



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİDEKTOMİDE KAPSÜLER DİSEKSİYON TEKNİĞİ VE
İNFERİOR LARİNGEAL SİNİR ARAMA YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Mehmet İlhan YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2010



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİDEKTOMİDE KAPSÜLER DİSEKSİYON TEKNİĞİ VE
İNFERİOR LARİNGEAL SİNİR ARAMA YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet İlhan YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hüseyin Ayhan KAYAOĞLU

**TOKAT
2010**

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima daha iyi bir cerrah olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliőtirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen Prof. Dr. Haluk ALAGÖL, Prof. Dr. Mustafa ŐAHİN'e ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük desteğini gördüğüm Doç. Dr. H. Ayhan KAYAOğLU'na, uzmanlık eğitimim boyunca bana emekleri geçen hocalarım; Doç. Dr. Namık ÖZKAN, Yrd. Doç. Dr. Ömer Faik ERSOY, Yrd. Doç. Dr. Alper ÇELİK'e, birlikte çalıştığım arkadaşlarım; Dr. Vural İMREN, Dr. Tamer ŐİMŐEK, Dr. Zeki ÖZSOY, Dr. Servet TALİ, Dr. Serdal BOZDAğA'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr.Mehmet İlhan YILDIZ

ÖZET

Tiroid bezi kaynaklı hastalıklar günümüzde sık karşılaştığımız önemli endokrin sorunların başında gelir ve Genel Cerrahi kliniklerinde en sık yapılan ameliyatlardan biridir.

Tiroid bezi cerrahisi ön ve lateral boyun anatomisinin, faringolaringeal yapıların ve anatomik varyasyonların iyi bilinmesini gerektirir. Diğer komplikasyonların yanı sıra nervus laringeus superior (NLS) ve inferior (NLI) hasarına bağlı ses ve konuşma bozuklukları, yutma problemleri ve postoperatif hipokalsemi ameliyat sonrası gelişebilecek önemli problemlerdir.

Ameliyat sırasında NLI'un diseke edilerek ortaya konmasının, sinirin korunması açısından önemli olduğunu söyleyen pek çok yayın vardır. Sinirin ortaya konması için uygulanan en sık yaklaşım inferior tiroid arter (İTA) düzeyinde diseke edilmesidir. Diğer bir yöntem ise sinirin Berry ligamanı seviyesinde aranmasıdır (superior yaklaşım/distal segment identifikasyonu). Bunu savunanlar sinirin anatomik varyasyon göstermediği bu noktada aranmasının daha iyi sonuçlar verdiğini iddia etmektedir. Ancak bu alanda yapılan diseksiyon kanamalara sebep olabilmekte ve sonrasında yapılan hemostaz nöropraksilere sebep olabilmektedir. Tiroidektominin en zor kısmı, aynı zamanda sinir zedelenmelerinin en sık görüldüğü yer Berry ligamanı düzeyindeki doku diseksiyonudur.

Bu çalışmada biz sinirin İTA ve Berry ligamanı düzeyinde arandığı ve sinirin aranmadan kapsüler diseksiyon tekniğinin uygulandığı vakalarda ameliyat sonrası komplikasyon oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Hastaların 313'ü kadın, 67'si erkekti. Kadınların ortalama yaşı 45.83 ± 11.84 , erkeklerin ortalama yaşı ise 48.23 ± 13.39 idi. Yaş dağılımları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.142$). Ameliyat sonrası 6. saatte bakılan kalsiyum düzeyi sinirin İTA düzeyinde arandığı hastalarda ortalama 8.14 ± 0.66 , Berry ligament diseksiyonu yapılan hastalarda 8.21 ± 0.57 , sinirin aranmadığı hastalarda 8.12 ± 0.69 olarak bulundu. Arada anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.732$).

Ameliyat sonrası gelişen komplikasyon oranlarına, yapılan ameliyatın tipinin bir etkisinin olup olmadığına bakıldığında ise; 380 hastanın 219'una bilateral total tiroidektomi, 69'una Dunhill prosedürü, 52'sine tek taraflı tiroidektomi, 10'una bilateral subtotal tiroidektomi, 4'üne bilateral total tiroidektomi ve fonksiyonel boyun diseksiyonu, 26'sına tamamlayıcı tiroidektomi yapıldığı saptandı. Bilateral total tiroidektomi yapılan hastaların 144'ünde hiçbir komplikasyon saptanmazken, 4'ünde kalıcı, 1'inde geçici sinir paralizisi ve 2'sinde kalıcı hipokalsemi saptandı. Diğer ameliyat tiplerinin uygulandığı hastalarda kalıcı ya da geçici sinir hasarı ile kalıcı hipokalsemi gelişmedi. Komplikasyon saptanan hastaların

tamamı total tiroidektomi uygulanan grupta olmasına rağmen arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.179$).

Sinirin İTA düzeyinde veya Berry Ligament düzeyinde aranıp yada aranmamasının ameliyat sonrası komplikasyon oranlarına anlamlı düzeyde etkisinin olduğu saptandı ($p=0.044$). Kalıcı sinir paralizi saptanan 4 hastanın tamamı, geçici sinir paralizi saptanan 1 hasta, kalıcı hipokalsemi saptanan 2 hasta, geçici hipokalsemi saptanan 87 hastanın 53 tanesi ve ses kalitesinde bozulma saptanan 2 hasta sinirin İTA düzeyinde arandığı grupta görüldü.

Serimizdeki vakaların tamamına yakını 4 farklı cerrah tarafından yapıldı. Berry ligament diseksiyonu yapılan ve sinirin aranmadığı gruptaki ameliyatlara yalnızca 1 cerrah yaparken, İTA düzeyinde sinirin ortaya konduğu grupta her 4 cerrahta ameliyat yaptı. En yüksek morbiditeye sinirin İTA düzeyinde arandığı hastalarda rastlandı. Bu durum sinirin daha distal segmentinde Berry ligament düzeyinde hasarlanmış olabileceğini ya da bu seviyede gösterdiği varyasyonlar nedeniyle başka bir yapının yanlışlıkla sinir diye tanılanarak korunduğunu veya termal hasar olasılığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak serinin geneline bakıldığında her üç yaklaşımda kabul edilebilir komplikasyon oranlarına sahip ve güvenle uygulanabilir. Burada cerrahın tecrübesi yol gösterici olacaktır. Ancak sinirin mutlaka görünmesi gerektiği savı belirli cerrahi prensiplere uymak kaydıyla geçersiz gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Tiroidektomi, komplikasyon, nervus laringeus inferior, hipokalsemi, hipoparatiroidizm.

ABSTRACT

Thyroid diseases are one of the most frequent parts of endocrine diseases and also one of the most performed operations in general surgery practice. It is necessary to well know front and lateral neck anatomy, pharyngolaryngeal structures and anatomical variations for thyroid surgery. Beside the other complications, voice and speak problems due to superior and inferior laryngeal nerve injuries, swallowing problems and hypocalcaemia are important postoperative complications.

There are a lot of publications suggesting dissection of inferior laryngeal nerve to protect during thyroid surgery. The most frequent approach is the dissection of the nerve at the inferior thyroid artery level. The other one is Berry ligament dissection (superior approach, distal segment identification). The defenders of superior approach say that it is

possible to obtain better results, because nerve does not show any anatomical variations at this level. On the other hand, dissections at this level sometimes cause bleeding and following hemostasis attempts may cause neurapraxia. The most difficult part of the thyroidectomy and the most seen part of the nerve injuries are the tissue dissection section at the level of the Berry ligament.

The purpose of the study was to compare the complication rates between the 3 groups: group 1; inferior laryngeal nerves dissected at the level of inferior thyroidal artery, group 2; inferior laryngeal nerves dissected at the Berry ligament level and group 3; nerves did not dissected and were not seen.

313 patients of 380 were female and 67 were male. Mean age of females was 45.83 ± 11.84 and of males were 48.23 ± 13.39 . There was not statistically significant difference ($p=0.142$). The detected mean calcium levels at the postoperative 6th hour were 8.14 ± 0.66 in group 1, 8.21 ± 0.57 in group 2, and 8.12 ± 0.69 in group 3. There was not statistically significant difference ($p=0.732$).

There was not statistically significant correlation between the performed operation types and the complication rates ($p=0.179$). Total thyroidectomy was performed to 219, Dunhill procedure to 69, unilateral total lobectomy to 52, bilateral subtotal thyroidectomy to 10 and functional neck dissection with total thyroidectomy to 4 of 380 patients. Permanent cord paralyses were detected in 4, temporary cord paralyses was detected 1 patient. Permanent hypocalcaemia was detected in 2 patients. All these complications were seen in the total thyroidectomy performed patients.

On the other hand the complications rates were significantly different among groups ($p=0.044$). All serious complications of four permanent cord paralyses, 1 temporary cord paralyses and 2 permanent hypocalcaemia were all in the group 1. In addition 53 of 87 patients with temporary hypocalcaemia and 2 patients suffering from voice quality changes were in the same group.

Nearly all patients in this study were operated by the 4 surgeons. Group 2 and 3 patients were all operated with the same surgeon. On the other hand group 1 patients consisted of all these 4 surgeons' patients. The highest morbidity was detected in which the patients of inferior laryngeal nerves were dissected at the level of the inferior thyroidal artery. The possible causes are the nerve injuries was happened in the distal part at the level of Berry

ligament, or wrong thing was saved by mistake as nerve because of anatomical variations at this level or due to the thermal injury. We think that all these procedures have acceptable complications rates and can be performed safely. The surgeon's experience is important to choice. However, the argument of recurrent nerve must be seen during thyroid surgery is not true, if the surgeon follows certain surgical principles.

Key words: thyroidectomy, complication, recurrent nerve, hypocalcemia, hypoparatiroidism.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
TABLolar.....	xiv
ŞEKİLLER.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2.Embriyoloji	4

2.3.Histoloji	5
2.4.Anatomi	6
2.5.Fizyoloji	12
2.6.Tiroid hastalıklarında tanısal girişimler	25
2.7.Hipertiroidizm	29
2.8.Tiroid krizi	35
2.9.Tiroid onkogenezi	36
2.10.Ameliyat tekniği	45
3. HASTALAR VE METOD	50
4. SONUÇLAR.....	51
5. TARTIŞMA	55
6. KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

AMA	:Anti mikrozomal antikor
APUD	: Amin precursor uptake decarboxylase
ATA	: Anti tiroglobulin antikor
Ac	: Adenilat siklaz
ATC	: Anaplastik tiroid karsinomu
BMR	: Bazal metabolik hız
c AMP	: Siklik adenzin monofosfat
DİT	: Diiyodotironin
DTC	: Diferansiye tiroid kanser
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FTC	: Foliküler tiroid kanseri
FT4i	: Serbest T4 indeksi
Ga 67	: Gallium 67
HCC	: Hurthle hücreli kanser

İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İTA	: İ inferior tiroid arter
LATS	: Uzun etkili tiroid sitümölan antikor
MEN-2	: Multipl endokrin neoplazi tip 2
MIT	: Monoiyodotironin
MNG	: Multinodüler guatr
MTC	: Medüller tiroid kanser
NADPH	: Nikotinamidadenindinökleotidfosfat
NLİ	: Nervus laringeus inferior
NLS	: Nervus laringeus superior
PKA	: Protein kinaz A
PLC	: Fosfolipaz C
PKC	: Protein kinaz C
PTU	: Propiltiyourasil
PTC	: Papiller tiroid kanser
RAIU	: Radyoaktif iyot tutulumu
Rb	: Retinablastom
RER	: Retikölo endoplazmik retikulum
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
TG	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroksin peroksidaz
TR	: Tiroid hormon reseptöürü
TTR	: Tiroksinin bağlayıcı prealbumin

TSH : Tiroid stimülan hormon
T3RU : Tiroid resin uptake
T3 : Triiodotironin
T4 : Tiroksin
TT4 : Total T4
TT3 : Total T3
TRAb : TSH reseptör antikoru
TSİ : Tiroid stimülan antikor
TRH : Tirotropin uyarıcı hormon

TABLULAR

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 :Ameliyat sonrası 6. saatte bakılan kalsiyum düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 2 :Yapılan ameliyat ve komplikasyonların karşılaştırılması.....	53
Tablo 3 :Sinir diseksiyonu tipine göre komplikasyonların karşılaştırılması..	54

ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1	:Tiroid foliküler hücre yapısı.....	6
Şekil 2	:Tiroid bezinin anatomik yapısı.....	7
Şekil 3	:Tiroid bezi ve arteriyel yapısı.....	9
Şekil 4	:İyot tutulması.....	13
Şekil 5	:Tiroksin hormon sentezi.....	15
Şekil 6	:Tiroid hormonu.....	16
Şekil 7	:Tiroid hormonun düzenlenmesi.....	20
	
	
	

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi kaynaklı hastalıklar günümüzde sık karşılaştığımız önemli endokrin sorunların başında gelir ve Genel Cerrahi klinik pratiği içinde en sık yapılan ameliyatlardan biridir. İlk başarılı tiroid cerrahisini uygulayan Kocher'den günümüze ameliyat teknikleri bir seri değişikliğe uğramıştır. Ameliyat endikasyonları ve tekniğinde ilerlemeler olmuş ve ameliyatlar çok daha düşük morbidite ve sifıra yakın mortalite ile yapılabilir hale gelmiştir (1,2).

Tiroid bezi cerrahisi ön ve lateral boyun anatomisinin, faringolaringeal yapıların ve anatomik varyasyonların iyi bilinmesini gerektirir. Diğer komplikasyonların yanı sıra nervus laringeus superior (NLS) ve inferior (NLI) hasarına bağlı ses ve konuşma bozuklukları, yutma

problemleri ve postoperatif hipokalsemi ameliyat sonrası gelişebilecek önemli problemlerdir (2,3).

Ameliyat sırasında NLI'un diseke edilerek ortaya konmasının, sinirin korunması açısından önemli olduğunu söyleyen pek çok yayın vardır. Sinirin ortaya konması için uygulanan en sık yaklaşım inferior tiroid arter (İTA) düzeyinde diseke edilmesidir. Diğer bir yaklaşım ise sinirin Berry ligamanı seviyesinde aranmasıdır (superior yaklaşım/distal segment identifikasyonu). Bunu savunanlar sinirin anatomik varyasyon göstermediği bu noktada aranmasının daha iyi sonuçlar verdiğini iddia etmektedir (4-6).

Onkolojik cerrahi, nüks olgular, tiroiditler dışında NLI hasarı oranı %1'i geçmemelidir. Geçici postoperatif hipokalsemi oranı çeşitli çalışmalarda %0-20 arasında bildirilmektedir (7,8).

Page ve ark. en az komplikasyon oranı ile tiroid cerrahisinin yapılabilmesi için, özelleşmiş bir cerrahi alan olması gerektiğini vurgulamışlar ve tiroid cerrahisi kurallarını formüle etmişlerdir. Bunlar; Laringeal sinirlerin (superior ve inferior) korunması, paratiroid bezlerinin korunması, kapsüler diseksiyon tekniği, tiroid damarlarının izole ve mümkün olduğunca tiroid bezine yakın ligasyonu, infrahiyoid kasların korunması ve küçük servikal insizyon. Buradan tiroid cerrahisinin iki önemli gerekliliğinin laringeal sinirlerin ve paratiroid bezlerinin fonksiyonel ve anatomik olarak korunması gerekliliği olarak ifade edilebilir (6). Kapsüler diseksiyon tekniği ilk olarak Halsted tarafından tanımlanmış ve son yıllarda Norman Thompson ve Leigh Delbridge başta olmak üzere bazı yazarlar tarafından önemi tekrar vurgulanmıştır (9).

NLI'un İTA ile olan ilişkisi (nörovasküler ilişki) gözetilerek, sinirin alt segmentinin görülmesi üzerine dayanan tekniğin birçok dezavantajları vardır. Bu düzeyde sinirin arterle ilişkisi varyasyonlar gösterir ve aynı zamanda boyun içinde derinde ve arka lokalizasyonda seyretmektedir. Reed'in ünlü çalışmasında NLI ve İTA ilişkisi ile ilgili 28 varyasyon tanımlanmıştır (10).

NLI'in Berry ligamanı seviyesinde aranması İTA seviyesinde identifiye etmekten daha güvenli olduğu görünse de bu alanda yapılan diseksiyon kanamalara sebep olabilmekte ve sonrasında yapılan hemostaz nöropraksilere sebep olabilmektedir. Tiroidektominin en zor kısmı, aynı zamanda sinir zedelenmelerinin en sık görüldüğü yer Berry ligamanı düzeyindeki doku diseksiyonudur (6).

Bu çalışmada biz sinirin İTA ve Berry Ligamanı düzeyinde arandığı ve sinirin aranmadan kapsüler diseksiyon tekniğinin uygulandığı vakalarda ameliyat sonrası komplikasyon oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Guatr hastalığı (Latince boğaz anlamındaki ‘guttur’ sözcüğünden gelmektedir) tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce, M.Ö. 2000’den bu yana Hindulara ait gözlemlerden dolayı bilinmektedir (11).

Galenus (M.S.160-200) guddeyi tarif etmiştir; daha sonra Vaselus (1545) bunu tiroid olarak adlandırmıştır. Tiroid bezi İtalya’da Rönesans döneminde de tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezi adı ilk kez Bartholomeus Eustachius tarafından kullanılmış, fakat onun çalışmaları onsekizinci yüzyıla kadar yayınlanmadığı için, yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton’un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir (12).

Tiroidin fonksiyonu içinse; Larinksi kayganlaştırması, beynin şişmesini önlemek için kan deposu olması, kadınların boyunlarını güzelleştirmesi gibi varsayımlar öne sürülmüştür. Hipertiroidizm veya egzoftalmik guatrın tarifi ise ilk kez Parry (1786), Graves (1835) ve

Basedow (1840) tarafından yapılmıştır. Bir süre sonra, Curling (1850) ve Gull (1875) hipotiroidi tablosunu tarif etmişlerdir (13).

Guatr tedavisinde, başta yosun gibi deniz ürünleri olmak üzere çok sayıda değişik maddeler kullanılmıştır. Çok yüksek ölüm oranı nedeniyle tiroid cerrahisi önceleri tehlikeli görülmüştür (12).

İlk cerrahi girişimi 1170 yılında Roger Frugardi tanımladı. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen guatrların içinden birbirine dik iki seton geçirilmiş ve bunlar guatr parçalanıp ayrılana kadar günde iki defa sıkıştırılmış, daha sonra da yaraya yakıcı toz dökülüp iyileşmeye bırakılmıştır (11).

Tiroid cerrahisi ondokuzuncu yüzyılın ortalarındaki anestezi, antisepsi ve hemostaz konularındaki gelişmelere kadar %40 gibi bir mortalite ile çok tehlikeli olmaya devam etmiştir (11).

Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve C.A. Theodor Billroth (1829-1894) başarı oranı yüksek, binlerce tiroidektomi operasyonu yapmışlardır. Hastaların tiroidektomi operasyonundan sonra uzun süre yaşamaları, daha önce fark edilemeyen bazı klinik sonuçları ortaya çıkarmıştır. Total tiroidektomi yapılan hastalarda miksödem ve çocuklarda kretenizm bulguları ortaya çıkmıştır. Kocher bu durumu 'cachexia strumipriva' olarak adlandırmış ve yanlış olarak trakeaya yapılan operatif travmanın asfiksiye neden olmasına bağlamıştır. Felix Semon, miksödemin tiroid fonksiyon eksikliğine bağlı olabileceğinden şüphelenmiş ve bu düşüncüyü Victor Horsley, total tiroidektomili maymunlar üzerinde yaptığı çalışmasıyla kanıtlamıştır (11,12).

George ve Murrey, 1891'de bir koyun tiroidinden hazırladığı ekstreyi deri altına enjekte ederek miksödemi ilk defa tedavi etmiştir. Bir yıl sonra Edward Fox, haftada bir kez yarım koyun tiroidinin ağız yoluyla alınmasının aynı etkiyi gösterdiğini bulmuştur (14).

Kocher 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisi, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır (11,12).

İlk kez Kendall 1915 yılında tiroksini kristalize etmiş, Harrington 1926 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin'i tanımlamıştır (11,12).

2.2.Embriyoloji

Brankial arkus ve faringeal poşlar gelişirken, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve foramen caecum adını alır. Embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısıdır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (15).

Altıncı haftadan itibaren üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poşda dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır. Dorsal kısım üst paratiroidleri, ventral kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (16).

Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp, kaudal ve medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise alt boyun ve mediastene iner (17).

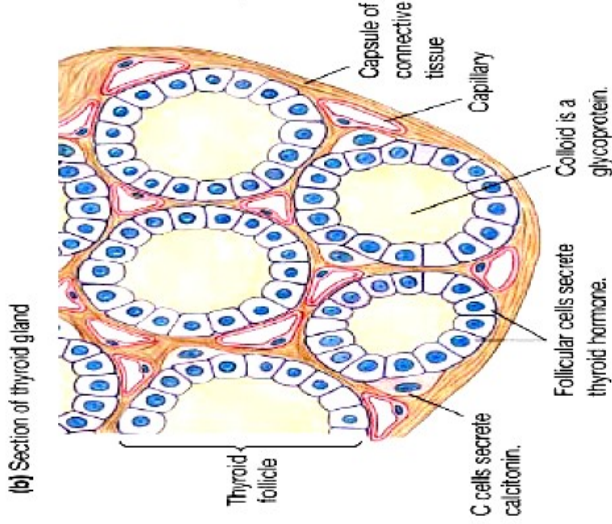
Tiroid kaudale doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır. Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (15,16).

Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroidde foliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroiddeki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenini fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve T4 doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır (17).

2.3.Histoloji

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan foliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama

2-40 folikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 folikül içerir. Her bir folikül, içi kolloid dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Folikül hücresine tiroisit adı da verilir (şekil 1).



Şekil 1: Tiroid foliküler hücre yapısı

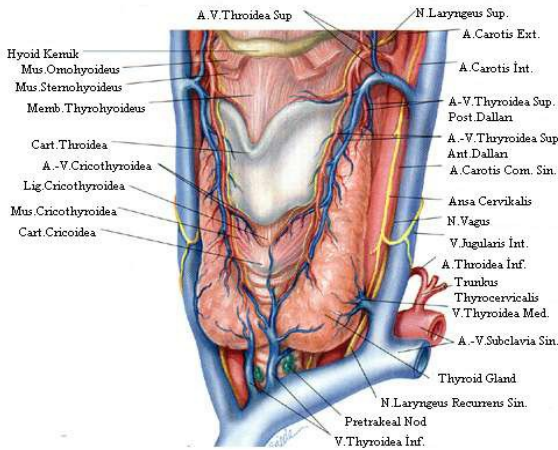
Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal folikül hücreleri ve oksifilik hücreler (Hürthle) ile lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafoliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal folikül hücresi olup (tiroisit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nin kontrolünde değildir. APUD (amin precursor uptake decarboxylase) sisteminin de bir parçasıdır (17).

2.4. Anatomi

Normal erişkin tiroid bezi, açık kahverengi, sert, 15-30 gram ağırlığındadır. Ortada istmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Loblar ortalama 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 cm kalınlığındadır. Üstte tiroid kıkırdağına kadar uzanırlar. Her iki lob istmus adı verilen doku parçası ile birbirine bağlanır. İnsanların %80'inde bu yapılara ilave olarak, genellikle orta hattın biraz solunda ve istmustan yukarıya doğru tiroid kıkırdağına kadar uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob vardır (18).

Tiroidin lateralinde sternokleidomastoid kası, anteriorunda sternohiyoid ve sternotiroid kasları bulunur. Sternohiyoid ve sternotiroid kasları strep kaslar olarak bilinir. Bir çok kaynakta tirohiyoid ve bazı kaynaklarda omohiyoid kasları da strep kaslar grubuna dahil edilirler (18). Sternohiyoid ve sternotiroid kaslar orta hatta tam olarak birleşmezler. Bu nedenle bu kasları saran derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ile tiroidi saran derin boyun fasyasının orta tabakası birbirleri ile temas halindedir. Bu sınırlı alanda derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası üzerinde sadece subkutan doku (boyunun yüzeyel tabakası) bulunur (şekil 2) (19).

Tiroidektomi esnasında tiroidin üst polüne ulaşmakta zorluk çekilen olgularda strep kaslarının kesilmesi gerekebilir. Bunun için sternokleidomastoid ve sternotiroid kasları arasındaki fasya vertikal olarak açılır. Bu şekilde sternokleidomastoid kası laterale, sternohiyoid kası mediale çekilebilir. Sternohiyoid ve sternotiroid kaslarının motor inervasyonu çoğunlukla kasların inferiorundan giren ansa servikalisin dalları tarafından sağlanır, bu nedenle strep kaslar mümkün olan en üst düzeyden kesilirse kasların büyük bir kısmının motor innervasyonu korunmuş olur (19). Sternohiyoid kası dil, farinks ve larinksin hareketleri sırasında hiyoid kemigin sabit durmasını sağlar. Sternotiroid kası yutkunma sırasında hiyoid kemik ve larinksi aşağı çeker (18,19).



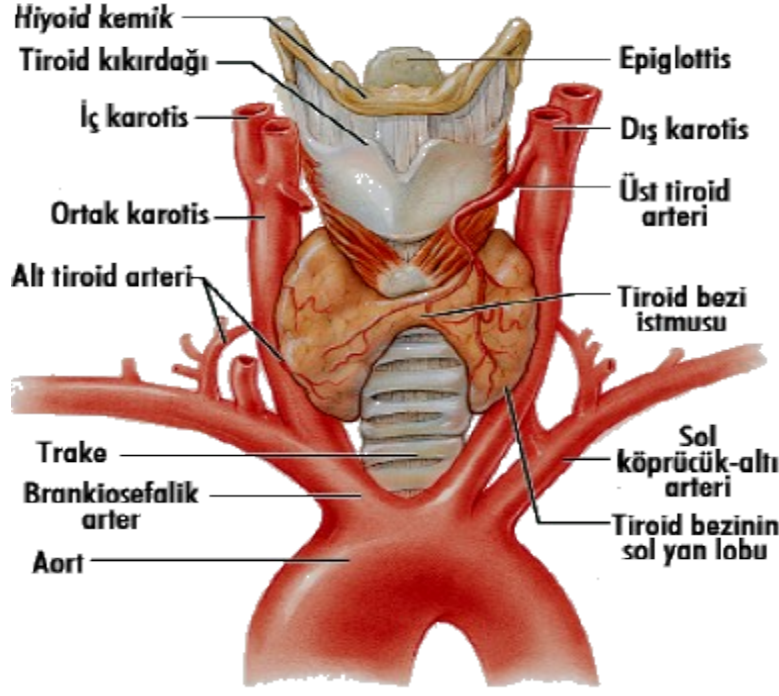
Şekil 2: Tiroid bezinin anatomik yapısı

Tiroid oldukça vasküler bir organdır. Tiroiddeki kan akım hızı 5 ml/g/dk'dır. Genel olarak süperior ve inferior tiroid arterler tarafından beslenir. Tiroid ima arteri tiroidin kan akımına katkıda bulunan üçüncü bir arter olup %1.5-12.2 oranında görülmektedir (20). Tüm vasküler yapılar gerçek ve yalancı kapsül arasında yer alır ve tiroid parenkimi içinde birbirleri ile anastomoz yaparlar (21).

Süperior Tiroid Arter: Eksternal karotid arterin ilk dalıdır. Karotis üçgen içinde tiroid kıkırdağın hemen üstünde ve hiyoid kemiğin büyük boynuzunun hemen altında, eksternal karotid arterin ön yüzünden ayrılarak öne ve aşağı doğru seyreder. Süperior tiroid arter infrahiyoid, sternokleidomastoid, süperior laringeal, krikotiroid ve inferior faringeal konstriktör dallarını verdikten sonra tiroidin süperior kutbuna anteromedialden terminal dallarına ayrılarak girer. Süperior tiroid arter krikotiroid ve krikofaringeus kaslarını innerve eden süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile paralel seyreder. Üst polde süperior tiroid arter anterior ve posterior dallarına ayrılır, ancak bazen lateral dalı da görülebilir. Anterior dal karşı tarafın arterleri ile anastomoz yaparken, posterior dal inferior tiroid arterin dalları ile anastomoz yapar. Aynı zamanda posterior daldan süperior paratiroid arteri besleyen küçük bir dal çıkar (20).

İnferior Tiroid Arter: Subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan çıkar, %15 oranında direkt subklavian arterden de çıkabilir. Karotis kılıfının arkasından yukarı doğru seyreder, krikoid kıkırdak seviyesinde mediale doğru karotis arteri arkadan çaprazlayarak döner ve aşağı doğru inerek tiroidin alt kutbu hizasına gelir, buradan tekrar yukarı dönerek tiroide ulaşır. Tiroide girmeden önce inferior ve süperior dallarına ayrılır. İnférieur dal sıklıkla alt paratiroidi ve tiroidin alt polünü besler, süperior dal tiroidin posteriorunu besler ve süperior tiroid arter ile anastomoz yapar. Rekürren laringeal sinir inferior tiroid arterin anteriorundan, posteriorundan ya da dalları arasından geçebilir (21). İnférieur tiroid arter sağda %2, solda %5 oranında görülmeyebilir. Nadiren çift inferior tiroid arter görülebilir (20).

Tiroid İma Arteri: Sıklıkla brakiosefalik trunkustan çıkabildiği gibi arkus aorta ve sol common karotid arterden de çıkabilir. Trakeanın önünden seyrederek isthmusu besler (şekil 3) (20).



Şekil 3: Tiroid ve arteriyel yapısı

Tiroid dokusu içindeki venler küçük çaplı olup kapsüler bölgeye geldiklerinde büyürler ve aralarında çok sayıda anastomoz yaparlar. Böylece tiroid dokusunun yüzeyinde venöz ağ oluşur. Bu kapsüler venöz ağ üç çift vene drene olur.

Süperior Tiroid Veni: Süperior tiroid artere eşlik eder, üst polden çıkarak internal juguler vene drene olur.

Orta Tiroid Veni: Eşlik eden arteri yoktur. Tiroidin lateral yüzeyinden çıkarak internal juguler vene drene olur. Bu ven hiç olmayabilir ya da nadiren çift olabilir.

İnferior Tiroid Veni: Tiroidin inferior polünü bir veya birkaç dal şeklinde ya da karşı tarafın venleriyle birleşerek pleksus halinde drene eder. Çoğunlukla innominat vene ya da brakiosefalik vene açılır. İnferior tiroid veni özellikle trakea önünde pleksus halinde ise trakeotomi sırasında kanayabilmektedir (18).

Tiroidin Lenfatikleri: İnterlobüler bağ dokusunda yer alıp arterler etrafında seyredir. İntraglandüler lenfatik kapillerler önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkide olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Buradan tiroid dışına prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ve lateralde derin servikal lenf nodlarına drene olurlar (18).

Tiroidin İnnervasyonu: Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal gangliyonlardan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, kardiyak ve laringeal dallar ile tiroide ulaşırlar (18,20).

Tiroid ve Laringeal Sinir İlişkisi: Tiroid, inferior laringeal sinir (rekürren laringeal sinir), süperior laringeal sinirin eksternal dalı ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluktadır. Dolayısıyla tiroid cerrahisi sırasında travmaya uğrayabilirler (18).

Rekürren Laringeal Sinir: Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler tiroid bezine oldukça yakın seyrederek. Sağda vagus siniri subklavian arterin önünden geçerken rekürren laringeal sinir dalını verir. Sağ rekürren laringeal sinir subklavian arterin etrafında dönerek yukarı doğru trakeözefageal olukta seyrederek. Tiroidin sağ lobunun posteriorundan geçerek krikotiroid kıkırdak arkasından larinkse girer. Solda vagus siniri arkus aortayı geçtikten hemen sonra rekürren laringeal sinir dalını verir. Sol rekürren laringeal sinir aorta etrafında dönerek yukarı doğru trakeözefageal olukta seyrederek ve sağ rekürren laringeal sinir gibi larinkse girer. Her iki tarafta da rekürren laringeal sinirler, inferior tiroid arteri tiroidi alt 1/3'ü hizasında çaprazlarlar. Rekürren laringeal sinir krikotiroid kas dışındaki laringeal kasları (vokal kord abdüktörleri olan internal aritenoid ve tiroaritenoid kaslar, vokal kord addüktörleri olan lateral ve posterior krikoaritenoid kaslar) innerve eder (18,21,22).

'Tubercle of Zuckerkandl' tiroid bezinin lateral lobunun posterior uzantısı olup Berry ligamanına komşudur. Tiroidektomi vakalarının %14-55'inde görülmüştür. Cerrahideki önemi rekürren laringeal sinirin Zuckerkandl tüberkülünün posteromedialinde seyretmesidir. Ayrıca total tiroidektomi yapılan vakalarda her iki lobun posteriorunda aranması gerektiği hatırlanmalıdır (19).

Rekürren laringeal sinirin pek çok varyasyonları vardır. Bu da tiroidektomi sırasında sinir hasarı riskini arttırmaktadır. Rekürren laringeal sinir; Trakeözefageal olukta (%50-77), paratrakeal alanda (%17-40), paraözefageal alanda (%6), tiroid parenkimi içinde (%4) seyredebilir. Krikoid kartilaja yakın lokalizasyonda larinkse girmeden 2 ya da 3 dala ayrılabilir, bu nedenle tiroidektomi sırasında dalların da korunması gerekir. Tiroidin üst 1/3 lokalizasyonunda rekürren laringeal sinir Berry ligamanı içine gömülü olabilir. Rekürren laringeal sinir tiroidin orta 1/3'ü hizasında inferior tiroid arteri çaprazlar; Arterin önünden (%40), arkasından (%50) ya da dallarının arasından (%10) geçebilir. Çok ender olarak rekürren laringeal sinir servikal bölgede vagustan ayrılır ve 'nonrekürren' laringeal sinir adını

alır. Bu anomali sağda %0.6, solda %0.04 oranında görülür. Vagustan ayrılan ‘nonrekürren’ laringeal sinir ortak karotis arteri arkadan çaprazlayarak, yukarıda süperior tiroid damarlar hizasında ya da aşağıda inferior tiroid arter etrafında dönerek krikotiroid kasın posteriorundan larinkse girer. Bu anomali embriyonel hayatta gelişen vasküler anomaliler sonucu ortaya çıkar. Sağ ‘nonrekürren’ laringeal sinirle beraber görülen anomaliler aberran subklavian arter varlığı ve innominat arter yokluğudur. Sol ‘nonrekürren’ laringeal sinire eşlik eden anomaliler situs inversus ve sağ yerleşimli arkus ortadır. Aynı tarafta rekürren ve ‘nonrekürren’ laringeal sinirin beraber olduğu bildirilmiştir ve bu olgularda vasküler anomali saptanmamıştır (23-25).

Süperior Laringeal Sinir: Süperior laringeal sinir kafatası kaidesi civarında vagustan ayrılır, karotis damarların medialinden aşağı doğru iner ve hiyoid kemik hizasında internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal duyu dalı olup tirohiyoid membranı delerek larinkse girer, bu dal epiglot ve larinksin duyusunu sağlar. Eksternal dal inferior faringeal konstriktör kasın lateral yüzeyinden aşağı döner ve süperior tiroid damarlar ile birlikte seyrederek krikotiroid kasa girer, bu dal krikotiroid ve krikofaringeus kasının motor innervasyonunu sağlar. Süperior laringeal sinirin eksternal dalı, krikotiroid kasları ve buna bağlı olarak vokal kordları gererek sesin tarzını belirler. Sinire olan travma sonucu o taraftaki vokal kord ‘flask’ hale gelir. Böylece hastalar konuşurken çabuk yorulur ve tiz sesleri yeteri kadar çıkaramazlar (18,19).

Servikal Sempatik Zincir: İnterior tiroid arter krikoid kıkırdak düzeyinde mediale doğru dönerken servikal sempatik zinciri çaprazlar. Genellikle rekürren laringeal siniri zedelememek için inferior tiroid arterin lateralde bağlanması çabası sırasında servikal sempatik zincir travmaya uğrayabilir. Hasarı Horner sendromuna yol açar (18,20).

Paratiroid Bezler: Paratiroidlerin yerleşimi ve makroskobik görünümünün iyi bilinmesi, tiroid cerrahisi sırasında korunmaları için en önemli adımdır. Paratiroidler %80 oranında 4 tanedir. Her bir paratiroid ortalama 40 mg ağırlığındadır. Küresel, oval ya da fasulye şeklindedir. Genelde kirli sarı renktedir. Üst paratiroidler %80-85 oranında tiroidin posteriorunda inferior tiroid arterin tiroide girdiği yerin 1 cm üstünde, %13 oranında üst polün posteriorunda, %1 oranında üst polün süperiorunda ve %1-4 oranında özefagus ve farinksin posteriorunda bulunabilirler. Alt paratiroidler %60 oranında alt polün posterior ya da lateralinde, %26 oranında tirotimik ligamanda, %7 oranında tiroidin orta 1/3 lokalizasyonunda, %2 oranda timusda mediastinum içinde yer alabilirler. Üst paratiroidlerin %80’i inferior tiroid arterden, %15’i süperior tiroid arterden, %5’i bu iki arter sisteminin

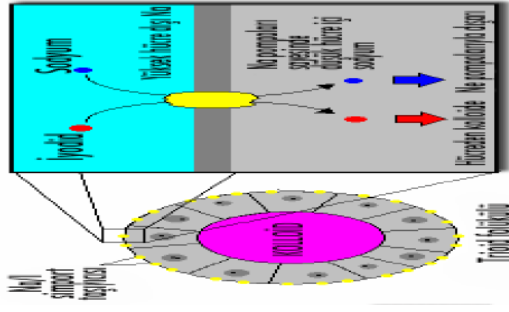
oluşturduğu anastomozlardan beslenirler. Alt paratiroidlerin %90'ı inferior tiroid arterden, %10'u süperior tiroid arter ya da iki arterin oluşturduğu anastomozlardan beslenirler.

Trakea: Krikoid kıkırdağın hemen altından başlar. Anteriorunda 2., 3., ve 4. halkaları ile tiroid isthmusuna komşudur. Trakea lateralde tiroid lobları, posterolateralde rekürren laringeal sinirler ve posteriorda özefagusla yakın komşuluk gösterir (26).

2.5.Tiroid Fizyolojisi

2.5.1.Tiroid Hormonlarının Yapımı:

İyot siyah, solit ve aktif bir element olup Gay Lussac tarafından 1812 yılında tanımlanmıştır. “İoeides” Yunanca’da “mor renkli” anlamına gelir. Yer kabuğunda oldukça nadir bulunan bir elementtir. Kaya, toprak, mineral, deniz suyu ve yeraltı su kaynaklarında bulunmaktadır. En fazla koyu renkli yosunlarda bulunur. İyodun suda erirliği azdır, organik eriticilerde çözülür. Atom ağırlığı 126.9 olan iyot, elementler tablosunun VII. grubundadır. 117’den 138’e kadar izotopu vardır. Stabil izotopu I^{127} dir. En önemli inorganik iyot, hidrojen iyodür olup renksizdir. İyot, başlıca toprakta olmak üzere su ve havada bulunan bir eser elementtir. Toprakta yağmurla ırmaklara ve denizlere taşınır. Toprakta bölgelere göre değişmek üzere 50–500 µg/kg civarında bulunur. Et, süt, yumurta ve tahıllardaki iyot miktarı, bölgenin iyot düzeyine ve mevsimlere göre değişebilmektedir. Deniz ürünlerinde ise 800 µg/kg iyot bulunur. Günlük iyot gereksiniminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık %50'si emilmektedir. Emilim, mide ve bağırsaklarda olur ve bir saatte tamamlanır. Plazmada inorganik iyot halinde bulunur ve düzeyi 0.1–0.5 µg/dl arasındadır. Fakat dolaşımında uzun zaman kalmazlar, çünkü böbreklerin iyodür iyonları için plazma klerensi çok yüksektir (dakikada 35 mg). İlk birkaç gün içinde sindirilen iyodürün, beşte dördü normal olarak idrarla atılır, kalan beşte biri ise seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır. Vücutta endokrin bezler içinde, hormon sentezi için iyoda gereksinimi olan tek bez tiroiddir. Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk aşama, iyodürlerin ekstrasellüler sıvıdan tiroid bezi hücreleri ve foliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal membranı, iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir (şekil 4) (27).



Şekil 4: İyot tutulması

Normal bezde iyot pompası, iyodu kan düzeyinin otuz katı konsantre eder. Bununla beraber tiroit bezinin maksimal aktivite durumlarında konsantrasyon düzeyi bu değerin birçok katına çıkabilir (28). Ayrıca uterus, meme bezleri, ince bağırsaklar ve plasenta da iyodu konsantre edebilir. Belirgin iyot eksikliği içeren diyetle beslenen ratlarda, tiroidin iyot konsantrasyonu ve tiroglobulin iyodinizasyonu azalır, ancak tiroitte monoiyodotironin (MIT)/diiodotironin (DİT) ve T3/T4 oranı artar. Serum T4 düzeyi düşerken, TSH artar. Akut olarak yüksek doz iyodür verilen ratlarda, serum iyodür düzeyi 20-30 µg/dl üzerine çıktığında, tiroidin iyodür alması ve organifiye etmesi artar ancak çok kısa bir süre sonra organifikasyonda inhibisyon olur. Buna Wolf-Chaikoff etkisi denir. Bu deneklere, sürekli yüksek doz iyodür verilirse inhibitör etki ortadan kalkar ve iyodun organifikasyonu artar. Buna Wolf-Chaikoff etkiden kaçış denir (28). Apikal membrana gelen iyodür, okside edilerek organik iyot (iyodin) haline getirilir ve tiroglobulinlerdeki tirozil gruplarına bağlanarak MIT-DİT ortaya çıkar. Bu aşamaların olabilmesi için, tiroit peroksidaz enzimi (TPO) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gereksinim vardır (29). Tiroglobulin, tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olup, tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Tiroglobulin, intrauterin hayatta ilk kez 7. haftada saptanır, ancak olgun yapısına 28. haftadan sonra kavuşur. TSH, tiroglobulin geninde transkripsiyonu başlatan en önemli hormondur. TSH etkisiyle retiküler endoplazmik retikulum'da (RER) yapımı başlayan tiroglobulin, daha sonra golgi cisimlerine geçerek glikolize olur. Glikolizasyonu tamamlanan Tg'de 134 adet tirozil grubu vardır. Normal şartlar altında bunların 18 tanesi iyodinize olur. Bunlardan bazıları, seçici olarak iyodinize edilir ve iyodotirozinler (MIT-DİT) ortaya çıkar. Olgun tiroglobulin molekülü olarak kolloid lümene salgılanır. Tiroglobulin salınma hızı yaklaşık olarak 100 mg/gün, yarı ömrü 30 saattir (29). Tiroglobulinler, kullanılacakları zaman endositoz yoluyla kolloid lümeden lizozomlara gelir. Burada enzimatik aktiviteyle, T3 ve T4 ayrılır ve Tg'nin %90'ı lizozomal enzimler tarafından aminoasitlere parçalanır. Geriye kalan Tg molekülleri, lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma geçer. Dolaşıma geçen Tg

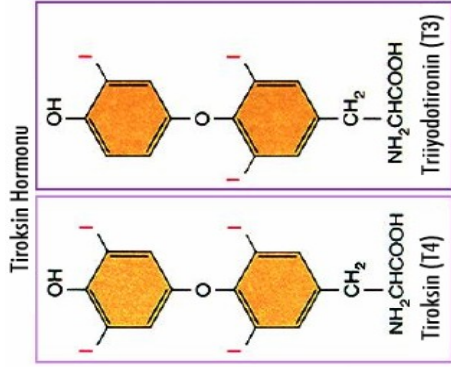
moleküllerinin, nasıl parçalandığı tam olarak bilinmemesine karşılık hepatositlerde metabolize oldukları düşünülmektedir (30).

TPO, hemoglikoprotein yapısında bir enzim olup, foliküler lümenin apikal membranına yerleşmiştir. TPO'nun tam yapısı ancak domuz hücrelerinde gösterilmiştir. 9000 d ağırlığında olan bu molekül 926 aminoasit içerir. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ile birlikte inorganik iyodürün, organik iyodin haline gelmesi ve tiroglobuline bağlanmasında önemli rol oynar (29,30).

Bazı araştırmacılara göre H_2O_2 apikal membranın sitozol kısmında, diğerlerine göre kolloid lümen tarafında yapılmaktadır. Her iki görüşte de gerekli sistemler nikotinamidadeninükleotidfosfat (NADPH), NADPH oksidaz ve kalsiyumdur. TPO'nun katalize edeceği reaksiyonlar için H_2O_2 'ye gereksinim vardır. Apikal membrana gelen inorganik iyodürün, tiroglobulindeki tirozil gruplarını iyodinize edebilmesi için, organik iyodine dönmesi gerekir. İyodürün, iyodin haline gelmesi ve tirozil gruplarına bağlanması daha önce de belirtildiği gibi TPO enzimi tarafından sağlanır (25,28). TPO nun katalize ettiği iyodinizasyon için üç ayrı mekanizma öne sürülmüştür: Serbest radikal mekanizması, TPO - I mekanizması ve hipoiyodat mekanizması (30).

Hangi mekanizma ile olursa olsun, H_2O_2 'nin önce TPO ile reaksiyonu sonucunda TPO oksidasyona uğrayarak 'compound' 1 haline gelmektedir. Daha sonra 'compound 1', tirozil ve iyodürü oksidasyona uğratarak, iyodinin tirozil gruplarına transferini gerçekleştirmektedir. Tg'nin amino terminalinde bulunan tirozin molekülündeki, 3 no'lu karbon atomuna iyodinin girmesiyle MIT, MIT'deki 5 nolu karbon atomuna iyodinin girmesiyle DIT oluşur (şekil 5) (29,30).

tiroglobulin parçalanmadan dolaşıma geçebilir. T3 ve T4 serbest halde sitozoller içinde bazolateral membrana gelir ve TSH kontrolünde diffüzyonla kapillerlere geçer (27-30). Tiroid hormon ve metabolitleri, serumda çeşitli proteinlere bağlı olarak taşınırlar. T4'ün %0,03'ü, T3'ün %0,3'ü, dokuların hormon gereksinimini karşılamak ya da metabolik ürünlere dönebilmek için serbest halde bulunur (şekil 6).



Şekil 6: Tiroid hormonu

Hormon taşıyan serum proteinleri; tiroksin bağlayan globülin (TBG), transtiretin veya tiroksin bağlayan prealbümin (TTR veya TBPA), albümin, lipoproteinlerdir.

TTR'nin yapım hızı ve serum konsantrasyonu TBG'den fazla, albuminden azdır. Hormonların TTR'ye afinitesi ise TBG'den az, albuminden fazladır (28,29). Yapılan çalışmalarda, tiroid hormonu taşıyan proteinlerin serum miktarlarının azalması veya artmasının, tiroid hormonlarını ya da tiroid hormonlarının etkilerini değiştirmedeği gözlenmiştir. TBG, hepatositlerde yapılan ve salınan 54 kd ağırlığında bir moleküldür. Serum konsantrasyonu 1.5 µg/dl olup, yarı ömrü 5 gündür. T4'ün TBG'ye bağlanma eğilimi T3'e göre on kat fazladır. T4'ün %70'i, TBG tarafından taşınır. TBG'nin dolaşımdaki konsantrasyonu, TTR'ye göre 20 kat az olmasına karşın, T4'e bağlanma yatkınlığı TTR'ye göre 100 kat fazladır (28,29). TBG konsantrasyonundaki değişiklikler, total T4 düzeyini etkiler. Bunlar içinde en önemlisi östrojen düzeyidir. Gebelik sırasında veya oral kontraseptif alımında serum östrojen düzeyinin artmasına bağlı olarak TBG'nin serum düzeyi artar. TBG'nin serum düzeyinin azalmasının en önemli nedeni tiroid dışı kronik hastalıklar ve glukokortikoid kullanımındadır (29). TTR, büyük bölümü karaciğerde yapılan ancak pankreas adacık hücrelerinde ve beyin koroid peksusunda yapıldığı gösterilmiş 55 kd ağırlığında bir moleküldür. Yarı ömrü 1-2 gündür. Oligosakkarit içermeyen molekülün polipeptit zincirinde, başta triptofan olmak üzere çok sayıda aromatik halkalı aminoasit vardır. Yarı ömrünün kısalığı ve triptofan içeriğinin fazla olması nedeniyle triptofandan yoksun diyetle

beslenenlerde serum düzeyi kısa sürede düşer. Dolayısıyla TTR ölçümü, protein kalori malnutrisyonunda gösterge olarak kullanılır (29). T4'ün TTR'ye bağlanma eğilimi TBG'den az, albümininden fazladır. Ortalama olarak T4'ün %10'u TTR ile taşınır. T3'ün TTR'ye bağlanma eğilimi T4'den 10 kat daha azdır ve T3'ün TTR'ye bağlandığı tam olarak gösterilememiştir. Diğer proteinler gibi karaciğerde yapılan albümin 66.5 kd molekül ağırlığında olan bir proteindir. Hormonların albümine bağlanma eğilimi TBG ve TTR'den azdır. Ancak serum albümin düzeyi çok yüksek olduğundan T4'ün %15-20'si, T3'ün %10'u albüminle taşınır. Tiroid hormonlarının lipoproteinlere bağlanmasının önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hormonlar en çok yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlanarak taşınır. T4'ün %6'sı ve T3'ün %3'ü yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile taşınır (27,29). Serum taşıyıcı proteinlerin en önemli görevi tiroid hormonlarının tiroid dışında depolanmalarını ve hormonların istenilen bölgelere gitmesini temin etmektir. Böylece dokuların ihtiyacı kadar hormon serbest hale geçirilir, dokular yüksek serbest hormon aktivitesinden korunur, hormonların yıkım bölgesine daha az gitmesi sağlanır, her biri enerji gerektiren hormon yapım ve yıkımı en uygun düzeyde tutulur, özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde iyot miktarı korunmaya çalışılır.

2.5.2. Tiroid Hormonlarının Metabolizması:

T4→T3 dönüşümü dahil, iyodotironinlerin deiyodinizasyonuna kadar olan metabolizmasında (deiyodine) asıl rolü deiyodinaz sistemi üstlenir. Üç ayrı izotip deiyodinaz enzimi vardır. İki tip deiyodinasyon reaksiyonu vardır. Birincisi; 5'-deiyodinasyon olup, fenolik halkadan 5' ya da 3' pozisyonundaki iyot atomunun ayrılmasıdır. T3 hormonu T4'ün 5' deiyodinasyonu sonucu ortaya çıktığından ilk defa 5' pozisyonunun deiyodine olduğu kabul edilir. Bu reaksiyon 5'deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir. İki çeşit 5'deiyodinaz enzim izotipi vardır. Deiyodinasyon reaksiyonunun ikincisi 5-deiyodinasyon'dur. Burada, tirozin halkasından 5 ya da 3 pozisyonundaki iyot atomunun ayrılması söz konusudur. Bu reaksiyon, 5-deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir. Serbestleşen iyot dolaşıma geri verilir ve metabolik havuza geri girer. Geride kalan T4 ve T3, suda eriyebilir hale gelip, idrar ve safrayla atılabilmeleri için glukronik asitle konjuge edilir. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Atılımın yaklaşık üçte biri safrayla olur, ancak tiroksinin %50'si geri emilir (28).

2.5.3. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri:

Hedef hücreye gelen tiroid hormonları, genellikle pasif diffüzyonla membrandan geçer. Ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla aktif transportla da geçtiği gösterilmiştir. Sitoplazmaya girdikten sonra nükleuslardaki tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki gösterirler. TR reseptörleri, steroid hormon reseptörleri ile büyük oranda homoloji gösterdiğinden bunlara steroid-tiroid hormon reseptör süper ailesi adı verilir. Bu ailedeki reseptörler; tiroid hormon reseptörleri (TR), vitamin D reseptörleri (VDR), retinoik asit reseptörleri (RAR), östrojen reseptörleri (ER), progesteron reseptörleri (PR), glikokortikoid reseptörleri (GR), mineralokortikoid reseptörleri (MR), androjen reseptörleri (AR). Tiroid hormonları, TR reseptörüne bağlanarak hedef geni aktive eder. Sonuçta mRNA transkripsiyonu gerçekleşir. mRNA, ribozomlarda kodladığı proteinin yapımını sağlar. Yapılan protein, çoğu zaman RER ve golgide çeşitli işlemlerden geçerek (glikolizasyon gibi) aktif hale gelir ve görev yapacağı bölgelere giderek çeşitli fizyolojik etkilerini başlatır (31).

Bazal metabolik hız (BMR), oksijen harcanmasını yansıtan önemli bir değişkendir. Vücutta elde edilen enerjinin %40'ı ATP şeklinde mitokondrilerde depo edilir. Harcanan her molekül oksijen için belirli sayıda ATP yapılır. Tiroid hormon fazlalığında, ATP şeklinde depo edilemeyen enerji ısı şeklinde açığa çıkar. Ayrıca üretilen ATP'lerin %25-40 'ını kullanan membran Na-K pompası da aktif hale gelir. Hipertiroidizmde membran Na-K pompasının aşırı çalışması ile BMR'de artma, yağ dokusu ve kas kitlesinde azalma meydana gelir. Deneysel tirotoksikozda, bu etkiler dalak, testis ve beyin hariç tüm dokularda gösterilmiştir (31).

2.5.4. Tiroid Hormonlarının Karbonhidrat Üzerine Etkileri:

T3, karaciğerde fosforilaz kinaz ve lizozomal α oksidaz aktivitesini arttırarak, karaciğerde glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olur. Diğer yandan, glikozun absorpsiyonu, kullanılması ve yapımı artar. Bilindiği gibi hipertiroidizm, latent diyabeti ortaya çıkarabildiği gibi, hipertiroidizmi olan diyabetlilerde insülin gereksinimi artabilmektedir (27,29).

2.5.5. Tiroid Hormonlarının Yağ metabolizması Üzerine Etkileri:

Tiroid hormonları, lipidlerin yapımını, mobilizasyonunu ve yıkımını uyarır. Hipertiroidizmde, vücut lipid depoları azalır ve serum lipidlerinde anlamlı düşüşler görülür. Özellikle plazma fosfolipidleri ve düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) azalır. Kolesterol yapımı artmasına karşın, kullanımı ve safra ile atılımı arttığından serum değerleri düşük

bulunur. Tiroid hormonları, yağ dokularında katekolamine bağlı lipolizi artırır. Tiroid hormonlarının neden olduğu lipoliz sonucu, serum serbest yağ asitlerinde artma olur (27,29).

2.5.6.Tiroid Hormonlarının Protein Metabolizması Üzerine Etkileri:

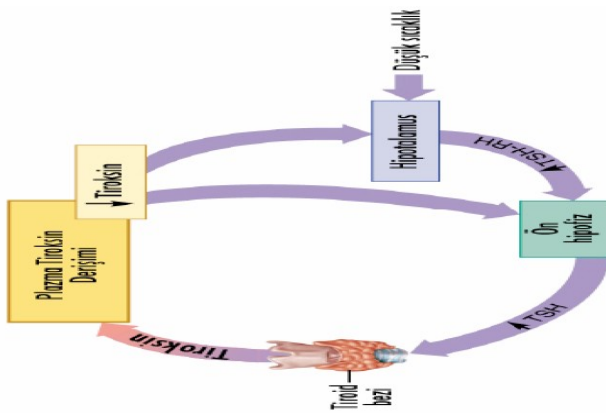
Tiroid hormonları, protein yapımı, aktivasyonu ve yıkımında aktif rol oynarlar. Hipertiroidili insanlarda, yıkım yapımdan fazla olduğundan negatif azot dengesi ve kas kitlesinde kayıp ortaya çıkar. Albüminlerin yapım ve yıkımı tiroid hormonları tarafından arttırılmaktadır. Tirotoksikozda yıkım biraz arttığından hafif hipoalbuminemi görülebilir (27,29).

2.5.7.Tiroid Hormonlarının Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması Üzerine Etkileri:

Tiroid hormonları, kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltırken, idrar ve feçesle atılımını hızlandırır. Kemikte bir yandan osteoblastik aktiviteyi artırırken, diğer yandan kemik rezorpsiyonunda artışa neden olur. Ancak osteoblastik aktivite rezorpsiyon hızını geçemez. Bu nedenle uzun süre tiroid hormon fazlalığı ile seyreden durumlarda kemikte demineralizasyon gelişir (27,29).

2.5.8. Tiroid Hormonlarının Düzenlenmesi:

Tiroid hormonlarının yapımı ve salınması esas olarak hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini ve periferik dokulardaki tiroid hormon miktarı ile belirlenir. Amaç bireyleri ötiroid halde tutabilmektir. Diğer yandan otonom sinir sistemi, intrinsik ve ekstrinsik değişkenler, antitiroid ajanlar ve tiroid dışı hastalıklar bu düzenlemenin çeşitli kademelerinde rol oynarlar (şekil 7) (28).



Şekil 7: Tiroid Hormonlarının Düzenlenmesi

Hipotalamusun paraventricüler hücrelerinde yapılan TRH, portal dolaşım aracılığıyla anterior hipofize ulaşarak tirotroplarda TSH'nin yapım ve glikolizasyonunu sağlar. TSH'nin, TRH üzerine direkt inhibitör etkisi yoktur. Ancak TRH ile dolaşımdaki T3 düzeyleri arasında ters bir orantı vardır. TRH salınımı dolaşımdaki T3 tarafından baskılanabilmektedir. Diğer yandan T3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir. Dolaşımdaki TSH miktarını, TRH'nin stimulan ve T3'ün inhibitör etkisi belirler. Hipofizde TSH'yi baskılayan T3'ün yarısı, hipofizdeki T4>T3 dönüşümünden, diğer yarısı ise, dolaşımdan gelir (27,30).

Tirotroplarda T3 düzeyindeki artış TSH mRNA transkripsiyonunu birkaç yolla inhibe eder. T3, TRH'yi etkileyerek de TSH üzerine inhibitör etki gösterir. T3, tirotrop membranında bulunan TRH reseptör sayısını da düzenlemektedir. T3 düzeyindeki artış, TRH reseptör sayısını azaltarak, TSH'nin TRH'ye olan cevabını zayıflatır. Ayrıca TRH salınması da tiroid hormonlarının negatif feedback kontrolü altındadır. T3'ün TRH üzerindeki diğer inhibitör etkisi TRH'nin parçalanmasını sağlayan ve tirotrop membranı üzerinde bulunan Piroglutaminopeptidaz enzimini aktive ederek ortaya çıkar (28).

Katekolaminler tiroid üzerinde hem inhibitör hem de uyarıcı etkiye sahiptirler. Bu etkilerin, tiroid kan akımındaki değişikliklere bağlı olduğu bildirilmesine karşın foliküller arasındaki sempatik sinir uçlarının da bu hücrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Katekolaminler, TSH salınmasını da indükleyebilmektedir. Ayrıca katekolaminlerin, tiroid kan akımı üzerinde yaptığı değişiklikler sonucu TSH'nin tiroiddeki dağılımı ve tiroid hormonlarının tiroidden salınması da değişebilmektedir. Katekolaminler ve TSH, beraber kullanıldığında tiroid hormon salınması üzerinde aditif etki gösterebilecekleri gibi, tiroidin o andaki aktivitesine ve hormonların verilmiş sırasına göre antagonistik etki de gösterebilirler. Yapılan çalışmaların sonucuna göre katekolaminler, tiroid hormon salınmasını daha ziyade foliküler hücreler üzerindeki etkileriyle arttırmaktadır. Yine katekolaminlerin, foliküler hücreleri uyarak iyodun hücreye girmesini ve T3-T4 yapımını da arttırdığı saptanmıştır. Sempatik etki yanında, parasempatik etkinin de tiroid aktivitesinde rol oynadığı bilinmektedir. Kolinerjik etkinin foliküler hücrelerdeki muskarinik reseptörler aracılığı ile oluştuğu gösterilmiştir. Bu etkiler, sempatik etkinin aksine tiroid hormon salınmasını azaltıcı niteliktedir. Nöropeptidler tiroiddeki sinir uçlarında bulunur. Buradan eksojen olarak verilen vazoaktif intestinal peptid (VIP), tiroid hormon salınmasını adenilat siklaz sistemi üzerinden uyarır. VIP'nin etkisi, kolinerjik ajanlarla inhibe edilebilir. VIP, tiroid kan akımını ve iyot tutulumunu da artırır (28,30).

2.5.9.Biyokimyasal Yöntemler:

Tiroid Fonksiyon Testleri: Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur (31). Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T3 ile sağlanır. Tiroksin bağlayan globulin(TBG) konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. sTSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir. Günümüzde kullanılmakta olan tiroid fonksiyon testleri; İn vitro testler; Total T4(TT4), serbest T4(FT4), serbest T4 indeksi(FT4İ), T3 resin uptake (T3RU), total T3 (TT3), serbest T3 (FT3), serbest T3 indeksi (FT3İ), tiroid uyarıcı hormon (TSH), serolojik testler, tiroid peroksidaz antikorları (TPO Ab), antimikrozomal antikor (AMA), anti tiroglobulin antikorlar (ATA), TSH reseptör antikorları (TR Ab), tiroid stimulan immünglobulin (TSİ veya TS Ab), tiroid bloke edici antikorlar (TB Ab), tiroglobulin, kalsitonin. İn vivo testler; Radyoaktif iyot tutulumu (RAIU), tirotropin uyarıcı hormon (TRH), TSH uyarı testi, T3 süpresyon testi (31).

a-sTSH: Non-izotop immunometrik TSH analizi (sTSH) ile hipertiroidizmdeki en düşük düzeyden sağlıklı kimselerdeki konsantrasyona kadar olan değerler gösterilebilmektedir. Bu nedenle Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Yüksek duyarlılıktaki bu modern analiz tekniği hipertiroidili hastalardaki suprese düzeyler ile ötiroid bireylerdeki normal TSH düzeylerini güvenilir bir şekilde ayırt edebilip bu teknikle TSH 0,001 mU/l'ye kadar duyarlı olarak ölçülebilmektedir. Ötiroid durumun sürdürülmesi, kana uygun miktarda tiroksin salınımı ve bunun hipofiz tarafından kontrolüne bağlıdır (TSH salgısının artması ve azalması). Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle FT4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur. Tiroid hormonlarının endojen artışlarında görülen düşük TSH direkt olarak hipofizden TSH sekresyonunun inhibisyonuna ve indirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Belirgin hipertiroidili hastalarda TSH duyarlı yöntemle ölçüldüğünde serum TSH'sının baskılandığı belirlenir. Dolayısıyla sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. sTSH, primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroid hormon replasman (hipotiroidizm) ve süpresyon (benign guatr

ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomu) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Ancak serum TSH düzeyi her zaman tiroidin fonksiyonel durumunu doğru olarak yansıtmayabilir. Örneğin hiper ya da hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri hızla değiştiğinden TSH'nın FT4 ile sabit bir dengeye ulaşması uzun sürer (bazen 6 aya kadar). Tiroid hormonlarına direnç varsa ve klinik ötiroid veya hipertiroidili hastalarda, FT3 konsantrasyonunun yükselmiş olmasına karşın TSH düzeyi normal ya da yüksektir (30,31).

Hipertiroidizm, çoğu kez artmış TSH salgısı sonucunda gelişmediğinden TSH salgısı ve serum TSH düzeyi, artmış tiroid hormonu düzeyleri ile genellikle baskılanmış bulunmaktadır. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin tek laboratuvar testi duyarlı TSH'dır (sensitive TSH, sTSH). Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (FT4), eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak FT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir (29).

b-Total T4 (TT4, Total Tiroksin): Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T4 sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir (31).

c-Free Tiroksin (FT4): Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hiper ya da hipotiroidizm gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm FT4 testlerinin tanısal kesinliği %90-100 dolayındadır. FT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemek mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla hastalar FT4 ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır (29,31).

d-Total T3 (TT3): TT3, proteine bağlı ve serbest T3'den oluşur. T3 de en çok TBG'ye bağlanır. Ancak TBG düzeyindeki değişiklikler TT3 değerlerinin de değişmesine neden olur. T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir, tiroid dışı hastalıklarda düzeyi değişebilmektedir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa TT3, TT4'den daha yararlı bir testtir (31).

e-Free Triiyodotironin (FT3): FT3'de TBG'ne bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Muhtemel FT3 değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin FT3 olması gerekirdi. Hiçbir FT3 testi gereğince

araştırılmamıştır. Hatta klinik olarak FT3 ve TT3'den hangisinin daha değerli olduğu konusu da belirgin değildir (31).

f-Tiroid Otoantikoları: Tiroidin kendi antijenine otoantikor oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır (antitiroglobulin antikor). Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikolarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları antimikrozomal antikor (AMA), antitiroperoksidaz (TPOAb), antitiroglobulin antikorları (ATA) ve TSH reseptör antikorları (anti-TRAb)'dir.

1-Anti tiroid peroksidaz antikoru (TPO Ab): TPO follikül hücreleri içinde yeni sentezlenmiş tiroglobulinin follikül lümenine transferini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90-100, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

2-Anti-TSH reseptör antikorları: Graves hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikolar önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nin iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimülan immünglobulin (TSİ); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır.

3-Anti tiroglobulin antikoru: TgAb otoimmün tiroiditlerin %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPO Ab ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (31).

2.6.Tiroid Hastalıklarında Tanısal Girişimler

2.6.1.Radyolojik Tanı:

a-Direkt Grafi: Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior (AP) ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma

cisimciklerini düşündürebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anestezi hem de cerrah için yol gösterici olabilir (32).

b-Tiroid Ultrasonografi: USG, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde, sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir (33). Tiroid USG olarak her iki ana karotis arter ve juguler ven arasında trakeanın ön ve yanında yerleşmiş USG'nin gri tonlarında homojen görünümde ve düzgün sınırları olan bir yapı olarak görülür. Büyümüş tiroid (guatr) denebilmesi için Amerikan standartlarına göre kalınlığının 2 cm üzerinde, Avrupa standartlarına göre 1,7 cm' nin üzerinde olması gerekir. USG tiroidin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken, tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını, nodüllerin sayıları, boyutları, eko özelliklerini, çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi verir. Endemik guatr bölgelerinde tiroid nodülleri en sık görülen patolojilerdendir. Çapları 3 mm'e kadar olan nodülleri USG saptayabilir. USG'de tespit edilen nodüller, eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler (33). Nodüllerin malign-benign ayrımında USG fikir verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4 cm'den küçük nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve / veya düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite şansı fazladır. USG'de malignitenin en önemli bulgusu ise nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir.

c-Renkli Doppler Usg: Doppler USG'de ses dalgalarını kullanır, farkı damar içindeki eritrositlerin akımını, damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterleri de belirleyebilmesidir. Renkli Doppler USG ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülarite artışı Graves hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini akla getirirken, psödonodüllerin ayrımında da yardımcı olur. Tiroid nodüllerinin vaskülarite paterni de malign-benign ayrımında fikir verici olabilir.

Nodüllerin vasküler paterni Lagalle sınıflamasına göre 3'e ayrılmıştır.

-Tip I akım: Nodülde periferik veya santral vaskülarizasyon yoktur

-TipII akım: Vaskülarite sadece periferiktir.

-TipIII akım: Nodülde hem santral hem de periferik vaskülarizasyon vardır. Malign nodüllerde genel olarak tip III akım vardır. Otonom nodüllerin papiller karsinomların ve foliküler karsinomların %90'ında tip III akım görülebilir. Ancak selim nodüllerde de bazen tip III akım görülebilir. Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir (32).

d-Bilgisayarlı Tomografi: BT özellikle tiroidin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal guatrların tanısında da kullanılmaktadır.

e-Manyetik Rezonans Görüntüleme: MRG'nin de kullanım alanları BT'ye benzer. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajıdır (34).

2.6.2.Tiroid Sintigrafisi

Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Özellikle gama kameralarla yapılan iki boyutlu görüntüleme alınan bilgiler çoğu zaman yeterlidir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (35). Tiroid sintigrafisi yorumlanırken, hastanın anamnezinin, tiroid palpasyonunun, varsa tiroid hormon ve USG sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi en sağlıklı sonuçları verecektir. Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayırımı), Basedow- Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditinin tanısında, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır. Nükleer Tıp

Merkezlerinde tiroid sintigrafisinde genelde Tc-99m, I-123 ve I-131 olarak üç madde kullanılmaktadır. Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır. Tiroidin görüntülenmesinde kullanılan en ideal madde I-123'tür. Ancak yarı ömrü kısadır ve depolanma sorunu vardır. I-131 ise hem tanı hem de tedavide kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc-99m'dir. Ayrıca bazı özel durumlarda Gallium-67 (Ga-67) ve Tallium-201 (Tl-201) de kullanılmaktadır. Tl-201 malign ve benign tiroid nodülü ayırımında yardımcı olabilir. Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetrik olup, kelebek kanadı şeklinde görünüm verirler. Her iki lobun birleştiği kısım olan istmus sıklıkla görülmez. Yine normal sintigrafide tutulumda yer yer heterojeniteler izlenebilir (36). Nodüler guatlarda sintigrafi ile elde edilen görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı %6-20'dir. Ilık (normoaktif) nodüldeki malignite insidansı %2-8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise %1-2'dir. Nodül tespit etmede, I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır. Graves (Basedow) hastalığının sintigrafik görünümü tipik olup tutulum homojendir ve global olarak artmıştır. Sintigrafinin bu hastalığın tanı ve takibinde önemli bir yeri olup ayrıca birlikte olabilecek soğuk nodüllerin varlığını da ortaya koyabilmektedir (tedavinin şeklini değiştirebileceğinden önemlidir). Toksik multinodüler guatrdaki, nodüllerin bulunduğu bölgeler aktif olarak gözlenirken, diğer bölgeler sönmüş olarak izlenmektedir. Toksik soliter nodülde de benzeri bir görünüm oluşmaktadır (35,36).

2.6.3.İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Tiroid dokusundan ince iğne aspirasyon biyopsisi ilk olarak 20.yy'ın ortalarında tanımlanmış ancak klinik kullanıma 1970'li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde amaç, 0.7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitledeki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını, iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölümünün ('hub') içine almaktır. Bu şekilde alınan materyalin değerlendirmesi malign, benign, şüpheli veya yetersiz materyal şeklinde yorumlanabilir (33). Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroidin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken, İİAB ile doku tanısı %90' ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle yapılabilmektedir. Böylece kanser şüphesi ile yapılacak cerrahi oranı %25 oranında azaltılabilmektedir.

Malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, medüller, anaplastik karsinomlar, metastatik tümörler ve lenfomalardır. Bunlar içinde en sık görüleni papiller karsinomlar olup İİAB'de genel görülme oranı %70 civarındadır. Gerek foliküler gerekse Hürthle hücreli lezyonlar ise sorun yaratır, çünkü bu lezyonlarda malign olduğunu belirten en önemli bulgu damar ve/veya kapsül invazyonunun tespitidir. İİAB bu özellikleri belirlemede yetersizdir.

İİAB endikasyonları; tiroide soliter veya dominant nodül, boyunda tiroid dışı kitle (lenf düğümü), tiroiditler (subakut tiroidit, hashimoto tiroiditi, riedel tiroiditi). İİAB endikasyonu konurken ilk dikkat edilecek nokta hastanın tedavi amacıyla boyna düşük doz radyoterapi alıp almadığıdır. Eksternal radyasyon öyküsü varsa İİAB'ye gereksinim olmayacaktır, çünkü bu hastalarda kanser, çoğunlukla multisentrik olarak ortaya çıkmakta ve İİAB kanser açısından negatif geldiğinde yanıltıcı olabilmektedir. Eksternal radyasyon öyküsü olan hastalarda nodül tespit edildiğinde direkt cerrahi tedaviye yönlendirilmesi genel kabul gören bir görüştür. Nodül değerlendirilmesi dışında; bazen inatçı subakut tiroidit ile tümöre bağlı psödotiroidit tablolarının ayırımında, Hashimoto tiroiditinin zemininde gelişebilecek lenfoma veya karsinomun tanımlanmasında da İİAB yapılmaktadır. Selim lezyonların önemli bir kısmını kolloidal nodüller, tiroiditler ve kistler oluşturmaktadır. Selim rapor edilen olgularda yalancı negatif sonuçlar da alınabilir. Bunlarda yalancı negatifliği etkileyen en önemli faktörler; Kanserın İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3 cm' den büyük olması ya da kistik dejenerasyon gösteren nodülde solid komponentten alınmamış olması olabilir. İlk İİAB'de yetersiz veya şüpheli sonuç, İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter veya dominant nodül, küçük ve tiroidin posterolateralinde yerleşmiş nodül, mikst yapıdaki nodülün solid kesimi, aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solid kısım kaldığından şüphelenilen kistik nodül, USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü varlığı USG eşliğinde İİAB endikasyonlarını oluşturur (37,38).

2.7.Hipertiroidizm

Nedenleri; Graves (Basedow) hastalığı, toksik multinoduler guatr, toksik soliter nodul (toksik adenom), tiroidite bağlı hipertiroidizm, subakut tiroidit, ağrısız tiroidit, radyasyon tiroiditi, ekzojen hipertiroidizm, iyatrojenik hipertiroidizm, faktitisya hipertiroidizm, iyoda bağlı hipertiroidizm, ilaca bağlı hipertiroidizm (Amiodaron ve Lityum), ektopik

hipertiroidizm, TSH'nın aşırı salınımı, hipofizer adenomlar, TSH'nın nonneoplastik hipofizer sekresyonu, tiroid karsinomu, trofoblastik tümörler, gebelik (39).

a-Basedow-Graves Hastalığı; Graves hastalığı tiroid, göz, deri olmak üzere pek çok sistemi etkileyen nedeni tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığı her yaşta görülebilmesine karşın sıklıkla genç kadın hastalarda ortaya çıkar. Hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir ve toksik diffüz guatr adı ile eş anlamlı olarak da kullanılmaktadır. Genellikle tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür (40). Graves hastalığında; toksik diffüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödemen oluşan klasik triad başlığı altındaki özelliklerin bir ya da daha fazlasının hastada bulunması sözkonusudur. Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada Graves hastalığını ekarte ettirmez. Oftalmopatinin gidişi hipertiroidizmden farklı olabilir (39,40). Graves hastalığının otoimmün etyolojisi ile ilgili olarak başlıca üç nokta üzerinde durulmuştur; baskılayıcı (supresör) T lenfositlerinde antijene özgü genetik defekt, çevresel etkenler, HLA antijenleri ile ilişki (40).

Tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı gelişen tiroid stimulan antikorların reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarım aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır. İlk tespit edilen sorumlu antikor 1956 yılında Adams ve Purves tarafından tanımlanan Long Acting Thyroid Stimulator (LATS)'dır (uzun etkili tiroid stimulan antikor). Günümüzde tek antikor olmadığı, bu durumun oluşmasından daha önceleri LATS olarak bilinen bir grup antikorun sorumlu olduğu bilinmektedir (tiroid reseptör antikor). Graves hastalığını ve antikor üretimini hangi mekanizmaların başlattığı açık değildir. Bir teoriye göre; baskılayıcı (supresör) T hücrelerinde bir bozukluk vardır. Bu nedenle yardımcı T hücreleri (helper), B hücrelerinin tiroid antijenlerine karşı antikor üretimini uyarabilir (TSİ, TgAb, TPOAb) (1,43). Graves hastalığında saptanan başlıca tiroid antijenleri; tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO; Mikrozomal antijen), 64-kDa antijen, tiotropin reseptörüdür (TSH-R) (41).

Çevresel etkenlerden virüslerin, seks hormonlarının, yersinia enterocolica, yüksek düzeyde iyot alımı ve lityum üzerinde de durulmaktadır. Graves hastalığında ailevi bir eğilim de vardır. Çünkü olguların %15'inin Graves'li bir akrabası vardır. Ayrıca olguların akrabalarının %50'sinde dolaşımda tiroid otoantikorları saptanmıştır. Graves hastalığı spontan remisyon ve rekürrenslerle seyreden bir hastalıktır ve tedavisinde başlıca 3 yöntem vardır: Antitiroid ilaçlarla tedavi, radyoaktif iyot tedavisi, cerrahi tedavi (tiroidektomi).

Gerek toksik nodüler guatlarda gerekse Graves hastalığında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot (I^{131}) ve cerrahi gibi üç tedavi seçeneğinin varlığı hem hasta hem de hekim

açısından tedavi seçiminde en doğru yolun hangisi olduğu konusunda zorluklar ve kararsızlıklar yaratabilmektedir. Hastaya hastalığın doğal seyri ve tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yanları açıkça anlatılmadan tedaviye başlanmamalıdır (40,41).

Cerrahi Tedavi: Bilindiği gibi Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Ameliyatla otoimmün bir hastalık düzeltilemeyeceğine göre, hastalığın seyri cerrahın ne tür bir ameliyat yaptığına bağlıdır. Cerrahi tedavi büyük guatrı olan, malignite şüphesi bulunan hastalarda, I¹³¹ tedavisini reddeden hastalarda, 25 yaşın altındaki gençlerde ve gebelerde seçilen ablatif tedavi yöntemidir. Hastalar cerrahi tedaviden önce mutlaka tionamide tedavisi ile ötiroid duruma getirilmiş olmalıdır. Aksi durumda mortalitesi yüksek ağır bir klinik tablo olan tiroid krizi gelişme şansı yüksektir. Hastaya ötiroid duruma geldikten sonra, cerrahi girişimden önce tionamide tedavisi yanında günde iki kez 5 damla lugol solüsyonu verilirse, tiroid dokusu sertleşir, vaskülaritesi azalır ve bu şekilde cerrahi sırasında oluşabilecek olan kanamalar azaltılmış olur. Postoperatif birinci yılda olguların %5'inde kalıcı hipotiroidi gelişir. Bu oran ameliyattan 25 yıl sonra %50'yi bulmaktadır. Cerrahi tedaviyi yapan cerrahın en önemli yanılması, ameliyattan sonra hastanın ötiroid durumda kalması şartmış gibi bir endişeye sahip olmasıdır. Rekürrens ile geride bırakılan doku arasında bir ilişki sözkonusu olup; 21 gram veya daha fazla doku bırakıldığında rekürrens oranı %67, 10 gramdan daha az doku bırakıldığında ise rekürrens oranı %7 olarak bulunmuştur. Günümüzde birçok cerrah, geride 4-8 gram tiroid dokusu bırakmayı yeğlemektedir.

Sonuç olarak otoimmün olayı tedavi edemeyen cerrahinin, erken ve yüksek oranda ortaya çıkabilecek rekürrenslere önleyebilmesi için en ideal biçimde, yani geride çok az doku bırakılarak yapılması gerekmektedir. Bunu sağlayacak en önemli etken cerrahın deneyimidir (42).

Antitiroid ilaçlarla tedavi: Graves hastalığının tedavisinde antitiroid ilaçlar uzun süreli tedavi yöntemi olarak seçilebilecekleri gibi cerrahi ve I¹³¹ tedavisi öncesi hastayı ötiroid duruma getirebilmek için de kullanılabilirler. Antitiroid ilaçlar ana tedavi olarak seçildiklerinde genellikle en kısa altı ay, çoğunlukla 1-2 yıl süreyle kullanılmaktadır. Başlangıçtan itibaren küçük guatrı olan ve tedavi sırasında guatrı irileşmeyen hastalarda remisyon oranı büyük guatrı olan hastalara göre daha yüksektir. Graves hastalığının aktivitesi tedavi sırasında durmuşsa ilaçlar kesildiğinde hasta remisyonunda kalacaktır, ancak aktivite halen devam ediyorsa ilaçlar kesildikten sonra hastaların %75'inde ilk üç ayda, geriye kalan %25 hastada ise ilk altı ayda hipertiroidizm belirginleşir. Bu olay ikinci bir ataktan ziyade

hastalık aktivitesinin devam ettiğini gösterir. Tedavi sırasında hastalık aktivitesinin devam edip etmediğini gösteren değişkenler tiroid sintigrafisi ve anti TSH reseptör antikorlarıdır (TR Ab) . Uzun süreli antitiroid ilaçla tedavi sonucunda bulunan remisyon oranları çeşitli serilere göre çok farklı bulunmuştur. Graves hastalığında antitiroid ilaçların birinci seçenek olmasını savunan Slingerland 79 hastayı kapsayan serisinde kalıcı remisyon oranını %84 olarak bildirmiştir, ancak bu hastaların yaş ortalaması 42 ve tedavi süreleri 1-16 yıl, ortalama 4,6 yıldır. Hamburger ve arkadaşları, 204 hastayı içeren serilerinde bu oranı %22 olarak belirlemişlerdir. Canary ise beş yıllık izlem sonucunda 20 yaşın altındaki hastalarda remisyon oranını %5, 20 yaşından büyük hastalarda ise %11 olarak saptamıştır. Gerçek remisyon oranı, hastaların izlenme süreleri uzadıkça düşmektedir. Antitiroid ilaç alan hastalarda %0,5 oranında öldürücü olabilen agranülositoz ve daha seyrek olarak yine öldürücü olabilen hepatotoksik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (42,43).

I¹³¹ Tedavisi: 1970'lerde 40-45 yaşın üzerindeki hastalara I¹³¹ tedavisi verilmesi önerilirken, günümüzde 21 yaş ve sonrasında emniyetlice uygulanabilir duruma gelinmiştir. Başlangıçtan itibaren büyük guatrı olan olgularda I¹³¹ tedavisi yerine cerrahi tedavi kararının alınması uygundur. Graves hastalığında I¹³¹ tedavisinden sonra kalıcı hipotiroidizm olasılığı çok fazladır. Bu olasılığı azaltmak amacıyla dozun düşük tutulması ise hastanın remisyona girme süresini çok uzatmaktadır. Buna karşın düşük dozla tedavi yıllar sonra da olsa hipotiroidizm olasılığını ortadan kaldıramamaktadır. Hastalara bu tedavi seçeneği anlatılırken, bu durumun kalıcı olacağı, bu nedenle tiroksin replasman tedavisinin de ömür boyu sürecek bir tedavi olduğunu çok açık olarak anlatmak gerekir (43). Graves hastalığı gibi benign tiroid hastalıklarının tedavisinde kullanılan I¹³¹ tiroid dokusunu 6000 ile 10000 rad'lık eksternal radyasyon dozuna maruz bırakır. Bu yüksek doza rağmen tiroid kanseri riskinde ancak minimal bir artış olur. Yüksek doz I¹³¹ tedavisi almış 3000'den fazla hastayı içeren bir seride yalnızca 4 tiroid kanseri olgusu tespit edilmiştir. I¹³¹ tedavisi öncesi kardiyak risk taşıyan veya ağır hipertiroidizmi olan hastalar antitiroid ilaçlarla ötiroid duruma getirilmeli ve I¹³¹'in etkisinin görüleceği ilk 1-3 ay bu tedaviye devam edilmelidir (44).

b-Toksik Multinodüler Guatr: Toksik MNG'de, tiroidden otonom bir biçimde aşırı hormon salgısı sonucunda hipertiroidizm gelişir. MNG'in oluş mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır; Otonom hücre bölünmesi hiperplazik alanlar oluşturur, bu alanlar otonom fonksiyona sahip nodullerdir. Genellikle bu otonom alanlara bağlı hipertiroidi gelişimi çok yavaştır, çünkü otonom dokunun tiroid hormon üretimindeki etkisi normalden azdır. Otonom olmalarına rağmen ya yeterli aktiviteye sahip olamadıkları için ya da yeterli

iyot alamamalarına bağlı olarak aşırı hormon üretmezler. Genellikle tiroid sintigrafisindeki nodullerin birçoğunda iyot uptake azdır, fakat en azından bir tane sıcak alan görülür. Serum TSH düzeyinin baskılanmış olması tiroidin otonom çalıştığını gösterir (45).

c-Toksik Adenom: Toksik MNG' de olduğu gibi hastalar genellikle yaşlıdır. MNG'daki nodullerin aksine soliter adenomlar benign bir tümör olarak kabul edilir. Bazen TSH geni ya da G-proteini genindeki mutasyonlar adenil siklaz aktivasyonuna ve dolayısıyla hiperfonksiyone tiroid adenomlarına yol açar. Klinik olarak soliter bir nodül olarak görünmesine rağmen tiroid sintigrafisinde multipl nodüller ve bunların arasında çok aktif bir nodül olduğu tespit edilebilir. Fazla hormon üretimine bağlı hipofizer TSH yapımı baskılanmış olduğundan nodül dışı tiroid dokusu atrofiye uğrar ve (genellikle 3 cm üzerindeki) nodüller palpabl olur, kalan tiroid dokusu nonpalpabldır. Serum T4' ü normal bulunurken serum T3 artmış bulunabilir (T3 toksikozu) (46).

Toksik multinoduler guatr tedavisinde kullanılan antitiroid ilaçlar Graves hastalığında olduğu gibi etkilidir, ancak Graves hastalığının tersine kalıcı remisyon şansı çok azdır. Bir çalışmada antitiroid ilaçların kesilmesiyle, hastaların beş ay içinde tekrar hipertiroidili hale gelme oranı %95 olarak bulunmuştur. Bu nedenle toksik multinoduler guatr veya toksik soliter nodülü olan hastalarda antitiroid tedavi, cerrahi öncesi hasta ötiroid duruma getirilinceye kadar sınırlı tutulmalıdır.

d-Tiroiditler: Tiroiditlerin (subakut tiroidit, sessiz tiroidit, kronik tiroidit) gidiş sırasında görülen tirotoksikoz, tiroiddeki inflamasyon nedeniyle folikül epitelyum bütünlüğünün bozulmasına bağlıdır. Bu şekilde tiroid hormonları ve iyodoproteinler folikül dışına sızar ve dolaşıma geçer. *Subakut tiroidit:* Genellikle viral enfeksiyon sonrası gelişir. *Ağrısız tiroidit;* Kadınlarda postpartum dönemde gelişen ve 3-6 ayda kendiliğinden gerileyen bir klinik tablodur. Radyasyon tiroiditinde ise radyasyona bağlı tiroid bezi hasarı depolanmış tiroid hormon salınımına neden olur(47).

Subakut, sessiz ve postpartum tiroiditler tirotoksik, ötiroid, hipotiroid evreler içeren bir klinik gidiş gösterirler. Tirotoksik evrede bu hastalara tiyonamid grubu ilaçlar verilmez. Hastalar beta adrenerjik reseptör bloke edici ilaçlardan yararlanırlar.

e-Ekzojen Hipertiroidizm:

Tirotoxicosis factitia: Dışarıdan yüksek doz tiroid hormonu alınma bağlı gelişen tirotoksikozistir. Tiroid hormonu ilaç şeklinde alınmış olabileceği gibi, kilo problemi olan hastalarda ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda bu tür alımlar söz konusudur (48).

Jod-Basedow: Hipertiroidizmin düşük iyot alımı ile baskı altında tutulduğu ve çoğunlukla multinodüler guatri olan kişilerde fazla iyot alımı sonucunda ortaya çıkar.

İyatrojenik hipertiroidizm: 300gr Levotiroksin ya da 75gr Liotironin (günlük) eğer uzun süre verilirse bu klinik hipertiroidi gelişimine sebep olur (TSH baskılanır) (48).

f-Ektopik Hipertiroidizm: Struma ovarii adı verilen ektopik tiroid dokusu içeren over teratomları ve foliküler tiroid karsinomu metastazlarına bağlı gelişen tirotoksikoz durumudur (49).

g-Uygunsuz TSH Salınımı: TSH düzeyinin normal ya da yüksek olması söz konusudur ve başlıca 2 nedene bağlı olabilir;

1. TSH salgılayan hipofiz adenomu: Tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) karşı TSH yanıtı yoktur. Ameliyat etkili bir tedavidir.

2. TRH'ya TSH cevabı vardır, ancak tiroid hormonuna direnç sözkonusu olup 3 şekilde görülmektedir; Tiroid hormonuna genel direnç, yalnız hipofizde direnç, yalnız hipofiz dışı periferik dokularda direnç (39).

h-Tiroid Karsinomu: Histolojik olarak tiroid karsinomları iyi bir şekilde diferansiye edilebilirken, hormon düzeyi için aynı durum geçerli olmaz ve diferansiye edilemez. Nadir olarak foliküler tiroid karsinomlarında tümörün otoimmün süreci stimüle etmesine bağlı olarak hipertiroidi gelişir(39).

i-Trofoblastik Hastalıklar: Koriyonik gonadotropin salgısındaki artış, TSH reseptörlerini uyarak hipertiroidizme yol açmaktadır.

i-Gebelik: Hiperemesis gravidorumlu gebelerde geçici olarak muhtemelen yüksek hCG seviyelerine bağlı olarak hipertiroidizm gelişebilir (39).

2.8.Tiroid Krizi:

Tiroid krizi (tiroid fırtınası), multipl organ yetmezliğine yol açan tirotoksikoz belirtileri ile karakterize oldukça ender bir sendromdur. Önceleri tiroid krizine yol açan en

önemli neden tiroid cerrahisi iken, günümüzde hipertiroidili hastalarda cerrahi öncesi uygun antitiroid tedavinin yaygınlaşması sonucu çok nadir ortaya çıkmaktadır (50). Nedenleri arasında, yetersiz supresyon altında tiroid cerrahisi, antitiroid tedavinin ani kesilmesi, tiroidin aşırı palpasyonu, tiroid dışı cerrahi, pulmoner tromboembolizm, diabetik ketoasidoz, hipoglisemi ve hiperglisemi, hiperkalsemi (hiperparatiroidizm), enfeksiyon, radyoaktif iyot tedavisi, iyotlu kontrast kullanımı, serebrovasküler olaylar, doğum, emosyonel stres, travma sayılabilir. Tiroid krizinde rol oynayan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Tiroid krizi sırasındaki T3 ve T4 düzeyleri, komplike olmayan tirotoksikozdaki düzeylerden daha yüksek değildir, ancak bazen tiroidden fazla miktarda hormon salınması sözkonusu olmaktadır. Bundan daha da önemli olarak, tiroid krizinde T3 ve T4'ün taşıyıcı proteinlerine olan bağlanma eğilimlerindeki azalma, hedef hücrede etkili olacak serbest hormon düzeylerinde artışla sonuçlanmaktadır. Tiroid krizinde, altta yatan nontiroidal bir hastalık çoğunlukla vardır.

Tiroid krizinde başarılı tedavinin en önemli şartı erken tanıdır, ancak tiroid krizini ciddi tirotoksikoz belirtilerinden laboratuvar testleriyle ayırt edebilme olanağı yoktur. Tedaviye tiyonamidlerle başlanır (PTU veya MMI). Tiyonamidin ilk dozundan sonra iyot tedavisine başlanır (Lugol çözeltisi, oral ipodat, iopanoik asit). Oral ya da intravenöz propranolol ve deksametazon verilir. Bu arada hasta soğutulur; yakından izlenir ve genel destek tedavisi önlemleri uygulanır. Ateşi düşürmek için asetilsalisilik asit kesinlikle verilmemelidir. Çünkü TBG'ye bağlanır, bu proteine tiroid hormonlarının bağlanmasını engelleyerek, dolaşımda serbest hormon konsantrasyonunun artmasına yol açar (50).

2.9.Tiroid Onkogenezi

2.9.1.Tiroid Kanser Oluşum Mekanizması:

Folikül hücrelerinin uyarılara cevap olarak büyüme (hipertrofi) ve çoğalma (hiperplazi) yetenekleri vardır. Büyüme uyarısı iyot yetersizliğine bağlı TSH artışı, büyümeyi uyarıcı immünglobulinler ve diğer bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerden gelebilir. Büyüyen tiroid dokusuyla da multipl nodül gelişimi arasında hemen hemen değişmez bir ilişki vardır. Büyüme ve nodül gelişimini uyarıcı en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Burada kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması nodül gelişiminde sorumlu tutulmuştur. Tiroid hücrelerinin büyümeleri birçok hormon, nörotransmitter ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Bu faktörlerin hücredeki özgül

reseptörlere bağlanmaları hücre içi sinyal aktarım sistemlerinin aktivasyonuna neden olur. Hücre içi sistemlerinden ilki adenilat siklaz (AS), siklik adenzin monofosfat (cAMP), protein kinaz A (PKA), diğerleri ise fosfolipaz C (PLC), protein kinaz C (PKC) ve büyüme faktörü-tirozin kinaz (TK) sistemleridir (51).

Tiroid hücrelerinin büyüme ve fonksiyonlarını uyaran en önemli faktör TSH olup, TSH'nın hücre membranındaki TSH reseptörlerine bağlanması AS ve PLC sistemlerini aktive eder. TSH reseptörlerinde oluşacak nokta mutasyonlar reseptörlerin ligandan bağımsız olarak uyarılmasına yol açar. Buna bağlı olarak da familial hipertiroidizm ve hiperfonksiyone tiroid adenomları ortaya çıkabilir (52). Vücuttaki diğer hücrelerde olduğu gibi tiroisitlerin yaşam döngüsü de hücre bölünmesi, farklılaşması ve ölümü (apoptozis) şeklinde 3 aşamadan oluşur. Bu döngü vücutta bazı proteinler tarafından yönlendirilirler. Bu proteinleri kodlayan genlere protoonkogenler, tümör süpresör genler ve mutator genler adı verilir (51).

Proto-onkogenler biyolojik olayların önemli düzenleyicisidirler. Proto-onkogenler nokta mutasyonu sonucunda onkogen haline gelirler (sinyal transdüksiyon sisteminde oluşan mutasyonlar bu protoonkogenleri onkogene dönüştürür). Onkogenler anormal ve kontrol edilemeyen hücre çoğalmasına yol açarlar (51,52).

Tümör süpresör genler hücre bölünmesini önleyen ve hücrenin apoptozise gitmesini sağlayan proteinleri kodlarlar. Bu genlerde oluşan nokta mutasyonlar sonucu genin proteinleri düzenleyici fonksiyonlarını bozar (53).

Mutator genler bölünme sırasında olan mutasyonları düzeltirler. Her hücrede bölünme sırasında yaklaşık 6000 spontan mutasyon olmaktadır. Bu mutasyonların %99'dan fazlası DNA onarım sisteminde bulunan bir grup mutator genin eksprese ettiği proteinler tarafından hemen düzeltilir. Bu genlerdeki mutasyon sonucu ise hücrelerdeki mutasyon hızı artar (53).

Tiroid tümörlerinin oluşumunda ras, ret, gsp, TRK, PTC, TSH-reseptör onkogenleri ve p53 tümör süpresör geninin rol oynadığı gösterilmiştir (51).

Gerek protoonkogenler gerekse tümör süpresör genlerin kodladığı proteinler; sinyal proteinleri, sinyal reseptör proteinleri, hücre içi sinyal aktarımını sağlayan proteinler, transkripsiyon faktörleri, diğer düzenleyici proteinler olarak ayrılabilir.

Sinyal Proteinleri TSH'nın tiroisitler üzerindeki etkisi bifazik olup düşük konsantrasyonlarda stimulan, yüksek konsantrasyonlarda ise inhibitördür.

TSH-R > AC > cAMP > PKA yolunda TSH'nın uyardığı AC aktivitesi, tiroid neoplazmlarında normal dokuya göre fazladır (52).

Diğer sinyal proteinlerinden en önemlisi bir antikor olan tiroid uyaran immünoglobulinlerdir (TSİ veya TSAb). TSİ, bir otoimmün hastalık olan Graves hastalığında, B lenfositlerdeki genlerin mutasyonu sonucu kodlanmaktadır. TSİ, tiroisitlerde TSH-R reseptörüne bağlanarak, TSH sinyal yolunu aşırı uyarır ve sonuçta diffüz toksik guatr gelişir. Bazı Graves hastalıklı olgularda, TSİ uyarımına bağlı tiroid kanseri gelişebileceğini bildirmişlerdir. Büyüme faktörlerinden EGF'de tiroid hücrelerinde reseptörlere sahiptir ve diferansiye tiroid kanserleri normal tiroid dokusuna göre EGF'yi daha çok bağlar. EGF, bazı tiroid kanserlerinde büyüme ve invazyonu artırıcı etkiye sahiptir (53).

Sinyal Reseptör Proteinleri: Tiroid hücresinde, sinyal aktarım sistemlerinin aktive olabilmesi için uyarıların, bazal membranda bulunan reseptörlere bağlanması gerekir. Tiroid onkogeninde rol oynayan en önemli reseptörler, TSH-R ve Tirozin kinaz reseptörleridir (TRK) (51,52).

C-met onkogeni, reseptörlerin tirozin kinaz kısmını kodlamaktadır. Tiroid tümörlerinde bu onkogenin fazla ekspresyonu saptanmıştır.

TRK geninin yeni adı NTRK1 olup, reseptörün tirozin kinaz kısmını kodlar. TRK aktivasyonuna bazı tiroid kanserlerinde rastlanmasına karşın, tiroid onkogenindeki yeri ve prognostik faktör olarak kullanılabilmesi için elde yeterli veri yoktur. Ret proto-onkogeni tirozin kinaz aktivitesini arttıran ret reseptörünü kodlar. Bu gendeki nokta mutasyonları ailevi medüller tiroid kanserlerinde, MEN II B, MEN II A sendromlarında ve Hirchsprung hastalığında görülür.

Papiller tiroid kanserlerinde (PTC) ret/PTC olarak adlandırılan ret proto-onkogen aktivasyonunun genel ortalaması %16 olarak bildirilmiştir. Çernobil sonrası görülen papiller tiroid kanserlerinde, ret onkogeni yüksek oranda saptanmış (yaklaşık %60) ve ret/PTC4 olarak isimlendirilmiştir. Ancak PTC'de en sık saptanan ret/PTC1'dir (53).

Hücre İçi Sinyal Aktarım Proteinleri:

a-G Proteini: Mutasyon sonucu onkogen hale gelen gsp geninin eksprese ettiği Gs proteininin kontrolsüz aktivitesi sonucu cAMP yapımı artar. Bu yolla çekirdeğe gelen sinyaller tiroisitlerde proliferasyon ve fonksiyon artımına yol açar. Diğer bir deyişle sıcak

nodul gelişebilir. Bu mutasyonun görülme oranı yaklaşık %30'dur. Gsp gen mutasyonları, tiroidin hipofonksiyonel adenom ve karsinomlarında da ortaya çıkabilmektedir.

b-Ras mutasyonlar: Ras proteininin hücre içi sinyal aktarımında önemli rolü mevcuttur (tirozin kinaz sisteminde). Nokta mutasyonu sonucu tiroisitlerde artan cAMP hücre bölünmesini uyarır. Tiroidin adenom ve foliküler karsinomlarında mutant K-ras, hiperplazi ve papiller karsinomlarında mutant H-ras ekspresyonu fazladır (51,53).

Transkripsiyon Faktörleri: Sinyal aktarımının çekirdeğe ulaşması sonucu burada bulunan transkripsiyon faktörleri aktive edilir. Tiroid onkogeneğinde rol oynayan en önemli transfaktörler aynı isimli protoonkogenlerce eksprese edilen myc, jun, fos proteinleridir. Bu protoonkogenlerde oluşan mutasyonlar sonucu, düzenleyici proteinlerin aşırı üretimi olmakta ve neoplazi ile sonuçlanmaktadır. Diğer bir transkripsiyon faktörü olan p53 proteinini kodlayan p53 geni, aynı zamanda bir tümör süpresör gendir. Bu protein hücre homeostazisinde önemli rol oynar. Hasarlı DNA'nın onarılmasında ve hücrelerin apoptozisini düzenleyici etkileri vardır. Genin nokta mutasyonlarında bu protein inaktive olur. Özellikle anaplastik ve kötü diferansiye tiroid kanserlerinde bu mutasyonlara sık rastlanır (52).

Retinoblastom geni (Rb): 13q kromozomunda yerleşen bu gen hücre döngüsünü kontrol eder. Tiroid karsinomlarının yaklaşık %55'inde Rb alellerinde mutasyon saptanmıştır. 5q21 kromozomunda bulunan APC genindeki germinal mutasyon ailevi polipozis koli'ye neden olur. Rolü tam olarak bilinmemekle birlikte ailevi polipozisli (Gardner sendromu) hastalarda tiroid kanser insidansı artmış olarak bulunmuştur (53).

2.9.2.Tiroid Kanserleri

Tiroid kanserleri, over kanserinden sonra en sık görülen endokrin sistem kanseridir. Tiroid kanseri prevalansı ile ilgili klasik bilgi her yıl 100000 kişide 4 yeni klinik tiroid kanserinin çıktığı biçimindedir. Tiroid kanserleri iki ana epitelyumyal hücreden kaynaklanır. Papiller, foliküler ve Hürthle hücreli kanserler primitif ön barsaktan kaynaklı hücrelerden gelişirler. Bu hücreler tiroksin ve triiyodotironin yapımından sorumludur. Medüller tiroid kanseri nöral krestten kaynaklanan C hücrelerinden gelişir. Foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserleri diferansiye (DTC) ve anaplastik tiroid kanseri (ATC) gibi iki ana gruba ayrılır. Tiroid foliküler hücrelerinden köken alan, iyot tutma yeteneğini koruyan, TSH ile uyarılabilen, tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyen karsinomlar, diferansiye kanserlerdir.

Diferansiye kanserler tüm tiroid kanserlerinin %80-90'nını oluşturur ve alt grupları ile birlikte papiller ve foliküler kanserlerden oluşur (54).

Tiroid Tümörlerinin WHO tarafından belirlenen sınıflaması;

1-Epitelyal Tümörler

a-Benign

- Foliküler adenom
- Papiller adenom

b-Malign

- Foliküler karsinom
- Papiller karsinom
- Skvamöz hücreli karsinom
- İndiferansiye (anaplastik) karsinom
- Medüller karsinom

2-Sekonder Tümörler

3-Sınıflandırılmayanlar

4-Tümör Benzeri Lezyonlar

5-Non epitelyal Tümörler

a-Benign

b-Malign

- Fibrosarkoma
- Diğerleri

6-Nadir Görülenler

Karsinosarkom

Malign hemangioma

Lenfoma

Teratomlar

Etyoloji:

- Radyasyon
- Diyette iyot yetersizliği
- Coğrafi bölge (İzlanda, Hawaii, volkanik bölgeler)
- Guatrojenler (kimyasal ve diyet)

- Daha önce varolan tiroid hastalıkları (kolloidal nodüler guatr, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi)
- Daha önce geçirilen tiroid ameliyatları (parsiyel tiroidektomi)
- İlaçlar (fenobarbital, difenoksilat, griseofulvin, bisacodil, spironolakton, prolaktin inhibitörleri, östrojen preparatları)
- Yaş (genç orta yaşta insidans yüksek, ama prognoz iyidir)
- Cinsiyet (kadınlarda insidans yüksek, ama prognoz iyidir)
- İrk (Yahudiler) -Aile öyküsü -Paratiroid Adenomu
- Obesite -Alkolizm -Allerji
- Multiparite -Meme kanseri -Tonsillektomi
- Gardner sendromu, Cowden hastalığı (54).

Yaş, cinsiyet, histolojik tip ve özellikler (kapsüler ve vasküler tutulum, atipi gibi), tümör yayılım özellikleri (tümör boyutu, çevreye yayılım, uzak metastaz gibi), tedaviye yanıt, moleküler genetik faktörler (reseptörler, onkogenler, HLA gibi), hormonlar (androjen, östrojen) tiroid kanseri prognozunda önemli yeri olan faktörlerdir (55).

Evreleme:

Tümör davranışını tahmin edebilmek amacıyla diferansiye tiroid kanserleri için birçok sınıflama yapılmıştır.

European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), 1979 yılında multivaryasyon analizine dayanan prognostik indeks tanımlanmıştır. Çok farklı biyolojik davranışları olan diferansiye, medüller ve anaplastik kanserler beraber değerlendirildiği için bu sistem yaygın biçimde kullanılmamıştır. Bu sınıflamanın değişkenleri; yaş, cinsiyet, histolojik tip, anaplastik karsinom varlığı, tümör stage (yük) ve metastatik odaklardır.

1987'de Mayo Kliniği'nden Hay ve ark. tarafından önerilen AGES sisteminde; Age (yaş), Grade, Extension (yaygınlık), Size (tümör büyüklüğü), 1988'de Lahey kliniğinde Cady ve Rossi'nin tanımladığı AMES sisteminde; Age, Metastaz, Extension ve Size kriterleri kullanılmıştır. Pasioka ve ark. tek başına anlamlı olduğunu gösterdikleri nükleer DNA içeriğinin AMES sistemine eklenmesi ile DAMES biçiminde uygulanmasını önermişlerdir.

TNM sınıflamasında; tümör boyutu ve çevreye invazyonu, lenf bezi tutulumu ve metastaz kriterleri baz alınır.

AGES sistemine alternatif olarak MACİS sınıflamasında ise Metastaz, Age, Rezeksiyonun yeterliliği, İnvazyon ve Size kullanılır.

TNM skorlama sistemi kurumlar arası tiroid kanser olgularını klinik ve patolojik açıdan karşılaştırmak için uygulanan bir yöntemdir. Diferansiye tiroid kanserli tüm hastalar AMES, AGES, MACIS sınıflamalarına göre ise nüks riskleri hesaplanmaktadır. Preoperatif olarak değerlendirildikten sonra yine aynı kriterler göz önünde bulundurularak postoperatif olarak bu hastalar tekrar değerlendirilmelidir (56).

AGES sınıflamasına göre yapılan 860 hastalık bir çalışmada %85'i düşük risk grubunda bulunup mortalite %2, %15' i yüksek risk grubunda olup mortalite %46 olarak tespit edilmiştir (57).

Tüm çalışmalarda en önemli üç değişken hastanın yaşı, lokal invazyon ve uzak metastaz olup olmadığıdır. Yine unrezektabl tümörler de kötü prognoza sahiptir. Tiroid kapsülüne ve çevre dokuya olan lokal invazyon intratiroidal tümörlerle karşılaştırıldığında mortaliteyi 10 kat arttıran bir faktördür (55).

Tiroid Papiller Karsinomu: Papiller karsinom (PTC) tiroid maligniteleri içinde en çok görülenidir. Tüm tiroid kanserlerinin %80'nini oluşturur. Tiroid papiller karsinom etyolojisinde external radyasyonun önemli bir rolü vardır. Radyasyonla karşılaşmayı takiben beşinci yıldan itibaren en çok da 10-25 yıl sonra görülmektedir. Bu insanların yaklaşık olarak %10'nunda tiroid kanseri gelişmektedir. ABD'nde selim hastalıklar nedeniyle boyunlarına radyasyon uygulanmış hastalarda yıllar sonra gelişen tiroid adenom ve karsinom vakaları yayınlanmıştır (58).

Papiller tiroid kanserleri makroskobik görünümüne göre okült, intratiroidal (enkapsüle) ve ekstratiroidal (massif) olarak ayrılır. WHO tarafından yapılan tiroid tümörleri sınıflandırmasında 'okült' yerine 'mikropapiller' kanser terimi önerilmiş ve bunun 1 cm'nin altındaki tümörleri ifade ettiği bildirilmiştir. Papiller tiroid kanserlerinin %70'ini oluşturan ve klinik önemi olan intratiroidal kanserlerin çapı çoğunlukla 1,5 cm veya daha fazladır. Kapsül içermedikleri zaman sınırları normal tiroid dokusundan zor ayrılır. Massif ya da ekstratiroidal papiller kanserler, çoğunlukla 5 cm'nin üzerinde çapı olan ve tiroid kapsülünü geçerek servikal yumuşak dokulara infiltre olmuş tümörlerdir. Diferansiye tiroid kanserlerinde genel olarak sağkalım oranları yüksektir. PTC için bildirilen 10 yıllık sağkalım oranları %85-90'dır (59).

Foliküler Tiroid Karsinomu: Foliküler tiroid karsinomu (FTC), PTC'den sonra ikinci sıklıkta ve %5-15 oranında görülen diferansiye tiroid karsinomudur. FTC iyot açlığı olan bölgelerde daha sık görülür. Sadece sitolojik kriterlere dayanarak foliküler adenom, atipik adenom ve FTC ayırımı yapmak mümkün değildir. İİAB ile foliküler neoplazi, foliküler adenom gibi tanımlar konduğunda cerrahi tedavi gerekliliği ortaya çıkar. Nodülün histopatolojik incelemesinde kapsül ve damar invazyonu yoksa lezyon, foliküler adenom olarak kabul edilir.

FTC'de prognoz PTC'ye göre daha kötüdür. FTC'de belirgin istatistiksel anlamı olan kötü prognostik faktörler tanı sırasında uzak organ metastazı, yaşın 50'den fazla olması ve belirgin damar invazyonudur. Bu faktörlerden en çok birini taşıyan tümörler düşük riskli tümörler olarak kabul edilir. Bu tümörlerde 5 yıllık mortalite %1'dir. Bu faktörlerden 2 ve daha çoğunu içeren tümörlerde (yüksek riskli tümörler) 5 yıllık mortalite % 53'tür. AMES sistemi gözönüne alındığında FTC'li hastaların %80'i düşük risk grubundadır.

FTC'de kötü prognoz faktörleri; ileri yaş (>50), multifokalite, cinsiyet, büyük tümör (>5 cm), belirgin damar invazyonu, anöploidi, lenf düğümü metastazı, tiroid kapsülü infiltrasyonu, yüksek tümör grade'i, çevre dokuda infiltrasyon, uzak organ metastazı (kemik, akciğer, beyin) (60).

Hürthle Hücreli Tiroid Karsinomu: Hürthle hücreli karsinom (HCC) bütün iyi diferansiye tiroid karsinomlarının %0,4 - %10'unu oluşturur. Medüller tiroid kanseri hariç diğer iyi diferansiye tiroid kanserlerine göre daha agresifdir. Literatürde Hürthle hücreli neoplazmaları tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmıştır. Bunlar Aaskanazy, Langhans veya oksifilik tümör, onkositoma, mitokondrioma ve foliküler tiroid karsinomunun oksifil varyantıdır.

Hürthle hücre neoplazmasını HCC'den ayırmak çok güçtür. HCC'yi saptayan en güvenilir kriterler; Tam kat kapsüler invazyon, damar invazyonu, yandaş yapılara makroskopik invazyon, lenf düğümü veya uzak metastazların varlığıdır. HCC için belirgin prognostik faktörler henüz tanımlanmamıştır. Anöploid HCC'ler daha agresif seyreder. 60 yaş ve üstündeki kadınlarda, 5 cm'den büyük çaplı tümör varlığında prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir (61).

Medüller Tiroid Karsinomu: Medüller tiroid karsinomu (MTC), parafoliküler C hücrelerinin malign lezyonu olup tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Herediter ve sporadik olmak üzere iki klinik tablo oluşturur. Herediter formu, multipl

endokrin neoplazi tip II sendromunun bir parçasıdır (MEN-2) veya non-MEN formu ailevi olabilir. MTC'de kalsitonin düzeylerinin ölçülmesinin iki ana nedeni vardır. Birincisi, serum kalsitonin düzeyi tanıyı kesinleştirir. Palpabl tiroid tümörü varlığında, bazal kalsitonin konsantrasyonu çoğunlukla 1000 pg/L'den fazladır. Tümör büyüklüğü ve bazal kalsitonin konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon vardır. İkincisi, cerrahi öncesi bazal kalsitonin düzeyini saptamak ve pentagastrin uyarı testini yapmak, postoperatif dönemde cerrahinin yeterliliğini, lokal rekürrensi veya metastazları değerlendirmek açısından önemlidir. Sporadik ve herediter MTC'ler arasında yaşam süresindeki farklılıklar, tümörün biyolojik davranışındaki kalıtsal farklılıklara değil hastalığın yakalandığı evreye bağlıdır. Serum kalsitonin, CEA düzeyleri, DNA ploidi ve somatostatin immünohistokimyası prognozla korelasyon gösterir (60).

Anaplastik Tiroid Karsinomu: Anaplastik tiroid karsinomu hızlı büyüme göstererek çevre dokulara kısa zamanda invazyon yapan ve seyrek rastlanan indifferansiyel tiroid tümörüdür. Tiroid kanserlerinin en agresif tipidir. Primer tiroid kanserleri arasında %5-14 orana sahiptir. Anaplastik kanserler ya doğrudan birincil olarak veya iyi diferansiyel tiroid karsinomunun anaplastik kansere transformasyonu sonucu ortaya çıkar. Genelde anaplastik karsinomda 2 yıllık yaşam süresi %0-17, 5 yıllık yaşam süresi %10 civarında bildirilmektedir (62).

2.10. Ameliyat Tekniği

Tiroid ameliyatları kansız bir ortamda yapılmalıdır. Bu şekilde tiroidin komşu olduğu hayati yapılar daha net görüntülenir. Kural olarak diseksiyona önce patolojinin olduğu lobdan başlanır. Böylece burada oluşabilecek bir sinir zedelenmesi, karşı tarafta sınırlı bir cerrahi ile bilateral sinir hasarından kaçınılmasını sağlayacaktır (63).

Tiroidektominin sınırı pek çok faktöre göre değişkenlik gösterir. Hangi ameliyatın yapılacağı tiroid bezinin hastalığına ve anatomisine bağlıdır. Tiroid veya paratiroid kanserinde, ciddi oftalmopatisi olan hastalarda, reoperasyon riskini göze almak istemeyen ve radyoaktif iyot tedavisini kabul etmeyen hastalarda total tiroidektomi endikedir. Total tiroidektomi amaçlanan, ancak çevre dokulara zarar vermeden diseksiyonun yapılamadığı durumlarda her iki lobda ya da tek lobda rekürren laringeal sinire komşu çok az bir tiroid dokusu bırakılarak yapılan tiroidektomi totale yakın tiroidektomi olarak adlandırılmaktadır. Subtotal tiroidektomi ise sıklıkla uygulanan teknik olup 2 tipi mevcuttur: Bilateral subtotal

lobektomi (her iki lobda da yaklaşık 2-4 gr doku bırakılır) ve Harley-Dunhill Prosedürü (bir tarafa total lobektomi ve isthmektomi yapılır, diğer tarafta yaklaşık 2-4 gr doku bırakılır) (64).

Tiroid cerrahisinde total tiroidektomi, subtotal tiroidektomi, totale yakın tiroidektomi, total lobektomi ya da subtotal lobektomi uygulanan tekniklerdir (64).

Pozisyon:

Hastalara verilecek olan pozisyon hem rahat ameliyat olanağı sağlamalı hem de boyun venöz basıncını arttırmayacak şekilde olmalıdır. Hasta yarı oturur pozisyonda ve sırtı 20 derece yükseltilmiş olmalıdır. Bu sadece iyi bir görüş sahası için değil, aynı zamanda boyun venlerindeki basıncı düşürerek perioperatif kanamayı en aza indirmeyi amaçlar. Omuzların geriye düşmesini ve boyunda uygun ekstansiyon sağlamak için her iki skapula arasına yaklaşık 10 cm çaplı orta sertlikte bir yastık da yerleştirilebilir. Boyun ekstansiyona getirilir, böylece tiroid öne ve yukarı doğru hareket eder ve daha belirgin hale gelir. Postoperatif dönemde boyun ağrısını önlemek için oksipital kemiğin altına simit şeklinde hazırlanmış bir destek ve boşta kalan enseye rulo yapılmış bir örtü yerleştirilir. Omuzları yükseltilmiş hastada her iki kolun abduksiyona getirilmesi brakial plexus yaralanmalarına yol açabileceğinden, bir kol hastanın damar yolu ve kan basıncı ölçümleri için açık bırakılarak diğer kolun addüksiyona getirilmesi uygundur. Anterior ve lateral boyunun tamamı ve üst toraks antiseptik solüsyonla temizlenir. Daha sonra ameliyat sahası açık kalacak şekilde hastanın tamamı steril örtülerle kapatılır (65).

İnsizyon:

İdeal kesi hem tiroidektominin kolay yapılmasını sağlamalı hem de iyi bir kozmetik görünümle sonuçlanmalıdır. En sık kullanılan kesi boyundaki cilt kıvrımlarına paralel olarak yapılan transvers kocher kesisidir. Buna kolye kesisi adı verilmektedir. Kesi yeri seçilirken önce boyunun vertikal plandaki orta hattı belirlenmelidir. Orta hat krikoid kırıkdağın 1-1.5 cm altı ya da suprasternal çentiğın 1.5-2 cm üstüdür. Orta hattaki bu noktadan başlayarak her iki laterale doğru transvers planda ilerlenerek kesi yeri ince bir çizgi halinde çizilir. Kesinin uzunluğu 4-6 cm olmalı ve her iki tarafta da sternokleidomastoid kasının anterior sınırına kadar uzanmalıdır (66,67).

Fleplerin Hazırlanması:

Cilt, ciltaltı ve platisma transvers olarak geçilir. Üst ve alt flepler 'subplatismal' planda anterior juguler venlerin önünden hazırlanır (platisma ile derin servikal fasyanın yüzeysel tabakasındaki alan). Flepler üstte tiroid kıkırdağa, altta suprasternal çentiğe kadar serbestleştirilmelidir (66,67).

Orta Hattın Diseksiyonu ve Strep Kasların Mobilizasyonu:

Orta hat olarak bilinen derin fasyanın yüzeysel tabakası ile bilateral tiroid önü kasların fasyalarının orta hattaki birleşimi, altta suprasternal çentikten üstte tiroid kıkırdağa kadar ayrılır. Tiroid önü kaslar (strep kaslar) cerrahi kapsül ile beraber tiroid dokusunun gerçek kapsülünden ayrılır (66,67).

İsthmusun Ayrılması:

Lobektomiye başlamadan önce tiroidin mobilizasyonuna yardımcı olması için isthmus trakea önünden diseke edilerek bağlanır (66). Ancak isthmektomi tiroid lobunun serbestleştirilmesinden sonra da yapılabilir (67).

Tiroid Bezinin Serbestleştirilmesi ve Üst Paratiroid Bezinin Tespit Edilmesi:

Esas patolojinin olduğu lobdan başlanır. İsthmektomi sonrası önce tiroid lobu yukarı ve mediale çekilerek künt diseksiyonla orta tiroid veni ortaya konur, bağlanır ve kesilir. Daha sonra tiroid lobu aşağı ve mediale çekilerek süperior tiroid arter ve venleri ortaya konur. Üst pol damarları tek tek belirlenmeli, iskeletize edilmeli, kapsüle yakın bağlanmalı ve kesilmelidir. Süperior laringeal sinirin eksternal dalını korumak için üst pol damarları, tiroid lateral ve inferiora çekilmiş halde iken, krikotiroid kasının lateralinden ve tiroidin medialinden (içten dışa doğru) diseke edilmelidir. Süperior laringeal sinirin internal dalı ise duyu dalı olup hasarı söz konusu olduğunda aspirasyon ile sonuçlanır ve bu dal, tiroid kıkırdağın üstünden diseksiyon yapılmadığı sürece korunur. Üst pol damarları bağlanıp kesildikten sonra posteriordaki yapışıklıklar künt diseksiyonla temizlenir. Bu noktada krikoid kıkırdak hizasında üst paratiroid bez gözlenir ve damarlanması korunmalıdır (67).

NLİ ve Alt Paratiroid Bezinin Tespit Edilmesi:

İTA seviyesinde NLI tespit edilebilir. Sinir solda daha medialde olup sağda daha obliktir. Tiroidin sinire en yakın olduğu yer Berry ligamanıdır, burada küçük bir arter bulunur ve kanama olursa sinirin görüntülenmesi güçleşir ve yaralanmaya neden olabilir (67). Paratiroid bezlerin görülmesi için alt polün mobilizasyonu gereklidir. Alt paratiroid bez

inferior tiroid arterin NLI'ü çaprazladığı noktanın hemen inferiorunda, NLI'un önünde yer alır. Bu bölgede net bir görüntü sağlayabilmek için karotis kılıfı laterale, tiroid lobu anterior ve mediale doğru çekilmelidir. Tiroid ile karotis kılıf arasındaki avasküler fasya hemostatik bir klemp yardımıyla kibar bir künt diseksiyon ile ayrılmalıdır. Bu diseksiyon her zaman sinir trasesine paralel olmalıdır. İnfierior tiroid arter kökünden bağlanmamalıdır; bağlanırsa paratiroid bezin kanlanması bozulur(66,67).

İstmektomi ameliyatın başında yapılmamış ise bu aşamada yapılabilir. İsthmusu pretrakeal plandan ayırmak için künt uçlu klemp kullanılması oluşabilecek trakea yaralanmasını önleyecektir.

Piramidal Lobun Mobilizasyonu:

Piramidal lob hastaların %80'inde bulunur. Tiroid kırık ile hiyoid kemik arasında uzanır. Piramidal lob aşağı doğru çekilerek diseke edilir ve mümkün olan en üst noktadan bağlanarak kesilir (66).

Tiroidin Rezeksiyonu:

Paratiroid bezlerin ve rekürren laringeal sinirin korunduğundan emin olduktan sonra tiroid lobu rezeke edilebilir. Total lobektomi için tüm vasküler yapılar tiroide girdikleri yerden bağlanıp kesilmelidir ve tüm tiroid dokusu rezeke edilmelidir. Bu nedenle olası ektopik tiroid lokalizasyonlarını iyi bilmek gerekir. Piramidal lob, tiroglossal traktus boyunca aranmalı; tirotimik tiroid kalıntısı, inferior polün altında aranmalı ve 'tubercle of Zuckerkandl', her bir lobun posteriorunda aranmalıdır. Özellikle total tiroidektomi yapılan vakalarda bu noktalarda tiroid bırakılırsa nüks ile karşılaşılabilir (68). Total rezeksiyon sonrası tiroid incelenmeli; şayet paratiroid olduğu düşünülen bir dokuya rastlanırsa biyopsi yapılmalı. Biyopsi sonucu şüpheli doku, paratiroid bez olarak gelirse bu doku küçük parçalara ayrılarak sternokleidomastoid kas içine implante edilmelidir (66,67).

Subtotal lobektomi için lobun lateral ve medialine işaret klempleri konur ve kapsül kesisi yapılır. Tiroid dokusu kama şeklinde kapsül içinden kesilerek rezeke edilir. Bu arada hemostaz klempler ile sağlanır. Klempler bağlandıktan sonra medial ve lateral kapsül uçları birbirleri üzerine dikilerek kapitone edilir (67). Karşı tarafın diseksiyon ve rezeksiyonu da aynı şekilde gerçekleştirilir ve hemostaz özenle sağlanmalıdır. Dren kullanmak hiçbir zaman iyi bir hemostazın yerini tutmadığı gibi postoperatif ciddi hemorajilerde pek bir yarar sağlamaz. Drenaj için aspiratif drenler kullanılmalıdır (67).

Yaranın Kapatılması:

Strep kaslar 4-0 emilebilir materyallerle tek tek ya da devamlı sütür tekniği ile kapatılır. Platysma ve ciltaltı da aynı Şekilde kapatılır. Cilt emilmeyen monofilaman materyal ile subktikler olarak kapatılır. zerine ‘steril-strip’ yapıŐtırılır (66,67).

HASTALAR VE METOD

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 2003-2010 tarihleri arasında tiroidektomi yapılan 380 hasta ŐalıŐmaya dahil edildi. Ameliyatı yapılan hastalardan 239’unda sinir inferior tiroid arter düzeyinde aranırken, 52 hastada Berry ligament diseksiyonu yapılarak ortaya kondu. Seksenyedi hastada ise sinir aranmadan kapsüler diseksiyon tekniği ile tiroidektomi yapıldı. Bu 3 yöntemin sonuĈları ameliyat sonrası 6. saatte bakılan kalsiyum düzeyleri ve gelişen komplikasyonlar yönünden karşılaştırıldı. Tek taraflı ameliyat yapılan hastalarda kalsiyum düzeyi ŐalıŐılmadı. Sinir hasarına bağlı kord paralizisi ameliyattan 1 hafta ve 1 yıl sonra yapılan videolaringostroboskopi iŐlemi ile doğrulandı. Ses kalitesinde bozulma kararı hastanın beyanı doğrultusunda verildi. Postoperatif birinci yıla kadar tedavi ile düzelen hipokalsemiler geĈici olarak kabul edilirken, 1. yıldan sonra da

eksojen kalsiyum ve vitamin D'ye gereksinim gösteren ve kalsiyum değerleri % 7 mg 'nin altında olan hipokalsemiler kalıcı hipokalsemi olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Nümerik değerler, bağımsız örnekler için t testi ve tek yönlü anova testi ile karşılaştırıldı. Anova için post-hoc test olarak Tukey HSD kullanıldı. Nümerik olmayan değerlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların 313'ü kadın, 67'si erkekti. Kadınların ortalama yaşı 45.83 ± 11.84 , erkeklerin ortalama yaşı ise 48.23 ± 13.39 idi. Yaş dağılımları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.142$).

Ameliyat sonrası 6. saatte bakılan kalsiyum düzeyi sinirin İTA düzeyinde arandığı hastalarda ortalama 8.14 ± 0.66 , Berry ligament diseksiyonu yapılan hastalarda 8.21 ± 0.57 , sinirin aranmadığı hastalarda 8.12 ± 0.69 olarak bulundu. Arada anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.732$) (Tablo 1).

Ameliyat sonrası gelişen komplikasyon oranlarına yapılan ameliyatın tipinin bir etkisinin olup olmadığına bakıldığında ise; 380 hastanın 219'una bilateral total tiroidektomi, 69'na Dunhill prosedürü, 52'sine tek taraflı total tiroidektomi, 10'na bilateral subtotal tiroidektomi, 4'üne bilateral tiroidektomi ve fonksiyonel boyun diseksiyonu, 26'sına tamamlayıcı tiroidektomi yapıldığı saptandı. Total tiroidektomi yapılan 219 hastanın

144'ünde komplikasyon saptanmazken, 4'ünde tek taraflı kalıcı, 1'inde tek taraflı geçici sinir paralizisi ve ikisinde kalıcı hipokalsemi saptandı. Diğer ameliyat tiplerinin uygulandığı hastalarda kalıcı ya da geçici sinir hasarı ile kalıcı hipokalsemi gelişmedi. Komplikasyon saptanan hastaların tamamı total tiroidektomi uygulanan grupta olmasına rağmen arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.179$) (Tablo 2).

Sinirin İTA düzeyinde veya Berry ligament düzeyinde aranıp ya da aranmamasının ameliyat sonrası komplikasyon oranlarına anlamlı düzeyde etkisinin olduğu saptandı ($p=0.044$) (Tablo 3). Kalıcı sinir paralizisi saptanan 4 hasta, geçici sinir paralizisi saptanan 1 hasta, kalıcı hipokalsemi saptanan 2 hasta, geçici hipokalsemi saptanan 87 hastanın 53'ü ve ses kalitesinde bozulma saptanan 2 hasta sinirin İTA düzeyinde arandığı hastalar idi.

Tablo1. Ameliyat sonrası 6. saatte bakılan kalsiyum düzeylerinin karşılaştırılması ($p=0.732$).

	N	Ortalama	Std Deviasyon
IIA düzeyinde sinir arandı	204	8.1466	.66387
Berry's lig düzeyinde sinir arandı	45	8.2178	.57615
sinir aranmadı	79	8.1215	.69994
Toplam	328	8.1503	.66028

Tablo2. Yapılan ameliyat ve komplikasyonların karşılaştırılması (p=0.179).

	k						o					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tablo 3. Sinir diseksiyonu tipine göre komplikasyonların karşılaştırılması (p=0.044).

	V	V	K	U
			k	0
			s	
			h	
			h	
			k	
			h	
			s	
I	1	3	2	5
d	1	3	2	5
s	1	3	2	5
B	4	0	60	5
s	5	0	2	2
a	2	0	2	2
	2	0	2	2

TARTIŞMA

Tiroid cerrahisinde, farklı NLI vizüalizasyon teknikleri tanımlanmıştır. Yaygın olarak uygulanan yöntem NLI'un İTA ile olan ilişkisinin gözetilerek ortaya konmasıdır. Ancak, bu

nörovasküler ilişki esaslı diseksiyon tekniğinin bazı dezavantajları nedeniyle bazı cerrahlar sinirin daha sabit bir seyir gösterdiği Berry ligamanı seviyesinde ve sınırlı bir diseksiyonla vizüalize edilmesinin daha rasyonel ve amaca uygun olacağını bildirmektedirler (69-71). Biz hastalarımızın bir kısmında her iki tekniği de uygulayarak siniri ortaya koyduk. Bir grup hastada ise sinir aranmadı.

Diğer komplikasyonların yanı sıra tiroid cerrahisi ses, konuşma bozuklukları ve yutkunma sorunlarına da yol açabilir. Genelde geçici olan bu ses, konuşma bozuklukları kalıcı da olabilir ve çoğunlukla sinir hasarına bağlıdır. Sinir yandaş yapılardan ayrıştırılması için yapılan diseksiyon işlemine bağlı olarak da kolayca hasarlanabilmekte ve siniri görmenin hasarlanma ile sonuçlanabileceği ihtimali ile sinirin görülmesinden kaçınılabilmektedir (72).

NLİ'un rutin diseksiyonu geçmişte tartışmalı bir yaklaşım olmakla beraber, günümüzde tartışmasız bir gerekliliktir diyen bir grup cerrah modern tiroid cerrahisinde sinirin saptanması gerektiğini yaygın olarak kabul etmektedirler. Karlan ve ark. 1000 olguluk sinir diseksiyonu yapılmış tiroidektomi serilerinde sinir hasarının olmadığını bildirmişlerdir(73). Mättig ve ark.nın 1756 olguluk çalışmalarında, olgular sinir diseksiyonu yapılan ve yapılmayan olarak 2 gruba ayrılmış, sinir diseksiyonu yapılmayan grupta kalıcı paralizi oranı %5.99, sinir diseksiyonu yapılan grupta ise %0.88 olarak saptanmıştır (74).

Ancak sinirin görülmesini savunan cerrahlar siniri daha çok inferior tiroid arterle olan ilişkisini (nörovasküler ilişki) gözeterek, sinirin alt segmentinin görülmesi ile tanımlamışlardır. Oysa bu düzeyde nörovasküler ilişki sayısız varyasyonlar göstermekte ve sinir, boyun içinde derin ve arka lokalizasyonda seyretmektedir. Freschi çalışmasında bu iki yapı arasında Reed'in tanımladığı 28 varyasyondan daha az ancak 8 farklı anatomik ilişki tanımlamıştır (75).

Yöntemin bir diğer dezavantajı İTA-NLİ arasındaki ilişkinin, boynun sağ ve sol yarısında bile farklılıklar gösterebilmesidir. Sağ tarafta NLİ %48 oranıyla daha çok İTA'nın dalları arasından geçerken, sol tarafta %63 oranıyla arterin arkasından geçmektedir (70).

Campos ve Henriques 76 kadavra üzerinde yaptıkları NLİ diseksiyonunda NLİ-İTA ilişkisinin olguların %62,7'sinde boynun sağ ve sol taraflarında farklı olduğunu göstermişlerdir(12). Bu farklılık Reed'in çalışmasında da vurgulanmış, yazar boynun iki tarafında NLİ-İTA ilişkisinin olguların %17'sinde farklı olduğunu saptamıştır(76). Bazı yazılarda, bu teknikte %17'lere varan başarısızlık oranları bildirilmektedir(77,78). Deneyimsiz ellerde sinir, arter sanılarak bağlanabilir, diseksiyon esnasında İTA veya dallarından birinin kanaması durumunda hemostaz yapmaya çalışılırken NLİ klemp veya koterle zedelenebilir.

Bir grup cerrah İTA-NLİ ilişkisini esas alan tiroidektominin dezavantajları nedeni ile siniri, distal segmentinde, krikotiroid bileşke düzeyinde aramanın daha rasyonel olacağını belirtmişlerdir. Ancak diseksiyon esnasında aşırı manüplasyondan kaçınılarak, sinirin kısa bir segmentinin açığa çıkarılıp, görüldükten sonra, trasesi boyunca vizual olarak takip edilmesinin, kontüzyon hasarından kaçınmak için önemli olduğunu bildirmişlerdir(69-71). Bizim çalışmamızda kalıcı sinir hasarı 4 hastada görülürken, 1 hastada kısa süreli ses kısıklığı gelişti. Bu hastaların tamamı sinirin İTA düzeyinde arandığı grupta görüldü. Sinirin Berry ligamenti düzeyinde arandığı hastalarda ya da sinir diseksiyonu yapılmayan hastalarda NLİ hasarına rastlanmadı.

NLİ'in distal segmentinin krikotiroid bileşke/Berry ligamanı ile daha sabit anatomik ilişkisi nedeni ile bu düzeyde diseksiyona yönelik önemli bir eleştiri, bazı yayınlarda sinirin %20 olguda Berry ligamanının içerisinde (ligamanı penetre ederek), transvers olarak seyretmesi nedeni ile bu düzeydeki diseksiyonlarda sinirin kolayca hasarlanabileceği argümanıdır. Sasou ve ark. Berry ligamanı ile NLİ ilişkisini ortaya koymak üzere yaptıkları otopsi çalışmasında, sinirin hiçbir olguda ligamanı penetre ederek seyretmediğini veya ligamanın medyalinde olmadığını, ancak sinirin ligamanın laterodorsal konumunda seyrettiğini göstermişlerdir(79). Yine Uen ve ark. 60 olguluk kadavra çalışmalarında NLİ'nin larenkse giriş noktasında, Berry ligamanı ile 3 mm'lik bir alanda komşuluk göstermesine rağmen, hiçbir olguda sinirin ligamanı penetre etmediğini göstermişlerdir (80). Bu yakın komşuluk ve sabit anatomik seyir, superior yaklaşım/distal segment identifikasyonunu savunan cerrahlar tarafından, kolayca vizüalize edilebileceği şeklinde yorumlanmış ve geleneksel teknik olan sinirin İTA ile olan komşuluğunu gözeterek yapılan ameliyattan daha güvenli olduğunu öne sürmüşlerdir. Tiroidektominin en zor kısmı, aynı zamanda sinir zedelenmelerinin en sık görüldüğü yer Berry ligamanı düzeyindeki doku diseksiyonudur. Bizde kendi hastalarımızda ligamenti perfore eden olguya rastlamadık.

NLİ-İTA ilişkisi gözetilerek yapılan diseksiyonlarda kalıcı paralizi oranları %0,9-3; Berry ligamanı seviyesinde diseksiyon yapılan olgularda ise kalıcı paralizi oranları %0-0,9 olarak bildirilmiştir(69-71). Sinirin Berry ligamanı seviyesinde idendifikasyonunun savunucuları “sinir bu seviyede tanımlanmazsa sinirin güvende olduğu söylenemez, çünkü tiroid bezinin rekürren sinire en yakın olduğu alan bu alandır” iddiasında bulunmaktadırlar. Bu anatomik özellik nedeni ile total tiroidektomi sırasında sinirin bu bölgede mutlak risk altında olabileceğini söylemekte ve sinirin distal segmentinin etrafında siniri örtecek şekilde bir konnektif doku kılıfı bırakılarak, vasa nervorumların sinir yüzeyinde intakt olarak kalması ile kanlanmasının korunarak diseke edilmesinin, oluşması muhtemel kontüzyon riskini de

azaltacağını söylemekte ve bunu yöntemin önemli bir avantajı olarak ifade etmektedirler(81-83). Bizim serimizde geçici ses kısıklığı görülen hastada hasarın sinirde gerilmeye ya da ameliyat lojunda biriken seromaya bağlı gelişen nöropraksi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Bu hasta tiroid bezinin erken çocukluk çağında büyümeye başladığı ve her iki lobun arkus aortaya kadar uzanım gösterdiği retrosternal guatr olgusuydu. Kalıcı hasar gelişen olgularda ise sinirin İTA düzeyinde ortaya konmasına rağmen hasarlanması muhtemel hasar noktasının Berry ligament düzeyi olduğunu ya da termal hasar geliştiğini düşündürmektedir.

NLI'un İTA komşuluğunu ve superior yaklaşım/distal segment identifikasyonunu esas alan teknikler dışında ilk olarak Halsted tarafından tanımlanan kapsüler diseksiyon tekniği de mevcuttur (84). Bu teknik 20. yüzyılın son çeyreğinde total tiroidektomi uygulamasının artarak ve yaygın olarak uygulanmasını sağlamıştır. Son yıllarda bu yöntem Norman Thompson ve Leigh Delbridge başta olmak üzere bazı cerrahlar tarafından tekrar tanımlanıp, önemi vurgulanmıştır (85). Bu teknikte inferior tiroid arter bağlanmayıp, paratiroid bezlerinin damarlarına hasar vermektten kaçınmak için tersiyer dalları tiroid kapsülü üzerinden tek tek bağlanır. Tiroid kapsülü üzerindeki paratiroid bezleri de damarları ile birlikte kapsül üzerinden serbestleştirilir. Ayrıca rekürren larengeal sinir, üzerindeki ince faysal yapı korunarak ve vazo nervorumuna hasar vermeden en az bir noktadan explore edilerek, tiroidektomi sırasında korunur (86). Biz tiroidektomilerimizi kapsüler diseksiyon tekniği prensiplerine uyarak yaptık. Ancak bir grupta siniri aramadık.

Tiroid ameliyatlarından sonra postoperatif hipokalsemi cerrahların önemli kaygılarından biridir. Şiddetli olduğu zaman komplikasyonlara yol açabilir. Hastanın hastanede kalış süresini uzatır ve biyokimyasal testlere ihtiyacı artırır (87).

Çoğu hastada hipokalsemi kendiliğinden iyileşirse de, paratiroid bezleri irreversible olarak zarar gördüğünde sürekli olabilir. Kalıcı hipoparatiroidi nedeniyle tedavi edilmeyen hastalarda katarakt, beyin bazal ganglionunun ve serebellumun kireçlenmesi, papilla ödemi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (88-90).

Çeşitli çalışmalarda postoperatif semptomatik hipokalsemi oranı %0 ile %20 arasında bildirilmiştir. Hatta bilateral total tiroidektomi ameliyatlarından sonra insidansın %83'lere kadar çıktığını belirten yayınlar vardır (88-90). Bizde 2 hastada kalıcı hipokalsemi görüldü. Bu 2 hastada sinirin İTA düzeyinde arandığı grupta idi. Geçici hipokalsemi ise sinirin İTA düzeyinde arandığı 241 hastanın 53 tanesinde (%21.9), Berry ligament diseksiyonu yapılan 52 hastanın 5 tanesinde (%9.6) ve sinirin aranmadığı 87 hastanın 29 tanesinde (%33.3) saptandı.

Tiroid operasyonlarından sonra, çeşitli klinik, biyolojik ve cerrahi faktörler serum kalsiyum seviyesinin düşmesine katkıda bulunabilir (91-92). Bunların çoğu 24 saat içinde kendiliğinden düzelir. Eş zamanlı olarak serum fosfatı çok az derecede azalır. Bu değişikliklere peroperatif hemodilüsyon neden olabilir. Tiroidektomi ile aynı büyüklükte ve süredeki diğer ekstraservikal ameliyatlardan sonrada serum kalsiyumunun düşmesi bununla açıklanabilir. Hipertiroidili hastalarda postoperatif osteodistrofinin geri dönüşü sonucu kalsiyumun kemiklerde tutulumu serum kalsiyumunun azalmasına sebep olabilir. Normal paratiroid fonksiyonu ispatlandığında, bu aç kemik sendromu hipokalseminin en muhtemel nedeni gibi görülmektedir(93). Wingert ve arkadaşları Graves hastalığında tiroid operasyonlarından sonra diğer hastalıklara göre 20 kat daha fazla geçici hipokalsemi riski olduğunu göstermişlerdir(94).

Ameliyat sırasında paratiroidler serbesleştirilirken travmaya uğraması veya paratiroid bezinin farkına varılmadan çıkarılması paratiroid fonksiyonunu bozabilir. Hipokalsemi etyolojisi multifaktöriyel fenomen olarak görülmesine rağmen en önemli faktör tiroid diseksiyonu sırasında paratiroid bezinin iatrojenik travmaya uğramasıdır. Yapılan tiroidektominin sınırları ile postoperatif hipoparatiroidi sıklığı arasında önemli bir ilişki vardır. Hipokalseminin görülme sıklığı azalan bir sırayla; Total tiroidektomi, subtotal tiroidektomi ve hemitiroidektomiler şeklindedir. Postoperatif hipokalseminin total tiroidektomilerde, ünilateral ve bilateral subtotal tiroidektomilerden daha fazla görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Paratiroid bezlerinin etrafında yapılan diseksiyon ve özellikle NLI'ü izole etme çabaları bu bölgede venöz konjesyon ve ödeme yol açabilir. Ayrıca bütün tiroid venlerinin bağlanmış olması da, venöz stazın nedenleri arasındadır. Venöz staz ve ödem bir süre için bile olsa, paratiroid fonksiyonlarını yavaşlatır ve ameliyattan bir veya birkaç hafta sonraya kadar devam eden, geçici bir hipoparatiroidiye sebep olur (95,96).

Karsinom için yapılan total tiroidektomilerde gelişen hipoparatiroidi oranları diğer ameliyatlara göre biraz yüksek ve %0.6 ile %25 arasında bulunmuştur. Çeşitli yayınlarda sekonder ameliyatlarda hipokalsemi oranının, primer ameliyatlara göre 2 ila 10 kat arttığı bildirilmiştir. Marchesi ve Torre multinodüler guatr, Aganval tiroid kanseri ve Nicolosi Graves hastalığı rekürrenslerinde uyguladıkları tamamlayıcı tiroidektomilerde sırasıyla %57, %21 ve %24 gibi yüksek oranlarda geçici hipokalsemi ile karşılaşmışlardır. Tirotoksikoz için yapılan cerrahi tedaviyi takiben, nüks eden hipertiroidi olguları için uygulanan ikinci tiroid ameliyatlardan sonra, daha yüksek oranda hipoparatiroidi tespit edilmiştir. Chao ve Menegeaux, tüm endikasyonlar için uyguladıkları sekonder cerrahide genel kalıcı hipoparatiroidi oranının %6.95 ve %3.6 olduğunu tespit etmiştir (97).

Cerrah eğer tiroid ve paratiroid fizyoloji ve patolojisine hakim ise ve özellikle boyun anatomisine alışık ise bu komplikasyonlar oldukça nadir olarak ortaya çıkar. Komplikasyonlar genellikle skar dokusunun ve kanamanın operasyon alanını ve anatomiyi karmaşık hale getirdiği malign süreçlerin cerrahi tedavisi veya nüks ameliyatlarda görülür. Aslında tüm eski klasik bilgilere karşın tüm tiroid arterlerinin bağlanması bile hipokalsemik bulguların gelişmediği durumlar da söz konusudur. Bu durum tiroid arterlerin çeşitli düzeylerde oluşturduğu kollateraller ile laser doppler ile saptanmış olan kapsülden kaynaklanan beslenmelere bağlıdır. Postoperatif dönemde gelişen geçici hipokalsemiler sıklıkla kısa süreli eksojen kalsiyumla düzelirler. Postoperatif birinci yıla kadar tedavi ile düzelen hipokalsemiler geçici olarak kabul edilirken, 1. yıldan sonra da eksojen kalsiyum ve vitamin D'ye gereksinim gösteren ve kalsiyum değerleri % 7 mg'nin altında olan hipokalsemiler kalıcı hipokalsemi tanısını alırlar (98).

İlk defa Shambugh (1936) tiroidektomi esnasında, hastanın paratiroid bezlerinden bir tanesini transplante etmiş ve hastanın ameliyattan 3 ay sonra başka bir nedenle ölmesinden sonra, yapılan otopside transplantın canlı olduğunu görmüştür. Paratiroid ototransplantasyonunun başarısı değişik çalışmalarda çok çeşitli olarak belirtilmiştir. Total tiroidektomilerden sonra başarı oranı % 31 ila % 100 arasındaki oranlarla bildirilmiştir (93,99).

Serimizdeki vakaların tamamına yakını 4 farklı cerrah tarafından yapıldı. Berry ligament diseksiyonu yapılan ve sinirin aranmadığı gruptaki ameliyatlara yalnızca 1 cerrah yaparken, İTA düzeyinde sinirin ortaya konduğu grupta her 4 cerrahda ameliyat yaptı. En yüksek morbiditeye sinirin İTA düzeyinde arandığı hastalarda rastlandı. Bu durum sinirin daha distal segmentinde Berry ligament düzeyinde hasarlanmış olabileceğini ya da bu seviyede gösterdiği varyasyonlar nedeniyle başka bir yapının yanlışlıkla sinir diye tanılanarak korunduğunu veya termal hasar olasılığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak serinin geneline bakıldığında her 3 yaklaşımda kabul edilebilir komplikasyon oranlarına sahip ve güvenle uygulanabilir. Burada cerrahın tecrübesi yol gösterici olacaktır. Ancak sinirin mutlaka görünmesi gerektiği savı belirli cerrahi prensiplere uymak kaydıyla geçersiz gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Thompson NW, Olsen WR, Hoffman GL. The continuing development of the technique of thyroidectomy. *Surgery* 1973; 73(6): 913-927.
2. Gough IR, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J Surg* 2000; 24(8): 962-965.
3. Chow TL, Chu W, Lim BH, Kwok SP. Outcomes and complications of thyroid surgery: retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2001; 7(3): 261-265.
4. Wade JSH. Vulnerability of the recurrent laryngeal nerves at thyroidectomy. *Br J Surg* 1955; 43: 164-179.
5. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(4): 389-392.
6. Page C, Peltier J, Charlet L, Laude M, Strunski V. Superior approach to the inferior laryngeal nerve in thyroid surgery: anatomy, surgical technique and indications. *Surg Radiol Anat* 2006; 28(6) :631-636.
7. Bora MK, Narwani S, Agarwal S, Bapna AS. A study of routine exposure of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 57: 182-184.
8. İşgör A. İnförör tiroid arterin proksimalden bağlandığı bilateral tiroidektomilerde post operatif hipoparatiroidizm. *T Kli Tıp Bil Araş Dergisi* 2000; 5(3): 285 -287.
9. Delbridge L, Reeve TS, Khadra M, Poole AG. Total thyroidectomy: the technique of capsular dissection. *Aust N Z J Surg* 1992; 62(2): 96-99.
10. Reed AF. The relations of the inferior laryngeal nerve to the inferior thyroid artery. *Anatom Record* 1943; 85: 17-13.
11. Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. In: Wener I (Ed). *The Thyroid*. 8th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1-5.

12. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz SI (Ed). Principles of Surgery. 7th Ed., New York: Mc Graw Hill: 1999: 1661-1713.
13. Basedow CA. Exophtalmos durch hypertrophie des Zelgewebes in der Augenhohle. Wochenschr Heilkd 1840; 197-220.
14. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. J Intensive Care Med 2007; 22(4): 224-231.
15. George R, Murray BA. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. In: Clark O.H, Duh Q.Y (Ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 8-14.
16. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. In: Cady B,Rossi RL(ed). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Phidelphia: WB Saunders comp, 1991: 5-12.
17. Buckman LT. Lingual Throid. Laryngoscope 1986; 46:765-784.
18. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In Skandalakis (Ed). Surgical Anatomy and Technique. New York: Springer-Verlag, 1995: 31-44.
19. Moore KL. The Neck. In: Moore KL (Ed). Clinically Oriented Anatomy. 3rd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992: 783-852.
20. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: Skandalakis JE (Ed). Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery. Greece: Paschalidis Medical Publications, 2004: 1-116.
21. Aytac B, Karamercan A. Recurrent laryngeal nerve injury and preservation in thyroidectomy. Saudi Med J 2005; 26(11): 1746-1749.
22. Skandalakis JE, Droulias C, Harlaftis N, Tzinas S, Gray SW, Akin JT Jr. The recurrent laryngeal nerve. Am Surg 1976; 42(9): 629-634.

23. Nemiroff PM, Katz AD. Extralaryngeal divisions of the recurrent laryngeal nerve. Surgical and clinical significance. *Am J Surg* 1982; 144(4): 466-469.
24. Avisse C, Marcus C, Delattre JF, Marcus C, Cailliez-Tomasi JP, Palot JP, Ladam-Marcus V, Menanteau B, Flament JB. Right nonrecurrent inferior laryngeal nerve and arteria lusoria: the diagnostic and therapeutic implications of an anatomic anomaly. Review of 17 cases. *Surg Radiol Anat* 1998; 20(3): 227-232.
25. Sanders G, Uyeda RY, Karlan MS. Nonrecurrent inferior laryngeal nerves and their association with a recurrent branch. *Am J Surg* 1983; 146(4): 501-503.
26. Hunt PS, Poole M, Reeve TS. A reappraisal of the surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Br J Surg* 1968; 55(1): 63-66.
27. Bouknight AL. Thyroid physiology and thyroid function testing. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003; 36(1): 9-15.
28. Nunez J, Pommier J. Formation of thyroid hormones. *Vitam Horm.* 1982; 39: 175-229.
29. Jonathan S, Peter A. Physiology of thyroid hormone Synthesis, Secretion and Transport. In: Falk SA (ed). *Thyroid disease.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 29-40.
30. Townsend CM. Physiology of the thyroid gland. In: Townsend CM (Ed). *Sabiston Textbook of Surgery.* 17th ed. Philadelphia: Saunders Comp, 2004: 950-956.
31. Singer AP. Clinical Approach to Thyroid Function Testing. In: Falk SE (Ed). *Thyroid Disease.* 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997: 41-52.
32. Watters DA, Ahuja AT, Evans RM, Chick W, King WW, Metreweli C, Li AK. Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 1992; 164(6): 654-657.
33. Tomimori EK, Camargo RY, Bisi H, Medeiros-Neto G. Combined ultrasonographic and cytological studies in the diagnosis of thyroid nodules. *Biochimie* 1999; 81(5): 447-452.

34. Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, Karavias DD, Androulakis JA, Vagenakis AG. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound* 2000; 28(7): 347-352.
35. Ogbera AO, Ekpebegh C, Eregie A, Kuku SF. The role of radioactive iodine usage in the management of thyroid disorders with emphasis on sub-Saharan Africa. *West Afr J Med* 2008; 27(4) :211-217.
36. Sakorafas GH, Christodoulou S, Lappas C, Safioleas M. Preoperative detection of cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a surgical perspective. *Onkologie* 2009; 32(12): 762-766.
37. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19(11): 1159-1165.
38. Vriens MR, Schreinemakers JM, Suh I, Guerrero MA, Clark OH. Diagnostic markers and prognostic factors in thyroid cancer. *Future Oncol* 2009; 5(8): 1283-1293.
39. Todd CH. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J* 2009; 85(1010): 655-659.
40. de Lloyd A, Bursell J, Gregory JW, Rees DA, Ludgate M. TSH receptor activation and body composition. *J Endocrinol* 2010; 204(1): 13-20.
41. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 726-738.
42. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8): 2708-2716.
43. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38(2): 355-371.
44. Chao M, Jiawei X, Guoming W, Jianbin L, Wanxia L, Driedger A, Shuyao Z, Qin Z. Radioiodine treatment for pediatric hyperthyroid Grave's disease. *Eur J Pediatr* 2009; 168(10): 1165-1169.

45. Porterfield JR Jr, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's Disease). *World J Surg*. 2008; 32(7): 1278-1284.
46. Chowdhury S, Mukherjee S, Mukhopadhyay S, Mazumder R. The thyroid nodule-- evaluation and management. *J Indian Med Assoc* 2006; 104(10): 568-570, 572-3.
47. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl 2): 226-237 .
48. Kharlip J, Cooper DS. Recent developments in hyperthyroidism. *Lancet* 2009; 373(9679): 1930-1932.
49. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009; 360(10): 994-1001.
50. Shindo M. Surgery for hyperthyroidism. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008; 70(5): 298-304.
51. Vriens MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(12): 1343-1349.
52. Klonisch T, Hoang-Vu C, Hombach-Klonisch S. Thyroid stem cells and cancer. *Thyroid* 2009; 19(12): 1303-1315.
53. Chandek C, Mooi WJ. Oncogene-induced cellular senescence. *Adv Anat Pathol* 2010; 17(1): 42-48.
54. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(12): 1351-1361.
55. Kouniavsky G, Zeiger MA. Thyroid tumorigenesis and molecular markers in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(1): 23-29.
56. Zitzelsberger H, Bauer V, Thomas G, Unger K. Molecular rearrangements in papillary thyroid carcinomas. *Clin Chim Acta* 2010; 411(5-6): 301-308.
57. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. *Thyroid* 2009; 19(12): 1393-1400.

58. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20(2): 135-146.
59. Zhang Y, Guessous F, Kofman A, Schiff D, Abounader R. XL-184, a MET, VEGFR-2 and RET kinase inhibitor for the treatment of thyroid cancer, glioblastoma multiforme and NSCLC. *Idrugs* 2010; 13(2): 112-121.
60. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(12):1381-1391.
61. Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(12): 1373-1380.
62. Wells SA Jr, Santoro M. Targeting the RET pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23): 7119-7123.
63. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surg Clin North Am* 2004; 84(3): 849-874.
64. Suliburk J, Delbridge L. Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89(5): 1171-1191.
65. Koppersmith RB, Salem A, Holsinger FC. Advanced approaches for thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141(3): 340-342.
66. Elaraj DM, Sturgeon C. Adequate surgery for papillary thyroid cancer. *Surgeon* 2009; 7(5): 286-289.
67. Hoffmann R. Thyroidectomy in Graves' disease: subtotal, near total or total? *Orbit* 2009; 28(4): 241-244.
68. Carling T, Long WD 3rd, Udelsman R. Controversy surrounding the role for routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2010 Jan;22(1):30-4.
69. O'Neill JP, Fenton JE. The recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *Surgeon* 2008; 6(6): 373-377.

70. Chiang FY, Wang LF, Huang YF, Lee KW, Kuo WR. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery* 2005; 137: 342-347.
71. Shindo ML, Wu JC, Park EE. Surgical Anatomy of the Recurrent Laryngeal Nerve Revisited. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005; 133: 514-519.
72. Chang CY. Surgical anatomy and vulnerability of the recurrent nerve. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi*. 1980; 79(4): 387-397.
73. Karlan MS, Catz B, Dunkelman D, Uyeda RY, Gleischman S. A safe technique for thyroidectomy with complete nerve dissection and parathyroid preservation. *Head and Neck Surg* 1984; 6: 1014-1019.
74. Mättig H, Bildat D, Metzger B. Reducing the rate of recurrent nerve paralysis by routine exposure of the nerves in thyroid gland operations. *Zentralbl Chir* 1998; 123: 17-20.
75. Freschi G, Masi C, Pichi Graziani M, et al. Anatomic and surgical considerations regarding the recurrent laryngeal nerve in thyroidectomy. *Minerva Chir* 1994; 49: 943-947.
76. Campos BA, Henriques PR. Relationship Between The Recurrent Laryngeal Nerve and The Inferior Thyroid Artery: A Study in Corpses. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000; 55: 195-200.
77. Jatzko GR, Lisborg PH, Muller MG, et al. Recurrent nerve palsy after thyroid operations; Principal nerve identification and a literature review. *Surgery* 1994; 115: 139-144.
78. Sturniolo G, D'Alia C, Tonante A, et al. The recurrent laryngeal nerve related to thyroid surgery. *Am J Surg* 1999; 177: 485-488.
79. Sasou S, Nakamura S, Kurihara H. Suspensory ligament of Berry: Its relationship to recurrent laryngeal nerve and anatomic examination of 24 autopsies. *Head Neck* 1998; 20: 695-698.
80. Uen HY, Chen TH, Shyu JF, Shyr YM, Su CH, Chen JY. Surgical anatomy of the laryngeal nerves and its clinical applications in Chinese adults. *Surg Today* 2006; 36: 312-315.
81. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A; German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg* 2008; 32(7): 1358-1366.

82. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000; 24(8): 891-897.
83. Harness JK, Fung L, Thompson NW, Burney RE, McLeod MK. Total thyroidectomy: complications and technique. *World J Surg* 1986; 10: 781-786.
84. Halsted WS. The operative story of goitre: the author's operation. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1920; 19: 71.
85. Shaha AR. Revision thyroid surgery - technical considerations. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41(6): 1169-1183.
86. Dralle H, Machens A. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22(6): 971-987.
87. Rebe PM, Health H. Hypocalcemic emergencies, *Med Clin North Am* 1995; 79: 93-106.
88. Schwartz AE, Friedman EW. Preservation of the parathyroid glands in total thyroidectomy, *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 327- 331.
89. Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: results of longterm follow-up. *Ann Surg* 1996;223:472-480.
90. Bellamy RJ, Kendall-Taylor P. Unrecognized hypocalcemia diagnosed 36 years after thyroidectomy. *J R Soc Med* 1995; 88: 690-691.
91. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998; 22: 718-724.
92. Percival RQ, Hargreaves AW, Kanis JA, The mechanism of hypocalcemia following thyroidectomy, *Acta Endocrinol* 1985; 109: 220-225.
93. Testini M, Gurrado A, Lissidini G, Nacchiero M. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Minerva Chir* 2007; 62(5): 409-415.
94. Wingert DJ, Friesein SR, Illio Poulos JI, et al. Postthyroidectomy hypocalcemia: Incidence and risks factors. *Am J Surg* 1986; 152: 606-610.
95. Toft AD, Irvine VJ, McIntosh D, et al. Propranolol in the treatment of thyrotoxicosis by subtotal thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1312-1316.
96. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998; 123 (1): 2-7.
97. Thompson NW, Harness JK. Complications of total thyroidectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 861-868.

98. Orsenigo E, Beretta E, Veronesi P, et al. Total thyroidectomy in the treatment of thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5): 478 -481.
99. Pezzullo L, Delrio P, Losito NS, et al. Postoperative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23(3): 215-218.