

Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi Sonrası Hipokalsemi ve Tedavisi

Mehmet Uludağ¹

ÖZET:

Tiroid ve paratiroid cerrahisi sonrası hipokalsemi ve tedavisi

Tiroid ve paratiroid cerrahisi sonrası hipokalsemi sık bir komplikasyondur. Bu çalışma hipokalseminin indidansı, fizyopatolojisi, erken tanı, ayırıcı tanı, klinik ve biyokimyasal öngörü faktörleri, tedavisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Hipokalsemi geçici (cerrahide sonra 6 ay içinde iyileşir) ve kalıcı (cerrahi sonrası 6 aydan fazla devam eder) olabilir. Postoperatif hipokalsemi hipoparatiroidizm; aç kemik sendromu, cerrahi stresten dolayı hemodilüsyon ve postoperatif ağrıya bağlı hiperventilasyonun sebep olduğu alkalozisten kaynaklanır. Postoperatif hipokalseminin en sık sebebi hipoparatiroidizmdir. Hipoparatiroidizm; paratiroid hormon (PTH) eksikliğinin yol açtığı hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalsiuri ile karakterizedir. Postoperatif hipoparatiroidizm genellikle paratiroid bezi ve/veya damarlanmasının bozulması veya istenmeden veya kaçınılmaz çıkarılmasından kaynaklanmaktadır. Aç kemik sendromu, hiperparatiroidizm ve Graves hastalığı cerrahisi sonrası oluşabilir. Postoperatif hipokalseminin klinik belirtileri, hipokalseminin başlangıç hızı ve hipokalseminin derecesine bağlıdır. Hipokalseminin klasik semptomları nöromusküler uyarılabilirlik ile ilişkilidir. Semptomlar hafif hipokalsemilerde parmak, ayak ve ağız çevresinde bölgede uyuşma ve karıncalanmadan ılımlı hipokalsemilerde üst ve alt ekstremitelerde parestezilere değişir tiptedir. Ciddi tiplerinde, karpopedal spazm veya yaygın tetani şeklinde tetanik kas krampları oluşabilir. Bazı vakalarda bronkospazm ve laringospazm oluşabilir. Konvülsiyon, oryantasyon bozukluğu, deliryum, inme gibi nörolojik semptomlar ve EKG'de QT aralığı uzaması, aritmi, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak anormallikler de oluşabilir. Belirgin bulgusu olmayan hastalarda; nöromusküler uyarılabilirlik, Chvostek ve Trousseau bulgusu gibi provakatif testlerle belirgin hale getirilebilir. Hipokalsemi için tanısız çalışmalar serum intakt PTH, fosfor, albumin, magnezyum, 25-OH Vit D ve kalsiyum ölçümünü içerir. Hipokalseminin klinik öngörü faktörleri kadın cinsiyet, yanlışlıkla paratiroid bezi eksizeyonu, paratiroid ototransplantasyonu, Graves hastalığı, nüks quatr nedeniyle ameliyat, kanama için tekrar ameliyat ve ağır tiroid spesmenini içerir. Perioperatif PTH ve postoperatif kalsiyum değişiklikleri hipokalseminin biyokimyasal öngörücülere olarak kullanılabilir. Hipokalsemi yönetimi en iyi preoperatif yüksek riskli hastaların belirlenmesi, ameliyat sırasında paratiroid bezi fonksiyonunu koruyarak, hipokalsemiyi erken öngörücü yoluyla belirleyerek, gerekli ise uygun tedavinin uygulanması yoluyla gerçekleştirilir. Ayrıca hipokalseminin önlenmesi veya erken tanınması ve uygun yönetimi hipokalsemi ile ilgili komplikasyonları önler ve hastaların daha erken taburcu edilmesine izin verir. Hipokalsemi tedavisi kalsiyum ve vitamin D analogları ile kombine tedaviye dayanmaktadır. Hipokalsemi yönetiminde standart klavuzlar yoktur. Bununla birlikte klinik pratikte bazı genel uygulamalar bulunmaktadır. Oral bir rejim oluşturulana kadar hipokalseminin başlama hızı ve derecesine ve semptomların ciddiyetine göre intravenöz kalsiyum gerekebilir. Tedavinin amacı, hipokalsemik semptomları kontrol etmek, normal değer aralığının alt sınırına yakın bir serum kalsiyum düzeyi elde etmek ve sürdürmektir. Kalsiyum ve vitamin D analoglarının oral dozu serum kalsiyum, fosfat ve PTH düzeylerinin başlangıçta her hafta, sonrasında 2-3 haftalık veya aylık yapılan kontrol değerlerine göre bireysel olarak düzenlenmelidir. Hiperkalsemiden kaçınılmalıdır. Günümüzde klinik çalışmalarda, rekombinan insan PTH'sı gibi yeni ilaçlar ümit verici tedavi seçenekleri olarak sunulur.

Anahtar kelimeler: Hipoparatiroidizm, hipoparatiroidizm tedavisi, postoperatif hipokalsemi

ABSTRACT:

Hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery and its' treatment

Hypocalcemia is a frequent complication after thyroid and parathyroid surgery. This study aims to evaluate the incidence, pathophysiology, early diagnosis, differential diagnosis, clinical and biochemical predictive factors, treatment of hypocalcemia. Hypocalcemia may be transient, that recovers within 6 months of surgery and permanent that persists more than 6 months after surgery. Postoperative hypocalcemia arises from hypoparathyroidism, hungry bone syndrome, hemodilution due to surgical stress and alkalosis which is caused by hyperventilation due to postoperative pain. The most common cause of postoperative hypocalcemia is hypoparathyroidism. Hypoparathyroidism is characterized by a parathyroid hormone (PTH) deficient leading to hypocalcemia, hyperphosphatemia and hypercalciuria. Postoperative hypoparathyroidism occurs usually due to inadvertent or unavoidable the parathyroid gland or damage to it/its blood supply. Hungry bone syndrome can occur after surgery for hyperparathyroidism and Graves disease. The clinical manifestations of postsurgical hypocalcemia depend on the degree of hypocalcemia and rapidity of hypocalcemia onset. The classic symptoms of hypocalcemia is associated with neuromuscular excitability. They vary from numbness and tingling in the fingertips, toes and circumoral region in mild hypocalcemia to paraesthesias of the upper and lower extremities in moderate hypocalcemia. In the most severe forms, tetanic muscle cramps can occur in the form of carpedal spasm or diffuse tetany. Some cases can occur bronchospasm and laryngospasm. Neurological symptoms such as confusion, disorientation, delirium or seizure, and cardiac abnormalities such as prolonged QT interval on electrocardiogram, arrhythmias, congestive heart failure can also occur. In patients without overt signs, underlying neuromuscular excitability can become evident with provocation tests such as Chvostek's sign and Trousseau's sign. Diagnostic workup for hypocalcemia includes measuring serum intact PTH, phosphorus, albumin, magnesium, 25-OH Vit D, and calcium. Clinical predictive factors of hypocalcemia include female sex, inadvertent excision of the parathyroid gland, parathyroid autotransplantation, Graves' disease, surgery for recurrent goitre, reoperation for bleeding, and heavier thyroid specimens. Perioperative PTH and postoperative changes in calcium levels can be used as biochemical predictors of hypocalcemia. The management of hypocalcemia is best accomplished by identifying high-risk patients preoperatively, preserving function of parathyroid gland during surgery, identifying hypocalcemia via early predictors and implementing appropriate treatment if necessary. Moreover prevention or early identification and appropriate management of hypocalcemia prevents hypocalcemia-related complications and allows patients to be discharged from the hospital earlier. Treatment for hypocalcemia is based on combined therapy with calcium and vitamin D analogues. Formal guidelines for the management of hypocalcemia are not available. However, there are some common procedures existing in clinical practice. According to the degree and speed onset of hypocalcemia and the severity symptoms, intravenous calcium may be needed until an oral regimen is established. The goal of therapy is to control hypocalcemic symptoms and achieve and maintain a serum calcium level in the low normal range. The oral dose of calcium and vitamin D analogues should be individually tailored by checking serum calcium, phosphate, and PTH initially every week, and then every 2-3 weeks or monthly. Hypercalcaemia must be avoided. New drugs such as recombinant human PTH currently in clinical trials offer promising treatment options.

Key words: Hypoparathyroidism, postoperative hypocalcemia, treatment of hypoparathyroidism

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2014;48(3):161-75



Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5000

E-posta / E-mail: drmuludag@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 3 Ağustos 2014 / August 3, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance: 3 Ağustos 2014 / August 3, 2014

GİRİŞ

Dünyada sık uygulanan cerrahi girişimlerden olan tiroid cerrahisi sonrası gelişen en sık komplikasyon hipokalsemidir (1,2). Primer hiperparatiroidi için iskelet tutulumu olmayan hastalarda ilk cerrahiden sonra hipokalsemi nadir olmakla birlikte, reküren ve persistan hiperparatiroidi için yapılan ikincil cerrahilerden sonra %30'lara kadar çıkabilmektedir (3,4). Kemik lezyonlu primer ve sekonder hiperparatiroidili hastalarda cerrahi sonrası bu oran daha da artmaktadır (5-7). Bunun dışında radikal larinks, farinks ve özefagus cerrahisinden sonra da hipokalsemi gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu ameliyatlardan sonra literatürde %40'ı geçen oranda hipokalsemi gelişebileceği bildirilmektedir (8,9).

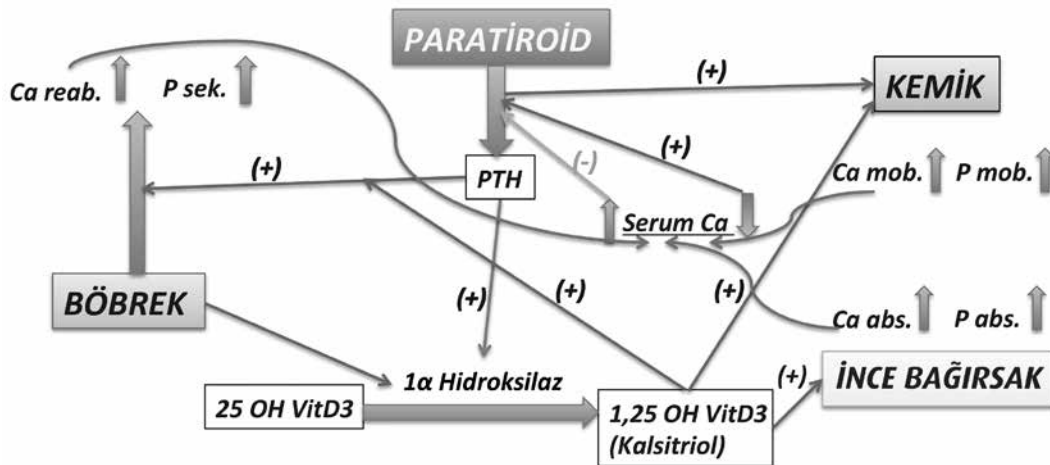
Hipokalsemi tanımında literatürde kesin bir konsensüs olmamakla birlikte, genel olarak hipokalsemi; düzeltilmiş total serum kalsiyum (Ca) düzeyinin 8 mg/dL'nin (2 mmol/L) altında olması olarak tanımlanmaktadır. İntraselüler ve ekstraselüler alanda dolaşan kalsiyumun %50'si iyonize olarak, %40'ı proteinlere (%90'ı albümine bağlanır), %10'u anyonlara (fosfat, karbonat, sitrat, laktat, sülfat) bağlı olarak dolaşmaktadır (10). Plazma pH'sı 7.4 olduğunda 1 gr albümin 0.8 mg/dL Ca bağlamaktadır. Bu ilişkiye bağlı olarak hypoalbuminemi total serum Ca düzeyini etkilediğinden, 4 g/dL'nin altındaki serum albümin düzeylerinden düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanmalıdır. Bu

durumda "düzeltilmiş Ca (mg/dL)= ölçülen Ca (mg/dL)+ 0.8x(4- serum albumin (g/L))" formülü ile hesaplanmaktadır (11). Hipokalsemi 6 ay içinde gerilediğinde geçici, 6 aydan sonra devam ettiğinde kalıcı olarak tanımlanmaktadır. Literatürde geçici hipokalsemi insidansı %0.3-49, kalıcı hipokalsemi insidansı %0-13 oranlarında bildirilmektedir (12).

Bu çalışmada klinik pratikte sık karşımıza çıkan postoperatif hipokalseminin patofizyolojisi, nedenleri, klinik bulguları, tanısal değerlendirme, erken öngörü faktörleri ve tedavisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

FİZYOLOJİK KALSİYUM METABOLİZMASI

Erişkinlerde insan vücudunda yaklaşık 1000 gr Ca bulunmaktadır. Vücutta bulunan Ca'un %99'u kemiklerde depolanmış şekilde bulunur. Total vücut Ca'nın %1'inden azı (yaklaşık 10 gr) kemik dışında bulunmaktadır. Kemik dışı Ca intraselüler ve ekstraselüler sinyal iletiminde, sinir uyarısı, kas kasılması gibi vücuttaki normal fizyolojik işlemler için gerekli önemli bir elementtir. Yukarıda belirtildiği gibi ekstra ve intraselüler Ca'un %50'si iyonize formda olup, fizyolojik olarak aktif olan iyonize formdur. Serum Ca'u parathormon (PTH) ve D vitamini (vitD)'nin kemik, böbrek ve gastrointestinal sistem üzerine etkisiyle fizyolojik sınırlar içinde tutulur; normal serum total Ca'sı 8.8-10.4 mg/dl (2.2-2.6 mM), serbest



Şekil 1: Şekil 1: Kalsiyum Metabolizması

reab: reabsorpsiyon, sek: sekresyon, mob: mobilizasyon, +: uyarıcı etki, -: inhibe edici etki,

serum Ca'sı 4.4-5.4 mg/dl (1.1-1.35 mM) aralığındadır. Serum iyonize Ca düzeyi düştüğünde paratiroid hücrelerindeki Ca duyarlı reseptörler (CaR) inaktive olur ve PTH sekresyonu artar. PTH böbrekteki parathormon reseptörleri (PTHr) üzerine etki ederek; distal tubuluslardan ekstraselüler alana Ca geri emilimini, proksimal tubulustan fosfor (P) sekresyonunu artırır (10,11). PTH kemikte PTHr yoluyla osteoklastik kemik rezorbsiyonunu dakikalar, saatler içinde artırarak, Ca ve P mobilizasyonuna neden olur. Ayrıca PTH böbrekte 1 α -hidroksilaz aktivitesini uyararak 25-OHvitD3'ün, hormonun aktif formu olan 1.25-OHvitD3(kalsitriol)'e dönüştürülmesini artırır. Kalsitriol vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığı ile Ca ve P'nin ince barsaktan emilimini, kemikten Ca ve P mobilizasyonunu artırır. Ayrıca böbrekte PTH'nin distal tubuluslar üzerine etkisini potansiyalize eder (Şekil 1).

POSTOPERATİF HİPOKALSEMİ NEDENLERİ

Postoperatif hipokalsemi nedenlerini 4 ana başlık altında toplayabiliriz (Tablo 1).

Tablo 1: Postoperatif Hipokalsemi Nedenleri

1- Hipoparatiroidizm
2- Aç kemik sendromu
a- Hipertiroidi sonrası
b- Hiperparatiroidi sonrası
3- Dilüsyonel hipokalsemi
4- Postoperatif ağrıya sekonder hiperventilasyona bağlı alkaloz sonucu hipokalsemi

Hipoparatiroidizm: Postoperatif hipokalseminin en sık nedeni hipoparatiroidizmdir. Postoperatif hipoparatiroidizm, edinilmiş hipoparatiroidizmin en sık sebebidir. Paratiroid bezlerinin istenmeden çıkarılması, koter, damar kapatıcı gibi ısı yayan cihazlarla paratiroid vaskülarizasyonunun bozulması veya paratiroidlerin hasarlanması, paratiroid damarlarının bağlanması sonucunda gelişir. Hipoparatiroidizm geçici (<6 ay) veya kalıcı (>6 ay) olabilir. Postoperatif hipoparatiroidizm genellikle geçici olup, paratiroid fonksiyonu cerrahiden sonra birkaç hafta veya ay içinde düzelir. Kalıcı hipoparatiroidizm cerrahiden 6 aydan sonra normokalsemiyi sağlamak için yeterli PTH düzeyinin olmaması olarak tanımlanır. Yukarı-

da belirtildiği gibi geniş aralıkta değişen geçici ve kalıcı hipokalseminin ana nedeni olan hipoparatiroid oranları; merkezin ve cerrahın deneyimine, rezeksiyon genişliğine, substernal guatr, malignite, Graves hastalığı gibi hastalığın tipine, cerrahi girişimin primer veya sekonder olmasına göre değişebilmektedir (13,14). Aslında paratiroid rezervi geniş olup, hipoparatiroidizm bir paratiroid bezinden daha az fonksiyone paratiroid dokusu varlığında gelişmektedir (13).

Aç Kemik Sendromu: Aç kemik sendromu özellikle hiperparatiroidi için uygulanan cerrahi sonrası gelişen klinik tablodur. Özellikle kemik lezyonu olan primer ve sekonder hiperparatiroidili hastalarda postoperatif devrede gelişen hipokalseminin ana nedeni aç kemik sendromudur. Hiperparatiroidizmde yüksek PTH etkisi ile kemikte hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivite artmaktadır. Fakat osteoklastik kemik rezorbsiyonu daha fazla olduğu için kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır (11,13). Aynı şekilde uzun süreli hipertiroidi varlığında da kemiklerdeki kemik yapım ve yıkımı artmakta ve yıkımdaki artış daha fazla olduğundan zamanla kemik kitlesi azalmaktadır (15). Cerrahi sonrasında hiperparatiroidizm ve hipertiroidizmin kemik üzerindeki etkisi ortadan kalktığı için kemik rezorbsiyonu hızla azalarak normalleşmekte, kemik formasyonunda ise dramatik bir artış olmaktadır. Bu etkiyle ortaya çıkan, hipokalsemi ve hipofosfatemiyle karakterize bu klinik tabloya aç kemik sendromu denir. Aç kemik sendromu uzayan semptomatik hipokalsemi ile karakterize bir tablodur (11,13).

Dilüsyonel Hipokalsemi: Cerrahi strese normal postoperatif cevaba bağlı gelişen hemodilüsyon ve antidiüretik hormon sekresyonu erken postoperatif dönemde serum kalsiyum düzeylerinde düşmeye neden olabilir ve bu durum genelde asemptomatiktir (2).

Postoperatif Ağrıya Sekonder Hiperventilasyon Sonucu Hipokalsemi: Postoperatif devrede ağrıya bağlı stres hiperventilasyona neden olup, hiperventilasyon sonucu solunumsal alkaloz gelişebilir. Solunumsal alkalozda sekonder iyonize Ca düzeyi azalarak hipokalsemiye neden olabilir (16).

KLİNİK BULGULAR

Hipokalseminin klinik bulguları, hipokalseminin derecesi ve oluşma hızına bağlıdır. Hafif hipokalsemili hastalar genelde asemptomatiktir. Bu nedenle postoperatif dönemde rutin Ca ölçümü yapılmayıp, semptomatik hastalarda yapıldığında hipokalsemi oranı gerçek değerinin altında saptanır (13). Ekstrase-lüler Ca konsantrasyonu, normal kas ve sinir fonksiyonu için önemlidir. Bu nedenle hipokalseminin klasik semptomları nöromusküler duyarlılıkta artış ile ilgili olup kas kasılmaları, kas spazmları, uyuşma ve karıncalanma şeklinde karşımıza çıkar (17). En karakteristik semptomlar perioral, üst ve alt ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma; el ve ayaklarda karpopedal spazmdır (13,18). Fakat ciddi vakalarda tetani, kasılma nöbetleri gelişebilir (17). Bazı hastalarda akut solunum yetmezliğine sebep olabilen bronkospazm ve laringospazm gibi ciddi formlar gelişebilir. Ciddi formlarda konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, delirium, felç gibi nörolojik bozukluklar da gelişebilir. Hipokalseminin kardiyak bulguları; QT aralığında uzama, aritmi, ciddi vakalarda konjestif kalp yetmezliğidir (13).

Asemptomatik hastalarda altta yatan nöromusküler uyarılabilirlik provakatif testler ile belirgin hale getirilebilir. Bunlar; Chvostek belirtisi, Trousseau belirtisidir.

Chvostek belirtisi: Temporal kemiğin zigomatik parçasının 0.5-1 cm altında, kulak memesinin 2 cm anteriorunda fasyal sinirin üzerine parmakla vurmakla aynı taraftaki yüz kaslarında seyirme, çekilme ortaya çıkmasıdır (17,18). Normal insanların %10-25'inde Chvostek belirtisi pozitifdir (13,17,19). Bu nedenle bu bulgunun postoperatif daha değerli olabilmesi için preoperatif hastalarda Chvostek belirtisi bakılıp, kayıt edilmesi önemlidir (13). Öte yandan biyokimyasal olarak hipokalsemi saptanmış hastaların %29'unda Chvostek belirtisi negatif bulunmuştur (20). Bu nedenle sensitivite ve spesivitesi düşüktür.

Trousseau belirtisi: Kola uygulanan tansiyon aleti manşonuna 3 dakika sistolik basıncın üzerinde (genelde 20 mmHg üzerinde) basınç uygulanması ile elde karpal spazm (el bileğinde ve metakarpofalen-

geal eklemlerde fleksiyon, parmaklarda hiperekstansiyon, başparmakta avuç içi üzerine fleksiyon) gözlenmesidir (17,19). Pozitif Trousseau belirtisi olan hastalarda bu bulgulara ek olarak, parmaklarda parastezi, kas kasılmaları ve fasikülasyonlar, kas krampları ve kaslarda sertlik hissi gibi bulgular da olabilir (21). Trousseau belirtisinin mekanizması, sfingomanometrenin brakial arteri oklüde etmesi ile oluşan iskeminin hipokalsemiye bağlı artan nöromusküler duyarlılığı potansiyalize etmesi sonucu kas kasılmalarının ortaya çıkmasıdır (22). Klinik pratikte yaygın kullanılmamakla beraber Trousseau belirtisi ile ilişkili Trousseau-Von Bonsdorff testi tanımlanmıştır. Trousseau testi için uygulanan sfingomanometre manşonu balonu boşaltıldıktan hemen sonra 40/dk derin solunum yaptırılır ve daha önce tanımlanan karpopedal spazm gözlenir (21). Bu test hiperventilasyonun metabolik alkalozu neden olup, Ca'nın albumine bağlanmasını arttırıp iyonize Ca düzeyini azaltarak nöromusküler duyarlılığı potansiyalize etme temeline dayanır (13). Trousseau belirtisi Chvostek belirtisine göre daha spesifiktir. Hipokalsemik hastaların %94'ünde pozitif, normal bireylerin ise %1'inde pozitifdir (17). Trousseau-von Bonsdorff testi de normal bireylerin %10'da pozitifdir (21).

BİYOKİMYASAL VE HORMONAL DEĞERLENDİRME

Hipoparatiroidizmde hipokalsemi genelde postoperatif 1. gün ortaya çıkmakta, Ca düzeyi postoperatif 3. gün en düşük düzeye ulaşabilmektedir. Dilüsyonel hipokalsemi postoperatif daha erken ortaya çıkmakta, ilerleyen günlerde düzelmektedir. Aç kemik

Tablo 2: Hipokalsemi değerlendirmesinde kullanılan biyokimyasal ve hormonal testler

Ca
Total Ca (Albumine göre düzeltilmiş Ca)
Gereğinde iyonize Ca
P
Albumin
PTH
Mg
Kreatinin
Elektrolitler
pH
25-OHvitD3
ALP

sendromunda hipokalsemi genelde postoperatif daha erken saatlerde bulgu vermektedir. Hipoklasemik hastalar asemptomatik olabileceğinden özellikle iki taraflı girişim uygulanan tiroidektomili hastalarda postoperatif rutin Ca ölçümü yapılmalıdır. Hipokalsemi tanısı Ca ölçümü ile yapılır. Hipokalseminin nedenini ortaya koymak için ek testler uygulanır (Tablo 2).

Hipoalbuminemik hastalarda hipokalsemi tanısını doğrulamak için albumin ölçümü yapılmalı, yukarıda verilen formüle göre düzeltilmiş Ca ölçümü yapılmalıdır. Özellikle böbrek yetmezliği veya asit-baz denge bozukluğu olan hastalarda sirkülasyondaki maddeler iyonize Ca seviyesini etkileyebilir. Bu hastalarda kreatinin, elektrolitler, pH değerlendirilmeli, hipokalsemi tanısı için iyonize Ca bakılmalıdır. Özellikle son zamanlarda gadolinyumlu ajanlarla MR görüntülemesi yapılan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hipokalsemi tanısı için iyonize Ca ölçümü yapılmalıdır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda gadolinyum içeren ajanların klirensi inhibe olur. Gadolinyum Ca duyarlı boyalarla kompleks oluşturarak Ca'nın kalorimetrik saptanmasını bloke eder ve pseudohipokalsemiye neden olabilir (23).

Zorunlu olmamakla beraber, postoperatif hipokalseminin sebebi olabilen hipoparatiroidizm ve aç kemik sendromu arasında ayırım yapabilmek için PTH ve P ölçümü önemlidir. Hipoparatiroidizmde PTH düzeyi düşük, P düzeyi PTH'nın fosfatürik etkisi olmadığından normalin üst sınırına yakın veya yüksektir (11,13). Aç kemik sendromunda ise hipokalsemi ile birlikte hipofosfatemide ve yüksek PTH düzeyi saptanır (11). Ayrıca yüksek ALP düzeyi aç kemik sendromunda yüksek kemik döngüsünün bir göstergesidir. Ca ve P klirensinde böbrek fonksiyonu önemli olduğundan, bu değerleri doğru değerlendirebilmek için bu hastalarda yukarıda belirtildiği gibi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Yüksek PTH düzeylerinin aç kemik sendromu dışında böbrek yetmezliği, PTH direnci, Vit D yetersizliği veya direnci, Ca malabsorbsiyonu ile ilgili olabileceği unutulmamalıdır (11,17).

Tanısal testler arasında ikinci düzeyde 25 - OH Vit D ve magnezyum (Mg) ölçümü düşünülmelidir (17,24,25). Normal böbrek fonksiyonu varlığında Vit D eksikliğinde, yüksek PTH, düşük Vit D düzeyi sap-

tanır (17).

Serum Mg düzeyi PTH sentezi, salınımı ve PTH reseptörü aktivasyonunda önemlidir (25,26). Hipomagnezemide PTH salınımı inhibe olarak, hipoparatiroidizme neden olabilir. Ayrıca postoperatif hipoparatiroidizmi potansiyalize edebilir (13,17). Hipomagnezemiye bağlı hipoparatiroidizmde intravenöz Mg replasmanını takiben dakikalar içinde serum PTH düzeyi artmaktadır. İntravenöz 3 mg/kg Mg uygulamasından serum PTH düzeyinin 1. dakikada 2 kat, 3. dakikada 6 kat, 5. dakikada 8 kat arttığı gösterilmiştir (26). Hipomagnezemi prevalansı normal popülasyonda %14.5, yoğun bakım ünitesinde yatan normal kreatinin düzeyli hastalarda %65 oranında bildirilmektedir (27,28). Total tiroidektomi sonrası hipokalsemi ve hipomagnezeminin değerlendirildiği prospektif çalışmada; hastaların %68'inde biyokimyasal hipokalsemi, %72'sinde hipomagnezemi, %36'da ise semptomatik hipokalsemi saptanmıştır. Hipomagnezemi ve cinsiyet hipokalsemi ile ilişkili bulunmuştur (24). Hipomagnezemi malnutrisyon, kronik alkolizme bağlı kötü beslenme, malabsorbsiyon ve diüretiklerle, proton pompa inhibitörleri, sisleptin gibi kemoterapötiklerle tedaviye bağlı gelişebilir (17,29). Tokoliz gibi durumlarda ortaya çıkan hipermagnezeminin de geçici hipoparatiroidizme neden olabileceği unutulmamalıdır (25).

POSTOPERATİF HİPOKALSEMİDE RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Tiroidektomide Hipokalsemi İçin Risk Faktörleri

Geçici Hipokalsemi

Hipoklasemik risk faktörlerini belirlemek için birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda değişik faktörler değerlendirilmiştir. Bu konuya daha net ışık tutabilmek için Edefe ve ark. (30) 1990 yılından beri literatürde bu konudaki 115 çalışmayı içeren bir metaanaliz yapmışlardır. Risk faktörlerinden metaanaliz için uygun sayıya ulaşan özellikleri metaanaliz ile değerlendirmişlerdir.

Bunların başında paratiroid bezi ile ilgili ameliyatta paratiroidin görülmesi, paratiroid otopransplantasyonu ve insidental paratiroidektomi gelmektedir.

Görülen paratiroid sayısı ile ilgili bir çalışmada az paratiroid bezi görülmesinin tiroidektomi genişliği ve boyun diseksiyonu yapılmasından bağımsız olarak hipokalsemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Bunun tersine bazı çalışmalarda fazla sayıda paratiroid bezinin ortaya koyulmasının geçici hipokalsemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (32,33). Bazı çalışmalarda selektif paratiroid ototransplantasyonu yapılması geçici hipokalsemi ile ilişkili bulunmuştur (31-34). Bergenfelz ve ark. (31) çalışmalarında bu ilişkinin tiroidektomi genişliği ve boyun diseksiyonu yapılmasından bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. Geçici hipokalsemi gelişme riski ototransplantasyon yapılan paratiroid sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Ototransplantasyon yapılan paratiroid sayısı ile kalıcı hipokalsemi gelişimi açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca bu hastalarla ototransplantasyon yapılmayan hastalar arasında kalıcı hipokalsemi gelişimi açısından fark saptanmamıştır (35,36). Çalışmacılar kalıcı hipoparatiroidi riskini minimize etmek için rutin paratiroid ototransplantasyonunun seçilmiş hastalarda yapılmasını önermişlerdir (36). İnsidental paratiroidektominin postoperatif hipokalsemi üzerine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte (37), birçok çalışmada bir veya daha fazla insidental paratiroidektomi yapılan hastalarda geçici hipokalsemi insidansı daha yüksek bulunmuştur (36,38-41). Edefe ve ark. (30) paratiroid ototransplantasyonu ve insidental paratiroidektomide geçici hipokalsemi açısından metaanaliz için uygun sayıya ulaşmışlar ve değerlendirmişlerdir. Geçici hipokalseminin hem ototransplantasyon hem de insidental paratiroidektomi yapılan hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Hasta ile ilgili faktörlerden Graves hastalığı tanısı birçok çalışmada geçici hipokalsemi gelişimi açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir (1,42,43). Hasta ile ilgili faktörlerden yaş ve cinsiyet en fazla değerlendirilen faktörler arasındadır. Geçici hipokalseminin yaşla ilişkisi konusunda literatürdeki veriler birbiri ile uyumsuzdur. Geçici hipokalseminin ileri yaşla ilgili olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte (37), genç yaşla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (44). Edefe ve ark. (30)'nın metaanalizinde, geçici hipokalsemi olan ve olmayan hastalar arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kadın cinsiyet birçok çalışmada tek

değişkenli analizde veya multivaryans analizde hipokalsemi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (1,31,43,45). Metaanalizde de kadın cinsiyette hipokalsemi insidansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (30).

Bu özellikler dışında tiroidektomi için yapılan değişik çalışmalarda çok değişkenli analizde geçici hipokalsemi için kanama için reoperasyon (31,44), postoperatif yara enfeksiyonu (31), uzun ameliyat süresi (44), üniversite hastanesi ve düşük cerrahi volumlü hastanelerde ameliyat yapılması (44), cerrahinin genişliği (1,43,46), inferior tiroid arterin karotis arteri yakınında bilateral trunkal bağlanması (43), makroskopik ekstratiroidal yayımlı tiroid kanseri (41), bilateral santral boyun diseksiyonu yapılması (41), nüks guatr (1,43), çıkarılan tiroid piyesi ağırlığı (44) cerrahi ve hasta ile ilgili risk faktörleri olarak bildirilmektedir.

Kalıcı Hipokalsemi

Kalıcı hipokalsemi açısından çok değişkenli analiz yapılan çalışmalarda; nüks guatr (1), cerrahi rezeksiyon genişliği (1), total tiroidektomi (43), inferior tiroid arterin karotis arteri yakınında bilateral trunkal bağlanması (santral bağlama) veya bilateral periferik bağlanması (tiroid kapsülünde) (43), 2'den az paratiroid bezi görülüp korunması (43), kanama için reoperasyon (44), Graves hastalığı (1,43), malign hastalık (1), yüksek evre tiroid kanseri (47), patolojik piyeste paratiroid bezi varlığı (41), deneyimsiz cerrah (41), ameliyatın KBB uzmanı tarafından uygulanması (47) bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Tiroidektomide Hipokalsemiyi Önleme Stratejileri

Hipokalsemiyi diğer bir deyişle postoperatif hipokalseminin en önemli nedeni olan hipoparatiroidiyi önlemede temel nokta intraoperatif olarak paratiroid bezlerinin ve vaskülarizasyonunun korunmasıdır. Hipoparatiroidinin en önemli nedenlerinden birisi cerrahi deneyimdir (23,41). Bu nedenle özellikle zor tiroidektomilerin deneyimli cerrahlar tarafından yapılması oluşabilecek hipokalsemiyi önlemede önemli faktörlerden birisidir.

Intraoperatif paratiroid bezlerinin korunmasında iyi anatomi bilgisi ve titiz cerrahi teknik önemli faktörlerdir (48). Günümüzde modern tiroid cerrahisinde uygulanan titiz, dikkatli kapsüler diseksiyon tekniği paratiroidleri ve reküren laringeal siniri korumak için güvenli yöntemdir (49). Bu yöntemde tiroid kapsülüne yakın çalışılıp, tiroide gelen damarların kapsül üzerinde tersiyer dalları diseke edilip kesilerek tiroid serbestleştirilir. Tiroid kapsülü üzerindeki ve yakınındaki paratiroidler vasküler pedikülü ve periglandüler yağ dokusu ile tiroid kapsülünden diseke edilirler (49). Beslenmesi bozulan veya kapsül üzerinden diseke edilemeyen paratiroid bezleri çıkarılıp küçük parçalara ayrılıp sternokleiomastoid veya brakioradial kas içine ekilmelidir (48). Ekim yapılan paratiroid bezlerinde %83 biyokimyasal fonksiyon saptanmıştır (50). Tiroid cerrahisinde, reküren laringeal sinirin korunması için altın standart sinirin rutin eksplore edilmesidir (48). Fakat bu kural paratiroid bezleri için geçerli değildir. Paratiroid bezlerinin rutin eksplore edilip görülmesi gerekli değildir. Kapsüler diseksiyon tekniğinde, tiroide yakın görülen paratiroid bezleri vasküler yapıları ile korunmalıdır. Diseksiyon alanında görülmeyen paratiroid bezlerini bulmak için ek diseksiyon yapılmamalıdır (51). Bu diseksiyon paratiroid bezleri ve onların vaskülarizasyonunu korumak yerine yaralanma riskini arttırabilir. Ayrıca ameliyat sırasındaki aspirasyonlar ve hipotermi de paratiroid bezleri için risk faktörü olabilecek durumlardır (48). Lojda aspirasyon yaparken paratiroid bezlerinin iatrojenik aspire edilmemesine dikkat edilmesi ve, lojda yapılacak yıkamalarda ılık serum fizyolojik kullanılması ile bu faktörlerin etkileri azaltılabilir. Ameliyatta yeterli aydınlatma ve büyütücü gözlük kullanılması da paratiroid bezlerinin korunmasına katkı sağlayacak önemli özelliklerdir. Tüm teknik özelliklere ek olarak insidental paratiroidektomi oranını azaltmak için çıkarılan tiroid spesmeninin üzeri dikkatli bir şekilde incelenmeli, paratiroid bezi olabileceği düşünülen doku çıkarılıp frozen inceleme ile doğrulandıktan sonra kas içine ekilmelidir (52,53).

Tüm bunlara ek olarak yukarıda hipokalsemi gelişimi için risk faktörü olarak belirlenen özelliklerin olduğu hastalar postoperatif hipokalsemi gelişimi açısından daha dikkatli takip edilebilir.

Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Postoperatif Hipokalsemi İçin Risk Faktörleri

Primer hiperparatiroidili hastalarda postoperatif hipokalsemi için risk faktörleri paratiroidektomi sonrası hipokalsemi ile ilgili veriler tiroidektomi ile ilgili verilere göre çok azdır. İleri yaş ile hipokalsemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (54,55). Adenom ağırlığı ve hacmi, aç kemik sendromu gelişen hastalarda gelişmeyen hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (55). Zamboni ve Folse (56) bu bulguyu teyit etmişler ve 2 gr'ın üstündeki adenomlarda 1 gr altındaki adenomlara göre anlamlı olarak yüksek oranda hipokalsemi geliştiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda hipokalsemiyi öngörmeye adenom ağırlığının anlamlı faktör olmadığı bildirilmiştir (57,58). Hiperplazi saptanan hastalarda adenom saptananlara göre hipokalsemi riski daha yüksektir (59). Cerrahiden önce radyolojik olarak görüntülenen kemik tutulumunun, hipokalsemi ve aç kemik sendromu gelişimi açısından risk faktörü olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (7). Bilateral eksplorasyon (54,60), uzun cerrahi süresi (54), daha önce boyuna yapılan cerrahi girişim (61,62) postoperatif hipokalsemi gelişimi açısından cerrahi ile ilgili risk faktörleri olarak bildirilmiştir.

Sekonder Hiperparatiroidili Hastalarda Postoperatif Hipokalsemi İçin Risk Faktörleri

Sekonder hiperparatiroidi ile ilgili çalışmalar primer hiperparatiroidiye göre daha azdır. Bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada postoperatif hipokalsemi için hasta ile ilgili risk faktörleri; genç yaş, adenom ağırlığı ve sayısının düşük olması, hipotalbunemi olarak belirlenmiştir (6,63,64).

POSTOPERATİF HİPOKALSEMİYİ ERKEN ÖNGÖRMEDE BİYOKİMYASAL VE HORMONAL DEĞERLENDİRME

Hipokalsemiyi öngörmek için Ca ve PTH düzeylerinin öngörü faktörü olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda hipokalsemiyi öngörmeye bu faktörlerin kullanımı ile ilgili öneriler birbiri ile

uyuşmamakta ve belirli bir konsensus veya protokol bulunmamaktadır (11). Edaye ve ark. (30) postoperatif hipokalseminin öngörü faktörlerini değerlendirmek için yaptıkları metaanalizde 61 prospektif, 55 retrospektif (1 çalışma retrospektif+ prospektif) çalışmayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmalarda postoperatif geçici hipokalsemi ile ilişkisi saptanan ve saptanmayan faktörler Tablo 3'te özetlenmiştir. İlişkisi saptanan faktörler başlıklar halinde sırasıyla incelendi.

Tablo 3: Postoperatif hipokalsemi ile ilişkisi saptanan ve saptanmayan faktörler

Geçici hipokalsemi ile ilişkisi saptanan faktörler
* Preoperatif ve/veya postoperatif Ca değeri
* Preoperatif, intraoperatif ve/veya postoperatif PTH değeri
* Ca ve PTH değerlerinin birlikte değerlendirilmesi
* Preoperatif 25 - OH Vit D düzeyi
* Postoperatif serum Mg düzeyi
* Graves Hastalığı
* D vitamini yetersizliği olanlarda preop. kemik döngüsü belirteçleri
* TBII
Geçici hipokalsemi ile ilişkisi saptanmayan faktörler
* Postoperatif kalsitonin
* Preoperatif kreatinin
* Preoperatif kolesterol
* Preoperatif albumin
* Preoperatif tiroid hormonları
* Preoperatif fosfat

GEÇİCİ HİPOKALSEMİ

Preoperatif ve/veya Postoperatif Kalsiyum Ölçümü

Preoperatif Kalsiyum Ölçümü: Metaanalizde değerlendirilen tiroidektomi yapılan 7 çalışmada tek değişkenli, 3 çalışmada multivaryans analizle geçici hipokalsemili hastalarda preoperatif Ca değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmalarda preoperatif Ca değerinin hipokalsemiyi öngörmeye sensitivitesi %29-58 oranında bildirilmektedir (32,65). Bununla birlikte metaanalizde geçici hipokalsemi gelişen ve gelişmeyen hastaların preoperatif Ca değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (30). Primer hiperparatiroidili hastalarda normal veya normalden hafif yüksek preoperatif Ca düzeyi, postoperatif hipokalsemi için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (58). Preoperatif yüksek Ca ve ALP düzey-

leri sekonder hiperparatiroidili hastalarda risk faktörü olarak bildirilmiştir (64).

Postoperatif Kalsiyum Ölçümü: Postoperatif 1. gün içinde ölçülen Ca değerinin hipokalsemiyi öngörmeye sensitivitesi %19-91 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir (30,34,66). Postoperatif dönemde preoperatif döneme göre daha büyük oranda Ca düşmesi de geçici hipokalsemi ile ilişkili bulunmuştur (32,67). Postoperatif ilk 24 saat içinde ardışık ölçülen iki Ca değerinden ilk değere göre ikinci değerinde artmanın görüldüğü pozitif Ca eğrisi varlığının geçici hipokalsemiyi dışlamada pozitif prediktif değeri %86-100 oranında bildirilmektedir (30,68,69). Postoperatif 24 saat içindeki negatif Ca eğrisinin geçici hipokalsemiyi öngörmeye pozitif prediktif değeri pozitif Ca eğrisine göre belirgin düşük olup %20-46 oranında bildirilmiştir (68,69).

Parathormon Ölçümü

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda PTH ölçüm zamanları ve eşik değerleri farklılıklar içermekte olup, ölçüm zamanına göre 3 ana başlık altında inceleyebiliriz.

Preoperatif Parathormon Ölçümü: Graves hastalığında preoperatif yüksek PTH değeri geçici hipokalsemi ile ilişkili bulunmuştur (70,71).

Intraoperatif Parathormon Ölçümü: Birçok çalışmada tiroid rezeksiyonu sonrası ile cilt kapamanın 10 dakika sonrasına kadar herhangi zamanda ölçülen düşük PTH değerleri geçici hipokalsemi ile ilişkili bulunmuştur (30,32,68,70). Bir çalışmada düşük intraoperatif PTH ve geçici hipokalsemi arasındaki ilişkinin intraoperatif saptanan ve ototransplante edilen paratiroid bez sayısından bağımsız olduğu bildirilmiştir (32). Çalışmalarda 10-23.5 pg/ml'den düşük intraoperatif PTH eşik değerlerinde hipokalsemiyi öngörmeye sensitivite %59-100 arasında bildirilmektedir (30). PTH değerinde preoperatif değere göre tiroid rezeksiyonundan 10-20 dakika sonraki büyük düşmeler için ise sensitivite %53-100 aralığında bildirilmektedir (32,68,70,72). İntraoperatif 10. dakikada PTH değerinde >%80'den fazla düşme pos-

toperatif hipokalsemi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (58).

Postoperatif Parathormon Ölçümü: Birçok çalışmada postoperatif 30 dakika ile 5 gün arasında ölçülen düşük PTH değerlerinin hipokalsemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30,32,68,72-74). Çalışmalarda 6-35 pg/ml eşik değer altındaki PTH değerleri için sensitivite oranları %69-100 arasında bildirilmektedir (30). Ayrıca yapılan çalışmalarda preoperatif değerlere göre postoperatif %38-88 oranında düşmeler için öngörü faktörü olarak %70-100 sensitivite, %70-99 spesifite bildirilmektedir (30). Bu çalışmalardan Noordzij JP ve ark. (75) dokuz çalışmadan elde ettikleri 457 hastanın verilerinden yaptıkları metaanalizde, postoperatif 1-6 saat arasında ölçülen PTH değerinde preoperatif değere göre %65 düşmenin postoperatif hipokalsemiyi öngörmeye %96.4 sensitivite, %91.4 spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Parathormon ve Kalsiyum Ölçümü Kombinasyonu

Payne ve ark. (76) postoperatif 6-12. saatlerde Ca değerinin 2.14 mmol/L, PTH değerinin 28 pg/ml'nin üzerindeki değerlerde hipokalsemiyi dışlamak için pozitif prediktif değer ve spesifiteninin her ikisinde de %100 olduğunu bildirmişlerdir.

Asari ve ark. (34) postoperatif 1. gün PTH değerinin 15 pg/ml'nin altında olmasının hipokalsemiyi öngörmeye sensitiviteyi %97.7; spesifiteyi %82.6; pozitif prediktif değeri %65.6; negatif prediktif değeri %99.1 olarak saptamışlardır. Bu değer postoperatif 2. gün 1.9 mmol/l'nin altındaki Ca değeri ile kombine edildiğinde sensitivite %96.3; negative prediktif değeri %99 olup belirgin değişiklik olmamakla birlikte, spesifitenin %96.1'e, pozitif prediktif değerinin %86'ya çıktığını bildirmişlerdir.

Preoperatif 25-OH D Vitamini Ölçümü:

Bazı çalışmalarda preoperatif Vit D eksikliğinin postoperatif geçici hipokalsemi ile ilişkisinin olduğu bildirilmesine rağmen (37,74,77), bu ilişki diğer çalışmalarda gösterilememiştir (78,79).

Postoperatif Magnezyum Ölçümü:

Bir çalışmada postoperatif Mg düzeyinin 0.7 mmol/L altında olmasının Ca düzeyinden bağımsız olarak geçici hipokalsemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24). Diğer bir çalışmada ise postoperatif Mg değerinde düşme olmasına rağmen postoperatif hipokalsemi üzerine rolü saptanmamıştır (80).

Graves Hastalığı

Graves hastalığında; D vitamini yetersizliği olanlarda preop yüksek kemik döngüsü belirteçleri (deoxypiridinoline, kemik spesifik ALP) (81), kadın hastalarda yüksek ALP ve TSH bağlayan inhibitör immunoglobulin düzeyleri (82) geçici hipokalsemi ile ilişkili bulunmuştur. Hammerstad ve ark. (83) Gravesli hastalarda postoperatif Mg düşmesi ile kalıcı hipokalsemi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır.

KALICI HİPOKALSEMİ

Herman ve ark (84) postoperatif 1. gün Ca değerinin 2.1 mmol/L (8.4 mg/dl) altında olmasının kalıcı hipokalsemi için sensitiviteyi %99.2, negatif prediktif değeri %100 olarak saptamışlardır. Bununla birlikte spesifitesi sınırlı (%57.9), pozitif prediktif değeri kötü (%3.9) olarak saptanmıştır. Aynı şekilde postoperatif 3. saatteki PTH değeri 6 pg/mL olduğunda kalıcı hipokalsemi için sensitiviteyi %100, negative prediktif değeri %100 olarak saptamışlardır. Yine spesifiteyi sınırlı (%54.1), pozitif prediktif değeri kötü (%15.4) olarak saptamışlardır. Normal Ca ve PTH değerlerinin kalıcı hipokalsemiyi dışlamasına rağmen belirtilen değerlerin öngörü faktörü olarak kullanılmasının uygun olmayacağını ifade etmişlerdir. Diğer çalışmada postoperatif 24 saat içinde Ca değerinin 7.5 mg/dl (1.88 mmol/L) altında olması kalıcı hipoparatiroidi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (85). Diğer iki çalışmada ise tedaviye rağmen bir hafta ve sonrasında Ca değerinin 8 mg/dl, fosfor düzeyinin 4.5-5 mg/dl üzerinde olması kalıcı hipokalsemi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (86,87). Geçici hipokalsemili hastalarda PTH < 12 pg/mL olması kalıcı hipokalsemi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

HİPOKALSEMİYİ ÖNGÖRME

Hipokalsemiyi oluşmadan öngörmek hastanın tedavisine erken başlanması, semptomların önlenmesi ve hastanın erken taburcu edilmesi açısından önemlidir. Öngörü faktörü olarak standart bir özellik olmamasına rağmen, yukarıda tartışılan ve belirli öngörü gücü olan perioperatif dönemde PTH değerleri veya değişimleri, postoperatif Ca değişimleri kliniğin şartlarına göre öngörü faktörü olarak kullanılabilir.

TEDAVİ

Akut hipokalsemi, semptomların kontrolü ve varolan veya gelişebilecek potansiyel hayatı tehdit edebilecek sistemik etkilerinden hastayı korumak amacıyla tedavi edilmelidir. İlk hedef semptomları minimize etmek için Ca'u 8-8.5 mg/dL düzeyine getirmek, devam tedavisinde ise 8.5-9.2 mg/dL düzeyinde sürdürmektir (11,14). Hipokalsemi tedavisi ile ilgili standart bir klavuz yoktur. Hastaların saptanması Ca ve PTH ölçümüne bağlıdır. Tedavi yaklaşımı ortaya çıkış hızı, biyokimyasal ciddiyeti ve klinik bulgulara bağlıdır (13,17). Tanı için ideal olanı postoperatif 6. saatte serum Ca, albumin, Mg, P, PTH değerlerinin ölçülmesidir (2,11).

Postoperatif Hipokalsemiyi Önlemede Rutin Kalsiyum ve D Vitamini Tedavisi

Bazı çalışmacılar postoperatif hipokalsemi semptomlarını en aza indirmek için tüm tiroidektomi geçiren hastalara postoperatif rutin Ca veya Ca ve vitD (kalsitriol) tedavisi vermeyi tercih ederken, diğer bazı çalışmacılar ise hastaları hipokalsemik semptomlar hakkında eğitip, semptomlar olduğunda hastaneye tekrar başvurmalarını önermektedirler (2,11). Alhefdhi ve ark. (88) postoperatif rutin Ca ve D vitamini tedavisi verilmesi ile ilgili 9 prospektif randomize çalışmayı içeren bir metaanaliz yapmışlardır. Çalışmada postoperatif hipokalsemi insidansı açısından karşılaştırılan gruplarda; postoperatif hipokalsemi Ca ve vitD tedavisi alan grupta %6.8; tedavi almayan grupta %25.9; Ca tedavisi alan grupta %10.1 almayan grupta %18.8 olarak saptanmıştır. Hem tek Ca

hem Ca ve vitD'nin birlikte verildiği grupta hipokalsemi oranında anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Kombine grupta hipokalsemi insidansındaki azalma daha belirgin olmakla birlikte, sadece Ca tedavisi hipokalsemi riskini yeterli oranda düşürdüğü için tüm hastalara rutin Ca tedavisi önermişlerdir. Ca ve vitD tedavisini ise santral lenf nodu diseksiyonu yapılan, reküren cerrahi yapılan, intraoperatif paratiroid hasarı olan, postoperatif PTH'u düşük olan, vitD eksikliği olduğu bilinen postoperatif hipokalsemi gelişme riski yüksek olan hastalara uygulanmasını önermektedirler.

Bununla birlikte hipokalsemilerin ancak 1/3'ü tedavi gerektirmektedir (89). Huang (90) postoperatif hipokalseminin aşırı tedavi edilip edilmediği ile ilgili çalışmalarında Ca ve PTH değerlerine göre tedaviyi değerlendirmiştir. Çalışmacı Ca değerinin 8 mg/dl (2 mmol/l)'nin altında olmasını hipokalsemi, PTH değerinin 15 ng/L'nin altında olmasını hipoparatiroidi olarak tanımlamıştır. Postoperatif 15. dakikada PTH değeri 15 ng/L'nin altında olan 10 hastanın 5'inde (%50) hipokalsemi gelişmiştir. PTH değeri 15'in üzerinde olan 187 hastanın 79'unda (%42.3) biyokimyasal hipokalsemi gelişmiş, sadece 7'sinde (hepsi Graves hastalığı) (tüm grubun %3.7'si, biyokimyasal hipokalsemilerin %8.9'u) semptomatik hipokalsemi gelişmiştir. Bu çalışmadaki hastalara rutin Ca veya Ca ve vitD tedavisi verilmiş olsaydı tüm grubun yaklaşık %95'ine gereksiz tedavi verilmiş olacaktı. Biyokimyasal hipokalsemik hasta grubuna tedavi verilmiş olsaydı PTH değeri 15 pg/L'nin üzerindeki hasta grubunda yaklaşık %90 hastaya gereksiz tedavi verilmiş olacaktı. Çalışmacı postoperatif 15. dakika PTH ölçümü ile sadece Ca ölçümüne bağlı verilebilecek gereksiz Ca tedavisinin önlenebileceğini bildirmiştir. Ayrıca rutin Ca ve vitD tedavisi ile postoperatif 1. gün %4.5 oranında hiperkalsemi ortaya çıkmaktadır (91). Gereksiz tedaviyi ve oluşabilecek hiperkalsemiyi önlemek için rutin Ca veya Ca ve vitD tedavisi uygulanmamalıdır. Klinik olarak yüksek riskli hastalara veya çalışılabiliriyorsa PTH değerine göre seçilmiş hastalara Ca veya Ca ve vitD tedavisi önerilebilir.

Akut Hipokalsemi Tedavisi

Postoperatif 6. saat veya 1. gün Ca değeri 8-8.8

mg/dL (2-2.2 mmol/L) ve hasta asemptomatikse, bu değerler hastanın paratiroid bezlerini hipertrofi için uyaracağından tedaviye gerek yoktur. Bununla birlikte postoperatif 48-72. saatlerde Ca değeri düşüp hipokalsemi ortaya çıkabileceğinden, hasta taburcu edilirken hipokalsemi semptomları hakkında bilgilendirilmelidir (2).

Semptomatik hipokalsemi Ca ve aktif vitD metabolitleri ile tedavi edilir. Postoperatif 6. saatte bakılan Ca 8 mg/dL'nin altında ise veya PTH değeri ölçülemeyecek düzeydeyse oral Ca ve kalsitriol tedavisi başlanır. 24. saatte Ca değeri yükseliyorsa veya PTH konsantrasyonu >5 pg/mL ise dozlar azaltılarak, hasta taburcu edilebilir. Hasta 5-7 gün aralıklarla kontrole çağırılıp, Ca ve PTH ölçümleri yapılır (11).

Parestezi, nöromusküler duyarlılığı olan hafif semptomatik hastalara oral kalsiyum ve kalsitriol tedavisi başlanmalıdır (2). Karpopedal spazm, tetani, bronkospazm, laringospazm, kardiyak dekompanasyon riskinin eşlik ettiği Chvostek işareti olan hastalarda acil intravenöz (İV) tedavi gerekir. Akut İV tedavi için eşik değer bazı kaynaklarda 7.5 mg/dL (1.9 mmol/L) (14,17,25), diğerlerinde ise 7 mg/dL (1.75 mmol/L) (2,13) olarak kabul edilmekle birlikte, akut tedavinin uygulanmasına hastanın semptomlarının şiddetine göre karar verilir. Ca değeri 7.5 mg/dL altındaki asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda eşik değer 7 mg/dL alınıp, oral tedavi başlanabilir. Fakat şiddetli semptomatik hastalarda 7.5 mg/dL değerinde İv tedavi başlanabilir.

İntravenöz Kalsiyum Tedavisi

İntravenöz Ca tedavisinde %10'luk 10 mL kalsiyum glukonat ampul (94 mg elementer Ca içerir), %10'luk 10 mL kalsiyum klorid ampul (273 mg elementer kalsiyum içerir) kullanılır. Kalsiyum kloridin daha sıklıkla venler için iritan, sklerozan, cilt altına kaçtığına doku nekrozu yapabilme potansiyeli olduğundan dolayı kalsiyum glukonat tercih edilmelidir. Ayrıca her iki ampulün elementer Ca içerikleri farklı olduğundan doz hesaplamasında bu dikkate alınmalıdır. Ciddi hiperfosfatemide fosfatla presipitasyon riskinden dolayı intravenöz Ca uygulanmamalıdır (18). 1-2 ampul kalsiyum glukonat (94 veya 188 mg elementer Ca) 50-100 mL %5 dextroz ile sulandırılıp, İV

infüzyon şeklinde 5-10 dakikanın üzerinde bir sürede verilir (13). Özellikle kardiyak aritmisi olan veya digoksin tedavisi alan hastalar EKG ile monitörize edilmelidir. Bu tedavinin Ca düzeyini arttırıcı etkisi 2-3 saat kadar sürer. Bu nedenle ciddi vakalarda tedavi genellikle sürekli infüzyon tedavisi ile devam etmek gerekir. Sürekli infüzyon genelde 15 mg/kg dozunda uygulanır. Bunun için 10 ampul kalsiyum glukonat (940 mg elementer Ca içerir) 1 lt %5 Dextroz ile sulandırılır ve 50 ml/saat dozunda uygulanır (14). Bu protokol 8 saatin üzerinde serum Ca'unu yaklaşık 2 mg/dL arttırır (25). İv tedavinin başında 1-2 saatte bir, sonrasında 6-8 saatte bir Ca kontrolü yapılmalıdır (11,13). Albumine göre düzeltilmiş total serum Ca düzeyi 7,5 mg/dL'nin üzerine çıkana kadar İv Ca tedavisine devam edilmelidir. İv Ca tedavisi ile birlikte oral Ca ve kalsitriol tedavisi başlanmalıdır. Bununla birlikte ciddi hipokalsemili hastalarda oral Ca tedavisi etkili olana kadar Ca konsantrasyonunu 8-8,5 mg/dL aralığında tutmak ve semptomları minimize etmek için 1-3 gün İv Ca desteği verilebilir (11).

Oral Kalsiyum ve D Vitamini Tedavisi

Ca ihtiyacı 1-9 g/gün aralığında değişmekle birlikte (25), postoperatif hipokalsemide başlangıç dozu elementer Ca; 1-2 gr x 3/gün ve kalsitriol; 0,25-1 µg x 2-3/gün olarak başlanır. Semptomatik, ciddi vakalarda üst dozda başlanır (11).

Kalsiyum Preparatları:

Genellikle kalsiyum karbonat preparatları kullanılır. Bu preparatlar %40 elementer Ca içerir ve emilimi için asidik ortam gerekir. Diğer bir Ca preparatı kalsiyum sitrat ise %21 elementer Ca içerir ve aklorhidri (proton pompa inhibitörü kullananlar) durumlarında kullanılır (14). L-tiroksin replasman tedavisi alanlarda, Ca tuzları L-tiroksin biyoyararlanımını azalttığı için Ca preparatları L-tiroksin dozundan birkaç saat sonra verilmelidir (2).

Vit D'nin aktif formu 1.25-OH Vit D dönüşümü için böbrekte 1α-hidroksilaz aktivitesi için PTH gerektiğinden, hipoparatiroidizmde barsaktan Ca emilimini arttırmak için aktif Vit D formları kalsitriol 1.25 OH

Vit D3 veya α -kalsidiol 1α OH Vit D3 kullanılır. Kalsitriolün yarı ömrü kısa, maksimum etkisi 10 saatte ortaya çıkıp etkisi 2-3 gün sürer. Enteral Ca emilimi için kolekalsiferolden 100 kat güçlüdür (25).

D Vitamini Yetersizliği ve Tedavisi

Postoperatif hipokalsemili hastalarda Vit D yetersizliği sık olup, verilen kalsitriol tedavisi Vit D yetersizliğini tedavi etmez. Vit D yetersizliği Vit D2 (ergokalsiferol) veya Vit D3 (kolekalsiferol) ile tedavi edilmelidir. 25 - OH Vit D düzeyini 30 ng/mL'nin üzerine çıkarmak için Vit D2 25.000-100.000 IU oral/hafta olarak 8-12 hafta verilir. Ciddi Vit D eksikliğinde tedavi başlangıcında 5 gün 50.000 IU/gün dozunda güvenle verilebilir. Vit D2'nin yarı ömrü 2-3 hafta, etkisi 10-14 günde başlar (92). Genelde kombine Ca ve Vit D preparatları bulunmaktadır.

Hipomagnezemi ve Tedavisi

Postoperatif hipokalsemili hastalarda hipomagnezemi sıktır ve serum Mg düzeyinin <1.7 mg/dL'nin altında olması olarak tanımlanır (24). Semptomatik ve Mg düzeyi 1.4 mg/dl altında olan hastalarda iv tedavi başlanır. Sonrasında oral tedavi ile devam edilir. Mg tedavisinde amaç serum Mg düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerinde sürdürülmesidir. İv tedavi magnezyum sülfat (2-4 gr) ile her 8 saatte bir tekrarlanabilir. 1 gr magnezyum sülfat 100 mg elementer Mg içerir. Akut durumda 1-2 gr iv 1 dakikanın üzerinde verilebilir, gerekirse 5-15 dakika sonra tekrarlanabilir. Devam tedavisi olarak 3-10 mg/dk infüzyon yapılabilir. Oral tedavide magnezyum oksit (%61 elementer Mg içerir) (1 veya 2 dozda) (400 mg tb) kullanılır (93,94).

Kronik Tedavi ve Takip

Uzun süreli ve yüksek doz Ca ve kalsitriol tedavisi laboratuvar takibi gerektirir. Hasta taburcu olduktan sonra tedavide amaç ve takip Tablo 4'te verilmiştir. Uzun süreli Ca düzeyi normale geldikten sonra hiperkalsemiyi önlemek için Ca ve kalsitriol tedavisi aşamalı olarak azaltılır. Ca tedavisi haftada bir 500 mg/gün dozda, kalsitriol tedavisi her 2-3 haftada bir 0.25 mg/gün dozunda azaltılır (13).

Tablo 4: Hipokalsemi tedavisinde amaç ve takip

TAKİP

- * Başlangıçta haftalık serum Ca, P, PTH ölçümü
- * Sonrasında 2-3 haftalık ve aylık takip
- * Kalıcı hipokalsemide 3-6 ayda bir takip
- * 24 saatlik idrar kalsiyumu
 - * Yüksek doz tedavi alanlarda
 - * Ölçümlerde serum Ca düzeyi normalin üst sınırına yakın olanlarda
- * Kalıcı hipokalsemililerde 3-6 ayda bir

AMAÇ

- * Serum Ca düzeyini normal değerlerde (normalin alt sınırına yakın) tutmak
- * Serum fosfor düzeyini normal değerlerde (normalin süt sınırı) veya normale yakın tutmak
- * Mg değerini 2 mg/dL'nin üzerinde tutmak
- * 24 saatlik idrar Ca atılımı < 300 mg (7.5 mmol)/gün
 - * Hiperkalsiüride tiazid grubu diüretikler kullanılabilir
- * Serum $Ca \times P < 55$ mg²/dL² (4.4 mmol²/L²) olması

Takipte hiperkalsemi geliştiğinde Ca ve kalsitriol tedavisi kesilir. Birkaç gün sonra Ca düzeyine göre düşük doz tedavi tekrar başlanabilir. Aç kemik sendromlu hastalarda daha uzun süre agresif tedavi gerekebileceği unutulmamalıdır (11).

Kronik tedavide Ca ve vitD tedavisine ek olarak üriner Ca atılımını azaltan tiazid diüretikler kullanılabilir (18). Hiperfosfatemide fosfor bağlayıcılar, düşük fosfatlı diyet gerekebilir (14).

Kalıcı Hipoparatiroidizmde Yeni Tedavi Seçenekleri

Kronik Ca ve Vit D tedavisi ile hiperkalsiüri, böbrek taşı ve ektopik kalsifikasyonlar gelişebilir. Son zamanlarda sınırlı sayıda çalışmada rekombinan insan PTH preparatları (1-34 Parathormon - Teriparid, 1-84 Parathormon) kalıcı hipoparatiroidili hastalarda kullanılmıştır. PTH tedavisinin; Vit D ve Ca gerekliliğinde düşme, idrar Ca'unda düşme, yumuşak doku kalsifikasyonunda azalma, kemik kalitesinde artma, yaşam kalitesinde artma gibi potansiyel avantajları olduğu ortaya koyulmuştur (95,96). Bu tedavi standart uygulanmasa da umut verici bir tedavidir. Allotransplantasyon greft rejeksiyonu veya greftin fonksiyon görmemesi, sınırlı greft ömrü, immünsüpresyon gibi dezavantajları nedeniyle başarı oranı sınırlıdır (97). Paratiroid hücre diferansiyasyonu ile ilgili kök hücre çalışmaları devam etmektedir (98).

KAYNAKLAR

1. Karamanakos SN, Markou KB, Panagopoulos K, Karavias D, Vagianos CE, Scopa CD, et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones (Athens)* 2010; 9:3 18-25.
2. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg* 2013; 150: 249-56.
3. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235: 665-70.
4. Grant CS, van Heerden JA, Charboneau JW, James EM, Reading CC. Clinical management of persistent and/or recurrent primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1986; 10: 555-65.
5. Meyers MO, Russell CP, Ollila DW, Yeh JJ, Kim HJ, Calvo BF. Postoperative hypocalcemia after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism in the era of cinacalcet. *Am Surg* 2009; 75: 843-7.
6. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JL. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg* 2012; 36: 1314-9.
7. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: R45-53.
8. Clark JR, de Almeida J, Gilbert R, Irish J, Brown D, Neligan P, et al. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy: Analysis and outcome. *Head Neck* 2006; 28: 671-7.
9. Basheeth N, O' Cathain E, O'Leary G, Sheahan P. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy: Analysis and outcome. *Laryngoscope* 2014; 124: 1128-33.
10. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 Suppl 1: S23-30.
11. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2011; 17 Suppl 1: 18-25.
12. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PH, Bath JM, Yeh MW. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg* 2010; 34: 532-7.
13. Marcocci C, Cianferotti L. The Parathyroids. In: Miccoli P, Terris DJ, Minuto MN, Seybt MW (eds). *Thyroid Surgery. Preventing and Managing Complications*. First ed. UK: John Wiley & Sons Ltd; 2013. p. 227-36.
14. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2317-37.
15. Uysal AR. Tirotoksikozis ve Hipertiroidizm: Genel Bakış. In: İlgör A, Uludağ M (eds). *Tiroid*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti; 2013.p.313-9.
16. Moon HS, Lee SK, Chung JH, In CB. Hypocalcemia and hypokalemia due to hyperventilation syndrome in spinal anesthesia -A case report- *Korean J Anesthesiol* 2011; 61: 519-23.
17. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336: 1298-302.
18. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008; 35: 215-37.
19. Hoffman E. The Chvostek sign: a clinical study. *Am J Surg* 1958; 96: 33-7.
20. Fonseca OA, Calverly JR. Neurological manifestations of hypoparathyroidism. *Arch Intern Med* 1967; 120: 202-6.
21. Schaaf M, Payne CA. Effect of diphenylhydantoin and phenobarbital on overt and latent tetany. *N Engl J Med* 1966; 274: 1228-33.
22. Urbano FL. Signs of Hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's Signs. *Hosp Physician* 2000; 36: 43-5.
23. Shoback D. Hypocalcemia: Definition, etiology, pathogenesis, diagnosis and management. In: Rosen CJ (ed). *Primary On The Metabolic Bone Disease And Disorders Of Mineral Metabolism*. 7th edition. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. P.313-7.
24. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg* 2000; 24: 722-6.
25. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359: 391-403.
26. Anast CS, Winnacker JL, Forte LR, Burns TW. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 707-17.
27. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res* 2001; 14: 283-90.
28. Ryzen E, Rude RK. Magnesium deficiency in bacteremic patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 249-53.
29. Epstein M, Mcgrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006; 355: 1834-6.
30. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014; 101: 307-20.
31. Bergenfelz A, Jansson S, Kristofferson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 667-73.
32. Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg* 2012; 36: 1300-6.
33. Pfeleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; 91: 140-6.
34. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008; 138: 204-8.
35. Palazzo FF, Sywak MS, Sidhu SB, Barraclough BH, Delbridge LW. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy - does the number of glands transplanted affect outcome? *World J Surg* 2005; 29: 629-31.
36. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010; 97: 1687-95.
37. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, İşsever H, Bozboru A, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg* 2009; 197: 439-46.
38. Kamer E, Unalp HR, Erbil Y, Akguner T, İşsever H, Tarcan E. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy by parathormone measurement in surgical site irrigation fluid. *Int J Surg* 2009; 7: 466-71.
39. Rajinikanth J, Paul MJ, Abraham DT, Ben Selvan CK, Nair A. Surgical Audit of Inadvertent Parathyroidectomy During Total Thyroidectomy: Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Medscap J Med* 2009; 11: 29.

40. Manouras A, Markogiannakis H, Lagoudianakis E, Antonakis P, Genetzakis M, Papadima A, et al. Unintentional parathyroidectomy during total thyroidectomy. *Head Neck* 2008; 30: 497-502.
41. Paek SY, Lee YM, Min SY, Kim SW, Chung KW, Youn YK. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy for thyroid cancer. *Worl J Surg* 2013; 37: 94-101.
42. Welch KC, McHenry CR. Total thyroidectomy: is morbidity higher for Graves' disease than nontoxic goiter? *J Surg Res* 2011; 170: 96-9.
43. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003; 133: 180-5.
44. Hallgrimsson P, Nordenström E, Bergenfelz A, Almquist M. Hypocalcaemia after total thyroidectomy for Graves' disease and for benign atoxic multinodular goitre. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 1133-7.
45. Bove A, Bongarzone G, Dragani G, Serafini F, Di Iorio A, Palone G, et al. Should female patients undergoing parathyroid-sparing total thyroidectomy receive routine prophylaxis for transient hypocalcemia? *Am Surg* 2004; 70: 533-6.
46. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, De Cataldis A, Pasquali R, Ceroni AR. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 654-8.
47. Burge MR, Zeise TM, Johnsen MW, Conway MJ, Qualls CR. Risks of complication following thyroidectomy. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 24-31.
48. Yetkin E, Makay Ö. Tiroidektomi komplikasyonları: Genel bakış. In: İşgör A, Uludağ M (eds). *Tiroid*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti; 2013.p.941-54.
49. Delbridge L, Reeve TS, Khadra M, Poole AG. Total thyroidectomy: the technique of capsular dissection. *Aust N Z J Surg* 1992; 62: 96-9.
50. Sierra M, Herrera MF, Herrero B, Jiménez F, Sepúlveda J, Lozano RR, et al. Prospective biochemical and scintigraphic evaluation of autografted normal parathyroid glands in patients undergoing thyroid operations. *Surgery* 1998; 124: 1005-10.
51. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: a prospective study. *Laryngoscope* 2013; 123: 2324-8.
52. Manouras A, Markogiannakis H, Lagoudianakis E, Antonakis P, Genetzakis M, Papadima A, et al. Unintentional parathyroidectomy during total thyroidectomy. *Head Neck* 2008; 30: 497-502.
53. Abboud B, Sleilaty G, Braidly C, Zeineddine S, Ghorra C, Abadjian G, et al. Careful examination of thyroid specimen intraoperatively to reduce incidence of inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 1105-10.
54. Conn CA, Clark J, Bumpous J, Goldstein R, Fleming M, Flynn MB. Hypocalcemia after neck exploration for untreated primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 2006; 72: 1234-7.
55. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988; 84: 654-60.
56. Zamboni WA, Folse R. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg* 1986; 152: 611-5.
57. Strickland PL, Recabaren J. Are preoperative serum calcium, parathyroid hormone, and adenoma weight predictive of postoperative hypocalcemia? *Am Surg* 2002; 68: 1080-2.
58. Steen S, Rabeler B, Fisher T, Arnold D. Predictive factors for early postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2009; 22: 124-7.
59. Vasher M, Goodman A, Politz D, Norman J. Postoperative calcium requirements in 6,000 patients undergoing outpatient parathyroidectomy: easily avoiding symptomatic hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 49-54.
60. Lindblom P, Valdemarsson S, Westerdahl J, Tennvall J, Bergenfelz A. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2000; 135: 142-7.
61. Kald BA, Heath DI, Lausen I, Mollerup CL. Risk assessment for severe postoperative hypocalcaemia after neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Scand J Surg* 2005; 94: 216-20.
62. Powell AC, Alexander HR, Chang R, Marx SJ, Skarulis M, Pingpank JF, et al. Reoperation for parathyroid adenoma: a contemporary experience. *Surgery* 2009; 146: 1144-55.
63. Torer N, Torun D, Torer N, Micozkadioglu H, Noyan T, Ozdemir FN, et al. Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2009; 41: 3642-6.
64. Hamouda M, Dhia NB, Aloui S, El Mhamedi S, Skhiri H, Elmey M. Predictors of early post-operative hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24: 1165-9.
65. Amir A, Sands NB, Tamilia M, Hier MP, Black MJ, Payne RJ. Preoperative serum calcium levels as an indicator of postthyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39: 654-8.
66. Wong C, Price S, Scott-Coombes D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J Surg* 2006; 30: 825-32.
67. Walsh SR, Kumar B, Coveney EC. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery. *Int J Surg* 2007; 5: 41-4.
68. Lo CY, Luk JM, Tam SC. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Ann Surg* 2002; 236: 564-9.
69. Güllüoğlu BM, Manukyan MN, Cingi A, Yeğen C, Yalin R, Aktan AO. Early prediction of normocalcemia after thyroid surgery. *World J Surg* 2005; 29: 1288-93.
70. Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, Takamatsu Y, Ogawa T, Watanabe S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease for prediction of postoperative tetany. *Word J Surg* 2005; 29: 1282-7.
71. Yamashita H, Murakami T, Noguchi S, Shiiba M, Watanabe S, Uchino S, et al. Postoperative tetany in Graves disease: important role of vitamin D metabolites. *Ann Surg* 1999; 229: 237-45.
72. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 693-8.
73. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea Cet al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* 2004; 136: 1236-41.
74. Erbil Y, Bozboru A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin d3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg* 2007; 142: 1182-7.
75. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 748-54.

76. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, Mac Namara E, Young J, Black MJ. Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. *Head Neck* 2005; 27: 1-7.
77. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg* 2011; 35: 324-30.
78. Salinger EM, Moore JT. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone. *Am J Surg* 2013; 206: 876-81.
79. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, DeWitt PE, Albuja-Cruz M, Jones EL, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg* 2012; 204: 888-93.
80. Sousa Ade A, Salles JM, Soares JM, Moraes GM, Carvalho JR, Savassi-Rocha PR. Evolution of blood magnesium and phosphorus ion levels following thyroidectomy and correlation with total calcium values. *Sao Paulo Med J* 2010; 128: 268-71.
81. Erbil Y, Ozbey NC, Sari S, Unalp HR, Agcaoglu O, Ersöz F, et al. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2011; 201: 685-91.
82. Yamashita H, Noguchi S, Tahara K, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, et al. Postoperative tetany in patients with Graves' disease: a risk factor analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 71-7.
83. Hammerstad SS, Norheim I, Paulsen T, Amlie LM, Eriksen EF. Excessive decrease in serum magnesium after total thyroidectomy for Graves' disease is related to development of permanent hypocalcemia. *World J Surg* 2013; 37: 369-75.
84. Hermann M, Ott J, Promberger R, Kober F, Karik M, Freissmuth M. Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *Br J Surg* 2008; 95: 1480-7.
85. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59: 321-4.
86. Pisanu A, Cois A, Piu S, Altana ML, Uccheddu A. Factors predicting outcome of hypocalcaemia following total thyroidectomy. *Chir Ital* 2003; 55: 35-40.
87. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998; 22: 718-24.
88. Alheidhi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2013; 18: 533-42.
89. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia--the difference a definition makes. *Head Neck* 2010; 32: 279-83.
90. Huang SM. Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia? *World J Surg* 2012; 36: 1503-8.
91. Sabour S, Manders E, Steward DL. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 727-9.
92. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
93. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 3-17.
94. Guerrera MP, Volpe SL, Mao JJ. Therapeutic uses of magnesium. *Am Fam Physician* 2009; 80: 157-62.
95. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 391-9.
96. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Zhang C, Ives R, Tulley A, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 137-44.
97. Nawrot I, Woźniewicz B, Tołłoczko T, Sawicki A, Górski A, Chudziński W, et al. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation* 2007; 83: 734-40.
98. Woods Ignatoski KM, Bingham EL, Frome LK, Doherty GM. Differentiation of precursors into parathyroid-like cells for treatment of hypoparathyroidism. *Surgery* 2010; 148: 1186-9.