

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMİTİROİDEKTOMİLİ HASTALARDA
REZİDÜ TİROİD DOKUSUNUN
UZUN DÖNEM TAKİBİ**

**İç Hastalıkları Uzmanı
Dr. Sibel Ertek**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİK HASTALIKLAR
BİLİM DALI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan**

ANKARA 2010

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ufuk Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndaki yandal eğitimim süresince ve yapmakta olduğum uzmanlık tezi çalışmam sırasında beni her konuda destekleyen, bilgisi ve kişiliği ile güven kaynağım olan tez danışmanım ve Bilim Dalı Başkanı'mız **PROF. DR. GÜRBÜZ ERDOĞAN**'a; uygun hastalara ulaşabilmem için yardımcı olan, ve bana tiroid ultrasonografisini öğreten, **Ankara Tiroid Çalışma Grubu**'nun kurucuları Ankara Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndan **Prof.Dr. Murat Faik Erdoğan** ve **Prof. Dr. Sevim Güllü'** ye; İç Hastalıkları asistanlığımdan bu yana yardımları ve dostlukları ile yanımda olan Başkent Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndan **Doç. Dr. Alptekin Gürsoy**, **Uzm. Dr. Cüneyd Anıl** ve Ufuk Üniversitesi Radyoloji Bilim Dalı'ndan **Uzm. Dr. Oya Çağlar**'a; bu çalışma sayesinde kendilerini tanıma şansına eriştiğim Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ekibinden **Doç. Dr. Reyhan Ersoy** ve **Doç. Dr. Kamile Gül**'e; Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları'ndan **Doç. Dr. Dilek Berker**'e, Ufuk

Üniversitesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Bilim Dalları'ndaki **tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma**, Ankara **Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Servisi'nde** geçen Genel Cerrahi asistanlığım süresince tiroidektomiler dahil olmak üzere birçok operasyona bizzat katılmamı sağlayan, cerrahinin temellerini öğreten başta **Doç. Dr. Bülent Yüksel** olmak üzere **tüm uzman ve hocalarıma**, bilimsel çalışmayı ve bilimsel düşünmeyi sevdiren **Prof. Dr. Nuri Kamel, Prof. Dr. M. Oğuz Güç** ile **Prof. Dr. Alper İskit'e** ve yan dal ihtisası öncesinde başlamış olduğum doktora programını yarım bırakmak zorunda kaldığım **Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma** anlayışları için, istatistik analizlerde yardımcı olan **Yard. Doç. Aslıhan Alhan'a** ve **her zaman yanımda olan aileme** yardım ve sabırları için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Sibel ERTEK,

01. Kasım. 2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa :

Önsöz ve teşekkür.....	i
İçindekiler.....	iii
Şekiller dizini.....	iv
Tablolar dizini.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tiroid bezi ve hastalıkları.....	5
2.2. Tiroid fonksiyon testleri.....	9
2.3. Görüntüleme yöntemleri.....	11
2.4. Tiroid hastalıklarında cerrahi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Hormon ölçümleri ve tiroid otoantikörleri.....	20
3.2. Ultrasonografik değerlendirme.....	20
3.3. İstatistiksel analizler	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	34
6. ÖZET.....	39
7. SUMMARY.....	41
8. KAYNAKLAR.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Sağ lobektomi operasyonu uygulanmış hastanın USG görüntüsü.....	12
Şekil 2: Radyoaktif iyot tedavisinin ilk tanımlanması.....	13
Şekil 3: Çalışmanın şematik sunumu. (Toplam 140 hemitiroidektomili hasta).....	18
Şekil 4: Hashimoto Hastalığı olanlarda ve olmayanlarda iki ziyaret arasında nodül sayısındaki farklılıklar.....	29
Şekil 5: Hashimoto Hastalığı olanlarda ve olmayanlarda iki ziyaret arasında TSH düzeyindeki farklılıklar.....	30
Şekil 6: LT4 kullanan ve kullanmayanlarda iki ziyaret arasında TSH düzeyindeki farklılıklar.....	31
Şekil 7: LT4 kullanan ve kullanmayanlarda iki ziyaret arasında kalan tiroid lobundaki nodül sayısındaki farklılıklar.....	32

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Hemitiroidektomi hastalarının postoperatif patoloji sonuçları.....	19
Tablo 2: Çalışmaya katılan hastanelerde kullanılan laboratuvar ölçüm yöntemleri ve ultrasonografi cihazlarının özellikleri.....	21
Tablo 3: Kadın ve erkeklerde tiroid testleri ve ultrasonografik bulguların iki ayrı vizitte karşılaştırılması.....	25
Tablo 4: Hashimoto Hastalığı olanlar ve olmayanlarda iki ziyaret arasında tiroid testleri ve ultrasonografik bulguların karşılaştırılması.....	26
Tablo 5: LT4 alan ve almayanlarda tiroid testleri ve ultrasonografik bulguların iki ziyaret arasındaki değişimleri.....	28

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları toplumda en sık görülen endokrinolojik hastalıklardan olup tiroid nodülü görülme sıklığı popülasyonlar arasında fark göstermekle beraber, erişkinlerde 51/1000'e ulaşırken ultrasonografi ile 347/1000 ve otopsi serilerinde 495/1000'e kadar çıkmaktadır (1-3).

Teknolojinin tıpta tanısasal amaçlı kullanımı geliştikçe nodüler hastalıkların da preoperatif tanısında ilerlemeler kaydedilmiş, elastosonografi ve genetik gibi yöntemler erken teşhis ve tarama amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (4,5). Tiroid nodüllerinde en önemli problem, malign-benign ayırımının yapılmasıdır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin (TİİAB) avantajları yaklaşık 60 yıldır bilindiği halde genel kullanıma girmesi 1980'lerin başını bulmaktadır. Sitolojik tekniklerin ilerlemesi, biyopsi işleminin yaygınlaşması, giderek daha tecrübeli uzmanlarca bu işlemin yapılması ve daha fazla yeterli örnek alınması sonucunda günümüzde TİİAB malignite şüphesi olan nodüllerin operasyondan önce tanınmasında bize en fazla bilgi sağlayan yöntemdir (6). Böylece tiroidektomi endikasyonu ve sınırları hakkında önceden plan yapılabilmektedir.

Endemik guatr ve iyot eksikliği arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Ülkemizin de orta derecede iyot eksikliği bölgesi olması nedeniyle (7), guatr ve tiroid nodüleri görülme insidansı yüksektir. Bu nedenle 1997 yılında başlanan sofra tuzlarının iyotlanması sonrası bu eksiklik ve yol açtığı tablo açısından önemli gelişmeler kaydedilmiştir (8). Ancak halen tüm dünyada olduğu gibi tiroidin nodüler hastalıkları ülkemizde de tiroidologların en sık uğraştığı konuların başında gelmektedir.

Tiroidektomi, tiroid bezinin cerrahi olarak tamamen veya kısmen çıkarılması anlamında olup cerrahi kliniklerinde en fazla uygulanan operasyonlar arasındadır. Tiroid ameliyatlarında rezeksiyon sınırı hastalığın tipine göre değişim göstermektedir. Burada amaç nükse neden olabilecek bütün patolojik dokuyu olarak sağlıklı tiroid dokusunun geride bırakılmasıdır. Bu yüzden rezeksiyon sınırları minimal tek taraflı rezeksiyondan, sağlıklı doku bulunmayan durumlarda, total rezeksiyona kadar değişebilmektedir (9,10).

Günümüzde tiroid kanserlerinde total tiroidektomi tercih edilen bir yöntem iken, benign tiroid hastalıklarında rezeksiyon sınırının ne olması gerektiği halen tartışmalıdır (9). Tek tiroid nodülü veya tek lobda birden fazla nodül ile gelen hastalarda sadece lezyonun olduğu lobun çıkarılması ile postoperatif dönemde hipotiroidi riskinin ve komplikasyonların daha az olacağı düşünülerek (11) bu hastalara total tiroidektomi yerine "*ipsilateral lobektomi*" ya da "*hemitiroidektomi*" uygulanmıştır. Ancak literatürde hemitiroidektomi uygulanan hastaların takiplerindeki kalan tiroid lobunun gösterdiği değişiklikler ve hipotiroidi riski ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Daha önce ötiroid nodüler guatrlı hastalarda levotiroksin (LT4) tedavisi uzunca bir süre kullanılmıştır. Böylece nodül boyutlarının küçülmesi hatta

nodülün kaybolabileceği beklenmiştir. Günümüzde bu uygulama anlamlı ölçüde kısıtlanmıştır (12,13). Hemitiroidektomi uygulanan hastalarda da benzer şekilde LT4 kullanılarak yeni nodül oluşmasının önlenebileceği veya kalan lobda oluşmuş nodüllerin küçültülebileceği olasılığı halen tartışmalıdır. Niepomniszcze ve arkadaşlarının çalışmasında yaklaşık 7 yıl boyunca takip edilen foliküler adenomlu 47 kadın hastadan LT4 almayanların %32'sinde kalan lobda diffüz büyüme ve nodül gelişimi görülmüştür (14). Ancak bu çalışmada değerlendirmeler ultrasonografi ile değil, palpasyonla yapılmıştır. Bellantone ve arkadaşlarının çalışmasında ise unilateral toksik nodüler guatr nedeniyle hemitiroidektomi yapılan 268 hasta ortalama 80 ay takip edilmiş ve araştırmacılar özellikle endemik bölgelerde postoperatif LT4 kullanılmamasının nüks açısından önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (15). Bu sonuç Waldström ve arkadaşlarının 229 hasta ile yaptıkları çalışmanın sonucu ile çelişmektedir (16). Özellikle ülkemiz gibi iyot eksikliği bölgelerinde iyotlama öncesi ve sonrası takipte nodüllerin akıbeti ve LT4'ün etkisi ile ilgili geniş ölçekli çalışma azdır (17).

Hashimoto tiroiditi (HT) hastalığının başlangıcında genellikle guatr görülür ancak hastalığın seyri oldukça heterojendir. Tiroid hacmi küçülebilir veya nodüller gelişebilir (18). İyot alımı HT'de guatr gelişimini etkileyebilir (19). HT zemininde oluşan nodüllerin LT4 replasmanı altındaki davranışı, bu hastalara nodüler guatr nedeniyle yapılan hemitiroidektomi sonrasındaki takipleri de tıbbi literatürde net değildir.

Bu çalışma literatürdeki tereddütlü verilere ek bilgiler sağlama amacı ile planlanmıştır. Hemitiroidektomi yapılan hastalarda kalan lobun takibi ile ilgili kayıtlar değerlendirilerek bu hastalarda yeni nodül oluşumu, kalan lob boyutlarında

artış, hipotiroidi gelişimi, oluşan nodül hacminde artış, HT ve HT olmayan hasta gruplarında, LT4 alan ve almayan hastalarda gelişmeler izlenmiştir.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ VE HASTALIKLARI

Bu yandal uzmanlık tezinin başlangıcında klasik bilgilerin yararlı olacağını düşünerek kısaca bazı noktaları vurgulamak istiyoruz.

Tiroid bezi ortada istmus ile birleşen iki lobdan oluşmuş, ikinci ve üçüncü trakea halkaları düzeyinde bulunan kelebek biçimli bir organdır. Tiroid ismi Yunanca "threos" (kalkan, siper) kelmesinden gelmektedir. Histolojik olarak foliküler ve parafoliküler hücreleri içerir. Tiroidin folliküler hücrelerinden tetraiyodotironin/tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları salgılanır. Ayrıca parafoliküler hücrelerden de kalsiyumun metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır. T3 ve T4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırır, membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır (20).

Tiroidden T3 ve T4 sekresyonu, anterior hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormon'un (TSH) kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınışını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınışını baskılar (negatif feedback). TSH hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormon, tirotrop serbestleştirici hormon'un (TRH) kontrolü altındadır. Tiroksin ve triiyodotironin sekresyonunun

artmasıyla metabolizma hızı %60-100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin %40 altına düşürür (20). TSH, tiroid bezi membranına bağlanıp cAMP üretimini ve iyot transportunu artırır. Aynı zamanda cAMP aracılığı ile iyot organifikasyonunu artırır. Kronik TSH stimülasyonu tiroid bezi hiperplazisi ve guatra neden olur (20). Tiroid hormonlarının oluşumu ekzojen iyot alımına bağımlıdır. Follikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanması ile monoyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline (Tg) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde (ST3, ST4) kana salgılanırlar ve tamama yakın plazma proteinlerine bağlanırlar (21). Plazmadaki tiroid hormonlarının %70'i tiroksin bağlayıcı globuline, %10-15'i transtretin'e, %15-20'si paraalbumine bağlanmıştır, %0,04' ü ST3 ve %0,4' ü ST4 halindedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur (22).

İyot alımı tiroid hormon metabolizmasını doğrudan etkiler, iyot eksikliğinde yetersiz T3 ve T4 üretimi nedeniyle TSH uyarılır, tiroid bezi büyür ve guatr gelişir. Eksiklik devam ettikçe tiroid dolaşımdan daha fazla iyot alabilmek için adaptasyonlar geliştirir, DIT yerine MIT oluşumu, T4 yerine T3 oluşumu artırılır. Yıllar geçtikçe diffüz hiperplazi ve hipotiroidinin yanısıra fokal hiperplaziler, nodül ve adenom oluşumları gözlenir (23). Türkiye, iyot eksikliğinin olduğu endemik guatr bölgesidir. Guatr oranı %30' un üstündedir (24). Erdoğan ve arkadaşlarının Ankara'daki 9-11 yaş arası okul çağı çocuklarda yaptıkları takip ve izlem çalışmalarında guatr prevalansı 1997'de %25, iyotlama sonrasında ise 2001'de %12,3 ve 2004'te % 1,3'lere kadar gerilemiştir (25)

Tiroidin nodüler hastalığı, kanser riski nedeniyle iyi değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Palpasyonla saptanan tek tiroid nodülünün malign olma ihtimali %10'un altındadır (26,27). Hastanın öyküsü, hızlı büyüyen nodül, ağrı, disfaji, respiratuar semptomlar, boyun bölgesinin radyasyon maruziyeti gibi fizik muayene bulguları, servikal lenfadenopatilerin eşlik etmesi, fikse ve sert tiroid nodülü ve/veya lenf nodu bulunması, ses kısıklığı, ailede tiroid kanseri veya multipl endokrin neoplazilerin (MEN) olması tiroid nodülünün malign olabileceğini düşündürür (28). Günümüzde ultrasonografik değerlendirmenin oldukça kolay ulaşılır olması, invazif olmaması ve tiroid muayenesinin bir parçası haline gelmesi nedeniyle nodüllerin malinite riskinin değerlendirilmesinde ek bilgiler sağlamakta, nodül ekojenitesi, nodülü çevreleyen hipoekoik halonun bütünlüğü, nodül şekli, vaskülarizasyonu, kalsifikasyonları ve internal yapısının değerlendirilmesine olanak vermektedir (29). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile nodüllerin sitolojik olarak preoperatif değerlendirilmesi de gereksiz tiroid cerrahisinden kaçınmamızı sağlamıştır. TİİAB ile malign olduğu saptanan ve malinite şüphesi olan tüm tiroid nodülleri çıkarılmalıdır.

Ayrıca nodüllerin fonksiyon açısından da değerlendirilmesi gerekir. Genellikle benign özellikli otonom nodüller, toksik ve multinodüler guatr olarak hipertiroidi belirtileri ile dikkatimizi çekerler.

İyot eksikliği gibi ekzojen faktörlerin yanısıra otoimmünite nedeni ile tiroid hastalıkları gelişebilir. Tiroidin otoimmün hastalıkları otoimmün hipertiroididen otoimmün tiroidite ve hipotiroidiye kadar değişen bir yelpazede izlenir.

Graves hastalığı tirotoksikozun ek sık görülen nedenidir. Patogenezinde T lenfositlerinin tiroid içindeki antijenlere karşı duyarlı hale gelmesi sonucu B

lenfositlerinin bu antijenlere karşı antikor oluşturması rol oynar. Klasik triadı toksik diffüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödemdir.

Hashimoto tiroiditi iyot eksikliği olmayan bölgelerde en sık hipotiroidi nedenidir. Kadınlarda yılda 3,5/1000, erkeklerde 0,8/1000 yeni vaka tesbit edilmektedir (30). Anti- tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-TG) antikorlarının pozitifliği kompleman bağlanması ve sitotoksik immün cevabın uyarılmasına neden olsa da tiroid bezi hem B hem de T hücrelerce infiltre edilmiştir ve T hücreler Fas ligandı aracılığıyla apoptozu uyararak tiroid hücrelerinde hasara neden olabilirler (31). Klasik Hashimoto tiroiditinde yavaş gelişen guatr bulunurken atrofik varyantında tiroidin otoimmün hasarı sonunda hipotiroidi ile birlikte atrofik bir tiroid bulunur (32).

Bunlar dışında genellikle bakteriyel nedenli akut enfeksiyöz tiroiditler, ileri derecede fibrozis ile seyreden Riedel tiroiditi ve subakut tiroidit akut ve ağrılı tiroid hastalıklarıdır (33).

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid uyarıcı hormon

TSH tiroid hormon salımını ve tiroid bezinin büyümesini uyaran hormondur. Serum TSH ve serum serbest tiroid hormon düzeyleri arasında log-lineer bir ilişki vardır, yani serum serbest tiroid hormonu düzeylerindeki küçük değişiklikler bile TSH'da belirgin oynamalara neden olur. TSH tiroid için başlangıç tarama ve

değerlendirmelerde ilk tercih edilen tetkiktir (34). TSH ölçümü için kullanılan assay'ler son 20 yılda oldukça hassaslaşmıştır. İlk jenerasyon TSH assay'leri radyoimmünoassay (RAI)'lerdi ve alt sınırları (1 μ U/mL) normal TSH düzeyi ile çakıştığı için ötiroid ve hipertiroid durumların ayırımına olanak vermiyorlardı. İkinci jenerasyon assaylerde al limit 0,1 μ U/mL olduğu için ötiroid ve hipertiroid durumlar ayırdediliyordu ancak hipertiroidin derecesi hakkında fikir vermiyordu. Üçüncü jenerasyon TSH assay'leri hassas kemilüminisan sistemini kullanmaktadır ve 0,01 μ U/mL kadar küçük birimleri ayırabilmektedir. Çoğu laboratuarda üçüncü jenerasyon assayler kullanılmaktadır ve normal aralığı 0,3-5,5 μ U/mL'dir, normal kişilerde TSH 1-2,5 μ U/mL arasındadır (35).

Tiroid Hormon Düzeyleri

TSH taramalarda ilk kullanılan testtir ancak tanı için yeterli olmadığı gebelik, hipotalamo-hipofizer hastalıklar, ağır hastalıklar gibi durumlarda ve TSH'nin normalin dışında bulunduğu durumlarda tiroid hormon düzeylerine bakılmalıdır (36). Total T3 ve total T4 genellikle radyoimmüno assay (RIA) ile ölçülmekle birlikte kemilüminisan enzim immüno assay (CLEIA) gibi non-izotopik yöntemlerle de bakılabilir. Total T3 ve T4 birçok klinik ve medical durumda tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin miktarı ve bağlanmaları değişebildiği için tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tek başına kullanılmazlar. Ekilibrium diyaliz yöntemi ile bakılan serbest T4 biyolojik olarak aktif olan T4'ü göstermede altın standart yöntemdir (35).

Tiroid Otoantikorları

Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid proteinlerine (TSH reseptörü, tiroglobulin, tiroid peroksidaz gibi) karşı immünglobulin G tipinde otoantikorlar gelişimi ile beraberdir. Hem Graves Hastalığı'nda hem de HT'de anti-TG, anti-TPO antikör düzeyleri yüksek bulunur. Ancak bu antikörlerin varlığı otoimmün tiroid hastalığı için tanısal değildir. Normal kişilerde de bulunabildiği gibi, diğer otoimmün hastalıklarda da yüksek olabilir (37).

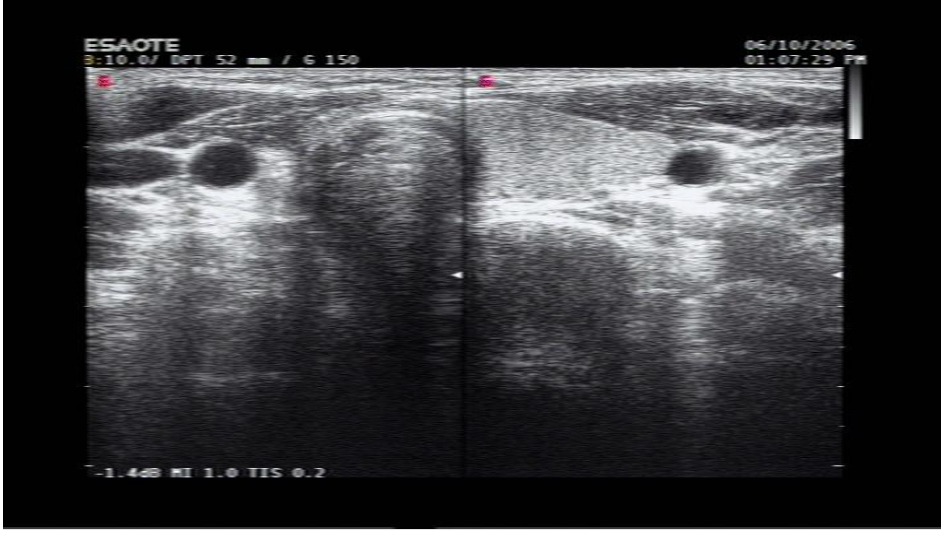
Tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hastanın klinik bulgularının değerlendirilmesi ile birlikte TSH ölçümü ilk basamaktır. TSH $<0,01$ $\mu\text{U/mL}$ ise hipotalamo-hipofizer patolojisi olmayan hastada hipertiroidi mevcuttur ve serbest T4 düzeyinin artmış olması beklenir. Bu hastalarda radyoaktif iyot uptake'ine göre tiroidit veya Graves Hastalığı ayırımı yapılabilir. TSH $>4,0-5,0$ $\mu\text{U/mL}$ olan ve hipotalamo-hipofizer patolojisi olmayan hastalar hipotiroiddir ve serbest T4 düzeyleri düşük bulunur. Bu hastaların klinik tablosu, yaşı, eşlik eden hastalıkları ve kronik tiroidit ile ilgili bulguları değerlendirilerek LT4 replasmanı başlanması önerilmektedir (38-40). Serum TSH değeri 0,3-4,0 arasındaki hastalar ise ötiroiddir.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tiroid Ultrasonografisi

Ultrasonografi, invazif olmayan, radyasyon maruziyetine yol açmayan, hassas bir yöntem olması ve günümüzde kolay ulaşılır olması nedeniyle tiroidin anatomik değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Tiroid için ultrasonografinin kullanılmasına ilk olarak 1967 yılında Fujimoto tarafından başlanmıştır (41). Doppler yöntemi ve elastosonografi gibi yeniliklerin eklenmesi, ultrasonografinin tiroid kanlanması, nodül sertliğinin görece değerlendirilmesi gibi ek bilgiler sağlamaktadır (42,43). Kistik-solid nodül ayırımının yapılması, nodüldeki kalsifikasyonların değerlendirilmesi ile basit bir kolloid nodül ile papiller karsinom şüphesi uyandıran bir nodül ayırdedilebilmektedir (44). Ultrasonografi ile 2-3 mm'lik kistik veya nodüler yapıların ve kalsifikasyonların ayırdedilmesi mümkündür (45). Ultrasonografik inceleme, parsiyel tiroidektomi sonrasında kalan dokuda yeni nodül gelişimi ve parankimin değerlendirilmesi için, tiroid kanseri nedeniyle opere edilenlerde boyundaki patolojik lenfadenopatilerin belirlenmesinde, rezidü ya da nüks olup olmadığının takibinde önemlidir (**Şekil 1**).

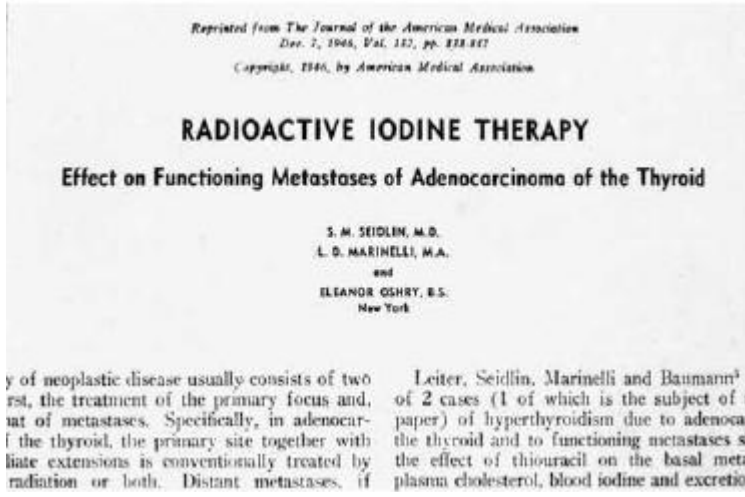


Şekil 1: Sağ lobektomi operasyonu uygulanmış hastanın USG görüntüsü (Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji kliniği ultrasonografi arşivi).

Tiroid Sintigrafisi

Profesör Henry N.Wagner Jr'in deyişiyile "Nükleer tıbbın gelişiminde tiroid kadar önemli rol oynayan organ yoktur" (46). Nükleer fizik alanındaki gelişmelerin hemen ardından 1940'ta guatrı olan hastalarda tiroid görüntülemesinde radyoaktif ^{131}I kullanımı rapor edilmiş, özellikle substernal guatr için kullanılmıştır. Daha sonra cerrahi sonrası rezidü doku tesbitinde, dil kökü gibi normal dışı yerleşimli tiroid dokusunun tesbitinde, multinodüler guatr tanısında ve sıcak-soğuk nodül ayırımında, metastatik tiroid kanseri taramalarında ^{131}I , ^{123}I , $^{99}\text{TcO}_4$ kullanılmış, hipertiroidide ve tiroid adenokarsinomlarında radyoaktif iyot tedavisi tanımlanmıştır (**Şekil 2**). Günümüzde daha çok ^{123}I ve $^{99}\text{TcO}_4$ kullanılmaktadır. "Soğuk" ya da hipofonksiyone" nodüller çevre parankime göre radyoiyot tutulumları daha az olan

alanlardır ve malinite potansiyellerinin daha yüksek olduğu düşünülür. Herle ve arkadaşlarının çalışmalarında soğuk nodüllerde malinite riski %16-21 iken sonraki metaanalizlere göre sıcak nodüllerde bu oran %1'den az olarak bulunmuştur (47,48). Ancak bu konu halen tartışmalıdır. Günümüzde ²⁰¹Tl, ^{99m}Tc ve türevleri yanısıra, medüller tiroid kanserinin görüntülenmesinde kullanılan radyoşaretili somatostatin analogları gibi farklı radyotracer'lar ile özellikle tiroid kanserlerinin görüntülenmesi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. (49).



Şekil 2. Radyoaktif iyot tedavisinin ilk tanımlanması, 1946.

Diğer Radyolojik Yöntemler

Ultrasonografinin yanısıra bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve giderek kullanımı artan pozitron emisyon tomografi (PET) de tiroid hastalıklarının tarama ve takibinde önemli yer tutarlar. Özellikle ultrasonografinin yapılamadığı postür bozukluklarında, boyuna metastaz yapan diğer kanserlerle ayırıcı tanı ve anormal lokalizasyonlu tiroidlerin operasyon öncesi tesbitinde BT ve MR kullanılabilir. PET, F-18 florodeoksiglukoz (FDG)

enjeksiyonu sonrası görüntüleme yapar ve hybrid PET-BT sistemlerinin kullanımı özellikle diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde ve metastazlarının tesbitinde kullanışlıdır (50).

TİROİD HASTALIKLARINDA CERRAHİ

Tiroidektomi, genellikle TİİAB sitolojisi şüpheli ya da çok kez yetersiz bulunan nodüler tiroid hastalıklarında, tiroid malinitelerinde, büyük ve bası semptomları oluşturan guatr ya da nodüllerde ve cerrahi dışı tedavilerle düzelmeyen hipertiroidide kullanılan cerrahi yöntemdir. Total tiroidektomi her iki tiroid lobunun, isthmus ve piramidal lobun tümünün, kapsülle birlikte çıkarılmasıdır. Lobektomi, tiroidin bir lobunun kapsülü ile beraber cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Subtotal lobektomi, bir lobun geride bir kısım tiroid dokusu bırakılarak çıkarılmasıdır. Klasik subtotal lobektomide, lobektomi yapılan tarafta, geride 3-5 gramdan fazla tiroid dokusu bırakılmaz. Subtotal lobektomi de tiroidin gerçek kapsülünün posterior kısmı, yerinde bırakılan tiroid dokusuyla birlikte korunur. Subtotal tiroidektomi, iki taraflı subtotal lobektomiye ek olarak, isthmusun ve piramidal lobun tamamının çıkarılmasıdır (51). Lobektomilere bazen isthmektomi de eklenir.

TİİAB sitolojisi benign bulunan ancak büyük nodülü olan, semptomatik hastalarda diğer lobda patolojik lezyon yoksa ipsilateral lobektomi, sitolojisi şüpheli olan hastalarda veya radyasyon öyküsü, hipertiroidisi ve bilateral nodülleri olan hastalarda total tiroidektomi tercih edilmektedir (52).

Tiroidektomilerin en sık görülen kalıcı komplikasyonları cerrahiye sekonder hipotiroidi, hipoparatiroidi, rekürren sinir yaralanması ve vokal kord paralizidir. Ancak bunların sıklığı -hipotiroidi hariç- deneyimli cerrahi ile % 2'nin altındadır (53). Uzun vadedeki diğer bir sorun ise, geride kalan dokuda yeniden nodüler lezyonların gelişmesidir.

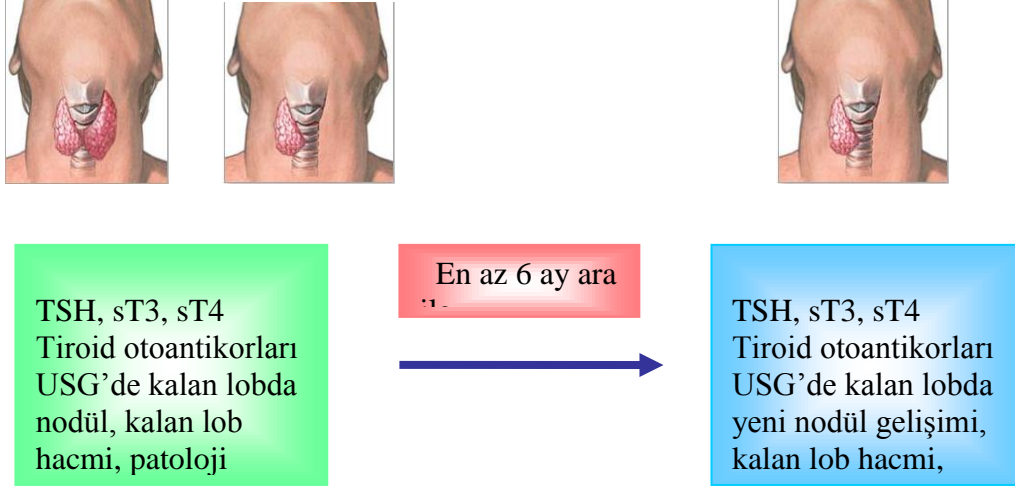
Hipotiroidi tiroid cerrahisi sonrası sık görülen bir komplikasyondur ve hemen hemen tüm sistemleri etkileyerek hastalar için önemli sorunlara neden olabilir.

Hipotiroidi, aterojenik lipid profiline neden olması (54), hiperhomosisteinemi (55), ve hipertansiyon ile ilişkisi (56), endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri ve inflamatuvar marker'larda artış nedeniyle ateroskleroz için risk oluşturmaktadır (57). Subklinik düzeyde olsa bile hipotiroidi lipid değişikliklerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risk faktörüdür (58). Erişkinlerde hipotiroidi ile kalp yetmezliği riski artmaktadır (59). TSH konsantrasyonları sol ventrikül kontraktilitesi ile ters olarak ilişkili bulunmuştur (60). Tiroidin kardiyak fonksiyonlar ve elektrolit dengesi ile ilişkisi nedeniyle hipotiroidi böbrek fonksiyonlarını da etkileyebilir (61). Tıbbi literatürde hipotiroidi nedeniyle gelişmiş böbrek yetmezliği vakaları artarak bildirilmektedir (62,64). Gebelikte hipotiroidi anne ve bebek için komplikasyonlara neden olurken, doğurgan çağdaki kadınlarda infertilite nedeni olabilir (65,66). Hipotiroid erişkin ve yaşlılarda kognitif fonksiyon bozuklukları ve depresyon daha fazla görülmekte ve LT4 tedavisi ile düzelmektedir (67). Bu hastalar asemptomatik olsalar bile myopati ve nöropati sıklığı yüksektir (68). Tiroidin hipofonksiyonunun yüksek vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (69). Ayrıca son çalışmalara göre hipotiroidi subklinik düzeydeyken bile insulin direncini artırıyor olabilir (70). Sonuç olarak hipotiroidi tüm sistemleri olumsuz olarak etkiler.

Hipotiroidinin ömür boyu sürecek tedavisi kolay ve ucuz olmakla beraber vakaların %40'tan fazlasında ötiroidi sağlanamamaktadır (71).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Genel Cerrahi (11 hasta), Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları (33 hasta), Atatürk Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları (50 hasta), Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları (27 hasta) ve Ankara Numune Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Poliklinikleri (19 hasta)'ne başvuran toplam 140 hemitiroidektomili hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 27'si erkek (% 19,3) 113'ü kadın (%80,7) olup hastalar 18-80 yaş arasında ve yaş ortalaması $52,7 \pm 11,9$ yıl idi. İki ziyaret arasındaki ortalama izlem süresi 30,6 ay (6-300 ay) olarak belirlendi (**Şekil 3**).



Şekil 3: Çalışmanın şematik sunumu. (Toplam 140 hemitiroidektomili hasta).

Operasyon sonrası patoloji sonuçlarına göre hastaların 94'ünde kolloid nodül, 27'sinde hiperplastik nodül, 9'unda mikropapiller tiroid karsinomu, 4'ünde foliküler adenom, 3'ünde paratiroid adenomu, 3'ünde paratiroid adenomuna eşlik eden tiroid kolloidal nodülü tesbit edilmişti. Ayrıca tüm hastaların 40'ında (%28,6) tiroid parankiminin patolojik değerlendirmesi Hashimoto tiroiditi ile uyumluydu (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hemitiroidektomi hastalarının postoperatif patoloji sonuçları

Nodül patolojisi:	Sayı (%):
Kolloid nodül	94 (% 67,1)
Hiperplastik nodül	27 (% 19,2)
Mikropapiller tiroid kanseri	9 (% 6,4)
Foliküler adenom	4 (% 2,8)
Paratiroid adenomu	3 (%2,1)
Paratiroid adenomu ile birlikte kolloid nodül	3 (%2,1)
Parankim değerlendirme:	
Hashimoto Hastalığı	40 (%28,6)
Normal parankim	100 (%71,4)

Çalışmada, hasta popülasyonunda en az 6 ay arayla yapılan değerlendirmelerde kalan tiroid dokusunda yeni nodül ve hipotiroidi gelişimi ve mevcut nodüllerin hacimlerinde artış olup olmaması ile bunları etkileyen faktörler araştırıldı.

En az 6 aylık ara ile yapılmış takip bilgileri olmayan, birden çok tiroid operasyonu geçiren, radyoaktif iyot tedavisi almış olanlar, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek amiodaron, steroid gibi ilaçlar kullananlar, son dönem kronik böbrek yetmezliği hastaları ile hipofizer hastalıkları olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların preoperatif ve postoperatif tanıları, en az 6 ay farkla yapılmış iki ayrı tiroid fonksiyon testi (TSH; serbest T3 ve serbest T4), serum tiroid otoantikörleri, levotiroksin kullanımı, ultrasonografik incelemede tiroidin kalan lob

hacmi, nodül varlığı ve yeni nodül oluşumu, nodül hacmi, tiroid parankimi ve nodüllerinin özellikleri kaydedildi.

Ultrasonografik incelemede 3 mm ve üzerindeki nodüller değerlendirmeye alındı. Nodül hacminde %20 ve kalan lob hacminde %10 ve üzerindeki artış büyüme olarak kabul edildi (72,73). Serum TSH düzeyinin 5 IU/mL ve üzerinde olması hipotiroidi olarak değerlendirildi.

Hormonal ölçümler ve tiroid otoantikörleri

Hastaların takipleri sırasında bakılan TSH, serbest T3, serbest T4, anti-TG, anti-TPO antikörler düzeyleri not edildi. Serbest T3 ve serbest T4 sonuçları aynı SI (Système International d'unités) birimlerine çevrilerek TSH için *mIU/mL*, serbest T3 ve T4 için *pmol/L* olarak kaydedildi. Farklı hastanelerde kullanılan farklı laboratuvar yöntemlerinin detayları **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Ultrasonografik değerlendirme

Hastaların ultrasonografi sonuçları kaydedilerek, tiroid kalan lob boyutlarından “uzunluk X genişlik X derinlik X pi / 6” formülü ile tiroid kalan lobu ve nodül hacimleri mL olarak hesaplandı (74). Çalışmaya katılan hastanelerdeki ultrasonografi cihazları ve probe özellikleri **Tablo 2**'de verilmiştir.

Tablo 2: Çalışmaya katılan hastanelerde kullanılan laboratuvar ölçüm yöntemleri ve ultrasonografi cihazlarının özellikleri

Hastane	TSH, sT4, sT3	Anti-Tg, Anti-TPO	USG ve probe
Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi	İmmüno metrik kemilüminesens, Elecsys 170®.	Kompetitive Radyoimmuno assay, Brahms® Dynotest	General Electric® Logiq 5000, 9 MHz probe
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Kemilüminesan Mikropartikül İmmüno assay, (CIMA), Abott Arhitect 2000	Kemilüminesan Mikropartikül İmmüno assay, (CIMA), Abott Arhitect 2000	Esaote Renkli Doppler US (MAG Technology Co), 5,5-12,5 MHz probe
Başkent Üniversitesi Hastanesi	Elektrolüminesens İmmüno assay (ECLIA), Immulite 2000	Elektrolüminesens İmmüno assay (ECLIA), Abbott Architect 2000	General Electric® Logiq 5000, 9 mHz probe
Ufuk Üniversitesi Hastanesi	Elektrolüminesens İmmüno assay (ECLIA), Immulite 2000	Elektrolüminesens İmmüno assay (ECLIA), Abbott Architect 2000	General Electric® Logiq 5000, 9 mHz probe
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Kemilüminesan Mikropartikül İmmüno assay, (CIMA), Abbott Architect 2000	Elektrolüminesens İmmüno assay (ECLIA), Roche Elecsys 2010.	General Electric® Logiq 400, 11 mHz probe

İstatistiksel analizler

İki ayrı vizitteki değerler Hashimoto tiroiditi olan ve olmayanlarda, kadın ve erkeklerde, LT4 tedavisi alan ve olmayanlarda ayrı ayrı karşılaştırılarak *Wilcoxon sıra toplamı testi* (signed rank test) ile, hipotiroidi, nodül sayısı, nodül ve kalan lob hacimlerini etkileyen faktörler ise *lojistik regresyon analizi* kullanılarak, yine Hashimoto tiroiditi olanlar ve olmayanlarda, LT4 alan ve olmayanlarda ayrı ayrı test edildi. (SPSS 16.0). p değerinin 0.05'in üzerinde olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak alındı. Hastalarda nodül hacminde artış değerlendirmesi için en fazla nodülü olan hastaya göre (4 nodül) her hastanın nodül hacimleri birinci ve ikinci vizitte karşılaştırıldı. Nodül hacminde %20 ve

üzerinde artış, kalan lob hacminde %10 ve üzerinde artış anlamlı klinik büyüme olarak değerlendirildi ve gruplar *ki-kare testi* ile karşılaştırıldı. İkinci vizitte TSH >5 µIU/mL olan hastalar serbest T3 ve T4 değerlerinden bağımsız olarak hipotiroidi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Cinsiyete göre tiroid fonksiyonları, hacmi ve hasta grubunun genel özellikleri

Hastaların 27'si erkek (% 19,3) 113'ü kadın (%80,7) olup yaş ortalaması $52,7 \pm 11,9$ yıl idi. Hastaların 40'ında (%28,6) Hashimoto tiroiditi patolojik değerlendirmede tesbit edilmişti. Erkeklerin %11'inde Hashimoto tiroiditi mevcutken, kadınlarda bu oran %32,7 idi. İki cinsiyet bu açıdan karşılaştırıldığında kadınlarda Hashimoto hastalığı erkeklere göre belirgin olarak daha fazlaydı ($p=0,018$, ki-kare testi). İki cinsiyet arasında TSH, serbest T3, serbest T4, ilk ve ikinci vizitlerdeki nodül sayıları açısından anlamlı fark yokken, kadınlarda erkeklere oranla anti-TPO antikor düzeyleri daha yüksekti (ilk vizitte $p=0,004$ ve ikinci vizitte $p=0,035$). İlk vizitte iki cinsiyet arasında kalan lobun boyutları açısından fark görülmezken ikinci vizitte kalan lobun boyutları erkeklerde kadınlara göre daha büyüktü ($p=0,017$).

Operasyon öncesi tetkiklerine ulaşamayan hastaların operasyondan en erken 3 ay sonraki ultrasonografisi ve tetkikleri ilk tetkikleri olarak değerlendirmeye alındı ve takipte ilk viziten en erken 6 ay sonra yapılan ikinci vizit testleri ile karşılaştırıldı.

Hastaların %72'sine sağ, %68'ine sol tiroid lobektomisi yapılmıştı.

Cinsiyete göre tiroid fonksiyonları ve değerlendirilen diğer parametreler **Tablo 3**'de gösterilmiştir.

Hashimoto tiroiditi olan ve olmayanlarda tiroid testleri ve ultrasonografisi

Hastalar Hashimoto tiroiditi olanlar ve olmayanlar olarak iki ayrı grup olarak değerlendirilerek 1. ve 2. vizitler arasında tiroid fonksiyonları, otoantikörleri ve ultrasonografik bulgular karşılaştırıldı. Hashimoto tiroiditi olanlarda iki vizit arasında bu parametreler açısından anlamlı farklılık bulunmazken, Hashimoto tiroiditi olmayanlarda ikinci vizitte ilk vizite göre TSH değeri daha yüksek ($p=0,042$), serbest T4 değeri düşük ($p=0,001$), nodül sayısı ($p=0.005$) ve nodül hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p=0,043$) mevcuttu (**Tablo 4** ile **Şekil 4,5**). Ancak klinik olarak anlamlı büyümeyi nodül hacmi için %20, kalan lob hacmi için %10 üzeri artış olarak kabul ettiğimiz için LT4 tedavisi alan ve olmayan gruplar bu şekilde tekrar karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (kalan lob hacmi için $p=0,523$, nodül hacmi için $p=0,329$).

Hashimoto hastalığı olan 40 hastanın 11'i (%27,5) LT4 tedavisi alırken, Hashimoto hastalığı tanısı olmayan 100 hastanın 39'u (%39) LT4 tedavisi kullanmaktaydı.

Hashimoto hastalığı olan ve olmayanlardaki değerler **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Kadın ve erkeklerde tiroid testleri ve ultrasonografik bulguların iki ayrı vizitte karşılaştırılması.

	Kadın (ortalama±SS)	Erkek (ortalama±SS)	Toplam (ortalama±SS)	Farklılık (p değeri)*
Yaş	51,5 ± 11,36	57,2 ± 13,4	52,6 ± 11,96	0,712
Hashimoto hastalığı (%)	32,7	11,1	28,6	0,018*
LT4 kullanımı (%)	83,8	16,2	48,6	0,245
İlk vizitteki TSH (mIU/mL)	3,2 ± 3,19	1,42 ± 1,16	2,85 ± 2,62	0,063
İlk vizitteki sT3 (pmol/L)	3,67 ± 1,04	4,33 ± 1,35	3,80 ± 1,13	0,172
İlk vizitteki sT4 (pmol/L)	16,03 ± 3,72	16,74 ± 4,15	16,17 ± 3,81	0,623
1. vizitteki anti-TG	69,18 ± 63,31	20,88 ± 16,04	60,25 ± 53,44	0,246
1. vizitteki anti-TPO	56,30 ± 42,5	11,97 ± 8,50	47,06 ± 28,05	0,004*
2. vizitteki TSH	4,29 ± 3,45	2,15 ± 1,95	3,88 ± 2,92	0,583
2. vizitteki sT3	3,71 ± 1,49	3,73 ± 0,94	3,71 ± 1,39	0,587
2. vizitteki sT4	14,62 ± 4,34	14,92 ± 3,41	14,68 ± 4,17	0,697
2. vizitteki anti-TG	78,30 ± 76,12	21,46 ± 19,70	68,13 ± 64,01	0,865
2. vizitteki anti-TPO	63,74 ± 60,21	13,17 ± 14,10	53,85 ± 45,03	0,035*
İlk vizitteki nodül sayısı	0,89 ± 0,79	1,00 ± 0,97	0,91 ± 0,89	0,685
2. vizitteki nodül sayısı	1,15 ± 1,18	1,00 ± 1,33	1,12 ± 1,20	0,784
1. vizitteki kalan lob boyutları (ml)	9,8 ± 8,2	12,0 ± 9,11	10,2 ± 8,4	0,816
2. vizitteki kalan lob boyutları	9,2 ± 9,1	11,95 ± 8,22	9,78 ± 9,07	0,017*

* p<0,05. [SS: standart sapma]

Tablo 4: Hashimoto Hastalığı olanlar ve olmayanlarda iki ziyaret arasında tiroid testleri ve ultrasonografik bulguların karşılaştırılması.

	Hashimoto Hastalığı olanlar			Hashimoto Hastalığı olmayanlar		
	1.vizit	2. vizit	p	1. vizit	2. vizit	p*
TSH(mIU/mL)	5,93±5,81	8,58±7,57	0,835	1,62±1,07	2,00±1,47	0,042*
sT4 (pmol/L)	15,66±4,01	14,73±5,34	0,122	16,38±3,72	14,65±3,61	0,001*
sT3 (pmol/L)	3,85±1,22	3,94±2,11	0,641	3,78±1,10	3,62±0,93	0,394
Anti-TG	159,53±151,17	214,95±207,29	0,491	13,67±6,61	15,7±7,97	0,412
Anti-TPO	125,14±112,17	174,53±157,54	0,761	12,26±7,52	13,62±11,07	0,736
Kalan lob hacmi **	9,15±7,94	8,78±7,94	0,554	10,69±8,62	10,17±7,71	0,811
Nodül sayısı	0,65±0,83	0,65±0,92	0,776	1,02± 1,01	1,03±1,27	0,005*
Nodül 1 hacim	9,8±2,7	10,5±2,6	0,494	9,0±3,7	9,6±3,8	0,135
Nodül 2 hacim	3,7±2,2	4,2±2,8	0,515	2,0±1,5	2,2±1,8	0,209
Nodül 3 hacim	2,9±1,2	2,8±2,0	0,109	3,7±1,7	3,9±1,4	0,136
Nodül 4 hacim **	2,1±1,0	0,012±0,010	0,981	0,023±0,020	0,0252±0,019	0,043*

* p<0,05

** Nodül hacimleri mililitre (mL) olarak kaydedilmiştir.

LT4 tedavisi alan ve almayanlarda tiroid testleri ve ultrasonografik bulgular

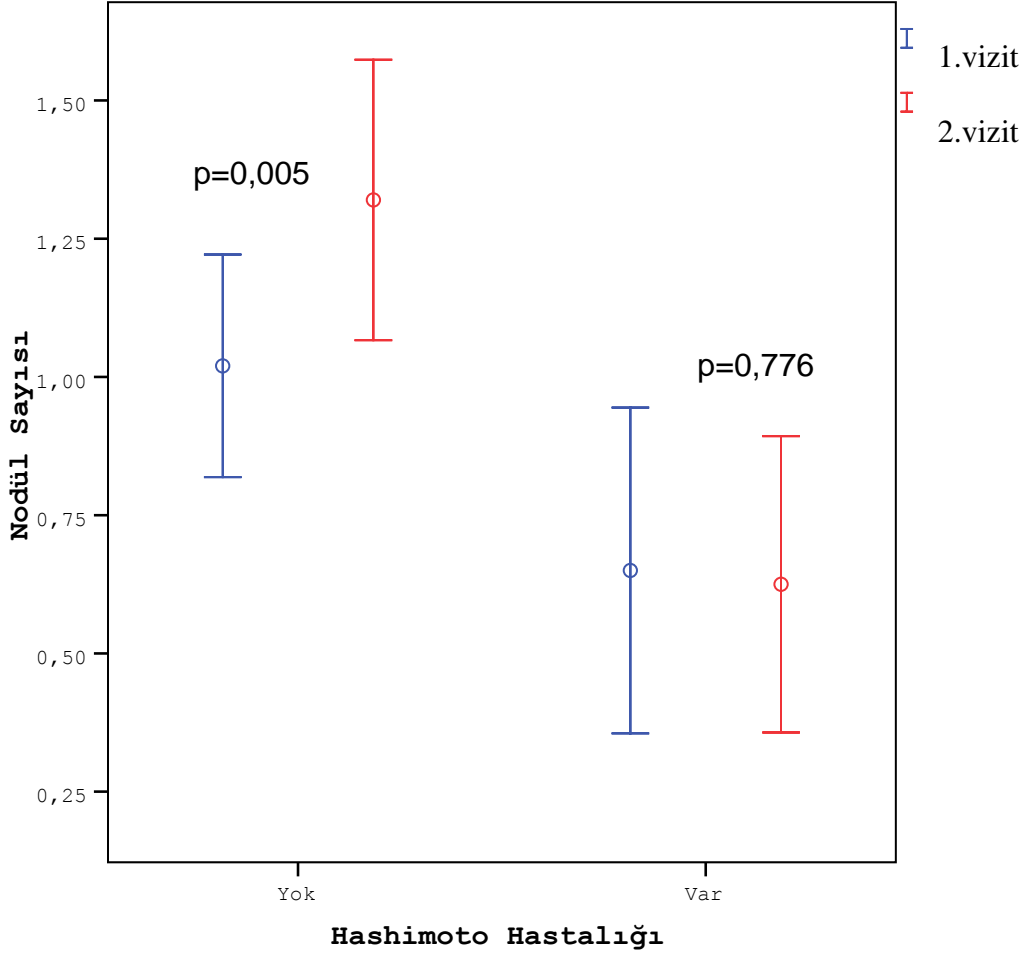
LT4 tedavisi alanlar ve almayanlar da aynı parametreler açısından 1. ve 2. vizitler için ayrı ayrı karşılaştırıldı. LT4 alanlarda iki vizit arasında anlamlı farklılık yokken, LT4 almayanlarda ikinci vizitte serbest T4'te anlamlı azalma ($p=0,001$) ve nodül hacminde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p=0,043$) görüldü (**Tablo 5, Şekil 6,7**). Ancak klinik olarak anlamlı büyümeyi nodül hacmi için %20, kalan lob hacmi için %10 üzeri artış olarak kabul ettiğimiz için LT4 tedavisi alan ve almayan gruplar bu şekilde tekrar karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (kalan lob hacmi için $p=0,588$, nodül hacmi için $p=0,513$). Nodül sayısında artış gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,055$).

Tablo 5: LT4 alan ve almayanlarda tiroid testleri ve ultrasonografik bulguların iki ziyaret arasındaki değişimleri.

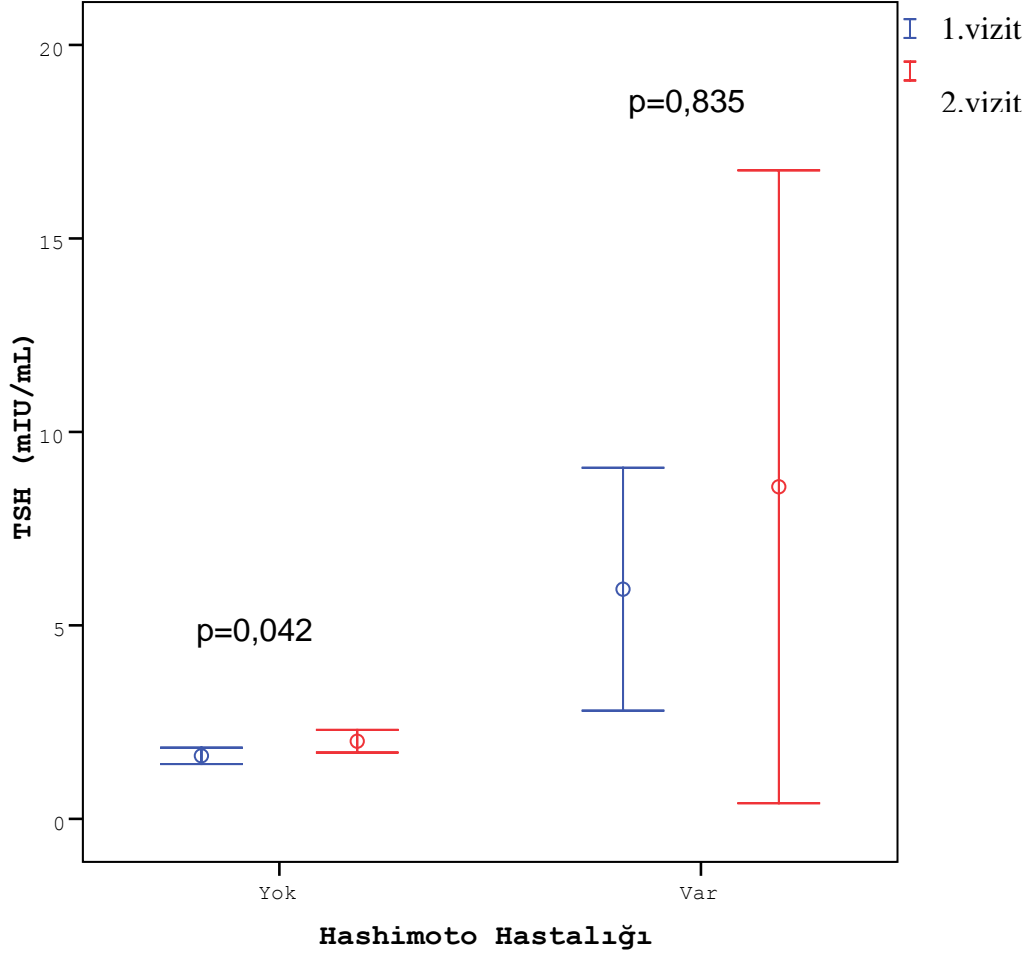
	LT4 alanlar			LT4 almayanlar		
	1st visit	2nd visit	p	1st visit	2nd visit	p
TSH(mIU/mL)	3,11±2,86	5,55±4,84	0,251	2,61±4,46	2,31±1,67	0,109
sT4 (pmol/L)	17,07±4,45	16,51±4,87	0,053	15,31±2,84	13,81±3,10	0,001*
sT3 (pmol/L)	3,76±1,31	3,44±3,11	0,069	3,84±0,95	4,03±1,75	0,572
Kalan lob hacmi**	9,96±9,75	9,83±9,18	0,274	10,53±7,03	9,72±6,55	0,329
Nodül sayısı	0,83±0,94	1,01±1,01	0,134	0,98±1,05	1,22±1,36	0,055
Nodül 1 hacim**	12,8±4,7	13,2±4,8	0,274	5,8±1,4	6,2±1,6	0,288
Nodül 2 hacim	8,9±2,4	9,4±3,5	0,195	2,1±1,1	2,0±1,4	0,446
Nodül 3 hacim	2,8±1,4	2,9±2,5	0,799	1,4±1,2	1,4±1,6	0,347
Nodül 4 hacim**	0,013±0,010	0,013±0,01	0,891	0,032±0,023	0,0211±0,011	0,043*

* $p < 0,05$

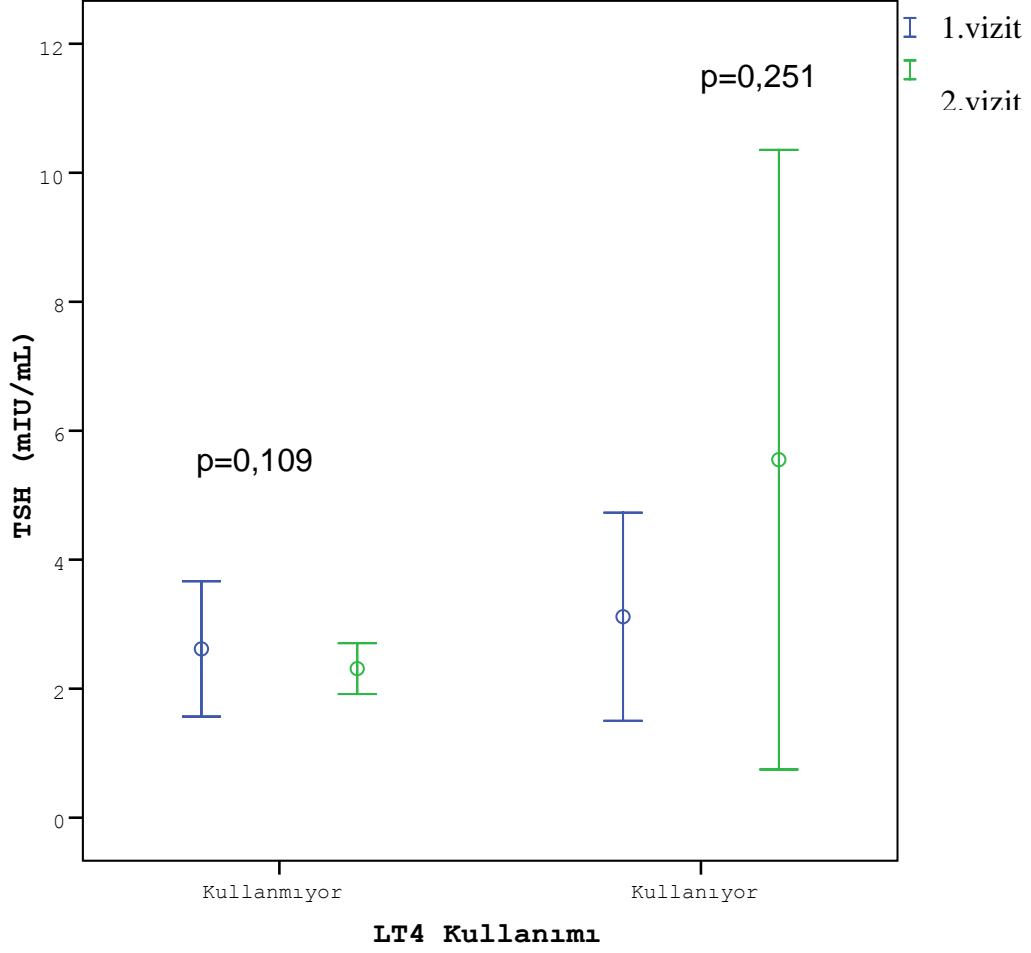
** Nodül hacimleri mililitre (mL) olarak kaydedilmiştir.



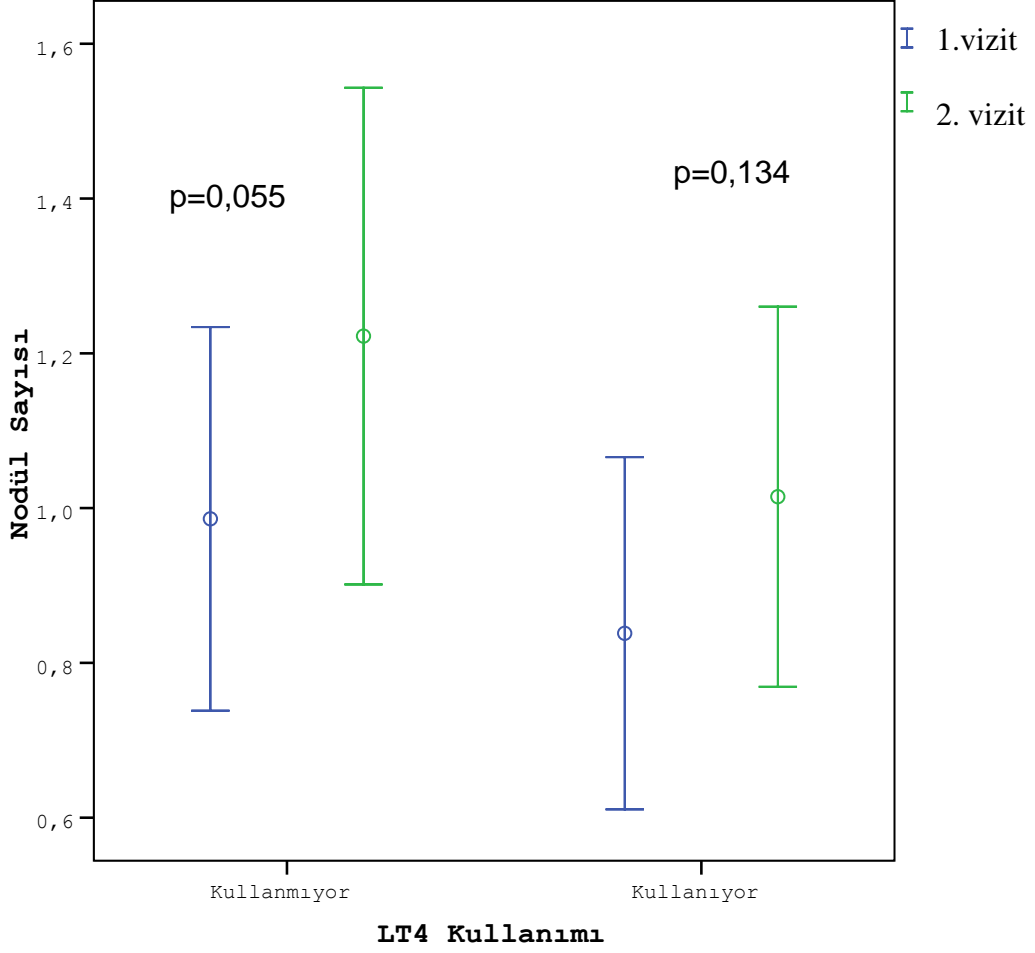
Şekil 4: Hashimoto Hastalığı olanlarda ve olmayanlarda iki ziyaret arasında nodül sayısındaki farklılıklar.



Şekil 5: Hashimoto Hastalığı olanlarda ve olmayanlarda iki ziyaret arasında TSH düzeyindeki farklılıklar.



Şekil 6: LT4 kullanan ve kullanmayanlarda iki ziyaret arasında TSH düzeyindeki farklılıklar.



Şekil 7: LT4 kullanan ve kullanmayanlarda iki ziyaret arasında kalan tiroid lobundaki nodül sayısındaki farklılıklar.

Hipotiroidi, nodül ve kalan lob hacmindeki artış ile ilişkili faktörler

Cinsiyet, Hashimoto Hastalığı varlığı, LT4 kullanımı ve ilk vizitteki TSH değerinin hipotiroidi gelişimi ile ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu değişkenler içinden sadece ilk vizitteki TSH değeri hipotiroidi gelişimi ile ilişkili bulundu ($p=0,035$, $\exp(B)=1,083$, 95% CI: 1,006-1,167) .

Aynı parametreler nodül sayısında artış, nodül hacminde artış ve kalan lob hacminde artış için de lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi, anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

TİİAB günümüzde malign ve benign nodüllerin ayırımını operasyon öncesinde %95'e varan doğrulukla gösteren en etkili testtir (75). TİİAB sayesinde gereksiz tiroidektomilerden ve operasyonun getirdiği komplikasyonlardan kaçınmak mümkün olmuştur. Operasyon öncesinde tiroidin tek lobunda lokalize benign nodüllerin varlığı ve karşı lob parankiminin ultrasonografik değerlendirmeye normal bulunması durumunda sadece nodülün olduğu lobun lobektomi ile alınması, yani hemitiroidektomi operasyonu ile total tiroidektomiye ve diğer parsiyel tiroidektomilere (bilateral subtotal, tek taraf total-diğer taraf subtotal, bilateral totale yakın, tek taraf total-diğer taraf totale yakın ± istmusektomi, nodülektomi, vb) göre hastaya bazı avantajlar sağlanmış olur. Bunların başında geride kalan lob hacmi total veya totale yakın tiroid cerrahilerine göre daha fazla olduğu için daha düşük hipotiroidi riski gelmektedir. Total tiroidektomide kalıcı hipotiroidi riski %100 iken, subtotal tiroidektomide %87, hemitiroidektomide ise %46 bulunmuştur (76). Ayrıca hemitiroidektomide hipokalsemi, rekürren laringeal sinir hasarı gibi cerrahi komplikasyonlar da daha az görülmektedir (77,78). Bu avantajlarına rağmen nodüler hastalığın geride kalan dokuda nüksü mümkündür (79). Hemitiroidektomi sonrasında nodül nüksünde ikinci cerrahi riski vardır ve TİİAB sonucu benign olan, ancak patoloji sonucu malign olan nodüller için,

tamamlayıcı cerrahi gereksinimi doğabilir. Tiroidin diferansiye mikrokarsinomlarında ise geride kalan dokunun varlığı takipte problemlere yol açabilir. Tıbbi literatürde halen hemitiroidektomi takibinde yeni nodül gelişimi, hipotiroidi riski, tiroid hacminde artış ve nodül boyutlarında artış ile ilgili faktörler tartışmalıdır (14-17). Wormald ve arkadaşları tiroid dokusundaki lenfositik infiltrasyon varlığı ve başlangıç TSH düzeylerinin ($TSH > 1,6 \mu U/mL$) hipotiroidi gelişimi açısından uyarıcı olabileceğini ve takipte dikkat edilmesini önermişlerdir (80). Bizim çalışmamızda da hipotiroidi gelişimi ile ilişkili faktör başlangıç TSH düzeyi olarak bulunmuştur. HT tanısı olanlarda ikinci vizitte tiroid fonksiyonları veya ultrasonografik bulgular açısından fark yokken, HT olmayanlarda ikinci vizitte TSH ve sT4 ilk vizite göre anlamlı derecede daha düşük ve nodül sayısı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. HT olmayanlardaki bu sonuçlar, HT hastalarında hastalık ilerledikçe görülen parankimal fibrozis ve atrofi (81) nedeni ile gerçek nodül oluşumunun daha az olması ile ilişkili olabileceği gibi, multinodüler guatr hastalarındaki klonal veya poliklonal nüks eğilimini de işaret edebilir (82). Hipotiroidi gelişmesi riski açısından değerlendirildiğinde ise HT olanlar kadar HT olmayan hastaların da tiroid fonksiyonları ve replasman ihtiyacı için yakından takip edilmesi gerektiği görülmektedir.

Literatürde LT4 kullanımının nodül gelişimini önleme ile ilişkisi tartışmalıdır. Alba ve arkadaşlarının 233 hastayı takip ederek yaptığı izlemde LT4 kullanan hastalarda hemitiroidektomi sonrasında nodüler hastalığın nüksü daha az görülmüştür (83). Bu sonuç, Waldström ve ekibinin bulgularıyla çelişmektedir (16). Çalışmamızın sonucunda yaptığımız regresyon analizinde hipotiroidi gelişmesi, nodül sayısında, nodül hacminde veya kalan lob hacminde artış; LT4 kullanımı

veya HT varlığı ile ilişkili bulunmadı. Ancak, LT4 alan ve almayanları karşılaştırdığımızda LT4 almayan hastalarda ikinci vizitte serbest T4 daha düşük bulundu. Dolayısıyla LT4 kullanmayan hastalarda tiroid fonksiyonlarının en az LT4 kullananlar kadar dikkatle yapılması gereklidir.

Literatürde hemitiroidektomi sonrasında LT4 kullanımı, patolojik incelemede HT varlığının hipotiroidi ve nodül oluşumüne etkilerini araştıran çalışmalarda nodül hacminde ve kalan lob hacmindeki değişiklik ve nodül sayısı değerlendirilmemiştir. Türkiye gibi iyot eksikliği nedeniyle iyotlama yapılan bölgelerde benzer araştırmalar az sayıdadır, tek merkezlidir, cerrahi bakış açısıyla yapılmışlardır ve değerlendirme için kullandıkları kriterler ve metodolojileri birbirinden oldukça farklıdır (15,17). Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarının başında hastaların sadece iki ayrı vizit değerlerinin incelemeye alınması nedeniyle TSH düzeyleri ve ilaç kullanımlarının bu süre içindeki dalgalanmaları, dokuların LT4 maruziyeti değerlendirilmemiş olması gelmektedir. Dolayısıyla hastaların ilaç kullanımına uyumsuzluğu ve tiroid dokusunun ilaçsız dönemdeki TSH düzeylerinin etkisi gözden kaçırılmış olabilir. Preoperatif ultrasonografi ve tiroid fonksiyonlarına ulaşılabilen hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle sonuçların çoğu postoperatif dönemdeki takiplerdir. Ancak operasyondan en erken 6 ay sonraki değerler incelemeye alındığından operasyona sekonder değişikliklerin etkisi ortadan kaldırılmıştır. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı farklı merkezlerde yapılan ölçümlerin farklı cihazlarla değerlendirilmesidir. Ancak laboratuvar yöntemlerinin aynı olması, ölçüm birimlerinin aynı değerlere dönüştürülerek hesaplanması, ultrasonografik ölçümlerin uzman doktorlarca yapılmış olması görece standardizasyonu sağlamaktadır. Diğer önemli bir nokta hastaların bazılarının ilk ve ikinci

ölçümlerinin Ankara ilindeki iyotlamadan önce ve sonra yapılmasıdır. Hastaların eş zamanlı iyot statuslarının bilinmemesi nedeniyle iyotlamanın etkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca nodül hacminde büyüme için uluslararası kriterler mevcutken kalan lob hacminde büyüme için üzerinde anlaşılmış bir kriter olmaması ve nedeniyle %10 ve üzeri büyüme değerlendirme kriteri olarak kabul edilmiştir. Bu büyümenin klinik öneminin literatürde net değildir. İkinci kez opere olan hastalar çalışmaya dahil edilmedikleri için nüks nodüllerin patolojileri hakkında değerlendirme yapılamamıştır ancak ikinci vizitte nodül tesbit edilen hastaların TİİAB incelemelerinden sadece 8 tanesinde şüpheli ve/veya malignite düşündürülen bulgulara ulaşılmıştır. Yine çalışma kriterlerinin dışında olduğu için diğer parsiyel lobektomiler incelemeye alınmamıştır, dolayısıyla bu çalışmanın sonuçlarının diğer parsiyel lobektomiler için de benzer olup olmayacağı kesin değildir. Son olarak HT olan ve olmayan hemitiroidektomili hastaların daha fazla hasta sayısı ile değerlendirilmesi ve buna benzer çalışmaların meta-analizlerle incelenerek daha kesin sonuçlara ulaşılması gereklidir. Sonuç olarak araştırmamızda HT olmayışı hipotiroidi ve nodül sayısında artış ile ilişkiliyken LT4 kullanılmaması serbest T4 düşüklüğü ile ilişkili görülmektedir, HT olmayanlarda ve LT4 kullanmayanlarda nodül hacmindeki artış belirginken HT olanlarda ve ilaç kullananlarda anlamlı fark bulunmadı. Post operatif dönemde takiplerde hipotiroidi gelişimi açısından yapılan analizlerde ise bu durumla ilgili olarak sadece başlangıç TSH düzeyi anlamlı olarak ilişkili bulundu. Buna dayanarak HT olmayan ve LT4 almadan izlenen hastalarda yeni nodül gelişimi, nodülde büyüme ve hipotiroidi açısından daha dikkatli olmak gerektiği görülmektedir. Hipotiroidi gelişimi açısından özellikle

başlangıç TSH değerleri bize fikir verebilir. LT4 kullanımının nodül sayısı, hacmi ve kalan lob üzerindeki etkileri hakkında doğru fikir sahibi olmak için bu hasta grubunda LT4 dozu ve bu dozla sağlanan TSH düzeyi ile birlikte yakın aralıklı takiplerle değerlendirilerek yapılacak geniş hasta sayılı çalışmalara gerek vardır.

Ö Z E T

Tıbbi literature hemitiroidektomili hastalarda takipte nodüler nüks ve hipotiroidi gelişimini etkileyen faktörler açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi (HT) olan ve olmayan hastalar ile levotiroksin (LT4) kullanımı olan ve olmayan hemitiroidektomili hastaları ayrı ayrı gruplandırarak bu hastalarda hipotiroidi gelişimini, nodül sayısında artışı, nodül hacminde artışı ve kalan lob hacminde artışı etkileyebilecek faktörleri tesbit etmeyi amaçladık.

Ankara'daki 5 ayrı hastaneden toplam 150 hasta, en az 6 ay ara ile iki ayrı vizitteki tiroid testleri, tiroid otoantikörleri ve ultrasonografik bulguları retrospektif olarak kaydedilerek değerlendirildi.

HT olan hastalarda iki ziyaret arasında anlamlı değişiklik bulunmazken HT olmayanlarda ikinci vizite TSH (tiroid stimüle edici hormon) değerleri daha yüksek, serbest T4 değerleri daha düşük bulundu.

LT4 alan hastalarda da her iki vizitteki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken LT4 almayan hastalarda ikinci vizite serbest T4 değerleri daha düşük bulundu.

Lojistik regresyon analizi yapıldığında ise hipotiroidi gelişimini etkileyen faktör olarak ilk vizitteki TSH değeri anlamlı görüldü.

Sonuç olarak hemitiroidektomili hastalardan özellikle LT4 kullanmayanlar ve HT olmayanların tiroid testleri ve ultrasonografik değerlendirmelerinin en az diğerleri kadar dikkatli takip edilmesi gerektiği bulunmuştur. Bu hastalarda başlangıç TSH değerleri takipte hipotiroidi gelişmesi açısından fikir verici olabilir.

Anahtar sözcükler: hemitiroidektomi, hipotiroidi, nodüler guatr, Hashimoto Hastalığı, tiroid lobektomisi.

SUMMARY

Medical literature has conflicting results about factors related with hypothyroidism and nodulary recurrences during follow-up of hemithyroidectomized patients. We aimed to evaluate factors that may have role in nodulary recurrence, hypothyroidism, increase in thyroid lobe and nodule volumes in these patients with and without Hashimoto's thyroiditis (HT), and with and without levothyroxine (LT4) use.

We enrolled 140 patients from 5 different hospitals in Ankara and evaluated their thyroid tests, autoantibodies and ultrasonographic findings with at least 6 months intervals.

In patients with HT there was no significant difference between 2 visits but in non-HT patients thyroid stimulating hormone (TSH) levels were higher, free T4 levels were lower, and nodule volume was higher in second visit. Meanwhile patients with LT4 treatment revealed no difference between tests and ultrasonography between two visits but patients without LT4 had lower free T4 in 2nd visit. Regression analysis revealed relationship between first visit TSH levels and hypothyroidism during follow-up.

Hemithyroidectomized patients without LT4 treatment and without HT diagnosis should be followed up more carefully for thyroid tests, new nodule formation and increase in nodule size. TSH levels at the beginning of the follow up may be helpful to estimate hypothyroidism in hemithyroidectomized patients.

Key words: hemithyroidectomy, hypothyroidism, nodular goitre, Hashimoto's disease, thyroid lobectomy.

KAYNAKLAR

- 1- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1977; 7: 481-493.

- 2- Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY. Very high frequency (13MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1994;13:87-90.
- 3- Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and macroscopic findings in clinically normal thyroid glands. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1955;15:1270-1280.
- 4- Rago T, Vitti P. Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2009 ;53:455-464.
- 5- [Ledger GA](#), [Khosla S](#), [Lindor NM](#), [Thibodeau SN](#), [Gharib H](#). Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. [Annals of Internal Medicine](#). 1995 15;122:118-124.
- 6- Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clinic Proceedings* 1994;69:44-49.
- 7- [Erdoğan G](#), [Erdogan MF](#), [Emral R](#), [Baştemir M](#), [Sav H](#), [Haznedaroğlu D](#), [Ustündağ M](#), [Köse R](#), [Kamel N](#), [Genç Y](#). Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *Journal of Endocrinological Investigation* 2002;25:224-228.
- 8- Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsu T, Ozbaş S, Yücesan F, Tezel B, Sargin C, İlbeğ I, Artik N, Köse R, Erdoğan G. Current iodine status in Turkey. *Journal of Endocrinological Investigation* 2009 ;32:617-622.

- 9- Agarwal G, Aggarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. *World Journal of Surgery*. 2008 Jul;32(7):1313-1324.
- 10- Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 2003; 73: 761-768.
- 11- [Farkas EA](#), [King TA](#), [Bolton JS](#), [Fuhrman GM](#). A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. *The American Surgeon*. 2002;68:678-682.
- 12- Gharib H, James EM, Charboneau JW, Namsens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules : a double-blind, controlled clinical study. *New England Journal of Medicine* 1987;316:764-777.
- 13- Morita T, Tamai H, Oshima A, Mukuta T, Fukata S, Kuma K, Kumagai LF, Nagataki S. Changes in serum thyroid hormone, thyrotropin and thyroglobulin concentrations during thyroxine therapy in patients with solitary thyroid nodules. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989;69:227-30.
- 14- Niepomniszcz H, Garcia A, Faure E, Castellanos A, del Carmen Zalazar M, Bur G, Elsner B. Long term follow-up of contralateral lobe in patients hemithyroidectomized for solitary follicular adenoma. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2001;55:509-513.
- 15- Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Raffaelli M, Tondolo V, Alesina PF, Corsello SM, Fintini D, Bossola M. Predictive factors for recurrence

- after thyroid lobectomy for unilateral non-toxic goiter in an endemic area: results of a multivariate analysis. *Surgery* 2004;136:1247-1251.
- 16- Waldström C, Zedenius J, Guinea A, Reeve T, Delbridge L. Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy? *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1999;69:34-36.
- 17- Yetkin G, Uludag M, Onceken O, Citgez B, Isgor A, Akgun I. Does unilateral lobectomy suffice to manage unilateral toxic goiter? *Endocrine Practice* 2010;16:36-41.
- 18- Anderson, L., Middleton, W. D., Teefey, S. A., Reading, C. C., Langer, J. E., Desser, T., Szabunio, M. M., Hildebolt, C. F., Mandel, S. J., Cronan, J. J. Hashimoto Thyroiditis: Part 1, Sonographic Analysis of the Nodular Form of Hashimoto Thyroiditis. *American Journal of Roentgenology* 2010;195:208-215.
- 19- Roti E, Montermini M, Robuschi G, et al. Prevalance of hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis in two elderly populations with different iodine intake. *Kitap: Pinchera A, Ingbar SH, McKenzie JM, Fenzi GF, eds. Thyroid Autoimmunity. Plenum Press, New York 198, Sf: 545-557.*
- 20- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology* . Chapter 76. The Thyroid Metabolic Hormones. Sf:859-860.
- 21- Kronenberg HM; Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Chapter 10: Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. Sf: 299-409.

- 22- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. Chapter 76. The Thyroid Metabolic Hormones. Sf:858-859.
- 23- Brawerman LE. Diseases of The Thyroid. Chapter 16: Iodine Deficiency and Its elimination by Iodine supplementation. Dunn JT. Humana Press Inc. New Jersey, 2003. Sf: 329-345.
- 24- WHO/UNICEF/ICCIDD 1993 Global prevalence of iodine deficiency disorders. Micronutrient deficiency information system. 1993, Geneva: World Health Organization.
(http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/54015_mdis_workingpaper1/en/index.html)
- 25- [Erdoğan MF](#), [Demir O](#), [Emral R](#), [Kamel AN](#), [Erdoğan G](#). More than a decade of iodine prophylaxis is needed to eradicate goiter among school age children in a moderately iodine-deficient region. [Thyroid](#) 2009 ;19:265-268.
- 26- Mazzaferri EL; Management of a solitary thyroid nodule. New England Journal of Medicine 1993;328:553-559.
- 27- Belfiore A, LaRosa GL, LaPorta GA. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules. :rdevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. American Journal of Medicine 1992;93:363-369.
- 28- Wartofsky L, Nostrand DV. Thyroid Cancer- A comprehensive guide to clinical management. Chapter 13: The thyroid nodule, Wartofsky L. Humana Press, 2nd ed. 2006. New Jersey. Sf: 201-203.

- 29- Alexandre EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Atri A. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004; 14:953-958.
- 30- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:489-499.
- 31- Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, Ruberti G, Bagnasco M, Testi R, Galluzzo A. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997;275: 960-963.
- 32- Kronenberg HM; Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 11th ed. 10th ed. Chapter 10: Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. Sf: 390.
- 33- Kronenberg HM; Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 11th ed. 10th ed. Chapter 12: Hypothyroidism and Thyroiditis. Sf: 403-405.
- 34- Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism, Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *The Journal of American Medical Association* 1995;273:808-812.

- 35- Pittas AG, Lee SL. Chapter 6: Evaluation of thyroid function. In: Handbook of Diagnostic Endocrinology. Hall JE, Nieman LK. Humana Press, New Jersey, 2003. Sf: 107-110.
- 36- Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990;70:453-460.
- 37- Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;77:1700-1705.
- 38- Arrigo T, Wasniewska M, Crisafulli G, Lombardo F, Massina MF, Rulli I, Salzano G, Valenzise M, Birilli G, de Luca F. Subclinical hypothyroidism; the state of art. *Journal of Endocrinological Investigation* 2008; 31: 79-84.
- 39- Fatourech V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clinic Proceedings* 2009;84:65-71.
- 40- AACE Thyroid Task Force (Chairman: Baskin JH). American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice For the Evaluation and the treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2002; 8:467-469.
- 41- Fujimoto Y, Oka A, Omoto R, Hirose M. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics* 1967;5: 177-180.

- 42- Clark KJ, Cronan JJ, Scola FH. Color Doppler sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid. *Journal of Clinical Ultrasound* 1995; 23: 215-223.
- 43- Rago T, Vitti P. Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;53:455-464.
- 44- Reading CC, Gorman CA. Thyroid imaging techniques. *Clinics in Laboratory Medicine* 1993;13:711-724.
- 45- Sieberling KA, Dutra JC, Grant T, Bajramovic S. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy. *Laryngoscope* 2004;114:1753-1757.
- 46- Wagner Jr H. History of the role of nuclear medicine in the thyroid gland and its diseases. Chapter 12, in *Thyroid Cancer*, Wartofsky L, Nostrand DV. 2006, Humana Press, NJ.
- 47- Ashcraft MW, Van der Herle AJ. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head and Neck Surgery* 1981;3:296-322.
- 48- Schröder S, Marthaler B. Autonomy and malignancy of thyroid gland tumors. A critical analysis of the literature on the existence of hyperfunctioning follicular and papillary thyroid gland carcinomas. *Pathologie* 1996;17:349-357.
- 49- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-

- octreotide:the Rotterdam experience with more than 1000 patients.
European Journal of Nuclear Medicine 1993;20:716-773.
- 50- Dudczak R, Traub-Weidinger T. PET and PET/CT in endocrine tumors.
European Journal of Radiology 2010;73:481-493.
- 51- Reeve TS, Delbridge L, Cohen A. Total thyroidectomy, The preferred option
for multinodular goiter. Annals of Surgery 1987;206:782-786.
- 52- Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. Randomized
prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of
the thyroid. Annals of Surgery 2001;233:716-722.
- 53- Agarwal G, Aggarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of
choice for benign multinodular goiter ? An evidence-based review. World
Journal of Surgery 2008;32:1313-1324.
- 54- [Mikhail GS](#), [Alshammari SM](#), [Alenezi MY](#), [Mansour M](#), [Khalil NA](#). Increased
atherogenic low-density lipoprotein cholesterol in untreated subclinical
hypothyroidism. [Endocrine Practice](#) 2008;14:570-575.
- 55- [Deicher R](#), [Vierhapper H](#). Homocysteine: a risk factor for cardiovascular
disease in subclinical hypothyroidism? [Thyroid](#). 2002 Aug;12(8):733-6.
- 56- [Liu D](#), [Jiang F](#), [Shan Z](#), [Wang B](#), [Wang J](#), [Lai Y](#), [Chen Y](#), [Li M](#), [Liu H](#), [Li C](#),
[Xue H](#), [Li N](#), [Yu J](#), [Shi L](#), [Bai X](#), [Hou X](#), [Zhu L](#), [Lu L](#), [Wang S](#), [Xing Q](#), [Teng
W](#). A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and
blood pressure. [Journal of Human Hypertension](#) 2010;24:134-138.
- 57- Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascular Pharmacology*
2010;52:151-156.

- 58- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Annals of Internal Medicine* 2000;132:270-278.
- 59- Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, [Ladenson PW](#), [Vittinghoff E](#), [Gottdiener JS](#), [Newman AB](#). Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study. *Journal of The American College of Cardiology* 2008;52:1152-1159.
- 60- Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasan RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid* 2010;20:369-373.
- 61- Katz AI, Emmanouel DS, Lindheimer MD. Thyroid hormone and kidney. *Nephron* 1975;15:223-249.
- 62- Ogata S, Yorioka N, Tanji C, Asakimori Y, Ito T, Masaki T, Nishida Y, Taniguchi Y, Yamakido M. Two cases of hypothyroidism complicated by renal dysfunction. *Hiroshima Journal of Medical Science* 2000;49:93-96.
- 63- [Silva GC](#), [Carneiro JB](#), [Tardelli CC](#), [Risso M](#), [Ventura Mde M](#). Kidney failure in the elderly due to hypothyroidism: a case report. [Sao Paulo Medical Journal](#). 2008;126:291-3.
- 64- Petkov Stoyanov V, Martín Navarro JA, Mérida Herrero E, Gutiérrez Sánchez MJ. Decrease in renal function associated with hypothyroidism. *Nefrologia* 2010;30:378-80.

- 65- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, Mc Intire DD, Byrd W, Leveno KJ, [Cunningham FG](#). Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology* 2005;105:239-245.
- 66- Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, [Gutierrez S](#), [Alcaraz G](#), [Otero P](#), [Levalle O](#). Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecological Endocrinology* 2007;23:279-283.
- 67- [Kramer CK](#), [von Mühlen D](#), [Kritz-Silverstein D](#), [Barrett-Connor E](#). Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. *European Journal of Endocrinology* 2009;161:917-21.
- 68- [El-Salem K](#), [Ammari F](#). Neurophysiological changes in neurologically asymptomatic hypothyroid patients: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006;23:568-572.
- 69- [Asvold BO](#), [Bjoro T](#), [Vatten LJ](#). Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94:5023-5027.
- 70- [Amati F](#), [Dubé JJ](#), [Stefanovic-Racic M](#), [Toledo FG](#), [Goodpaster BH](#). Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2009;41:265-269.
- 71- [Canaris GJ](#), [Manowitz NR](#), [Mayor G](#), [Ridgway EC](#). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine*. 2000 28;160:526-534.

- 72- Brader AE, Viikinoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: A 5 year follow-up. *Radiology* 2000;215:801-806.
- 73- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142.
- 74- Baskin HJ. Anatomy and Anomalies. In: Baskin HJ, Duick DS, Levine RA eds. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-guided FNA* 2nd ed. Springer Science + Business Media, LLC, USA. 2008. Sf:47-48.
- 75- Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clinic Proceedings* 1994;69:44-49.
- 76- Vaiman M, Nagibin A, Hagag P, Kessler A, Gavriel H. Hypothyroidism following partial thyroidectomy. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery* 2008;138:98-100.
- 77- [Marchesi M](#), [Biffoni M](#), [Faloci C](#), [Biancari F](#), [Campana FP](#). High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule. *World Journal of Surgery* 2000;24:1295-1302.
- 78- [Farkas EA](#), [King TA](#), [Bolton JS](#), [Fuhrman GM](#). A comparison of total thyroidectomy and lobectomy in the treatment of dominant thyroid nodules. *The American Surgeon*. 2002;68:678-682.
- 79- Marchesi M, Biffoni M, Faloci C, Biancari F, Campana FP. High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule. *European Journal of Surgery* 2002; 168:397-400.

- 80- [Wormald R](#), [Sheahan P](#), [Rowley S](#), [Rizkalla H](#), [Toner M](#), [Timon C](#). Hemithyroidectomy for benign thyroid disease: who needs follow-up for hypothyroidism? [Clinical Otolaryngology](#) 2008 Dec;33: 587-591.
- 81- Dayan CM; Daniels GH. Chronic Autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine* 1996;335:99-107.
- 82- Harrer P, Broecker M, Zint A, Schatz H, Zumtobel V, Derwahl M. Thyroid nodules in recurrent multinodular goitres are predominantly polyclonal. *Journal of Endocrinological Investigation* 1998;21:380-385.
- 83- Alba M, Fintini D, Lovicu RM, Paragliola RM, Papi G, Rota CA, Pontecorvi A, Corsello SM. Levothyroxine therapy in preventing nodular recurrence after hemithyroidectomy: a retrospective study. *Journal of Endocrinological Investigation* 2009;32:330-334.