

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİMDALI

BENİGN TANILARLA TİROİT OPERASYONU YAPILAN OLGULARDA
NÜKS NODÜLER GUATR GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. İBRAHİM ÖZDEŞ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. MEHMET BAŞTEMİR

PROF.DR. MUSTAFA KEMAL BALCI

DENİZLİ-2006

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimini aldđđm Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalında, eğitimimizin başarısı için bize her türlü imkânı sağlayan Pamukkale Üniversitesi Rektörü Sayın Prof.Dr. Hasan KAZDAđLI'ya ve Tıp Fakóltesi Dekanı Sayın Prof.Dr. Hüseyin BAđCI'ya saygılarımı arz ederim.

Tezimin ve asistanlık sürecimin her aşamasında beni yönlendiren ve katkıda bulunan değerli hocalarım, başta tez danışmanım, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet BAŞTEMİR, Sayın Prof. Dr.Mustafa Kemal Balcı, Sayın Prof. Dr. Ali KESKİN, Sayın Prof.Dr. Ümit Karayalçın, Sayın Doç.Dr. Hasan Altunbaş, Sayın Yrd. Doç. Dr. Fulya AKIN, Sayın Doç. Dr. Cumhuri Arıcı' ya teŐekkür ve saygılarımı sunarım.

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ailem, eŐim ve canım oğlum Ferudun'a kalben teŐekkür ederim

Dr.İbrahim Özdeş

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL METOT	10
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	34
7. ÖZET	35
8. SUMMARY	36
9. KAYNAKLAR	37

TABLULAR DİZİNİ

Tablo no	Tablo Adı	Sayfa
Tablo-1:	Benign tiroid nodüllerinin sebepleri	3
Tablo-2:	Olguların preoperatif tanıları ve sayıları	11
Tablo-3:	Olguların operasyon şekilleri ve sayıları	11
Tablo-4:	Preoperatif tanının operasyon şekilleri üzerine etkisi	12
Tablo-5:	Ötiroid ve toksik guatrların operasyon şekilleri üzerine etkisi	13
Tablo-6:	Olguların postoperatif patolojik tanıları ve sayıları	13
Tablo-7:	Operasyon şeklinin postoperatif TSH düzeyleri üzerine olan etkisi	14
Tablo-8:	Olguların postoperatif LT4 alım oranları	14
Tablo-9:	Operasyon şeklinin LT4 alımı üzerine etkisi	15
Tablo-10:	LT4 tedavisinin tiroit volümü değişimi üzerine etkisi	15
Tablo-11:	Olgulardaki Tip 2 DM ve ailede guatr öyküsü oranları	16
Tablo-12:	Tiroit operasyonu uygulanan vakaların nüks oluşum oranları	16
Tablo-13:	Preoperatif tanının nüks oluşumuna etkisi	17
Tablo-14:	Postoperatif patolojik tanının nüks oluşumu üzerine etkisi	18
Tablo-15:	Postoperatif ve son kontroldeki TSH, tiroit volümleri ve izlem sürelerinin nüks oluşumu üzerine etkileri	19
Tablo-16:	Operasyon şeklinin nüks oluşumuna etkisi	20
Tablo-17:	LT4 tedavisinin nüks oluşumu üzerine etkisi	20
Tablo-18:	Yeterli TSH supresyonunun nüks oluşumu üzerine etkisi	21
Tablo-19:	Cinsiyetin nüks oluşumu üzerine etkisi	21
Tablo-20:	Yaşın nüks oluşumu üzerine etkisi	22
Tablo-21:	DM varlığının nüks oluşumu üzerine etkisi	22
Tablo-22:	Ailede guatr öyküsünün nüks oluşumuna etkisi	23

Tablo–23: Olgulardaki komplikasyon gelişimi oranları	23
Tablo–24: Operasyon şeklinin komplikasyon gelişimi üzerine etkisi	24

KISALTMALAR DİZİNİ

Tiroit Stimüle Edici Hormon.....	TSH
Levotiroksin.....	LT4
Benign Nodüler Guatr.....	BNG
Total Tiroidektomi	TT
Bilateral Subtotal Tiroidektomi.....	BST
Toksik Multinodüler Guatr	TMNG
Propiltiyourasil.....	PTU
Nervus Larengeus Rekürrens.....	RLN
Benign Multi Nodüler Guatr.....	BMNG
Unilateral Subtotal Tiroidektomi.....	TsT
Noduler Guatr	NG
Toksik Nodüler Guatr.....	TNG
Nüks Nodüler Guatr	NNG
Toksik Diffüz Nodüler Guatr	TDNG
Insulin like growth factor.....	IGF

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde bütün dünyada 200 milyondan fazla kişide tiroit patolojisi bulunmaktadır. Tiroit patolojileri sadece estetik sorunlar yaratmayan, hipertiroidi, hipotiroidi, tiroit kanserleri ve tiroidit gibi farklı klinik sorunları da kapsayan halk sağlığı sorunudur.

Tiroit bezindeki büyüme iyot eksikliğine karşı, muhtemelen tiroit stimüle edici hormon(TSH) uyarısının artışına bağlı adaptasyon mekanizması sonucu gelişir. Başlangıçta diffüz hiperplazi söz konusudur. Yıllar içinde diffüz hiperplazi nodüler oluşumlara dönüşebilir. Bu dönüşüm sürecinde folikül epitel hücrelerinin proliferasyonu, sayıca artışı, yeni follüküler oluşumlar ve tiroit boyutlarında büyüme gerçekleşir.

Farklı nedenler ile opere edilen hastalarda nodül rekürrensinde etkili faktörler iyi bilinmemektedir. Parsiyel tiroit rezeksiyonu sonrası artan TSH sekresyonunun rekürrens gelişiminde ana faktör olduğu kabul edilmektedir(1,2,3).

Postoperatif dönemde levotiroksin(LT4) tedavisi hipotiroidi gelişimini ve nodül oluşumunu engellemek amacı ile verilmektedir. Benign nodüler guatr(BNG)'lı hastalarda cerrahi tedavinin tipi halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Benign tiroit hastalıklar nedeni ile total tiroidektomi (TT) uygulanması yaygın olarak kabul görmüş bir yöntem değildir. Nodül rekürrensini sık olduğunun bilinmesine rağmen bilateral subtotal tiroidektomi(BST) uzun yıllardan beri daha emniyetli olduğu düşünülerek altın standart olarak uygulanmaktadır(4).

Bu çalışmada; benign tiroit hastalığı nedeniyle tiroidektomi operasyonu yapılan hastalarda nüks nodüler guatr gelişimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Benign nodüler guatr(BNG) özellikle endemik bölgelerde sık görülen sağlık problemleri arasında yer alır. BNG özellikle iyot eksikliğinin yaygın olduğu ülkelerde en sık cerrahi girişim gerektiren endokrin bozukluktur. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre dünya nüfusunun % 7' sinin guatrlı olduğu kabul edilmektedir(5).

Tiroit bezinde palpasyonla saptanabilen nodül oranı %3-7 civarındadır. Bu oran iyot eksikliğinin bulunduğu bölgelerde, iyonize radyasyona maruz kalanlarda ve ileri yaşlarda artmakta, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Ultrasonografik taramalarda ve otopsi çalışmalarında bu oranın %50' lere ulaştığı bildirilmiştir (6,7).

Epidemiyolojik çalışmalarda Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık nodüler guatr sıklığı yaklaşık %0,1-%1,5 olarak belirtilmektedir(8). Başka bir çalışmada palpabl tiroit nodül sıklığının Amerikan erişkinlerinde % 4-7 arasında olduğu belirtilmiştir (9).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda BNG'un, özellikle Isparta-Burdur ve Karadeniz Bölgesinde daha sık olarak görüldüğü bildirilmiştir. Türkiye genelinde yaklaşık 75000 kişide boyun palpasyonu ile yapılan taramada guatr sıklığının %10, nodül saptanma oranının da %1,8 olduğu bildirilmiştir (10,11). Endemik guatr bölgesi olarak bilinen Karadeniz bölgesinde nodüler guatr sıklığı palpasyon ile % 5,2 olarak saptanmıştır (12). Horlocker ve ark. 50 yaş üzerinde yüksek rezölüsyonlu ultrason kullanımı ile % 50 civarında nodül sıklığı bildirmişlerdir (13).

Popülasyon çalışmalarında palpasyon ile tiroit nodüllerinin 1/4' ünün tek nodül olduğu saptanmış iken, ultrasonografik değerlendirmelerle tek nodül olduğu zannedilen nodüler guatrların 1/3' ünün multinodüler olduğu gösterilmiştir (14). Klinik olarak saptanan nodüllerin malignite oranı %5 civarındadır (15). Benign tiroit nodülleri arasında koloidal nodül, folliküler adenom, kist, hashimoto tiroiditi, ve nodüler graves hastalığı bulunmaktadır.

Tablo-1: Benign tiroit nodüllerinin sebepleri.

Multinodüler(sporadik) guatr (koloidal adenom)
Hashimoto(kronik lenfositik tiroidit) tiroiditi
Kist;koloidal, basit, hemorajik
Folliküler adenom; makrofolliküler, mikrofolliküler
Hurtle hücreli adenom; makrofolliküler, mikrofolliküler

Guatrın tiroit hormon sentezini bozan herhangi bir faktöre karşı tiroit folikül hücrelerinin adaptif cevabı sonucu ile oluştuğu kabul edilir.

Guatrın bazı ailelerde daha sık görüldüğü, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden daha sık görüldüğü, endemik bölgelerde kadın-erkek oranının birbirine yakın olup sporadik vakalarda kadınlarda 9 kat daha sık görüldüğü ve iyot profilaksisi uygulanan bölgelerde sıklığın devam ettiği gösterilmiştir (16,17).

Guatr sıklığının yüksek olduğu ailelerde yapılan çalışmalarda tiroit hormon sentezi ile ilişkili bazı proteinlerde gen anomalileri saptanmıştır. Saptanan gen anomalileri; tiroglobilin (18), sodyum-iyot simpoter (19), tiroit peroksidaz (20), pendrin (21) ve TSH reseptör gen mutasyonudur (22).

Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin katkısı (iyot eksikliği, enfeksiyonlar, sigara içimi, ilaçlar ve guatrojenler), guatr oluşumunda etkili olabilir.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada iyot eksikliğinin guatr sıklığını etkileyen en önemli faktör olduğu vurgulanmaktadır (23). İyot eksikliği guatr oluşumunda ana faktördür ancak tek neden değildir. Çünkü iyot eksikliği bölgelerinde yaşayan tüm bireylerde guatr gelişmemektedir. Endemik guatr iyot eksikliği olmayan hatta fazlalığı olan bölgelerde bile görülmektedir. Ciddi iyot eksikliği olan bazı bölgelerde endemik guatr oluşmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular guatr gelişiminde başka faktörlerin (genetik ve çevresel) rol alabileceğini bu faktörlerin sinerjetik bir şekilde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

TSH’nın, herhangi bir nedenden dolayı tiroit hormon sentezinin bozulduğu durumlarda tiroit bezinin büyümesini belirleyen en önemli ajan olduğu bilinmektedir. TSH, spesifik hücre yüzey reseptör proteinlerine (TSH-R) bağlanarak tiroit folikül hücrelerini sitümüle eder. TSH-R aktivasyonu adenilat siklaz ve fosfoinositid protein kinaz C –kalsiyum sistemini aktive ederek hücre içi cAMP seviyesini yükseltir (24) ve bunun büyüme kontrolünde rol oynadığı vurgulanmaktadır (25).

Ratlarda TSH enjeksiyonu sonucu hem hücre hipertrofisi hem de hücre hiperplazisi ile birlikte tiroit bezi boyutlarında büyüme gösterilmiştir. Guatrojen verilen hayvanlarda tiroit bezi büyümeden önce TSH düzeylerinde hızlı bir yükselme gösterilmiştir (26). Propiltiyourasil (PTU) verilen ratlarda tiroit epitel hücre mitojenik indeksinde olduğu kadar tiroit volümünde de birkaç kat artış gösterilmiştir (27).

Nadir görülen tümörlerden olan TSH salgılayan tümörlerde artan TSH düzeyi tipik olarak tiroit bezinin büyümesine neden olur (28). Graves

hastalarında antitiroit dozunun yüksek uygulandığı durumlarda TSH artışı ile tiroit bezinde büyüme olduğu bilinmektedir (29).

İsler ve ark. tiroit volüm artışında başka faktörlerin de etkili olabileceğini göstermiştir. Hipofizektomili ratlarda TSH enjeksiyonu sonrası mutajenik etki görülmemiştir.. Büyüme hormonu ve TSH yetmezliği oluşturulmuş farelerde TSH enjeksiyonu sonrası mitotik aktivite ve tiroit volümünde artış gösterilememiştir. Ayrıca TSH'nın mitojenik etkilerini gösterebilmesi için IGF1' e gereksinim duyduğu vurgulanmıştır (30).

IGF1 ve IGF2, TSH ile sinerjistik etki gösterir, yani büyüme ve hormon sentezini uyarır. Normal ve anormal tiroit dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Nodül oluşumunda IGF1' in etkisi araştırılmıştır. TSH süpresyonuna rağmen nodül oluşmuş hastalarda yapılan bir çalışmada nodüler dokudan alınan örneklerde, normal tiroit dokusundan alınan örneklerle göre IGF1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (4). Özellikle iyot tutulmasını da uyardığı için toksik multinodüler guatr (TMNG) oluşumunda patogenetik bir faktör olabileceği düşünülmektedir. IGF1' in invivo ve invitro olarak hücre proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Artmış IGF1 ekspresyonu guatrojenik süreçte rol oynar. Normal TSH düzeylerine sahip akromegalik hastalarda Growth Hormon ve IGF1 yüksekliği ile birlikte guatr sıklığında artış bildirilmiştir (31).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) de tiroit fonksiyonlarını ve tiroit hiperplazisini stimüle eder. Tiroitlerdeki kendilerine özgü reseptörler yoluyla proliferatif etkilerini gösterirler. Diğer faktörlerden IGFBP, TGF-alfa, TGF-beta, sitokinler, prostoglandinler, norepinefrin, asetilkolin, vazodilatörler, intestinal peptidin tiroit hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol alabileceği düşünülmektedir, ancak etkileri tam olarak tanımlanamamıştır (31).

Epidermal büyüme faktör (EGF)' ün, birçok hücre için potent mitojen olduğu kabul edilir. Westermak ve ark. EGF' ün koyun tiroitlerinde kültür ortamında tiroit folikül hücrelerinin mitojenik aktivitesini sitümüle ettiğini göstermiştir (32). Başka bir çalışmada ise sadece büyümeyi uyardığı, iyot tutulumunu ve hormon sentezini uyardığı, hatta baskıladığı bildirilmektedir (33).

Wolman ve ark. ratlarda PTU ile guatr oluşumunu göstermiştir. Folikül hücreleri tarafından üretilen angiogenik faktörün perifoliküler yeni damar oluşumunu uyardığı ve böylece guatr oluşturduğunu bildirmiştir(34). Tiroit angiogenezisini etkileyen birçok molekül tanımlanmıştır. Bunlar arasında büyüme faktörü, endotelin, angigenin, trombospandin, angiostatin ve endostatin bulunmaktadır. Guatrojenler, TSH, angiogenik ve büyüme faktörleri ile etkileşime girerek guatr oluşumuna katkıda bulunurlar (35).

Benign tiroit patolojilerinde uygulanacak cerrahi girişimin genişliği ve postoperatif dönemde uygulanan LT4 tedavisinin etkinliği hala tartışılmaktadır.

BNG cerrahi rezeksiyonun genişliği nodülektomiden TT' ye kadar geniş bir perspektifte uygulanmaktadır. Hala tam olarak standardizasyon sağlanamamıştır. İşlemin amacı ikinci bir cerrahi girişime gerek duyulmadan en etkili ve en az komplikasyon oranı ile işlemin tamamlanmasıdır.

Son yıllarda morfolojik ve fonksiyonel duruma uygun cerrahi girişim önem kazanmıştır. Selektif rezeksiyonda amaç; nodüler dokunun tamamını uzaklaştırmak, remnant dokuda rekürrens potansiyeli olduğu için fonksiyon görece kadar minimal doku bırakmak, bütün nodüler dokuyu

uzaklaştırmak olmalıdır. Graves hastalarında TT, parsiyel tiroidektomiye göre rekürrens riskinin olmaması, oftalmopati üzerine faydalı etkileri, kalan dokuda oluşabilecek nodülün malignite riskinin yüksek olması(%15) nedeni ile tercih edilmektedir (36-38). Bazı cerrahlar benign multinodüler(BMNG) guatrılı vakalarda TT veya diğer lob makroskopik olarak etkilenmese bile BST uygulamaktadırlar (39,40). Folliküler tiroit adenomlarında total lobektomi genellikle tavsiye edilmektedir (41).

Radikal cerrahi girişimin temelinde, başlangıçta tek nodül de olsa zaman içinde tüm tiroit dokusunda nodüler değişim potansiyelinin bulunması yatmaktadır. Bir kısım cerrah ise makroskopik olarak etkilenmeyen dokuyu bırakmakta, postoperatif dönemde normal tiroit fonksiyonlarının devamı amacı ile daha konservatif yaklaşım göstermektedir (42,43). Bazı otörler BNG cerrahi tedavisinde komplikasyon (nervus larengus recurrens (RLN) paralizi, hipokalsemi morbiditesi ve hayat boyu LT4 gerektirmesi) oranının daha az olması nedeni ile subtotal rezeksiyon uygulamaktadırlar (44-48). BNG nedeni ile subtotal rezeksiyon uygulanan bireylerde geçici RLN paralizi %3-5, kalıcı RLN paralizi oranı %0,02-2 olarak bildirilmiştir (49). Lobektomi uygulanan bireylerde geçici RLN paralizi oranı %5, kalıcı RLN paralizi oranı %0,2-3 olduğu bildirilmiştir (50). Bazı otörler ise yeterli hastalık eradikasyonu sağladığı, rekürrensi engellediği, malign değişim potansiyelini ortadan kaldırdığı ve ikinci bir operasyon riskini azalttığı için total rezeksiyon uygulamaktadırlar (51-54).

BNG nedeni ile opere edilen bireylerde yaşın genç olması ve nodül sayısının birden fazla olması nedeniyle rekürrens riskini arttırdığı bildirilmektedir(4). Konservatif cerrahi girişimler rekürrens oranını önemli ölçüde arttırmaktadırlar (55-59). Postoperatif remnant tiroit dokusu ne kadar büyük ise rekürrens oranı o ölçüde yüksek olmaktadır (57,60).

Ailesel guatr öyküsünün pozitif olmasının rekürrens oranını arttırdığını ve arttırmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (61,62).

Bir merkezden gelen çalışmada BNG tedavisinde klasik subtotal rezeksiyon % 15–30 oranında uygulanmakta, ancak normal subtotal rezeksiyonda bırakılan dorsal kısımda nodüllerin % 40 oranında lokalize olduğundan rekürrens sık görülmektedir. LT4 süpresif tedavi uygulanmasına rağmen TSH' dan bağımsız olarak geride kalan nodüller büyümektedir. Bundan dolayı total- totale yakın cerrahi rezeksiyonun son yıllarda giderek artan oranda uygulanmakta olduğu vurgulanmaktadır (5).

Pappalardo ve ark. LT4 proflaksisine rağmen subtotal rezeksiyon sonrası %14,5 rekürrens oranı bildirmiş, proflaksi uygulanmayan vakalarda bu oranın %43' e kadar çıktığını vurgulamışlardır (52). Pironeo ve ark. nodülektomi sonrası %39, lobektomi sonrası %27 rekürrens bildirmişlerdir (44).

Son yıllarda BMNG tedavisinde total tiroidektomi eğilimi giderek yaygınlaşmaktadır. Bir çalışmada 1975 yılında %9 olan uygulamanın 1985 yılında %50 olduğu vurgulanmıştır (40).

Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte büyütücü gözlükler, bipolar koagülasyon forsepsleri gibi yeni cihazların kullanıma girmesi RLN ve paratiroid bezinin daha rahat korunmasını sağlamış ve morbidite oranlarını önemli ölçüde düşürmüştür (41). TT ve parsiyel rezeksiyonun benzer komplikasyonlar riskini taşıdığı yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (63,64).

Diğer önemli bir tartışma da özellikle ötiroid vakalarda postoperatif rekürrensi önleme amacı ile LT4 kullanımı konusunda yaşanmaktadır.

LT4 replasman dozu genellikle 1,6 mikrogram/kg-ideal vücut ağırlığı, supresyon dozu 2,2 mikrogram/kg-ideal vücut ağırlığı olarak uygulanmaktadır. LT4 ihtiyacı 65 yaş üzerinde tiroksin klirensinin azalmasına bağlı olarak azalır. Bazı ilaçların(kolestramin, sukralfat, alimünyum hidroksit, ferroz sülfat, lovostatin, rifampin, karbamezapin, fenitoin, amiodaron) kullanımı, selenyum eksikliği, gebelik, malabsorbsiyon ve karaciğer sirozunda ise LT4 ihtiyacı artar. Subnormal serum TSH düzeyleri sağlanması amacı ile aşırı LT4 alımının tirotoksikoz semptomları dışında azalmış kemik mineral dansitesi ve artmış kemik kaybı ile seyrettiği bildirilmiştir (65).

Bazı çalışmalarda postoperatif dönemde LT4 tedavisinin rekürrens oranını belirgin şekilde etkilemediğini (66,67) veya minimal etkili olduğunu (55,65,68-72) bazılarında ise postoperatif LT4 tedavisinin rekürrens oranını düşürmede etkili olduğu vurgulanmıştır (43,73).

Postoperatif supresif LT4 tedavisinin etkilerinin tartışmalı olmasına rağmen, tiroitli, kuvvetli ailesel tiroit hastalığı öyküsü olan, multinodüler natürlü, postoperatif TSH yüksekliği bulunan vakalarda süpresif LT4 tedavisi tavsiye edilmektedir (56,57,62,68). BST uygulanan vakalarda postoperatif LT4 tedavisinin özellikle Türkiye gibi endemik bölgelerde rekürrens oranını azalttığı vurgulanmıştır (23,74).

TSH, tiroit disfonksiyonunun ilk değerlendirmesinde ideal bir tarama aracı ve hormon replasman tedavisi ile süpresyon tedavisinin uzun dönem kontrolünde çok yararlı bir izleme aracı olarak görülmektedir (75,76).

TT uygulanan vakalarda hayat boyu LT4 replasmanı handikap gibi görülmekte ancak parsiyel rezeksiyon uygulanan hastaların yarısından fazlasında yeterli tiroit fonksiyonlarını sağlamak için LT4 replasmanı gerekmektedir (77).

Postoperatif serum TSH düzeyleri rezidü fonksiyonel dokunun miktarını yansıtmakta, nodüler guatr rekürrensini ve LT4 tedavisinin faydalı olup olmayacağını önceden belirlemede önemli olarak görülmektedir(78).

3.MATERYAL VE METOT

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Genel Cerrahi bölümünde takip edilen benign tiroid hastalıkları nedenleri ile opere edilen hastaların dosyalarından retrospektif olarak tarama yapıldı ve takipten çıkmış olan hastaların dosyalarından telefon numarasına ulaşılabilen vakalar Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine çağırılarak tiroit ultrasonografileri yapıldı. TSH düzeylerine bakıldı.1975-2004 yılları arasında benign tiroit patolojisi nedeniyle opere

edilmiş yaşları 26-79 arasında değişen 252' si kadın, 38' i erkek toplam 290 hasta çalışma için değerlendirildi.

Çalışmaya en az 1 yıl postoperatif süre ile izlenen hastalar alındı. Hastalar preoperatif tanıları, postoperatif patolojik tanıları, postoperatif ve izlem süresindeki TSH düzeyleri, postoperatif ve izlem sırasındaki tiroit USG incelemeleri olan hastalar nüks nodüler guatr gelişimi açısından değerlendirmeye alındı. Ultrasonografide volümden bağımsız olarak nodül varlığında nüks nodüler guatr olarak kabul edildi. Postoperatif geçen süre, diyabet ve ailesel guatr öyküsü ve LT4 tedavisinin nüks üzerine etkisi değerlendirildi. Hastalar ayrıca, postoperatif tiroidektomi sonrası komplikasyon gelişimi yönünden de değerlendirildi.

Operasyon şekli olarak nodülektomi, lobektomi, BST, TT ve unilateral subtotal tiroidektomi (TsT) olarak toplam 5 gruba ayrıldı.

Preoperatif tanıları, MNG, TMNG, nodüler guatr(NG), toksik nodüler guatr(TNG), nüks nodüler guatr(NNG), toksik diffüz nodüler guatr(TDNG) olarak toplam 6 gruba ayrıldı.

Postoperatif patolojik tanıları, koloidal guatr, folliküler adenom, tiroidit, koloidal guatr + tiroidit, koloidal guatr + folliküler adenom, tiroidit + folliküler adenom, hurtle hücre metaplazisi olarak toplam 7 gruba ayrıldı.

Postoperatif TSH düzeyleri kaydedildi. LT4 ile suprese olup olmamasına göre 2 gruba ayrıldı. Son kontrol TSH düzeyleri 1 IU/L ve altında olanlarda yeterli süpresyon sağlandığı kabul edildi (23).

Nüks nodüler guatr gelişimi klinik muayene ve tiroit ultasonografisi sonuçları ile değerlendirildi. Ultrasonografik değerlendirmeler 7,5 MHz lineer problu Toshiba marka cihazla farklı kişiler tarafından yapıldı.

Postoperatif komplikasyonlar, hipokalsemi, RLN paralizi, her ikisinin birlikte görülmesi ve bilateral RLN paralizisi gelişimi olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 290 olgudan izlem süresi 12 aydan uzun olan ve TSH düzeyleri bilinen 182 'sinin verileri değerlendirildi. Olguların 162 si nüks nodüler guatr gelişimini etkileyen faktörler açısından değerlendirmeye alınabildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 9.0 programında logistik regresyon, Ki^2 , Mann Whitney U testi, T testleri kullanılarak yapılmıştır. Uygun olan yerlerde ortalama değerler alınmış olup $p<0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Standart sapmanın yüksek olduğu durumlarda median değerler alındı.

4.BULGULAR

Çalışmamızda benign tiroit hastalığı nedeniyle opere edilen 182 olgu değerlendirmeye alındı. Olguların 179'unda preoperatif tanı belirlenebildi ve %50,3'ünün ö tiroit multinodüler guatr tanısı ile opere edildiği saptandı (Tablo-2).

Tablo-2: Olguların preoperatif tanıları ve sayıları.

Preoperatif tanı	Sayı	%
MNG	90	50,3
TMNG	19	10,6
NG	38	21,2
TNG	13	7,3
NNG	13	7,3
TDNG	6	3,4
Toplam	179	100,0

Operasyon şekli belirlenebilen 181 vakada en sık BST (%38,1) ve TT (%34,3) yöntemlerinin tercih edildiği görüldü (Tablo-3).

Tablo-3: Olguların operasyon şekilleri ve sayıları.

Operasyon şekli	Sayı	%
Nodülektomi	6	3,3
Lobektomi	37	20,4
BST	69	38,1
TT	62	34,3
TsT	7	3,9
Toplam	181	100,0

NG'lı vakalarda ağırlıklı olarak parsiyel rezeksiyon teknikleri tercih edilmişken diğer olgularda daha çok geniş rezeksiyon teknikleri tercih edilmiştir (Tablo-4). Ötiroid ve toksik guatrların operasyon şekilleri üzerine etkisi tablo 5 te gösterilmiştir.

Tablo-4: Preoperatif tanının operasyon şekilleri üzerine etkisi.

Preop tanı	Operasyon şekli					Toplam
	Nodül-ektomi	Lobektomi	BST	TT	TsT	

MNG	0 0%	10 11,2%	39 43,8%	37 41,6%	3 3,4%	89 100,0%
TMNG	0 0%	3 15,0%	5 25,0%	12 60,0%	0 0,0%	20 100,0%
NG	4 10,8%	13 35,1%	12 32,5%	5 13,5%	3 8,1%	37 100,0%
TNG	1 7,1%	4 28,6%	5 35,7%	3 21,4%	1 7,1%	14 100,0%
NNG	1 7,7%	4 30,7%	3 23,1%	5 38,5%	0 0,0%	13 100,0%
TDNG	0 0%	1 14,3%	3 42,9%	2 42,9%	0 0%	6 100,0%
Toplam	6 3,2%	35 20,6%	67 33,9%	64 38,1%	7 4,2%	179 100,0%

Tablo-5: Ötiroid ve toksik guatrların operasyon şekilleri üzerine etkisi.

	Operasyon şekli	
--	-----------------	--

Preop tanı	Nodül- ektomi	Lobektomi	BST	TT	TsT	Toplam
ÖNG(MNG,NG,NNG)	5 3.6%	27 19,5%	54 38,8 %	47 33,8 %	6 4.3 %	139 100,0%
TNG (TNG, TMNG)	1 2,9%	7 20,6%	10 29,4 %	15 44,2 %	1 2,9 %	34 100,0%
TDNG	0 0%	1 16,7%	3 50,0 %	2 33,3 %	0 0%	6 100,0%
Toplam	6 3,4%	35 19,6%	67 37,4 %	64 35,8 %	7 3,9 %	179 100,0%

Olguların % 80,1'inde postoperatif patolojik tanı olarak koloidal guatr saptandı. (Tablo-6).

Tablo-6: Olguların postoperatif patolojik tanıları ve sayıları.

Patolojik tanı	Sayı	%
Koloidal guatr	141	80,1
Foliküler adenom	7	4,0
Tiroidit	8	4,5
Koloidal guatr+foliküler adenom	6	3,4
Koloidal guatr+tiroidit	11	6,3
Foliküler adenom+tiroidit	2	1,1
Hurtle hücre metaplazisi	1	0,6
Toplam	176	100,0

Çalışmamızda operasyon şeklinin postoperatif TSH düzeylerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0.004). Yaygın rezeksiyon

yapılan olgularda postoperatif TSH düzeyleri, parsiyel rezeksiyon yapılan olgulara göre daha yüksekti (Tablo-7).

Tablo-7: Operasyon şeklinin postoperatif TSH düzeyleri üzerine olan etkisi.

Operasyon şekli	Postoperatif TSH(IU/L)	min-max(IU/L)	Sayı	%
Nodülektomi	2,49	1,05 -10,10	6	3,3
Lobektomi	1,54	0,11 -10,00	36	19,9
BST	2,37	0,06 -73,73	68	37,6
TT	3,07	0,01 -59,00	64	35,3
TsT	1,16	0,10 -3,63	7	3,9
Toplam			181	100,0

(Veriler median değer olarak gösterilmiştir.)

Benign tiroid patolojisi nedeni ile opere edilen olguların %91,2'sine postoperatif olarak LT4 tedavisi uygulanmış (Tablo-8).

Tablo-8: Olguların postoperatif LT4 alım oranları.

LT4 tedavisi	Sayı	%
Almayan	16	8,8
Alan	166	91,2
Toplam	182	100,0

Operasyon şeklinin LT4 alımı üzerine etkisi gösterilememiştir ($P>0,05$). Postoperatif LT4 tedavisi olgulara rutin olarak başlandığından LT4 almayan olgu sayısı oldukça düşük olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo-9: Operasyon şeklinin LT4 alımı üzerine etkisi.

Operasyon şekli	T4 tedavisi		Sayı	%
	Almayan	Alan		
Nodülektomi	1 16,7%	5 83,3%	6 100,0%	3,3
Lobektomi	4 11,1%	32 88,9%	36 100,%	19,9
BST	8 11,8%	60 88,2%	68 100,0%	37,6
TT	1 1,6%	63 98,4%	64 100,0%	35,3
TsT	2 28,6%	5 71,4%	8 100,0%	3,9
Toplam	16 8,8%	165 91,2%	181 100,0%	100,0

LT4 tedavisinin volüm değişimi üzerine etkisi 109 vakada değerlendirilebilmiş, LT4 alanlarda median olarak 0,15 ml, almayanlarda 0,61 ml artış olduğu saptanmıştır. LT4 alan hastalarda volüm artışı daha az olsada artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo-10).

Tablo- 10: LT4 tedavisinin tiroit volümü değişimi üzerine etkisi

T4 tedavisi	Tiroit volumu (ml) değişimi (Median)	Min-max(ml)	sayı	%
Alan	0,15	(-6,71 – 10,08)	102	93,6

Almayan	0,61	(-,05 – 1,62)	7	6,4

(Veriler median değeri olarak gösterilmiştir.)

Olguların özgeçmişlerinden %16,5'inde Tip 2 DM mevcut olduğu ve soygeçmişlerinden ise %47,3'ünde ailesel guatr öyküsü olduğu tespit edildi (Tablo-11).

Tablo-11: Olgulardaki Tip 2 DM ve ailede guatr öyküsü oranları.

Olgu özellikleri	N	%
Ailede guatr öyküsü	86/182	47,3
Tip 2 DM öyküsü	30/182	16,5

Nüks nodüler guatr gelişimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi açısından değerlendirilebilen olguların %30,2'unda nüks olduğu saptandı (Tablo-12).

Tablo-12: Tiroit operasyonu uygulanan vakaların nüks oluşum oranları.

Nüks	Sayı	%
Oluşmayan	113	69,8
Oluşan	49	30,2
Toplam	162	100,0

Preoperatif tanının nüks oluşumuna etkisi Tablo-13'de özetlenmiştir. Preoperatif tanının nüks nodüler guatr oluşumunda etkili olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Preoperatif tanı ayrı ayrı ele alındığında hiçbir gurubun nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır .

Tablo-13: Preoperatif tanının nüks nodüler guatr oluşumuna etkisi.

Preoperatif tanı	Nüks		Sayı	%
	Oluşan	Oluşmayan		
MNG	25 32,9%	51 67,1%	76	47,5
TMNG	4 21,1%	15 78,9%	19	11,9
NG	14 40,0%	21 60,0%	35	21,9
TNG	3 23,1%	10 76,9%	13	8,1
NNG	1 9,1%	10 90,9%	11	6,9
TDNG	1 16,7%	5 83,3%	6	3,8
Toplam	48 30,0%	112 70,0 %	160	100,0

Postoperatif patolojik tanının nüks oluşumuna etkisi Tablo-14'de özetlenmiştir. Postoperatif patolojik tanının nüks oluşumunda etkili olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Postoperatif patolojik tanı ayrı ayrı ele alındığında hiçbir gurubun nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-14: Postoperatif patolojik tanının nüks nodüler guatr oluşumu üzerine etkisi.

Postoperatif patolojik tanı	Nüks		Sayı	%
	Oluşan	Oluşmayan		
Kolloidal guatr	41 32,8%	84 67,2%	125	79,1
Foliküler adenom	3 50%	3 50%	6	3,7
Tiroidit	0 0,0%	8 100,0%	8	5,1
Kolloidalguatr+fol adenom	1 20,0%	4 80,0%	5	3,2
Kolloidal guatr+tiroidit	2 18,2%	9 81,8%	11	7,0
Foliküler adenom+tiroidit	0 0,0%	2 100,0%	2	1,3
Hurtle hücre metaplazisi	0 0,0%	1 100,0%	1	0,6
Toplam	47 29,7%	111 70,3%	158	100,0

Nüks nodüler guatr oluşumu değerlendirilen olguların postoperatif TSH, postoperatif tiroit volümleri, son kontroldeki TSH düzeyleri, son kontroldeki tiroit volümleri ve izlem süreleri Tablo-15’de gösterildi. Preoperatif 160 vakanın 2’sinde postoperatif patolojik tanı sonuçları elde edilemedi. Nüks nodüler guatr olan ve olmayan grupta postoperatif TSH düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Nüks saptanan ve saptanmayan olguların izlem süresince TSH düzeylerinin median değerleri arasındaki fark dikkati çekmektedir, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Postoperatif dönemde ve son ölçülen tiroid volümleri nüks saptanan grupta daha fazlaydı ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Tablo-15: Postoperatif ve son kontroldeki TSH, tiroit volümleri ve izlem sürelerinin nüks nodüler guatr oluşumu üzerine etkileri.

Parametre	Sayı	Nüks(+) n	Nüks(-) n	p		
PostopTSH (iU/L)	162	1.8 (0,2-35.91)	49	2,24 (0,06-59,00)	113	>0.05
Postoperatif Tiroit Volümü (mL)	108	8.64 (0.48-54.53)	31	1.82 (0,00-33.26)	77	$p<0.001$
Son TSH (iU/L)	162	1,61 (0,14-12,94)	49	1,39 (0,01-51.28)	113	>0.05
Son Kontrol Tiroit Volümü (mL)	141	12.84 (1.14-67.52)	46	2.88 (0,00-32.15)	95	$p<0.001$
İzlem süresi (ay)	162	121 (20-486)	49	72,00 (13,00-264)	113	$p<0.001$

(Veriler median değer olarak gösterilmiştir.)

Nüks nodüler guatrın oluşumu değerlendirilen vakaların 161’inde operasyon şeklinin nüks oluşumuna etkisi belirlenebilmiş ve bu vakaların

verileri Tablo-16’te özetlenmiştir. Logistik regresyon analizinde tek başına değerlendirildiğinde operasyon şekli ve LT4 tedavisinin nüksü etkilediği (sırasıyla; $p=0,007$ ve $p=0,003$), özellikle BST ve TT uygulanan vakalarda nüks oluşumu daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,003$). Logistik regresyon analizinde nüksü etkileyebilecek tüm faktörler bir arada değerlendirildiğinde operasyon şeklinin etkisi devam ederken ($p<0,048$), alt grupların etkisi kalmamış, LT4 tedavisinin etkisi ise devam etmiştir ($p<0,044$).

Tablo–16: Operasyon şeklinin nüks nodüler guatr oluşumuna etkisi.

Operasyon şekli	Nüks		sayı	%
	Oluşan	Oluşmayan		
Nodülektomi	2 50,0%	2 50,0%	4	2,5
Lobektomi	8 25,0%	24 75,0%	32	19,9
BST	25 43,1%	33 56,9%	58	36,0
TT	9 15,0%	51 85,0%	60	37,3
TsT	4 57,1%	3 42,9%	7	4,3
Toplam	48	113	161	100,0

	29,8%	70,2%		
--	-------	-------	--	--

LT4 tedavisinin nüks nodüler guatr oluşumu üzerine etkisi Tablo-17’de gösterilmiştir. LT4 tedavisi anlamlı olarak nüks gelişmesini azaltmaktadır (p=0,004).

Tablo-17: LT4 tedavisinin nüks oluşumu üzerine etkisi.

T4 tedavisi	Nüks		Sayı	%
	Oluşan	Oluşmayan		
Alan	40 27,0%	108 73,0%	148	91,3
Almayan	9 64,3%	5 35,7%	14	8,7
Toplam	49 30,2%	113 69,8	162	100,0

Yeterli TSH supresyonunun nüks nodüler guatr gelişimi üzerine etkisi Tablo-18’de özetlenmiştir. Yeterli TSH supresyonunun nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo-18: Yeterli TSH supresyonunun nüks oluşumu üzerine etkisi.

Yeterli TSH supresyonu (≤ 1 u/L)	Nüks		sayı	%
	Oluşan	Oluşmayan		
Sağlanan	16 26,2%	45 73,8%	61	37,7
Sağlanamayan	33 32,7%	68 67,3%	101	62,3
Toplam	49 30,2%	113 69,8%	162	100,0

Cinsiyetin nüks oluşumuna etkisi Tablo-19’de gösterilmiştir. Cinsiyetin nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo–19: Cinsiyetin nüks oluşumu üzerine etkisi.

Cinsiyet	Nüks		Sayı	%
	Oluşan	Oluşmayan		
Erkek	6 37,5%	10 62,5%	16	9,9
Kadın	43 29,5%	103 70,5%	146	90,1
Toplam	49 30,2%	113 69,8%	162	100,0

Nüks oluşumu değerlendirilebilen vakalarda yaşın nüks oluşumuna etkisi Tablo-20’da gösterilmiştir. Nüks gelişiminde yaşın etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo–20: Yaşın nüks oluşumu üzerine etkisi.

Nüks oluşumu	Yaş	Min-max	Sayı	%
Oluşan	50,1±10,5	26-75	49	30,2
Oluşmayan	51,6 ±9,6	26-73	113	69,8
Toplam	51,1 ±9,8	26-75	162	100,0

Nüks oluşumu değerlendirilen vakaların diyabetik olup olmamasının nüks oluşumuna etkisi Tablo-21’de gösterilmiştir. Diyabetin nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-21: DM varlığının nüks nodüler guatr oluşumu üzerine etkisi.

DM	Nüks		Sayı	%
	Oluşan	Oluşmayan		
Olan	5 18,5%	22 81,5%	27	16,7
Olmayan	44 32,6%	91 67,4%	135	83,3
Toplam	49 30,2%	113 69,8%	162	100,0

Olgularda ailesel guatr öyküsünün nüks nodüler guatr gelişimi üzerine etkisi Tablo-22’ de gösterilmiştir. Ailesel guatr öyküsünün nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-22: Ailede guatr öyküsünün nüks nodüler guatr oluşumuna etkisi.

Ailede guatr öyküsü	Nüks		Sayı	%
	Oluşan	Oluşmayan		
Olan	26 33,8%	51 66,2%	77	47,5
Olmayan	23	62	85	52,5

	27,1%	72,9%		
Toplam	49	113	162	100,0
	30,2%	69,8%		

Nüks oluşumu değerlendirilen vakalarda tiroidektomi operasyonuna bağlı komplikasyon oranları ile ilgili veriler Tablo-23'de verilmiştir. Tiroidektomi yapılan olgularda %10 oranında komplikasyon geliştiği saptanmıştır.

Tablo–23: Olgulardaki komplikasyon gelişimi oranları.

Komplikasyon	Sayı	%
Gelişmeyen	162	90,0
Hipokalsemi	11	6,1
RLN paralizisi	5	2,8
Hipokalsemi-RLN paralizisi	1	0,6
Bilateral RLN paralizisi	1	0,6
Toplam	180	100,0

Operasyon şeklinin komplikasyonlar üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo24).

Tablo–24: Operasyon şeklinin komplikasyon gelişimi üzerine etkisi.

	Komplikasyon	

Operasyon şekli	Komplikasyon					sayı
	Gelişmeyen	Hipokalsemi	RLN paralizi	Bilateral RLN	Hipokalsemi+RLN paralizi	
Nodülektomi	6 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	6 0,0%
Lobektomi	34 94,4%	0 0,0%	1 2,8%	1 2,8%	0 0,0%	36 5,6%
BST	63 94,0%	2 3,0%	2 3,0%	0 0,0%	0 0,0%	67 5,9%
TT	52 81,3%	9 14,1%	2 3,1%	0 0,0%	1 1,6%	64 18,8 %
TsT	7 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	7 0,0%
Toplam	162 90,0%	11 6,2%	5 2,8%	1 0,5%	1 0,5%	180 10,0 %

5.TARTIŞMA

Farklı tiroid hastalıkları nedenleri ile opere edilen hastalarda tiroid nodül rekürrensinde etkili faktörler iyi bilinmemektedir. Tiroid nodül rekürrensini etkileyen faktörleri belirlemek amacı ile yapılan bu çalışmada; postoperatif dönemde verilen LT4 tedavisinin, izlem süresinin, uygulanan cerrahi tekniğin, hasta yaşı, cinsiyeti ve aile öyküsünün, hastada diyabet varlığının, cerrahi öncesi nodül natürünün (multinodüler veya uninodüler), postoperatif patolojik tanının, postoperatif ve son kontroldeki TSH düzeylerinin, postoperatif remnant tiroit volümünün rekürren tiroit nodül oluşumu üzerine olan etkileri, cerrahi tekniğin postoperatif TSH düzeylerine ve tiroit volümü üzerine etkisi, preoperatif tanının cerrahi tekniğin seçimi üzerine etkisi ile cerrahi morbidite sıklığı belirlenmiştir.

Preoperatif tanının operasyon şekilleri üzerine olan etkisinin değerlendirmesinde MNG olduğu bilinen vakaların önemli bir kısmında TT ve BST gibi yaygın rezeksiyon teknikleri uygulanmıştır. NG olduğu bilinen vakaların önemli bir kısmında parsiyel rezeksiyon teknikleri tercih edilmiştir. TMNG olduğu bilinen vakaların önemli bir kısmında yaygın rezeksiyon teknikleri kullanılmıştır. NNG olduğu bilinen vakalarda yaygın rezeksiyon tercih edilmiştir. TNG olduğu bilinen vakalarda daha çok parsiyel rezeksiyon tercih edilmiştir. TDNG olduğu bilinen vakalarda ise daha çok yaygın rezeksiyon tercih edilmiştir.

Endemik MNG' de ilk tercihin TT olduğu ancak tek lobta bir- iki nodül varlığında BST nin risk faktörleri olmayan bireylerde tercih edilebileceği vurgulanmaktadır(41). TDNG vakalarında TT, rekürrens riskinin olmaması, oftalmopati üzerine faydalı etkileri, kalan dokuda oluşabilecek nodülün malignite riskinin yüksek olması(%15) nedeni ile tercih edilmektedir (36).

Bizim çalışmamızda operasyon şeklinin postoperatif TSH düzeylerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.004$). Yaygın rezeksiyon yapılan vakalarda postoperatif TSH düzeyleri daha yüksek olarak saptanmıştır. Subtotal tiroidektomide (6-10 gr) remnant doku bırakılan vakaların 1/3' ünde hipotiroidi geliştiği için postoperatif tiroit fonksiyonlarının devamını sağlamada ümit verici olmadığı ve BST ile kabul edilemeyecek düzeyde yüksek rekürrens görüldüğü, TT uygulanan vakalarda postoperatif rekürrensin düşük olduğu, normal TSH seviyelerine rağmen lobektomi yapılanlarda diğer lobta nodül gelişiminin yüksek olduğu, postoperatif remnant dokunun büyüklüğünün postoperatif tiroit fonksiyonlarını belirlemede en önemli faktör olduğu vurgulanmıştır. Merter B ve ark. BST uygulanan olguların %29'unda hipotiroidi saptamışlar, TT uygulanan olguların %70 inde hipotiroidi saptamışlardır. Lobektomi uygulanan olguların ise %4 ünde hipotiroidi saptamışlardır. Subtotal rezeksiyon sonrası hastaların yaklaşık 1/3' ünde tiroit hormonları yeterli salgılanamadığı için tiroit hormonlarının devamında subtotal rezeksiyonlar tatmin edici görünmemektedir. Aynı miktarda remnant doku bırakılan vakaların bazılarında postoperatif tiroit fonksiyonları yeterli bazılarında yeterli olmamasındaki sebep ırksal faktörler, çevresel faktörler, tiroit dokusuna lenfoid infiltrasyon, iyot yetmezliğinin olup olmaması gibi nedenlerin etkili olabileceğini savunmuşlardır (60).

Operasyon şeklinin belirlenebildiği 181 vakadan, nodülektomi uygulanan vakaların %83'üne, lobektomi uygulanan vakaların %90'ına, BST uygulanan vakaların %88'ine, TT uygulanan vakaların %98'ine, Tst uygulanan vakaların %71'ine LT4 tedavisi postoperatif olarak verilmiştir. Operasyon şekli ile LT4 alım oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tiroit operasyonu uygulanan vakaların operasyon sonrasında cerrahi rezeksiyonun tipine bakılmaksızın rutin tiroit hormonu başlanması dolayısı ile bu sonuç ortaya çıkmıştır. Literatürde parsiyel

rezeksiyon uygulanan vakalara yeterli tiroit fonksiyonlarını sağlamak için LT4 replasmanın gerekli olduğu vurgulanmıştır (77).

LT4 tedavisi alan vakalarda tiroit volümündeki değişim oranları median 0,15 mL, almayan vakalardaki değişim oranları median 0,61 mL olarak saptanmıştır. LT4 almayan olgu sayısı çok az olduğu için LT4 tedavisinin volüm değişimi üzerine etkisini bu verilerle değerlendirmek sağlıklı olmayacaktır. LT4 tedavisinin tiroit volümü değişimi üzerine etkili olduğunu (65,71,79,80) ve etkili olmadığını (55,7081,82) destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.

Preoperatif olarak MNG saptanan vakaların %33'ünde, TMNG saptanan vakaların %21'inde, NG saptanan vakaların % 40'ında, TNG saptanan vakaların %23'ünde, NNG saptanan vakaların %9'unda, TDNG saptanan vakaların %17'sinde nüks oluşumu saptanmıştır. preoperatif tanının nüks oluşumunda etkili olmadığı bulunmuştur($p>0,05$). Fakat Gibelin H ve ark. BNG nedeni ile opere edilen bireylerde nodül sayısının birden fazla olmasının rekürrens riskini arttırdığını bildirmişlerdir(83). Barbier J ve ark. ise preoperatif uninoduler guatr olarak değerlendirilen olguların önemli bir kısmının aslında MNG olduğunu ve bunlarda nüks oranının daha sık görüldüğünü vurgulamıştır (68). Bu nedenle preoperatif verilere göre değerlendirme yapmak hatalı yorumlara neden olabilir.

Postoperatif patolojik tanının nüks nodüler guatr oluşumunda etkili olmadığı bulunmuştur. Kolloidal guatr tanısı dışındaki patolojik tanılar vaka grubumuzda az sayıda olduğu için istatistiksel değerlendirmeye alındığında anlamlı olarak nüks oluşumunda etkili bulunmamıştır. Ancak literatürde tiroiditli vakalarda nüks gelişiminin daha sık rastlandığını vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır (44,45,56).

Çalışmada nüks oluşumu değerlendirilebilen olguların %30.2'inde nüks nodüler guatr geliştiği gözlemlendi ve bu grupta median Postoperatif TSH düzeyleri 1.8 IU/L olarak saptandı. Nüks oluşmadığı belirlenen vakalarda ise median TSH düzeyleri 2,24 IU/L olarak saptandı. Her iki grupta postoperatif TSH düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Nüks nodüler guatr oluşmuş vakalarda son kontroldeki median TSH düzeyleri 1,61 IU/L olarak saptandı. Nüks oluşmadığı belirlenen vakalarda median TSH düzeyleri 1,39 IU/L olarak saptandı. Median değerleri arasında fark az da olsa dikkati çekmektedir. Postoperatif ve son kontrol median TSH değerleri arasındaki fark nüks oluşmayan olgularda (Δ TSH= 0.85 IU/L) nüks oluşan olgulardakine (Δ TSH =0.19 IU/L) göre daha büyük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Nüks nodüler guatr oluşan vakalardaki postoperatif median tiroid volümü 8.64 mL, oluşmayan vakalardaki ise 1.82 mL olarak saptandı. Postoperatif tiroit volümünün nüks oluşmasında etkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.001$). Remnant doku miktarı ile nodül oluşum ve tiroid volüm artış riski orantılı olarak düşünülebilir. Müller ve ark. postoperatif remnant tiroit dokusu ne kadar büyük ise rekürrens oranının o ölçüde yüksek, ne kadar küçük ise rekürrens oranının o ölçüde düşük olduğunu vurgulamıştır(57). Bizim sonuçlarımızda bu veriyi desteklemektedir.

Son kontroldeki tiroit volümleri saptanabilen nüks nodüler guatr oluşmuş vakalardaki median tiroid volümü 12.84 mL, nüks oluşmadığı belirlenen vakalarda ise 2.88 mL olarak saptandı.

Bu çalışmada nüks nodüler guatr oluşanlardaki median izlem süresi 121 ay, nüks oluşmayanlardaki median izlem süresi ise 72 ay olarak saptandı. Bellantone R ve ark. postoperatif 268 olgunun %33,9'unda nüks saptamış ve nüks gelişen vakalarda ortalama izlem süresini nüks

gelişmeyen vakalara göre anlamlı olarak daha uzun bulmuşlar (84). Kraimps JL ve ark. yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar verilmiştir (45). Bizim sonuçlarımız literatürdeki diğer verileri de (60,85) desteklemekte olup izlem süresi uzadıkça nüks oluşumu sıklığında artış olduğunu düşünmekteyiz.

Operasyon şeklinin nüks nodüler guatr oluşumunu etkilediği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,007$). Özellikle BST ve TT uygulanan vakalarda nüks oluşumu anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,008$, $p=0,003$). Yapılan çalışmalarda konservatif cerrahi girişimlerin rekürrens oranını önemli ölçüde arttırdığı vurgulanmıştır (55-59). Subtotal cerrahi sonrası rekürrens oranı oldukça yüksek oranda görülmektedir. Papalardo ve ark LT4 proflaksisine rağmen subtotal rezeksiyon sonrası %14,5 rekürrens oranı bildirmiş, proflaksi uygulanmayan vakalarda bu oranın %43' e kadar çıktığını vurgulamışlardır (52). Piraneo ve ark. lobektomi uygulanan vakaların %30,6 sında, BST uygulanan vakaların ise %11,4' inde nüks saptadıklarını bildirmişlerdir (57).

LT4 tedavisi alan vakaların %27' sinde, LT4 tedavisi almayan vakaların ise %64,3'ünde nüks oluştuğu saptanmıştır. LT4 tedavisinin nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,011$). Postoperatif dönemde LT4 tedavisi hipotiroidi gelişimini ve nodül oluşumunu engellemek amacı ile verilmektedir. Geerdson JP ve ark. Postoperatif nüks oluşumunu değerlendirmek amacı ile yaptığı bir çalışmada LT4 alan olgularda %9,5, LT4 almayanlarda ise %11,3 nüks saptamış ve LT4 verilmesinin nüks oluşumunda etkili olmadığını savunmuşlar (79) ve rutin LT4 tedavisinin postopertaif dönemde gerekli olmadığını ileri sürmüşlerdir (66). İbiş E ve ark. 150 μg ve daha yüksek dozda LT4 alan olgularda % 30,7 , 100 μg LT4 alan olgularda % 46,9 düzensiz olarak LT4 alan olgularda % 71,4, LT4 almayan olgularda ise %

81,9 oranında nüks saptamışlar ve LT4 tedavisinin postoperatif nüks oluşumunu önlemede etkili olduğunu belirtmişlerdir.(23). İbiş E ve ark. yaptığı başka bir çalışmada da benzer sonuçlar bulmuş ve LT4 tedavisinin TSH supresyonundan bağımsız olarak nüks oluşumunda etkili olduğunu ileri sürmüşler ancak bunun hangi mekanizma ile olduğunu açıklayamamışlardır (80). Hedman I ve ark. lobektomize vakalarda rutin LT4 verilmesinin gerekli olmadığını savunmuşlar (67) buna karşın Bellantone R ve ark. da lobektomi yapılan olgularda nüks gelişiminde LT4 alımının önemini vurgulamışlardır (84). Anderson PE ve ark Benign tiroid hastalığı nedeni ile opere olan olgularda LT4 almayan grupta % 42,8 nüks, LT4 alan grupta %5,2 nüks geliştiğini saptamışlar. Postoperatif nüks gelişimini önlemede LT4 tedavisinin etkili olduğunu savunmuşlardır (43). Miccoli P ve ark ise endemik iyot eksikliği bölgelerinde süpresif dozda LT4 verilmesinin gerekliliğini savunmuşlardır (71). Bazı çalışmalarda postoperatif dönemde LT4 tedavisinin rekürrens oranını belirgin şekilde etkilemediği (60,66,67,79) veya minimal etkili olduğu (55,68-72), bazı çalışmalarda ise etkili olduğu vurgulanmıştır (23,43,73,81,86). BST uygulanan vakalarda postoperatif LT4 tedavisinin özellikle Türkiye gibi endemik bölgelerde rekürrens oranını azalttığı vurgulanmıştır (23,74).

Yeterli TSH supresyonu sağlanabilen vakaların %26,2'sinde nüks oluştuğu, yeterli TSH supresyonu sağlanamayan vakaların %32,7' sinde nüks oluştuğu saptanmıştır. Her ne kadar yeterli TSH supresyonu sağlanan vakalarda nüks oluşumu daha düşük saptandıysa da yeterli TSH supresyonunun nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Yapılan bir çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir. İbiş E ve ark. Postoperatif 309 vakayı ortalama 5,4 yıl izlemişler TSH< 1 mU/L 70 vakada % 58,6 nüks, TSH 1 mU/L-5 mU/L arası 151 vakada nüks %66,9, TSH> 5 mU/L olan 88 vakada %62,5 nüks saptamışlar. Yeterli TSH düzeyleri sağlanabilen bireylerde nüks oranının, sağlanamayan bireylerden farklı olmadığı rapor edilmiştir. Nüks

oluşumunda TSH' dan bağımsız olarak tiroid volüm artışının ve nodül gelişiminin görülebildiği IGF1, FGF, EGF gibi büyüme faktörlerin etkili olabileceği vurgulanmaktadır (23).

Cinsiyetin nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Gibelin H ve ark. da cinsiyetin nüks gelişiminde önemli olmadığını savunmuşlardır (83). Buna karşın yapılan başka bir çalışmada kadın vakalarda nodül oluşumunun daha sık görüldüğü, bunda da otoimmün hastalıkların kadınlarda daha yaygın görülmesinin etkili olabileceği vurgulanmıştır (12).

Nüks oluşan vakaların yaş ortalaması $50,1 \pm 10,5$, nüks oluşmayan vakaların yaş ortalaması ise $51,6 \pm 9,6$ olarak saptanmıştır. Yaşın nüks oluşumuna etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Diyabetik vakaların %18,5'inde nüks oluştuğu, diyabetik olmayan vakaların %32,6'sında nüks oluştuğu saptanmıştır. Diyabetin nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Literatürde ise bizim verilerimizin aksine insülin düzeyi yüksek diyabetik vakalarda artmış IGF1 ekspresyonu ile birlikte nüks guatr sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda ise insülin düzeylerine göre değerlendirme yapılmamıştır.

Ailesel guatr öyküsü olan vakaların %33,8'inde, olmayan vakaların ise %27,1'inde nüks oluştuğu saptanmıştır. Ailesel guatr öyküsünün nüks oluşumu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Gibelin H ve ark. NNG nedeni ile opere edilen 122 vakada ailesel öykü sıklığının % 19,67, BMNG nedeni ile opere edilen 122 vakada ise ailesel öykü sıklığının % 12,29 olarak saptamışlar ve bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak nüks gelişiminde ailesel öykünün önemli olmadığını savunmuşlardır

(83). Ancak, Kraimps JL ve ark. ise ailesel öykü ile nüks gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (45).

Operasyon şeklinin komplikasyon gelişimi üzerine etkisi incelendiğinde; nodulektomi veya TsT uygulanan hiçbir vakada komplikasyon gelişmediği saptanmıştır. Lobektomi uygulanan vakalarda %5,6, BST uygulananlarda %5,9, TT uygulananlarda % 18,8 oranında komplikasyon geliştiği saptanmıştır. Operasyon tipine göre komplikasyon gelişim oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. de Roy ve ark. tiroit cerrahisinin morbititesinin düşük olduğu, buna rağmen bazı otörlerin TT yerine parsiyel rezeksiyonu tercih ettiklerini ancak yaptıkları çalışmada TT ile parsiyel rezeksiyonun sonrası benzer oranda komplikasyon geliştiğini saptamışlardır. Bundan dolayı rekürrensi engellemek ve ikinci bir cerrahi girişime gerek duyulmaması için TT' yi savunmuşlardır (63). Müller ve ark. rekürren tiroit cerrahisi komplikasyonları ve risk faktörlerinin araştırdıkları bir çalışmada, ilk cerrahi sonrası oluşan fibrozisin ve skar dokusunun ikinci cerrahide RLN ve paratiroid dokusunun korunmasını zorlaştırdığını, tekrarlayan cerrahi girişimlerde daha yüksek oranda komplikasyon saptadıklarını, bu yüzden ilk cerrahi rezeksiyonda mümkün olan genişlikte tüm nodüllerin çıkarılması gerektiğini savunmuşlardır (87). Marchesi M ve ark. da BMNG` lı hastalarda ilk cerrahi girişimin özellikle TT olması gerekliliğini vurgulamışlardır (53). Pappalardo ve ark. TT ile BST uygulamaları arasında komplikasyon yönünden anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (64). Literatürdeki bu veriler bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

6.SONUÇ

1. Benign tiroid hastalıkları nedeni ile opere olan olguların %30,2 'sinde nüks nodüler guatr oluştuğu saptandı.
2. Postoperatif LT4 tedavisi nüks nodüler guatr oluşumunu anlamlı olarak azaltmaktadır. Fakat yeterli TSH supresyonunun nüks oluşumu üzerine etkisi gösterilemedi.
3. Operasyon şeklinin, özellikle total ve bilateral subtotal tiroidektominin, nüks nodüler guatr'ı anlamlı olarak etkilediği görüldü. Postoperatif remnant doku ne kadar büyük ise nüks oranı o kadar yüksek bulundu.
4. İzlem süresi uzadıkça nüks oranında artış olduğu görüldü.
5. Preoperatif tanının ve Postoperatif patolojik tanının nüks nodüler guatr oluşumunda etkili olmadığı bulundu.

6. Ailede guatr öyküsünün, olguda diyabetes mellitus hastalığının, cinsiyetin ve yaşın nüks oluşumu üzerine etkisi saptanmadı.
7. Yaygın rezeksiyon yapılan olgularda postoperatif TSH düzeylerinin, parsiyel rezeksiyon yapılan olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.
8. Operasyon şeklinin LT4 alımı üzerine etkisi gösterilememiştir. Postoperatif LT4 tedavisi olgulara rutin olarak başlandığından LT4 almayan olgu sayısı oldukça düşük olarak saptandı.
9. Tiroidektomi uygulanan olguların %9,4'ünde komplikasyon geliştiği saptanmış olup operasyon şeklinin komplikasyon gelişimi üzerine etkisinin anlamlı oranda olmadığı gösterilmiştir.

7.ÖZET

Bu çalışmada; benign tiroit hastalığı nedeniyle tiroidektomi operasyonu yapılan hastalarda nüks nodüler guatr gelişimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Genel Cerrahi bölümünce takip edilen 1975–2004 yılları arasında benign tiroit patolojisi nedeniyle opere edilmiş ve en az 1 yıl postoperatif süre ile izlenen olgular retrospektif olarak çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 51.35 ± 10 yıl olan 161'i kadın, 21'i erkek toplam 182 olgu çalışmaya alındı. Olguların 162 si nüksü etkileyen faktörler açısından değerlendirildi. Olguların postoperatif ve izlem sırasındaki tiroit USG incelemeleri (tiroit volümü ve nodül açısından), postoperatif ve izlem

süresindeki TSH düzeyleri, Preoperatif ve postoperatif patolojik tanıları nüks gelişimi açısından değerlendirmeye alındı. LT4 tedavisinin, operasyon şeklinin, izlem süresinin, diyabetes mellitusun, yaşın, cinsiyetin, ailesel guatr öyküsünün, nüks üzerine etkisi de değerlendirildi. Hastalar ayrıca, postoperatif tiroidektomi sonrası komplikasyon gelişimi yönünden de değerlendirildi. Bening tiroit hastalıkları nedeni ile opere edilen olguların %30,2'sinde nüks nodüler guatr geliştiği saptandı. Postoperatif LT4 tedavisinin ve operasyon şeklinin (özellikle total ve bileteral subtotal tiroidektomi) nüksü anlamlı şekilde etkilediği görüldü($p<0,05$). Postoperatif izlem süresinin ve cerrahi sonrası bırakılan remnant doku miktarının rekürrens sıklığını belirleyen etkenler olduğu saptandı($p<0,001$, $p<0,001$). Preoperatif tanının ve postoperatif patolojik tanının nüks nodüler guatr gelişiminde etkili olmadığı bulundu. Ailede guatr öyküsünün, olguda diyabetes mellitus hastalığının, cinsiyetin ve yaşın nüks oluşumu üzerine etkisi saptanmadı. Cerrahi rezeksiyon genişliğinin komplikasyon oranını etkilemediği gösterildi.

Sonuç olarak postoperatif olarak bırakılan bakiye doku miktarı ve LT4 tedavisi nodül oluşumunu etkileyen önemli faktörler olarak değerlendirilebilir.

8. SUMMARY

In this study, we aim to investigate the factors effecting formation of recurrent nodular guatr after thyroidectomy.

Patients who applied to Akdeniz Universty Hospital Endocrinology and Metabolism and General Surgery departments between 1975-2004 years were included to study. They were operated and followed at least 1 year after thyroidectomy. 182 patients(161 women, 21 men) were included to study(mean age:51,35±10). 162 of them were analyzed about factors effecting recurrent thyroid nodules.

Postoperatively and follow up period thyroid USG evaluations and measurement of TSH levels during follow up period, preoperative and postoperative pathologic diagnosis have been noted, effects of LT4 treatment, type of operation, length of follow up period, age, sex, family history, presence of DM on development of nodule have been evaluated. Postoperatif complications have been also considered.

Recurrent nodular guatr was observed in 30,2% of operated patietents. LT4 treatment after operation and type of operation(especially total and bilateral subtotal thyroidectomy) were significantly effective on recurrence rate($p<0,05$). Amount of remnant tissue and length of follow up period also effected recurrent nodular formation significantly($p<0,001$, $p<0,001$). On the other hand it was observed that preoperative diagnosis and postoperative pathological diagnosis did not effect recurrent nodular formation. Family history, history of diabetes mellites, sex, age also did not effect recurrence rate. It was also observed that extend of surgical resection did not effect risk of complications.

In conclusion, amount of postoperative remnant tissue and postoperative LT4 treatment are the factors effecting thyroid nodules.

9.KAYNAKLAR

1. Beckers C, Cornette C. TSH production rate in nontoxic goitre. J Clin Endoc Metab 197; 32: 852.
2. Bergfeld G, Risholm L. Post-operative thyroid hormone therapy in nontoxic goitre. Acta Chir Scand 1963; 126: 531.
3. Blichert-Toft M, Egedorf J, Chirstiansen C, Axelsson CK. Function of pituitary-throid axis after surgical treatment of nontoxic goitre. Acta Med Scand 1979; 206: 15.

4. Torre G, Barreca A, Borgonovo G, et al. Goiter recurrence in patients submitted to throid-stimulating hormone suppression: possible role of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins. *Surgery* 2000; 127: 99-103.
5. Olbricht T. Pathophysiologische grundlagen für therapeutische strategien. *De Gruyter* 1992; 3-
6. Hellwig CA. Thyroid gland in Kansas. *Am J Clin Pathol* 1985; 5: 103.
7. Perlmutter M, Slater SL. Wich nodular goiter should be removed? A physiological plan for the diagnosos and treatment of nodular goiter. *N Engl J Med* 1956; 255: 65.
8. Hurley DL, Gharib H. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 527-540.
9. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodüles: Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann İtern Med* 1968; 69: 537.
10. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Türkiye’de endemik guatr. *Cerrahpařa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Yayını, İstanbul, 1989.*
11. Hatemi H. Endemik guatr ve Türkiye’de iyot eksikliği. İstanbul. Çetin Matbaacılık, 1996.
12. Kolođlu S. Türkiye’de endemik guatr. *Elif Matbaacılık, Ankara, 1984*
13. Horlocker TT, Hay ID, et al. Prevalance of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid ultrasonography. *New York Plenum Press. 1986;1309-1312.*
14. Erdođan G. Tiroid neoplazileri. *Endokrinoloji. Kolođlu SS Medical Network* 1996; 227-293.
15. Gharib H, Goelİner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann İnternal Med* 1993; 118: 282.
16. Greig WR, Boyle JA. Genetic and nongenetic factors in simple goiter formation: evidence from a twin study. *Q J Med* 1967; 36: 175-185.

17. Brix TH, Kyvik KO. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population based twin-study. *J Clin Endoc Metab* 1999; 84: 3071-3075.
18. Medeiros NG, Kim PS. Congenital hypothyroid goiter with deficient thyroglobulin. *J Clin Invest* 1996; 98: 2838-2844.
19. Pohlenz J, Rosenthal IM, Weis RE. Congenital hypothyroidism due to mutations in the Na/I symporter: identification of a nonsense mutation producing a downstream cryptic 3'splice site. *J Clin Invest* 1998; 101: 1028-1035.
20. Bikker H, Baas F, De Vijlder JJ. Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase detected in patients with total iodide organification defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 649-653.
21. Sheffield VC, Kraiem Z, Beck JC. Pendred Syndrome maps to chromosome 7q12-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification. *Nat Genet* 1996; 12: 424-426.
22. Van Sande J, Parma J, Tonacchera M. Somatic and germ-line mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2577-2588.
23. İbiş E, Özkaya H, Akçura R. Relationship between serum thyrotropin level and post-operative goitre recurrence. *Journal of Islamic Academy of Sciences* 1991; 4: 326-329.
24. Dumont JE. The action of thyrotropin on thyroid metabolism. London Academic press 1971: 287.
25. Duh QY, Clarc OH. Factors influencing the growth of normal and neoplastic thyroid tissue. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 281-298.
26. Wynford-Thomas D, Stringer BMJ Williams ED. goitrogen induced thyroid growth in rat: A quantitative morphometric study. *J Endocrinol* 1982; 94: 131.
27. Many MC, Deneff JF, Haumont S. Precocity of the endothelial proliferation during a course of rapid goitrogenesis. *Acta Endocrinol* 1984; 105: 487.

28. Abs R, Stevenaert A, Beckers A. Autonomously functioning thyroid nodules in a patient with a thyrotropin-secreting pituitary adenoma: possible cause effect relationship. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 355-358.
29. Salvi M, Fukazawa H, Bernard N. Role of autoantibodies in the pathogenesis and association of endocrine autoimmune disorders. *Endocr Rev* 1988; 9: 450-466.
30. Isler M. Loss of mitotic response of the thyroid gland to TSH in hypophysectomised rats and its partial restoration by anterior and posterior pituitary hormones. *Anat Rec* 1974; 180: 369.
31. Wuste C, Steger G, Schmelzle A. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Hormon Metab Res* 1991; 23: 131-134.
32. Westermark K, Westermark B. Mitogenic effect of epidermal growth factor on sheep thyroid cells in culture. *Exp Cell Res* 1982; 138: 47.
33. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter, toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 151-168.
34. Wolman SH, Hervec JP, Zeligs JD. Blood capillary enlargement during the development of thyroid hyperplasia in the rat. *Endocrinology* 1978; 103: 2306-2314.
35. Ramsden JD. Angiogenesis in the thyroid gland. *J Endocrinol* 2000; 166: 475-480.
36. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000; 87: 1111-1113.
37. Gough IR, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J Surg* 2000; 24: 962-965.
38. Siragusa G, Lanzara P, Di Pace G. Subtotal thyroidectomy in the treatment of benign thyroid disease. Our Experience. *Minerva Chir* 1998; 53: 233-238.

39. Perzik SL: The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. *Am J Surg* 1976; 132: 480-483.
40. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crummer P: total thyroidectomy. *Ann Surg* 1987; 206: 782-786.
41. Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN. An update on thyroid surgery. *Eur J Nuclear Medicine* 2002; 29: 447-452.
42. Gemenjager E, Heitz PU, Staub JJ. Surgical aspects of thyroid autonomy in multinodular goitre. *World J Surg* 1983; 7: 363-371.
43. Anderson PE, Hurley PE, Roswick P. Conservative treatment and long term prophylactic thyroxine in the prevention of recurrence of multinodular goiter. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 309-314.
44. Piraneo S, Vitri P, Galimberti A. Guzzetti S, Salvaggio A. Recurrence of goitre after operation in euthyroid patients. *Eur J Surg* 1994; 160: 351-356.
45. Kraimps JL, Marechaud R, Gineste D, Fieuzal S. Analysis and prevention of recurrent goiter. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 319-322.
46. Andaker L, Johansson K, Smeds S, Lennquist S. Surgery for hyperthyroidism: hemithyroidectomy plus contralateral resection or bilateral resection? A prospective randomised study of postoperative complications and long term results. *World J Surg* 1992; 16: 765-769.
47. Tschantz P, Sohrabi N, Dojcinovic S, Chevre F. Surgical indications and techniques in Basedow's disease, multinodular goiter and thyroid cancers. *Rev Med Suisse Romande* 2001; 121: 337-339.
48. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzman FA. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979; 43: 810-820.
49. Roher HD. *Endokrine Chirurgie*. Thieme 1987; 1-9.
50. Zielke A, Rothmund M. *Schilddrüse. Gutartige Schilddrüssenerkrankungen*. Thieme 1998; 399-414.
51. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998; 123: 2-7.

52. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg* 1998; 164: 501-506.
53. Marchesi M, Biffoni M, Tartaglia F, Biancari F, Campana FP. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter. *Int Surg* 1998; 83: 202-204.
54. Müller PE, Kabus S, Robens E, Spelsberg F. Indications, Risks, and Acceptance of Total Thyroidectomy for Multinodular Benign Goiter. *Surgery Today* 2001; 31: 958-962.
55. Visset J, Lumingo K, Bodic MF. Total thyroidectomy for avoiding recurrences in benign goiters. *Chirurgie* 1991; 117: 37-42.
56. Barbier J, Kraimps JL, Sudre Y. Nodular recurrence after thyroid surgery, excluding cancer. *Chirurgie* 1985; 111: 119-123.
57. Piraneo S, Vitri P, Galimberti A, Guzzetti S, Salvaggio A. Recurrence of goitre after operation in euthyroid patients. *Eur J Surg* 1994; 160: 356-358.
58. Gamma A, Letoquart JP, Brady P. Risk factors of nodular recurrence after thyroidectomy for simple goiter. *J Chir* 1994; 131:66-72
59. Menegaux F, Turpin G, Dahman M. Secondary thyroidectomy in patients with prior surgery for benign disease: a study of 203 cases. *Surgery* 1999; 125:479-483
60. Rodjmark J, Jarhult J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. *Eur J Surg* 1995; 161:725-727
61. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA. The long term outcome of thyroidectomy for sporadic nontoxic goiter. *Clin Endocrinol* 1989; 31:193
62. Kraimps JL, Marechaud R, Gineste D, Fieuzal S. Analysis and prevention of recurrent goiter. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 319-322.
63. De Roy van Zuidewijn DB, Songun I, Kievit J, van de Velde CJ. Complications of thyroid surgery. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:56-60

- 64.Çolak T, Akça T, Kanık A, Yapıcı D, Aydın S. Total versus subtotal thyroidectomy for the management of benign multinodular goiter in an endemic region. ANZ J Surg 2004; 74:974-978
- 65.Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ann Intern Med 1993; 119:492-502
- 66.Geerdsen JP, Frolund L. Thyroid function after surgical treatment of nontoxic goitre. Acta Med Scand 1986; 220:341-345
- 67.Hedman I, Jansson S, Lindberg S. Need for thyroxine in patients lobectomised for benign thyroid disease as assessed by follow-up on average fifteen years after surgery. Acta Chir Scand 1986; 152:481-486
- 68.Barbier J. Commentary on the prevention of the recurrence by the thyroid hormone. Ann Endocrinol 1993; 54:291-292
- 69.Bistrup C, Nielsen JD, Gregersen G. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for nontoxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up. Clin Endocrinol 1994; 40:323-327
- 70.Clark OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. World J Surg 1985; 5:39-47
- 71.Miccoli P, Antonelli A, Iacconi P. Prospective, randomised, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: result at the third year follow-up. Surgery 1993; 114:1097-1102
- 72.Wemeau JL, Cousty C, Vlaeminck V. Hormonothérapie freinatrice pour nodule thyroïdien. Ann Endocrinol 2000; 61:119-124
- 73.Rzepka AH, Cissewski K, Olbricht T, Reinwein D. Effectiveness of prophylactic therapy on goitre recurrence in an area with low iodine intake. Clin Invest 1994; 72:967-970
- 74.Kulacoglu H, Dener C, Ziraman I, Kama NA. Thyroxine prophylaxis after bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular goiter. Endocr J 2000; 47:349-352

75. Schlumberger M, DeVathaire F, Wu-Ahouju G. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: contributions of the ultra-sensitive TSH assay. *Presse Med* 1987; 16:1794
76. Watts NB. Use of a sensitive thyrotropin assay for monitoring treatment with levothyroxine. *Arch Intern Med* 1989; 149:309
77. Koyuncu A, Dokmetas HS, Turan M, Aydın C. Comparison of different thyroidectomy techniques for benign thyroid disease. *Endocr J* 2003; 50:723-727
78. Rotondi M, Amato G, Del Buono A, Mazziotti G, Manganella G. Postintervention serum TSH levels may be useful to differentiate patients who should undergo levothyroxine suppressive therapy after thyroid surgery for multinodular goiter in a region with moderate iodine deficiency. *thyroid* 2000; 10:1081-1085
79. Geerdson JP, Frolund L. Recurrence of nontoxic goitre with and without post-operative thyroxine medication. *Clin Endocrinol* 1984; 21:529-533
80. Ibis E, Erbay G, Aras G, Akin A. Postoperative goitre recurrence rate in Turkey. *Acta Endocrinologia* 1991; 125:33-37
81. Kologlu S, Baskal N, Uysal AR, Kologlu B. The value of L-thyroxine suppression therapy in the prevention of post-thyroidectomic recurrences. *J Ankara Medical School* 1988; 10:467
82. Hegedus L, Hansen JM, Veiergang D. Does prophylactic thyroxine treatment after operation for nontoxic goitre influence thyroid size? *Br Med J* 1987; 294:801-803.
83. Gibelin H, Sierra M, Mothes d, Ingrand P, Levillain P. Risk factors for recurrent nodular goiter after thyroidectomy for benign disease: case-control study of 244 patients. *World Journal of Surgery* 2004; 10:268-277
84. Bellontone R, Celestino PL, Boscherini M, Vincenzo T. Predictive factors for recurrence after thyroid lobectomy for unilateral nontoxic goiter in

- an endemic area: results of a multivariate analysis. *AA Endocr Surg* 2004; 136:1247-1251
85. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular thyroid growth. *Endocr Rev* 1989; 10:125-135
86. Menten BB, Yilmaz E, Ferahkose Z, Ucan B, Ayoglu F, Tatlıcioglu E. Thyroid function and recurrence rate following surgical treatment of nontoxic goitre: preliminary findings. *Gazi Medical Journal* 1997; 8:72-79
87. Muller P, Jakoby R, Heinert G. Surgery for recurrent goitre: its complications and their risk factors. *Eur J Surg* 2001; 167:8165-821