

Tiroidektomi Sonrası Hipokalsemiye Etki Eden Faktörler

RISK FACTORS OF POSTOPERATIVE HYPOCALCEMIA

Turgut ANUK¹, Ali Cihat YILDIRIM², İsmail Emre GÖKÇE³, Saygı GÜLKAN⁴

¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Kars

² Kars Harakani Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Kars

³ Ulus Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara

⁴ Sosyal Güvenlik Kurumu, Ankara

ÖZ

Amaç: Tiroidektomi sonrası minimal kanama, cerrahi alan enfeksiyonu gibi komplikasyonlar gelişebildiği gibi; rekürren sinir hasarı, dispne, ve masif hemoraji gibi morbiditesi yüksek komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Hipokalsemi, geçici ya da kalıcı olarak tiroid cerrahisi sonrası azımsanamayacak sıklıktadır. Çalışmamızda tiroidektomi uygulanan hastalarda hipokalsemi gelişimine etki eden faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Mayıs 2012 - Aralık 2014 tarihleri arasında tiroidektomi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) özgeçmiş, tiroidit varlığı, bağlama ya da damar kapama cihazlarının kullanılıp kullanılmadığı, dominant nodül çapı, uygulanan cerrahi prosedür, postoperatif hipokalsemi gelişmişliği ile histopatolojik değerlendirme sonucu kaydedildi. Hastalar hipokalsemi gelişmeyen (G1) ve gelişen (G2) hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hipokalsemi gelişen hastalar kalıcı ve geçici hipokalsemi olarak daha sonra ikiye ayrıldı. Çalışmamıza kalsiyum metabolizması ve kemik dansite bozukluğu, böbrek yetmezliği, kalsiyum ve D vitamini kullanımı olan ve preoperatif hipokalsemi olan hastalar dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 179 hastada yaş için median değer 50 (18-77) olup, kadın/erkek oranı 5.4 idi. Postoperatif hipokalsemi gelişme oranı %32.4 (n=58) idi. Kalıcı hipokalsemi oranı ise % 4,5 idi. Gruplar arasında yaş ($p: 0,451$), cinsiyet ($p: 0,177$), tiroidit varlığı ($p: 0,061$), dominant nodül çapı ($p: 0,752$), kapatıcı enerji cihazı kullanımı ($p: 0,972$) ve preoperatif dönemde İİAB yapılmışlığı ($p: 0,647$) ile hipokalsemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Uygulanan cerrahi prosedür ($p: 0,008$) ve malignite varlığı ($p: 0,016$) hipokalsemi gelişimini etkilemekte idi. Bakılan sekiz parametrenin hipokalsemi gelişimi üzerine ortak etkisi incelendiğinde ise; sadece malignite varlığında diğer tüm etkenlerden bağımsız olarak hipokalsemi gelişimi etkilenmekteydi (CI: %95, $p: 0,033$ ve 2,2 kat).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda çıkan sonuca göre, malignite nedeni ile opere edilen ve bilateral total tiroidektomi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde hipokalsemi gelişme riski artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipokalsemi, tiroidektomi, tiroidit, malignite

ABSTRACT

Introduction: Thyroid surgery has a range of complications from minor to major like haemetoma, surgical site infections to recurrent laryngeal nerve injury,

Ali Cihat YILDIRIM
Kars Harakani Devlet Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği
KARS

dyspnea, hypocalcemia. With its common ratio hypocalcemia could be transient or persistent. Our aim in this study was to determine risk factors for hypocalcemia after thyroid surgery.

Methods: 179 patients who underwent thyroidectomy were divided retrospectively into two groups in terms of development of postthyroidectomy hypocalcemia (G1 and G2). Hypocalcemic patients were further divided into groups of persistent and transient hypocalcemia. Patients data of age, gender, fine needle biopsy status, history of thyroiditis, use of vessel sealing systems, dimension of dominant nodule, surgical procedure, development of hypocalcemia with histopathological results were recorded.

Results: Patients mean age was 50 (18-77). Female/male ratio was 5.4. Rate of postoperative hypocalcemia was 32.4 %. Persistent hypocalcemia was seen in 4.5 %. There was not any significance between groups according to age, gender, dominant nodule dimension, history of thyroiditis, use of vessel sealing device, preoperative fine needle biopsy, development of hypocalcemia. Hypocalcemia was affected by the type of surgical procedure ($p: 0,008$) and by malignancy status ($p: 0,016$). 8 parameters were analyzed together and hypocalcemia was independently affected by malignancy status (CI: %95, $p: 0.033$ and 2.2 fold).

Discussion and Conclusion: Our study results revealed that patients who have thyroid malignancy and who underwent bilateral thyroidectomy have more likely to develop postoperative hypocalcemia.

Keywords: Hypocalcemia, thyroidectomy, thyroiditis, malignity

Hipokalsemi, cerrahide en sık bilateral tiroidektomi sonrası görülen ve geçici ya da kalıcı tedavi gerektiren bir durumdur. İnsidansı değişik serilerde değişmekle beraber, % 1'den % 50'ye kadar görülmektedir (1). En sık sebepleri, özellikle hipertiroidi vakalarında cerrahi sonrası strese sekonder hemodilüsyon, artan üriner kalsiyum atılımı, aç kemik sendromu, Graves hastalarında ise osteodistrofi ve otoimmün fibrozisdir. Ciddi hipokalsemi vakalarında ise, cerrahi travmaya sekonder hipoparatiroidizm, devaskularizasyon, ve iatrojenik paratiroidektomiler olarak belirtilmektedir. Bununla birlikte, basit lobektomi sonrası bile görülebilmesi nedeniyle birçok risk faktörü ortaya konmaya çalışılmıştır (2,3).

Birçok vakada postoperatif hipokalsemi birkaç ay içinde paratiroid fonksiyonlarının düzelmesiyle normale dönse de, bir yıldan uzun süre devam eden vakalarda kalıcı olduğu kabul edilmektedir (4). Hipokalsemi, erken dönemde bulgu verebileceği gibi taburculuk sonrasında da semptomatik hale gelebilmektedir. Böylelikle hastaların tedavileri gecikebileceği gibi yatış süreleri de uzayabilir (4).

Preoperatif dönemden başlayarak hangi hastaların postoperatif hipokalsemi açısından risk faktörleri taşıdığı birçok çalışmada irdelenmiştir. Bu amaçla preoperatif

dönemde bakılan Vitamin D3, kalsiyum, parathormon (PTH), alkalin fosfat başlıca araştırılan biyokimyasal parametrelerdir (5-7).

Çalışmamızda tiroidektomi uygulanan hastalarda hipokalsemi gelişimine etki eden risk faktörlerini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Helsinki Deklarasyon Kriterlerine uygun olarak, Mayıs 2012 – Aralık 2014 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kars Harakani Devlet Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde tiroidektomi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) özgeçmişi, tiroidit varlığı, bağlama ya da damar kapama cihazlarının kullanılıp kullanılmadığı, dominant nodül çapı, uygulanan cerrahi prosedür, postoperatif hipokalsemi gelişmişliği ile histopatolojik bulgular kaydedildi. Dominant nodül çapı milimetre (mm) cinsinden kaydedildi. Damar kapama ve mühürleme cihazlarından Harmanic scalpel ve ligasure kullanıldı. Cerrahi prosedürler olarak, tek taraflı, çift taraflı ve tamamlayıcı tiroidektomiler çalışmaya dahil edildi. Kalsiyum referans aralığı olarak 8,1-10,2 mg/dl olarak

kabul edildi. Hastalar hipokalsemi gelişmeyen (G1) ve gelişen (G2) hastalar olmak üzere 2 ana gruba, kalıcı ve geçici hipokalsemi gelişenler olmak üzere de 2 alt gruba ayrıldı. Çalışmamıza kalsiyum metabolizması ve kemik dansite bozukluğu, böbrek yetmezliği, kalsiyum ve D vitamini kullanımı olan ve preoperatif hipokalsemisi olan hastalar dahil edilmedi. Hastalar ameliyat sonrası dönemde 1 yıl boyunca klinik ve laboratuvar bulguları ile takip edildi. Hipokalsemi gelişen hastalara postoperatif dönemde D vit + kalsiyum replasmanı yapıldı. İntraoperatif iatrojenik paratiroidektomi yapıldığı farkedilen 12 hastaya sağ SCM içine paratiroid otoimplantı yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS Windows 20 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama (standart sapma veya ortanca - minimum - maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve oran (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Bağımsız faktör analizleri lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değer $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Tablo I. Gruplar arası istatistiksel analiz

Parametreler	Grup 1-	Grup 2	p değeri
Yaş	50 (18-77)	51 (23-77)	0,451
Cinsiyet (K/E)	99/22	52/6	0,177
Dominat nodül çapı	21 (2-60)	20,5 (10-45)	0,752
Kapatıcı enerji cihazı kullanım oranı	31/121	15/58	0,972
Preoperatif İİAB yapılma oranı	46/121	20/58	0,647
Cerrahi prosedür	Tek taraflı tiroidektomi	17/121	0/58
	Çift taraflı tiroidektomi	103/121	58/58
	Tamamlayıcı tiroidektomi	1/121	0/58
Tiroidit varlığı	19/121	16/58	0,061
Malignite varlığı	27/121	23/58	0,016

Grup1: Hipokalsemi gelişmeyen grup; Grup 2: Hipokalsemi gelişen grup
K: Kadın; E: Erkek ; İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 179 hastada yaş için medyan değer 50 (18-77) olup, kadın/erkek oranı 5,4 idi. Postoperatif hipokalsemi gelişme oranı %32,4 idi. Hastaların 8 tanesinde kalıcı hipokalsemi gelişmiş olup (%4.5), bu 8 hasta sternokleidomastoid kas içine paratiroid otoimplantasyonu yapılan 12 hasta grubu içinde bulunmaktaydı. Kalıcı hipokalsemi gelişen 8 hastanın postoperatif kalsiyum değeri ortalaması $6,5 \pm 0,2$ mg/dl idi. Otoimplant yapılan 4 hastada hipokalsemi gelişmedi. Gruplar arasında yaş ($p = 0,451$), cinsiyet ($p = 0,177$), dominant nodül çapı ($p = 0,752$), tiroidit varlığı ($p = 0,061$), kapatıcı enerji cihazı kullanımı ($p = 0,972$) ve preoperatif dönemde İİAB yapılmışlığı ($p = 0,647$) ile hipokalsemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Uygulanan cerrahi prosedür ($p = 0,008$) ve malignite varlığı ($p = 0,016$) hipokalsemi gelişimini etkilemekte idi (Tablo I). Bu sekiz parametrenin hipokalsemi gelişimi üzerine ortak etkisi incelendiğinde ise; sadece malignite varlığında diğer tüm etkenlerden bağımsız olarak hipokalsemi gelişimi etkilenmekteydi (CI: %95, $p = 0,033$ ve 2,2 kat).

TARTIŞMA

Tiroid cerrahisinin sık komplikasyonları detaylarıyla ortaya konmuş ve hassas cerrahi teknik ve sinir monitorizasyonunun geliştirilmesiyle rekürren laringeal sinir yaralanma oranları azalmıştır. Bununla birlikte, postoperatif hipokalseminin nasıl önleneceği ve insidansının azaltılması konusu açıklığa kavuşmamıştır (8).

Postoperatif hipokalsemi gelişimini etkileyen faktörleri incelediğimiz çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak uygulanan cerrahi teknik anlamlı bulunmuştur. Tiroid malignitesinin hipokalsemi gelişimini etkileyeceğini gösteren bir çalışma literatürde az sayıda yayında incelenmiştir. Çalışmamızda malignite varlığı diğer etmenlerden bağımsız olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun yanı sıra 179 hastalık seri ile ülkemizde bu konuda yapılmış az sayıda araştırmadan biridir. Ayrıca literatürden farklı olarak uygulanan cerrahi teknik, kullanılan cihazlar, bakılan dominant nodül çapı, preoperatif iğne biyopsisi gibi hastaya ait özellikler ilk kez birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmamızın temel kısıtlılığı retrospektif tasarlanmış olmasından dolayı preoperatif dönemde her hastanın PTH ve D vitamini değerlerinin dosya kayıtlarında bulunmamasıdır.

Literatürde uygulanan cerrahi teknik, biyokimyasal parametreler, hastaya ait faktörlerin postoperatif hipokalsemi gelişmesine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda hastaların tedaviye başlangıç süreleri, minimum gerekli yatış süreleri ortaya konmuş ve hastalık morbiditesi ve maliyetler düşürülmeye çalışılmıştır (9,10).

Hipokalsemiyi etkileyen cerrahi teknikler incelendiğinde, tiroid cerrahisi genişletildikçe, postoperatif hipokalsemi gelişme riskinin arttığı ortaya konmuştur. Bilateral total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu vakalarında da risk artmaktadır (11,12). Uygulanan cerrahinin yanısıra, bilateral total tiroidektomi uygulanan Graves hastalarında, diğer gruplara göre daha yüksek oranda hipokalsemi bildirilmiştir (13). Bu hastalarda preoperatif dönemde oral kalsiyum replasmanı

faydalı bulunmuştur (14). Çalışmamızda bilateral total tiroidektomi uygulanan hastalarda hipokalsemi gelişme riskinin fazla olduğu görülmüştür.

Ayrıca, intraoperatif dönemde iatrojenik olarak eksizyonu yapılan ve sonrasında ototransplante edilen paratiroid bezi sayısı arttıkça riskin arttığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızda saptanan 8 kalıcı hipokalsemi vakasının, iatrojenik paratiroidektomi yapıp sağ SCM içine otoimplantasyon yapılan vakalarda görülmesi literatür bilgisini desteklemektedir.

Geçirilmiş boyun cerrahisi, malignite de teknik zorluklar nedeniyle riski arttırmaktadır (2). Cerrahi uygulanan hastanelerimizde yürütülmekte olan asistan eğitimi programlarınca vakaların asistan doktorların öğrenme sürecinde yapılmış olmasının postoperatif hipokalsemi gelişiminde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Damar kapama cihazlarının klasik damar bağlama yöntemiyle karşılaştırıldığı meta analizler incelendiğinde, postoperatif hipokalsemi gelişim riski açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (15). Biz de bağlama ve enerji cihazı kullanılan vaka gruplarında postoperatif komplikasyon açısından bir farklılık saptamadık.

Hastaların demografik yapıları incelendiğinde, kadın cinsiyet risk faktörü olarak ortaya konulmuştur (10). Ancak çalışmamızda opere olan hastalarda kadın cinsiyet baskın olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatüre bakıldığında, çalışmaların perioperatif dönemde bakılan PTH, vitamin D, kalsiyum-PTH ilişkisi üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Postoperatif birinci günde bakılan kalsiyum değerinin % 19-91 arasında değişen sensitivitesi mevcuttur. Preoperatif kalsiyum değerine göre ani postoperatif düşüşler geçici hipokalsemi ile ilişkilendirilmiştir. Postoperatif dönemde ölçülen ardışık iki kalsiyum değerinde artış gözükmesi % 86-100 oranında geçici hipokalsemiyi dışlamaktadır (4).

Bu nedenle çalışmalarda preoperatif dönemde bakılan Vitamin D, PTH değerleri önem kazanmıştır. Erbil ve arkadaşları postoperatif dönemde hipokalsemi gelişme risklerini inceledikleri çalışmalarında, preoperatif düşük düzeyde ölçülen Vitamin D3 değerini ve ileri yaşı hipokalsemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ve bu hasta grubunda erken kalsiyum veya vitamin D desteği önermişlerdir (5).

Yine, Kim Woong ve arkadaşları tiroid kanseri tanısı alan ve BTT ve modifiye radikal boyun diseksiyonu uygulanan hastalarda preoperatif düşük ölçülen vitamin D değerini postoperatif hipokalsemi riski açısından anlamlı bulmuşlar ve preoperatif dönemde oral vitamin D desteği önermişlerdir (16). Bununla birlikte Lee ve arkadaşları benzer bir çalışmada preoperatif vitamin D değerini anlamlı bulmamışlardır (17).

Perioperatif PTH değerinin postoperatif hipokalsemi gelişmesine etkisi incelenmiştir. PTH'nin yarı ömrünün 1-4 dakika olması nedeniyle, son çalışmalarda intraoperatif olarak tiroidektomiden on dakika sonradan başlayarak ilk bir kaç saat içindeki ölçümler hipokalsemiyi yüksek oranda tespit edebilmiştir (4). Böylece hangi hastaların yakın takip gerektirdiği, erken tedavi gereksinimi ve erken taburculuk seçeneği ortaya çıkmıştır (7). Yapılan başka bir çalışmada, postoperatif birinci günde ölçülen PTH değerinin 7 ng/L altında olması kalıcı hipoparatiroidi ve hipokalsemiyi % 100 sensitivite ve % 70 spesifite ile öngörebilmiştir. Bununla birlikte postoperatif hipokalsemi oluşan bazı hastaların PTH değerleri normal bulunabilmektedir. Bu nedenle PTH ve kalsiyum değerinin birlikte değerlendirilmesinin doğruluk oranını arttırdığı gösterilmiştir (18). Çalışmamızda hipokalsemi gelişen 58 hastada 7 mg/dL kalsiyum değeri referans alındığında postoperatif 1. günde bakılan kalsiyum değeri 7 mg/dL ise % 100 sensitivite, % 96 spesifite, % 80 pozitif prediktif değer ve % 100 negatif prediktif değer ile kalıcı hipokalsemi gelişmekte idi.

SONUÇ

Çalışmamızda, malignite varlığı ve bilateral total tiroidektomi uygulanmasının postoperatif hipokalsemiyi anlamlı olarak etkilediği saptanmıştır. Bu durum, dikkatli ve hassas cerrahi tekniğin önemini vurgulamaktadır.

Riskli hastaların önceden belirlenmesi hastanın postoperatif dönemde takip, tedavi gereksinimlerini belirleyecek ve morbidite oranlarını azaltacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998 Jul;22(7):718-24.
- 2- Abboud B, Sargi Z, Akkam M, et al. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 2002; 195 (4): 456-61.
- 3- Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, et al. Hypocalcemia after thyroidectomy *Arch Surg* 1992;127 (7):854-8.
- 4- Aggeli C, Zografos GN, Nixon Aet al. Postoperative hypoparathyroidism after thyroid surgery. Preservation of the parathyroid glands. The role of postoperative parathormone measurement as a predictor of hypocalcaemia. *Hellenic Journal of Surgery* 2015;87(1):106-110
- 5- Erbil Y, Barbaros U, Temel B, 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 Apr;197(4):439-46.
- 6- Lee GH, Ku YH, Kim HI, et al. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400(5):617-22.
- 7- Lee DR, Hinson AM, Siegel ER, et al. Comparison of Intraoperative versus Postoperative Parathyroid Hormone Levels to Predict Hypocalcemia Earlier after Total Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153(3):343-9.
- 8- Praženica P, O'Keefe L, Holý R. Dissection and identification of parathyroid glands during thyroidectomy: association with hypocalcemia. *Head Neck* 2015; 37(3):393-9
- 9- Albuja-Cruz MB, Pozdeyev N, Robbins S, et al. A "safe and effective" protocol for management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Am J Surg* 2015;210(6):1162-9.
- 10- Schlottmann F, Arbulú AL, Sadava EE, et al. Algorithm for early discharge after total thyroidectomy using PTH to predict hypocalcemia: prospective study. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400 (7):831-6.

- 11- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 2015;102 (4): 359-67.
- 12- Ozkardes AB, Kahramanca S, Ozgehan G, et al. Risk Factors for postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Chirurgia* 2015; 28:217-20
- 13- Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL, et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid* 2010; 20 (11): 1279-83.
- 14- Oltmann SC, Brekke AV, Schneider DF, et al. Preventing postoperative hypocalcemia in patients with Graves disease: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2015;22 (3):952-8.
- 15- Antakia R, Edafe O, Uttley L, et al. Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2015;25(1):95-106.
- 16- Kim WW, Chung SH, Ban EJ, et al. Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? *Thyroid* 2015;25(8):911-8.
- 17- Lee GH, Ku YH, Kim HI, et al. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400 (5): 617-22.
- 18- Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery* 2016; 159 (1):78-85.