



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3.KBB Kliniği

Klinik Şefi: Prof. Dr. Adil ERYILMAZ

TİROİDEKTOMİ SONUÇLARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Seçil KAYALI DİNÇ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Aydın ACAR**

Ankara - 2010



T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3.KBB Kliniği

Klinik Şefi: Prof. Dr. Adil ERYILMAZ

TİROİDEKTOMİ SONUÇLARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Seçil KAYALI DİNÇ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Aydın ACAR**

Ankara - 2010

TEŞEKKÜR

Tüm deneyim ve bilgisini bize aktaran, bize eğitimimiz sırasında iyi bir hekim olmamız için yol gösteren klinik şefimiz Prof.Dr. Adil ERYILMAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen, bilgisi ile katkıda bulunan tez danışmanım Doç.Dr. Aydın ACAR'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bize verdiği destekten dolayı şef yardımcımız Doç.Dr. Engin DURSUN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini bize aktaran Op.Dr. Ayşe İRİZ'e, Op. Dr. Melek UYAR'a ve Op. Dr. Süleyman BOYNUEĞRİ'ye teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız sürede eğitimime katkıda bulunan Doç.Dr. Halit AKMANSU, Doç. Dr. Muharrem DAĞLI, Doç.Dr. Celil GÖÇER, Op. Dr. Serdar ÖZER, Op. Dr. Umut GENÇ, Op. Dr. Duygu DEMİRBAŞ ve Op.Dr. Evrim DURMAZ'a teşekkür ederim.

Beş yıl boyunca bana destek olan eş kıdemlim Dr. Bengi ARSLAN MUTLU ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her zaman beni destekleyen anneme, babama, ablama, abime ve eşlerine, yeğenim Elif Ekin KAYALI'ya teşekkür ederim.

Son olarak hayatı paylaştığım desteğini her zaman hissettiğim eşim Dr. Tolga DİNÇ'e teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Seçil KAYALI DİNÇ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
GRAFİKLER VE RESİMLER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. EMBRİYOLOJİ	5
2.3. FİZYOLOJİ	6
2.4. ANATOMİ	11
2.5. HİSTOLOJİ	15
2.6. TİROİD GLAND HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE TANISAL YÖNTEMLER.....	15
2.7. TİROİD HASTALIKLARI	29
2.8. TİROİD CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI.....	40
3. MATERYAL ve METOD	43
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ.....	62
7. ÖZET	63
8. SUMMARY	64
9. KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR VE SİMGELER

TSH	: Tiroid Stimüle Eden Hormon
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
T ₃	: Triiyodotironin
T ₄	: Tiroksin
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
MIT	: Monoiyodotironin
DIT	: Diiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBpA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
TH	: Tiroid Hormon
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
FTI	: Serbest Tiroksin İndeksi
F T ₄	: Serbest Tiroksin Tayini
I-131	: İyot 131
PBI	: Serum Proteinine Bağlı Radyoiyot
BEI	: Butanolde ekstre edilen İyot
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
MEN 2A	: Multipl Endokrin Neoplazi 2A
MEN 2B	: Multipl Endokrin Neoplazi 2B
RAİ	: Radyoaktif İyot
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
LAP	: Lenfadenopati
MAC	: Minimal Alveoler Anestezik Yoğunluğu

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Kadın erkek yaş ortalaması	43
Tablo 2: Kadın erkek oranlarının dekatlara göre dağılımı.....	44
Tablo 3: İİAB sonuçları	49
Tablo 4: Yapılan Operasyonlar.....	50
Tablo 5: Patoloji sonuçları.....	51
Tablo 6: Komplikasyon sayısı	52

GRAFİKLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 1: Cinsiyete göre yaş ortalaması	43
Grafik 2: Kadınların dekatlara göre dağılımı.....	44
Grafik 3: Erkeklerin dekatlara göre dağılımı.....	44
Grafik 4: İİAB sonuçlarının dağılımı	49
Grafik 5: Yapılan operasyonlar.....	50
Grafik 6: Patoloji sonuçları.....	51
Grafik 7: Komplikasyonlar	52
Resim 1. Tiroid glandının vasküler yapısı.....	13
Resim 2. Tiroid anatomisi posterolateral görünüm	14

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi hastalıkları günümüzde sık karşılaşılan endokrin hastalıklarındandır. Tiroidin nodüler hastalığı (nodüler guatr), günümüzde dünyada en sık rastlanan endokrin patolojidir ve prevalansı çalışmanın yapıldığı bölgedeki iyot alımına bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte insidansı artar. Yapılan ultrasonografi ve otopsi çalışmalarında tiroid bezlerinin %35-50'sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini göstermektedir. Klinik olarak palpe edilebilen tiroid nodüllerinin toplumlardaki sıklığı %4-7 arasında değişmektedir (1,2,3).

Tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'i maligndir. Tüm kanserler içerisinde tiroid kanserleri %1 oranında görülür (4). Tiroid kanseri görülme sıklığı çevresel faktörler ve coğrafi dağılım ile yakından ilgilidir. Tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğu foliküler hücrelerden kaynaklanan iyi diferansiye tümörlerdir (5). Bunlar histopatolojik olarak papiller, foliküler kanserlerdir. Medüller tiroid kanseri ise parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. En sık görülen tiroid karsinomu papiller tiroid karsinomudur ve %80 oranında görülür. 30-40 yaş arasında en sık görülmektedir (6,7). Kadın erkek oranının 2 /1 ve 3/1 arasında değişmektedir (8,9). Foliküler tiroid karsinomu tiroid kanserlerinin %10-25'ini oluşturur, medüller tiroid karsinomu ise %7 oranında görülür (10,11). Diferansiye tiroid kanserlerinin prognozunun iyi olmasına rağmen seyrek de olsa metastaz yapabilmeleri nedeniyle dikkate alınmaları gerekir.

Özellikle son yıllarda birçok araştırmacı, hastalara total tiroidektomi yapılmasından yanadır.

Bu çalışmada Ağustos 2005 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. KBB Kliniğinde tiroid patolojisi

nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 34 hastanın retrospektif olarak incelenerek pre-operatif bulgular, histopatolojik tanılar ve post-operatif dönemde karşılaşılan komplikasyonları değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Guatr hastalığı M.Ö 2700 yıllarında tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce bilinmekteydi. Tiroid bezi ilk kez İtalyanlar tarafından Rönesans döneminde tanımlanmıştır. Leonardo De Vinci çizimlerinde tiroid bezini, larinksin iki tarafından iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezini ilk olarak Thomas Wharton, "Adenographia" isimli eserinde tanımlamıştır. 1619 senesinde Hieronymus Fabricius guatrın tiroid bezinden kaynaklandığını belirtmiştir. 1776'da Albrecht von Haller tiroidi kanalsız bir bez olarak tanımlamış ve larinksin kayganlığını sağlamak, beyne sürekli akışı sağlamak için bir kan deposu olarak görev yapmak ya da kadınların boyunlarını güzelleştirmek için işlevleri olduğunu düşünmüştür. Guatrın en etkili tedavi şeklinin yanmış deniz yosunları olduğu kabul edilmiştir (8).

Tiroid bezinin salgı yaptığı ilk kez 1836 yılında King tarafından açıklanmıştır. Gosselin tarafından tiroid hücresi 1862'de tanımlanmıştır. 19.yy.'da tiroid bezinin vücudun olgunlaşması için gerekli bir endokrin organ olduğu kabul edilmiş ve insan vücudunun kadvralar üzerinde yapılan çalışmalarla endokrinolojik haritası çıkarılmıştır. 19.yy. sonlarında ise atrezik kalmış tiroid bezinin büyüme ve gelişme geriliğine sebep olduğu açıklanmıştır. 19.yy.'da özellikle iyotun tiroid metabolizmasındaki rolü tıbbi kaynaklarda kendine yer bulmuştur. 19.yy. ortalarında gelişme geriliği bulunan çocuklara iyotlu besinler vermeye başlanmıştır.

Tirotoksikozisin kesin özellikleri bir süre belirsiz kalmıştır. 1835 senesinde Graves tirotoksikozisi tanımlamıştır. Gravesin düşüncesine göre tiroidin büyümesi kalbin aşırı çalışmasından kaynaklanmaktaydı. Tiroidektomi yapılan hastalarda, toksik bulguların iyileşmesi; gözlerdeki şişliğin geçmesi Graves'in hipotezini çürütmüştür (12,13).

1912 senesinde Henry Plummer soliter sıcak nodülün hipertiroidiye sebep olduğunu açıklamıştır. Daha sonra bu hastalığa Plummer adı verilmiştir (14).

M.S. 952 senesinde Albucasis adındaki Faslı hekim ilk tiroidektomi gerçektirmıştır (12,13,15).

İlk cerrahi girişimlerden birini Roger Frugardi gerçektirmiştir. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen durumlarda, guatrın içine dik açıyla iki adet seton konmuş ve guatr bölünene kadar günde iki kez sıkıştırılmıştır. Açık yara kostik tozla tedavi edilmiş ve açık bırakılmıştır (8).

Tiroid cerrahisi 19.yüzyılın ortalarına kadar tehlikeli olmaya devam etmiştir, mortalite oranı %40'ın üzerinde seyretmiştir. İki önemli tiroid cerrahı Emil Theodor Kocher ve C.A Theodor Billroth binlerce tiroid ameliyatı yapmışlardır. Bu ameliyatlarda başarı oranı yükselmiştir. Hastaların daha uzun süre yaşamaları, daha önce fark edilmeyen bazı klinik sonuçları ortaya çıkarmıştır. Total tiroidektomi operasyonundan sonra hastalarda miksödem ve kretenizm bulguları görülmüştür; bulguların çocuklarda daha dikkat çekici olduğu görülmüştür. Kocher bu bulguları 'cachexia strumipriva' olarak adlandırmıştır ve bunu trakeaya yapılan operatif travmanın asfiksiye neden olmasına bağlamıştır. 1909 yılında Kocher tiroid bezinin fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi üzerine yaptığı çalışmalarından dolayı Nobel ödülünü kazanmıştır. Felix Semon, miksödemin tiroid fonksiyonunun kaybına bağlı olduğunu belirtmiştir (8).

Miksödem ilk kez 1891'de George Murray tarafından subkutan yoldan koyun tiroidi ekstresi enjeksiyonuyla etkili bir biçimde tedavi edilmiştir, daha sonra Edward Fox oral tedavinin aynı ölçüde etkili olduğunu göstermiştir (8).

1943 senesinde tiroid hormon sekresyonunu inhibe eden tiyoüre ve tiyouracil'in kullanılmaya başlanmasından sonra, Francis Moore, Oliver Cope ve Howard Means 35 tane başarılı tiroidektomi operasyonunu güvenle gerçektirmişlerdir (16,17).

2.2. EMBRİYOLOJİ

Tiroid, embriyolojik hayatın 16-17'nci gününde 2 mm'lik embriyoda foregut döşemesinde bir çıkıntı şeklinde kendini gösterir. Bu medial (primer) divertikül birinci çift faringeal poşların arasından çıkan endodermal bir ceptir. Tiroid üç primordial taslaktan gelişir; medial taslak faringeal döşemeden, çift olan lateral taslaklar dördüncü faringeal poşun kaudal kısmından gelişmektedir. İnsan embriyosunda ilk ortaya çıkan endokrin bezdir. Embriyo büyüdükçe tiroid cebi aşağı ve öne, hyoid kemik ve larinks kıkırdaklarına doğru tiroglossal kanal ile bağlı olarak iner. Normal olarak tiroglossal kanal 5. haftanın sonunda kapanır ve bez aşağıya doğru olan göçüne devam eder. Bazen bu kanal açık olarak kalır ve tiroglossal kistler oluşur. Endodermal cep, kaudal göç sırasında 4. faringeal poştan gelen ultimabrankial cisimciklerle birleşir. Medial tiroid kütleşi aşağıya ve yana doğru gelişerek iki lop halini alır. Tiroglossal kanalın atrofiye uğramasıyla serbest kalır ve gelişmekte olan kalbin aşağıya doğru çekmesiyle yaklaşık gestasyonun 7. haftasında boyundaki son yerini alır (18). Lateral taslakların 4. faringeal poşla bağlantıları kaybolur ve gelişmekte olan medial loplarla sarılır. 8-9 haftalık embriyoda tiroidin son şeklini aldığı görülür. İnsandaki bu lateral taslaklar muhtemelen kalsitonin sekresyonundan sorumlu tutulan parafoliküler veya C hücrelerinin kaynağıdır. Bazı olgularda tiroid bu göçünü normal sürdüremez ve dil kökü ile normal yerleşim yeri arasındaki bir lokalizasyonda kalabilir. Bu türlü anormal yerleşmiş bezler ektopik tiroid olarak adlandırılır.

Fetus üç aylık olduğunda tiroid bez hormon üretmeye başlar (19,20,21). Bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinde TSH (tiroid stimüle eden hormon) identifiye edilir. Beyin ve sinir sistemi gelişmesi için bu dönemden önce küçük, ancak son derece önemli katkı annenin tiroid bezinin tiroid bezinden sağlanacaktır. Bu nedenle hamile kalan kadınların hipotiroid düzeyde olmaması gerekir.

2.3. FIZYOLOJİ

Tiroid insan organizmasında metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan tiroksin (T_4) ve triiodotironin (T_3), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid bezinin fizyolojisini düzenleyen hormonlar hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden salgılanan TSH'dır. Tiroid sekresyonu başlıca TSH tarafından kontrol edilir (22). TSH ve TRH arasındaki ilişki negatif feed back mekanizması ile düzenlenmektedir.

Tiroid hormonlarının yapımı tamamen gastrointestinal yolla alınan eksojen iyotun varlığına bağlıdır. Diyetle alınan miktarı da su ve topraktaki iyot oranına bağlıdır. Normal tiroksin yapımı için haftada 1 mg, yılda 52 mg iyota gereksinim vardır (23). Ekzojen olarak alınan iyot miktarı tiroid hormonlarının yapımını negatif veya pozitif olarak etkilemektedir.

Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir (23,24).

Gastrointestinal yolla alınan iyot iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır. Kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir (23). İyodür pompası denen ve aktif olup enerji isteyen bir mekanizmayla da taşınır. En önemli taşıma yolu iyodür pompasıdır.

TSH, follikül hücresi zarında bulunan ATP'ase enzimini aktive eder, bu enzim ATP'den 3'-5' siklik-AMP ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır (23,25). Ouabain ATP'ase enzimini inhibe ederek tiroid içinde iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Anoksi, siyanür, florür ve dicumarolde iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar.

Tiroid hücrelerinin endoplazmik retikulum ve golgi apareylerinde 660.000 mol. ağırlığında olan tiroglobulin yapılıdır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin

aminoasiti içerir. Bu aminoasitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır.

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. I organifikasyonu ve tiroid hormon biyosentezinde zorunlu bir basamak olan I'un oksitlenmesi sadece tiroid dokusunda olur. Bu basamak hem içeren bir peroksidazı içerir ve foliküler hücrelerin luminal yüzeyinde meydana gelir. Tiroperoksidaz, oksitleyici ajan olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) gerektiren, mol ağırlığı 60000 olan tetramer bir proteindir. H_2O_2 sitokrom c redüktazı andıran, NADPH'ya bağımlı bir enzim tarafından oluşturulur (26,27). Bazı bileşikler I oksidasyonunu, dolayısıyla bunu izleyen mono iyodo treonin (MIT) ve di iyodo treoninin (DIT) yapısına dahil oluşunu engellerler. Klinik açıdan bunların en önemlileri, tiyoüre grubu ilaçlardır (tiyoüre, tiyourasil, propiltiourasil). Bu basamakta tiroid hormon biyosentezini kısıtlama yeteneklerinden ötürü bunlar antitiroid ilaçlar olarak bilinirler.

İkinci önemli aşama tiroglobulinin iyodinizasyonu yani organifikasyonudur. Oksitlenmiş iyot, tiroperoksidazı da içeren bir reaksiyon ile tiroglobulindeki tirozil kalıntıları ile reaksiyonlaşır. Aromatik halkanın önce 3'üncü, sonra 5'nci konumu sırası ile MIT ve DIT oluşturmak için iyotlanır. Organifikasyon olarak da adlandırılan bu reaksiyon luminal tiroglobulinde saniyeler içinde olur. Bir kez iyotlanma olduktan sonra, iyot tiroidi terk etmez. Serbest tirozin iyotlanabilir, ama iyotlanmış tirozini hiçbir tRNA tanımadığı için protein yapısına dahil olmaz (26,27).

Tiroid hormonları bağlı veya metabolize edilmiş olarak taşınırlar.

Vücuttaki T_4 ve T_3 'ün 1/2'si veya 2/3 kadarı ekstratiroidaldir ve çoğu bağlı formda taşınır.

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır:

1- Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60'ını bağlar.

2- Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30'unu bağlar.

3- Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10'unu bağlar.

100 ml plazmada yaklaşık 4-11 mikrogram T_4 , 0.1-0.2 mikrogram T_3 bulunur. T_4 'ün %0.5'i serbest halde bulunur; dolayısıyla plazmadaki serbest T_3 miktarı, serbest T_4 'ten çok fazladır.

TBG, kantitatif olarak daha önemli olan, 50000 MA glikoproteindir. T_4 ve T_3 'ü, TBPA'nın 100 misli afinite ile bağlar ve plazmanın $20\mu\text{g/dl}$ 'sini bağlayacak kapasitesi vardır. Normal koşullarda TBG plazmadaki T_4 ve T_3 'ün yaklaşık olarak tümünü kovalant olmayan bir şekilde bağlar; az miktardaki serbest fraksiyon biyolojik aktiviteden sorumludur (26,27).

T_3 'ün TBG'ye bağlanma gücü T_4 'ten daha zayıftır. Böylece T_3 dokulara T_4 'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T_3 , T_4 'e göre 3-4 kat daha aktiftir. T_3 'ün yarı ömrü 2-3 gün T_4 'ün yarı ömrü ise 6-11 gündür. İntrasellüler olarak sadece T_3 aktiftir. T_3 ve T_4 karaciğerlerde glukronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T_4 'ün hepatik turnoveri geriler (28).

T_4 için iki DIT molekülünün veya T_3 için bir MIT ile DIT'in eşleşmesi olayı tiroglobulinde meydana gelmekle beraber, bağlı bir DIT'e serbest MIT veya DIT'in ilavesi olasılığından tamamen vazgeçilmemiştir. Ayrı bir eşleştirici enzim bulunamamıştır. Bu olay da oksidatif bir olay olduğuna göre, aynı tiroperoksidazın iyodotirozinin serbest radikal formasyonunu stimule ederek, bu reaksiyonu katalize ettiği varsayılmaktadır. Bu sav, I oksidasyonunu kısıtlayan ilaçların aynı zamanda eşleşmeyi de kısıtladıklarını belirleyen gözlem tarafından desteklenmektedir. Yukarıda da anlatıldığı gibi, oluşan tiroid hormonları tiroglobulin yıkılana dek bu yapıyı tamamlayıcı parçalar olarak kalırlar (26,27).

Tiroglobulin hidrolizi TSH tarafından uyarılır, I tarafından engellenir; bu sonuncu etkiden nadiren hipertiroidi tedavisinde potasyum iyodin uygulanarak yararlanılır. Aşırı miktarda iyot alınması tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını

azaltır (=Wolf-Chaikoff etkisi). Total miktardaki büyük farka rağmen, T_3 'ün fraksiyonu T_4 'ünki kadardır, fakat T_4 'ün plazma yarılanma ömrü T_3 'ün 4-5 mislidir.

TBG karaciğerde oluşur ve sentezi östrojen tarafından arttırılır (Hamilelik, doğum kontrol hapları). Androjen, glukokortikoid tedavisi sonrası ve karaciğer hastalıklarında TBG üretimi azalır; yine kalıtsal artış ve azalmalar da meydana gelir. Sonuçta serbest fraksiyon değişmeksizin total T_4 ve T_3 değişiklikleri ile sonuçlanır. Fenitoin ve salisilat, TBG'ye bağlanmak için T_3 ve T_4 ile yarışır; bu serbest fraksiyonu etkilemeden total düzeyi azaltır. Bunlar diagnostik testleri yorumlarken hesaba katılmalıdır (26,27). Ötiroidide T_4 'ün tamamı tiroide üretilip salınırken dolaşımdaki T_3 'ün sadece %20'si tiroide üretilir, %80'i T_4 'ün extratiroidal deiodinizasyon ile (Karaciğerde, kaslarda, böbrekte ve ön hipofizde) oluşur. Dolaşımdaki T_4 'ün %80'i T_3 ve T_3 'e deiodinize edilir (26,27). Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr gibi tiroidin stimüle edildiği durumlarda, T_3 üretimi ve salınımı dramatik olarak artmaktadır. T_3 plazma proteinlerine daha zayıf bağlanır, 4-5 kat daha potenttir ve yarı ömrü daha kısadır.

Otoregülasyon: Adaptasyon mekanizması olarak düşük iyot alımında TSH'dan bağımsız olarak hormon etkinliğini arttırmak için T_3 sentezi, T_4 sentezinden fazladır. Aşırı iyot alımında iyot transportu, peroksit üretimi, TH sentez ve salınımı inhibe edilmektedir (26,27).

Edelman ve arkadaşları bir hücre tarafından kullanılan enerjinin çoğunun Na/K ATPaz pompasını işletmek için gerektiği savını ortaya koymuştur. Tiroid hormonları pompa ünitelerinin sayısını arttırarak bu pompa işlevini hızlandırır. Bütün hücreler bu pompaya sahip olduklarından ve aslında tüm hücreler tiroid hormonlarına yanıt verdiklerinden, artmış ATP kullanımı ve buna bağlı olarak oksidatif fosforilasyon yoluyla oksijen kullanımındaki artış, tiroid hormon etkisinin temel mekanizmasını teşkil edebilir. Çok miktarda tiroid hormonu salgılsa metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır. Proteinin katabolizma hızı arttığı gibi sentez hızı da artar. Genç şahıslarda büyüme çok hızlanır. Merkezi sinir sistemi (MSS)'nin gelişmesi için

tiroksin gereklidir. Tiroksin, vücudun insüline karşı hassasiyetini azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır (29).

T₃ ve T₄'ün intrasellüler bağlantı yeri DNA, muhtemelen de mitokondrial DNA'dır. Bu hormonların etkisi ile mitokondrilerin hem sayısı hem de kristalar artar. Bu yüzden de tiroid hormonlarının etkisi pekçok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır (30,31).

T₃/ T₄'ün diğer bir temel etkisi genel protein sentezini arttırmak ve pozitif azot dengesine neden olmaktır. Tiroid hormonları da steroidler gibi gen transkripsiyonunu azaltarak veya arttırarak proteinleri uyarabilir veya bastırabilir. T₃/ T₄'ün durumunda trans etkili faktör, her zaman nukleusta yerleşik gibi gözükten hormon-reseptör kompleksidir (26,27).

Tiroid Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi:

TSH, hipofiz ön lobunda bazofil hücrelerden salgılanan bir hormondur. 28.000 mol. aralığında bir glikoproteindir. TSH tiroid hücrelerinin bazal yüzeyindeki özgün TSH reseptörleriyle birleşir. Bu, membranda adenil siklazı aktive eder; o da hücrede siklik-AMP oluşumunu sağlar; siklik-AMP, siklik-AMP'ye bağımlı protein kinazları aktive ederek proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Böylece tiroid hücrelerinin tüm enzim sistemlerini uyarır ve ikincil messenger olarak görev yapar (22,24,32).

TSH salgısı hipotalamustan salgılanan TRH ile sağlanır. TRH proflutamyl-histidyl-proline amide yapısında olan bir tripeptittir. Hipotalamik-hipofizer portal ven sistemi içinde hipofiz ön lobuna ulaşır. TRF hipofiz ön lobu hücrelerini doğrudan uyararak tiroid stimulan hormon yapımını artırır. Hipotalamustan hipofize gelen portal sistem tam olarak bloke edildiği zaman; hipofizin TSH salgısı çok azalır fakat sıfıra düşmez (23).

Hipotalamus, hipofiz ön lobunun tiroid stimulan hormon sekresyonunu inhibe edebilir. Bu etki aynı zamanda büyüme hormonu sekresyonunu da inhibe eden

somatostatin salgısıyla gerçekleşir. Fakat somatostatinin tüm tiroid kontrol sistemindeki rolü bilinmemektedir.

Vücut sıvılarında tiroid hormonunun artması, hipofiz ön lobundan TSH salgılanmasını azaltır. Tiroid hormonu sekresyonu normalin 1.75 katı olduğu zaman TSH salgılanması genellikle sıfıra iner.

2.4. ANATOMİ

Tiroid insandaki en büyük endokrin bezdir. Boyunda trakeanın önünde yerleşmiş kelebek şeklinde bir organdır. Tiroid kartilajının alt yarısı, krikoid kartilaj ve üst 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanır. Ayrıca tiroid loblarından birinin kaidesi diğerinden daha aşağıda olabilir (19).

Yenidoğan bebeklerde tiroid 1,5 gr ağırlığında olup, erişkinde 20-30 gr'dır. Tiroid bezi açık kahverengi renkte, sert yapıdadır. Tiroid sağ ve sol birer lobdan oluşur ve bu iki lob, trakea ve krikoid kartilajın önünde bulunan 0,5 cm uzunluğunda olabilen isthmus ile birbirine bağlanır. Lobların çapı 2-2,5 cm'dir. En büyüğü 5 cm çapında olabilir. Lobların yüksekliği 5-6 cm'dir. Bazı vakalarda bezden yukarı doğru uzanan piramidal lob görülür. %60-70 sıklıkla görülür. Tiroglossal kanal distalinden gelişir ve sağ taraf yerleşimi biraz daha fazladır. 4cm boyunda, 2 cm genişliğinde, 20-40 mm kalınlığındadır (33,34,35).

Tiroid Berry Ligamenti (Ligamentum suspansorium posterior) adı verilen fibröz bantlarla trakeaya bağlıdır. Bu nedenle yutkunurken tiroid kartilajı ile birlikte hareket eder.

Her iki tiroid lobunun süperior ve inferior olmak üzere 2 polü bulunur. Süperior poler tiroid kartilajının üst yarısına kadar uzanabilir.

Tiroidin iki kapsülü vardır. Birincisi pretrakeal ve derin servikal fasyanın oluşturduğu tiroid cerrahi (yalancı) kapsülü; diğeri tiroid ile direkt temas eden gerçek kapsülüdür (36).

Tiroidin önündeki kaslar çift olup çıktıkları ve yapıştıkları yere göre isimlendirilirler. Yüzeysel olan sternohyoid kası manubrium sterni ve klavikuladan başlayıp hyoid kemiğinin korpusu arasında uzanır. Daha derinde sternotiroid kası tiroid kartilajı ile manubrium sterni arasında uzanır. Omohyoid kası ise en yüzeysel kas olup hyoid kemiği ile skapula'nın üst kenarı arasında uzanır.

Bu kasların görevi hyoid kemiğini indirmek ve yutma sırasında hyoid kemiğini stabilize ederek larinksin stabilizasyonuna yardımcı olmaktır.

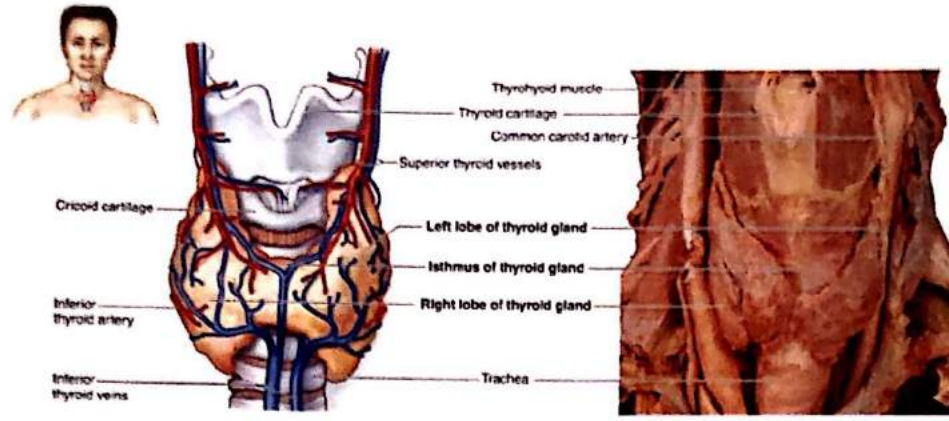
Kanser nedeniyle radikal boyun diseksiyonu yapılırken bu kaslar denerve edilebilir, kesilebilir ve çıkarılabilir. Bunun sonucu yutma, solunum veya ses çıkarmada önemli bir değişiklik görülmez.

2.4.1. Vasküler yapı

A. subklavia'dan kaynaklanan turunkus tiroservikalisin en kalın dalı olan a. tiroidea inferior ve a. karotis eksternanın ilk dalı olan a. tiroidea superior dan arteriyel akım sağlar. A. tiroidea inferior karotis kılıfının posteriorunda boyunda yukarıya doğru ilerleyerek tiroid loblarının orta kesiminden beze girer. A. tiroidea superior tiroid loblarının apeksinde anterior ve posterior dallara ayrılır. Ayrıca a. tiroidea superiorun arka dalı a. tiroidea inferior ile anastomoz yapar. İnfierior tiroid arter rekürren laringeal sinirler yakın ilişki içindedir ve arterin dallarının bağlanabilmesi için rekürren laringeal sinirin görülmesi gerekir (8).

Yaklaşık olarak %5-20 arasında genellikle turunkus brakiosefalikusdan kaynaklanabilen a. tiroidea ima; arkus aorta, a. karotis kominis dekstra, a. subklavia, a. torasika internadan da kaynaklanabilir (36).

Tiroid glandının venöz drenajını ise; v. tiroidea inferior, v. tiroidea media ve v. tiroidea superior sağlar. Tüm venler tiroid bezinin önünde venöz bir pleksus oluştururlar. V. tiroidea inferior, v. brakiosefalikusa, v. tiroidea superior ve v. tiroidea media v. jugularis interna'ya drene olur (resim 1) (36).



www.academic.kellogg.edu'dan alınmıştır. Kaynak: The Mc Graw-Hill

Resim 1. Tiroid glandının vasküler yapısı

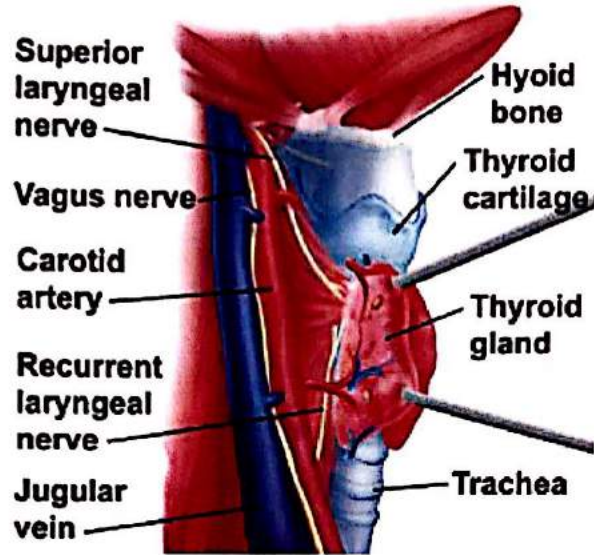
2.4.2. Sinirler ve lenfatik drenaj

Tiroid glandı otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle innerve olur. Sempatik sinir lifleri servikal sempatik ganglionlardan çıkarak kan damarlarının etrafında pleksus halinde tiroid glandına girer (8).

Parasempatik sinir lifleri n. vagusun yan dalları olan n. laringeus süperior ve n. laringeus inferioru ayrılan sinir dallarıyla gelir. N. laringeus süperior orta konstriktör kas üzerinde seyredip internal ve eksternal dallara ayrılır. İnternal dal tirohyoid membranı delerek geçer ve supraglottik bölgenin sensöryal innervasyonunu sağlar. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyrederek ve krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas vokal kord gerilimi düzenler ve sesin seviyesini ayarlar (8).

Sağda n. vagus subclavian arterin birinci bölümü üzerinden geçerken n. laryngeus inferioru verir. Bu sinirin ansı subklavian damarın arkusu arkasından geçerek boyunda trakea ve özofagus arasından yukarıya çıkar. Krikotiroid membranı delerek larinkse girer. N. Laringeus inferior tiroid bezi ve inferior tiroid arterinin çıkan dalı ile çok yakın komşuluk içinde bulunduğundan kolaylıkla yaralanabilir. Solda n. vagus aorta arkusunu çaprazlayıp ligamentum arteriosumun hemen

lateralinde sol laringeal inferior siniri verir. Bu sinir yukarı doğru çıkarken boyunda büyük trakeobronşial lenf düğümleriyle yakın seyrederek. Bu düğümlerin metastatik karsinomlarında sinirin tutulumuna bağlı olarak ses kısıklığı meydana gelir. Sinir yukarıya çıkarken trakeayaya yakın seyrederek (resim 2).



www.yoursurgery.com'dan alınmıştır. Kaynak: T. Graves

Resim 2. Tiroid anatomisi posterolateral görünüm

N. laringeus inferior'lar krikotiroid kas hariç bütün larinks kaslarına motor dallar verir.

Reed n. laringeus inferior'un a. thyroidea inferior ile 28 değişik tipte ilişkisi olduğunu göstermiştir (37).

N. laringeus inferior nadiren (%0.6) ne aşağıya iner ne de geriye döner. Boyunda direk n. vagustan çıkar, krikotiroid membranı deler. Bu anomali sağda görülür. Bu anomaliye nonrekürren sinir denir (24,37,38).

Tiroid glandında kapsül altı pleksus sayesinde, lenfatik sıvı parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler alan ve rekürren sinir komşuluğunda bulunan lenf bezlerine drene olur. Trakea önünde palpe edilebilen lenf düğümlerine Delphian nodülü denir (39). Genel anlamda malign hastalıklarda palpe edilebilir. Delphian lenf

nodu tutulumu papiller tiroid karsinomlarında level 6 metastazının en önemli belirleyicisi olduğu belirtilmiştir (40).

2.5. HİSTOLOJİ

Tiroid 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Folikül sferik şekillidir ve ortalama 30 mikron çapındadır. Folikül kübik epitel ile çevrilidir, merkezinde epitel hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitel hücreleri TSH etkisi altında kolloid salgırlar (34,35). Tiroidin ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir; kalsitonin içerirler ve salgırlar. Ayrı ayrı hücreler şeklinde veya intrafoliküler stromada küçük gruplar halinde bulunurlar. Tiroid üst pollerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler. Ultimorbrankial gövdeden orjin alır ve Pearse tarafından tarif edilen APUD serisinin bir parçasıdır (34,35).

2.6. TİROİD GLAND HASTALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE TANISAL YÖNTEMLER

2.6.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid bezinin fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan birçok laboratuar testi mevcuttur. Bunların hepsinin ayrı endikasyonları vardır ve hiçbiri tek başına tanıya götürücü sonuç vermez.

2.6.1.1. Tiroid Hormon Konsantrasyonları

a) Serum Tiroksin konsantrasyonu: Tiroksin üç şekilde tayin edilmektedir:

1-Kolon yöntemi,

2-Murphy-Patte kompetitif bağlanma yöntemi. Bu her iki metotla tiroksin iyodu olarak ifade edilen değerler normal şahıslarda 3.3-6.3 mikrogram/100 ml'dir (29,37).

3-Radioimmunoassay Tekniği: Normal değeri 5-12 mikrogram/100 ml'dir.

b)Serum Triiodotironin konsantrasyonu: Radioimmunossay metodu ile ölçülmektedir. Total T₃ miktarı hipertiroidi, T₃ tiroksikozisi ve bazı hiperaktif adenomların fonksiyonel durumlarının araştırılmasında da yararlıdır.

c)T₃ Uptake Testi: Testin esası radyoaktif maddelerle (I-125) işaretlenmiş T₃ verilerek TBG ile resin veya eritrositlere bağlanma oranlarının tespitine dayanır. Normalde T₃'ün %20'si eritrositleri bağlıdır. Örneğin hipertiroidizmde olduğu gibi TBG molekülünün tiroksin bağlayacak uçları tiroksin ile satüre olursa, radyoaktif madde işaretli T₃ verildiğinde %20'nin üzerinde miktarlarda eritrositler tarafından tutulur. Resin için normal T₃ tutma oranı %25-35 arasındadır (26,37).

d)Serbest Tiroksin İndeksi (FTI): Tiroksin kanda proteine bağlı olmayan serbest ve proteine bağlı olan olmak üzere iki şekilde bulunur. Tiroid bezinden tiroksin salgılanması kanda serbest halde bulunan tiroksin seviyesini sabit tutacak şekilde olur.

e)Serbest Tiroksin Tayini (F T₄): Serum proteinlerine bağlı olmayan serbest ya da diffüze olabilen tiroksin miktarının tayinidir. Serbest tiroksin ile bağlı tiroksin bir denge halindedir. Fizyolojik etkiyi gösteren serbest tiroksin değerinin %0.04'üdür.

2.6.1.2. Kantitatif İn Vivo Testler

a) Tiroid Uptake'i: İyot 131 (I-131) oral veya İ.V. yolda verildikten sonra, bu iyotun tiroid bezi tarafından yüzde ne kadarının tutulduğunun ölçülmesi esasına dayanır. Normal radyoiyot uptake'i 2 saatte %4-12, 6 saatte %6-15 ve 24 saatte %35'dir (29,41).

Uptake'in %8'in altında olması hipotiroidizmi, %35'in üzerinde olması hipertiroidizmi gösterir. Testten önce iyotlu madde alınması glandın I-131 uptake oranını düşürür. Örneğin kolesistografilerden aylar sonra bile test sonucunu yanlış çıkarabilecek kadar iyot kanda kalabilir. Renal veya kardiak yetmezliklerde iyot atılımı azalabilir. Bu durumda I-131 uptake'i yine düşük çıkar.

Tiroid hormonu verilen hastalarda TSH salgılanması az olacak, uptake yine düşük çıkacaktır. Fakat tirotoksikozda suprese edilmez. İyot yetersizliği bulunan kişilerde de test sonucu yanlış olarak yüksek çıkacaktır. Bu nedenlerle tiroid glandının radyoaktif iyodu yakalama testleri genellikle tek başına anlam ifade etmeyen testlerdir (42).

b) İyot Klirensi: Bezin iyot biriktirme fonksiyonunu gösteren güvenilir bir testtir.

I-131'in İ.V. enjeksiyonundan sonra 20-30 dk. kadar takibe ve plazma örneklerine ihtiyaç gösterir. Klirens yöntemi birçok araştırmalarda kullanılmış ancak rutin uygulama olanağı bulmamıştır.

c) İdrarda Radyoiyot Ekskresyonu: 24 saatlik uptake ile idrarda ekskrete edilen iyot arasında ters orantı mevcuttur. I-131 verildikten 24 saat sonra tiroid bezi tarafından tutulan ve idrar ile itrah edilen radyoaktivite miktarları toplam %90'ın üzerindedir. Normal şahıslarda 24 saatlik idrar ile itrah edilen radyoaktivite, verilen dozun %65-85'i arasındadır. Bu test nadiren de olsa iyot kinetiğini incelenmesinde, ektopik tiroid dokusu yada metastatik tiroid tümörlerinin araştırılmasında kullanılmaktadır (29,41).

d) Serum Proteinine Bağlı Radyoiyot (PBI): Tiroksin yıllarca plazmanın proteinine bağlı iyodu tayin edilerek ölçülmüştür. Aslında PBI tayini ile tiroksinin yanı sıra organik ve inorganik iyodürler, MIT ve DIT'lerin ölçülmesi, bu testin sakıncalarını oluşturmaktadır. PBI'nın normal değeri 4-8 mikrogram/100ml'dir. 8 mikrogram %100ml üstü değeri tirotoksikozu, 4 mikrogram/100ml altı değer hipotiroidizmi gösterir. Ancak PBI değerlerini değerlendirmede tiroid dışı nedenleri

de düşünmek gereklidir. Tiroksin tedavisi, radyografi için kontrast madde kullanımı, östrojen kullanımı, karaciğer sirozu, iyotlu ekspektoranlar, deriden uygulanan iyotlu ilaçlar PBI değerini arttırlar. Salisilatlar, tiourasiller, perklorat, civa, altın, yerine koyma şeklinde T₃ tedavisi, androjen hormon kullanımı, nefrotik sendrom PBI değerini düşürürler (32,43).

e) Butanolde Ekstre Edilen İyot (BEI): Bu metodun esası butanolden geçirilmiş bir serum ekstraktındaki iyodu tayin etmektir. Bu test ile bulaşmış serumda, bu bulaşık iyotların ölçülmesi önlenmiş olur. Ancak bu test çok ağır inorganik iyodu ölçümde göstermektedir. BEI normal değerleri 3,3-6,3 mikrogra/100ml'dir. PBI ile BEI arasında 0,6 mikrogramdan az bir fark vardır (26,44).

f) Perklorat Kovma Testi: Bu test, tiroid bezi tarafından tutulan iyodürün, oksidasyon ile elementel iyoda dönüşüp, tiroglobulin molekülüne peptid bağı ile bağlı olan tirozine bağlanmasında kusur bulunan guatrli hastaları ayırmada kullanılır.

I-131 verildikten sonra 1 saatlik radyoaktif iyot uptake'i ölçülür. Bu 100 olarak kabul edilir. Sonra erişkinlere 1 gr, çocuklara 0,6 gr potasyum perklorat verilir. 1 saat sonra tekrarlanan radyoaktif iyot uptake değerinde normalden en fazla %10 azalma görülür. Bunun fazla olması anormal cevap olarak kabul edilir. Bu test 2 saatlik uptake oranı %5'den az ise uygulanmamalıdır (26,29,43).

2.6.1.3. Tioregölasyon Mekanizması Testleri

a) TRH Stimölasyon Testi: Hipotalamustan salgılanan ve hipofizden TSH salınımına neden olan tirotropin, vücuda injekte edildiğinde TSH seviyesi yükselir. İnjesiyondan önce serum TSH seviyesi tayin edilir. 400 mikrogram TRH'nın bolus halinde injeksiyonundan hemen sonra (0. dakika) ve 15, 30, 60, 90 ile 120. dakikalarda serumda TSH seviyesi tayin edilerek değerlendirilir.

TSH konsantrasyonu injeksiyondan hemen sonra hızla yükselir. 15 ve 35. dakikalarda en yüksek seviyesine ulaşır, sonra 2-3 saatte yavaşça düşerek normale iner. İnjesiyondan 20 dk sonra TSH seviyesi 15 mikroünite/ml'ye yükselir (43).

TRH testi sekonder hipotiroidizmde lezyonun hipotalamustan mı yoksa hipofizden mi kaynaklandığını ayırmaya yarar.

Tirotoksikozda TRH testine cevap alınmaz, nedeni kanda fazla miktarda bulunan tiroid hormonlarının hipofizden TSH salgınmasını baskı altında tutmasındandır.

b) TSH Stimülasyon Testi (Querido'nun Stimülasyon Testi): Primer ve sekonder hipotiroidizmin ayırıcı tanısının yapılmasında yararlı bir testtir. Üç gün süreyle günde 10 ünite sığır TSH'sı I.M. olarak uygulanır. TSH injeksiyonundan önce ve sonra radyoyot uptake testi ve serum tiroid hormon konsantrasyonları ölçülür.

Normalde testten sonraki radyoyot uptake'i testten önceki uptake'den %20 fazla olur. Tiroid hormon seviyeleri yükselir. TSH injeksiyonundan sonra radyoyot uptake'inde ve serum hormon seviyelerinde artma olmazsa hastalığın tiroid bezinde olduğu, yani primer hipotiroidizm düşünülür, artma olursa hastalığın hipofiz ya da hipotalamusta olduğu, yani sekonder hipotiroidizm düşünülür (29,43).

c) T₃ Supresyon Testi (Werner Testi) :Tirotoksikoz tanısı şüpheli olan hastalarda, tiroidin hipofiz kontrolünde olmaksızın çalıştığını göstermek ve tirotoksikoz tanısını kanıtlamak için T₃ supresyon testi uygulanır.

Hastaya 24 saatlik radyoyot uptake testi yapılır. Sonra erişkinlere 100 mikrogram/gün, kalp hastalarına 40mikrogram/gün 10-14 gün süreyle T₃ verilir. 9. gün radyoyot uptake testi tekrarlanır. T₃ ile supresyon altındaki tiroid bezi, radyoyot uptake'i normal kişilerde, T₃ supresyonundan önceki radyoyot uptake'inden (bu değer 100 olarak kabul edilir) %50 oranında ya da daha az düşüktür. Oranın %50'den fazla olması durumunda hipotiroidizmi düşünmek gereklidir (26,43).

2.6.1.4. Metabolik İndeksler

a) Bazal Metabolizma: Tiroid fonksiyon testlerinin en eskilerindedir. Vücudun ısı oluşturmaya ile ilgili oksijen kullanımını ölçer. Bu test iyi bir gece uykusundan sonra, sabah istirahat halinde yapılır. Kullanılan oksijen miktarı, hastanın boy ve vücut ağırlığından ölçülen vücut yüzeyine göre değerlendirilir. Hastanın test sonuçları aynı yaş, cins ve vücut yüzeyindeki normal şahısların standart değerleri ile karşılaştırılır. Hastadan elde edilen değer, standart değer 100 kabul edilerek bunun yüzdesi olarak ifade edilir. Normalden -20 ile +10 arasındaki sapmalar normal kabul edilir.

b) Aşıl Refleksi Gevşeme Zamanı: Dizleri üzerine dikey duran hastanın aşıl tendonuna refleksi çekici ile vurulur. M. gastrocnemius'un kasılması ile ayağın hareketi fotosel aracılığı ile elektrokardiyografi aletine kaydedilir. En sık kullanılan şekli yarı gevşeme zamanıdır. Uyarının başlangıcından yarı gevşemeye kadar olan süre saptanır. Normalde 260-380 milisaniye olan bu süre hipertiroidizmde kısalmış, hipotiroidizmde uzamıştır. Miksödemde aşıl refleksi süresinin uzaması hormon tedavisi ile geri döner. Bu suretle hastanın tedaviden yararlanma derecesi bu test ile de değerlendirilir (26,29).

c) Serum Kolesterol Düzeyinin Tayini: Tiroid hormonlarının artması, kolesterol yapımını biraz artırır ancak serum kolesterol seviyesini birçok faktör etkilendiğinden bu testin güvenilirliği düşüktür.

2.6.2. Tiroid Glandın radyolojik Tanı Yöntemleri

Radyolojik tanı yöntemlerinden istenen, tiroid bezinin büyüklüğü, lokalizasyonu, çevre dokular ile ilişkisi, parankim yapısı, biyolojik aktivitesi ve fonksiyonları hakkında bilgi vermesidir. Bu bilgiler hastaya uygulanacak tedavi şeklini ve süresini tespit etmede etkilidir. Tek bir tanı yönteminin tüm bu istenen verileri vermesi mümkün olmadığından çoğunlukla hastanın klinik semptomlarına göre tanı yöntemlerinin iki veya üçü birlikte kullanılır (45).

Tanı yönteminde aranan diğer özellikler noninvaziv olması, kolay uygulanabilmesi, ucuz olması ve hasta için minimal risk taşımasıdır.

Yapılabilecek görüntüleme yöntemleri:

- a) Konvansiyonel görüntüleme
- b) Ultrasonografi
- c) Bilgisayarlı tomografi
- d) Manyetik rezonans görüntüleme
- e) Sintigrafi

2.6.2.1. Konvansiyonel Görüntüleme

Kolay uygulanan, ancak tiroid yapısı ile büyüklüğü hakkında ayrıntılı bilgi vermeyen bir yöntemdir. Ancak bulgular nonspesifiktir. Boyun veya akciğer grafisinde ancak glandın büyüklüğü arttığında, trakea ve özofagusda daralma veya itilme görülebilir. Ayrıca tiroid dokusu içinde kalsifikasyon varlığı da tespit edilebilir.

2.6.2.2. Tiroid Ultrasonografisi

Transducer ile ses dalgaları hastaya uygulandığında, ses dalgaları değişik yoğunluktaki dokulardan farklı sürelerde yansiyacaktır. Bu farklı ses yansımaları tekrar elektrik enerjisine dönüştürülüp, osiliskopa yansıtılabilir veya polaroid filmlere kalıcı kayıt yapılabilir (29,46).

Tiroidin uygun yapısı ve yüzeyel yerleşiminden dolayı 1955 yılından beri bu organın incelenmelerinde ultrasonografi kullanılmaktadır.

Tiroid nodüllerinde ultrasonografi şu amaçlarla kullanılabilir (29,47).

1-İnisyal teşhislerde;

- a) Nodülün solid, kompleks veya kistik olduğunun ayırt edilmesinde,

- b) Klinikte soliter nodül bulunanlarda, nonpalpabl nodül araştırılmasında,
- c) Neoplazm riski yüksek olanlarda, nonpalpabl nodül araştırılmasında,
- d) Bölgesinde yapı bozukluğunun incelenmesinde,
- e) Adenopatilerin tespitinde.

2-İğne biyopsisine yardımcı olarak;

- a) Solid komponentin lokalizasyonunda,
- b) Sıvı dolu alanların lokalizasyonunda.

3-Supresyon tedavisine karar vermede ve takibinde;

- a) Büyüklük değişimlerinde objektif gözlem için,
- b) Büyüme nedeninin tespitinde

Normal tiroid glandı "B-Mode" ultrasonografisi ile çevre dokulardan farklı, belirgin görüntü verir. Trakeanın ön yüzü görülürse de ekolar lümeni hava dolu trakeadan geçemediğinden, bütün lümeni veya trakeanın kesitini görebilmek imkansızdır. İnternal juguler ven ve karotis kesit olarak incelendiğinde, sonolusent boşluklar şeklinde görülebilirler. Servikal vertebralar ve kemik dokusu ultrasonografik dalgaları geçirmediğinden U şeklinde eko vermeyen alanlar olarak görülürler. Sternokleidomastoid adaleler düşük eko gösterirler. Özofagus real-time incelemelerde su içilerek görülebilir."B-Mode" ultrasonografide kistik lezyonlar sonolusent olarak görülürler. Kist duvarında akustik impedans çevre dokulardan ve kist sıvısından farklı olduğundan belirgin olarak izlenebilir. Ultrasonografide sonolusent bir kitle görülürse basit kist, eskimiş kan veya kistik olabilir. Preoperatif olarak tanı amacıyla ultrasonografide kistik olduğu tespit edilmiş lezyonlarda aspirasyon ve sitolojik inceleme yapılabilir (48,49).

Solit tiroid lezyonları "Gray scale" ultrasonografide genellikle belirgin eko verir. Ancak ses dalgalarının arka duvara ulaşana kadar zayıflamasından dolayı belirgin olarak izlenemezler. Özellikle adenomlar ultrasonografide halo oluşumu gösterirler.

Kistik tiroid lezyonları ultrasonografik olarak kısmen kistik ve kısmen solit görünüm verirler. Misk yapının nedeni, genellikle solit yapının daha sonra kistik jenerasyona uğraması ve intranodüler kanamadır.

Nontoksik diffüz guatr, tiroditler ve toksik diffüz guatrda ultrasonografide genellikle glandın normalden büyük olduğu görülür. Toksik guatlarda diğerlerine göre daha muntazam elde edilir. Bazen tiroditlerde ödem ve lenfoid infiltrasyona bağlı olarak ultrasonografide eko dağılımı parçalı olarak görülür. Ancak aynı durum özellikle eskimiş guatlarda dejenerasyon odaklarına bağlı olarak izlenebilir.

Boyunda bulunan dermoid kist, tiroglossal kist gibi nedenlerle meydana gelen kitlelerde ultrasonografi ile tetkik edilebilir. Her iki tip tiroid glandına yandaş kitleler özellikle eko verirler.

Tiroid hastalarının takibinde ultrasonografinin esas olarak tanısal değeri vardır. Sadece malignite olasılığı düşük olan, çapı 4 cm.'den küçük, kist sıvısında malign hücre bulunmayan ve berrak renkte olan, aspirasyondan sonra nüks etmeyen kistik lezyonlarda eğer hastanın ameliyata engel olarak yandaş rahatsızlıkları varsa tedavi amacıyla aspirasyon uygulanabilir.

2.6.2.3. Bilgisayarlı Tomografi

Tiroid patolojilerinin tanısında ve evrelendirilmesinde BT önemli rol oynar. Tiroid kanseri şüphesi olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır. Tiroid dokusunun çevre organ ve yapılara olan invazyonu hakkında ayrıntılı bilgi verir. Ayrıca tiroid bezinin büyüklüğü kolaylıkla ölçülebilir (50).

Malign ve benign tiroid lezyonlarının ayırımında tiroiddeki kitlenin iç yapı özellikleri, etraf dokulara invazyonu, lenf ganglionlarının büyüklüğü önemlidir. Kesin ayırıcı tanı yapılamaz, ancak önemli ipuçları verir. Retrosternal veya

retrotrakeal tiroid bezinin ameliyat öncesi saptanarak, ameliyat programının uygun bir şekilde planlanması, ayrıca tomografi kesitleri içinde kalan diğer vücut bölümlerindeki (beyin, akciğer, karaciğer) metastatik odakları görmek mümkündür (50,51,52).

Ameliyat endikasyonu için önemli olan, boyun damarlarına invazyon ve etraf doku ile organlarına infiltrasyonu konusunda BT bize değerli bilgiler verir.

2.6.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

BT gibi tiroid kanserinden şüphe edilen seçilmiş hastalarda uygulanmaktadır. Tiroid içi ve dışı tümoral gelişimi, retrotrakeal ve substernal alanları ve bu bölgelerdeki vasküler yapıları, kontrast maddeye gereksinim duymadan incelemede ve metastatik odakları saptamada faydalıdır. Multiplanar tetkik özelliği, kontrast maddeye her zaman gereksinim duymayı ve hastayı X ışınına maruz tutmayı yöntemin BT' ye olan üstünlükleri arasındadır (53).

2.6.2.5. Tiroid Sintigrafisi:

Tiroid sintigrafisi, tiroid bezinin anatomik yapısı hakkında bilgi verdiği gibi bezin fonksiyonu hakkında da olsa bilgi vermesi nedeniyle tiroid patolojilerinin araştırılmasında en sık kullanılan yöntemdir. Tiroid nodüllerinin sintigrafide saptanabilmesi için 1 cm.'den büyük olmaları ve normal fonksiyonel tiroid dokusundan farklı aktivitede olmaları gereklidir (37).

Tiroid sintigrafisi bize tiroid glandı hakkında şu bilgileri sağlayabilir:

- 1- Tiroid nodüllerinin anatomik ve fizyolojik olarak değerlendirilmesi,
- 2- Kronik tiroiditlerin değerlendirilmesi,
- 3- Tiroid kanserlerinde fonksiyonel metastatik lezyonların değerlendirilmesi,

- 4- Boyunda, mediastinumda ve bazen overlerde bulunan kitlelerin değerlendirilmesi,
- 5- Operasyondan veya radyoaktif iyot ile ablasyondan sonra, geride kalan tiroid dokusunun miktarını tespit etmeyi,
- 6- Otonomik tiroid nodüllerinde nodülün otonom olduğunu kanıtlamak için supresyon yapılır.

Sintigrafi ile ortaya çıkarılan nodüller aktivitelerine göre 4'e ayrılır:

- 1- Hiperaktif nodüller: Burada nodül radyoaktif maddeyi çevre tiroid dokusuna göre fazla tutar.
- 2- Normoaktif nodüller: Sintigrafide çevre tiroid dokusuna benzer aktivite gösteren nodüllerdir.
- 3- Hipoaktif nodüller: Tiroidin diğer kısımlarına göre daha az aktivite tutan nodüllerdir.
- 4- Non-fonksiyone nodüller: Hiç aktivite tutmayan nodüllerdir.

2.6.3. İğne Biyopsisi

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılmaya başlanan iğne biyopsisi tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir. Grieg ve Gray 1904 yılında lenf nodülünden aspirasyon yapılarak tripanosoma izole etmişlerdir. 1921 yılında Guthrie, malign lenfomalarda iğne biyopsisini bildirmiştir. 1930 Martin ve Ellis ilk olarak vücudun çeşitli yerlerine uyguladıkları 65 iğne aspirasyon biyopsisi serisini bildirmişlerdir. 3 yıl sonra Stewart 2500 tümörden yaptığı iğne aspirasyon biyopsisi serisini yayınlamıştır (24).

Tiroid glandına iğne aspirasyon biyopsisi 1950'lerden beri geniş olarak uygulanmaktadır. Yapılan ilk biopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Daha sonra

geliştirilen iğne aspirasyon biopsisi tekniği ile cerrahi ekzizyon gerektirmeden histolojik inceleme mümkün olmuştur.

Tiroid aspirasyon biopsisinde üç yöntem tanımlanmıştır:

2.6.3.1. Kalın İğne Biopsisi

12-15 no Tru-cut iğneler kullanılır. İğnenin dış çapı 1.8-2.6 mm arasında değişir. Lokal anestezi gerektirir. 1.5 cm ya da daha büyük nodüllere uygulanır. Genellikle ciltte delici insizyon gereklidir. Kitlenin tam üzerine ve en az iki üç kez uygulanması gerekir. Bu yöntemle tiroidin incelenmesi yapılabilir.

Neoplazmın dağılması, derine yerleşmiş nodüllerde yeterli materyal alınamamasına bağlı yanlış negatif değerlendirme, ağrının fazla oluşu, kanama görülebilmesi, laringeal sinir hasarı riskinin olması nedeniyle bu yöntem pek kullanılmamaktadır (54).

2.6.3.2. Aspirasyon Biopsisi:

İki tür iğne bu yöntemde kullanılır:

Wim-Silverman iğneleri kullanılan yöntem: 16-19 nolu dış çapı 1.1-1.7 mm olan iğnelerdir. Burada lokal anestezi gerekli değildir. 1-1.5 cm çapındaki nodüllere uygulanabilir. Küçük doku parçaları ihtiva eder. Bununla da tiroidin histolojik incelemesi yapılır. Tümörün dağılması, lokal hemoraji, laringeal sinir hasarı, ağrının fazla olması risklerini taşır (54,55).

İnce İğne Aspirasyon Biopsisi (İİAB): Bu metoda 20-27 no, dış çapı 0.4-0.9 mm. olan ince iğneler kullanılır. Bu metod tiroidin histolojik incelemesi yapılmasına olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0.5-1 cm. çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir (24). Uygulamada genellikle 20-22 no ve dış çapı 0.6-0.7 mm. olan

iğneler kullanılmaktadır. Vasküler ya da sklerotik olan nodüllerde 25 no'dan büyük iğneler daha etkilidir.

Lokal anesteziye gerek duyulmaması sonucunda biopsi alma süresi kısalmış ve cilde uygulanan ilaç reaksiyonlarından kaçınılmış olur. Küçük nodüller anestetik madde infiltrasyonu sonucu kaybolmamış olurlar.

Küçük nodüllerde İİAB'nin başarısı yapan kişinin deneyimine, kitlenin immobilize edilip edilmemesine, nodülün yüzeyde ya da derinde olup olmaması gibi faktörlere bağlıdır (25,56,57,58).

İİAB'nin yapılırken klinisyen uygun kalınlıkta ince iğne ile kitlenin en belirgin yerinden kitleye girer. Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksen boyunca çeşitli yönlere hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyal alınması sağlanmış olur. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarılır. Böylece materyalin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Daha sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir yeniden iğneye takılır. İğne içindeki materyal lamlar üzerine püskürtülür.

İİAB'ne bağlı komplikasyonlar olabilir. İlk uygulamaların yapıldığı dönemlerde en önemli komplikasyon olarak iğnenin girdiği trakt boyunca, lenf kanallarına ve venöz sistemine tümör yayılması olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak yapılan yüzbinlerce İİAB'sinde bunun klinik olarak önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (24). Engzell ve arkadaşları, pleomorfik adenomlu 147 hastayı 10 yıl boyunca takip ettiklerini ve hiçbir lokal nükse rastlamadıklarını bildirmişlerdir (24). Zajicek ve arkadaşları, tiroid İİAB uyguladıkları 1023 olguda sadece subkutan hematoma rastladıklarını ve başka hiçbir komplikasyon görmediklerini bildirmişlerdir (24).

İİAB uygulandığında yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Genel olarak bu durum aşağıdaki nedenlere bağlıdır (24,31,59,60,61).

- a) Nodülden yetersiz materyal alınması,
- b) Hücreden fakir materyal alınması,

- c) Deneyimsiz sitopatoloğun yorum hatalarına,
- d) Çeşitli merkezlerdeki İİAB patolojik yorumlama kriterlerinin birbirinden farklı olmasına,
- e) Aspire edilen materyalin malignite teshisi için yeterli ayrıntıya sahip olmamasına,
- f) Tümör kistik yapıya sahiptir ve kist sıvısında sitolojik inceleme için yeterli hücre olmamasına bağlı olabilir.
- g) Tümörün iyi diferansiye karsinom ya da mikst lenfoma olması durumunda değerlendirme güç olabilir.
- h) Tümör lenfositten zengin olabilir ve değerlendirmede kronik tiroidit tanısı konabilir.
- ı) Tümörde hemorajik nekroz sonucu malign hücreler kan ile dilüe olabilir.

Yanlış pozitif sonuçlar da sıklıkla sitopatoloğun deneyimsiz olmasına, tiroide sitolojik değişiklikler ve hiperplastik değişiklikler bulunmasına bağlıdır.

İİAB uygulamalarında kitleden yeterli materyel alımı için ultrasonografi rehberliğinden yararlanılabilir. Böylece kitlenin solit kısmından materyel alınabilir ve hematoma, kist lezyonlardan uzaklaşmış olur (29,59).

2.7. TİROİD HASTALIKLARI

2.7.1. Nodüler Guatr

Guatr terimi, tiroid bezinin büyümesi anlamına gelir. Guatr diffüz veya multinodüler olabilir. İyot eksikliğinin guatra sebep olduğu gösterilmiştir. Bu hastalardaki yükselmiş TSH seviyeleri de tiroid büyümesinin etiolojisinde yer alabilir. İyot eksikliği Amerika Birleşik Devletleri'nde guatrın nadir sebeplerinden biri olsa da, dünyanın bazı bölgelerinde iyot eksikliğine bağlı guatr sık görülür. Guatrın etiolojisi multifaktöryeldir. Genetik ve çevresel faktörler etiolojide yer alır. Çoğunlukla tiroid fonksiyonu normaldir ve tiroksinle tedaviden sonuç alınmaz (62).

Dünya çapında nodüler guatr büyük ölçüde bir sorun halini almıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 1958 yılında dünyada 200 milyon insanda guatr vardı ve bu o günkü dünya popülasyonunun %7'sini oluşturmaktaydı (63).

Tiroid nodülleri en sık görülen tiroid hastalığıdır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte insidansı artar (64). Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansının erişkinlerde %4-7 arasında olduğu ve 9 milyon erişkinde tiroid nodülünün saptandığı belirtilmiştir (65). Yeni nodüllerle karşılaşma sıklığı %0.08 olarak belirtilmiştir. Aslında, bu oranın çok daha yüksek olduğu belirtilmektedir (66). Otopsi sonuçları bize erişkinlerin %50'sinde tiroid nodülü görüldüğünü ve bunların çoğunluğunun palpabl olmadığını göstermektedir (66,67). Horlocker ve arkadaşları bu bilgiye paralel bir sonuca ulaşmışlardır; ultrasonografi ile değerlendirdikleri 50 yaşına kadar olan hastaların %50'sinde tiroid nodülleri saptamışlardır (68).

Klinisyenin karşılaştığı en büyük problem malign nodülleri benignlerden ayırmaktır. Malignensi oranı soliter nodüllerde %5 ile %17 arasında değişmektedir. Klinik muayenede birçok tiroid nodülü tek nodül şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Ultrasonografiyle veya operasyon sırasında değerlendirilen vakaların %50'sinde multipl nodüller tespit edilmiştir (4,69,70).

Tiroid nodüllerinin büyük kısmı benignedir ve tiroid kanseri nadir görülür, tiroid kanserinin insidansı 100.000 yetişkinde 4'tür (71).

Tüm kanserlerin %1'ini, kansere bağlı ölümlerin %0.5'ini oluşturmaktadır (65,72). Postmortal bilgilere dayanılarak yapılan bir çalışma, okült tiroid kanserinin (bunlar çoğunlukla papiller kanser olarak görülmektedir) prevalansının %6 ile %28 arasında olduğunu göstermektedir (73,74). Tiroid kanserinin yavaş ilerlediği ve ölüm oranının toplum için bir milyonda altı olduğu ve zararsız görülen 1cm'in altında çapı olan tümörlerin progresiv metastatik hastalığa dönüştüğü ve mortal seyrettiği belirtilmektedir (75).

Sonuçta, tiroid nodüllerine yaklaşım, tartışmaya açıktır (76,77). Bazı cerrahlar tiroid nodüllerine yaklaşımda agresif yaklaşımı savunurken bazıları daha ılımlı yaklaşımı önermektedir (78,79).

Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodüllerinin klinik değerlendirmesinde risk faktörlerine dikkat edilmesi, teşhisin konulması ve cerrahinin uygulanmasına karar verilmesi açısından önemlidir (80).

Tek ve yeni bir nodülün oluşumu veya varolan dominant bir nodülün hızlı büyümesi maligniteyi düşündürse de, malign bir nodül çok yavaş da gelişebilmektedir, hatta teşhis konulmadan yıllar önce ortaya çıkmış olabilir. Tiroid bezinin ağrılı ve ani şişmesi, kolloid nodülün içine doğru olan bir hemoraji için tipiktir. Spontan rezolüsyon birkaç haftada gelişmektedir. Hastanın bu süre içerisinde tıbbi müdahaleye ihtiyacı olabilir. 14 yaşın altında çocuklarda solid bir nodülün bulunması, %50 malignite riski taşır (81,82). Bazı bulgular bunun daha önceden radyasyona maruz kalınmasından kaynaklandığını göstermektedir (83). Önceden radyasyona maruz kalma karsinom riskini artırır (84). Boyuna radyasyon uygulanması öyküsü cerrahi tedaviyi etkilemektedir, daha agresif bir yaklaşıma bizi yönlendirmektedir. Coğrafi faktörler papiller kanserin gelişiminde rol oynayabilmektedir. İyotça zengin bölgelerde insidansının arttığı görülmektedir (85).

Foliküler kanser insidansı iyot eksikliği olan guatrın endemik olduğu bölgelerde artmıştır (86).

Tiroid nodülleri bayanlarda daha sık olmasına rağmen, erkekte görülen bir solid nodülün malignite riski bayanda görüldenden daha yüksektir. Ailesel endokrin bir hastalığı olan kişilerde medüller tiroid kanseri akla gelmelidir. Vakaların %20'sinden fazlası Multipl Endokrin Neoplazi 2A (MEN 2A) veya Multipl Endokrin Neoplazi 2B (MEN2B) sendromu ile beraber görülür. Bu durumlarda feokromasitomanın da beraber bulunması, bu hastalığın tiroid cerrahisi öncesi iyi gözlenip, tedavi edilmesini gerektirmektedir. Papiller karsinomu da ailesel olabilmektedir (87). Ailesel adenosis poliposis (Gardner Sendromu) ve ataksi telenjiektazi ile beraberliği belirtilmektedir (88,89).

Dispne, disfaji, vokal kord paralizisi veya Horner Sendromu tiroid malignitesinin lokal doku invazyonunu gösterse de, benign ve büyük lezyonlarda da bu problemlerle karşılaşılabilir. Fizik muayenede sert yapı, düzensizlik, çevre dokulara fiksasyon, büyümüş bilateral servikal lenf nodları malignitenin karakteristik bulgularıdır. Pozitif lenf nodlarının bulunması malignitenin en güvenilir belirtisidir. Çünkü diğer tüm bulgular benign lezyonlara da bağlı bulunabilir. Fizik muayenenin en önemli fonksiyonu malign-benign ayırımından çok tiroid nodülünün bulunmasıdır (90).

2.7.2. Benign Tiroid Tümörleri

Tiroid adenomları foliküler dokudan kaynaklanan benign tümörlerdir. Çoğunlukla papiller tümörler malign olarak kabul edilir. Papiller tümörlerin teşhisi büyük dikkat gerektirir (91).

Foliküler adenomlar, iyi sınırlı, solid ve homojen lezyonlardır; genellikle bir kapsül ile çevrilidir. Kapsül ile normal tiroid dokusundan ayrılır.

Klinik Özellikleri: Adenomlar genellikle yavaş büyürler. Uzun süre teşhis edilemezler. Tipik olarak asemptomatiklerdir. Hasta veya doktor tarafından rastlantı sonucu bulunurlar. Adenomlar hemorajik nekroza, kalsifikasyona veya kistik

dejenerasyona sebep olabilirler. Adenomun içine doğru olan hemoraji ağrıya, hassasiyete ve büyümeye sebep olur (92).

Adenomların %70'i radyoaktif iyotu tutmaz ve sintigrafide soğuk görünür, %20'si diğer normal tiroid dokusu ile aynı oranda radyoaktif iyotu tutar. Bundan dolayı sintigrafide ılık görünür. Adenomların %5 ile %10'u hiperfonksiyonedir. Özellikle lezyonun 3 cm' den daha büyük olduğu durumlarda tirotoksikozise sebep olabilir. Adenomlar genellikle mikroinvazyona neden olurlar; bu da malign dejenerasyonun bir belirtisidir. Kolloid adenomların mikroinvazyon potansiyeli yoktur; ancak sellüler adenomların (mikrofoliküler olanlar da buna dahildir), Hurthle hücreli adenomların, embriyonal tiplerin mikroinvazyon potansiyeli vardır.

Mikrofoliküler ve Hurthle hücreli tümörlerin %5'i kapsüler ve vasküler invazyon göstermektedir. Bu da, malignitenin açık bir belirtisidir. Benign lezyonların malign lezyonlardan ayrılmasında tek yöntem, birçok doku kesitinin kapsüler ve vasküler invazyon açısından incelenmesidir (92).

Tiroid adenomlarının takibinde en önemli faktör, malign lezyonların tiroid adenomlarından ayrımıdır. Aspirasyon sitolojisi veya diğer biopsi teknikleri ile nodülün, benign adenom olduğuna karar verildiğinde hasta yakın takibe alınır. Eskiden hastaların birçoğu tiroid hormon supresyon tedavisine alınmaktaydı. Yeni çalışmalar göstermiştir ki, supresyon tedavisinin nodül büyüklüğü üzerine etkisi yoktur (92).

Adenomlardan progresif olarak büyüyenler, baskı semptomlarına ve tirotoksikozise neden olmaktadır. Bunlar cerrahi rezeksiyon için değerlendirmeye alınmaktadır (92).

2.7.3.Tiroid Kanseri

Amerikan Kanser Derneği'ne göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 10.000 yeni hastaya rastlanmaktadır. Yine her yıl yaklaşık olarak bu

hastalıktan 250 kişi hayatını kaybetmektedir. Tiroid kanserlerinde K/E:3/1'dir. İyi diferansiye tiroid karsinomlarında yaşam beklentisi yüksektir. Hastaların çoğu başka hastalıklar nedeni ile kaybedilmektedir. Tiroid kanserlerinin nasıl tedavi edileceği konusunda dünyanın farklı yerlerinde farklı protokollerin uygulanması ve tedavi konusunda tam bir mutabakat sağlanamaması hastalığı aslında daha önemli bir yere getirmektedir. Endokrin kanserler içinde ise over karsinomlarından sonra ikinci sıradadır (93). Tüm kanser ölümlerinin ise %0.4-0.5'ini oluşturmaktadır (65,72,93).

Tiroid karsinomlarında klinik bulgular kanser türüne ve hastalara göre oldukça geniş bir alanda farklılık gösterir. Genellikle iyi diferansiye tiroid karsinomları uzun süreden beri var olan ve gelişme göstermeyen asemptomatik kitleler halinde başvururlar (8,10). Ya da tam tersine mevcut olan tiroid kitlesinde hızlı bir büyüme veya uzun süreden beri sessiz duran guatrda hızlı bir gelişme asıl şikayet olabilir.

Fakat diğer tiroid karsinomları gibi aşırı derecede büyüme ve lokal invazyon yapmasına bağlı olarak semptomlara da yol açabilir. İleri hastalık yutma güçlüğü, dispne ve ses kısıklığı gibi lokal invazyon belirtileri ile ilişkilidir. Bazen boyundaki nodal tutulum tiroid nodülünün kendisinden daha belirgin olabilir (94).

Çernobil nükleer santrali kazasından sonra özellikle 1990'lı yıllardan sonra artma eğilimine girmiştir (84). ABD'nde insidansı artma eğiliminde olan kanserler arasında adı geçmektedir. Tıpta tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve multidisipliner tedavi yaklaşımları hastaların sürvisinde uzamaya neden olmuştur.

Toplumum %4-7'sinde klinik olarak belirlenebilen tiroid nodülü olduğuna göre ve bunlarında %5-17'sinde tiroid kanseri görülebileceğinden, yaygınlık derecesini anlamak güç olmaz (4, 69,70). Otopsi raporlarında insidental olarak rastalanabilen tiroid karsinomları yaşam süresinin uzun olabileceğini akla getirmektedir. Okült karsinomlar genelde benign davranışlıdır. Anaplastik tip tiroid karsinomunda ortalama yaşam beklentisi 1 yıldır.

Foliküler, papiller karsinomlar primitif dokulardan kaynaklanırlar. Bu dokular tiroksin ve triiyodotironin yapımından sorumludurlar (10). Medüller karsinomlar

parafoliküler hücrelerden kaynaklanırlar (95). Foliküler hücrelerden kaynaklanan tiroid kanserleri, anaplastik ve diferansiye karsinomlar olmak üzere 2 guruba ayrılırlar. Papiller kanserler içinde sınıflandırılan, mikst papiller- foliküler karsinomlar ve papiller karsinomun foliküler varyantı vardır.

İİAB foliküler karsinomla adenomu; Hurthle hücreli adenomla karsinomu ayırt edemez. Hastalara tiroid kanseri tanısını koyabilmek için sintigrafi, ultrasonografi ve İİAB yaklaşım triadı çok önem kazanmaktadır (96). Komplike vakalarda boyun ve toraks magnetik rezonans (MR) çalışmaları giderek önem arz etmektedir. Ayrıca hastalığın yaygınlık derecesini belirlemek için her hastaya kemik taraması, akciğer grafisi, karaciğer ultrasonografisi ve gerekirse kontrastlı görüntüleme teknikleri yapılmalıdır. Kranial tutulum sık görülmediğinden beyin için rutin görüntüleme yöntemleri kullanılması az görülen bir yaklaşımdır. Unutulmamalıdır ki iyi diferansiye bir tiroid karsinomu radyasyon etkisi ile kötü bir sürvi sürecine sapabilir. Ayrıca değişik malignitelerin ortaya çıkmasında yine radyasyon temel bir faktördür (97). Bu nedenle tiroid karsinomlarında gereksiz ve anlamı az olabilecek bir görüntüleme yönteminden kaçınılmalıdır.

Tiroid malignitelerinin çoğu yavaş seyirlidir. Çoğunluğu yaşam süre ve kalitesini etkilemez. Pek az bir kısmında ise lokal nüks ve metastazlar yaparak mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Tiroid kanserinde prognoz; yaş, cins, histolojik grade, lokal ve uzak metastazlara bağlıdır (10). Yapılan çalışmalarda papiller tiroid karsinomlarında RAS onkojen ürünü olan p21 varlığının lenf düğümü metastazları ile ilgisi kanıtlanmıştır (98). Ret onkogenleri metastaz ve rekürrenslerde önem kazanmıştır (99). İndiferansiye tiroid karsinomlarında saptanan 'p53 onkojeni' kötü prognoza işaret eder (100).

Bu genlerin tümör başlangıcı ve gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Beraber bulduklarında ise tümör oluşturucu etkileri artmaktadır. Özellikle burada belirtilmesi gereken nokta bir dizi hücre p53 mutasyonuna uğrar ise oldukça invazif bir kanser olan anaplastik karsinomun ortaya çıkacağıdır (100).

2.7.3.1. Papiller tiroid karsinomu

Papiller tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. En sık olarak 30-40 yaş arasında görülür (6,7).

Papiller tiroid kanseri tiroidin diferansiye tümörleri içerisinde en az agresif olanıdır. Tipik olarak hastalık uzun ve sessiz bir seyir gösterir ve mortalite oranı düşüktür. Uzun dönem lokalize kalma eğilimindedir. Bu nedenle de prognozu iyidir. Eksternal alınan radyasyon dozu ile oluşum sıklığı artmaktadır. Tiroid folikül hücrelerinden köken alır (101).

Makroskopik olarak tümörün büyüklüğüne göre üç şekilde sınıflandırılır. Çapı 1 cm.'den küçük olan karsinomlar okkült tiroid karsinomu olarak adlandırılır. Ayrıca mikropapiller karsinom deyimini kullanılmıştır. Kapsül invazyonu göstermezler. Bunlar genellikle palpe edilemez ve cerrahi sırasında tesadüfen fark edilirler veya otopsi incelemelerinde saptanırlar. Otopsi çalışmalarında gizli papiller tiroid karsinomu oranı %2-36 arasında değişmektedir (102). İkinci grup 1 cm'den büyük ancak tiroid bezi içerisinde sınırlı tiroid içi tümörleri kapsar. Histolojik incelemeler, karşı lobda %30-82 oranında mikroskopik kanser odaklarının varlığı işaret eder. Üçüncü grubu oluşturan tiroid dışı tümör tanımı ise lokal invazyon ile giderek tiroid kapsülünü geçen ve çevre dokuları tutmuş tümörler için kullanılmaktadır (10). Mikroskopik olarak hücreler soluk ve yoğun sitoplazma içerir, küboid şekildedirler. Büyük, kalabalık çekirdekler katlanmış ve oluklu kenarlıdır ve çekirdekçik içi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilir. Belirgin çekirdekçikler 'Orphan Annie gözü' görünümüne yol açar. Kalsiyum yoğunlukları ve psammoma cisimcikleri büyük olasılıkla nekrotik kalsifiye neoplastik katlantıdır ve olguların %40'ında bulunur (94).

İyot tutma yeteneği sayesinde TSH ile uyarılabilen, tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyebilen kitlelerdir. Kitleler tiroid dokusu gibi çalışırlar (10). Lezyon eğer tek tiroid lobunda ise eski araştırma ve kaynaklara göre istmusuda içine alan tek taraflı lobektomi yeterlidir. Ancak yeni yapılan çalışmalarda asıl lezyonun karşı tarafında bulunan lobda da mikro kanser görülme yüzdesi %30-82'dir (10). Bu nedenle seçilecek cerrahi tedavi şekli total tiroidektomi olmalıdır. Buna rağmen bazı kaynaklar komplikasyonlar nedeni ile totalden daha az yapılabilecek bir

tiroidektomiyi savunmaktadır. Lezyon çift taraflı ise total tiroidektomi tartışmasız seçilecek tedavi yöntemidir. Boyun ve mediasten lenf ganglionları olan vakalarda lenf diseksiyonu eklenir. Uzak metastaz durumlarında bile total tiroidektomi yapılmalıdır. İndiferansiye gelişim süreci olabileceğinden total tiroidektominin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Papiller tiroid karsinomunda lenf nodu metastazlarına hastaların %30-90'ında rastlanmaktadır. Boyun diseksiyonu materyalinin daha ayrıntılı incelenmesiyle bu oran %90'a kadar ulaşır. Ancak mikroskopik lenf nodu metastazlarının yalnızca %10'unda klinik hastalık tablosu oluşur (7,103,104). Diferansiye tiroid kanserlerinin büyük kısmı TSH reseptörleri içerdiği için cerrahiden sonra TSH'nın baskılanması son derece önemlidir ve bu yaklaşım en sık uygulanan adjuvan tedavidir. Tüm hastalar ömür boyu tiroid hormon replasman tedavisi altına alınmalıdır. En yaygın kullanılan T₄ preparatlarıdır. Genellikle uygulanan şekil TSH'nın normal alt değerleri düzeyinde tutulmasıdır (105). Radyoaktif iyot (RAİ) ablasyonu, artık tiroid dokusu ve mikrometastazları ortadan kaldırmayı hedefler. Kanser cerrahisine adjuvan olarak uygulanan RAİ tedavisi genelde total veya totale yakın tiroidektomi yapılmış olgulara uygulanmaktadır. Bir başka deyişle RAİ tedavisi, genel olarak, orta ve yüksek risk grubu hasta, rezidü ve/veya metastatik hastalık varlığı gibi durumlarda gündeme gelir (10). Hundhal ve arkadaşlarının 53856 olgudan oluşan çalışmasında papiller karsinom için 10 yıllık survey %93 olarak saptanmıştır. Papiller tiroit karsinomlarında cerrahi ve diğer neoadjuvan tedavilerden sonra nüks ve metastaz sıklığı fazla değildir (106).

2.7.3.2. Foliküler tiroid karsinomu

Foliküler tiroid karsinomu tiroid kanserlerinin %10-25'ini oluşturur. Foliküler epitelden kaynaklanırlar. Genellikle tek ve ünisentrik tümörlerdir. Küçük boyutlarda olma eğilimi fazladır. Kapsüllüdür (10). Anaplastik eğilimleri vardır. Yavaş gelişir ve yavaş seyrederek. İleri yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Özellikle 40 yaşını aşmış kadınlarda siktir (107). Uzun zamandan beri varolan guatr zemininden gelişebilir. Endemik guatr olan bölgelerde sık rastlanır. Çoğu vakada soliter tek

nodül şeklindedir. Sitolojik olarak adenom karsinom ayrımı yapmak zordur. Adenom karsinom ayrımında en önemli husus kapsül ve kan damarı invazyonudur. Papiller karsinomdan farklı olarak foliküler tiroid karsinomunun lenfatik metastazı daha nadirdir (108). Bu neoplazmlar papiller tiroid karsinomundan daha agresif seyderler ve hematojen yayılımla akciğer ve kemiklere yayılım eğilimleri vardır (107). Uzak metastaz sıklığı papiller karsinomdan daha fazladır (109).

Her koşulda cerrahi tedavi gerekir. Hastalığın tanı aşamasında bile cerrahi girişim gerekli olmaktadır. Tanı genellikle total lobektomi ve istmektomi ile ortaya konulmaktadır. Minimal invaziv (sadece minimal kapsüler invazyon saptanmış), düşük risk grubundaki bir hastada bu tedavi yeterli görülerek hasta tiroid supresyonu ile muntazam kontrollere alınabilir. Bunun dışındaki tüm foliküler karsinomlarda, 1 cm veya daha küçük tümörlerde yeniden yapılacak tamamlayıcı tiroidektominin yol açabileceği komplikasyonlar ve iyi diferansiye tiroid kanserlerinin uzun seyirleri göz önüne alınarak bu şekilde yaklaşımın yeterli olacağı şeklindeki yorumlar olmasına karşılık, asıl olan total tiroidektomidir. Foliküler karsinomlarda N0 boyuna profilaktik boyun diseksiyonu yapılmasına gerek yoktur. Lenf nodu metastazı varsa papiller karsinomunda olduğu gibi boyun diseksiyonu da tedaviye eklenmelidir (10). Foliküler tiroid karsinomunda tanı anında uzak metastaz bulunması ve tanının öncelikle metastazlar ile konması prognozun kötü olacağını ifade eder. Yaşlı hastalarda prognoz kötü seyredir. Damar ve kapsül invazyonu da yine progresif seyir belirtisidir. Erkekler ve tümör gradenin yüksek olması kötü prognostik faktörlerdendir. Lezyonun multifokal olması, tümörün büyük olması, anöploidinin bulunması, çevre yağlı planlara invazyon kötü prognoz işaretidir (10).

2.7.3.3. Medüller tiroid karsinomu

Tüm tiroid karsinomlarının %7'sini oluşturur (11). 50-60 yaşlarında sık görülür (110). Paratiroid bezini oluşturan ultimobrankial sisteme ait hücrelerin paratiroid bezine göç etmesi nedeni ile oluşan parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Karsinom gelişmesi bezin farklı kısımlarında birden fazla odakta

olabilir. Uzak metastaz oluşturma insidansı fazladır. Multipl endokrin neoplazilerin bir parçası olabilir. Kanda kalsitonin seviyesinin yükselmesi karakteristiktir (95).

HAB ile tanı konabilir. Özellikle hastalarda boyun ağrısı görülmesi tipiktir. Takip ve tanıda kalsitonin, kalsiyum, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve 24 saatlik idrarda metanefrin takibi yapılır. Vücuttaki nöroendokrin sistemin bir üyesi olarak fonksiyon görürler (111).

Tedavi için mutlak surette total tiroidektomi yapılmalıdır. N0 olgularda fonksiyonel bir boyun diseksiyonu yeterli olacaktır. N+ olgularda radikal boyun diseksiyonu yapılmalıdır. İki em veya daha büyük medüller tiroid karsinomlarında boyunda klinik olarak palpabl lenf nodu olmasa da lezyonun yerleşim yerine göre tek veya çift taraflı boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Medüller tiroid karsinomları radyoaktif iyot ablasyon tedavisi, radyoterapi, tiroid supresyon tedavilerine cevap vermez. Cerrahi operasyonlardan sonra hastaların paratiroid ve surrenal bezlerini tetkik etmek gerekir (95).

10 yıllık sağkalım %80'lerde iken boyunda lenf nodu metastazı olan hastalarda bu oran %45'lere düşmektedir. MEN sendromu ile ilişkili olmayan ailevi medüller tiroid karsinomu en iyi prognoza sahiptir. Buna sırasıyla MEN-2A ve sporadik medüller tiroid karsinomlu hastalar izler. MEN-2B'de diğer tiplere göre prognoz daha kötüdür (95).

2.7.3.4. Anaplastik tiroid karsinomu

Tüm tiroid karsinomlarını %2-5'ini oluşturur. 55-65 yaş arasında sık görülmektedir. Kadın predominansı mevcuttur. Çoğu hasta disfoni, dispne, disfaji gibi lokal başı semptomları ve ağrı ile başvururlar. Oldukça hızlı seyirlidir. Teşhis sırasında çoğunlukla inoperabl dönemdedir. Tedavi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi üçlüsünden oluşur. Hastaların çoğu 1 yıl içinde kaybedilir (112).

2.7.3.5. Hürtle hücreli tiroid karsinomu

WHO sınıflandırmasına göre foliküler hücreli neoplazmların bir alt tipidir. Hashimoto tiroiditisi, graves hastalığı veya nodüler guatr ile birlikte bulunabilir. Tiroid bezinin oksifilik hücrelerinden kaynaklanır. Bu hücrelerin tam fonksiyonu bilinmemekle birlikte Hürtle hücreleri TSH reseptörleri taşır ve tiroglobulin salgırlar (94).

Hürtle hücreli neoplazmlar tipik olarak İİAB ile tanınır. Yaklaşık %20'si maligndir. Foliküler lezyonlardaki gibi, karsinom tanısı için sitolojik kriterler gerekir. Tüm tiroid malignitelerinin %3'ünü oluşturur. Hastaların başvuru yaşı foliküler karsinoma göre daha ileridir (113,114). Foliküler karsinoma göre daha agresiftir. Radyoaktif iyot tutma bakımından foliküler karsinomlardan ayrılırlar.

Tedavi kesinlikle cerahidir. Radyoterapi, kemoterapi, RAİ anlamsızdır. Total tiroidektomi ve aynı tarafa lenf bezi disseksiyonu yapılmalıdır. Karşı tarfta lenfadenopati (LAP) varsa iki taraflı boyun disseksiyonu yapılır (94).

2.7.3.6. Diğer tiroid tümörleri

i. Tiroid lenfomalari: Oldukça nadir görülen tiroid tümörleridir (115). Otoimmün tiroid hastalıkları, özellikle Hashimoto tiroiditislerinden sonra görülme potansiyelleri vardır. Diğer tiroid karsinomlarında olduğu gibi bulgu verirler. Tiroide görülen lenfomalar genellikle Hodgkin dışı lenfomalardır (116).

Primer tedavisi radyoterapidir. Boyun dışına yayılım varsa kemoterapi ve radyoterapi beraber uygulanır. Nükslerde kemoterapi uygulanır. Cerrahi uygulanmaz. Bazen yaygın vücut lenfomasının bir parçası olabilir (117).

ii. Tiroid sarkomlari: Oldukça seyrek görülür. Prognoz çok kötüdür. Endotelyomalar tarzında görülür.

iii. Yassı hücreli karsinom: Tiroid malignitelerinin %1'inden azını oluşturular (118). Hastalar genelde 60 yaş ve üzerindedirler. Genellikle ileri evrede başvuru olur. Tedavide geniş cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi birlikte uygulanmalıdır (119).

2.8. TİROİD CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI

Tiroid bezi ameliyatlarının günümüzde gelişim süreci devam etmektedir. Cerrahide çok alternatif teknikler olmasına karşın, komplikasyonlarda farklılaşan bir durum yoktur. Mortalite sifıra yakındır. Komplikasyon oranları oldukça düşüktür. Tiroid operasyonu yapılacak hasta operasyona çok dikkatli bir şekilde hazırlanmalıdır. Ameliyattan önce hastaya uygulanacak ameliyat tipi seçilmeli, hipertirodi tıbbi tedavi ile ötiroidi haline getirilmeli ve hastada sükunet sağlanmalıdır. Tirotoksikozlu hastaların operasyona hazırlanması için belirli bir süre geçmesi gerekir. Bu amaçla antitiroid ilaçlar, beta blokörler ve lugol solüsyonları kullanılabilir. Tiroid karsinomlarının cerrahi tedavisinde bugün yine popüler olan yaklaşım total tiroidektomidir. Ayrıca hipertirodi vakalarında seçilecek hasta grubu göz önüne alınırsa total operasyonlar yine gözde seçimlerdir. Total tiroidektominin popüler olmadığı dönemlerde yapılan operasyonlarda komplikasyon oranlarının daha az olması beklenirdi. Çünkü kapsül içinden çalışma ana prensipti. Günümüzde total tiroidektomi operasyonları yaygınlaşmakla birlikte komplikasyon oranlarında bir artış söz konusu değildir. Eski kaynak ve çalışmalarda, lezyonun olduğu tarafa total lobektomi yapmak ve operasyona istmus rezeksiyonunu eklemek popülerdi. Ancak günümüzde bu varyasyonlar uygulansa bile popüler olan ameliyat şekli total tiroidektomidir (120).

2.8.1. Superior larenks siniri yaralanması

Superior larenks siniri, superior tiroid arteri ile beraber seyreder. Vokal kordların gerginliği ve sesin tınısını sağlar. Sinirin kesilmesi ve yaralanması

durumunda hastalar bağırmada, çığlık atmada, şarkıcılarda özellikle yüksek frekanslarda perde varyasyonunda sorun yaşarlar. Ameliyat anında alınabilecek tedbirlerle istenmeyen yaralanmalardan kaçınılabılır (94).

2.8.2. İnfirior larenks siniri yaralanması

Bilateral kord vokal paralizisinin en sık nedeni tiroidektomi ameliyatlarıdır. Ancak yapılan bir çalışmada 1980 yılından sonra bilateral kord vokal paralizilerinin nedenleri arasında tiroidektomi ameliyatları, travma ve maligniteden sonra üçüncü sırayı almıştır (121).

İnfirior larenks siniri trakeaözafageal yarık içinde seyreder. Bu oluk içinde seyrederken inferior tiroid arterini çaprazlar. İnfirior tiroid arterinin bağlanması sırasında kesilip yaralanabilir. Bu lokalizasyonlarda keskin olan disseksiyonlardan kaçınıp koter kullanılmamalıdır. Total tiroidektomide yaralanma riskinin subtotal tiroidektomiye göre fazla olacağını öne sürmek çok doğru bir yaklaşım olmaz (122). Tüm girişimlerde öncelikle ilgili tarafta sinirin bulunup ortaya konulması ve göz önünde iken yukarı kadar takip edilmesi emniyetli olacaktır. Daha önce bölge ile ilgili cerrahi geçirmiş hastalarda en iyi yaklaşım sinirin diseke edilmemiş bölgede bulunarak ortaya konulması olacaktır (120).

Tek taraflı rekürren laringeal sinir zedelenmesinde vokal kord paramedian pozisyonudadır, konuşma nefes nefese olabilir ve volümü düşüktür. Bilateral rekürren sinir yaralanması sonucunda kord vokaller paramedian pozisyonda kalırlar. Buna bağlı olarak hastada respiratuar stridor görülür.

2.8.3. Paratiroid bezlerinin yaralanması

Tiroid operasyonlarından sonra hastaların %1-2'sinde kalıcı, %7-8'inde geçici hipokalsemi gelişir (123,124). Tiroidektomi sonrası gelişen hipoparatiroidi büyük çoğunlukla, bezlerin yanlışlıkla çıkarılması, travma veya iskemi sonucunda

gelişir. Bu durumdan kaçınmak için operasyon sırasında paratiroid bezlerinin arterleri ile yerinde bırakılması gerekir. Cerrahi sırasında yaranın soğuk irrigasyonu bile bezlerin kanlanması üzerine etki edebilir. Başlangıçta ağız etrafında, el ve ayaklarda his kaybı ve karıncalanma vardır. Eğer kalsiyum düzeyleri düzeltilmezse hastada kasılma ve laringeal stridor gelişmeye başlar. Chvostek ve Trousseau bulguları pozitif olur. Kalsiyum tedavisi hastaya göre değişiklik gösterir (120).

2.8.4. Tiroid krizi (fırtınası)

Hazırlanmadan ameliyat edilen hipertiroidili hastalarda gözlenir. Tiroid kanserleri hipertiroidi ile beraber olabilir. Krizin şiddetine göre sıkıntı hissi, ajitasyon, delirium, kusma, taşikardi, hipertermi görülür ve kısa sürede kardiyak yetmezlik bulguları gelişir. Çok tehlikeli bir komplikasyon olup tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanır. Tedavi ile mortalite %20'dir (120).

Tedavide;

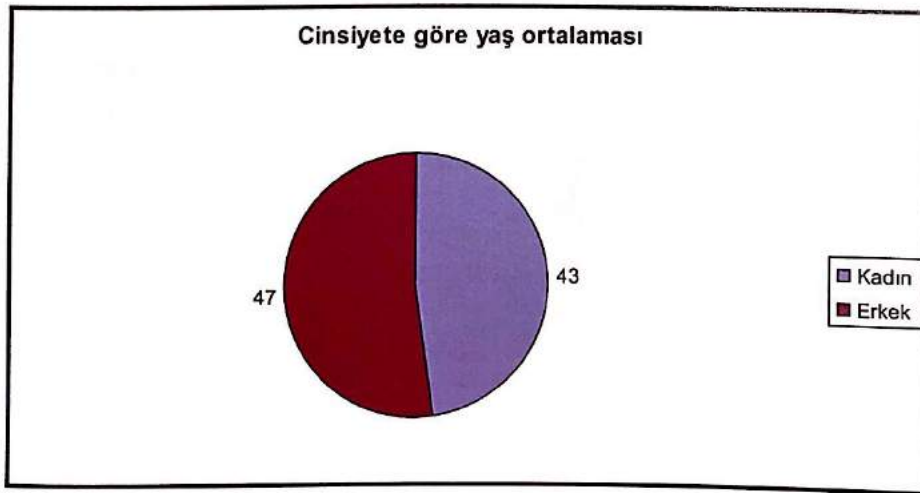
1. Antitiroid ilaçlar: oral veya nazogastrik sonda yardımı ile verilebilir. (propiltiyourasil, potasyum iyodür)
2. Sodyum iyodür:500 mg iv
3. Kortikosteroidler: 24 saatte 200mg hidrokortizon intravenöz, daha sonra oral yoldan verilmelidir.
4. Beta blokerler: 2.5- 5 mg propranolol iv verilebilir.
5. Karbimazol 20 mg nazogastrikten
6. Oksijen maske uygulaması yapılır.
7. Glukoz 100 gr iv+ 2 nmol/L potasyum klorür
8. Hipertermiye karşı soğuk uygulama ve antipiretikler verilebilir. (parasetamol 500 mg iv) (125).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Ağustos 2005 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. KBB Kliniğinde tiroid patolojisi nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 34 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 22'si (%64.7) kadın, 12'si (%35.3) erkekti. Opere edilen hastaların en küçüğü 24, en büyüğü 75 yaşında olup yaş ortalaması 44.5 olarak bulundu. Cinsiyete göre yaş ortalamasına bakıldığında erkeklerde 46.75; kadınlarda 43.36 olarak bulunmuştur (Tablo 1, Grafik 1). Dekatlara göre dağılıma bakıldığında 3. dekatta 3 hasta (%8.82), 4. dekatta 10 hasta (%29.41), 5. dekatta 11 hasta (%32.35), 6.dekatta 7 hasta (%20.58), 7.dekatta 2 hasta (%5.88) ve 8. dekatta 1 hasta (%2.94) bulunmuştur. Hastaların bilgileri retrospektif olarak incelenerek pre-operatif bulgular, histopatolojik tanılar ve post-operatif dönemde karşılaşılan komplikasyonları değerlendirildi (Tablo 2, Grafik 2,3).

Tablo 1: Kadın erkek yaş ortalaması

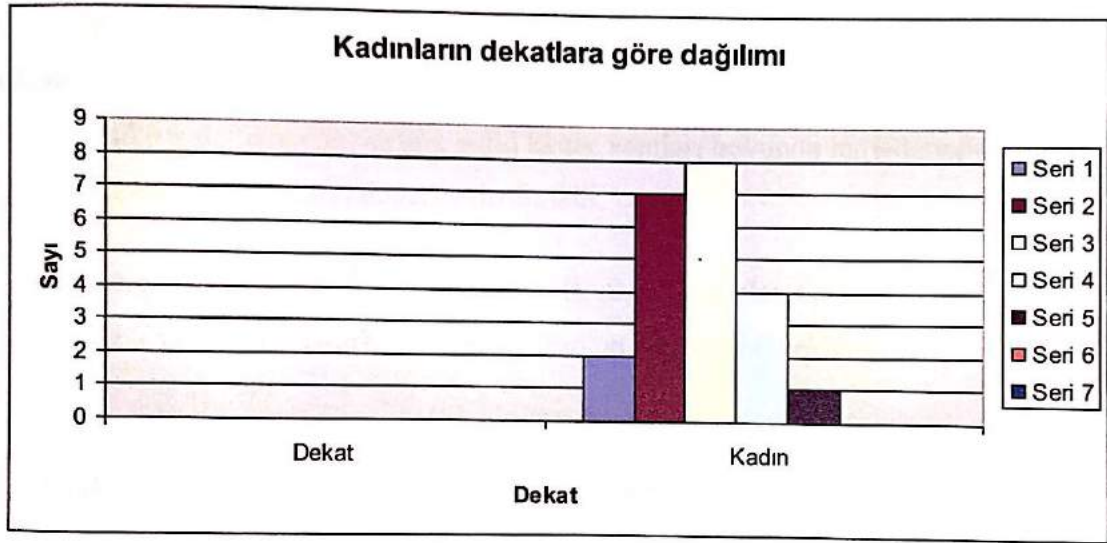
	Yaş ortalaması
Kadın	43.36
Erkek	46.75



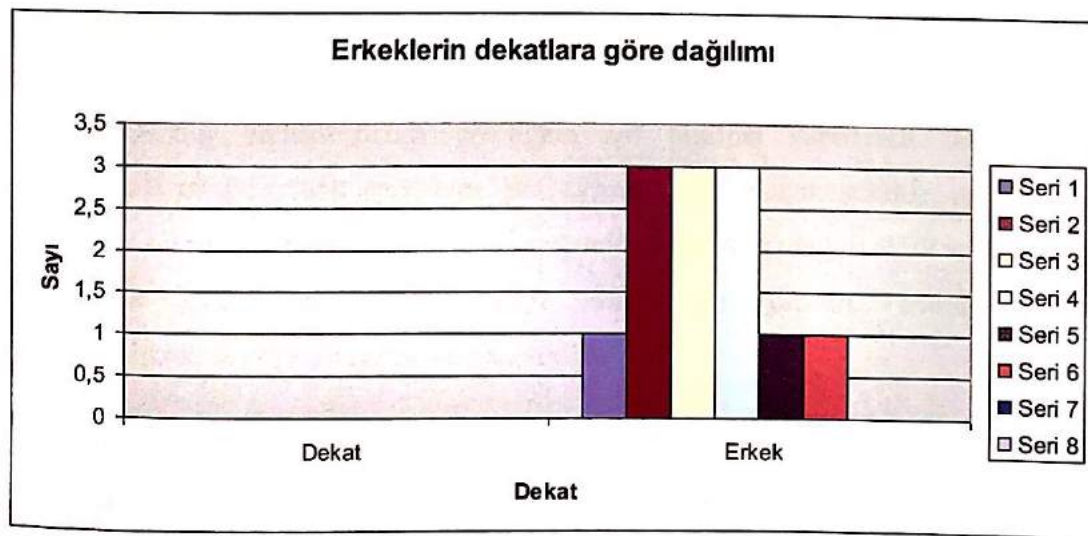
Grafik 1: Cinsiyete göre yaş ortalaması

Tablo 2: Kadın erkek oranlarının dekatlara göre dağılımı

Dekat	Kadın	Erkek
3. dekat	2 (%5.88)	1 (%2.94)
4. dekat	7 (%20.55)	3 (%8.82)
5. dekat	8 (%23.52)	3 (%8.82)
6. dekat	4 (%11.76)	3 (%8.82)
7. dekat	1 (%2.94)	1 (%2.94)
8. dekat		1 (%2.94)



Grafik 2: Kadınların dekatlara göre dağılımı



Grafik 3: Erkeklerin dekatlara göre dağılımı

Hastaların seçiminde yaş ve cinsiyet ayrımı gözetmeksizin, tiroid patolojisi ile ilgili hikayeleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Bu muayenelerde inspeksiyonda tiroid glandın büyüklüğü, palpasyonda her iki lob büyüklük, nodül varlığı, hassasiyet, sertlik ve boyunda lenfadenopati bulgu ve semptomların olup olmadığı not edildi.

Laboratuvar değerlendirmede tüm olgularda TSH, T₃, T₄, rutin biyokimya testleri, tam kan sayımı ve hemostaz parametreleri preoperatif dönemde çalışıldı. Tüm hastalara ince iğne aspirasyon biyopsileri yapıldı. Endokrinoloji tarafından ek tetkik önerilen hastalara ek tetkikler yapıldı.

Radyolojik değerlendirmede, tüm hastalara preoperatif olarak tiroid ultrasonografisi yapıldı ve bu tarama nodülün boyutu, ekojenitesi, periferik halo varlığı, mikrokalsifikasyon varlığı, solid kistik yapılar, boyunda lenfadenopati varlığı, lenfadenopatinin özellikleri değerlendirilmiştir.

Tüm hastalara tiroidektomi yapıldı. İİAB malign olan hastalara santral boyun diseksiyonu ve tek/çift taraflı fonksiyonel boyun diseksiyonu eklendi.

Operasyon sahasından elde edilen doku spesmenleri Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğince değerlendirildi.

Hastaların operasyonuna anestezi ile başlandı. EKG, SpO₂ ve non-invaziv arteriel basınç monitorizasyonunu takiben hastalara 20G intraket kullanılarak el sırtından damar yolu açıldı induksiyonda 6-10 mg/kg Thiopental veya 2-3 mg/kg propofol, 0,1 mg/kg Verkuronyum ve 1mikrogram/kg Fentanil kullanılarak olgulara endotrakeal tüp yerleştirildi ve ağzın sol tarafına sabitlendi. Entübasyon sonrası %50 oksijen %50 azot taze gaz akımı 4lt/dk olacak şekilde ve idamede sevofluran minimal alveoler anestezik yoğunluğu (MAC) değeri 2 olacak şekilde ayarlanarak uygulandı. Takiben EtCO₂ takibi de yapıldı. Monitorizasyon tamamlandıktan sonra hastaya pozisyon verildi.

Baş ve boyun ekstansiyonda olacak şekilde operasyona alındı. Boyun tamamen povidon iyot antiseptik solüsyonla temizlendi ve steril örtünme yapıldı. Ardından olgu bazında suprasternal 2 cm yukarıda pililere paralel 'collar insizyonu'

yapıldı. Cilt-ciltaltı ve platizma geçilerek diseksiyon planı oluşturuldu. Flep yukarıda hyoide aşağıda suprasternal çentiğe kadar uzatıldı. Ardından strep kaslar disseke edildi ve laterale ekarte edildi. Ardından tiroid sol lobu çevre dokulardan disseke edildi. Sol rekürren sinir bulundu, korundu ve takiben superior ve inferior pedikül bağlanmasının ardından sağ lob çevre dokulardan disseke edildi. Sağ rekürren sinir ortaya kondu ve sağ lobun inferior ve superior pedikülü bağlanarak tiroid gland eksize edildi. Boyunda kanama kontrolünü takiben loja 1 adet hemovac dren konuldu. Tabakalar anatomik plana uygun olarak kapatıldı. Operasyona komplikasyonsuz son verildi. Ameliyat süresi yaklaşık 120 dakika idi.

Tiroidektomi ve boyun diseksiyonu yapılan hastalarda ise tiroidektomiye takiben cilt insizyonu sternokleidomastoid alt-orta 1/3 birleşim yerine kadar uzatıldı, cilt, ciltaltı geçildi, boyun flepleri kaldırıldı. Altta sternokleidomastoid adelesi bulundu, sternokleidomastoid adelesinin kılıfı soyuldu. Erb noktasından n. accesorius bulundu ve korundu. Altta vena jugularis interna ve n.vagus tanımlandı ve korundu. A. karotis interna ve eksterna dalları tanımlandı ve korundu. Level 4'den başlanarak diseksiyon materyaline 2a,2b,3 dahil edildi. Orta hatta ise santral boyun diseksiyonu için level 7 ve level 6 spesmene dahil edildi. Kanama kontrolünü takiben kaviteye 1 adet hemovac dren yerleştirilerek cilt-ciltaltı suture edilerek operasyona komplikasyonsuz son verildi. Boyun diseksiyonu ve tiroidektomi yapılan hastalarda ise operasyon süresi ortalama 240 dakika idi.

Hastalar postoperatif servise alındılar, erken dönemde kord vokal hareketleri indirek laringoskopi ve videolaringostroboskopi ile değerlendirildi. Vital bulgular, boyunda hematoma takip edildi. Günlük hemogram, biyokimya, elektrolit değerleri takip edildi edildi. İkinci kuşak sefalosporin antibiyotik tedavisine hasta taburcu edilene kadar devam edildi. Postop 4. saatten itibaren oral beslenmeye geçildi. Hastalar postop 4. saate mobilize edildi. Komplikasyonsuz olgular dren çekilmesinden bir gün sonra taburcu edildi.

İİAB benign olan olgulara postoperatif dönemde levotiroksin preparatları başlandı. Postoperatif 7-10. günde sütürler alındı. Postoperatif birinci ayda hastaların T₃, T₄ ve TSH düzeyleri kontrol edilerek ilaç dozları tekrar ayarlandı.

İİAB malign olan olgular ise endokrinoloji kliniğince değerlendirildi. Postoperatif radyoaktif iyot tedavisi gereken hastalarda patolojinin büyüklüğü, hastanın yaşı, cinsi, uzak metastaz gibi özellikler dikkate alındı. Postoperatif RAİ verilmesi planlanan hastalara levotiroksin preparatları postoperatif başlanmadı. Postoperatif altıncı haftada tüm vücut sintigrafisi çekilmesi planlandı. Tüm vücut sintigrafisi çekilmeden bir hafta önce iyottan fakir diyetle başlandı. Sintigrafi çekilmesinden iki gün önce hastanın hipotiroidide olduğunun kesinleştirilmesi için tiroid hormonlarına bakıldı. RAİ tedavisi alacak hastalara hormon düzeyinin alınmasının takiben RAİ hapları verildi. Hasta hapları almasından bir saat sonra yemek yiyebildi. Sintigrafinin yapılacağı gün yine aynı saatlerde haplar içirildi, yeniden tiroid hormonları için kan örneği alındı. Tüm vücut taraması yapıldı. Tarama işlemi yaklaşık olarak 4-6 saat sürmektedir.

RAİ tedavisinde 30 mCi ve daha yüksek dozların gerektiği hastaların yatırılarak tedavi edilmesinin gerekmesi nedeniyle hastalara radyoaktif iyot tedavisi yataklı dış merkezde uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 22'si (%64.7) kadın, 12'si (%35.3) erkekti. Opere edilen hastaların en küçüğü 24, en büyüğü 75 yaşında olup yaş ortalaması 44.5 olarak bulundu.

Hastalardan alınan anamneze göre başvuru semptomlarına bakıldığında; 30 hasta (%88.23) boyun orta şişlik semptomuyla başvurdu. Bir hastada (%2.94) boyun yanındaki şişlikten ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması sonucunda papiller karsinom metastazı saptanmıştır. Üç (%8.83) hastanın ise aktif şikayeti yoktu. Bu 3 hastadan 2'si suprakrikoid larenjektomi ile birlikte boyun diseksiyonu materyalinde papiller karsinom metastazı saptanan hastadır. Diğer hasta ise total larenjektomi materyaline subglottik uzanım olması nedeni ile tek taraflı tiroidektomi materyali eklenen ve tiroidektomi materyalinde medüller tiroid karsinomu saptanan olgudur.

Hastalara preoperatif dönemde ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsi tetkikleri yapıldı.

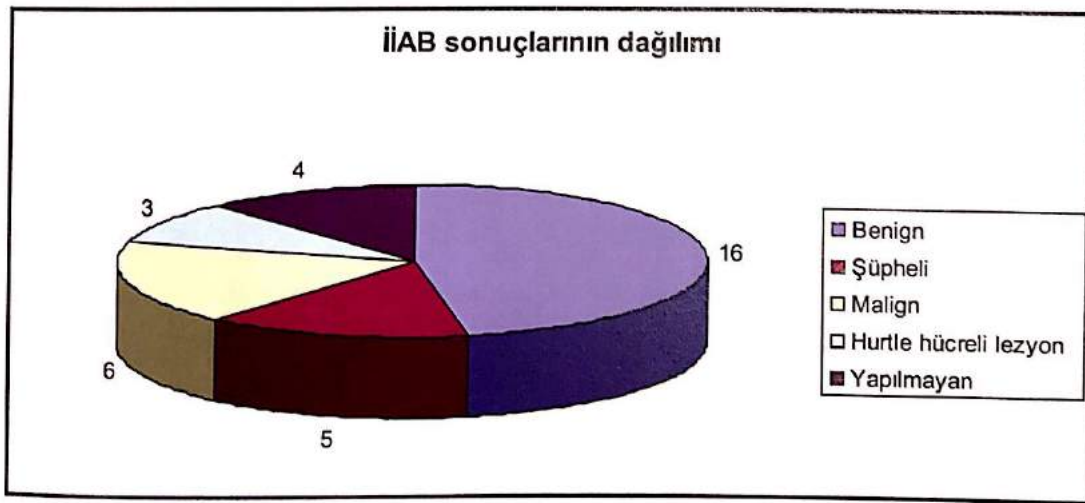
Ultrasonografide tiroid nodülü boyut, mikrokalsifikasyon ve ekojeniteye göre değerlendirildi. Ultrasonografik olarak 4 (%11.76) hastada 0-1 cm boyutunda nodül saptanırken 4 hastadan biri multinodülerdi ve 4 nodül de hipoekojen olarak izlendi. Bu 4 hastada kalsifikasyon izlenmedi. Dokuz (%26.476) hastada 1-2 cm boyutunda nodül saptandı, 5'i multinodülerdi. Bu 9 hastada nodüllerin 5'i hipoekoik, 3'ü izoekoik ve 1'i ise karışık ekode izlendi. Bu 9 hastadan 2'sinde nodüllerde mikrokalsifikasyon izlendi. Sekiz (%23.5) hastada 2-3 boyutunda nodüle saptandı, 7'si multinodüler olarak izlendi. Bu 8 hastada nodüllerin 6'sı karışık ekoda, 2'si ise hipoekoik olarak izlendi. Bu 8 hastadan 2'sinde mikrokalsifikasyon izlendi. Altı (%17.64) hastada 3-4 cm boyutunda multinodülerite izlendi. Nodüller 4'ünde karışık ekoda, 1'inde izoekoik 1'inde ise hipoekoik görünümdeydi. Bir (%2.94) hastada en büyüğü 4-5 cm boyutunda hiperekojen, kalsifikasyon içermeyen multinodülerite izlendi. Bir (%2.94) hastada en büyüğü 5-6 cm karışık ekoda, kalsifikasyon içermeyen multinodülerite saptandı. Bir (%2.94) hastada en büyüğü 6-7 cm boyutunda karışık ekoda, mikrokalsifikasyonlar içeren multinodülerite görüldü. Bir (%2.94) hastada en

bilyüğü 7-8 cm boyutunda kalsifikasyon içeren hiperekoik multinodülerite izlendi. Üç (%8.83) hastanın tiroid ultrasonografileri normaldi. Bu 3 hastadan 2'si suprakrikoid larenjektomi ile birlikte boyun diseksiyonu materyalinde papiller karsinom metastazı saptanması nedeni ile opere edildi. Diğer hasta ise total larenjektomi materyaline subglottik uzanım olması nedeni ile tek taraflı tiroidektomi materyali eklenen ve tiroidektomi materyalinde medüller tiroid karsinomu saptanan olgudur.

Hastalara preoperatif dönemde İİAB yapıldı. 6 (%17.65) hastanın İİAB sonucu malign, 16 (%47) hastanın sonucu benign, 5 (%14.7) hastanın sonucu ise şüpheli, 3 (%8.83) hastanın hurtle hücreli lezyon olarak raporlandı. 4 (%11.76) hastaya ise İİAB yapılmadı. Bu 4 hastadan 2'si suprakrikoid larenjektomi ile birlikte boyun diseksiyonu materyalinde papiller karsinom metastazı saptanması nedeni ile opere edildi. Diğer hasta ise total larenjektomi materyaline subglottik uzanım olması nedeni ile tek taraflı tiroidektomi materyali eklenen ve tiroidektomi materyalinde medüller tiroid karsinomu saptanan olgudur. İİAB yapılmayan diğer hasta ise dış merkezde yapılan subtotal tiroidektomi materyalinde papiller karsinom saptanması üzerine kliniğimize refere edilen hastadır (Tablo 3, Grafik 4).

Tablo 3: İİAB sonuçları

İİAB Sonucu	Sayı (yüzde)
Benign	16 (%47)
Şüpheli	5 (%14.7)
Malign	6 (%17.65)
Hurtle hücreli lezyon	3 (%8.83)
Yapılmayan	4 (%11.76)

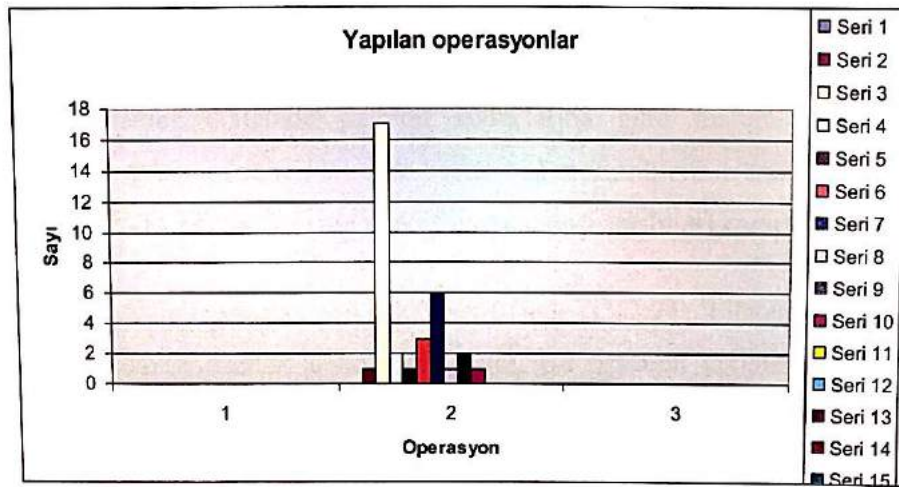


Grafik 4: İİAB sonuçlarının dağılımı

34 hastadan 1 (%2.94) hastaya tek taraflı sol hemitiroidektomi, 2 hastaya (%5.88) tamamlayıcı tiroidektomi, 17 (%50) hastaya total tiroidektomi, 3 (%8.83) hastaya total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu, 1 (%2.94) hastaya ise tamamlayıcı tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu, 6 (%17.64) hastaya ise total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu ve tek taraflı fonksiyonel boyun diseksiyonu, 1 (%2.94) hastaya ise total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu ile bilateral fonksiyonel boyun diseksiyonu yapıldı. İki (%5.88) hastamızda suprakrikoid larenjektomi ve boyun diseksiyonu sonucunda bir adet lenf nodunda papiller karsinoma metastazı olması nedeniyle total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu yapıldı. Bir (%2.94) hastamıza ise total larenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu ameliyatında subglottik uzanım nedeniyle tek taraflı tiroidektomi yapılmasını takiben tiroidektomi materyalinde medüller karsinom saptanması üzerine tamamlayıcı tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu yapıldı (Tablo 4, Grafik 5).

Tablo 4: Yapılan Operasyonlar

Yapılan Operasyon	Sayı (yüzde)
Hemitiroidektomi	1 (%2.94)
Total tiroidektomi	17 (%50)
Tamamlayıcı tiroidektomi	2 (%5.88)
Tamamlayıcı tiroidektomi+ santral boyun diseksiyonu	1 (%2.94)
Total tiroidektomi+santral boyun diseksiyonu	3 (%8.83)
Total tiroidektomi+santral boyun diseksiyonu+tek taraflı fonksiyonel boyun diseksiyonu	6 (%17.64)
Total tiroidektomi+santral boyun diseksiyonu+tek taraflı fonksiyonel boyun diseksiyonu	1 (%2.94)
Suprakrikoid larenjektomi sonrası total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu	2 (%5.88)
Total larenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu sonrası tamamlayıcı tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu	1 (%2.94)

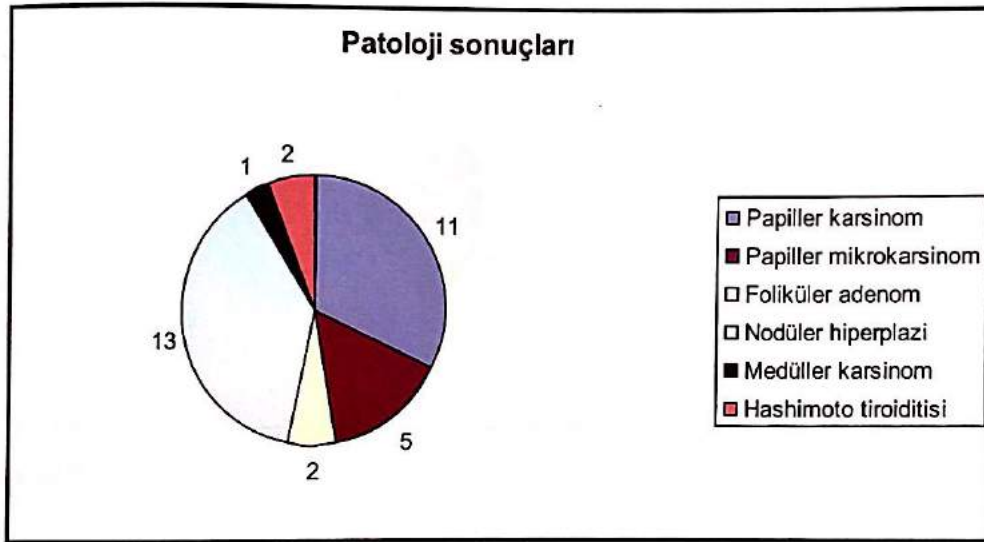


Grafik 5: Yapılan operasyonlar

Patoloji sonuçlarına bakıldığında; 11 olguda (%32.35) papiller karsinom, 5 olguda (%14.7) papiller mikrokarsinom, 2 olguda (%5.88) foliküler adenom, 13 olguda (%38.23) nodüler hiperplazi, 1 olguda (%2.94) medüller karsinom ve 2 olguda (%5.88) hashimoto tiroiditisi tespit edilmiştir (Tablo 5, Grafik 6).

Tablo 5: Patoloji sonuçları

Papiller karsinom	11 (%32.35)
Papiller mikrokarsinom	5 (%14.7)
Foliküler adenom	2 (%5.88)
Nodüler hiperplazi	13 (%38.23)
Medüller karsinom	1 (%2.94)
Hashimoto tiroiditisi	2 (%5.88)



Grafik 6: Patoloji sonuçları

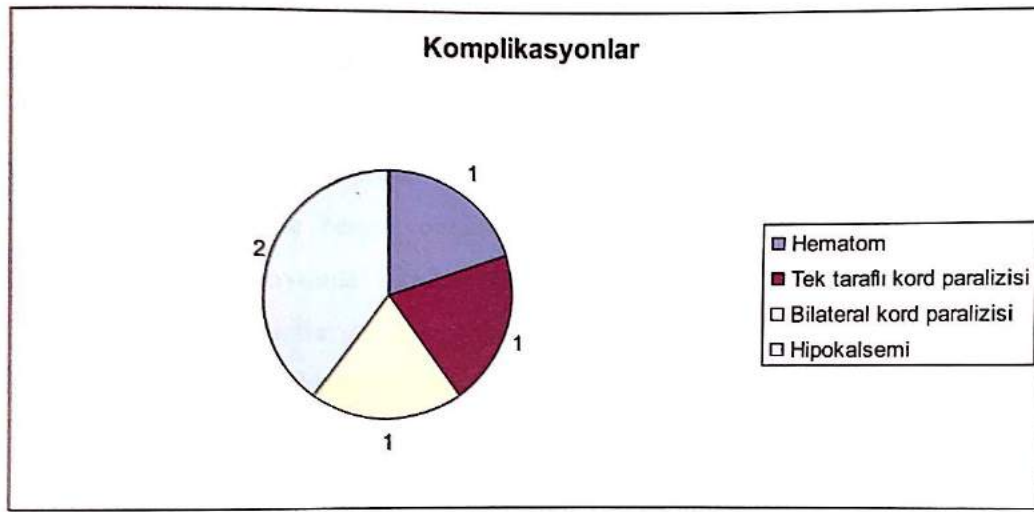
Postoperatif dönemde patoloji sonuçlarına göre malign çıkan olgular endokrinoloji, genel cerrahi ve kulak burun boğaz kliniklerinin katıldığı konseyde tartışıldı. 12 (%35.29) hastaya radyoaktif iyot tedavisi verilmesi kararlaştırıldı.

Tiroidektomi yapılan 34 olgudan 1'inde (%2.94) bilateral kord vokal paralizisi gelişmesi üzerine trakeotomi açıldı. Bu hastanın takibinde postoperatif ikinci ayda tek kord vokalde hareket başlaması ve rima glottisin yeterli açıklığa ulaşması ile trakeotomisi kapatılmıştır. Bir hastada (%2.94) tek taraflı geçici kord vokal paralizisi gelişti. Bir hastada (%2,94) postoperatif 10. saatte hematom

gelişmesi üzerine hematoma drenajı uygulanarak kanama kontrolü yapıldı. İki (%5.88) hastada postoperatif dönemde hipokalsemi gelişmesi üzerine kalsiyum tedavisi başlandı. Postoperatif dönemde mortalite gelişmedi (Tablo 6, Grafik 7).

Tablo 6: Komplikasyon sayısı

Koplikasyon	Sayı
Hematoma	1
Tek taraflı kord paralizisi	1
Bilateral kord paralizisi	1
Hipokalsemi	2



Grafik 7: Komplikasyonlar

5. TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları özellikle nodüler guatr ülkemizde ve dünyada oldukça sık rastlanan hastalık grubudur (126). Yapılan ultrasonografi ve otopsi çalışmalarında tiroid bezlerinin %35-50'sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini göstermektedir. Klinik olarak palpe edilebilen tiroid nodüllerinin toplumlardaki sıklığı %4-7 arasında değişmektedir (1,2,3). Altmış yaş üzerinde bu oran %5 olarak belirtilmiş, çocukluk ve adolesan dönemde ise yaklaşık olarak %1,5 oranında bulunmuştur (127). Bunlar klinik olarak belirti vermezler ve genellikle benign özelliktedirler. Ağrı şikayeti nadir görülür, ancak malign bir lezyon boyunda sıklıkla rahatsızlık hissi vermektedir. Nodüler tiroid hastalıkları tiroid kanserlerine göre daha yaygındır. Malignite oranı düşük olmasına rağmen tiroid nodüler hastalığının genel sıklığı göz önüne alındığında nodüllerin ayrıntı tanısı ve malignite riski taşıyıp taşımadığı mutlaka araştırılmalıdır.

Malign ve benign tiroid nodüllerinin ayrımında ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kesin kriterler yoktur ancak ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kriterler ışığında daha doğru ve güvenilir bir sonuç için, benign-malign ayrımında en önemli yöntem olan İİAB yaygın olarak kullanılmaktadır (128). 1986 yılında Gardiner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 1465 tiroid aspirasyon sitoloji sonucu değerlendirilmiş ve bunlardan 207'sine cerrahi prosedür uygulanmıştır. Atipik ve malign sitoloji aspirasyon raporlarının %65'inin malign olduğu %11,5'inin yalancı negatif olduğu saptanmıştır (129). Ravetto ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları 37895 hastanın retrospektif incelenmesinde İİAB duyarlılığı %91,8, özgüllüğü ise %75,5'tir (130).

Marrazzo ve arkadaşlarının 1978-2003 yıllarında 497 olgudan oluşan çalışmada İİAB ve sonrasında tiroidektomi yapılmış. Bu çalışmaya göre

duyarlılık %94,7, özgüllük %99, yanlış negatiflik %0,5, yanlış pozitiflik %1 olarak bildirilmiştir (131). Dündar ve arkadaşlarının 1996-1999 yıllarında 570 olguya ait 590 biyopsi materyalini değerlendirdiği çalışmada sitolojik incelemede şüpheli olarak değerlendirilen olgular negatif olarak kabul edildiğinde, duyarlılık %62,5, özgüllük %98, testin tanı değeri %92, şüpheli olgular pozitif olarak kabul edildiğinde duyarlılık %88, özgüllük %85, testin tanı değeri ise %86 olarak saptandı. Aynı seride yanlış negatiflik oranı %2, yanlış pozitiflik oranı ise %3,8 olarak bulundu (132). İİAB halen kullanışlı, güvenilir ve kabullenilebilir oranları ile cerrahiye aday hastalarda en önemli metoddur.

Bizim çalışmamızda İİAB sonuçları benign, hurtle hücreli lezyon, şüpheli ve malign olarak sınıflandırıldı. 6 (%17,65) hastanın İİAB sonucu malign, 16 (%47) hastanın sonucu benign, 5 (%14,7) hastanın sonucu ise şüpheli, 3 (%8,83) hastanın hurtle hücreli lezyon olarak raporlandı. 4 (%11,76) hastaya ise İİAB yapılmadı. Bu 4 hastadan 2'si suprakrikoid larenjektomi ile birlikte boyun diseksiyonu materyalinde papiller karsinom metastazı saptanması nedeni ile opere edildi. Diğer hasta ise total larenjektomi materyaline subglottik uzanım olması nedeni ile tek taraflı tiroidektomi materyali eklenen ve tiroidektomi materyalinde medüller tiroid karsinomu saptanan olgudur. İİAB yapılmayan diğer hasta ise dış merkezde yapılan subtotal tiroidektomi materyalinde papiller karsinom saptanması üzerine kliniğimize refere edilen hastadır. İİAB sonucu malign olan olguların tiroidektomi sonrası patoloji sonuçları papiller karsinoma olarak raporlandı. Tiroidektomi sonrası İİAB sonuçları benign olan hastaların patoloji sonuçlarına bakıldığında 13'ünde nodüler hiperplazi, 2 hastada ise foliküler adenom, 1 hastada ise papiller mikrokarsinom olarak izlendi. İİAB sonucu hurtle hücreli lezyon olarak raporlanan hastaların patoloji sonuçları 1 hastada papiller mikrokarsinom, 2 hastada hashimoto tiroiditisi olarak raporlandı. İİAB sonucu şüpheli olan 5 hastanın tiroidektomi sonrası patoloji sonuçları papiller karsinoma olarak raporlandı.

Nodüler tiroid hastalıkları ve tiroid kanserleri kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür (19). Hormonla ilişkili olduğunu belirten yazılar mevcuttur. Literatüre baktığımızda dos Santos Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada puberte çağında kadınlarda belirgin olan üstünlüğün menapoz döneminde kaybolduğu

gözlenmektedir (133). Doğum sayısının tiroid kanseri riskini artırdığına dair bulgular da mevcuttur (134). İyottan fakir bölgelerde ilerleyen yaşla doğru orantılı olarak artmakta ve erkeklerde %23, kadınlarda %46'lara kadar çıkmaktadır (135). Bizim serimizde de nodüller guatr nedeniyle opere olan hastalardan 9'u kadın 4'ü ise erkek olup literatürle uyumlu olarak kadın predominansı mevcuttur.

Tiroid kanserleri daha nadirdir ve tüm malign neoplazmların %1'inden azının oluşturur. Tiroid nodüllerinin ise %5-17'si maligndir (4, 69,70). Amerikan Kanser Derneği'ne göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 10.000 yeni hastaya rastlanmaktadır. Yine her yıl yaklaşık olarak bu hastalıktan 250 kişi hayatını kaybetmektedir. İyi diferansiye tiroid karsinomlarında yaşam beklentisi yüksektir. Hastaların çoğu başka hastalıklar nedeni ile kaybedilmektedir. Tiroid kanserlerinin nasıl tedavi edileceği konusunda dünyanın farklı yerlerinde farklı protokollerin uygulanması ve tedavi konusunda tam bir mutabakat sağlanamaması hastalığı aslında daha önemli bir yere getirmektedir. Endokrin kanserler içinde ise over karsinomlarından sonra ikinci sıradadır (93). Tüm kanser ölümlerinin ise %0.4-0.5'ini oluşturmaktadır (65,72,93).

Bizim serimizde opere olan hastalarda %50 oranında malignite görülmüştür bunun sebebi ise bulunduğumuz merkezin tersiyer merkez olması ve preoperatif dönemde malign tanısı almış hastaların kliniğimize refere edilmiş olmasına bağlanmıştır.

ABD'de yapılan çalışmalara göre görüntüleme yöntemleri ve İİAB'sinde teknolojik gelişmelere bağlı olarak tiroid karsinom insidansı son 20 yılda artmaktadır. Bu çalışmalara göre tiroid karsinomlarının %90'ı iyi diferansiye tiroid karsinomudur (136). Bizim serimizde de preoperatif dönemde tüm hastalara ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsileri yapıldı ve 17 malign vakadan 16'sı iyi diferansiye tiroid karsinomuydu.

Papiller tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. En sık olarak 30-40 yaş arasında görülür (6,7). Bizim serimizde ise iyi diferansiye tiroid karsinomlarının tümü papiller tiroid karsinomuydu. Papiller tiroid karsinomu nedeniyle opere edilen hastaların %56.25'i 40-50 yaş grubundaydı. Ortalama yaş

41.5'ti. Bunun sebebi olarak ise tersiyer merkez olmamız nedeniyle anestezi ve cerrahi mortalite ve morbiditesi yüksek olan hastaların kliniğimize refere edilmiş olmasıdır. Literatürde papiller tiroid kanserinin kadın/erkek görülme oranı 2/1 ile 3/1 arasında değişmektedir (8,9). Bizim serimizde de 16 papiller tiroid karsinomu olgusundan 11'i kadın; 5'si erkek hasta idi (kadın/erkek: 2.2/1). Bizim hasta grubumuzda da literatürle uyumlu olarak kadın predominansı mevcuttur. Papiller tiroid kanseri beyaz ırkta siyah ırka nazaran daha çok görülmektedir (9).

Papiller tiroid kanseri tiroidin diferansiye tümörleri içerisinde en az agresif olanıdır. Tipik olarak hastalık uzun ve sessiz bir seyir gösterir ve mortalite oranı düşüktür. Uzun dönem lokalize kalma eğilimindedir. Bu nedenle de prognozu iyidir. Eksternal alınan radyasyon dozu ile oluşum sıklığı artmaktadır (10). Literatüre bakıldığında Çernobil kazası sonrası çocuklarda lösemi insidansı artarken erişkin yaş grubunda ise tiroid karsinomu görülme insidansının arttığı gözlenmiştir (84). Hiroşima ve Nagasakiye atılan atom bombaları sonrasında da tiroid karsinom görülme insidansı artmıştır (137). Boyna radyoterapi almış olunması da tiroid karsinomu riskini artırmaktadır (97). Bizim serimizde 1 hastamızda boyna radyoterapi aldıktan sonra boyun ultrasonografisi ile yapılan takibinde radyoterapiden 3 yıl sonra tiroid bezinde mikrokalsifikasyonları olan nodül görüldü. Yapılan İİAB sonucunda papiller karsinom tanısı konuldu.

Papiller tiroid kanserinde hastalar boyunda yavaş büyüyen kitle ile başvururlar (8). Fakat diğer tiroid karsinomları gibi aşırı derecede büyüme ve lokal invazyon yapmasına bağlı olarak semptomlara da yol açabilir. İleri hastalık yutma güçlüğü, dispne ve ses kısıklığı gibi lokal invazyon belirtileri ile ilişkilidir. Bazen boyundaki nodal tutulum tiroid nodülünün kendisinden daha belirgin olabilir (94).

Papiller tiroid karsinomaları genellikle ötiroidiktir (8). Tiroid karsinomlarında hipertiroidi insidansı % 0.3'den % 16.9 oranlarına kadar çıkabilmektedir (138). Hipo veya hipertiroidi saptanması, karsinomdan ziyade Hashimoto tiroiditi veya toksik nodül gibi fonksiyonel bozuklukları düşündürür (139).

Papiller tiroid kanseri tanısı anamnez, fizik muayene ve sonrasında tiroid veya boyundaki lenfadenopatiden yapılan İİAB ile konur (8). Papiller tiroid

karsinomunda lenf nodu metastazlarına hastaların %30-90'inde rastlanmaktadır. Boyun diseksiyonu materyalinin daha ayrıntılı incelenmesiyle bu oran %90'a kadar ulaşır. Ancak mikroskopik lenf nodu metastazlarının yalnızca %10'unda klinik hastalık tablosu oluşur (7,103,104). Davidson ve arkadaşlarının 1972-2007 yıllarında yaptığı çalışmada 183 papiller tiroid karsinomu tanısı almış olgu lenfadenektomi ile birlikte tedavi edilmiş. Lenfadenektomi spesmenlerinde patolojik nod insidansı %57.9 olarak bulunmuştur (140). Okkült papiller tiroid karsinomlarında bile lenf nodu metastazı %57'ye ulaşabilmektedir (141). Papiller tiroid karsinomunda lenf nodu metastazlarının sıklığı ile tümör içinde gelişen lenf damarların varlığı arasında ilişki kurulmuştur (142). Diferansiye tiroid karsinomunda lenf metastazlarına sıklıkla pretrakeal, paratrakeal, prelarengeal, üst, orta ve alt jugular ve supraklavikuler bölgelerde rastlanır. Daha az sıklıkla; submandibular, posterior servikal ve üst mediastinal bölgelerde olabilirler. Servikal bölgede lenf bezi metastazları primer tümörün karşı tarafında da bulunabilir (143). Lenf nodu metastazları özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülür ve bazen başvuruya yol açan yakınma bu olabilir. 'Lateral aberran tiroid' olarak adlandırılan durum ise hemen her zaman metastatik kanserle tutulan servikal lenf nodunu ifade eder (8). Bizim serimizde 1 hastamızın boyun yan tarafında şişlik şikayeti ile başvurması sonucu yapılan İİAB papiller karsinom metastazı saptandı. 6 (%37.5) hastada boyun diseksiyonu spesmeninde lenf nodu metastazı saptandı. Bu oran literatür ile uyumlu olarak saptanmakla beraber vaka sayımızın az olması nedeniyle diğer oranlara göre düşük olduğu düşünülmüştür.

Papiller tiroid karsinomunda lenf nodu metastazı oranının %30-90 arasında olmasına rağmen profilaktik santral boyun diseksiyonu yapılması konusunda halen tam bir mütabakata varılamamıştır. Shindo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroidektomi sonrası santral boyun diseksiyonu rutin olarak uygulanmaktadır. Bu yaklaşımın en önemli nedenlerinden biri, özellikle orta ve yüksek risk grubu hastalarda, bu bölgeye olan yüksek metastaz oranı, diğeri daha sonra boyun diseksiyonu gerektiğinde yeterince efektif şekilde yapılamayacak olması ve artacak rekürren sinir yaralanmasıdır (144). Rosenbaum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tümörün geniş olması durumunda veya ultrasonografik olarak patolojik lenf nodu görüldüğünde santral boyun diseksiyonu önerilmektedir. Bu çalışmaya göre küçük

tümör ve patolojik görünümde lenf nodu olmayan hastaya profilaktik boyun diseksiyonu yapılmasının mortalite ve rekürrens oranlarında herhangi bir yararlı etkisinin kanıtı olmadığı yönündedir (145).

Klinik olarak metastatik olduğu saptanmış lenf nodu varsa boyun diseksiyonu gündeme gelmelidir. Nod toplama işlemi asla yapılmamalıdır. Papiller ve foliküler karsinomlarla ilişkili metastatik odaklar lenf bezlerinin sinuzoidlerinde kalırlar ve nadiren kapsülle erişirler. Submental ve submandibuler bölgedeki (level I) lenf bezlerinin çıkarılması eğer II. Bölgede yaygın metastaz yoksa çoğunlukla gerekli olmamaktadır. İyi diferansiye tiroid karsinomlarında bu bölgeye metastaz oranı son derece düşük olup %1.5 dolayındadır. Bundan dolayı lenfatik yapıların korunduğu ve II-VI. Bölgeleri içeren modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılması yeterli olacaktır. Böylece aynı seansta karşı taraf lenf nodları da gerektiğinde çıkarılabilecektir (10).

Boyun diseksiyonu, lenf bezi metastazının lezyon tarafında saptandığı hastalarda aynı tarafa, iki taraflı metastaz saptanmış hastalarda her iki tarafa da yapılmalıdır. Bununla beraber tek taraflı N+ olgulardan; erkek hasta, 4cm'den büyük tümör varlığı, ipsilateral büyük hacimli lenf bezi metastazı varlığı, istmus tutulumu olan bu tür olgularda da boyun diseksiyonu iki taraflı yapılmalıdır (10).

Papiller tiroid karsinomunun uzak metastaz oranı oldukça düşük olup başlangıçta %1'lerde iken ileri dönemde %10'a çıkabilmektedir. Uzak metastazlar en sık akciğer daha sonra da kemiğe olmaktadır (6,146). Schlumberger ve arkadaşlarının yaptığı 2200 diferansiye tiroid karsinomu olgusundan oluşan çalışmada metastazların %47'si tanı anında saptanırken diğer %53'ü ise 6 ay ila 41 yıl, ortalama 42. ayda ortaya çıkmaktadır (147). Haq ve arkadaşlarının 111 tane uzak metastazı olan diferansiye karsinomundan oluşan çalışmasında metastazların %49'unu akciğer, %24'ünü kemik metastazları, %19'unun yaygın metastazlar ve %8'ini soliter diğer organ metastazları oluşturmaktadır (148). Bizim serimizde ise uzak metastazı olan hasta yoktu.

Hundhal ve arkadaşlarının 53856 olgudan oluşan çalışmasında papiller karsinom için 10 yıllık survey %93 olarak saptanmıştır. Papiller tiroid kanserlerinde cerrahi ve diğer neoadjuvan tedavilerden sonra nüks ve metastaz sıklığı fazla değildir (106). Tsang ve arkadaşlarının 1998 yılında yapmış olduğu çalışmada ise papiller karsinin foliküler kanserden belirgin olarak daha iyi gidişli olduğu belirtilmiş, papiller tiroid kanserinde 10 yıllık sağ kalım %93 iken foliküler kanserde bu oran foliküler karsinom için %69 olarak saptanmıştır (149).

RAİ ablasyonu, artık tiroid dokusu ve mikrometastazları ortadan kaldırmayı hedefler. Kanser cerrahisine adjuvan olarak uygulanan RAİ tedavisi genelde total veya totale yakın tiroidektomi yapılmış olgulara uygulanmaktadır. Bir başka deyişle RAİ tedavisi, genel olarak, orta ve yüksek risk grubu hasta, rezidü ve/veya metastatik hastalık varlığı gibi durumlarda gündeme gelir (10). Mazzaferri ve Jhiang, papiller ve foliküler karsinomu olup; adjuvan RAİ almış, sadece tiroid hormon baskılaması yapılmış ve hiçbir adjuvan tedavi almamış hastalar arasında nüks oranları açısından anlamlı fark saptamıştır. RAİ alan grupta nüks oranı %15, mortalite %3; sadece tiroid hormonu baskılaması uygulanan grupta nüks %30, mortalite %6; hiçbir adjuvan tedavi almayan grupta nüks %40, mortalite %12 olarak bulunmuştur (6). Bizim serimizde de hastalar postoperatif dönemde uygulanan sintigrafi ve patoloji raporundaki tümör boyutu ile endokrinoloji, genel cerrahi ve kulak burun boğaz kliniklerinden oluşan konseyde tartışıldı. 12 hastaya radyoaktif iyot tedavisi verildi.

Tiroid lojunda hematoma birikmesi laringeal ödem ve trakeal bası sonucu solunum sıkıntısına neden olacağı için acil müdahale edilmesi gereken bir komplikasyondur. En sık semptom solunum sıkıntısı, ağrı ve basınç hissi, yutma zorluğu ve yara kenarlarından sızıntıdır (150). İtalyan endokrin üniteleri birliğine dahil 42 merkezin sonuçlarının verildiği ve tiroid cerrahisi uygulanan 14934 hasta ile ilgili verilerin gözden geçirildiği çok merkezli bir çalışmada kanama hastaların %1.2'sinde gözlenmiştir. Kanama hastaların %15'inde cerrahi sırasında geri kalan %85'sinde ise cerrahi sonrasında gelişmiştir. Kanama geçiren hastaların %1'inde, toplam hastaların %0.12'sinde kan transfüzyonu gerekmiştir (122). Bizim serimizde 1 hastada (%2,94) postoperatif 10. saatte hematoma gelişmesi

üzerine hematoma drenajı uygulanarak kanama kontrolü yapıldı. Oranın fazla olması hasta sayımızın az olmasına bağlanmıştır.

Bilateral kord vokal paralizisinin en sık nedeni tiroidektomi ameliyatlarıdır. Ancak yapılan bir çalışmada 1980 yılından sonra bilateral kord vokal paralizilerinin nedenleri arasında tiroidektomi ameliyatları, travma ve maligniteden sonra üçüncü sırayı almıştır (121). Rekürren laringeal sinirin seyri boyunca ortaya konması, izlenmesi ve dikkatli diseksiyon kalıcı zedelenme riskini azaltır. Ameliyatı yapan cerrah olası nonrekürren sinir varlığını akılda tutmalıdır. Cerrahi sırasında sinir kesildiyse mikrocerrahi ile onarılması önerilmektedir. Bu onarımla normal fonksiyon elde edilmesi beklenmese bile, vokal korddaki atrofinin yaygınlığı azalır (151). Liu ve arkadaşlarının 106 hastadan oluşan çalışmasında postoperatif dönemde 3 (%2.8) hastada tek taraflı rekürren sinir yaralanması gelişmiştir (152). Al-Fakhri ve arkadaşlarının yaptığı 116 hastadan oluşan çalışmada 5 (%4.3) hastada tek taraflı rekürren sinir yaralanması geliştiği gözlenmiştir. Bu hastalardan sadece 2 (%1.7) hastada paralizisi kalıcı olarak devam etmiştir (153). Tek taraflı rekürren laringeal sinir zedelenmesinde vokal kord paramedian pozisyonundadır, konuşma nefes nefese olabilir ve volümü düşüktür. Bizim serimizde 1 (%2.96) hastada tek taraflı kord vokal paralizisi gelişti. Bilateral rekürren sinir yaralanması sonucunda kord vokallerin paramedian pozisyonunda kalırlar. Buna bağlı olarak hastada respiratuar stridor görülür. İtalyan endokrin üniteleri birliğine dahil 42 merkezin sonuçlarının verildiği ve tiroid cerrahisi uygulanan 14934 hasta ile ilgili verilerin gözden geçirildiği çok merkezli bir çalışmada tek taraflı kalıcı rekürren sinir paralizisi %1, geçici palsi %2 ve kalıcı bilatere rekürren sinir paralizisi %0.4 oranında görülmüştür (122). Bazı kaynaklara göre ise rekürren sinir yaralanması %3'e kadar çıkabilmektedir. Bu oran geniş tiroid cerrahisi ve yaygın hastalığa bağlanmaktadır (154). Bizim serimizde de tiroidektomi yapılan 34 olgudan 1'inde (%2.94) bilateral kord vokal paralizisi gelişmesi üzerine trakeotomi açıldı. Bu hastanın takibinde postoperatif 2. ayda tek kordda hareket başlaması üzerine trakeotomisi kapatılmıştır.

Hipoparatiroidi, tiroid cerrahisi ile ilişkili olarak en sık gözlenen komplikasyonlardan birisidir. Hipokalsemi ile klinik presentasyon gösterir. Hundahl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lobektomi yapılan olgularda %3.3, totale

yakın tiroidektomi yapılan olgularda %6.2, lenf nodu diseksiyonu yapılmadan sadece total tiroidektomi yapılan olgularda %12.4, lenf nodu diseksiyonu ve total tiroidektomi olgularında %14.2 hipokalsemi geliştiği görülmüştür (155). İtalyan endokrin üniteleri birliğine dahil 42 merkezin sonuçlarının verildiği ve tiroid cerrahisi uygulanan 14934 hasta ile ilgili verilerin gözden geçirildiği çok merkezli bir çalışmada kalıcı hipoparatiroidi %1.7, geçici hipoparatiroidi ise %8.3 olarak görülmüştür (122). Bizim serimizde 2 (%5.88) hastada postoperatif dönemde geçici hipokalsemi gelişmesi üzerine kalsiyum tedavisi başlandı.

6. SONUÇ

Tiroid bezi hastalıkları günümüzde sık karşılaşılan endokrin hastalıklarındandır. Tiroidin nodüler hastalığı (nodüler guatr), günümüzde dünyada en sık rastlanan endokrin patolojidir ve prevelansı çalışmanın yapıldığı bölgedeki iyot alımına bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini göstermektedir. Klinik olarak palpe edilebilen tiroid nodüllerinin toplumlardaki oranı değişmektedir. Kadın predominansı mevcuttur. Genellikle klinik belirti vermezler ve benign niteliktedir. Bizim serimizde de kadın predominansı olduğu görüldü.

Tiroid hastalıkları tanısında ultrasonografi ve özellikle İİAB yol göstericidirler.

Tiroid nodüllerinin %5'i malign niteliktedir ve tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturur. Tiroid kanserlerinde de kadın predominansı görülmektedir. En sık rastlanan kanser papiller tiroid karsinomudur. Bizim serimizde de kadın predominansı izlendi. Papiller tiroid karsinomu en fazla görülen maligniteydi.

Tiroidektomi sonrası komplikasyonlar azalmaktadır. En sık görülen komplikasyon hipoparatiroididir. Dikkatli cerrahi ve anatomik olarak yapıların ortaya konulması ile komplikasyonlardan kaçınılabılır.

7. ÖZET

Otuzdört hastadan oluşan serimizde 11 olguda (%32.35) papiller karsinom, 5 olguda (%14.7) papiller mikrokarsinom, 2 olguda (%5.88) foliküler adenom, 13 olguda (%38.23) nodüler hiperplazi, 1 olguda (%2.94) medüller karsinom ve 2 olguda (%5.88) hashimoto tiroditisi tespit edilmiştir.

Otuzdört hastadan 1 (%2.94) hastaya tek taraflı sol hemitiroidektomi, 2 hastaya (%5.88) tamamlayıcı tiroidektomi, 17 (%50) hastaya total tiroidektomi, 3 (%8.83) hastaya total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu, 1 (%2.94) hastaya ise tamamlayıcı tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu, 6 (%17.64) hastaya ise total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu ve tek taraflı fonksiyonel boyun diseksiyonu, 1 (%2.94) hastaya ise total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu ile bilateral fonksiyonel boyun diseksiyonu yapıldı. İki (%5.88) hastamızda suprakrikoid larenjektomi ve boyun diseksiyonu sonucunda bir adet lenf nodunda papiller karsinoma metastazı olması nedeniyle total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu yapıldı. Bir (%2.94) hastamıza ise total larenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu ameliyatında subglottik uzanım nedeniyle tek taraflı tiroidektomi yapılmasını takiben tiroidektomi materyalinde medüller karsinom saptanması üzerine tamamlayıcı tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 22'si (%64.7) kadın, 12'si (%35.3) erkekti. Yaş ortalaması 44.5 olarak bulundu.

Tiroidektomi yapılan 34 olgudan 1'inde (%2.94) bilateral kord vokal paralizisi gelişmesi üzerine trakeotomi açıldı. Bir hastada (%2.94) tek taraflı geçici kord vokal paralizisi gelişti. Bir hastada (%2,94) hematoma gelişti. İki (%5.88) hastada hipokalsemi gelişti. Postoperatif dönemde mortalite gelişmedi.

Tiroidektomi ve boyun diseksiyonu operasyonu KBB kliniğince yapılan bir operasyondur.

Anahtar kelimeler: Kanser, biyopsi, komplikasyon, nodül, boyun

8. SUMMARY

11 cases (32.35%) of papillary carcinoma, 5 cases (14.7%) of papillary microcarcinoma, 2 cases (5.88%) follicular adenoma, 13 cases (38.23%) of nodular hyperplasia, 1 case (2.94%) of medullary carcinoma and 2 cases (5.88%) of hashimoto thyroiditis have been identified in our series consisting of 34 patients.

For 34 patients, in 1 (2.94%) patient unilateral left hemithyroidectomy, in 2 patients (5.88%) completion thyroidectomy, in 17 (50%) patients total thyroidectomy, in 3 (8.83%) patients total thyroidectomy and central neck dissection, in 1 (2.94%) patient completion thyroidectomy and central neck dissection, in 6 (17.64%) patients total thyroidectomy and central neck dissection and unilateral functional neck dissection, and in 1 (2.94%) patient total thyroidectomy and central neck dissection and bilateral functional neck dissection was performed..

In two (5.88%) patients, total thyroidectomy and central neck dissection was performed; because of the detection of lymph node metastasis of papillary carcinoma in one lymph node after supracricoid laryngectomy and neck dissection. In one (2.94%) of our patient completion thyroidectomy and central neck dissection was performed because of the determination of medullary carcinoma on the thyroidectomy specimen obtained after unilateral thyroidectomy that performed for subglottic extension at total laryngectomy and bilateral neck dissection surgery.

22 of 34 patients in the study (64.7%) were female and 12 (35.3%) were male. The mean age was 44.5.

In one of 34 cases (2.94%) of thyroidectomy, tracheotomy was performed because of the development of bilateral vocal cord paralysis. In one patient (2.94%), transient unilateral vocal cord paralysis occurred. In one patient (2.94%), hematoma occurred. Two (5.88%) patients developed hypocalcemia. There were no deaths in the postoperative period.

Thyroidectomy and neck dissection surgery is an operation of ENT clinics.

Key words: carcinoma, biopsy, complication, nodule, neck

9. KAYNAKLAR

- 1) Supit E, Peiris AN. Cost-Effective Management of Thyroid Nodules and Nodular Thyroid Goiters. South Med J 2002; 95(5):514-519.
- 2) Flanagan MB, Ohori NP, Carty SE, Hunt JL. Repeat Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration in Patients With Initial Benign Cytologic Results. Am J Clin Pathol. 2006;125(5):698-702.
- 3) Burguera B, Gharib H Thyroid incidentalomas: Prevalence, diagnosis, significance, and management. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29:187-203.
- 4) Castro MR, Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. Postgrad Med 2000; 107: 113-116.
- 5) Hay I, Klee GG. Thyroid cancer diagnosis and management, Clin Lab Med 1993; 13: 725-734.
- 6) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994 Nov;97(5):418-28.
- 7) De Jong SA, Demeter JG, Jarosz H, Lawrence AM, Paloyan E. Primary papillary thyroid carcinoma presenting as cervical lymphadenopathy: the operative approach to the "lateral aberrant thyroid". Am Surg. 1993 Mar;59(3):172-6; discussion 176-7.
- 8) Lal G, Clark OH, Schwartz Principles of surgery 8th ed. Mc Graw Hill Publications 2008: 1445-1525.
- 9) Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. Cancer 1995; 75:338-52.
- 10) Güney E, Diferansiye tiroid kanserleri, Güney E. (edit) : Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları, 1. baskı, İstanbul, İyışler matbacılık, 2008; 105-130.

- 11) Block MA. Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990 Jun; 23(3):453-73.
- 12) Bartley GB, Fatourech V, Kadrmaz EF, et al. Long term follow up of Graves Ophthalmopathy. An incidence cohort. *Ophthalmology.*1996; 103:958-962.
- 13) Jeffrey A. Norton, R.Randal Bolinger. *Surgery Basic Science and Clinical Evidence* New York 2001; 849-850.
- 14) Razack MS, Lore JM, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total thyroidectomy for Graves disease. *Head Neck.* 1997;19:378-383 .
- 15) Joseph UA, Jhingran SG. Graves disease and concurrent thyroid carcinoma. The importance of thyroid scintigraphy in Graves disease. *Clin Nucl Med.*1995; 20:416-418.
- 16) Linos DA, Karakitsos D, Pappademetriu J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical ? *Eur J Surg.*1997; 163:651-657.
- 17) Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida d et al, Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves disease. *J Clin Endocrino Metab.*1990; 70:830-835 .
- 18) Hansen JT. Embriyoloji and Surgical Anatomy of thr Lower Neck and Superior Mediastinum. In: *Thyroid Disease*.ed. Falk SA.2 nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997; p15-27.
- 19) Oyar O. *Boyun Ultrasonografisi.* İzmir.E.Ü.Basımevi, 2000; 64.
- 20) Larsen W. J. *Human Embryology*, Churchil Livingstone 2. edition 1997; 371.
- 21) Sadler T.W. *Thyroid Gland*, Langman Medical Embryology 6. edition Williams&Wilkins 1990; 312-3.

- 22) Hershman JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol* 1970; 31: 457.
- 23) Guyton CA. Thyroid Hormone Physiology. In: Weller H, Wiley RL. Textbook of medical physiology. Seventh edition. W.B.Saunders Company. Philadelphia: 1986; 1172-86.
- 24) Clark HO: Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands. In: Schwartz SI. Principles of Surgery. 6th ed. Mosby Company Missouri 1985; 456-9.
- 25) Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfish PG: Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery* 1981; 90: 747-756.
- 26) Björkman U, Ekholm R. Biochemistry of thyroid hormone formation. In Greer MA(ed): The thyroid gland. New York, Raven, 1990; pp 83-125.
- 27) O'Leary R, O'Connor B. Thyrotropin releasing hormone. *J Neurochem.* 1995;65:953.
- 28) Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. *Endocrinol Rev* 1981; 2: 87-101.
- 29) Ingbar HS, Brauerman EL: Genetic Factors in Thyroid Disease. In Lewis E, Sidney H. Werner's the thyroid: Fundamental and clinical text JB Lippincott Company 1989; 113-35.
- 30) Greenspan FS: The problem of the nodular goitre. *Med Clin N Am* 1991; 1: 195-209.
- 31) Shimkin PM, Sagerman RH: Lymphoma of the thyroid gland. *Radiology* 1969; 92: 812.
- 32) Wyngaarden BJ, Smith HL: Textbook of medicine, W.B.Saunders Company, Philadelphia-Tokyo, 1988; p. 1315-1340

- 33) Kuran O, Glandula Thyroidea, Sistemik Anatomi,1.baskı, İstanbul, Filiz kitabevi, 1997: 579-583.
- 34) Hilger AW, Thompson SD et al. Papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: A case report and literature review. J Laryngol Otol, 1995;109:1124.
- 35) Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In: Savetsky L. Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: W B Saunders; 1990; 123-45.
- 36) Keith LM, Arthur FD, Neck in, Clinically oriented anatomy 4 th ed., Toronto, chapter.8:1030-1031.
- 37) Ergin K, Acar H: Tiroid cerrahisi. In: Gürsoy E. Endokrin Cerrahi. Yargıçoğlu Matbaası, Ankara. 1985;12-9.
- 38) Kuran O: Normal anatomi. Fonmül matbaası İstanbul 1980; 364-378.
- 39) Kaynaroğlu ZV, Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri, in Sayek İ. (edit) : Temel cerrahi, 2. baskı, Ankara, Güneş kitabevi, 1996, bölüm :15, 1523-1524.
- 40) Isaacs JD, McMullen TP, Sidhu SB, Sywak MS, Robinson BG, Delbridge LW. Predictive value of the Delphian and level VI nodes in papillary thyroid cancer. ANZ J Surg. 2010 Nov;80(11):834-8.
- 41) Nishiyama N, Sodd VJ, Berke RA, Saenger EL.: Evaluation of clinical value of I-123 and I-131 thyroid disease. J Nucl, Med 1974; 15:261 .
- 42) Maayan ML, Volport EM, Fine EJ, et al: Thallium chloride 201 (TI-201) thyroidal uptake and its control by TSHJ Nucl Med 1979; 20: 678.
- 43) Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Kapıcıoğlu T, Seyahi V: Endokrinoloji. Dergah Tıp Yayınları, , İstanbul, 1982; s.57-97.
- 44) Griffin JE: Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules. MJ Med Scien 1988; 296: 336-345.

- 45) Dun-Bing C, Ang Yuan C, Jen Yu K; Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes with color doppler sonography. AJR ; 1994;162:965
- 46) Lepolt GR: Ultrasonography of superficially located structures. Radiol Clin North Am 1980; 18: 161.
- 47) Studer H, Ramelli F: Simple goitre and its variants: Euthyroid and hyperthyroid multinoduler goiters. Endoc Rev 1982; 3: 40-61.
- 48) Acar H, Salih M, Baç B ve ark.: Solter tiroid nodüllerinin tanısında sintigrafi, ultrasonografi ve patolojik muayene sonuçlarının karşılaştırılması. A.Ü.T.F.Mec 1983; 36: 3.
- 49) Vardarelli E: Tiroid nodüllerinin tanısında sintigrafi, ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi. Uzmanlık tezi, 1990.
- 50) McShane D.P., Freeman j.L., Noyek A.M., Reviervv of conventional and CT imangig in the evaluation of thyroid malignancies. J. Otolaryngol ; 1987; 16:1.
- 51) Friedman M., Toriumi D.M., Maffe M.F., Diagnostic imaging techniwues in thyroid cancer. Am J Surg; 1988; 155:215.
- 52) Rosen I.B., Wallace C, Strawbridge H.J., Walfish P.G., Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. Surgery; 1981; 90:747.
- 53) Karen J. Clark, MD, John J. Cronan, MD and Francis H. Scola, MD Color Doppler Sonography: Anatomic and Physiologic Assessment of the Thyroid J Clin Ultrasound; 1995; 23:215.
- 54) Thompson W N: Current diagnostic techniques for single thyroid nodule. Current Surgery 1983; 40: 255-259.
- 55) Dent LT, Kukorova JS, Mc Combs PR, Leibrandt TJ: Surgical tips solitary thyroid nodule, Mc Graw-Hill İnternational Editions, New York Tokyo 1989.
- 56) Bugins SP, Young JEM, Archibalt SD, et all: Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versusfrozen section in solitary thyroid nodules.

Surgey 1986; 152-537.

- 57) Burrow GN: Aspiration needle biopsy of the thyroid. *Ann Intern. Med* 1981; 95: 536-537.
- 58) Grant CS, Hay ID, Gough IR: Long-term follow-up of patients with thyroid nodules fine-needle aspiration cytologic diagnoses. *Surgery* 1989; 106: 980-986.
- 59) Middlesworth VL: The thyroid gland: A practical clinical treatise. Year Book Publisheres. Inc. Chiacago-London 1986.
- 60) Gharib H, Goellner RJ, Zinmeister RA et all: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: The problem of suspicions cytologic findings. *Ann Intern Med* 1984; 101: 25-28.
- 61) Nickolai TF, Coombs GJ, Me Kenzie AK, et all: Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidisim (silent thyroiditis). *Arch Intern Med*, 1982; 142: 2281.
- 62) Rodmark J, Jarhult J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. *Eur J Surg*, 1995;161:725-727.
- 63) Kelly F C, Snedden, WW. Prevalance of distribution of endemic goiter. *Bull. WHO*.1958 ; 18:5 .
- 64) Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol*. 1955;15:1270.
- 65) Thompson NW. The thyroid nodule. Surgical management. In: Johnston IDA, Thompson NW, eds. *Endocrine surgery*. London :Butterworth ;1983:pp 14-24 .
- 66) Helwig CA. Thyroid gland in Kansas. *Am L Clin Pathol*.1935; 5:103.
- 67) Perlmutter M, Slater SL. Which nodular goiter should be removed? A physiological plan for the daignosis and treatment of nodular goiter. *N Engl J Med*.1956; 255:65 .

- 68) Horlocker TT, Hay ID, James EM, et al. Prevalance of incidental nodular thyroid disease detected during high resolution parathyroid ultrasonography. In Medeiros Neto G, Gaitan E eds. *Frontiers of thyroidology*. vol 2. New York: Plenum Pres;1986: pp 1309-1312.
- 69) Belfiore A, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med*.1992; 93 :363.
- 70) Thomas A.Miller. *Modern Surgical Care. Physiologic Foundations and Clinical Applications*. 2nd edition St Louis Missouri: Quality Medical Publishing,Inc.; 1998:1183-1197.
- 71) Thompson NW, Nishiyama RH, Harness JK. Thyroid Carcinoma. Current controversies. *Curr Prob Surg.*,1978; 15:1.
- 72) Reeve TS. Operations for non medullary cancers of the thyroid gland. In: Kaplan EL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. London: Churchill, Livingstone;1983: pp 63-74.
- 73) Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. *Cancer*. 1975;36:1095.
- 74) Nishiyama RH, Ludwig GK, Thompson NW. The prevalance of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies in an American population. In De Groot LJ eds. *Radiation associated thyroid carcinoma*. New York: Grune and Stratton;1977: pp 122-135.
- 75) Mc Conahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: Initial manifestation, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc*.1986; 61:978.
- 76) Veith FJ, Brooks JR, Grisgby WP, et al. The nodular thyroid gland and cancer: A practical approach to the problem. *N Engl J Med*. 1964;270:431.
- 77) Brooks JR. The solitary thyroid nodule. *Am J Surg*. 1973;125:477.

- 78) De Groot LJ. Most solitary thyroid nodules should be removed. In Ingelfinger FJ, Ebert RV, Finland M, Relman AS eds. Controversy in internal medicine. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1974: pp 421-427.
- 79) Greer MA. Thyroid nodules: Surgery is usually not necessary. In Ingelfinger FJ, Ebert RV, Finland M, Relman AS eds. Controversy in Internal Medicine. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1974:pp 421-427.
- 80) Cusick EL, Krukowski ZH, MacIntosh CA, et al. Risk of neoplasia and malignancy in dominant thyroid swellings. *BMJ*.1991; 303:20 .
- 81) Hayles AB, Johnson LM, Beahrs OH, et al. Carcinoma of the thyroid in children. *Am J Surg*, 1963;106:735.
- 82) Harness JK, Thompson NW, Nishiyama RH. Childhood thyroid carcinoma. *Arch Surg*. 1971;102:278.
- 83) Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta endocrinol*. 1989;121:197.
- 84) Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol*. 2002 May;3(5):269-79.
- 85) Williams ED, Doniach I, Bjornason O, et al. Thyroid cancer in an iodine rich area: A histopathological study. *Cancer*.1977; 39:215
- 86) Cuello C, Correa P, Eisenberg H. Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer*,1969; 23:230.
- 87) Grossman R, Tu SH, Duh QY, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg*.1995; 130:892.
- 88) Plail RO, Burney HJR, Glazer G, et al. Adenomatous Polyposis, An association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg*.1987; 74:377.

- 89) Ohta S, Katsura Y, Shimada M, et al. Ataxia telangiectasia with papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Pediatr Hematol Oncol.*1986; 8:255.
- 90) Güney E, Klinik Gösteriler Tiroid Nodülü, Güney E. (edit) : Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları, 1. baskı, İstanbul, İyışler matbacılık, 2008, 11-39.
- 91) DeAndrade, MA. A review of 128 cases of posterior mediastinal goiter, *World J Surg*, 1977;1:789.
- 92) Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A 12 year experience with 11.000 biopsies. *Clin Lab Med.*1993; 13:699.
- 93) Hurng, Song-Wu J, Young MD, Clark OH, in.: İşgör A, Tiroid hastalıkları ve cerrahisi, 1. baskı, İstanbul, Avrupa Tıp kitapçılık, 2000, bölüm:8.:367-381.
- 94) Lai SY, Mandel SJ, Weber RS, Cummings Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi 4. baskı. cilt 3Güneş Yayınevi 2007: 2687-2723.
- 95) Güney E, Medüller Karsinom, Güney E. (edit) : Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları, 1. baskı, İstanbul, İyışler matbacılık, 2008, 131-140.
- 96) Özyeğin A, Yavuz M, Benign tiroid tümörleri, in.: İşgör A, Tiroid hastalıkları ve cerrahisi, 1.baskı, İstanbul, Avrupa Tıp kitapçılık, 2000, bölüm:8.:365-366
- 97) Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Aug;77(2):362-9.
- 98) Levy R, Grafi-Cohen M, Kraiem Z, Kloog Y. Galectin-3 promotes chronic activation of K-Ras and differentiation block in malignant thyroid carcinomas. *Mol Cancer Ther.* 2010 Aug;9(8):2208-19.

- 99) Jossart GH, O'Brien B, Cheng JF, Tong Q, Jhiang SM, Duh Q, Clark OH, Weier HU. A novel multicolor hybridization scheme applied to localization of a transcribed sequence (D10S170/H4) and deletion mapping in the thyroid cancer cell line TPC-1. *Cytogenet Cell Genet.* 1996;75(4):254-7.
- 100) Liu XH, Chen GG, Vlantis AC, Tse GM, van Hasselt CA. Iodine induces apoptosis via regulating MAPKs-related p53, p21, and Bel-xL in thyroid cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 May 14;320(1-2):128-35.
- 101) Güney E, Tiroid neoplazmaları, Güney E. (edit) : Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları, 1. baskı, İstanbul, İyiiişler matbacılık, 2008; 93-103.
- 102) Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review. *In Vivo.* 2000 Mar-Apr;14(2):367-76.
- 103) Shaha AR Implications of Prognostic Factors and Risk Groups in the Management of Differentiated Thyroid Cancer. *The Laryngoscope* 2004 ;114:393-402.
- 104) Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2005 Jul;6(4):311-22.
- 105) Bartalena L, Martino E, Pacchiarotti A, Grasso L, Aghini-Lombardi F, Buratti L, Bambini G, Breccia M, Pinchera A. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Apr;64(4):849-55.
- 106) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer.* 1998 Dec 15;83(12):2638-48
- 107) Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* 1993 Dec 1;72(11):3287-95.

- 108) Clark OH. Thyroid nodules and thyroid cancer: surgical aspects. *West J Med.* 1980 Jul;133(1):1-8.
- 109) Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Eckhauser FE, Lloyd RV. Follicular carcinoma of the thyroid gland: trends and treatment. *Surgery.* 1984 Dec;96(6):972-80.
- 110) Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. *Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Langenbecks Arch Surg.* 1998 Oct;383(5):334-6.
- 111) Pacini F, Basolo F, Elisei R, Fugazzola L, Cola A, Pinchera A. Medullary thyroid cancer. An immunohistochemical and humoral study using six separate antigens. *Am J Clin Pathol.* 1991 Mar;95(3):300-8.
- 112) Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, Rubello D, Elisei R, Mariani G. Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol.* 2008 Dec;33(4):341-57.
- 113) Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Surg Pathol.* 1998 Dec;22(12):1512-20.
- 114) Grant CS. Operative and postoperative management of the patient with follicular and Hürthle cell carcinoma. Do they differ? *Surg Clin North Am.* 1995 Jun;75(3):395-403.
- 115) Sniezek JC, Holtel M. Rare tumors of the thyroid gland. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003 Feb;36(1):107-15.
- 116) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Sturgeon JF, Panzarella T, Patterson BJ. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: prognostic factors and treatment outcome. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Oct 20;27(3):599-604.

- 117) Samaan NA, Ordoñez NG. Uncommon types of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990 Sep;19(3):637-48.
- 118) Chaudhary RK, Barnes EL, Myers EN. Squamous cell carcinoma arising in Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck.* 1994 Nov-Dec;16(6):582-5.
- 119) Simpson WJ, Carruthers J. Squamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg.* 1988 Jul;156(1):44-6.
- 120) Güney E, Yüce İ, Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahisi Komplikasyonları, Güney E. (edit) : Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları, 1. baskı, İstanbul, İyışler matbacılık, 2008; 245-275.
- 121) Feehery JM, Pribitkin EA, Heffelfinger RN, Lacombe VG, Lee D, Lowry LD, Keane WM, Sataloff RT. The evolving etiology of bilateral vocal fold immobility. *J Voice.* 2003 Mar;17(1):76-81.
- 122) Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):271-6. Epub 2004 Feb 17.
- 123) Proye C, Maes B, Bondil P, Vanseymortier L, Lagache G. Parathyroid risk in thyroid surgery. Reality and prevention. 502 bilateral thyroidectomies. *J Chir (Paris).* 1982 Aug-Sep;119(8-9):491-8.
- 124) Bourrel C, Uzzan , Tison P, Despreaux G, Frachet B, Modigliani E, Perret GY. Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 Jul;102(7):496-501.
- 125) Netterville JL, Aly A, Ossoff RH. Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990 Jun;23(3):529-52.
- 126) Rifat S, Ruffin M: Management of thyroid nodules. *Am Fam Physician* 1994; 50: 785.

- 127) Franco L, Lucia V, Simonetta B, Alberto T, Pietro Z, Maria Cristiana M, Diego C, Fanco B. Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate Scintigraphy and Fine-needle Aspiration Cytology in Patients with Solitary Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Anticancer Research*. 2004; 24: 2531-4.
- 128) Mazafferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*; 1993; 328: 553.
- 129) Gardiner GW, de Souza FM, Carydis B, Seemann C. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: Results of a five year experience and discussion of its clinical limitations. *J Otolaryngol* 1986; 15: 161-5.
- 130) Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: A retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000; 90: 325-9.
- 131) Marrazzo A, Casa L, David M, Lo Gerfo D, Noto A, Taormina P: The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules; *Chir Ital* 2005 Jan-Feb; 57 (1): 65-70.
- 132) Dündar E, Paşaoğlu Ö, Kebapçı M, Bildirici K: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi; *T Klin Tıp Bilimleri* 2002, 22:14-17.
- 133) dos Santos Silva J, Swerdlow AJ. Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 10-28.
- 134) Preston-Martin S, Fintz Duda MJ, Mack WJ. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai. *Cancer Causes Control* 1993; 4; 431-40.
- 135) Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, et al. Thyroid structure and size and two-year-follow-up solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:224-30.

- 136) H. Carter Davidson, MD, PhD; Brian J. Park, MD, MPH; Jonas T. Johnson, MD. Papillary Thyroid Cancer: Controversies in the Management of Neck Metastasis. *The Laryngoscope*; 2008; 118: 2161-2165
- 137) Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*. 2007 Jul;168(1):1-64
- 138) Ardito G, Mantovani M, Vincenzoni C, Guidi ML, Corsello S, Rabitti C, Fadda G, Di Giovanni V. Hyperthyroidism and carcinoma of the thyroid gland. *Ann Ital Chir*. 1997 Jan-Feb;68(1):23-7; discussion 27-8.
- 139) Ahuja S, Ernst H. Hyperthyroidism and thyroid carcinoma. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991 Feb;124(2):146-51.
- 140) Davidson HC, Park BJ, Johnson JT Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope*. 2008 Dec;118(12):2161-5.
- 141) Noguchi M, Yamada H, Ohta N, Ishida T, Tajiri K, Fujii H, Miyazaki I. Regional lymph node metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg*. 1987 Apr-Jun;72(2):100-3.
- 142) Hall FT, Freeman JL, Asa SL, Jackson DG, Beasley NJ. Intratumoral lymphatics and lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Jul;129(7):716-9.
- 143) Lin JD, Liou MJ, Chao TC, Weng HF, Ho YS. Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocr Relat Cancer*. 1999 Mar;6(1):109-15.
- 144) Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F. The Importance of Central Compartment Elective Lymph Node Excision in the Staging and Treatment of Papillary Thyroid Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:650-654.

- 145) Rosenbaum MA, McHenry CR. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Nov;135(11):1092-7.
- 146) Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Feb;60(2):376-80.
- 147) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996 Apr;37(4):598-605.
- 148) Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul;63(1):87-93.
- 149) Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 1998 Jan 15;82(2):375-88.
- 150) Burkey SH, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Schleck CD, Farley DR. Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery.* 2001 Dec;130(6):914-20.
- 151) Boles R, Fritzell B. Injury and repair of the recurrent laryngeal nerves in dogs. *Laryngoscope.* 1969 Aug;79(8):1405-18.
- 152) Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery.* 1998 Jan;123(1):2-7.
- 153) al-Fakhri N, Schwartz A, Runkel N, Buhr HJ. Rate of complications with systematic exposure of the recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands in operations for benign thyroid gland diseases. *Zentralbl Chir.* 1998;123(1):21-4.

- 154) Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, Ward DT, Parry R, McClellan D, Svec R, Adair C, Francis G. The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg.* 1998 Jul;33(7):1134-8; discussion 1139-40.
- 155) Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Hölzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer.* 2000 Jul 1;89(1):202-17.