilidir. Ayrıca vasküler invazyon, hematojen yayılım, kemik, akciğer ve karaciğer metastazı PTK'ye oranla daha sıktır. Lenfatik yayılım enderdir (< % 10) ve daha ileri dönemde görülür (1).

FTK, çoğunlukla *minimal invazif foliküler kanser* ve *yaygın invazif foliküler kanser* olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (1). Genel olarak minimal invazif formda sağkalım, yaygın invazif forma göre daha yüksektir. Yaş, PTK'de olduğu gibi, sağkalımın değerlendirilmesinde en önemli parametredir. 10 yıllık sağkalım, 40 yaşın altındaki hastalarda % 95 iken; 40-60 yaş arası hastalarda % 80'dir (51).

FTK tanısı ancak, histopatolojik incelemede kapsül ve damar invazyonlarının değerlendirilmesi sonucu konulabilir ve tanı için kapsülün farklı seviyelerinden alınan kesitlerin ayrıntılı olarak incelenmesi gereklidir. Bu yüzden İİAB ve frozen inceleme ile genellikle tanı konulamaz (48, 51).

2.9.3. Medüller Tiroid Kanseri

Tiroid bezinin kalsitonin salgılayan parafoliküler hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanseri (MTK), tiroid kanserlerinin % 4-10 kadarını oluşturur (51). MTK'lerin % 75'i sporadik, % 25'i ise multiple endokrin neoplazi 2 (MEN2A ve 2B) sendromlarının bir bileşeni olarak ailevidir. Sporadik olgular tipik olarak 50-60 yaşlarda, ailesel olgular ise daha genç yaşlarda ortaya çıkar (1, 50). Ayrıca MTK, kadınlarda 1,5 kat daha sık görülür (1).

Serum kalsitonin düzeyi MTK tanısında ve izlemde çok değerli bir belirteçtir. Histopatolojik incelemede, stromada amiloid birikimi sık görülen bir özelliktir ve İİAB ile olguların % 80'ine tanı konulabilir (52). Sporadik MTK'lerde ailevi olanların aksine tümör genellikle tek lobda ve tek odaklıdır. Hematojen yayılım sıklıkla akciğer, karaciğer, kemik, beyin ve yumuşak dokularda saptanır. Sağkalım hastalığın evresine bağlı olmakla birlikte, 10 yıllık sağkalım % 75-85; lenf nodu tutulumu olanlarda % 45'tir (1, 50). MTK'nin multisentrik olma eğilimi ve daha agresif tümör olması nedeniyle ideal tedavi yöntemi total tiroidektomidir. Hatta çapı 1,5 cm üzeri olanlarda profilaktik radikal boyun diseksiyonu yapılmalıdır (1, 54).

2.9.4. Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanseri (ATK), tiroid kanserlerinin % 1'ini oluşturur ve çoğu ATK diferansiye tiroid kanserinden köken alır (1, 51). Hastaların büyük bölümünde boyunda hızla büyüyen ağrılı kitle öyküsü vardır. Kadınlarda daha sıktır ve en sık 70-80 yaşlarında görülür. Lenf nodu tutulumu sıktır ve tanı anında hastaların yaklaşık yarısında akciğer metastazı mevcuttur (1). Ortalama sağkalım 6 ay; bir yıllık sağkalım oranı ise % 20'dir (50). ATK'de cerrahi girişimin sağkalıma etkisi neredeyse yoktur ve cerrahi girişimler çoğunlukla palyatif amaçlıdır (51, 52).

2.10. Tiroid Bezine Cerrahi Yaklaşım

Tiroid bezi hastalıklarında özellikle de kanserlerinde cerrahi tedavi önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde yaygın olarak uygulanan ve ilk defa **William Stewart Halsted** ve **Emil Theodor Kocher** tarafından tarif edilen tiroidektomi, üzerinden yaklaşık bir asır geçmesine rağmen teknik olarak çok az değişiklik göstermiştir (2, 31). Tiroid cerrahisinde günümüzde en sık; lobektomi + istmusektomi (hemitiroidektomi), totale yakın tiroidektomi, subtotal tiroidektomi, total tiroidektomi ve tamamlayıcı tiroidektomi yapılmaktadır. Cerrahi teknik aşağı yukarı aynıdır fakat farklı olan çıkarılan tiroid dokusunun miktarıdır (1, 2).

2.10.1. Tiroid Cerrahisinde Hazırlık

Tiroid cerrahisi öncesinde hasta hazırlığının detaylı ve dikkatli bir şekilde yapılması hastanın intraoperatif yönetimini kolaylaştırmakla birlikte; postoperatif komplikasyonların daha düşük düzeyde kalmasında etkili olmaktadır.

Hastalara preoperatif dönemde mutlaka ayrıntılı baş-boyun muayenesi yapılmalı, ses değişikliği olan veya geçirilmiş boyun ameliyatı öyküsü bulunan hastaların laringoskopi ile vokal kord hareketleri çok iyi değerlendirilmelidir (1). Tiroid fonksiyon testleri operasyon öncesinde mutlaka değerlendirilmeli ve hastaların operasyon sırasında ötiroid olmaları sağlanmalıdır. Hastaların ameliyat öncesi serum kalsiyum düzeyleri belirlenmeli, gerekli görüldüğü durumda PTH düzeyi de ölçülmelidir. Ayrıca İİAB sonucunda malign sitoloji saptanan ve tiroidektomi planlanan hastalara kontralateral lob ve servikal lenf düğümlerini değerlendirmek için ameliyat öncesi boyun USG yapılmalıdır. Ek olarak hastalar, rekürren sinir paralizisi, tiroid ve paratiroid hormonlarının yetersizliği, ömür boyu kalsiyum veya tiroid hormon replasmanı gibi konularda bilgilendirilerek operasyon öncesinde aydınlatılmış onam formları imzalatılmalıdır (2, 44).

2.10.2. Tiroid Cerrahisi Endikasyonları

Tiroid hastalıklarında, ses kısıklığı, yutkunma veya nefes alma zorluğu gibi bası semptomlarının varlığı, medikal tedaviye dirençli hipertiroidizm, retrosternal

guatr, malignite varlığı veya şüphesi ve kötü kozmetik görünüm cerrahi tedavi endikasyonlarını oluşturur (54).

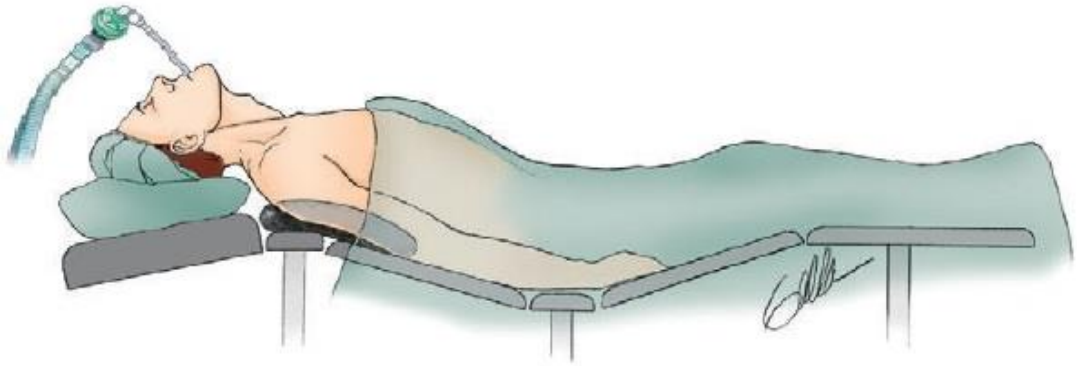
2.10.3. Ameliyat Tekniği

Tiroidektomi Tipleri

Total tiroidektomi, tiroid dokusunun istmus ve piramidal lob da dâhil olmak üzere gerçek kapsül ile birlikte çıkarılmasıdır. **Totale yakın tiroidektomi**, bir tarafa total lobektomi, karşı tarafta toplam 1 g'dan az tiroid dokusu bırakılarak yapılan rezeksiyon ve istmektomi uygulanması veya her iki tarafta toplam 2 g'dan az doku bırakılarak yapılan bilateral subtotal tiroidektomiye benzeyen yöntem olarak tanımlanır. **Subtotal tiroidektomi**, tiroid bezinin her iki lobunun % 50'sinden fazlasının, istmusla ve varsa piramidal lob ile beraber çıkarılmasıdır. **Total lobektomi**, sadece bir tiroid lobunun, gerçek kapsülü ile birlikte çıkarılmasıdır. Buna istmus ve piramidal lob da dâhil edilirse **hemitiroidektomi** adını alır. **Tamamlayıcı tiroidektomi** ise tek bir lobun çıkarılmasından sonra patoloji incelemesinin malign olarak sonuçlanması üzerine normal de olsa karşı lobun ikinci bir ameliyatla çıkarılıp total tiroidektomiye dönülmesi işlemidir (51).

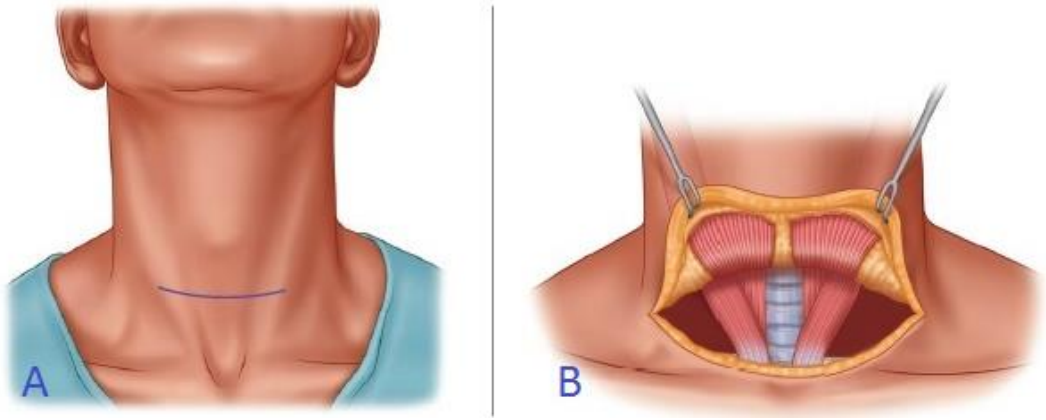
Total Tiroidektomi

Genel anestezi indüksiyonunu takiben skapulaları yalnızca omuzlar geriye düşecek biçimde kaldıran kama şeklindeki bir yastık skapulalar arasına yerleştirken; başın sağa ve sola oynamasının engellenmesi için oksipitale simit şeklinde başka bir yastık yerleştirilir (Şekil 2.15). Her iki kolun abdüksiyonda olması ve hastanın omuzlarının yükseltilmesi, brakial pleksus yaralanmasına ve kolda paraliziye yol açabileceğinden her iki kol ya da kollardan birisi hastanın yanında olmalıdır. Ayrıca hastanın sırtı belden 15-20 derece kadar yükseltilmelidir. Ameliyat alanı; üstte mandibuladan, altta meme başına kadar temizlenir ve hasta, çeneden başlayarak suprasternal çentiğe kadar, boynun ön kısmı açıkta bırakılacak şekilde örtülür (42, 51).



Şekil 2.15. Tiroidektomi öncesi hasta pozisyonu.

En sık kullanılan kesi; boyundaki cilt kıvrımlarına (Langer's line) paralel olarak yapılan transvers **Kocher kesisi**dir. Buna kolye kesisi (Collar insizyonu) de denmektedir (Şekil 2.16). İnsizyon yapılırken orta hat (suprasternal çentiğin 1,5-2 cm yukarısı veya krikoid kıkırdağın 1 cm altı) belirlenerek boyun, orta hattaki bu noktadan başlanıp iki yana doğru transvers planda ince bir çizgi halinde kesilir ve kesi, lateralde sternokleidomastoid kasının ön kenarında sonlandırılır. Kesinin boyu tipik olarak 5 cm kadar olmakla birlikte değişkendir. Büyük tümörlerde, kısa boyunlularda ve boynu ekstansiyona getirilemeyenlerde veya tiroid bezi aşağı yerleşimde ise daha uzun insizyonlar da yapılabilir (1, 43).

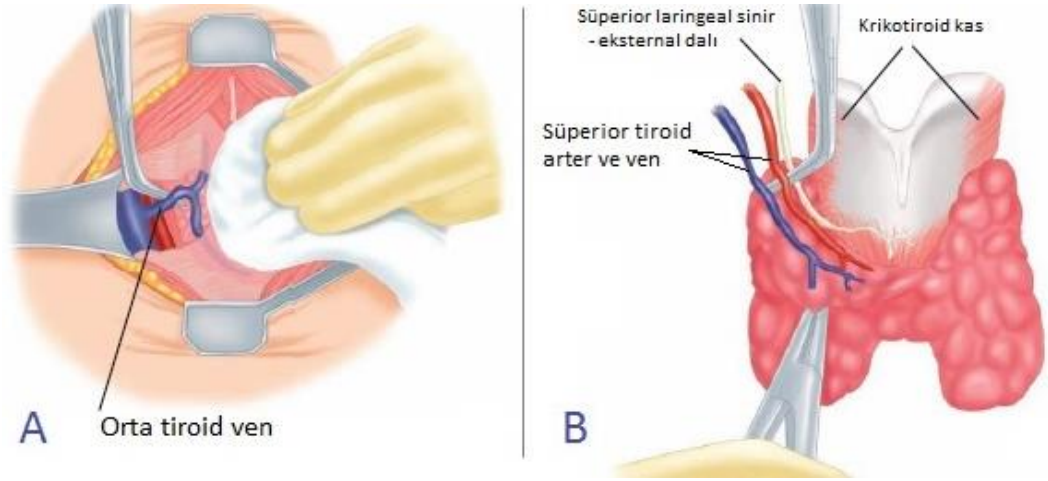


Şekil 2.16. Kocher kesisi (A) ve subplatismal flepin kaldırılması (B).

İnsizyon ile cilt ve cilt altı geçilir. Platisma üstte, anterior tiroid venler altta kalacak biçimde tiroid kıkırdağı düzeyine kadar üst flep diseksiyonu yapılır. Aynı biçimde alt flep de suprasternal çentiğe kadar diseke edilir (Şekil 2.16). Ardından derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası, tiroid kıkırdağı ile suprasternal çentik arasındaki

vertikal çizginin belirlediği ve her iki sternohiyoid kasın birleştiği orta hattan açılarak kasın arka yüzünde seyreden derin servikal fasyanın pretrakeal tabakası ve bu fasyadan kaynaklanan tiroidin cerrahi kapsülü ile karşılaşılır. Bu aşamada, tiroid bezinin üzerinde bulunan venlere hasar verilmemesine dikkat edilmelidir (55).

İlk diseke edilecek tarafta, yüzeyel olan sternohiyoid kası künt ve keskin diseksiyonlar ile derindeki sternotiroid kastan ayrılır ve diseksiyon laterale uzatılarak sternotiroid kasın lateral kenarındaki ansa servikalise ve internal juguler venin medial kenarına kadar sürdürülür. Ardından sternotiroid kas tiroidden künt ve keskin diseksiyonla ayrılarak lateralde orta tiroid ven bulunur. Tiroid lobu parmakla anteromediale; lateraldeki dokular ise posterolaterale doğru itilerek orta tiroid ven bağlanıp kesilir (Şekil 2.17). Tiroid bezi üst kutbunun çok uzun ve derin yerleşimli olduğu ya da bu bölgede yeterli görüş alanının sağlanamadığı büyük tiroid kanseri veya büyük guatrı bulunan hastalardaki strep kasları, hemen altındaki tiroid bezi dokusundan ayrılamayacak kadar yapışık durumda ise kesilebilir (1). Sonra, tiroid inferomediale doğru çekilerek üst kutuplar açığa çıkarılır ve üst kutbun lateralinde ve karotis kılıfının medialinde kalan dokular künt diseksiyonla sıyrılır. Üst kutup arter ve venleri tek tek tanınıp izole edilir ve tiroid bezi kapsülüne yakın olarak bağlanır. Bu aşamada süperior laringeal sinirin eksternal dalını zedelememek için diseksiyon tiroide yakın olarak sürdürülmelidir (Şekil 2.17). Süperior laringeal sinir eksternal dalının eksplorasyonu rutin olarak önerilen bir yöntem değildir. Ancak bu ince dalın genellikle tiroid bezi üst polünün yaklaşık 1 cm üstüne kadar süperior tiroid arter ile seyrettiği ve



Şekil 2.17. Orta tiroid ven (A) ile üst kutup damarlarının (B) diseksiyonu.

ardından aşağı dönerek krikotiroid kası innerve ettiği bilinmelidir (Şekil 2.9). Üst kutup damarları bağlanıp kesilince üst kutup posteromedialindeki dokular tiroid bezinden sıyrılabilir ve böylece üst paratiroid bezinin vasküler yapılarının hasarlanma riski azalır (1, 2).

Posterolateral kenardaki dokular dorsale doğru sıyrılarak tiroid tümüyle mobilize edilir. Paratiroid bezlerinin beslenmesini bozmamak için tüm damarlar girdikleri noktada bağlanır ve kesilir. RLS olabilecek veya onu içerebilecek hiçbir doku bağlanmamalı ve kesilmemelidir. Tiroid bezi üzerinde kalan, anterior lokalizasyonda yer alan veya ameliyat sırasında iskemik hale gelen paratiroid bezleri çıkartılmalı; frozen inceleme ile paratiroid bezi oldukları doğrulandıktan sonra 1 mm^3 büyüklüğündeki parçalar halinde aynı taraftaki sternokleidomastoid kası içinde oluşturulacak bir cebe implante edilmelidir (1).

RLS, Berry ligamanının altından veya içinden geçtikten sonra krikoid kıkırdak düzeyinde krikotiroid kasın altından larinkse girer. Bu noktada üst paratiroid bez bulunabilir. Üst paratiroid bezleri, tiroid üst polü hizasından başlayarak inferior tiroid arterin assendan dalına kadar uzanan bir bölgede yer alırlar ve en sık inferior laringeal sinirin larinkse girdiği yerin yakınında bulunurlar. Alt paratiroid bezleri ise inferior tiroid arterin tiroid bezine girerken rekürren laringeal sinirle kesiştiği yere, yani alt tiroid polüne yakın olarak bulunurlar (% 40-45). Hastaların çoğunda alt paratiroid bezler inferior artere 1 cm'den daha yakındır (Şekil 2.8) (1, 42).

Pek çok cerrah tiroid cerrahisi sırasında RLS'den kaçmak yerine, izole edilmesini önerir. RLS'nin korunması ve izole edilebilmesi önemli anatomik sınırlardan faydalanarak, cerrahi tekniğin dikkatli uygulanması halinde mümkün olur. Bu yüzden cerrahi prosedür sırasında RLS mutlaka görülmeli; anatomik olarak sinirin solda daha medialde; sağda ise daha oblik seyrettiği bilinmelidir. Sinirin fonksiyonel önemi düşünüldüğünde, ameliyatın en zor bölümü RLS'nin Berry ligamanının içinden geçtiği bölümdeki diseksiyondur. Bu nokta sinirin tiroide en yakın olduğu yerdir. Sinir ligaman tarafından çevrelenmiştir ve hemen yakınından bir arter dalı geçer. Bu nokta rekürren sinirin tiroidektomi sırasında en çok hasarlandığı yerdir ve bu bölgede bir kanama olursa bası ile durdurulmalı, kanayan damar ancak sinir görüldükten sonra

tutulmalıdır. Bu aşamada kanama kontrolü için koter kullanımından kesinlikle kaçınılmalıdır (1).

Hastaların yaklaşık % 50-80'inde piramidal lob vardır. Piramidal lob, yukarıda tiroid kıkırdağına kadar diseke edilerek tiroid ve istmusla birlikte çıkartılmalıdır. İstmusun yukarısında bir veya daha fazla sayıda lenf nodu (Delphian nodu) bulunabilir. Eğer varsa bu lenf nodları da tiroid bezi ile birlikte çıkartılmalıdır (2). Dren koymak ender olarak, retrosternal guatr çıkartılıp büyük bir boşluk kaldığında gerekir. Kapsülün trakeaya dikilmesinin ise pratik olarak bir anlamı yoktur. Kanama kontrolünün sağlanmasından sonra derin servikal fasyanın infrahiyoid kısmı, orta hatta emilebilen sütürle birbirine dikilir. Son olarak, strep kaslar ve platisma absorbabl sütürlerle yeniden yaklaştırılır, deri subkutan dikiş ile kapatılır (1).

Cerrahi yöntem olarak özellikle son yıllarda minimal invazif tiroidektomi yaklaşımları da giderek yaygınlaşmıştır (2). Yapılan çalışmalarda robotik transaksiller tiroidektomi endikasyonları; en büyük çapı 3-3,5 cm altındaki nodüller, tiroid boyutu en fazla 5-6 cm olan ve tiroidit öyküsü olmayan veya boyuna radyoterapi öyküsü bulunmayan hastalar olarak bildirilmiştir. Kesin kontrendikasyonlar ise ekstratiroidal yayılım veya lenf nodu tutulumu gösteren tiroid kanserleri, Graves hastalığı, retrosternal guatr ve geçirilmiş boyun cerrahisi olarak belirtilmiştir. Robotik transaksiller tiroidektomide boyunda insizyon skarı olmamasının getirdiği kozmetik bir avantajın yanı sıra; komplikasyon oranları da geleneksel tiroid cerrahisi ile benzerdir (56).

2.10.4. Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları

Son yüzyılda tiroid cerrahisinde gerek cerrahi tekniğin ilerlemesi gerekse de tiroid anatomi ve fizyolojisinin açıklığa kavuşturulması ile morbidite ve mortalite anlamlı derecede azalmıştır (4). Tiroid cerrahisinin bugün için başlıca komplikasyonları hematom, laringeal sinir yaralanması ve hipokalsemidir. Bunlardan kanama ve laringeal sinir yaralanmaları postoperatif erken dönemde (1-8 saat) kendini gösterirken, hipokalsemi ilk 24 saat içerisinde genellikle semptom vermemektedir (5).

Hematom: Tiroidektomi sonrası kanama, nadir, fakat potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ve tiroid cerrahisinin öngörülemeyen bir komplikasyonudur. Deneyimli

endokrin cerrahları tarafından yapılan tiroidektomi sonrası kanama oranları % 0,1 kadar az olarak bildirilse de % 6,5'ları bulan kanama oranı bildiren yayınlar da mevcuttur (57). Bu ciddi komplikasyonu gelişmeden önce tahmin etmek oldukça zordur. Ancak çeşitli yayınlarda ileri yaş, erkek cinsiyeti, bilateral cerrahi girişim, hipertiroidizm, nüks cerrahisi, antikoagülan kullanımı, malignite ve hipertansiyon risk faktörleri olarak bildirilmiştir (58). Tiroidektomi sonrası kanamaların büyük bölümü ilk 6 saatte ortaya çıkmakta; ancak % 2,4-10 kadarı 24 saatten sonra da görülebilmektedir (59). Bu komplikasyon, ağrıda artma, boyunda şişme ve sıklıkla belirgin anksiyete ile ortaya çıkar. Hematom, platisma kası ve sternohiyoid kasları arasında (yüzeyel hematom) veya larinks boyunca uzanan kas bantlarının derinliklerinde (derin hematom) oluşabilir. Derin hematomlar, larinksin bir tarafında hapsolup havayolunun kompresyonuna neden olabileceğinden daha tehlikelidir ve çoğunlukla acil cerrahi girişim ile boşaltılarak kanama kontrolü hızlı bir şekilde sağlanmalıdır (2).

Laringeal sinir yaralanması: Rekürren laringeal sinir (RLS) hasarı endokrin cerrahisinde ciddi morbiditeye yol açabilen bir komplikasyondur. Buna ek olarak tıbbi malpraktis davalarının da en sık nedenlerinden biridir. Total tiroidektomi, baş-boyun cerrahisi vakaları içinde bir kranial sinirin bilateral hasar görme riskinin olduğu tek cerrahidir ve bu durum havayolunu ilgilendirdiği için hayati öneme sahiptir (2). Literatürde tiroid cerrahisinin bütününe bakıldığında RLS'nin geçici paralizi oranının % 1-6, kalıcı paralizi oranının ise % 0,2-2 arasında bildirildiği görülmektedir (5). Kanser nedeniyle yapılan cerrahide ve nüks cerrahisinde bu oranların belirgin olarak artış göstermesi dikkat çekmektedir. Bilateral RLS paralizisi, görülme oranı çok düşük olmasına rağmen morbiditesinin yüksekliği nedeniyle halen tiroid ve paratiroid cerrahisinin en çekinilen komplikasyonlarından biridir (2, 5). RLS hasarından kaçınmanın altın kuralı sinirin tanınıp seyri boyunca diseke edilmesidir. Birçok araştırmacı, RLS'nin tanınmasında sinirin trakeoözofageal oluk, inferior tiroid arter, Berry ligamanı, Zuckerkandl tüberkülü gibi çeşitli anatomik belirteçlere göre ilişkisini tanımlayarak RLS hasarı gelişme oranını azaltmayı hedeflemişlerdir (60). Sinirin bütünlüğünü korumaya yönelik bütün gayretlere rağmen basıya, gerilmeye, ezilmeye, bipolar koagülasyonla kanama kontrolü sırasında ortaya çıkan ısıya veya iskemiye bağlı gelişen akson hasarı sonucu sinir iletiminde bozulma görülebilir. Tek taraflı

vokal kord paralizisi erken postoperatif dönemde klinik olarak anlaşılamayabilir. Paralitik kordun nihai pozisyonu ve karşı kordun kompansasyon derecesi hastanın bulgularını belirler. Eğer paralitik kord medyan konumda duruyorsa hasta asemptomatik olabilir. Ancak paramedyan veya lateral pozisyonda ise ses kısıklığı veya aspirasyon şikâyeti olabilir ve bu durumda sinirin hasar gördüğü anlaşılır. Bilateral RLS hasarı sonucu meydana gelen bilateral abdüktör vokal kord paralizisi nedeniyle ses kalitesi normale yakın olsa da hastada ciddi solunum sıkıntısı oluştuğu için bu vakalar postoperatif erken dönemde hemen fark edilirler. Bu durumda öncelik havayolunun korunmasıdır (1, 2). Sinirde gerilmeye veya ödeme bağlı akson hasarı-nöropraksi genellikle 4-6 hafta içinde sekelsiz düzelir. Ameliyat sonrası 6-12 ay boyunca işlevde geri dönme olmadığı takdirde kalıcı hasar veya sinkinetik iyileşmeden bahsedilir (2). Dolayısıyla sinirin tanınmasında ve işlevinin kontrolünde intraoperatif sinir monitörizasyonu gibi yardımcı teknikler özellikle son yıllarda gündeme gelmektedir. Sinir monitörizasyonu kullanımı, tiroid ve paratiroid cerrahisinde RLS'nin tanınması ve diseksiyonu sırasında hasar görme riskinin azaltılması amacıyla giderek yaygınlaşmıştır (1, 60).

Süperior tiroid damarları ile olan yakın komşuluğundan dolayı süperior laringeal sinirin eksternal dalı (SLS-ED) tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. SLS-ED'nin cerrahi esnasında yaralanma insidansı düşüktür ve % 0,4-3 arasındadır (5). Postoperatif dönemde rutin laringeal değerlendirme yapılmadığı için ve SLS-ED'nin hasar görmesi sonucu oluşacak ses değişikliklerinin gerek hasta, gerekse de cerrah tarafından çoğu zaman algılanamayacak kadar belirsiz olmasından dolayı gerçek insidansı tam olarak tahmin etmek güçtür (2).

Diğer komplikasyonlar: Tiroidektomi sonrası görülen diğer komplikasyonları ise kesi yeri komplikasyonları (flep ödemi, enfeksiyon, keloid), seroma, trakea ve özofagus yaralanması, sempatik sinir yaralanması, brakial pleksus yaralanması, duktus torasikus yaralanması, deri-duyu sinirlerinin zedelenmesi, pnömotoraks, hava embolisi, boğaz ağrısı, torasik kanal fistülü, psikosomatik ses problemi, vokal kord polipleri, trakeomalazi, hipotiroidi ve tiroid krizi şeklinde sıralayabiliriz.

2.10.5. Tiroid Cerrahisi Sonrası Hipokalsemi Gelişimi

Hipokalsemi, tiroid ve paratiroid cerrahisinde postoperatif dönemde en sık görülen komplikasyonlardan biridir (2, 3). Literatürde, kabul edilen tanıma ve hipokalseminin değerlendirilme şekline (klinik veya biyokimyasal) bağlı olarak, geçici hipokalsemi oranı % 0,3 ile % 49 arasında; kalıcı hipokalsemi ise % 0-13 oranlarında bildirilmektedir (3, 5).

Hipokalsemi tanımında literatürde kesin bir konsensüs olmamakla birlikte, genel olarak hipokalsemi; *düzeltilmiş total serum kalsiyum düzeyi*nin 8 mg/dL'nin (2 mmol/L) altında olması olarak tanımlanmaktadır (5, 7, 14, 61).

Düzeltilmiş total serum kalsiyum düzeyi (mg/dL) = Ölçülen serum kalsiyum düzeyi (mg/dL) + 0,8 x [4 – serum albümin düzeyi (g/L)]

Postoperatif hipokalseminin en sık nedeni hipoparatiroidizmdir. Postoperatif hipoparatiroidizm ise edinilmiş hipoparatiroidizmin en sık sebebidir ve operasyon sırasında paratiroid bezlerinin istenmeden çıkarılması, koter, damar kapatıcı gibi ısı yayan cihazlarla paratiroid vaskülarizasyonunun bozulması veya paratiroidlerin hasarlanması ve paratiroid damarlarının bağlanması sonucu gelişir. Hipoparatiroidizm *geçici* (<12 ay) veya *kalıcı* (≥ 12 ay) olabilir (19). Postoperatif hipoparatiroidizm genellikle geçici olup, paratiroid fonksiyonu cerrahiden sonra birkaç hafta veya ay içinde düzelir. Kalıcı hipoparatiroidizm, cerrahiden 12 ay sonra normokalsemiyi sağlamak için yeterli PTH düzeyinin olmaması olarak tanımlanır (3).

Klinik bulgular, hipokalseminin derecesi ve oluşma hızına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hafif hipokalsemili hastalar asemptomatik olabileceği gibi hipokalseminin klasik semptomları olan kas kasılmaları, kas spazmları, uyuşma ve karıncalanma şeklinde de karşımıza çıkabilir. En karakteristik semptomlar, perioral bölgede ve ekstremitelerde uyuşma veya karıncalanma ile el ve ayaklarda karpopedal spazmdır. Fakat ciddi vakalarda tetani ve kasılma nöbetleri gelişebilir. Ciddi formlarda akut solunum yetmezliğine sebep olabilen bronkospazm ve laringospazm, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, deliryum, felç gibi nörolojik bozukluklar da gelişebilir.

Hipokalseminin kardiyak bulguları; QT aralığında uzama, aritmi, ciddi vakalarda ise konjestif kalp yetmezliğidir. Asemptomatik hastalarda, nöromusküler uyarılabilirlik, Chvostek ve Trousseau belirtisi gibi provakatif testler ile belirgin hale getirilebilir (1, 3, 51).

Tiroid cerrahisi sonrası hipokalsemi gelişimini etkileyen faktörler; perioperatif PTH düzeyi ve preoperatif vitamin D düzeyi ile kadın cinsiyet, ileri yaş, Graves hastalığı, malign hastalık, santral boyun diseksiyonu, nüks cerrahisi, paratiroid bezi ototransplantasyonu ve paratiroid bezlerinden en az birinin yanlışlıkla eksize edilmesi şeklinde sıralanabilir (3, 5, 7, 11, 12, 16).

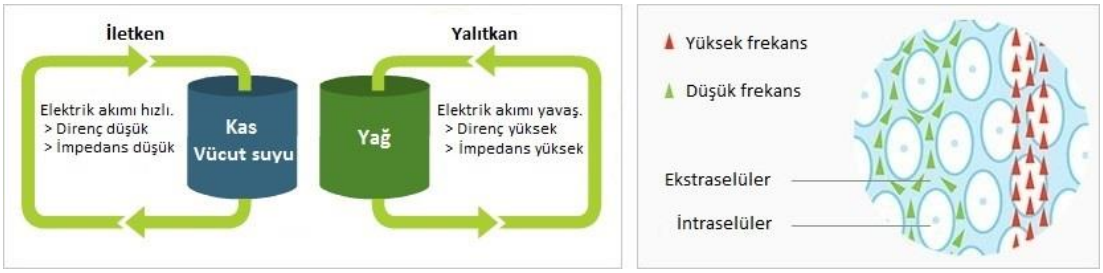
2.10.6. Vücut Kompozisyon Analizi

Vücut kompozisyonu genel olarak yağ, kemik, kas, diğer organik maddeler ve hücre dışı sıvılardan oluşmaktadır. Yaş, cinsiyet, kas kütlesi, fiziksel aktivite, mevcut hastalıklar ve beslenme durumu gibi birçok faktör vücut kompozisyonunu önemli ölçüde etkilemektedir. Vücut yağlılığının sağlıkla ilişkili önemli bir fiziksel uygunluk komponenti olduğu düşünülürse; daha sağlıklı bir yaşam için vücut yağının belli bir oranda tutulması gereklidir (62). Örneğin; sporcular veya düzenli egzersiz yapanlar daha yağsız bir vücut kitlesine sahiptir. Bu yüzden sağlık açısından önemli bir parametre olan vücut kompozisyonunu değerlendirmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde temel hareket noktası çoğunlukla vücut yoğunluğunu bularak buradan vücut yağ yüzdesini tahmin etmek veya hesaplamaktır. Vücut kompozisyonunu ölçmek için kullanılan yöntemler; antropometrik ölçümler, skinfold ölçümleri, dansitometri, su altı testleri, izotopik dilüsyon yöntemi, infrared yöntemi, DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) ve **biyoelektrik impedans analizi** şeklinde sıralanabilir. Ayrıca BT, MRG ve USG gibi klasik görüntüleme yöntemleri de vücut kompozisyonu analizinde kullanılabilecek tetkiklerdir (63).

Vücut kompozisyon analizi sağlıklı bireylerin veya hastaların beslenme ve sağlık durumunun değerlendirilmesi, yanık veya travma hastalarının takibi, yaşlı hastaların takip ve tedavi süreci, kanser hastaları ve kronik böbrek yetmezliği olan hastaların prognozunun saptanması ve fiziksel performansın değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca vücut kompozisyonundaki değişimler, obezitenin

gelişip gelişmediğinin belirlenmesi için etkin birer göstergedir (64). Bunun yanı sıra vücut kompozisyonu indirekt olarak vitamin D ve parathormon düzeyi ile tiroid fonksiyonu, kalsiyum metabolizması ve vücudun su-elektrolit dengesi hakkında yorum yapmamıza yardımcı olabilmektedir (24, 40, 65, 66).

Biyoelektrik impedans analizi (BİA), vücut dokularının az miktardaki zararsız bir elektrik akımına karşı direncinin ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Ölçüm sırasında vücuda yerleştirilen elektrotlar sayesinde katılımcının hissedemeyeceği düzeyde elektrik akımı vücutta dolaşır ve dokulardan geçerken karşılaştığı "impedans" BİA cihazı tarafından ölçülür. *İmpedans*, dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır. Yağsız kütle daha fazla su ve elektrolit içeriği ile daha iletken iken, yağ kütlesinin direnci çok daha fazla; ancak iletkenliği daha azdır (Şekil 2.18). İşte bu yüzden yağsız vücut kütlesi (fat free mass; FFM), elektrik akımına karşı gelişen direnç veya impedans ile ilişkilidir ve elde edilen parametrelerle direkt olarak hesaplanır. Yağ kütlesi (fat mass; FM) ise toplam vücut kütlesinden yağsız vücut kütlesi çıkarılarak bulunur. Boy, kilo ve vücut kitle indeksi (body mass index; BMI) standart olarak hesaplanırken; kas kütlesi (muscle mass; MM), toplam vücut sıvısı (total body water; TBW), sıvı yüzdesi (TBW %), kemik mineral miktarı (bone mass; BM), bazal metabolizma hızı (basal metabolic rate; BMR), metabolik yaş, visseral yağlanma ve obezite derecesi gibi parametreler ise elde edilen ilk parametrelerin belirli formüllerde kullanılması ile hesaplanır. BİA metodu noninvazif, hızlı, ucuz, taşınabilir ve kullanımı kolay olması nedeni ile sık tercih edilen bir vücut kompozisyon değerlendirme yöntemidir (63-65, 67).



Şekil 2.18. Biyoelektrik impedans analizi çalışma prensibi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi, Biyokimyasal ve Analitik Testler

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen bu kesitsel çalışmaya, Mart 2014 – Haziran 2017 tarihleri arasında prospektif olarak toplam 113 hasta dâhil edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (*etik kurul başvuru numarası: 05-222-14*). Çalışmaya katılan tüm hastalardan, ameliyat öncesinde uygulanacak yöntem, olası komplikasyonlar ve yapılan çalışma hakkında ayrıntılı bilgilerin yer aldığı ve hastaların ameliyat ve sonrası dönem ile ilgili sorularına ayrıntılı olarak cevap verildiği bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamaları istendi.

Herhangi bir tiroid patolojisi nedeniyle total tiroidektomi endikasyonu konulan ve ameliyat edilmek üzere kliniğimize yatırılan hastalar çalışmaya alındı. Nüks tiroid vakaları, boyun diseksiyonu yapılan hastalar, paratiroid bezlerinin korunamadığı, iskemik kaldığı veya multiple paratiroid bezi ekiminin yapıldığı hastalar ile böbrek yetmezliği olan hastalar, kalsiyum metabolizması bozukluğu olan hastalar ve BİA ölçümünün yapılamayacağı hastalar (kalp pili, implant, ortopedik protez vs.) çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan preoperatif dönemde görülen rutin kan tetkiklerinin (tam kan, biyokimya, kanama profili ve hepatit markırları) yanı sıra kalsiyum (Ca^{2+}), parathormon (PTH), vitamin D ve tiroid fonksiyon testleri (TFT) istendi. Kalsiyum düzeyleri her defasında albümin ile düzeltilerek hesaplandı. Ayrıca hastalar operasyon öncesinde, biyoelektrik impedans ölçümü yapmak üzere özelleşmiş standardize bir tartıda tartılarak, vücut kompozisyonları analiz edildi. Böylece preoperatif dönemde hastaların metabolik durumuna ait boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, kas kütlesi, toplam vücut sıvısı, vücut sıvı yüzdesi, kemik mineral miktarı, bazal metabolizma hızı, metabolik yaş, visseral yağlanma ve obezite derecesi gibi birçok veri elde edildi. Laboratuvar tetkikleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda değerlendirildi. Vücut kompozisyon analizi ise en az 3 saatlik açlığı

takiben boş mesane ile BİA yapan ve hassas bir tartı olan TANİTA® BC 420 S (Tanita Corp, Tokyo, Japonya) ile değerlendirildi (Resim 3.1). Ek olarak, hastaların preoperatif ASA (American Society of Anesthesiologists) skoru, USG incelemesi, tiroid bezinin yerleşimi (retrosternal) ve İİAB sonucu değerlendirildi.



Resim 3.1. TANİTA® BC 420 S cihazı ve elde edilen veri çıktısı.

Hastalara standardizasyon amacı ile endokrin cerrahide deneyimli tek cerrah tarafından en az 6 saat önce başlayan açlık sonrası daha önce tanımladığımız şekilde total tiroidektomi yapıldı. Hastalar, izlemleri boyunca laboratuvar verileri ve klinik bulgular ile hipokalsemi gelişip gelişmediği yönünden takip edildi. Bu bağlamda postoperatif 6, 12 ve 24. saatlerde klasik yöntem olarak seri kalsiyum ölçümü ile postoperatif 4-6. saatte tek sefer PTH ölçümü yapıldı. Hastalarda gelişen klinik (semptomatik) hipokalsemi, Trousseau ve Chvostek bulguları ile ekstremitelerde veya perioral bölgede uyuşma ve parestezi gelişip gelişmediği sorgulanarak değerlendirildi. İntraoperatif olarak ameliyat süresi, görülen paratiroid bezi sayısı, paratiroid ototransplantasyonu yapılıp yapılmadığı ve piyes ağırlığı kaydedilirken; postoperatif

olarak hastanede yatış süresi, olası hipokalsemi semptomu, olası kalsiyum tedavisi (oral veya infüzyon) ve görülen komplikasyonlar kaydedildi.

Ayrıca çalışma süresince her hasta için preoperatif dönemde özgeçmiş ve demografik bilgilerini de sorgulayacak şekilde hasta takip formu dolduruldu. Hastaların taburculuğa kadarki tüm verileri ile patoloji sonuçları, belirli aralıklarla kontrol için çağrıldıkları poliklinik takipleri ve gereğinde telefon görüşmeleriyle elde edilen veriler takip formuna işlenerek kaydedildi. Son olarak, hastalar 12. ayda kontrole çağrılarak kalıcı hipokalsemi açısından değerlendirildi.

Asemptomatik hipokalsemi gelişen hastalara ek tedavi verilmez iken; semptomatik hipokalsemi gelişen hastalar ile PTH düzeyi < 10 pg/mL olan hastalar oral yolla (kalsiyum ve vitamin D içeren tablet) tedavi edildi. Dirençli vakalarda ise hastalara kalsiyum infüzyonu verildi. Semptomatik hastaların tedavisine taburculuk sonrasında da oral preparatlar ile devam edildi.

Hastalar postoperatif kalsiyum düzeylerine (biyokimyasal hipokalsemi) ve klinik hipokalsemi durumuna göre farklı ikişer gruba ayrıldı. Bu gruplar, ayrı ayrı, hipokalsemi semptomu olmayan hastalar (n=90) ve semptomatik hipokalsemi gelişen hastalar (n=23) ile postoperatif kalsiyum düzeyi ≥8 mg/dL olan hastalar (n=87) ve postoperatif kalsiyum düzeyi <8 mg/dL olan hastalar (n=26) şeklinde oluşturuldu.

3.2. İstatistiksel Analiz

Hastalardan elde edilen cinsiyet, yaş gibi demografik veriler ile boy, kilo, VKİ, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, kas kütlesi, toplam vücut sıvısı, vücut su yüzdesi, kemik mineral miktarı, bazal metabolizma hızı, metabolik yaş, visseral yağlanma ve obezite derecesi gibi ölçümler çalışmanın bağımsız değişkenlerini oluşturdu. Biyokimyasal testler ile elde edilen kalsiyum, PTH düzeyi ve hipokalsemi durumu gibi veriler ise çalışmanın bağımlı değişkenlerini oluşturdu.

Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Student's t testi kullanılırken; normal dağılmayan ya da sıralı değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası değerlendirmesinde Ki-kare ya da

Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücü Pearson'ın ilişki katsayısı ile incelendi. Tekrarlı ölçümlerde yapılan varyans analizi ile değişkenlerin zaman içerisindeki değişimi değerlendirildi. Tek değişkenli analizler sonucunda p <0,15 olan değişkenler çoklu lojistik regresyon analizi için aday değişkenler olarak belirlendi ve çoklu lojistik regresyon analizi ile ikili sonuç değişkenine etki eden risk faktörleri araştırıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler, frekans ve yüzde verildi. P değeri <0,05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences 15.0 (SPSS; Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 113 hasta dâhil edildi. Hastaların 95'i kadın iken 18'i erkek idi (5,2/1). Yaş ortalamaları 50,7 ± 12,9 (23-78) olarak hesaplandı. Hastaların 7'sinde (% 6,2) tiroid retrosternal yerleşimli saptandı. USG ile değerlendirilen hastalarda en büyük nodül çapı ortalama 27 ± 15 (4-71) mm idi. Preoperatif dönemde yapılan biyopsi sonucu ile Bethesda sınıflandırma sistemine (I-VI) göre gruplandırılan 98 hastanın oranları sırası ile % 5, % 38, % 22, % 14, % 11 ve % 10 idi (Tablo 4.1).

Hastaların total tiroidektomi öncesi ortalama sT_3, sT_4 ve TSH düzeyleri sırası ile 5,0 ± 0,8 (3,5-9,6) pmol/L, 13,6 ± 3,4 (7,3-20,9) pmol/L ve 1,7 ± 1,7 (0,1-8,0) µIU/mL iken; düzeltilmiş kalsiyum, PTH ve vitamin D düzeyleri ortalama 9,2 ± 0,3 (8,3-10,6) mg/dL, 46,4 ± 14,2 (12,1-72,0) pg/mL ve 18,1 ± 17,1 (3,9-93,6) µg/L şeklinde idi (Tablo 4.2).

Klinikopatolojik olarak hastaların 57'si benign iken 56'sı malign olarak tespit edildi. Benign hastaların % 73,6'sinde en sık olarak MNG saptanırken; malign hastaların % 98,2'sinde papiller tiroid kanseri saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Sıklığı (%)
Toplam hasta sayısı	113
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	95 / 18
Yaş (yıl)	50,7 ± 12,9
ASA sınıflaması	
ASA-I	68 (% 60,2)
ASA-II	42 (% 37,1)
ASA-III	3 (% 2,7)
Tiroid fonksiyonu	
Hipotiroidi	10 (% 8,8)
Ötiroidi	85 (% 75,3)
Hipertiroidi	18 (% 15,9)
Retrosternal tiroid yerleşimi	7 (% 6,2)

Tablo 4.2. Hastaların preoperatif dönemdeki biyokimyasal parametreleri.

Biyokimyasal parametre	Değer	Referans aralığı
Tiroid fonksiyon testleri		
sT_3 (pmol/L)	5,0 ± 0,8	3,5-6,5
sT_4 (pmol/L)	13,6 ± 3,4	11,5-22,7
TSH (µIU/mL)	1,7 ± 1,7	0,5-4,7
Kalsiyum (mg/dL)	9,2 ± 0,3	8,7-10,4
Parathormon (pg/mL)	46,4 ± 14,2	14-72
25-Hidroksi vitamin D (µg/L)	18,1 ± 17,1	20-120

Total tiroidektomi sonrası çıkarılan piyesin ağırlığı ortalama 60,6 ± 50,4 (11-260) g olarak hesaplandı. Hastaların tamamında en az üç paratiroid bezi görülürken; toplam 11 hastaya (% 9,7) paratiroid ototransplantasyonu yapıldı. Ameliyat süresi ortalama 115,4 ± 28,6 (70-210) dk; hastaların postoperatif yatış süresi ortalama 32,2 ± 14,4 (20-72) saat olarak hesaplandı. Toplam 6 hastada (% 5,4) postoperatif komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonların 3'ü geçici ses kısıklığı, diğer 3'ü ise ek cerrahi girişim gerektirmeyen ve klinik olarak takip edilen seroma idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların intraoperatif ve postoperatif özellikleri.

	Değer
Ameliyat süresi (dk)	115,4 ± 28,6
Patolojik değerlendirme	
Benign	57 (% 50)
Malign	56 (% 50)
Piyes ağırlığı (g)	60,6 ± 50,4
Paratiroid ototransplantasyonu	
Evet	11 (% 9,7)
Hayır	102 (% 80,3)
Postoperatif yatış süresi (saat)	32,2 ± 14,4

Takiplerde hiçbir hastada kalıcı hipokalsemi görülmedi. Hipokalsemilerin tamamı geçici idi. Hastaların 23'ünde (% 20,3) semptomatik hipokalsemi; 26'sında ise (% 23,0) biyokimyasal hipokalsemi saptandı. Semptomatik hipokalsemi görülen hastaların 7'sinde biyokimyasal hipokalsemi görülmezken; biyokimyasal hipokalsemi görülen hastaların ise 10'u asemptomatik idi (Tablo 4.4 ve Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Vücut kompozisyon analiziyle semptomatik hipokalsemi ilişkisi.

Değişken	**Semptomatik hipokalsemi**		**p değeri**
	Var (n=23)	**Yok (n=90)**	
Boy (m)	1,58 ± 0,07 1,55 (1,49-1,70)	1,60 ± 0,09 1,60 (1,41-1,81)	0,392
Kilo (kg)	74,7 ± 12,4 73,8 (58,6-100,2)	78,6 ± 13,8 78,2 (43,4-108,0)	0,223
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	30,0 ± 5,9 28,9 (20,3-41,2)	30,8 ± 5,7 30,3 (20,9-46,6)	0,562
Yağ yüzdesi (%)	35,9 ± 8,3 35,5 (21,8-47,4)	35,4 ± 9,7 39,2 (8,5-50,4)	0,932
Yağ kütlesi (kg)	27,6 ± 10,3 26,1 (13,0-47,5)	28,6 ± 10,9 30,1 (4,5-52,6)	0,715
Yağsız vücut kütlesi (kg)	47,0 ± 3,6 46,8 (39,8-57,6)	50,0 ± 7,7 48,2 (35,6-72,9)	0,095
Kas kütlesi (kg)	44,6 ± 3,5 44,4 (37,8-54,7)	47,5 ± 7,4 45,8 (33,8-69,3)	0,088
Toplam vücut sıvısı (kg)	33,0 ± 2,9 32,9 (27,7-41,3)	35,3 ± 5,6 34,5 (24,0-50,3)	**0,050**
Sıvı yüzdesi (%)	44,9 ± 5,3 45,0 (37,5-54,3)	45,6 ± 6,4 43,4 (36,0-62,7)	0,789
Kemik mineral miktarı (kg)	2,3 ± 0,2 2,4 (2,0-2,9)	2,5 ± 0,3 2,4 (1,8-3,6)	0,095
Bazal metabolizma hızı (kcal)	1422 ± 115 1426 (1247-1749)	1512 ± 219 1478 (1068-2172)	0,062
Metabolik yaş (yıl)	56,7 ± 19,8 55,0 (15,0-86,0)	54,9 ± 16,7 58,0 (12,0-88,0)	0,608
Visseral yağlanma	9,2 ± 4,4 8,0 (1,0-17,0)	9,5 ± 4,3 9,0 (2,0-20,0)	0,742
Obezite derecesi (%)	36,8 ± 26,2 31,6 (0,0-87,2)	40,3 ± 25,9 37,7 (0,0-112,0)	0,593

Tablo 4.5. Vücut kompozisyon analiziyle biyokimyasal hipokalsemi ilişkisi.

Değişken	Biyokimyasal hipokalsemi		p değeri
	Var (n=26)	Yok (n=87)	
Boy (m)	1,57 ± 0,06 1,55 (1,49-1,70)	1,60 ± 0,09 1,60 (1,41-1,81)	0,184
Kilo (kg)	77,8 ± 13,9 78,6 (52,7-105,1)	77,8 ± 13,6 76,6 (43,4-108,0)	0,989
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	31,4 ± 6,1 32,0 (20,3-41,2)	30,4 ± 5,6 30,0 (20,9-46,6)	0,340
Yağ yüzdesi (%)	37,4 ± 10,6 40,7 (8,5-48,5)	34,9 ± 9,1 36,7 (12,0-50,4)	0,095
Yağ kütlesi (kg)	30,3 ± 12,1 31,5 (4,5-51,0)	27,8 ± 10,3 29,0 (7,2-52,6)	0,294
Yağsız vücut kütlesi (kg)	47,4 ± 2,8 47,6 (42,8-54,1)	50,0 ± 8,0 48,5 (35,6-72,9)	0,223
Kas kütlesi (kg)	45,0 ± 2,7 45,2 (40,6-51,4)	47,5 ± 7,6 46,0 (33,8-69,3)	0,211
Toplam vücut sıvısı (kg)	33,5 ± 2,4 33,2 (29,6-39,4)	35,3 ± 5,7 34,7 (24,0-50,3)	0,195
Sıvı yüzdesi (%)	44,1 ± 6,7 42,3 (37,5-62,4)	45,8 ± 6,0 44,9 (36,0-62,7)	0,079
Kemik mineral miktarı (kg)	2,4 ± 0,1 2,4 (2,2-2,7)	2,5 ± 0,4 2,5 (1,8-3,6)	0,176
Bazal metabolizma hızı (kcal)	1447 ± 105 1426 (1277-1700)	1508 ± 225 1478 (1068-2172)	0,321
Metabolik yaş (yıl)	56,3 ± 18,6 56,0 (15,0-86,0)	54,9 ± 17,0 58,0 (12,0-88,0)	0,862
Visseral yağlanma	9,0 ± 4,3 8,0 (1,0-15,0)	9,6 ± 4,4 9,0 (2,0-20,0)	0,553
Obezite derecesi (%)	43,2 ± 27,4 45,7 (0,0-87,2)	38,5 ± 25,5 36,6 (0,0-112,0)	0,346

Preoperatif dönemde vücut kompozisyon analizi ile elde edilen boy, kilo, VKİ, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, kas kütlesi, vücut sıvı yüzdesi, kemik mineral miktarı, bazal metabolizma hızı, metabolik yaş, visseral yağlanma ve obezite derecesi ile hastalarda gelişen semptomatik ve biyokimyasal hipokalsemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak toplam vücut sıvısı, semptomatik

hipokalsemi görülen hastalarda daha düşük düzeyde idi (p=0,050). Değişkenlere ayrı ayrı bakıldığında ise neredeyse tüm parametrelerin, istatistiksel olarak anlamlı olmasalar bile, semptomatik hipokalsemi grubunda daha düşük düzeyde olduğu görüldü (Tablo 4.4).

Hastalar, VKİ <25 kg/m^2 ve VKİ ≥25 kg/m^2 olacak şekilde iki gruba ayrıldığında; semptomatik ve biyokimyasal hipokalseminin, VKİ daha düşük olan grupta diğere gruba göre daha sık görüldüğü hesaplandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,226 ve p=0,168).

Yağ yüzdesi de benzer şekilde yaş ve cinsiyete göre sınıflamanın yapıldığı uluslararası değer gören bir skala baz alınarak değerlendirildi (23). Bu skalaya göre hastalar düşük veya normal yağ yüzdesinde yer alanlar ve yüksek yağ yüzdesinde yer alanlar veya obez olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Sonuç olarak, hem semptomatik hem de biyokimyasal hipokalseminin yağ yüzdesi düşük olan grupta yüksek olan gruba göre daha sık görüldüğü hesaplandı. Bu fark, semptomatik hipokalsemide daha belirgindi ancak; istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,061 ve p=0,144).

Hastalar visseral yağlanma durumlarına göre normal (<13) ve aşırı yağlı (≥13) şeklinde iki gruba ayrıldığında; iki grup arasında semptomatik veya biyokimyasal hipokalsemi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,441 ve p=0,417).

Diğer değişkenler açısından bakıldığında; daha yaşlı hastalarda (p=0,050), nodül çapı 40 mm'den büyük olan hastalarda (p=0,028), retrosternal yerleşimli tiroide sahip hastalarda (p=0,004), piyes ağırlığı 100 g'dan büyük olan hastalarda (p=0,050) ve paratiroid ototransplantasyonu yapılan hastalarda (p<0,001) semptomatik hipokalsemi görülme oranının daha yüksek olduğu görüldü. Cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da kadınlarda semptomatik hipokalsemi görülme oranının erkeklerden daha fazla olduğu bulundu (Tablo 4.6). Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda, retrosternal yerleşimli tiroide sahip hastalarda semptomatik hipokalsemi olabilirliğinin 11,5 kat; paratiroid ototransplantasyonu yapılan hastalarda ise 14,9 kat arttığı saptandı.

Ayrıca preoperatif dönemde ölçülen kalsiyum, PTH, 25-Hidroksi vitamin D, albümin, fosfor ve magnezyum ile semptomatik hipokalsemi arasında anlamlı bir ilişki

saptanmazken; semptomatik hipokalsemi gözlenen grupta asemptomatik gruba göre postoperatif ilk 4-6 saatte ölçülen kalsiyum, PTH ve albümin düzeyleri anlamlı ölçüde daha düşük saptandı (p<0,001; p<0,001 ve p=0,003) (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Değişkenlerin semptomatik hipokalsemi görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında karşılaştırılması.

Değişken	**Semptomatik hipokalsemi**		**p değeri**
	Var (n=23)	**Yok (n=90)**	
Cinsiyet			
Kadın	22 (% 23,2)	73 (% 76,8)	0,075
Erkek	1 (% 5,6)	17 (% 94,4)	
Yaş (yıl)	55,2 ± 14,6 56,0 (23,0-76,0)	49,5 ± 12,3 50,5 (25,0-78,0)	**0,050**
Tiroid fonksiyonu			
Hipotiroidi	0 (% 0,0)	10 (% 100,0)	0,202
Ötiroidi	18 (% 21,2)	67 (% 78,8)	
Hipertiroidi	5 (% 27,8)	13 (% 72,2)	
USG'de en büyük nodül çapı			
< 40 mm	14 (% 15,9)	74 (% 84,1)	**0,028**
≥ 40 mm	9 (% 36,0)	16 (% 64,0)	
Retrosternal tiroid yerleşimi			
Evet	5 (% 71,4)	2 (% 28,6)	**0,004**
Hayır	18 (% 17,0)	88 (% 83,0)	
Ameliyat süresi (dk)	120,2 ± 32,5 110,0 (90,0-210,0)	114,2 ± 27,7 105,0 (70,0-210,0)	0,455
Patolojik değerlendirme			
Benign	12 (% 21,1)	45 (% 78,9)	0,852
Malign	11 (% 19,6)	45 (% 80,4)	
Piyes ağırlığı			
< 100 g	16 (% 17,0)	78 (% 83,0)	**0,050**
≥ 100 g	7 (% 36,8)	12 (% 63,2)	
Paratiroid ototransplantasyonu			
Evet	8 (% 72,7)	3 (% 27,3)	**<0,001**
Hayır	15 (% 14,7)	87 (% 85,3)	
Postoperatif yatış süresi (saat)	49,4 ± 20,0 56,0 (24,0-72,0)	27,8 ± 8,1 24,0 (20,0-48,0)	**<0,001**

Tablo 4.7. Laboratuvar parametrelerinin semptomatik hipokalsemi görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında karşılaştırılması.

Parametre	Semptomatik hipokalsemi		p değeri
	Var (n=23)	Yok (n=90)	
Preoperatif			
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9,1 ± 0,2 9,1 (8,7-9,4)	9,0 ± 0,3 9,1 (8,3-10,2)	0,525
Parathormon (pg/mL)	43,1 ± 15,1 42,1 (17,0-67,0)	47,4 ± 13,9 47,7 (12,1-72,0)	0,273
25-Hidroksi vitamin D (µg/L)	25,6 ± 27,3 15,9 (3,9-93,6)	16,2 ± 12,8 11,7 (5,0-66,3)	0,159
Albümin (g/dL)	4,1 ± 0,3 4,1 (3,4-5,2)	4,2 ± 0,3 4,3 (3,5-4,8)	0,073
Fosfor (mg/dL)	3,3 ± 0,5 3,3 (2,2-4,2)	3,4 ± 0,6 3,6 (1,9-4,7)	0,536
Magnezyum (mg/dL)	2,0 ± 0,1 2,0 (1,6-2,2)	2,0 ± 0,1 1,9 (1,7-2,4)	0,769
Postoperatif (4-6. saat)			
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	8,0 ± 0,4 8,0 (7,3-9,1)	8,5 ± 0,3 8,5 (7,8-9,2)	**<0,001**
Parathormon (pg/mL)	10,9 ± 12,9 3,7 (23,0-76,0)	34,1 ± 16,2 32,3 (2,5-82,0)	**<0,001**
Albümin (g/dL)	3,6 ± 0,2 3,6 (3,2-4,0)	3,8 ± 0,3 3,9 (3,0-4,5)	**0,003**

Aynı değişkenler biyokimyasal hipokalsemi görülen ve görülmeyen hastalar için de analiz edildiğinde; sadece kadın cinsiyet (p=0,006), preoperatif kalsiyum (düzeltilmiş) (p=0,008) ve fosfor (p=0,028) ile postoperatif ilk 4-6 saatte ölçülen kalsiyum (düzeltilmiş) (p<0,001) ve parathormon (p<0,001) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Postoperatif yatış süresinin, semptomatik hipokalsemiye benzer şekilde, biyokimyasal hipokalsemi görülen hastalarda görülmeyenlere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu hesaplandı (p<0,001) (Tablo 4.8 ve Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Değişkenlerin biyokimyasal hipokalsemi görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında karşılaştırılması.

Değişken	Biyokimyasal hipokalsemi		p değeri
	Var (n=26)	Yok (n=87)	
Cinsiyet			
Kadın	26 (% 27,4)	69 (% 72,6)	**0,006**
Erkek	0 (% 0,0)	18 (% 100,0)	
Yaş (yıl)	50,7 ± 14,8 51,5 (23,0-76,0)	50,6 ± 12,4 51,0 (25,0-78,0)	0,918
Tiroid fonksiyonu			
Hipotiroidi	2 (% 20,0)	8 (% 80,0)	0,390
Ötiroidi	22 (% 25,9)	63 (% 74,1)	
Hipertiroidi	2 (% 11,1)	16 (% 88,9)	
USG'de en büyük nodül çapı			
< 40 mm	18 (% 20,5)	70 (% 79,5)	0,226
≥ 40 mm	8 (% 32,0)	17 (% 68,0)	
Retrosternal tiroid yerleşimi			
Evet	24 (% 22,6)	82 (% 77,4)	0,509
Hayır	2 (% 28,6)	5 (% 71,4)	
Ameliyat süresi (dk)	120,2 ± 30,9 110,0 (90,0-210,0)	114,0 ± 28,0 105,0 (70,0-210,0)	0,345
Patolojik değerlendirme			
Benign	12 (% 21,1)	45 (% 78,9)	0,618
Malign	14 (% 25,0)	42 (% 75,0)	
Piyes ağırlığı			
< 100 g	21 (% 22,3)	73 (% 77,7)	0,455
≥ 100 g	5 (% 26,3)	14 (% 73,7)	
Paratiroid ototransplantasyonu			
Evet	5 (% 45,5)	6 (% 54,5)	0,075
Hayır	21 (% 20,6)	81 (% 79,4)	
Postoperatif yatış süresi (saat)	42,3 ± 18,9 35,00 (24,0-72,0)	29,1 ± 11,2 24,0 (24,0-72,0)	**<0,001**

Tablo 4.9. Laboratuvar parametrelerinin biyokimyasal hipokalsemi görülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında karşılaştırılması.

Parametre	Biyokimyasal hipokalsemi		p değeri
	Var (n=26)	Yok (n=87)	
Preoperatif			
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9,0 ± 0,3 9,0 (8,4-9,8)	9,3 ± 0,3 9,2 (8,3-10,4)	**0,008**
Parathormon (pg/mL)	41,5 ± 14,4 41,9 (17,0-65,4)	47,8 ± 14,0 48,2 (12,1-72,0)	0,113
25-Hidroksi vitamin D (µg/L)	22,9 ± 25,6 13,6 (6,0-93,6)	16,5 ± 12,8 11,9 (3,9-66,3)	0,452
Albümin (g/dL)	4,2 ± 0,3 4,2 (3,7-5,2)	4,2 ± 0,3 4,3 (3,4-4,8)	0,937
Fosfor (mg/dL)	3,2 ± 0,7 3,2 (1,9-4,2)	3,5 ± 0,5 3,6 (2,1-4,7)	**0,028**
Magnezyum (mg/dL)	1,9 ± 0,1 1,9 (1,7-2,2)	2,0 ± 0,1 2,0 (1,6-2,4)	0,200
Postoperatif (4-6. saat)			
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	8,0 ± 0,4 8,0 (7,3-8,7)	8,5 ± 0,3 8,5 (8,0-9,2)	**<0,001**
Parathormon (pg/mL)	6,9 ± 8,7 3,7 (1,0-35,0)	34,4 ± 15,7 32,3 (1,0-82,0)	**<0,001**
Albümin (g/dL)	3,7 ± 0,3 3,7 (3,3-4,3)	3,8 ± 0,3 3,8 (3,0-4,5)	0,151

Vücut kompozisyon analizi ile elde ettiğimiz verilerin preoperatif dönemde ölçülen düzeltilmiş kalsiyum, PTH ve vitamin D ile ayrı ayrı korelasyonuna baktığımızda, kalsiyum ile kilo (r=0,250; p=0,008), VKİ (r=0,244; p=0,009), yağ yüzdesi (r=0,235; p=0,012), yağ kütlesi (r=0,284; p=0,002), metabolik yaş (r=0,354; p<0,001), visseral yağlanma (r=0,398; p<0,001) ve obezite derecesi (r=0,218; p=0,020) arasında pozitif bir korelasyon saptanırken; sıvı yüzdesi (r=-0,213; p=0,023) arasında negatif bir korelasyon saptandı. Vitamin D ise yağ yüzdesi (r=0,247; p=0,013) ve visseral yağlanma (0,224; p=0,024) ile pozitif yönde korelasyon gösterirken; sıvı yüzdesi (r=-0,262; p=0,008) ile arasında negatif bir korelasyon bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Vücut kompozisyon analiz verileri ile preoperatif kalsiyum, parathormon ve vitamin D düzeylerinin korelasyonu.

Değişken	Kalsiyum		Parathormon		Vitamin D	
	r	p	r	p	r	p
Boy	-0,005	0,961	-0,049	0,147	-0,017	0,863
Kilo	**0,250**	**0,008**	0,048	0,641	0,038	0,707
VKİ	**0,244**	**0,009**	0,113	0,271	0,186	0,062
Yağ yüzdesi	**0,235**	**0,012**	-0,001	0,996	**0,247**	**0,013**
Yağ kütlesi	**0,284**	**0,002**	-0,019	0,856	0,088	0,379
Yağsız vücut kütlesi	-0,004	0,966	0,179	0,080	0,017	0,862
Kas kütlesi	-0,003	0,977	0,050	0,630	0,018	0,857
Toplam vücut sıvısı	0,036	0,702	0,145	0,160	0,016	0,874
Sıvı yüzdesi	**-0,213**	**0,023**	0,019	0,853	**-0,262**	**0,008**
Kemik mineral miktarı	0,012	0,897	0,139	0,176	0,042	0,674
Bazal metabolizma hızı	0,006	0,950	0,169	0,100	0,058	0,567
Metabolik yaş	**0,354**	**<0,001**	-0,088	0,393	0,151	0,133
Visseral yağlanma	**0,398**	**<0,001**	-0,076	0,462	**0,224**	**0,024**
Obezite derecesi	**0,218**	**0,020**	0,141	0,171	0,190	0,057

5. TARTIŞMA

Tiroid bezi kaynaklı hastalıklar günümüzde sık karşılaşılan endokrinolojik sorunların başında gelmekte; tiroid cerrahisi ise fonksiyonel, tümöral, enflamatuar ya da kozmetik gerekçeler ile cerrahi pratiğimizde sıklıkla uygulanan ameliyatlar arasında yer almaktadır (1-3). Son yüzyılda tiroid cerrahisinde gerek cerrahi tekniğin ilerlemesi gerekse de tiroid anatomi ve fizyolojisinin açıklığa kavuşturulması ile birlikte morbidite ve mortalite oranları anlamlı derecede azalmış; tiroid cerrahisi, düşük komplikasyon oranları ile güvenli şekilde uygulanan bir cerrahi prosedür haline gelmiştir (4, 5).

Tiroid cerrahisinin bugün için en önemli ve sık görülen komplikasyonları kanama, laringeal sinir yaralanması ve hipokalsemidir. Bunlardan kanama ve laringeal sinir yaralanmaları postoperatif erken dönemde kendini gösterirken, hipokalsemi ilk 24 saat içerisinde genellikle semptom vermemektedir. Ancak hipokalsemi, kabul edilen tanıma ve değerlendirilme şekline (semptomatik veya biyokimyasal) bağlı olarak, % 0,3-49 hastada geçici, % 0-13 hastada ise kalıcı olabilmektedir (3, 5-7). Bu nedenle birçok merkezde hastalar, ya kalsiyum değerleri normal düzeye dönene kadar hastanede tutulmakta ya da erken dönemde taburculuk planlanmış ise kalsiyum düzeylerine bakılmaksızın profilaktik kalsiyum ve/veya vitamin D içeren preparatlar ile taburcu edilmektedir. Bazı hastalar ise erken dönemde normal kalsiyum değerleriyle taburcu edilmelerine rağmen hipokalsemi semptomlarının gelişmesi üzerine yeniden hastaneye yatırılmak zorunda kalmaktadır (13). Hatta daha güvenli bir taburculuk açısından görece geç dönemde gelişebilecek bir hipokalsemiyi saptayabilmek için hastaların 24-72 saat süreyle hospitalizasyonu birçok merkezde halen yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ve bu durum, hem hastane maliyetlerini arttırmakta hem de hastaların günlük aktivitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (6, 8, 9).

Postoperatif hipokalsemi, tiroid cerrahisinin masum bir komplikasyonu gibi görünse de, hem sık görülmesi, hem hastanede kalış süresini uzatması, hem de doğurduğu muhtemel klinik belirtiler ile birçok araştırmacının ilgi alanını oluşturmaktadır. Bu nedenle, özellikle son dönemde, tiroidektomi uygulanan

hastalarda perioperatif dönemdeki değerlendirmeler ile hastaların hem erken dönemde, hem de güvenli bir şekilde taburcu olabilmeleri için birçok faktör veya parametre üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (3, 5-7, 10-16).

Postoperatif hipokalseminin en sık nedeni hipoparatiroidizmdir ve postoperatif hipoparatiroidizm, edinilmiş hipoparatiroidizmin en sık görülen sebebidir. Bu durum çoğunlukla, operasyon sırasında paratiroid bezlerinin istenmeden çıkarılması, koter ve damar kapatıcı cihazlarla vaskülarizasyonunun bozulması veya damarlarının yanlışlıkla bağlanması sonucu gelişir (3, 6, 19). Aynı zamanda birçok farklı biyolojik, klinik ve cerrahi faktör de tiroid operasyonu sonrası serum kalsiyum düzeylerinin düşmesine katkıda bulunabilir. Postoperatif kalsiyum düşüşü, sıklıkla geçici veya asemptomatik olarak karşımıza çıkmasına rağmen bazı hastalarda semptomatik seyretmekte; bazılarında ise kalıcı olabilmektedir (6, 7).

Literatürde geçici hipokalsemi için cerrahi ilişkili risk faktörlerinin başında cerrahi teknik gelmektedir. Özellikle total tiroidektomi yapılan hastalarda, subtotal tiroidektomi yapılan hastalara göre daha sık oranda hipokalsemi görüldüğü bilinmektedir (6, 16, 22, 68). Benzer şekilde nüks cerrahisinde de hipokalsemi sıklığı artış göstermektedir (11, 16). Cerrahi işlem sırasında uygulanan sinir diseksiyonları veya lenf nodu diseksiyonunun eklendiği malign hastalıklarda yapılan cerrahiler de postoperatif hipokalsemi gelişimini arttıran faktörlerdir (68). Tüm bu durumlara yol açan neden ise genellikle operasyon sırasında yeterli sayıda paratiroid bezinin görülmemesi, paratiroid ototransplantasyonu veya bezlerin yanlışlıkla çıkarılmasıdır (6, 9, 11, 13). Ancak tüm paratiroid bezlerinin tam olarak görüldüğü ve korunduğu vakalarda da geçici hipokalsemi gelişebilmektedir ve bu durum tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir (7). Perioperatif dönemde cerrahi strese bağlı olarak gelişen hemodilüsyon, kalsitonin salınımı, aç kemik sendromu veya kalsiyum taşınmasında ve metabolizmasında önemli bir rol oynayan albümin düzeyindeki değişiklikler çoğunlukla bu geçici tablonun sorumlusu kabul edilmektedir (5-7).

Hasta ile ilgili faktörlere bakıldığında ise özellikle kadın cinsiyet ve ileri yaş birçok çalışma ve metaanalizde postoperatif hipokalsemi gelişimi için bağımsız birer risk faktörüdür (11, 16, 17, 22, 68, 69). Bazı çalışmalar ise hipokalseminin sıklıkla daha genç yaştaki hasta popülasyonunda görüldüğünü vurgulamaktadır (9, 21, 68).

Tiroid cerrahisi sonrası hipokalsemi gelişimini etkileyen diğer faktörler ise Graves hastalığı ve malign hastalıktır (3, 5, 7, 9, 11, 12, 16).

Öte yandan perioperatif dönemde değerlendirilen laboratuvar parametreleri de postoperatif hipokalsemiyi öngörmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Son dönemde araştırmacılar bu parametreleri kullanarak postoperatif dönemde hipokalsemi gelişebilecek veya gelişmeyecek hastaları erken safhada öngörerek onları uygun zamanda, güvenli bir şekilde, optimal hastane yatış süresiyle, gereklilik halinde medikal tedavi planıyla ve minimal hastane maliyetiyle taburcu etmeyi hedeflemektedirler. Yapılan çalışmalar, postoperatif ilk birkaç saat içerisinde ve hatta intraoperatif olarak ölçülen intakt PTH düzeylerinin tiroidektomi sonrası görülen hipokalseminin erken dönemde saptanmasında etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir (10, 12, 14, 17, 19). Reddy ve ark. tiroidektomiden 20 dakika sonra ölçülen PTH düzeyinin 9 pg/mL veya altında olmasının postoperatif hipokalsemiyi öngörmede % 92 duyarlı ve % 83 özgül olduğunu saptamıştır (15). Benzer şekilde Lombardi ve ark. postoperatif 4-6. saatlerde ölçülen PTH düzeyinin 10 pg/mL altında olmasının hipokalsemiyi saptamada % 94 duyarlılık ve % 100 özgüllük ile önemli bir belirteç olduğunu vurgulamıştır (70). Noordzij ve ark. ise postoperatif 6. saatte ölçülen PTH düzeyinin preoperatif değere göre % 65 oranında düşmesinin postoperatif hipokalsemiyi öngörmede % 96 duyarlılığa ve % 91 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (71).

2007 yılında hazırlanan AES (Australian Endocrine Surgeons) kılavuzuna göre tiroidektomi yapılan hastaların postoperatif 4. saatte PTH düzeylerine bakılması tavsiye edilmektedir. Bu kılavuza göre normal PTH düzeyine sahip hastalar medikal tedavi gerekmeksizin rahatlıkla erken dönemde taburcu edilebilecekken; düşük PTH düzeyine sahip hastalara taburculuk sırasında medikal tedavinin başlanması önerilmektedir (20). Bazı çalışmalar ise benzer şekilde preoperatif dönemde ölçülen vitamin D düzeyinin postoperatif hipokalsemiyi öngörmede değerli bir parametre olduğunu savunmaktadır. Bir kısım yazar, ameliyat öncesi vitamin D eksikliğinin ameliyat sonrası geçici hipokalsemi ile ilişkisinin olduğu bildirilmiş (17, 21, 22); ancak bu ilişki diğer çalışmalarda gösterilememiştir (9, 13).

Bu özellikler dışında, preoperatif kalsiyum düşüklüğü ve perioperatif kalsiyum değişikliği (17, 18), uzun ameliyat süresi (16, 17), düşük cerrahi volümlü hastanelerde ameliyat yapılması (68), inferior tiroid arterin karotis arteri yakınında bilateral trunkal bağlanması (69), makroskobik ekstratiroidal yayılımlı tiroid kanseri (21) ve çıkarılan tiroid spesmen ağırlığı (17) tiroidektomi sonrası görülen geçici hipokalsemi için cerrahi ve hasta ile ilgili risk faktörleri arasında bildirilmektedir.

Mevcut çalışmada her hasta için yapılan en az bir yıllık takipler neticesinde hiçbir hastada kalıcı hipokalsemi saptanmadı. Görülen hipokalsemilerin tamamı geçici idi. Hastaların % 20,3'ünde (23/113) semptomatik hipokalsemi görülürken; % 23'ünde (26/113) biyokimyasal hipokalsemi saptandı. Hesaplanan oranlar, mevcut literatür bilgisi ile uyumlu ve makul düzeylerde idi (9, 14, 15).

Tiroidektomi sonrası hipokalsemi gelişimi için olası faktörler tek tek değerlendirildiğinde, semptomatik hipokalsemi; yaşlı (p=0,050), nodül çapı 40 mm'den büyük (p=0,028), retrosternal yerleşimli tiroide sahip (p=0,004), piyes ağırlığı 100 g'dan büyük (p=0,050) ve paratiroid ototransplantasyonu yapılan hastalarda (p<0,001) daha sık görüldü. Biyokimyasal hipokalsemi ise kadın (p=0,006) hastalarda erkeklere göre daha yüksek oranda idi. Ayrıca postoperatif yatış süresi, hem semptomatik hem de biyokimyasal hipokalsemi görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p<0,001).

Laboratuvar parametreleri açısından bakıldığında ise preoperatif dönemde ölçülen kalsiyum, PTH, vitamin D, albümin, fosfor ve magnezyum ile semptomatik hipokalsemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; semptomatik hipokalsemi gözlenen hastalarda postoperatif ilk 4-6 saatte ölçülen kalsiyum (p<0,001), PTH (p<0,001) ve albümin (p=0,003) düzeyleri anlamlı ölçüde daha düşük saptandı.

Çok eski çağlardan beri çeşitli gerekçelerle uygulanmakta olan tiroidektomi, bilimsel gelişmeler ve teknik ilerlemelerle birlikte son yüzyılda minimal komplikasyon oranları ile başarılı ve güvenilir bir cerrahi prosedür halini almıştır. Ancak araştırmacılar tiroidektomiye bağlı komplikasyon ve morbiditenin en az seviyeye inmesi ile yetinmemekte ve bu prosedürü, çoğunluğu içeren bir grup hasta için, günübirlik bir cerrahi işlem haline getirmeye kararlı gibi görünmektedir. Postoperatif çok erken dönemde görülen komplikasyonları bir kenara bırakacak

olursak; sıklıkla ameliyat sonrası 24-48 saatte görülen hipokalsemi, birçok çalışmanın hedefinde yer almaktadır. Öyle ki; multifaktöriyel olduğu düşünülen bu antiteyi en erken şekilde öngörmek için hasta, hastalık veya teknik kaynaklı faktörler çok kez değerlendirilmiş ve hatta klinik skorlama sistemleri bile geliştirilmeye çalışılmıştır (72, 73). Bugün için literatürde, neredeyse değerlendirilen her faktörün, tiroidektomi sonrası görülen hipokalsemiyi öngörmede veya dışlamada kullanılabilecek bir parametre olduğuna değinen en az bir bilimsel çalışma mevcuttur. Ve bu yazılar artarak devam edecek gibi görünmektedir.

Biz mevcut çalışmayla, daha önce literatür taramalarında karşılaşmadığımız, vücut kompozisyonu ile total tiroidektomi sonrası görülen hipokalsemi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık ve çalışmaya katılan her hastanın preoperatif dönemde biyoelektrik impedans analizini yaparak vücut kompozisyonunu değerlendirdik.

Günümüzde insan vücudu, klinik endişelerden dolayı en ufak yapı taşına kadar çeşitli seviyelerde nicelleştirilmeye çalışılmaktadır. Bu nicelleme, atomik seviyede yapılabileceği gibi değerlendirme kolaylığı olması açısından moleküler düzeyde veya doku seviyesinde de olabilmektedir (74). Vücut kompozisyonu, kabaca, yağlı ve yağsız vücut dokularından oluşmuş vücut ağırlığının göreceli oranları olarak tanımlanabilir ve yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, beslenme durumu ve sağlıklılık gibi birçok faktörden etkilenir (62). Esansiyel yağlar normal vücut fonksiyonları için gerekli iken; bilimsel olarak kanıtlanmış bir şekilde, normal düzeyden sapmış orandaki vücut yağ düzeyleri veya vücudun spesifik bölgelerindeki aşırı yağ birikimleri sağlık için önemli bir risk oluşturmaktadır. Genel itibariyle ise bu komponentler direkt veya indirekt olarak vücudun vitamin D ve PTH düzeyi ile tiroid fonksiyonu, kalsiyum metabolizması ve vücudun sıvı-elektrolit dengesi hakkında yorum yapmamıza yardımcı olabilmektedir (24, 40, 65). Vücut yağ dokusu, PTH ve vitamin D düzeyi ile en yakından ilişkili vücut kompartımanı gibi görünmektedir. Bu durumu, kilo artışı olan bireylerde artmış PTH düzeylerinin görülmesi ve obezlerdeki PTH yüksekliği desteklemektedir (24).

Yapılan çalışmalarda obezitenin düşük vitamin D ve yüksek PTH düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin sebebi olarak ise vitamin D'nin adipoz

dokuda sekestre olması, geniş yağ kitlesi ve yüksek kan hacmi nedeni ile dilüsyonu veya düşük gün ışığına maruziyet gibi çeşitli görüşler ortaya atılmıştır (25, 75). Azalmış vitamin D düzeyleri ise özellikle kronik süreçte kompansatuar mekanizmalar ile paratiroid bezinde ılımlı bir hacim artışına ve bununla birlikte PTH artışına neden olmaktadır. Sonuç olarak hem obezite, hem de onun doğurduğu hormonal ve metabolik değişiklikler, insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gibi morbidite ve mortaliteyi yakından etkileyen klinik tabloların belirgin şekilde daha sık görülmesine yol açmaktadır (23-25).

Homoui ve ark. yaptıkları bir çalışmada morbit obezlerde PTH düzeyinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ek olarak, VKİ ve PTH arasında pozitif bir korelasyon olduğunu; ancak obezlerde artan PTH düzeyine rağmen kalsiyum değerlerinin normal aralıkta kalma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir (75). Kamycheva ve ark.'nın yaklaşık 8000 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları geniş bir epidemiyolojik çalışmada da VKİ ile PTH arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (76). Snijder ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise VKİ, bel çevresi ve deri katlantısı kalınlığının düşük vitamin D ve yüksek PTH düzeyi ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca, aynı çalışmada, DEXA ile ölçülen toplam vücut yağ yüzdesi ile vitamin D ve PTH düzeyi arasındaki ilişkinin antropometrik ölçümlerdeki korelasyona göre daha güçlü bir bağlantısının olduğu vurgulanmıştır (25). Sağlıklı gönüllülerde yapılan başka bir çalışmada ise çoklu regresyon analizi ile VKİ ve serum kalsiyum düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiş; ancak, bu ilişkinin tam olarak açıklanamayacağı ve birçok faktöre bağlı olabileceği vurgusu yapılmıştır (77). Başka bir çalışma ise obezlerde artan proinflamatuar sitokinlerin osteoklast üretimini uyararak kalsiyum düzeyini arttırdığını bildirmiştir (78).

Tran ve ark. primer hiperparatiroidizm tanısı olan obez ve obez olmayan iki grup arasında serum kalsiyum ve vitamin D düzeyi yönünden bir farklılık bulmamalarına rağmen; PTH düzeylerini obez grupta daha yüksek olarak hesaplamışlardır. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak histolojik olarak paratiroid bezleri de değerlendirilmiş ve eksize edilen bez ağırlığının obez grupta daha ağır olduğu saptanmıştır (79). Benzer ilişki başka bir çalışmada da gösterilmiş ve bu ilişki paratiroid bezinde artan yağ içeriğine bağlanmıştır (40). Obara ve ark. ise

tiroidektomi sırasında eksize edilen normal paratiroid bezi ağırlığının hastaların obezite derecesi ve yaşı ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (80).

Yaptığımız çalışmada ise preoperatif dönemde ölçülen düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ile kilo, VKİ, yağ yüzdesi, yağ kütlesi, metabolik yaş, visseral yağlanma ve obezite derecesi arasında pozitif bir korelasyon saptanırken; sıvı yüzdesi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Vitamin D ise yağ yüzdesi ve visseral yağlanma ile pozitif yönde korelasyon gösterirken; sıvı yüzdesi ile arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Benzer çalışmalarda obezite ve adipoziteyle ilişkili olduğu belirtilen PTH düzeyinin vücut kompozisyon parametreleri ile arasında herhangi bir korelasyon gösterilememiştir.

Paratiroid bezindeki stromal yağ oranının % 15-70 arasında olduğu bilinmekte; normal bir paratiroid dokusunda ise bu oranın yaklaşık % 50 düzeyinde olduğu düşünülmektedir. Paratiroid bezi stromal yağ düzeyinin paratiroid fonksiyonu üzerine olan etkisi tam olarak bilinmese de; bazı araştırmacılar bu oranın hiperplazi ve adenom gibi paratiroid bezi patolojilerini saptamada veya normal-anormal gland ayrımı yapmada yol gösterici olduğunu düşünmektedir (81). Aynı çalışmada stromal yağ içeriği ile yaş ve obezite derecesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmış iken; parathormon düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Literatüre baktığımızda, vücut kompozisyon parametreleri ile tiroidektomi sonrası görülen hipokalsemi arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma mevcut değildir. Ancak birkaç çalışmada, VKİ'nin postoperatif kalsiyum düşüklüğüne etki eden bir faktör olup olmadığı değerlendirilmiştir. Finel ve ark. 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada hastaları, VKİ <25 kg/m^2 ve VKİ ≥25 kg/m^2 olacak şekilde iki gruba ayırmış ve grupları postoperatif komplikasyonlar yönünden kıyaslamışlardır. Ancak iki grup arasında komplikasyonlar ve erken veya kalıcı hipokalsemi arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Sadece operasyon süresinin VKİ yüksek olan grupta daha uzun olduğu görülmüştür (82). Lee ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise hastalar; biyokimyasal ve klinik olarak hipokalsemi görülmeyen, semptom olmaksızın biyokimyasal hipokalsemi görülen ve semptomatik hipokalsemi görülen olarak üç gruba ayrılmış ve gruplar, VKİ açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada VKİ ile hipokalsemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış ancak; semptomatik hipokalsemi

görülen grubun ortalama VKİ'nin en düşük olduğu saptanmıştır (13). Salinger ve ark. yaptığı çalışmada ise hem semptomatik hipokalsemi görülen ve görülmeyen, hem de biyokimyasal hipokalsemi görülen ve görülmeyen iki grup kendi aralarında VKİ yönünden karşılaştırılmış ama her iki grupta da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (21). Literatürde sadece bir çalışmada VKİ ile hipokalsemi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş ve VKİ yüksek olan hastalarda semptomatik hipokalsemi gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur (10).

Yaptığımız çalışmanın şimdiye kadar yapılmış olan ve hastaların VKİ'leri baz alınarak vücut kompozisyonu ile post-tiroidektomi hipokalsemiyi değerlendiren diğer çalışmalara göre en büyük avantajı vücut komponentlerinin biyoelektrik impedans analizi ile değerlendirilmiş olmasıdır. Çünkü vücut kompozisyonunu nicel bir parametreye indirgeyerek değerlendirilmesini kolaylaştıran vücut kitle indeksi, sıklıkla kullanılan bir antropometrik ölçüm yöntemi olmasına rağmen; antropometrik ölçümlerin vücut adipozitesini göstermedeki duyarlılık ve özgüllüğü biyoelektrik impedans analizine göre düşüktür (83).

Çalışmada hem klinik hipokalsemi hem de biyokimyasal hipokalsemi, biyoelektrik analizi ile elde edilen veriler olan boy, kilo, VKİ, yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, kas kütlesi, toplam vücut sıvısı, sıvı yüzdesi, kemik mineral miktarı, bazal metabolizma hızı, metabolik yaş, visseral yağlanma ve obezite derecesi bazında ayrı ayrı değerlendirilmiş; sadece semptomatik hipokalsemi ile toplam vücut sıvısı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Ancak her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da boy, kilo, VKİ, yağ yüzdesi, yağ kütlesi, visseral yağlanma ve obezite derecesi gibi vücut adipozitesi ile ilişkili parametreler semptomatik hipokalsemi grubunda, hipokalsemi gelişmeyen gruba göre ayrı ayrı daha düşük bulunmuştur.

Toplam vücut sıvısı, vücuttaki toplam su miktarının göstergesidir ve vücut ağırlığının yaklaşık % 50-70'ini oluşturduğu söylenir. Genellikle erkekler, daha fazla miktarda kas kütlesine sahip olması nedeniyle kadınlardan daha yüksek su ağırlıklı olma eğilimindedir. Aynı zamanda bu komponent, boy, kilo ve vücut obezitesi ile yakından ilişkilidir (84). Yapılan çalışmalarda obez popülasyonda obez olmayanlara göre toplam vücut sıvısının daha fazla olduğu gösterilmiştir (85, 86). Hatta bu artış

belirgin bir şekilde ekstraselüler kompartımanda olmaktadır (86, 87). Mevcut çalışmamızda toplam vücut sıvısının, semptomatik hipokalsemi görülen grupta diğer gruba göre daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur (p=0,050). Ek olarak, diğer literatür bilgileri ile benzer şekilde toplam vücut sıvısının, hastaların boy, kilo, VKİ, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, visseral yağlanma ve obezite derecesi ile anlamlı derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır (her bir parametre için; p<0,001).

Hastalar, VKİ <25 kg/m^2 ve VKİ ≥25 kg/m^2 olacak şekilde iki gruba ayrıldığında ise semptomatik ve biyokimyasal hipokalseminin, VKİ daha düşük olan grupta diğer gruba göre daha sık görüldüğü saptanmış; ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=0,226 ve p=168). Hastalar düşük veya normal yağ yüzdesinde yer alanlar ve yüksek yağ yüzdesinde yer alanlar veya obez olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında hem semptomatik hem de biyokimyasal hipokalseminin yağ yüzdesi düşük olan grupta yüksek olan gruba göre daha sık olduğu görülmüştür. Bu fark, semptomatik hipokalsemide daha belirgin olmasına rağmen; istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,061 ve p=0,144).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, tiroidektomi operasyonlarından sonra görülen semptomatik veya biyokimyasal hipokalsemi ile vücut kompozisyonu arasında genel itibariyle anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Her ne kadar hipokalsemi gelişen grupta vücut adipozitesi ve bununla ilişkili parametreler daha düşük hesaplansa da; bu fark, istatistiksel olarak değerli bulunmamıştır. Sadece toplam vücut sıvısı parametresinin semptomatik hipokalsemi görülen hasta grubunda diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu fark edilmiştir ki; bu parametre, bilindiği üzere, obez olmayanlarda obezlere göre belirgin olarak daha düşük ölçülmektedir. Tüm bunlara ek olarak, çalışmamızda preoperatif kalsiyum düzeyi ile kilo, VKİ, yağ yüzdesi, yağ kütlesi, metabolik yaş, visseral yağlanma ve obezite derecesi arasında pozitif bir korelasyon saptanması da oldukça manidardır. Çünkü hipokalsemi gelişmeyen grupta ölçülen adipozite belirteçleri, hipokalsemi saptanan gruba göre rölatif olarak yüksek bulunurken; yine aynı belirteçlerin preoperatif kalsiyum düzeyi ile korelasyon içinde olduğu görülmektedir. Toplam vücut parametresindeki bu anlamlı fark ve adipozite göstergesi olarak değerlendirilen diğer parametrelerdeki ılımlı değişimler ile benzer parametrelerin preoperatif kalsiyum ile olan ilişkisi "vücut yağ komponentindeki artış veya başka bir deyişle obezite, tiroidektomi sonrası görülen hipokalsemi için koruyucu bir faktör olabilir mi?" sorusunu akıllara getirmektedir. Obezitenin normal sınırlarda kalacak şekilde kalsiyum ve PTH düzeyinde artışa; vitamin D düzeyinde ise azalmaya neden olması, tüm visseral organlarda olduğu gibi paratiroid bezinin de stromal yağ komponentinde artışa yol açması ve sağlıklı popülasyonda bile paratiroid bezinin boyutunda büyüme yaparak paratiroid bezlerinin ağırlığında artışa sebep olması mevcut hipotezi destekler nitelikte gibi görünse de; tiroidektomi sonrası gelişen hipokalseminin multifaktöriyel bir durum olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca kalsiyum, PTH, vitamin D ve obezite arasındaki ilişki birçok hormon, sitokin veya moleküler yapı ile ilişkili ve karmaşıktır.

Benzer çalışmaların, vücut adipozitesi veya vücut kitle indeksi daha homojenize olan, fazla sayıdaki bir hasta popülasyonunda gerçekleştirilmesi ile elde edilecek sonuçlar, bu konunun aydınlatılmasında daha yararlı olacaktır. Ancak unutulmaması gereken tek şey, bu kadar kapsamlı veriler değerlendirilerek analizler

yapılmasına rağmen, tiroidektomi sonrası hipokalsemi gelişimini en aza indirecek yegâne yöntem titiz ve özenli bir cerrahi teknik ile paratiroid bezleri ve onların vasküler yapılarının tam olarak görülerek korunmasıdır.

ÖZET

Vücut Kompozisyon Analiz Verilerinin Total Tiroidektomi Sonrası Hipokalsemi ile İlişkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, biyoelektrik impedans analizi ile elde edilen vücut kompozisyonu parametrelerinin total tiroidektomi sonrası görülen hipokalsemi ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Giriş: Hipokalsemi, tiroid cerrahisinin sık görülen, çoğunlukla geçici ve kolaylıkla tedavi edilebilen bir komplikasyonudur. Ancak hangi hastada gelişeceği tam olarak kestirilememekte ve sıklıkla postoperatif geç dönemde, hatta taburculuk sonrasında bile ortaya çıkabilmektedir. Bu da daha uzun hastane yatış sürelerine veya gereksiz kalsiyum profilaksisine sebep olmaktadır. Bu nedenle hastalarda total tiroidektomi sonrası hipokalsemi gelişip gelişmeyeceğini öngörmek optimal bir taburculuk, tedavi planı ve takip için çok önemlidir.

Gereç ve yöntem: Prospektif ve kesitsel olarak tasarlanan bu çalışmaya Mart 2014 – Haziran 2017 tarihleri arasında toplam 113 hasta dâhil edildi. Tek cerrah tarafından total tiroidektomi yapılan bu hastalar, postoperatif kalsiyum düzeylerine göre; biyokimyasal hipokalsemi gelişen (kalsiyum <8 mg/dL) ile gelişmeyen (kalsiyum ≥8 mg/dL) şeklinde iki gruba ve klinik özelliklerine bakılarak semptomatik hipokalsemi gelişen ile gelişmeyen şeklinde farklı iki gruba ayrıldı. Ardından grupların ayrı ayrı vücut komponent parametreleri ile olan ilişkisi değerlendirildi. Ek olarak hasta ve hastalık ile ilgili diğer faktörler de semptomatik ve biyokimyasal hipokalsemi ile ilişkileri açısından değerlendirildi. Sonuçlar ortalama, ortanca ve frekans olarak verildi; p değerinin <0,05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 95'i kadın ve 18'i erkek idi. Yaş ortalamaları ise 50,7 ± 12,9 (23-78) olarak hesaplandı. Bir yıllık takipler sonunda hiçbir hastada kalıcı hipokalsemi görülmedi. Saptanan hipokalsemilerin tamamı geçici idi. Hastaların 23'ünde (% 20,3) semptomatik hipokalsemi; 26'sında ise (% 23,0) biyokimyasal hipokalsemi saptandı. Preoperatif dönemde vücut kompozisyon analizi ile elde edilen boy, kilo, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, kas

kütlesi, kemik mineral miktarı, bazal metabolizma hızı, metabolik yaş, visseral yağlanma ve obezite derecesi semptomatik hipokalsemi görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre daha düşük düzeylerde saptandı. Ancak bu parametreler ile semptomatik ve biyokimyasal hipokalsemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sadece toplam vücut sıvısı, semptomatik hipokalsemi görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre sınırda anlamlılık düzeyinde daha düşük ölçüldü (p=0,050). Diğer değişkenler açısından bakıldığında ise daha yaşlı, nodül çapı 40 mm'den büyük, retrosternal yerleşimli tiroide sahip, piyes ağırlığı 100 g'dan büyük ve paratiroid ototransplantasyonu yapılan hastalarda semptomatik hipokalsemi görülme oranının daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca postoperatif yatış süresi, semptomatik ve biyokimyasal hipokalsemi görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek idi.

Sonuç: Semptomatik veya biyokimyasal hipokalsemi ile vücut kompozisyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak vücut adipozitesi ve obezite ile ilişkili parametrelerin semptomatik hipokalsemi saptanan grupta daha düşük bulunması ve bu grupta vücut toplam sıvısının anlamlı ölçüde daha düşük ölçülmesi oldukça manidardır. Bu konudaki çalışmalar her ne kadar yetersiz olsa da obezitenin hem hücresel düzeyde, hem hormonal düzeyde, hem de visseral düzeyde kalsiyum metabolizması üzerine olan etkisi aşikârdır. Ancak obezitenin tiroidektomi sonrası hipokalsemi için bir risk faktörü mü yoksa koruyucu bir etken mi olduğu araştırılmaya muhtaç bir konudur.

Anahtar sözcükler: Biyoelektriksel impedans, hipokalsemi, total tiroidektomi, vücut kompozisyonu

SUMMARY

Relationships Between Body Composition Parameters and Hypocalcemia After Total Thyroidectomy

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between body composition parameters measured by bioelectrical impedance analysis and hypocalcemia after total thyroidectomy.

Background: Hypocalcemia is a common, usually transient, and easily treatable complication of thyroid surgery. However, it is not possible to predict exactly which patients will develop hypocalcemia after total thyroidectomy, and it may often occur in the late postoperative period, even after discharge. This can result in an increased length of hospital stay or unnecessary use of calcium and/or vitamin D supplementations. Therefore, it is crucial to anticipate hypocalcemia following total thyroidectomy for an optimal discharge, treatment plan, and follow-up strategy.

Methods: In this cross-sectional study, a total of 113 patients were included prospectively between March 2014 and June 2017. Patients who underwent total thyroidectomy by a single surgeon were divided into two groups based on presence (calcium level <8 mg/dL) and absence of biochemical hypocalcemia (calcium level ≥8 mg/dL), as well as being into two separate groups according to on presence and absence of hypocalcemic symptoms. Subsequently, the relationship between individual body composition parameters and both biochemical and symptomatic hypocalcemia were evaluated. In addition, the effects of disease- and patient-related factors on hypocalcemia were also investigated. The results were given as mean, median or frequency. For all analyses, a p value of <0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results: Of the 113 patients, 95 were women and 18 were men. Their mean age was 50.7 ± 12.9 years (range, 23-78 years). There was no permanent hypocalcemia in either group after one-year follow-up. Among the enrolled patients, 23 (20.3%) developed hypocalcemic symptoms and 26 (23.0%) developed biochemical hypocalcemia. The body composition measurements, including height, weight, body mass index, body fat

percentage, fat mass, free fat mass, muscle mass, bone mass, basal metabolic rate, metabolic age, visceral fat rating, and degree of obesity were lower in symptomatic patients compared with those without symptom. However, these decreases were not statistically significant. Only, total body water level was found to be borderline significantly lower in patients with symptomatic hypocalcemia than in those with no symptom (p=0.05). Older age, large nodule size (>40 mm), retrosternal goiter, high specimen weight (>100 g), and parathyroid autotransplantation were other factors statistically associated with symptomatic hypocalcemia. Furthermore, prolonged postoperative hospital stay was statistically significantly related to both symptomatic and biochemical hypocalcemia.

Conclusions: There was no significant association between body components and both symptomatic or biochemical hypocalcemia after thyroidectomy. Nevertheless, it may be meaningful that the parameters associated with body adiposity and obesity, such as body mass index, fat mass, and visceral fat rating tended to be lower in symptomatic patients than in those with no symptom and that total body water was found to be lower with borderline significance. Although the current studies are inadequate, the effects of obesity on calcium metabolism, at both cellular and hormonal level, is obvious. However, it needs to be investigated whether obesity is a risk or protective factor for hypocalcemia after total thyroidectomy.

Keywords: Bioelectrical impedance, hypocalcemia, total thyroidectomy, body composition

KAYNAKLAR

1. Lal G, Clark O. Thyroid, parathyroid, and adrenal. In: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1521-1596.

2. Toprak M. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. 1 ed. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2011.

3. Uludağ M, Besler E, Aygün N, Çitgez B, Mihmanli M, Yetkin SG, İşgör A. The factors affecting the occurance of hypocalcemia after thyroid surgery. *Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 2015;49(2):101-116.

4. Delbridge L. Total thyroidectomy: The evolution of surgical technique. *ANZ Journal of Surgery*. 2003;73(9):761-768.

5. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *Journal of Visceral Surgery*. 2013;150(4):249-256.

6. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Journal of American College of Surgeons*. 2002;195(4):456-461.

7. Chisthi MM, Nair RS, Kuttanchettiyar KG, Yadev I. Mechanisms behind post-thyroidectomy hypocalcemia: Interplay of calcitonin, parathormone, and albumin-a prospective study. *Journal of Investigative Surgery*. 2017;30(4):217-225.

8. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2006;116(6):906-910.

9. Noureldine SI, Genther DJ, Lopez M, Agrawal N, Tufano RP. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: An analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2014;140(11):1006-1113.

10. Abdel-Halim CN, Rejnmark L, Nielsen VE. Post-operative parathyroid hormone can be used as a predictor of normocalcaemia after total thyroidectomy. *Danish Medical Journal*. 2015;62(11):A5157.

11. Dedivitis RA, Pfuetzenreiter Jr EG, Nardi CE, Barbara EC. Prospective study of clinical and laboratorial hypocalcemia after thyroid surgery. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2010;76(1):71-77.

12. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *British Journal of Surgery*. 2014;101(4):307-320.

13. Lee GH, Ku YH, Kim HI, Lee MC, Kim MJ. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2015;400(5):617-622.

14. Puzziello A, Gervasi R, Orlando G, Innaro N, Vitale M, Sacco R. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: Could intact parathyroid hormone be a predictive factor for transient postoperative hypocalcemia? *Surgery*. 2015;157(2):344-348.

15. Reddy AC, Chand G, Sabaretnam M, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK. Prospective evaluation of intra-operative quick parathyroid hormone assay as an early predictor of post thyroidectomy hypocalcaemia. *International Journal of Surgery*. 2016;34:103-118.

16. Sousa Ade A, Salles JM, Soares JM, Moraes GM, Carvalho JR, Savassi-Rocha PR. Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioe*s. 2012;39(6):476-482.

17. Kakava K, Tournis S, Papadakis G, Karelas I, Stampouloglou P, Kassi E, Triantafillopoulos I, Villiotou V, Karatzas T. Postsurgical hypoparathyroidism: A systematic review. *In Vivo*. 2016;30(3):171-179.

18. Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha KS, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery*. 2015;158(6):1492-1499.

19. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, Pallota J, Snyder SK, Wong RJ, Randolph GW. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative hypoparathyroidism - Definitions and management. *Endocrine Practice*. 2015;21(6):674-685.

20. AES Guidelines 06/01 Group. Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: Analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ Journal of Surgery*. 2007;77(4):199-202.

21. Salinger EM, Moore JT. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: The role of vitamin D and parathyroid hormone. *American Journal of Surgery*. 2013;206(6):876-881; discussion 881-882.

22. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, Issever H, Bozbora A, Ozarmagan S, Tezelman S. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *American Journal of Surgery*. 2009;197(4):439-446.

23. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: An approach for developing guidelines based on body mass index. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(3):694-701.

24. Pitroda AP, Harris SS, Dawson-Hughes B. The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults. *Endocrine*. 2009;36(2):218-223.

25. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(7):4119-4123.

26. Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: From the ancient times to the dawn of the 21st century. *World Journal of Surgery*. 2010;34(8):1793-1804.

27. Rogers-Stevane J, Kauffman GL Jr. A historical perspective on surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2008;41(6):1059-1067.

28. Shuja A. History of thyroid surgery. *Professional Medical Journal*. 2008;15(2):295-297.

29. Giddings A. The history of thyroidectomy. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1998;91(S33):3-6.

30. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A review on the history of 'Thyroid Surgery'. *Indian Journal of Surgery*. 2016;78(1):32-36.

31. Hannan SA. The magnificent seven: A history of modern thyroid surgery. *International Journal of Surgery*. 2006;4(3):187-191.

32. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2012;28(1):1-9.

33. Özarmağan S, Erbil Y, Ünalp HR. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi Atlası. 1 ed. İstanbul: Ekspres Basımevi; 2010.

34. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010;43(2):221-227, vii.

35. Stewart WB, Rizzolo LJ. Embryology and surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. In: Oertli D, Udelsman R, editors. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2 ed. Berlin: Springer; 2012. p. 15-23.

36. Gartner LP. Endocrine System. In: Gartner LP, editor. *Textbook of Histology*. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 345-372.

37. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 3 ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.

38. Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM. Atlas of Anatomy. 2 ed. New York: Thieme; 2012.

39. Gravante G, Delogu D, Rizzello A, Filingeri V. The Zuckerkandl tubercle. *American Journal of Surgery*. 2007;193(4):484-485.

40. Adam MA, Untch BR, Danko ME, Stinnett S, Dixit D, Koh J, Marks JR, Olson JA Jr. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(11):4917-4924.

41. Lappas D, Noussios G, Anagnostis P, Adamidou F, Chatzigeorgiou A, Skandalakis P. Location, number and morphology of parathyroid glands: Results from a large anatomical series. *Anatomical Science International*. 2012;87(3):160-164.

42. Åkerström G. Subtotal parathyroidectomy for parathyroid hyperplasia. In: Howe JR, editor. *Endocrine and Neuroendocrine Surgery*.1ed. Berlin: Springer; 2017. p. 29-50.

43. Oertli D, Udelsman R. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 2 ed. Berlin: Springer; 2012.

44. Randolph WG. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 2 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012.

45. Morton RP, Whitfield P, Al-Ali S. Anatomical and surgical considerations of the external branch of the superior laryngeal nerve: A systematic review. *Clinical Otolaryngology*. 2006;31(5):368-374.

46. Guyton AC, Hall JE. Thyroid Metabolic Hormones. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of Medical Physiology*. 11 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2006. p. 931-943.

47. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Hormonal control of calcium & phosphate metabolism & the physiology of bone. In: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, editors. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 25 ed. New York: McGraw Hill Education; 2015. p. 375-388.

48. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 2283-308.

49. Wondisford FE, Sally R. Clinical Management of Thyroid Disease. 1 ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009.

50. Erbil Y. Tiroid & Paratiroid Cerrahisi Teknikler Atlası. 1 ed. İstanbul: Miki Matbaacılık; 2017.

51. Smith PW, Hanks LR, Salomone LJ, Hanks JB. Thyroid. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2017. p. 881-922.

52. Akarsu E, Alagöl F, Altun B, Aral F, Ayvaz G, Boztepe H, Çakır N, Çetinarslan B, Çolak N, Erdoğan G, Erdoğan MF, Gogas Yavuz D, Güllü S, Gürlek A, Gürsoy A, Tanakol R. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 6 ed. Ankara: Miki Matbaacılık; 2016.

53. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009;132(5):658-665.

54. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.

55. Shaha AR. Thyroid lobectomy and total thyroidectomy. In: Howe JR, editor. *Endocrine and Neuroendocrine Surgery*. 1 ed. Berlin: Springer; 2017. p. 77-90.

56. Berber E, Bernet V, Fahey TJ 3rd, Kebebew E, Shaha A, Stack BC Jr, Stang M, Steward DL, Terris DJ. American Thyroid Association statement on remote-access thyroid surgery. *Thyroid*. 2016;26(3):331-337.

57. Leyre P, Desurmont T, Lacoste L, Odasso C, Bouche G, Beaulieu A, Valagier A, Charalambous C, Gibelin H, Debaene B, Kraimps JL. Does the risk of compressive hematoma after thyroidectomy authorize 1-day surgery? *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2008;393(5):733-737.

58. Godballe C, Madsen AR, Pedersen HB, Sørensen CH, Pedersen U, Frisch T, Helweg-Larsen J, Barfoed L, Illum P, Mønsted JE, Becker B, Nielsen T. Post-thyroidectomy hemorrhage: A national study of patients treated at the Danish departments of ENT head and neck surgery. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. 2009;266(12):1945-1952.

59. Calò PG, Pisano G, Piga G, Medas F, Tatti A, Donati M, Nicolosi A. Postoperative hematomas after thyroid surgery. Incidence and risk factors in our experience. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2010;81(5):343-347.

60. Miller MC, Spiegel JR. Identification and monitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2008;17(1):121-144, viii-ix.

61. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Patrizi G, Di Rocco G, Blasi S, Russo G, Tortorelli G, Giannotti D, Redler A. Is ionized calcium a reliable predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy? A before and after study. *Il Giornale di Chirurgia*. 2014;35(1-2):27-35.

62. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(15):1097-1105.

63. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(7):612-617.

64. Thibault R, Genton L, Pichard C. Body composition: Why, when and for who? *Clinical Nutrition*. 2012;31(4):435-447.

65. Stangierski A, Ruchala M, Krauze T, Moczko J, Guzik P. Treatment of severe thyroid function disorders and changes in body composition. *Endokrynologia Polska*. 2016;67(4):359-366.

66. Ozdemir S, Ozis E, Gulpinar K, Aydin T, Suzen B, Korkmaz A. The effects of levothyroxine substitution on body composition and body mass after total thyroidectomy for benign nodular goiter. *Endocrine Regulations*. 2010;44(4):147-153.

67. Bohm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013;67 Suppl 1:79-85.

68. Baldassarre RL, Chang DC, Brumund KT, Bouvet M. Predictors of hypocalcemia after thyroidectomy: Results from the nationwide inpatient sample. *ISRN Surgery*. 2012;2012:838614.

69. Park I, Rhu J, Woo JW, Choi JH, Kim JS, Kim JH. Preserving parathyroid gland vasculature to reduce post-thyroidectomy hypocalcemia. *World Journal of Surgery*. 2016;40(6):1382-1389.

70. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, Traini E, D'Amore AM, Carrozza C, Zuppi C, Bellantone R. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004;136(6):1236-1241.

71. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, Hier MP, Black MJ, Kerr PD, Richards ML, Lo CY, Raffaelli M, Bellantone R, Lombardi CP, Cohen JI, Dietrich MS. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: An analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *Journal of American College of Surgeons*. 2007;205(6):748-754.

72. Pradeep PV, Ramalingam K, Jayashree B. Post total thyroidectomy hypocalcemia: A novel multi-factorial scoring system to enable its prediction to facilitate an early discharge. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2013;59(1):4-8.

73. Besler E, Aygün N, Çitgez B, Özşahin H, Ferhatoğlu MF, Mihmanlı M, Yetkin SG, Uludağ M. Can a multifactorial scoring system be constituted for predicting the

hypocalcemia following total thyroidectomy? *Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 2014;48(3):227-233.

74. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, Cameron Chumlea W. Body composition methods: Comparisons and interpretation. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008;2(6):1139-1146.

75. Hamoui N, Anthone G, Crookes PF. Calcium metabolism in the morbidly obese. *Obesity Surgery*. 2004;14(1):9-12.

76. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(2):167-172.

77. Jorde R, Sundsfjord J, Bønaa KH. Determinants of serum calcium in men and women. The Tromsø Study. *European Journal of Epidemiology*. 2001;17(12):1117-1123.

78. Dalfardi O, Jahandideh D, Omrani GHR. The correlation of serum calcium level and obesity; is there any explanation? *Galen Medical Journal*. 2013;2(1):26-31.

79. Tran H, Grange JS, Adams-Huet B, Nwariaku FE, Rabaglia JL, Woodruff SL, Holt SA, Maalouf NM. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(7):2359-2364.

80. Obara T, Fujimoto Y, Aiba M. Stromal fat content of the parathyroid gland. *Endocrinologia Japonica*. 1990;37(6):901-905.

81. Iwasaki A, Shan L, Kawano I, Nakamura M, Utsuno H, Kobayashi A, Kuma K, Kakudo K. Quantitative analysis of stromal fat content of human parathyroid glands associated with thyroid diseases using computer image analysis. *Pathology International*. 1995;45(7):483-486.

82. Finel JB, Mucci S, Branger F, Venara A, Lenaoures P, Rodien P, Hamy A. Thyroidectomy in patients with a high BMI: A safe surgery? *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(1):99-105.

83. Ozhan H, Alemdar R, Caglar O, Ordu S, Kaya A, Albayrak S, Turker Y, Bulur S, MELEN Investigators. Performance of bioelectrical impedance analysis in the diagnosis of metabolic syndrome. *Journal of Investigative Medicine*. 2012;60(3):587-591.

84. Malczyk E, Dziegielewska-Gesiak S, Fatyga E, Ziólko E, Kokot T, Muc-Wierzgon M. Body composition in healthy older persons: Role of the ratio of extracellular/total body water. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2016;30(3):767-772.

85. Guida B, Trio R, Pecoraro P, Gerardi MC, Laccetti R, Nastasi A, Falconi C. Impedance vector distribution by body mass index and conventional bioelectrical impedance analysis in obese women. *Nutrition, Metababolism, and Cardiovascular Diseases*. 2003;13(2):72-79.

86. Chumlea WC, Schubert CM, Sun SS, Demerath E, Towne B, Siervogel RM. A review of body water status and the effects of age and body fatness in children and adults. *Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2007;11(2):111-118.

87. Ballesteros-Pomar MD, Calleja-Fernández A, Diez-Rodríguez R, Vidal-Casariego A, Blanco-Suárez MD, Cano-Rodríguez I. Comparison of different body composition measurements in severely obese patients in the clinical setting. *Nutricion Hospitalaria*. 2012;27(5):1626-1630.