

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yeşim Erbil

Graves Cerrahisi Öncesi Kullanılan İyot Solüsyonlarının Tiroid Bezi Kanlanmasına Etkisi

Uzmanlık Tezi

Dr. Burcu Tulumoğlu Yanık

İSTANBUL – 2010

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yeşim Erbil

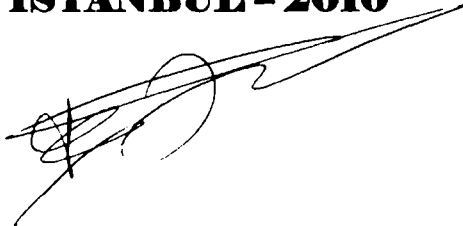
Graves Cerrahisi Öncesi Kullanılan
İyot Solüsyonlarının Tiroid Bezi
Kanlanmasına Etkisi

Ü. Kütüphane ve Dok. D. Bşk.	
Dem. No:	47682
Sıra No:	

Uzmanlık Tezi

Dr. Burcu Tulumoğlu Yanık

İSTANBUL – 2010



KDM No: 010746 11

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde büyük katkıları olan İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Akyüz ve değerli hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında büyük bir özenle bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen, her zaman her konuda yanımda olan değerli tez hocam, ablam Prof. Dr. Yeşim Erbil'e,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başasistanlarıma ve birçok zorluğu paylaştığımız asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Burcu Tulumoğlu Yanık

İstanbul, 2010

İÇİNDEKİLER

Abstract	1
Özet	3
Giriş ve Amaç	5
Genel Bilgiler	7
Materyal ve Metot	32
Sonuçlar	36
Tartışma	45
Sonuç	48
Kaynaklar	49
Özgeçmiş	52

■ A B S T R A C T

Although some endocrine surgeons administer Lugol solution to decrease thyroid gland vascularity, there is still not an agreement on its effectiveness. The aims of this clinical trial are to evaluate thyroid blood flow and microvessel density in patients with Graves' disease who received Lugol solution treatment preoperatively.

Forty-six patients were randomly assigned to receive either preoperative treatment with Lugol solution (group 1, $n = 22$) or no preoperative treatment with Lugol solution (group 2, $n = 24$). Blood flow through the thyroid arteries of patients with Graves' disease was measured by color flow Doppler ultrasonography. The microvessel density (MVD) was assessed by immunohistochemical and Western blot analysis of the level of expression of CD-34 in thyroid tissue. The weight and blood loss of the thyroid gland were measured in all patients.

The mean blood flow, MVD, CD-34 expression, and blood loss in group 1 patients were significantly lower than those in group 2 patients. There was a negative correlation between Lugol solution treatment and blood flow ($r(s) = -0.629$; $P = 0.0001$), blood loss ($r(s) = -0.621$; $P = 0.0001$), MVD ($r(s) = -0.865$; $P = 0.0001$), and CD-34 expression ($r(s) = -0.865$; $P = 0.0001$). According to logistic regression analysis, Lugol solution treatment resulted in a 9.33-fold decreased rate of intraoperative blood loss.

Preoperative Lugol solution treatment decreased the rate of blood flow, thyroid vascularity, and intraoperative blood loss during thyroidectomy.

Key words: Graves disease, lugol solution, microvessel density, blood flow, blood loss

■ Ö Z E T

Bazı endokrin cerrahlar, lugol solüsyonunun tiroid bezinin vaskülaritesini azalttığını bildirseler de etkinliği üzerine halen görüş birliğine varılmamıştır. Bu klinik prospektif çalışmanın amacı, preoperatif dönemde lugol solüsyonu içirilen Graves'li hastalarda mikrodamar dansitesi ve tiroid akım miktarının değerlendirilmesidir.

Graves tanısı koyularak cerrahi tedavi planlanan 46 hasta randomize edildi. Bunlar preoperatif lugol solüsyonu kullanılan (grup1, n=22) ve preoperatif lugol solüsyonu kullanılmayanlar (grup2, n=24) olarak iki gruba ayrıldı. Tiroid arterlerindeki kan akımı, renkli doppler USG ile ölçüldü. Mikrodamar dansitesi, tiroid dokusunda CD-34 ekspresyonunun immünohistokimyasal ve Western blot analizi ile değerlendirildi. Tiroid bezinin ağırlığı ve intraoperatif kan kaybı hesaplandı.

Ortalama kan akımı, mikrodamar dansitesi, CD-34 ekspresyonu ve intraoperatif kan kaybı grup1' de grup 2'ye göre belirgin düşük saptandı. Lugol solüsyon tedavisi ile; kan akımı ($r = -0.629$, $p=0.0001$), kan kaybı ($r=-0.621$, $p=0.0001$), mikrovasküler dansite ($r=-0.865$, $p=0.0001$) ve CD-34 ekspresyonu ($r=-0.865$, $p=0.0001$) arasında negatif korelasyon belirlendi. Logistik regresyon analizine göre lugol solüsyon tedavisi intraoperatif kan kaybında 9.33 oranında azalma ile sonuçlandı.

Preoperatif lugol solüsyonu tedavisi kan akım oranını, tiroid vaskülaritesini ve tiroidektomi boyunca intraoperatif kan kaybını azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Graves hastalığı, lugol solüsyonu, mikrodamar dansitesi, kan akımı, kan kaybı.

■ GİRİŞ VE AMAÇ

Graves hastalığı, hipertiroidi ile karakterize genetik geçişli otoimmün bir bozukluktur (1). Çoğu Graves hastası medikal veya radyoaktif iyot (RAİ) ile tedavi edilmesine karşın, hastaların bir bölümüne cerrahi girişim uygulanır (1-4). Hastanın preoperatif hazırlanmasının amacı; cerrahi sırasında tiroid hormonunun dolaşıma salınması ile sonuçlanan tirotoksikozu önlemek, anestezi veya cerrahi ile ilişkili intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları azaltmaktır (1-4). Deneyimli cerrahlar tarafından yapılırsa postoperatif komplikasyon insidansı düşük olmasına karşın, Graves cerrahisinde ameliyat sırasında veya sonrasında kanama görülebilir.

Graves cerrahisi öncesi lugol solüsyon tedavisinin, tiroid hormon salınımını suprese ederek tiroid bezinin vaskülaritesini azalttığı bildirilmektedir (4-7). Lugol solüsyonu tiroidin iyot uptake'inde azalmaya, iyot oksidasyonu ve organifikasyonunda azalmaya ve tiroid hormon salınımında baskılamaya neden olur (3,4). Bazı endokrin cerrahlar lugol solüsyonunun tiroid bezinin vaskülaritesini azalttığını belirtmesine karşın, bu etki hakkında herhangi bir görüş birliği yoktur (6-9). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları gözlemlere dayanılarak bildirildiği için, lugol solüsyonunun tiroid bezinin kanlanmasına olan etkisi tam olarak bilinmemektedir (4-9).

Doppler ultrasonografi (USG); kolay kullanılabilir, hızlı, bilgi verici ve non-invaziv bir teknik olması nedeniyle, tiroid içi kanlanmanın ölçümünde ve tiroid arter akımının miktarının saptanmasında tercih edilmektedir (10,11). Birçok çalışmada, Graves'li hastalarda tiroid vaskülaritesinin arttığı Doppler USG ile gösterilmiştir (10-14).

Yeni kan damarlarının oluşumu olarak tanımlanan anjiogenezis, birçok fizyolojik ve patolojik koşulda oluşur (15). Anjiogenezis aynı zamanda guatr, Graves, tiroidit ve karsinom gibi tiroid hastalıklarında görülmektedir (15,16). Mikrodamar dansite ölçümü ile dokulardaki anjiogenezis değerlendirilir. Mikrovasküler dansite, immünohistokimyasal ve Western blot analizi ile kantitatif olarak ölçülebilir. Vasküler dansite, immünohistokimyasal yöntemle damarların sayılması ile değerlendirilir. Endotelial hücreler anti-CD34 ile işaretlenir ve hot spotlarda mikrodamar sayısı saptanır (15,16).

Çalışmamızda preoperatif lugol solüsyonu tedavisi uygulanan Graves'li hastalarda tiroid kan akımı ve mikrodamar dansitesini ölçerek, lugol solüsyonunun tiroid vaskülaritesine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

■ GENEL BİLGİLER

□ TARİHÇE

Guatr hastalığı (Latince boğaz anlamındaki ‘guttur’ sözcüğünden), tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce, MÖ 2000’den bu yana Hindulara ait gözlemlerden dolayı bilinmektedir. Tiroid terimi, Grekçedeki kalkan anlamına gelen thyroides kelimesinden köken alır. İlk olarak bu bezi **Galen** (Galenos M.S 129-198) tarif etmiştir. **Vaselus** (1545) bunu tiroid olarak adlandırmıştır. **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 ilk kez **Thomas Wharton**’un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir (17-20).

Tarihte ilk defa tiroid bezine cerrahi girişimi **Paulus** gerçekleştirmiştir. Ancak ilk cerrahi girişimi 1170 yılında **Roger Frugardi** tanımlamıştır. 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. Tiroid cerrahisi; 19. yüzyılın ortalarındaki anestezi, antisepsi ve hemostaz konularındaki gelişmelere kadar %40-50 mortalite ile çok tehlikeli olmaya devam etmiştir. Bu nedenle de 19. yüzyıla kadar tiroid hastalarının tanı ve tedavisinde büyük bir ilerleme görülmemiştir. Bern Üniversitesi’nden **Theodor Kocher** (1841-1917) ve **Theodor Billroth** (1829-1894) başarı oranı yüksek, binlerce tiroidektomi ameliyatı

yapmışlardır. Tiroid cerrahisi ile ilgili tıp literatüründe ilk büyük eser *Theodor Kocher* tarafından 1878 yılında yazılmıştır. 1900 yıllarının başında tiroidektomi sonrası mortalite %1 oranına düşürülmüştür. Kocher, 1909 yılında Nobel tıp ödülünü aldığı çalışmasında tiroidektomi tekniğinde sinir ve paratiroid hasarından kaçınmak için kapsül dışı diseksiyon yöntemi tarif etmiştir (17-20).

19. yüzyılda tiroid ameliyatları genellikle hava yolu obstrüksiyonu olan hastalara uygulandığı için, hipertiroidi cerrahisi daha geç gündeme gelmiştir. Ekzoftalmik guatr, ilk kez *Caleb Hillier Parry* tarafından tanımlanmıştır. Alman ve İngiliz literatürlerinde, otoimmün hipertiroidinin klinik kompleks bir hastalık olduğu *Robert James Graves* ve *Adolf von Basedow*'un yayınlarında bildirilmiştir ve hastalık bu iki yazarın adıyla anılmaya başlanmıştır (17-20).



Carl Adolf von Basedow
(1799-1854)



Robert James Graves
(1796-1853)

Resim 1. Basedow-Graves hastalığına isimleri verilen yazarlar

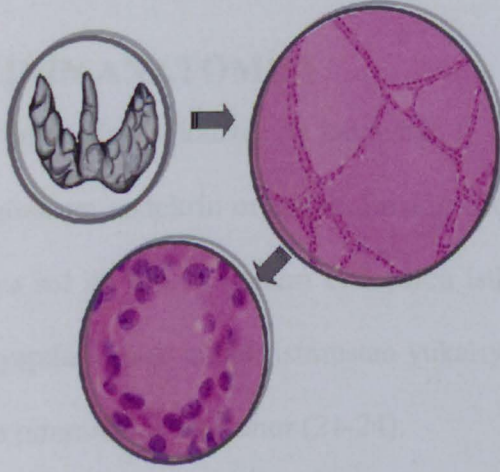
1884 yılında **Ludwig Rehn** (1849–1930) Graves hastalığında cerrahi tedavi ile hastalığın kesin olarak tedavi edilebileceğini bildirmiştir. **Mikulicz** ise cerrahi endikasyonları genişletmiş ancak çoğu hastasına tek taraflı girişim uyguladığı için hastalık nükslerle sonuçlanmıştır. 20. yüzyılın başlarında tek taraflı girişimin hastalığın tedavisinde yetersiz olacağı düşünülerek, tek tarafa lobektomi karşı tarafa subtotal tiroidektomi girişimi (Dunhill ameliyatı) **Thomas Dunhill** tarafından uygulanmaya başlamıştır. Avustralya'lı yazarın değişik ülkelere gitmesi ile bu yöntem Amerika ve İngiltere'ye ulaşarak yaygın olarak kullanılmıştır (17,18).

Charles Mayo, Henry Plummer ve **Walter Boothby** Graves cerrahisinde yüksek doz iyot solüsyonu kullanımının, ameliyat sırasında tiroid fırtınasını engelleyebileceğini bildirmiştir. Bu şekilde ameliyat mortalitesi %5'den %1'e düşürülmüştür. Graves tedavisinde RAI ilk kez 1942 yılında, antitiroid ilaç tedavisi ise ilk kez 1943 yılında uygulanmaya başlamıştır. 1950 yıllarında antikor ölçümü ile hastalığın ayırıcı tanısı yapılmaya başlanmıştır. Modern çağda Graves cerrahisinde total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmaktadır (17-20).

□ TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

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. Altıncı haftadan itibaren; üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Tiroid aşağı doğru inerken, 4. ve 5. faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur. Alt paratiroid bezler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp; kaudal ve medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesine yerleşir. Timus ise alt boyun ve mediastene iner. Gebeliğin 10. haftasının sonunda tiroide foliküller oluşur, 12. haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Tiroid hormonları doğumdan birkaç hafta sonra erişkindeki normal düzeye ulaşır (21-24).

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 folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Her bir folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitelyum ve bu epitelyumu çevreleyen bazal membrandan oluşur (21,22). Follikül hücresine tiroisit adı da verilir (**Şekil 1**).



Şekil 1. Tiroid follikülünün görünümü

Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ve onkositik hücreler (Hurtle) ile, lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir. Bu hücelere aynı zamanda A,B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup (tirosit), tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi), çok miktarda serotonin toplamaktadır. TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın, fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre), esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir. Nöroendokrin sisteminin de bir parçasıdır (21-26).

□ TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ

Tiroid bezi boynun ön tarafına lokalize, iyi kanlanan, 5. servikal vertebradan 1. torasik vertebraya uzanım gösteren endokrin organdır. Erişkin tiroid bezi, ortalama 15-20 gram ağırlığındadır. Sağ ve sol iki lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır. Ayrıca %50-80 sıklıkla bu yapılara ilave olarak isthmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (21-24).

Her bir lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup, tiroid kıkırdağın ortası ile 6. trakeal halka arasında uzanır. Genelde 1 ile 4.trakeal halkalar arasına yerleşim gösterir. Sağ ve sol lobları trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Tiroid bezi yüzeyelden derine doğru; deri, süperfisyal fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları (strep kasları) tarafından örtülür. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (21-26).

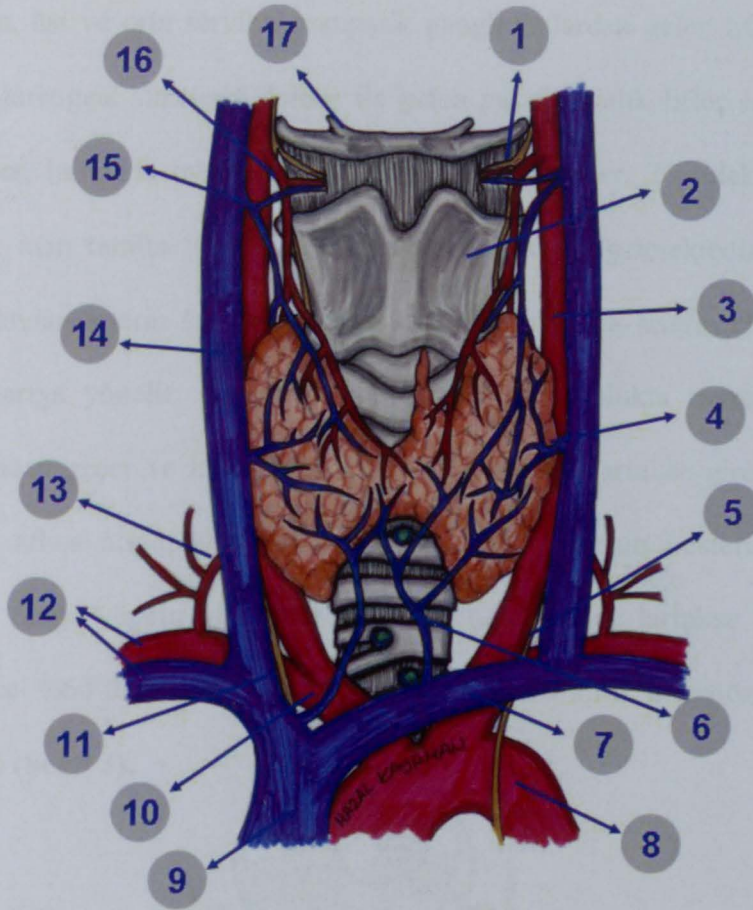
Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Lateral lobun posterosüperiorunda süperior, posteroinferiorunda inferior paratiroidler yerleşmiştir (21-26).

Bağ dokusundan oluşan bir kapsül, bezi sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroidin gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki, buna yalancı veya cerrahi kapsül adı

verilir. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır. Bezin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Süperior tiroidal arter, bifurkasyonun hemen üzerinden eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Bu bölgede süperior larengeal sinir artere paralel seyrederek. Tiroidin üst polü düzeyinde arter ön ve arka dallara ayrılır. Arka daldan çıkan küçük bir arter ise üst paratiroidi besler (21-26).

İnferior tiroidal arter genellikle truncus tirocervicalis'ten, nadiren subklavian arterden köken alır. Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. Nadir olarak arkus aortadan çıkan ve inferiordan tiroide giren beşinci bir arter (thyroidea ima) bulunur (21-26).

Tiroidin venleri; tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (21-26) (**Şekil 2**).

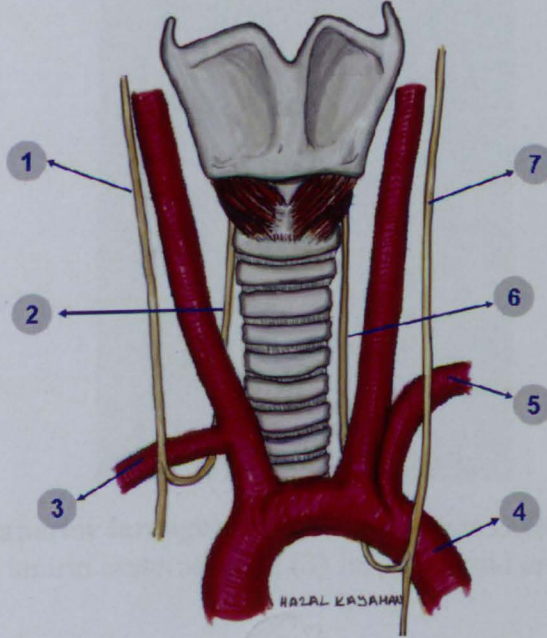


Şekil 2. Tiroid bezinin arter ve venleri

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| (1) Superior larengeal sinir | (10) Brakiosefalik trunkus |
| (2) Tiroid kartilaj | (11) Sağ vagus |
| (3) Karotis eksterna | (12) Subklavian arter ve ven |
| (4) Medial tiroid ven | (13) İnferior tiroid arter |
| (5) Sol vagus | (14) İnternal juguler ven |
| (6) İnferior tiroid venler | (15) Superior tiroid ven |
| (7) Sol brakiosefalik ven | (16) Superior tiroid arter |
| (8) Arkus aorta | (17) Hyoid kemik |
| (9) Vena kava superior | |

Lenfatik drenaj, subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (21-26).

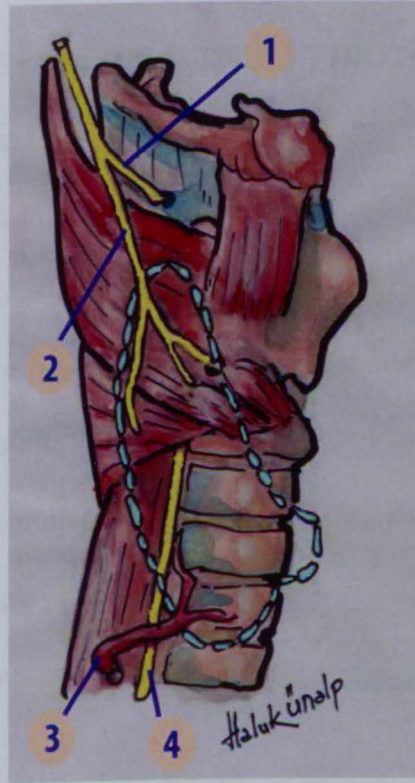
İnnervasyonunu, üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak larengeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar. Rekürren larengeal sinirler, larinksin intrinsek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi esnasında zedelendiğinde, aynı tarafta vokal kord paralizisi meydana gelmektedir. Sağ rekürren sinir, sağ subklavian arterin önünde vagus sinirinden çıkar ve arterin altından dönerek arkasından yukarıya yönelir. Daha sonra trakeoözofageal olukta seyreder, tiroid sağ lobunun arkasından geçer ve krikotiroid kasının arkasından larinkse girer. Sol rekürren larengeal sinir, arkus aorta düzeyinde vagustan ayrılır, aortun posterioruna dönerek trakeoözofageal oluğa yönelir ve sağdaki sinire benzer şekilde larinkse girer. Aslında insanların sadece %64'ünde sağ, %77'sinde sol rekürren sinir trakeoözofageal olukta seyreder (21-26) (Şekil 3).



Şekil 3. İinferior larengeal sinirin seyri

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| (1) Sağ vagus | (5) Sol subklavian arter |
| (2) Sağ larengeal sinir | (6) Sol larengeal sinir |
| (3) Sağ subklavian arter | (7) Sol vagus |
| (4) Arkus aorta | |

Süperior larengeal sinir, gangliyon nodosumun hemen altından nervus vagustan çıkar. Öne ve aşağı doğru ilerleyerek larinkse yaklaşıncı iç (internal) ve dış (eksternal) olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal, epiglot ve larinks mukozasında dağılan sensitif dallar verir. Eksternal dal ise krikotiroid ve farinksin konstrüktör kaslarına motor dallar verir (21-26) (Şekil 4).



Şekil 4. İnterior ve superior larengeal sinir (1) Superior larengeal sinirin internal dalı; (2) Superior larengeal sinirin eksternal dalı; (3) İnterior tiroid arter; (4) İnterior larengeal sinir

□ TİROTOKSİKOZ

Tirotoksikoz, aşırı tiroid hormonu salınımı sonucu hipermetabolizma semptomları ve artmış sempatik sistem aktivitesi ile ortaya çıkan bir durumdur. Kadınlarda daha sık görülür. Tirotoksikoz, hipertiroidi varlığında veya yokluğunda da görülebilir. Hipertiroidi, tiroid bezi tarafından aşırı tiroid hormon sentezi veya salınımı olarak tanımlanır (1-4). Tirotoksikozun ayırıcı tanısının yapılması uygun tedavide çok önemlidir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Tirotoksikozun ayırıcı tanısı

HİPERTİROİDİ İLE İLİŞKİLİ TİROTOKSİKOZİS
• Graves hastalığı • Toksik multinodüler guatr • Soliter toksik adenom • İyoda bağlı (amiodaron, İV iyotlu kontrast madde ve antiseptikler) • Hashimoto tiroiditi • Trofoblastik tümörler (mol hidatiform, koriokarsinom) • Tirotropin salgılayan hipofiz tümörü • Tiroid hormonuna dirençli durumlar
HİPERTİROİDİ İLE İLİŞKİSİZ TİROTOKSİKOZİS
• Subakut, ağrısız tiroidit veya radyasyon tiroiditi • Aşırı tiroid hormon alımı (Tirotoksikozis factitia) • Struma ovarii • Fonksiyonel metastatik tiroid kanserleri

Klinik belirti ve bulgular, tirotoksikozisin nedenine, etkilenen organa, hastanın yaşına, hastalığın şiddetine bağlıdır (**Tablo 2**). Tiroid hormon sentezi, katekolamin salınımına neden olarak sempatik sinir sisteminin aktivitesini artırır. Tirotoksikozisin etyolojisinin araştırılmasında, tiroid bezinin muayenesi ve 24 saatlik radyoaktif iyot uptake ölçümü önemlidir. En sık görülen bulgular, atrial fibrilasyon, dispne, anjina veya konjestif kalp yetmezliğidir. Tirotoksikozisde tarama testi olarak tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü kullanılmaktadır (27,28).

Tablo 2. Tirotoksikozda belirti ve bulgular

TİROTOKSİKOZ BELİRTİLERİ

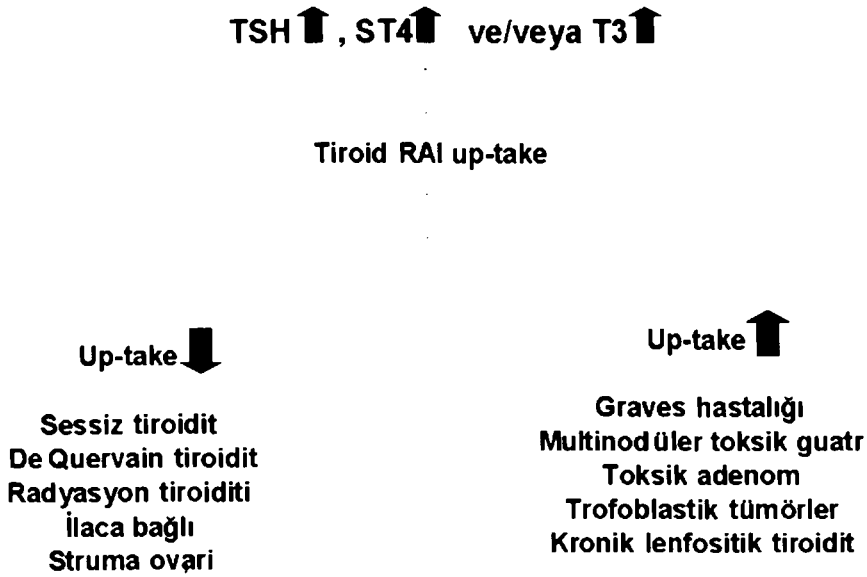
- Sinirlilik, uykusuzluk, uyku bozukluğu
- Huzursuzluk, sıcağa tahammülsüzlük, çarpıntı, dispne
- Artmış iştah, aşırı terleme, ishal, saç dökülmesi, tırnaklarda kırılma
- Amenore, oligomenore, libido azalması

TİROTOKSİKOZ BULGULARI

- Taşikardi, sistolik hipertansiyon, supraventriküler aritmi
- Nabız basıncında genişleme, reflekslerde artış, tremor
- Sıcak, nemli cilt, saç dökülmesi
- Jinekomasti
- Göz kapaklarında retraksiyon

□ TİROTOKSİKOZUN AYIRICI TANISI

Ayırıcı tanıda 24 saatlik radyoaktif iyot up-take yararlıdır. İyot 123 ile çekilen tiroid sintigrafisi, toksik adenomlarla Graves hastalığında görülebilecek soğuk nodüllerin ayırımında kolaylık sağlar (1-4). RAI uptake ile yapılan ayırıcı tanı aşağıdaki şekil 5’de özetlenmektedir.



Şekil 5. RAI uptake ile ayırıcı tanı.

□ GRAVES HASTALIĞI

Graves hastalığı, tiroid stimulan immünglobulinin tiroid hücre membranındaki reseptörlere bağlanıp stimüle etmesiyle ortaya çıkan otoimmün bir bozukluktur. Bunun sonucunda, tiroid hormon sentez ve sekresyonunda artış meydana gelir. Graves hastalığında genellikle diffüz, hassas olmayan, simetrik büyümüş guatr saptanır. Graves’li hastaların %30’unda oftalmopati.

periorbital doku enflamasyonuna bağlı gözlerin protrüzyonu, diplopi ile sonuçlanan ekstraoküler kaslarda enflamatuvar değişiklikler saptanır (1-4,27,28).

Graves hastalığında hipertiroidizm, tiroidin TSH reseptör antikorlarıyla stimülasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu antikorlar tiroidin kendisine karşı oluşmaktadır. Bir supresör T hücre klonunun genetik olarak yokluğunun bu durumdan sorumlu olduğu düşünölmektedir. Predispozan faktörler; genetik yatkınlık (HLA allelleri içeren), stres, sigara içimi (özellikle oftalmopati ile ilişkili), kadın cinsiyet (seks steroidleri), postpartum dönem, iyot ve lityumdur (1-4).

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi arasında belirgin ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Bu hastalıklar aynı ailenin bireylerinde bazen her ikisi de aynı hastada görölebilir. Graves hastalarında, Hashimoto'nun predomınan tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikorları görölebilir. Nadiren de Hashimoto'da görölen TSH bloke edici antikorlar Graves hastalarında hastalığın seyri boyunca ortaya çıkabilir ki bu durum Graves hastalarında tiroid fonksiyonlarındaki iyileşmeyi açıklar (27,28).

Oftalmopati patogenezi için bildirilen bir hipotezde; orbital bağ dokusundaki TSH benzeri proteine karşı gelişen immün yanıt nedeniyle sitokin salınımı başlaması, bunu takiben orbital fibroblastlar tarafından hidrofilik glikozaminoglikanlar üretilmesi, bunun da artmış ozmotik basınç, ekstraoküler kas hacmi, sıvı toplanmasına neden olarak klinik oftalmopati ile sonuçlanmasıdır. Bağ dokusu ve göz kası antikorlarının oftalmopati patogenezindeki rolü halen araştırma safhasındadır (1-4).

□ GRAVES HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR

Tirotoksikoz, guatr ve göz bulgularının birlikteliği Graves hastalığı tanısını açıkça ortaya koyar. **Semptomlar:** Sıcak intoleransı, çarpıntı, kaşıntı, dispne, kilo kaybı, defekasyon sıklığında artma, titreme, halsizlik, noktüri, anksiyete, emosyonel labilite, insomnia, huzursuzluk, konsantrasyon bozukluğu, oligomenore, amenore, erektil disfonksiyon, jinekomasti, dispepsi, nadiren kusmadır. **Bulgular:** Sıcak nemli cilt, onikoliz, palmar eritem, saçlarda zayıflama, göz kapağı retraksiyonu, canlı bakış, taşikardi, atrial fibrilasyon, yüksek nabız basıncı, hiperdinamik dolaşım, titreme, hiperaktif refleksler, proksimal myopati (1,2).

Graves hastalarının %50 kadarında başlangıçta belirgin oftalmopati bulguları görülmez, bu da tanıyı zorlaştırır. Çarpıntı ve titreme gibi birçok hipertiroidi bulgusu, artmış adrenerjik aktiviteye bağlıdır ve anksiyete bozukluğu ile karışabilir. Yaşlı hastalar sıklıkla kilo kaybı, anoreksiya veya izole atrial fibrilasyon gibi atipik bulgularla başvurur. Yaşlı hastalar, göz bulgusu olmayan uzun süredir var olan küçük multinodüler guatr ile de başvurabilirler. Diabetli hastalarda hipertiroidizm, genellikle artmış glikoz intoleransı, ender olarak hipoglisemi ile birliktedir. Hastada veya ailesinde diğer otoimmün hastalıkların bulunması tanıyı destekler (3,4).

□ GRAVES HASTALIĞINDA TANI

Graves hastalığında hipertiroidizm; semptomatik, asemptomatik veya subklinik olabilir. Tüm hastalarda düşük veya birçoğunda suprese TSH saptanır. Artmış serbest T4 (ST4) düzeyi hipertiroidizmi gösterir. Buna karşın %10 gibi bir oranda suprese TSH ve normal ST4 düzeyleri ile birlikte artmış total ve ST3 düzeyleri saptanır ki buna “**T3 toksikozu**” adı verilir.

24 saatlik radyoaktif iyot uptake’inin artmış olması Graves tanısını kanıtlar çünkü sessiz tiroidit ve Graves hastalığı aynı hastada farklı zamanlarda görülebilir. Graves hastalığıyla

beraber olan tiroid nodüllerinde, malignite riskinin artmış olması ve kanserin daha agresif seyretmesinden dolayı tüm hastalara tiroid sintigrafisi önerilir. Sintigrafide soğuk alan defekti saptanan hastada nodül, görüntüleme yöntemlerinden biriyle saptanıp ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılır. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaza karşı oluşan antikorlar saptanabilir fakat diagnostik değildir. Oftalmopatisi olan Graves'li birçok hastada ileri tetkik gerekmez. Buna karşın ötiroid veya unilateral oftalmopatisi olan hastalarda BT veya MR incelemesi orbitadaki karakteristik ekstraoküler kaslarda şişlik ve retroorbital yağ dokusunda artma gibi bulguları ortaya çıkarır (1-4).

□ GRAVES HASTALIĞINDA TEDAVİ

Graves hastalığının tedavisindeki amaç, semptomları kontrol altına almak ve ötiroidik hale gelmeyi sağlamaktır. Antitiroid ilaçlar, iyot ve cerrahi ötiroidiyi etkin bir şekilde sağlamakla beraber her birinin farklı yan etkileri vardır. Kuzey Amerika'da radyoaktif iyot tedavisi Graves hastalığında en popüler tedavi şeklidir. Radyoaktif iyot tedavisi etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Cerrahi tedavinin sonuçları ve antitiroid tedavinin yüksek oranda nüks etmesi radyoaktif iyot tedavisinin popüleritesinin artmasına neden olmuştur (27).

Artmış beta adrenerjik aktivite; çarpıntı, titreme, tremor, anksiyete ve sıcak intoleransı yakınmalarından sorumludur. Tiroid hormon yapımı üzerine direkt etkisi olmamakla birlikte tüm beta blokörler bu şikayetlerin düzelmesini sağlayabilir. Bazı beta blokörler T4'ün T3'e dönüşümünü azaltır. Propranolol, atenolol ve metoprolol gibi uzun etkili beta 1 antagonistler tedavide önerilir. Beta blokör, tek başına tedavi olarak uygulanamaz. Tanı testleri tamamlanmadan beta blokör tedavisi başlanabilir (28).

Antitiroid ilaçlar primer tedavi olarak düşünüldüğünde, immünolojik remisyonun sağlandığından emin olunmalıdır. Thionamid türevi ilaçlar, propiltiourasil ve metimazol

aktif olarak tiroid glandı içine girer ve tiroid hormon sentezi aşamasındaki önemli basamakları inhibe eder. Propiltiourasil, T4'ü T3'e çeviren 5 deiyodinazı bloke eder. Metimazol, tiroid hormon düzeylerini daha hızlı düşürür ve ötiroidik durumu daha uzun süre muhafaza eder. Metimazolün yarı ömrü uzun olup tedavide tek ajan olarak kullanılabilir ve propiltiourasile göre güvenlik profili daha geniştir (1-4).

Antitiroid ilaç kullanımı sonrası suprese TSH düzeylerinin nedeni daima nüksdür ve alternatif tedavi planlanmalıdır. Radyoaktif iyot tedavisini kabul etmeyen ve antitiroid ilaçlara devam eden hastalarda nüks beklenen bir durumdur. Antitiroid ilaç kullanan hastaların % 13 ünde minör yan etkiler görülür, ilacın bırakılmasıyla bu yan etkiler ortadan kaybolur. Potansiyel fatal agranülositoz % 0.2-% 0.5 oranında görülür (27,28).

Radyoaktif iyot tedavisi, oral olarak iyot 131' in solüsyon veya kapsül şeklinde alınması şeklinde uygulanır. Radyoaktif iyot hızlıca tiroid içine alınır ve radyasyon tiroiditi, fibrozis gelişerek 6-18 haftada ötiroidik hale gelir. Radyoaktif iyodun doğumsal anomaliler, infertilite veya tüm vücut kanser insidansına etkisi yoktur. Uygulanan dozdan bağımsız olarak 10 yıl sonra gelişen hipotiroidizm oranı en az %50 olarak bildirilmiştir. Tedavi uygulanmadan önce hastanın gebe olmadığından emin olmak gerekir. Tedavi sonrası 3-6 ay boyunca hastanın gebe kalmaması önerilir. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastalar çevreyi ve aile fertlerini sekresyonları (tükürük, idrar, ter) veya boyundan salınan radyasyon ile kontamine eder. Bu nedenle tedavi sonrası birkaç gün boyunca hastanın fiziksel temas kurması ve sekresyonlarının bulaşı engellenmelidir (1-4).

Radyoaktif iyot tedavisini takiben, hipotiroidizmi tespit etmek ve ötiroidizmi sağlamak amaçlı 6 ay boyunca ayda bir tiroid hormonlarına bakılmalıdır. Bundan sonra 1 yıl boyunca 3 ayda

bir, daha sonra 6 ila 12 ayda bir tiroid hormonlarına bakılmalıdır. İlk birkaç ay, TSH değerleri hipotiroidiyi saptamak için güvenilir değildir. Tiroid hormonu, fT4 hipotiroidi sınırındayken başlanmalıdır. Tedavide gecikmek istenen bir durum değildir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası ilk bir yıl içinde geçici hipotiroidi görülür, bunun büyük bir çoğunluğu da eninde sonunda hipotiroidiye girer. Tiroid hormonları 3 ay içinde normale dönmezse tekrar radyoaktif iyot tedavisi düzenlenmelidir. Antitiroid ilaç sonrası veya tiroidektomi sonrası nüks gelişirse radyoaktif iyot tedavisi ilk düşünülecek tedavidir (27,28).

Graves hastalığında cerrahi tedavi endikasyonları: (1) Büyük guatrı olan hastalar, **(2)** Antitiroid tedaviyi tolere edemeyen hastalar, **(3)** Radyoaktif iyot tedavisini reddeden hastalar, **(4)** Gebeliğin 2. trimestri boyunca uygulanan antitiroid tedavisinin başarısızlığı **(5)** Radyoaktif iyot tedavisi sonrası oftalmopatinin kötüleşmesi, **(6)** Nodülü olan ve İİAB sonucu şüpheli veya kanser olarak gelen hastalar.

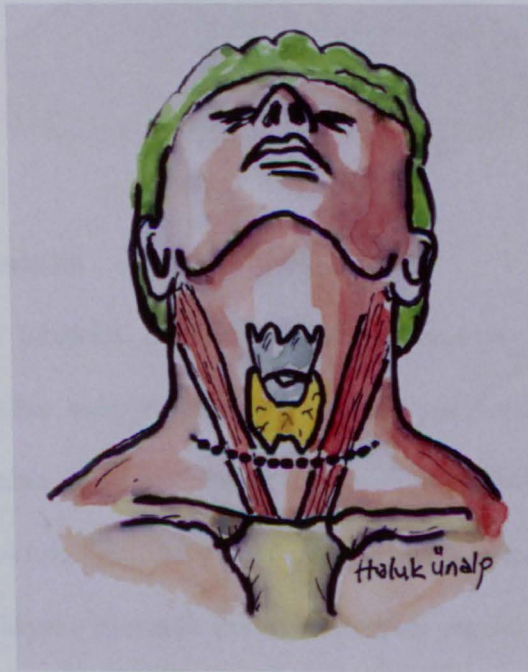
Graves cerrahisinde total veya totale yakın tiroidektomi uygulanır, bu nedenle hipotiroidizm kaçınılmazdır. Çeşitli çalışmalarda, hipoparatiroidi ve sinir hasarı komplikasyonlarının, ötiroidik guatr ameliyatlarından daha fazla olduğu bildirilmiştir. Tiroid krizini engellemek için ameliyat öncesi hasta ötiroid hale gelmelidir. Bazı merkezler, cerrahiden 7 gün önce satüre potasyum iyodür veya lugol solüsyonunu tiroid kan akımını azaltmak için kullanırlar (1-4).

□ TİROİDEKTOMİ TEKNİĞİ



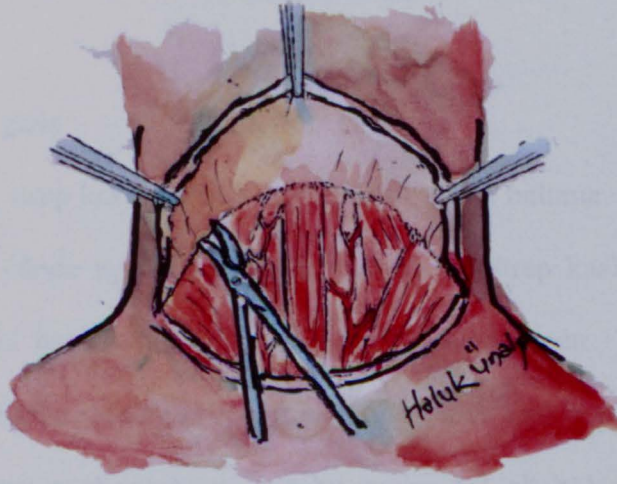
Şekil 6. Hasta pozisyonu

Sırt üstü yatan hastanın skapulasının altına vertikal olarak yerleştirilen yastıkla baş geriye doğru düşürülür ve boyun hiperekstansiyon konumuna getirilir. Hastanın başının hiperekstansiyon konumunda boşlukta kalmaması için, baş uygun bir yastıkla desteklenmelidir. Görüş alanının daha iyi olmasını sağlamak amacıyla ameliyathane masasına pozisyon verilerek hastanın başı 15-30° yukarıya kaldırılır (29-35).



Şekil 7. Cilt insizyonu

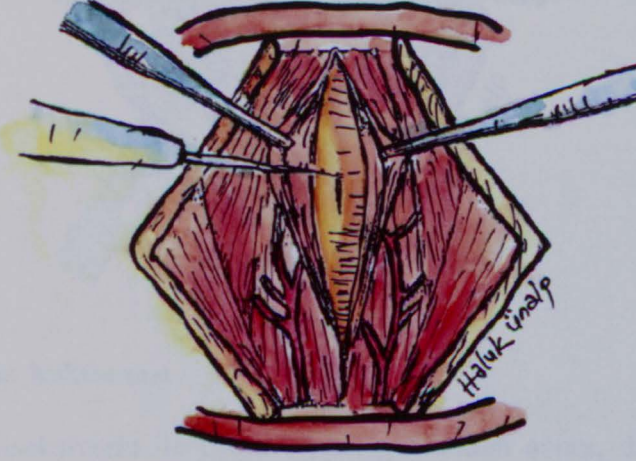
Cilt insizyonu; suprasternal çentik ile tiroid kartilaj arasında, tercihen hastanın boynundaki doğal çizgilerine paralel ve uçları yukarıya doğru hafif eğimli olarak yapılır. Cilt kesisi yukarıda olursa tiroid üst kutbuna daha kolay ulaşılır. Boynun üst bölümündeki kesiler görünür yerde olmasına karşın bu bölgede cilt gerilimi daha az olduğu için genellikle skarsız iyileşir. Aşağıdan yapılan kesilerden tiroid üst kutbuna ulaşım güçtür ve kozmetik sonucu kötüdür. Kesinin uzunluğu, tiroidin boyutuna ve hastanın vücut yapısına göre 3 ile 7 cm arasında olabilir ancak cilt kesisi orta hattın her iki tarafına doğru eşit uzunlukta olmalıdır (29-35).



Şekil 8. Fleplerin hazırlanması

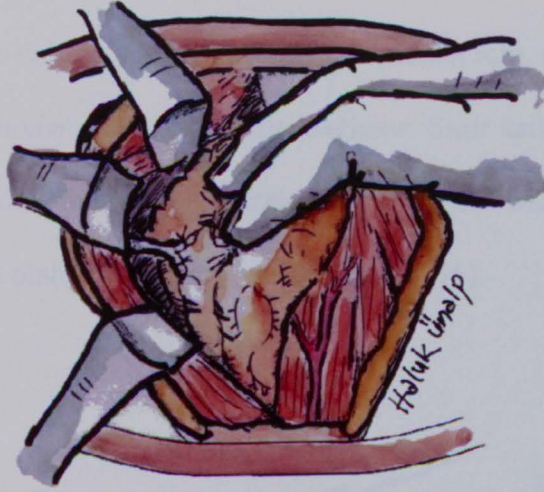
Cilt, ciltaltı ve platisma tabakası geçildikten sonra, platisma ile boyun median fasyası arasındaki avasküler plandan subplatismal flep diseksiyona bistüri veya koter kullanılarak başlanır. Flep diseksiyonuna proksimalde tiroid kartilajın çıkıntısına, distalde klavikulanın altına, laterallerde sternokleidomastoid kasların lateraline ulaşana kadar devam edilir. Flep hazırlanırken boyun ön fasyası üzerinde bulunan anterior juguler venlerin yaralanmamasına özen gösterilmelidir, yaralanma olduğu zaman bu venler bağlanmalıdır. Nadir görülmekle

birlikte juguler venlerin yaralanması ile hava embolisi gelişebileceğini unutmamak gerekir (30-36).



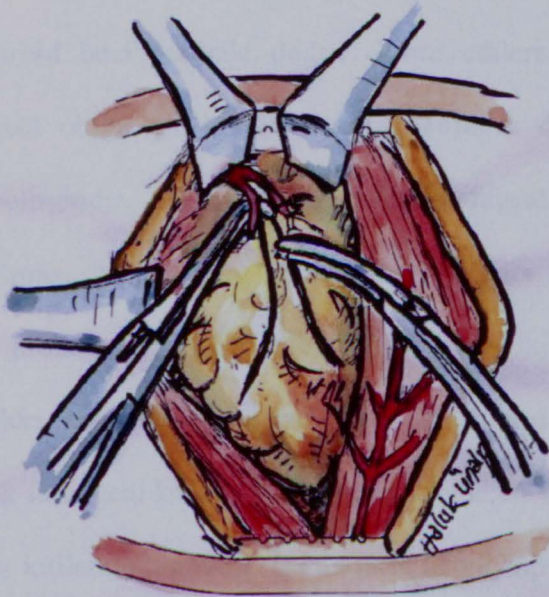
Şekil 9. Tiroid lojuna giriş

Tiroid bezinin önünde, strep kasları ve bu kasları örten fasya bulunur. Orta hatta sternohyoid kasın fasyası vertikal yönde açılarak tiroid lojuna girilir. Strep kaslar künt diseksiyon ile mobilize edilerek tiroid bezinin üst kutbuna ulaşım kolaylaştırılır. İkincil girişimlerde ve tiroidit olgularında tiroid bezi strep kaslara yapışık olabilir ve keskin diseksiyon gerektirebilir. Büyük guatlarda görüşü sağlayabilmek için bu kaslar 1/3 alt bölümden kesilebilir. Strep kasların inervasyonu ansa servikalis tarafından sternotiroid kasın lateral kenarından yapıldığı için, bu yapının korunmasına özen gösterilmelidir (30-36).



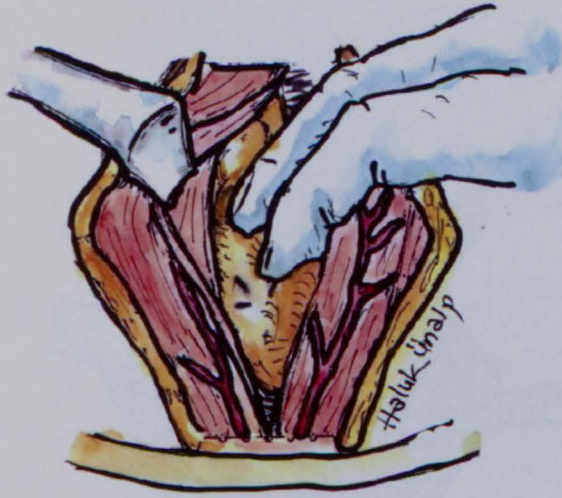
Şekil 10. Medial venin bulunması

Strep kasların künt diseksiyonu ile tiroid lojuna girildikten sonra, daha derin ve lateralde konumlanan sternotiroid kas ile tiroid arasındaki planda tiroid bezinin mobilizasyonuna devam edilir. Bu aşamada tiroid medial veni görünür hale getirilip bağlanarak kesilir. Medial venin bağlanması ile tiroid bezinin laterali serbestleştirilmiş olur (30-36).



Şekil 11. Üst kutbun bağlanması

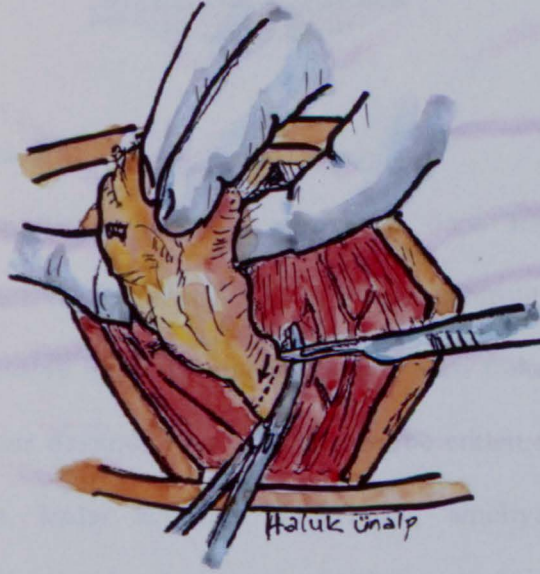
Tiroid üst kutup mobilizasyonu sırasında superior tiroid arter ve ven bağlanıp kesilir. Superior larengeal sinirin eksternal dalının yaralanmasından kaçınmak için, superior tiroid arter ve ven ana trunkus yerine dallarından ve tiroide yakın bağlanır. Sinir krikotiroid kasın içine girdiği için damarların diseksiyonu medialden laterale doğru yapılır. Mobilize edilen üst kutubun arkasında üst paratiroidin olabileceği unutulmamalıdır (30-36).



Şekil 12. Larengeal sinir ve paratiroid bezlerin bulunması

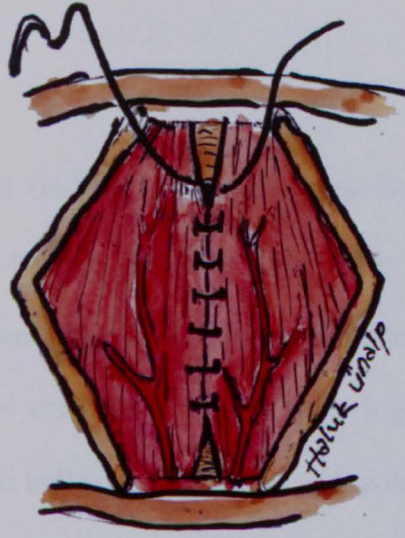
Strep kaslar laterale, tiroid bezi mediale doğru ekarte edilerek trakea ile karotis kılıfı arasındaki trakeaözofageal oluğa girilir. Sol tarafta özofagus daha lateralde olduğu için trakeaözofageal oluk belirgindir. Sinirin solda trakeaözofageal olukta içinde bulunduğu mesafenin daha uzun olması, bulunmasını kolaylaştırır. İnferior tiroid arter yakınında sinir görülmeye çalışılır ve proksimale doğru izlenir. Sinir her iki tarafta inferior farengeal konstrüktör kasının lifleri arasından larenkse girer. İnsanların %50-60'ında sinir Berry ligamanı içinden geçerek farengeal kasa ulaşır. Sinirin tiroide en yakın olduğu yer olan Berry ligamanı yakınında koter kullanılmamalıdır. Damarların tiroid kapsülüne yakın bağlanması ile hem sinir yaralanması riski azaltılır hem de paratiroidlerin beslenmesi korunur. Sinir görünür hale getirilene kadar tüm lineer yapılar sinir olma olasılığı düşünülerek diseke edilmelidir. Üst

paratiroidler superior ve inferior tiroid arterden, alt paratiroidler ise inferior tiroid arterden beslenir. Üst paratiroidlerin beslenmesinin korunabilmesi için, üst polün ve tiroid lateralinin diseksiyonu sırasında damarların tiroid kapsülüne yakın bağlanması önerilir. Alt paratiroidler, tiroid alt kutbunda ve tiroid kapsülü üzerindedir. Tiroidektomi sırasında alt paratiroidi besleyen damarlar korunmalıdır. Beslenmesi bozulan paratiroidler sternokleidomastoid veya strep kaslar içine transplante edilmelidir (30-36).



Şekil 13. Rezeksiyonun tamamlanması

Sinir ve paratiroidlerin görülmesi ve korunması sonrasında Berry ligamanı bağlanarak tiroid bezi trakea üzerinden rezeke edilir. Piramidal lobun geride bırakılmamasına dikkat edilmelidir. Çok ender görülmesine karşın trakea yaralanması absorbe edilen sütürlerle tamir edilir (30-36).



Şekil 14. Kesinin kapatılması

Tiroidektomi lojunda hemostaz kontrolünü yapmadan önce hastanın hiperekstansiyon konumunu düzeltilir. Valsalva manevrası ile kanama kontrolü yapılır. Lojun serum fizyolojikle doldurulup valsalva manevrasının yapılması, olası trakeal yaralanmayı gösterir. Trakea önündeki strep kaslar devamlı veya tek tek absorbe edilen sütürlerle kapatılır. Strep kasların distalinde 2 cm. kadar açıklığın bırakılması, ameliyat sonrası gelişebilecek kanamalarda tiroid lojunda toplanan kanın bu açıklıktan ciltaltına yayılmasını sağlar ve hastanın solunum sıkıntısına girişini engelleyebilir. Dren kullanımı cerrahın tercihine bağlıdır ve genellikle kesiden çıkarılır. Ciltaltı ve platisma birlikte absorbe edilen sütürlerle, cilt kesisi ise absorbe olan veya olmayan sütürlerle devamlı veya tek tek sütür tekniği ile kapatılır (30-36).

■ M A T E R Y A L V E M E T O T

□ HASTALAR

Bu prospektif çalışma, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2006-2009 yılları arasında Graves hastalığı nedeniyle ameliyat edilen 46 hastayı kapsamaktadır. Hastalar randomize edilerek, preoperatif dönemde lugol solüsyonu tedavisi aldılar. Grup 1 (n=22) hastaya cerrahiden 10 gün önce lugol solüsyonu başlandı. Grup 2 (n=24) hastada lugol solüsyonu kullanılmadı. Lugol solüsyonu 10 gün boyunca 3X10 damla olarak oral yolla verildi. 10'uncu gün sonunda grup 1 hastalar hemen ameliyat edildi.

Graves hastalığı tanısı; hipertiroidizm hikayesi ve belirtileri, artmış serum serbest ve total tiroid hormon düzeyleri, azalmış tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri, serumda tiroid antikor yüksekliği, tiroid sintigrafisinde artmış iyot tutulumu veya difüz tutulum saptanması ile konuldu.

Graves'li hastaların tedavisinde başlangıç dozu propanolol (40-60 mg/gün), propiltiourasil (PTU) (300-400 mg/gün) veya metimazol (MMI) (10-30 mg/gün) olarak kullanıldı. Serum tiroid hormon konsantrasyonları ötiroid olacak şekilde bu dozlar tedrici olarak azaltıldı ve tüm hastalar ötiroid hale getirildi.

Ameliyat endikasyonları: Antitiroid tedavi sonrası nüks hastalık, büyük guatrıla beraber olan nüks hastalık, ciddi Graves oftalmopatisi olan hastalar, hastanın tercihi veya İİAB sonucu malignite şüphesi olan hastalarda ameliyat endikedir. Antikoagulan kullanan veya tiroid operasyon anamnezi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

□ AMELİYAT

Tüm hastalarda total ve near total tiroidektomiler aynı cerrah tarafından yapıldı. Kan kaybı miktarı, aspiratöre gelen kan miktarı ve kullanılan gazlar ölçülerek her hasta için kaydedildi. Tiroidektomi sonrası 1x1 cm.lik doku eksize edildi ve buzlu phosphate buffer saline (PBS) solüsyonu ile yıkandı. Dokular hızlıca donduruldu ve çalışmaya kadar -80 derecede saklandı. Kalan tiroidektomi materyali histopatolojik inceleme için gönderildi. Cerrahi ekibin randomizasyon detaylarıyla ilgili bilgisi yoktu. Tüm hastalar randomizasyon ve hasta ayrıntılarından habersiz aynı cerrah tarafından ameliyat edildiler.

□ KOMPLİKASYONLAR

Ameliyat öncesi ve sonrası tüm hastalara indirekt laringoskopi ile vokal kord muayenesi yapıldı. Vokal kord hasarına bağlı ses kısıklığında, indirekt laringoskopi ile muayene 1 ila 6 ay sonra tekrarlandı. Kalıcı sinir felci, postoperatif 12. aya kadar düzelmeyen persistan disfonksiyon ve klinik ses kısıklığı olarak tanımlandı. Ameliyat sonrası kalsiyum seviyesinin 8'in altında olması hipokalsemi olarak tanımlandı. Hipokalsemi klinik belirtileri ve semptomları kaydedildi. Kalıcı hipoparatiroidizm, normokalsemiyi koruyabilmek için 3 aydan fazla tedavi gerektiren ve serum PTH düzeyi 10 pg/ml'in altında seyreden hastalar olarak tanımlandı.

□ RADYOLOJİK İNCELEME

Renkli Doppler USG (Sonoline Antares, Siemens, Erlangen, Germany) (yüksek frekanslı lineer transducer: frequency range:7.3-11.4 MHz) grup 1 hastalarda lugol tedavisi öncesi yapıldı. Vasküler görüntüleme, cerrahiden 24 saat önce tüm hastalara uygulandı. Otuzlu yaşlarda ve cinsiyeti aynı olan sağlıklı hastalar kontrol grubu olarak renkli Doppler USG ile incelendi. Doppler incelemeler, laboratuvar değerlerinden habersiz aynı radyolog tarafından

yapıldı. Tiroid volümü, USG ile elipsoid model kullanılarak (en x boy x kalınlık x 0.5233 her lob için) ölçüldü. Boynun her iki tarafında süperior ve inferior tiroid arterleri öncelikle bulundu, sonrasında pik sistolik ve diastolik akımlar, damar çapı ve akım volümleri hesaplandı. Çalışmada, 4 ana tiroid arterinin tiroid bezine girdiği yerin hemen yanından rezistans indeksi (RI) değerlendirildi. $RI = (Pik\ sistolik\ akım / diastol\ sonu\ akım) / Pik\ sistolik\ akım$.

□ BİYOKİMYASAL İNCELEME

Tiroid hormonları ve tiroid antikor konsantrasyonları, DPP modüler sistem (Roche Diagnostics F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland) kullanılarak saptandı. Ölçülen parametrelerin normal değerleri; serbest tri-iodotironin (FT3): 2.6-5.7 pmol/L, serbest tiroksin (FT4): 9-18 pmol/L, tirotropin (TSH): 0.3-4.9 mIU/L, anti-TPO: 0-35 IU/ml ve tirotropin reseptör antikoru (TRAK)<10 IU/ml.

□ WESTERN BLOT ANALİZ

Tiroid dokusu homojenatları, +4 derecede 20 dakika santrfüj edildi. Total protein konsantrasyonunu saptamak için bisinkoninik asit kullanılarak süpernatantlar işleminden geçirildi. Laemmli metoduna göre Bio-Rad Mini Protean III jel sistemi kullanılarak homojenat içindeki sodyum dodesil sülfat (SDS)-poliakrilamid protein jel elektroforezi yapıldı. Her örnekten eşit miktarda protein %7.5 SDS-PAGE jel içine konur. Takip eden elektroforez sonucunda proteinler, poliviniliden diflorid (PVDF) membranlarına transfer edildi. +4 derecede gece boyunca %5 süt içeren phosphate buttered saline-Tween 20 ile bloke edildi. Bilgisayar programında western blot analizinin sonuçları kantitatif olarak değerlendirildi.

□ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Cerrahi spesimenin ulaşılabilir tüm H&E boyalı kesitleri arasından her vaka için uygun bir parafin blok elde edildi. Her bloktan ardışık 5mm'lik yeni kesitler elde edildi. Her vakadan bir kesit H&E ile boyandı ve diğer kesitler CD34 ile işaretlendi. Standart avidin-biotin peroksidaz kompleks uygulandı ve sitratlı tamponda basınçlı ısıtma ile antijen elde edildi. Primer monoklonal antikor olarak monoklonal fare anti CD34 kullanıldı (Neomarkers, USA; cat. No. MS-363-R7). Vasküler alanların yoğun olduğu bölgeleri (hot spots) saptamak için kesitler düşük magnifikasyonda (X40) tarandı. Her vakada, hot spots denilen bölgedeki kapillerleri saymak için X400 magnifikasyonda bakıldı. Ortalama **mikrodamar dansitesi** (MVD) kaydedildi. Damar sayımları hasta klinik bilgilerinden haberdar olmayan iki patolog tarafından yapıldı.

□ İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak kaydedi. İstatiksel olarak analizlerde SPSS 10.1 (SPSS, Chicago, IL)kullanıldı. Parametreler arasındaki farklılıklar t testi ve Wilcoxin testleri ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri non-parametrik Spearman's ve iki yönlü varyans analizi ile yapıldı. Parametrelerin cut-off değerleri ROC analizine göre belirlendi ve logistik regresyon analizi yapıldı.

■ SONUÇLAR

□ HASTALAR

Tüm grubun ortalama yaşı 41.9 ± 11 'di. (14-61). Kadın/erkek oranı 6.6/1 (n=40/6). Ortalama serum FT3, FT4, TSH, anti-TPO ve TRAK düzeyleri 4.3 ± 0.6 pmol/L, 13.9 ± 1.9 pmol/L, 2.1 ± 1.1 mIU/L, 234 ± 67 IU ve 374 ± 48 IU. Hastaların 30'u propiltiyourasil, 16'sı metimazol ile tedavi edildi. Ortalama PTU ve MMI dozları 350 ± 50 mg/gün ve 23 ± 7 mg/gün'dü.

Ortalama tiroid bez volümü, kan akımı, RI, MVD, CD34 ekspresyonu ve intraoperatif kan kaybı 50 ± 28 ml, 103.17 ± 44 ml/dk, $0.49 \pm 0.09\%$, 91.34 ± 45 damar, 83.31 ± 30 U ve 83 ± 50 ml. Sağlıklı bireylerden oluşan 30 kişilik (7 erkek, 23 kadın) kontrol grubunun ortalaması 40.3 ± 10 'di. Geçici vokal kord paralizi ve hipoparatiroidizm oranı %5.5 ve %11.1 olarak saptandı, mortalite yoktu. Serimizde kalıcı vokal kord paralizi ve hipoparatiroidizm görülmedi. Histopatolojik inceleme sonuçları tüm hastalarda Graves olarak bildirildi.

□ GRUPLARA GÖRE DEĞERLENDİRME

Grup 1'de ortalama yaş 40.7 ± 10 ve grup 2'de 42.9 ± 11 'di. Kadın/erkek oranı grup 1 ve 2'de 17:6 ve 18:5'dü. Yaş, cinsiyet, oftalmopatinin derecesi, antitiroid ilaç seçimi, preoperatif serum tiroid hormon düzeyleri, tiroid antikörleri veya tiroid bez volümü karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 arasında belirgin fark saptanmadı, $p > 0.05$.

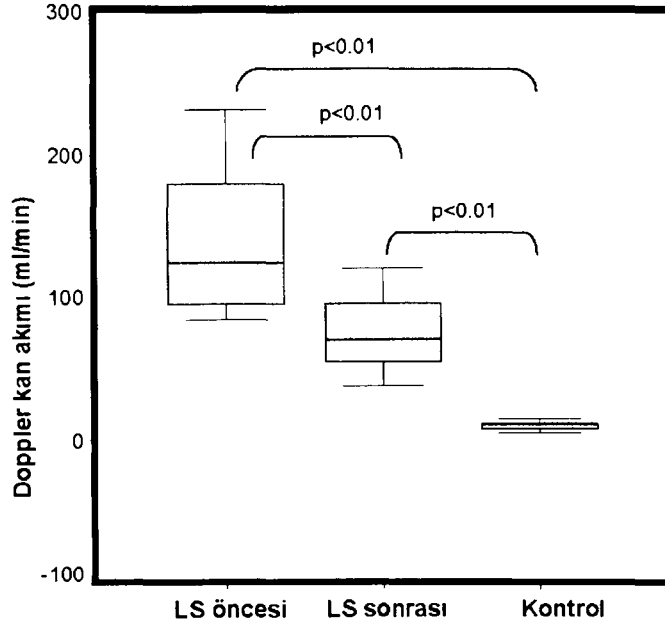
Kontrol grubunda ortalama kan akımı ve RI 10.5 ± 2.8 ml/dk ve $0.60 \pm \%0.01$. Lugol solüsyonu tedavisi sonrası ortalama bazal kan akımı belirgin olarak düşük saptandı (74.7 ± 26 ml/dk vs. 108.37 ± 50 ml/dk, $p = 0.009$). Bu değerler (tedavi öncesi ve sonrası) kontrol grubu hastaların değerlerinden yüksek bulundu (Şekil 15). Tedavinin sonunda RI, tedavi öncesi bazal değerlerden belirgin olarak yüksek saptandı ($0.60 \pm \%0.02$ vs. $0.40 \pm \%0.03$, $p = 0.0001$). Lugol solüsyonu tedavisiyle RI ortalama $0.60 \pm \%0.02$ saptanmış olup, bu sonuçlar normal değerlere

oldukça benzer sonuçlardır (0.60 ± 0.01) (Şekil 16). Lugol solüsyonu ile tedaviden önce ve sonra tiroid bez volümü ve tiroid hormon düzeyleri arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

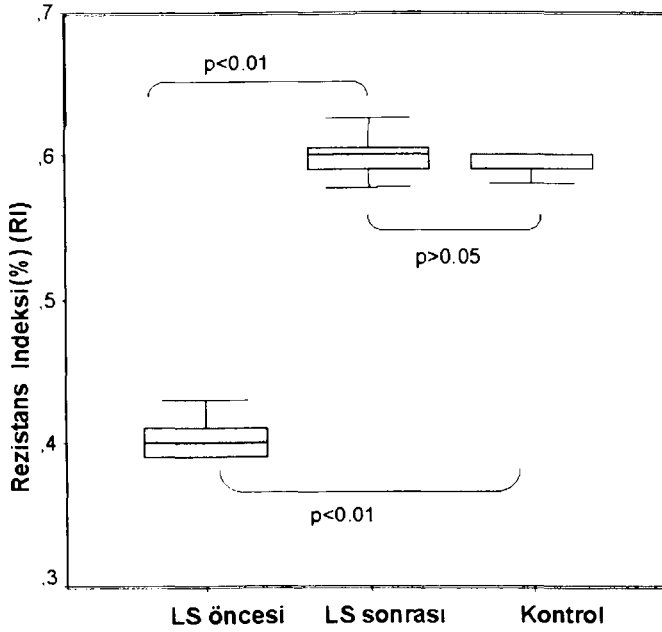
Tablo 3. Grup 1 ve grup 2'nin klinik ve laboratuvar parametreleri

	Grup 1 (Lugol tedavisi öncesi)	Grup 1 (n=17) Lugol solüsyonu verilen grup	Grup 2 (n=19) Lugol solüsyonu verilmeyen grup
Yaş	40.7±10.9	40.7±10.9	42.9±11
ST3 (pmol/L)	4.4±0.8	4.3±0.6	4.2±0.6
ST4 (pmol/L)	14.3±1.9	13.8±1.9	14.7±2
TSH (mIU/l)	2.09±1.1	1.9±1.06	2.4±1.2
anti-TPO (IU/ml)	243.34±71	233.58±64	236.52±71
TRAb (IU/ml)	254.56±66	276.56±57	282.88±53
PTU kullanımı (n)	9/17	9/17	11/19
MMI kullanımı (n)	7/17	7/17	9/19
Tiroid volümü (ml)	49±29	48.2±29.4	51.5±29
Doppler kan akımı (ml/min)	138.37±50	74.7±26 [§]	128.62±42*
Rezistans indeks, RI (%)	0.40±0.03	0.60±0.02 [§]	0.40±0.01*
Mikrodamar dansite (MVD) Damar sayısı/X400 field	---	55.38±17	122.25±39*
Western blot ile CD-34 ekspresyonu (U)	---	53.30±5.8	108.31±16*
İntraoperatif kan kaybı (ml)	---	54.4±22	108.68±54*

*P < 0.001, grup 1 ile karşılaştırma; § P < 0.001, lugol tedavisi öncesi grup 1 ile karşılaştırma

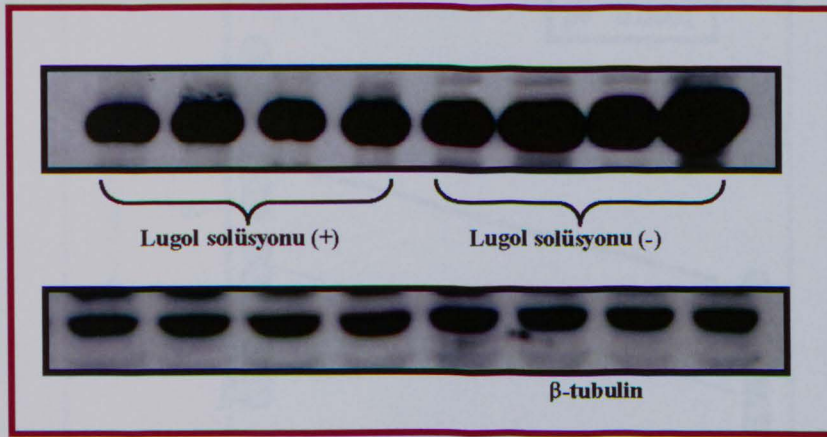


Şekil 15. Lugol solüsyonu (LS) öncesi ve sonrası doppler kan akımı değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması



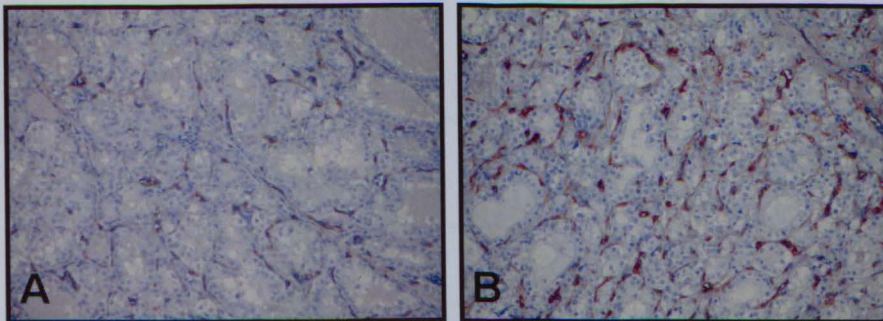
Şekil 16. Lugol solüsyonu (LS) öncesi ve sonrası rezistans indeks değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Ortalama kan akımı ve kan kaybı grup 1 hastalarda (74.7 ± 26 ml/dk ve 54.4 ± 22 ml) grup 2 hastalara göre belirgin azalmış saptandı (128.62 ± 42 ml/dk ve 108.68 ± 54 ml, $p=0.0001$). Ortalama RI grup 1 hastalarda (0.60 ± 0.02) grup 2 'ye göre (0.40 ± 0.01 , $p=0.0001$) belirgin yüksek saptandı. Western blot analizi ile saptanan ortalama CD34 ekspresyonu grup 1 hastalarda (55.38 ± 13 U) grup 2 hastalara (108.31 ± 16 U, $P=0.0001$) göre belirgin olarak düşük saptandı (Şekil 17).



Şekil 17. Western blot analizi ile CD34 ekspresyonu

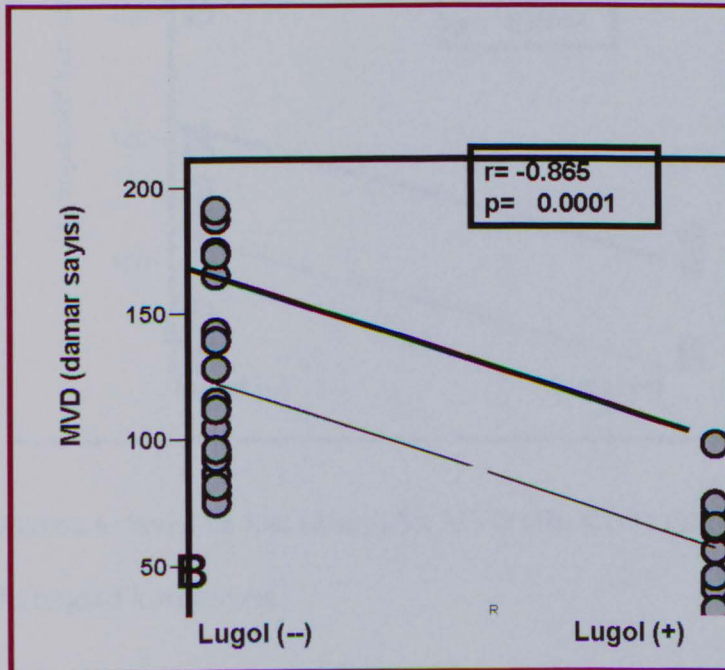
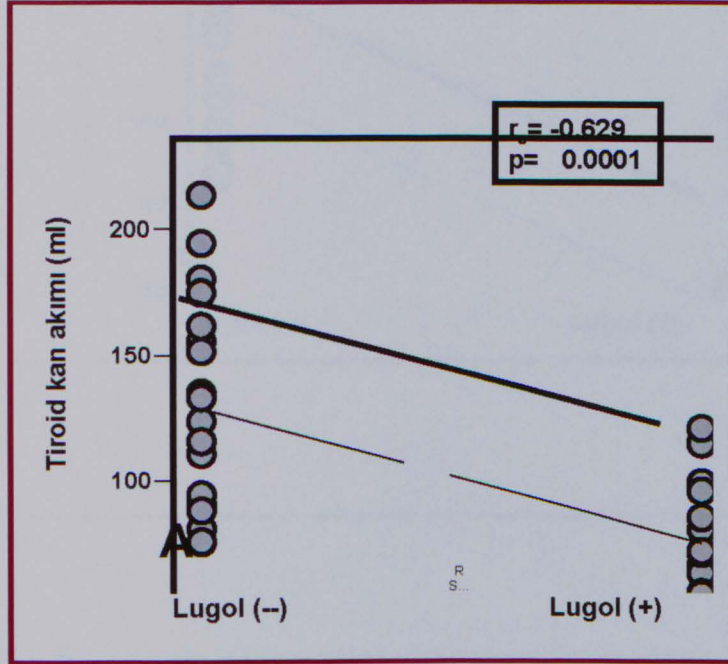
İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan ortalama MVD grup 1 hastalarda (56.80 ± 19 damar) grup 2 hastalara göre (122.25 ± 39 damar, $p=0.0001$) istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi (Şekil 18).

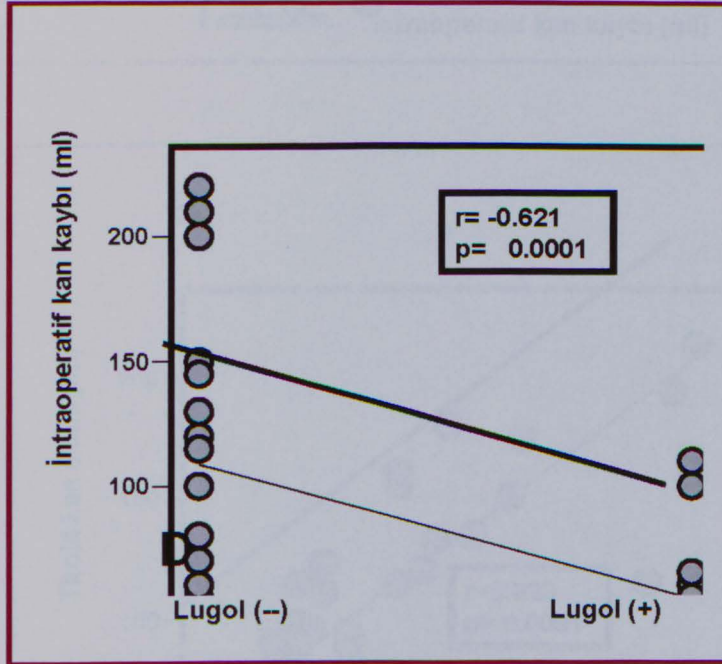
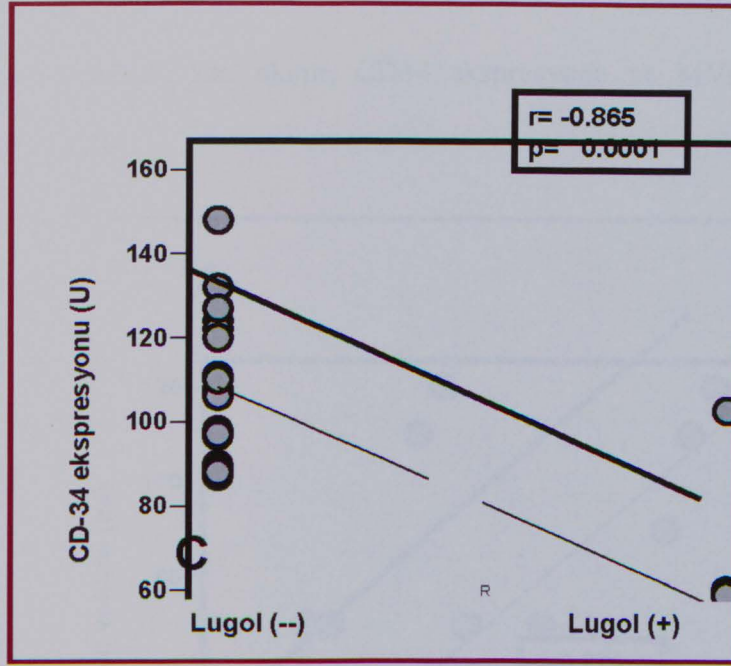


Şekil 18. İmmünohistokimya ile MVD. (A) Lugol tedavisi alan hastada azalan damarlanma, (B) Lugol tedavisi almayan hastada artmış damarlanma

□ KORELASYONLAR

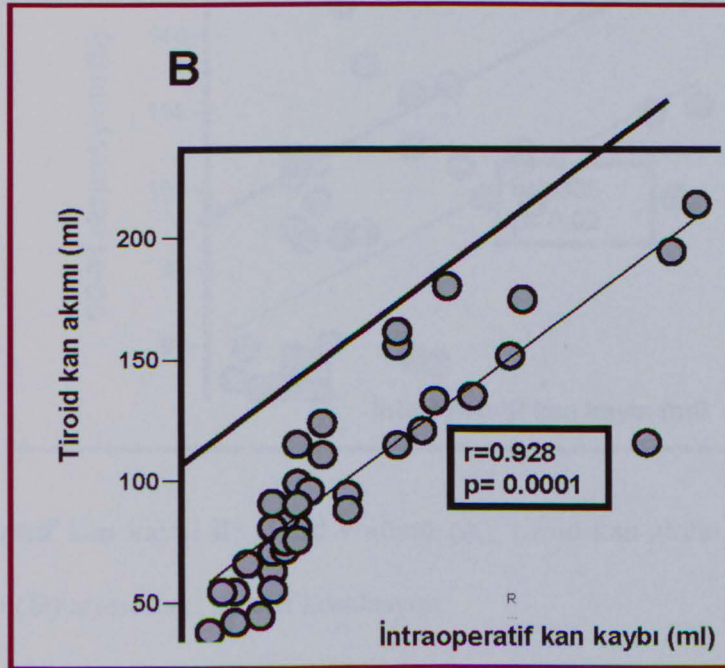
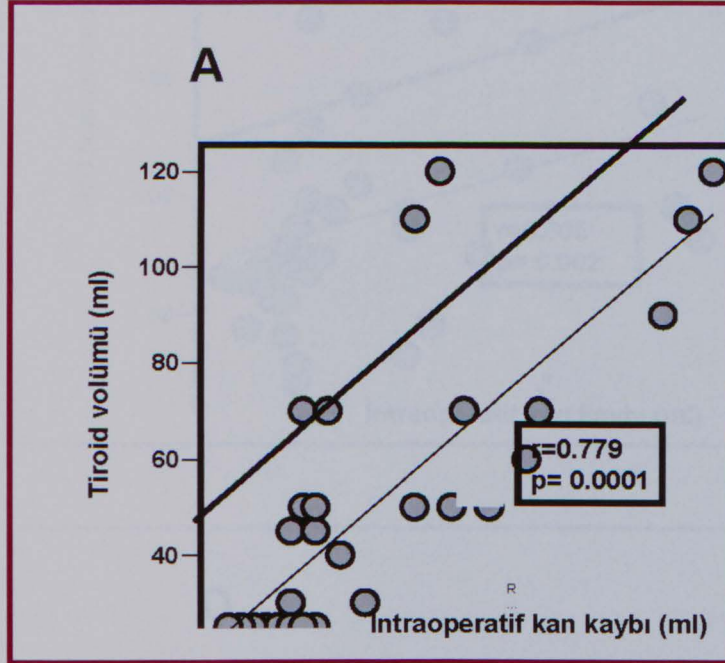
Lugol solüsyon tedavisi ile kan akımı ($r=-0.629$, $p=0.0001$), kan kaybı ($r=-0.621$, $p=0.0001$), MVD ($r=-0.865$, $p=0.0001$) ve CD34 ekspresyonu ($r=-0.865$, $p=0.0001$) arasında negatif korelasyon vardır (Şekil 19).

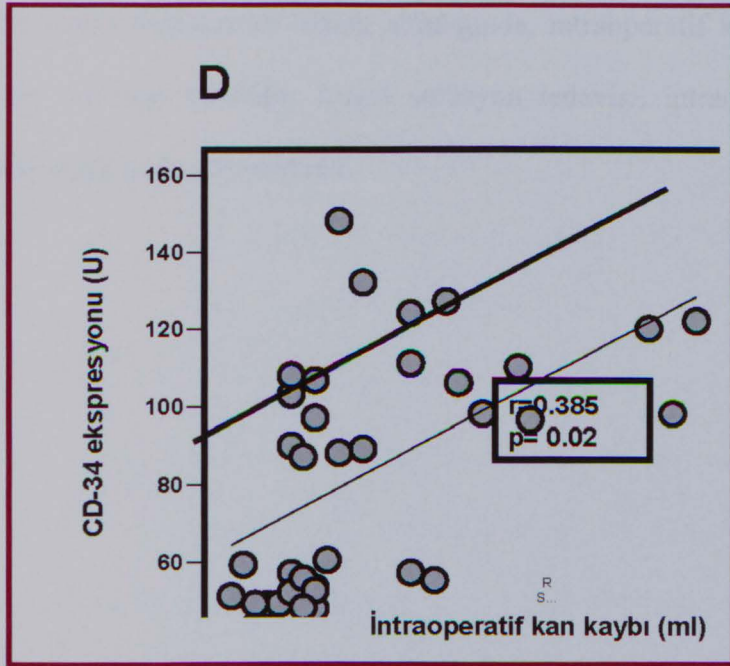
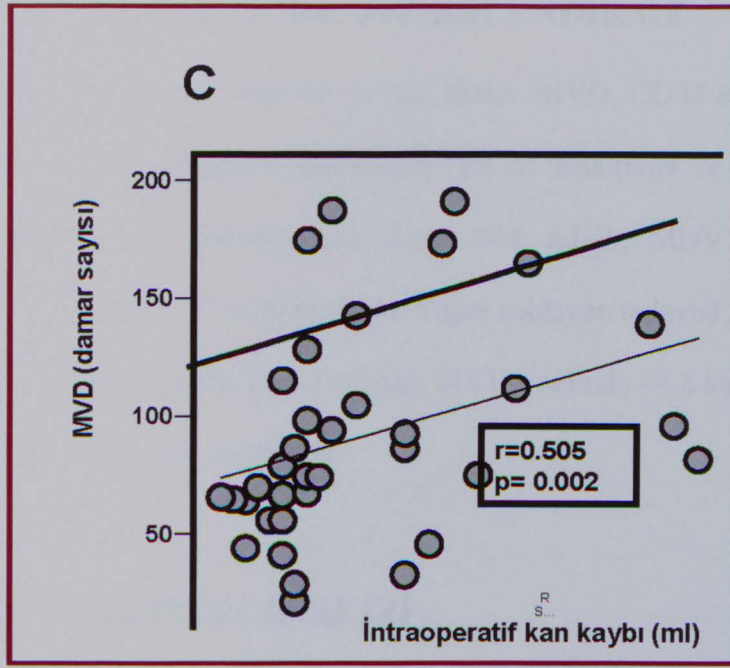




Şekil 19. Lugol solüsyon tedavisi ile kan akımı (A), MVD (B), CD34 ekspresyonu (C) ve kan kaybı (D) arasındaki negatif korelasyon.

Kan kaybı ile tiroid volümü, kan akımı, CD34 ekspresyonu ve MVD arasında pozitif korelasyon vardır (Şekil 20).





Şekil 20. İntraoperatif kan kaybı ile tiroid volümü (A), tiroid kan akımı (B), MVD (C) ve CD34 ekspresyonu (D) arasındaki pozitif korelasyon.

❑ CUT-OFF DEĞERLERE GÖRE DEĞERLENDİRME

ROC curve analizi, lugol solüsyon tedavisi ve kan akımı, MVD, CD34 ekspresyonu ve kan kaybı arasında belirgin ilişki olduğunu göstermiştir. En iyi sensitivite ve spesifite için ROC curve'den elde edilen cut-off değerler kan akımı 80.6 ml/dk, MDV 89 damar, CD34 ekspresyonu 93 U, ve kan kaybı 67.5 ml bulundu. Lugol solüsyon tedavisi kan akımı oranında 15.5 kat azalma, kan kaybı oranında 21 kat azalma, MVD oranında 44.8 kat azalma, ve CD34 ekspresyonunda 60 kat azalma ile sonuçlandı.

❑ STEPWISE REGRESYON ANALİZİ

Yaş, cinsiyet, tiroid hormonu, tiroid antikoru, kan akımı, MVD, CD34 ekspresyonu ve lugol solüsyon tedavisi bağımsız değişkenler olarak alındığında, intraoperatif kan kaybında lugol solüsyon tedavisi tek belirgin etkidir. Lugol solüsyon tedavisi, intraoperatif kan kaybı oranında 9.33 kat azalmaya neden olmaktadır.

■ T A R T I Ş M A

Çalışmamızda, ameliyat öncesi lugol solüsyon kullanımının Graves'li hastalarda tiroid vaskülaritesi üzerine etkisi araştırıldı. Ameliyat öncesi lugol tedavisi tiroid vaskülaritesi ile intraoperatif kan kaybı arasında ilişki saptandı. Lugol solüsyon tedavisi ile tiroid kan akımı, tiroid vaskülaritesi, intraoperatif kan kaybı arasında negatif korelasyon belirlendi. Lugol solüsyon tedavisi; kan akımını 15.5 kat, kan kaybını 21 kat, MVD'yi 44.8 kat, CD34 ekspresyonunu 15.5 60 kat azaltmaktadır. Lojistik regresyon analizine göre lugol solüsyon tedavisi, intraoperatif kan kaybının tek bağımsız değişkeni olarak belirlendi.

Graves hastalığı, hipertiroidizmin en sık nedenlerinden biridir. Hipertiroidi, tiroid hormonlarının direkt kardiyostimulatör etkileri nedeniyle oluşan yüksek kardiyak output, artmış kardiyak kontraktilite ve azalmış periferik direnç gibi hemodinamik değişikliklerle görülür. Bu bulgular, artmış periferik oksijen tüketimi ile birliktedir (1-4). 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. Graves hastalığında; toksik diffüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödemden oluşan klasik triad başlığı altındaki özelliklerin bir ya da daha fazlasının hastada bulunması söz konusudur. Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada Graves hastalığını ekarte ettirmez (27,28).

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, RAI tedavisini reddeden hastalarda, 25 yaşın altındaki gençlerde ve gebelerde seçilen ablatif tedavi yöntemidir. Hastalar, cerrahi tedaviden önce mutlaka antitiroid tedavi ile ötiroid duruma getirilmiş olmalıdır. Aksi durumda mortalitesi yüksek ağır bir klinik tablo olan tiroid krizi gelişme şansı yüksektir. İntraoperatif veya postoperatif dönemde tiroid krizini önlemek ve tiroid bezinin vaskülaritesini azaltmak için hastanın preoperatif hazırlanması çok önemlidir (1-4).

Tiroidektomi, tiroid bezinin selim ya da habis birçok hastalığı için tedavi seçeneğidir (3,4). Perioperatif kanama ciddi morbidite ve hatta mortaliteyle sonuçlanabilecek iken; cerrahinin tüm alanları gibi kesin hemostaz, tiroid cerrahisinde kritik öneme sahiptir (1-4,27,28). Küçük bir miktar kanama, istenmeyen ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Ameliyat sırasında gelişebilecek kanamalar, doku boyanmasından ötürü larengeal sinir ve paratiroid bezi hasarlanma riskini arttırabilir. Kalıcı sinir hasarı ve hipoparatiroidi riski, ötiroidik guatr ameliyatlarında %1'in altındayken, Graves hastalarında bu oranın daha yüksek olduğu bazı yayınlarda bildirilmektedir. Doku fragilitesi nedeniyle, ameliyat sırasında oluşabilecek kanamalar komplikasyon riskini arttırabilir. Ameliyat sırasında tiroid kanlanmasını azaltma amacıyla, uzun yıllardır inorganik iyot solüsyonları kullanılmaktadır. İyot solüsyonlarının tiroid bezindeki kanlanmayı azalttığını gösteren kanıt olmamakla birlikte klinik pratikte kullanılmaktadır.

İnorganik iyot (lugol solüsyonu), kısa dönemde tiroid hormonu sentezi ve salınımını azaltır. Graves hastalarını tiroid krizinden korumak ve tiroidektomi öncesi vaskülariteyi azaltmak için kullanılır (3,4). İyot aynı zamanda tiroid dokusunun vaskülaritesini azaltır, bu nedenle hastaların tiroidektomi öncesi hazırlanmasında kullanılır (5-7). Tiroid hormon sentezi, iyot

solüsyonları kullanımı ile birkaç gün veya haftada azalır. İyot solüsyonları kullanımının tiroid bezinde kanlanmayı azaltması, ameliyat sırasında daha az miktarda kanamaya neden olması ve tiroid dokusunda fragilitiyi azaltması hakkında fikir birliği bulunmamaktadır (6-8). Lugol solüsyonunun etkinliği üzerine yapılan birçok çalışma, cerrahın gözlemi gibi indirekt değerlendirmeye dayanır (5-9).

Doppler tekniği, tiroid bezi içindeki kan akımını değerlendirmek için en iyi yöntem olarak kullanılmaktadır. Doppler ultrasonografi ile tiroid bezindeki vaskülarite bir cm²'lik alanda damar sayısının kantitatif olarak belirlenmesi ve tiroid arterindeki kan akım hacminin ölçülmesiyle değerlendirilir (10-12). Graves hastalığında tiroid bezinde, yüksek tiroid içi kan akımı ve artmış pik sistolik basınç gösterilmiştir (11,12). Çalışmamızda tiroid arterlerindeki kan akımı, kontrol gruplarındaki değerlerden yüksek olarak saptandı. Yapılan araştırmalarda bir grup, Graves hastasında tiroid arterlerinin RI analizi ile lugol tedavisinin etkinliğini araştırmıştır (11,12,37). Lugol solüsyon tedavisi sonrasında RI değeri, normal hastaların ortalama değerine yaklaşmıştır. Benzer şekilde çalışmamızda da lugol tedavisi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, ortalama bazal kan akımında belirgin azalma bulundu.

Graves hastalarında vaskülarite, immünohistokimyasal ve Western blot analizi kullanarak CD34 ekspresyonu ile hesaplanır (15,16). Farklı dokuların vasküler dansitesi, immünohistokimyasal yöntemle işaretlenmiş (hem frozen hem parafin kesitlerde değişik endotelial markerlara karşı oluşmuş antikorlar) damarların sayılması ile değerlendirilir. CD34, anjiogenezin saptanması için en sensitif ve spesifik belirteçdir. Bu belirteçler total vasküler dansiteyi yansıtır (15,16).

Pratikte CD34'ün değerlendirilmesi için en sık kullanılan yöntem immünohistokimyasal yöntemdir. Buna karşın sonuçlar birçok değişkenden etkilenir ki bunlar kullanılan antikor, kullanılan yöntem, frozen veya parafin dokuların kullanımıdır. Western blot tekniğiyle taze dokunun kullanımı diğer metotlarla karşılaştırıldığında yüksek güvenilirlikle sonuçlanır.

Yamada ve ark (38) iyotun, insan tiroid folikül hücrelerinde vasküler endotelial growth faktör A ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. MVD ve Western blot analizi kullanılarak Graves hastalığında lugol solüsyonunun etkileri henüz yayınlanmamıştır. Bizim çalışmamızda lugol solüsyon tedavisi ve kan akımı, kan kaybı, MVD ve CD34 ekspresyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

■ SONUÇ

Çalışmamızda amaç, Graves hastalığında lugol solüsyonunun vasküler dansite üzerine etkisini araştırmaktır. Lugol solüsyonun iki şekilde etki ettiğini saptadık. Büyük olasılıkla, hem anjiogenik stimülasyonu hem de kan akımını azaltarak etki ettiğini saptadık. Lugol solüsyonunun kullanımı, azalmış anjiogenez ve kan akımı ayrıca damar sayısında belirgin azalma ile sonuçlandı. Bu sonuçlar yorumlandığında; vasküler dansitenin artması, anjiogenik stimülasyonun arttığını göstermektedir.

Sonuç olarak preoperatif lugol solüsyon tedavisi, kan akımı, mikrodamar dansitesi ve CD34 ekspresyonu intraoperatif kan kaybının belirgin bağımsız değişkeni olarak tespit edildi. Preoperatif lugol solüsyon tedavisinin; kan akımını, tiroid vaskülaritesini ve tiroidektomi boyunca intraoperatif kan kaybını azalttığı izlendi. İntraoperatif kanamanın azalması daha iyi görüş alanı ve bunun sonucunda da larengeal sinir ve paratiroid bezlerin korunmasını sağlar.

■ K A Y N A K L A R

1. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med. 1995; 343:1236-48.
2. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet. 2003; 362:459-68.
3. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2005; 153:489-98.
4. Pearce EN. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. BMJ. 2006; 332:1369-73.
5. Marigold JH, Morgan AK, Earle DJ, Young AE, Croft DN. Lugol iodine: its effect on thyroid blood flow in patients with thyrotoxicosis. Br J Surg. 1985; 72:45-47.
6. Rodier JF, Janser JC, Petit H, Schneegans O, Ott G, Kaissling A, Grob JC, Velten M. Effect of preoperative administration of Lugol solution on thyroid blood flow in hyperthyroidism. Ann Chir. 1998; 52:229-33.
7. Chang DC, Wheeler MH, Woodcock JP, Curley I, Lazarus JR, Fung H, John R, Hall R, McGregor AM. The effect of preoperative Lugol iodine on thyroid blood flow in patients with Graves' hyperthyroidism. Surgery. 1987;102:1055-61.
8. Kaur S, Parr JH, Ramsay ID, Hennebry TM, Jarvis KJ, Lester E. Effect of preoperative iodine in patients with Graves' disease controlled with antithyroid drugs and thyroxine. Ann R Coll Surg Engl. 1988 ;70:123-7.
9. Ansaldo GL, Pretolesi F, Varaldo E, Meola C, Minuto M, Borgonovo G, Derchi LE, Torre GC. Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol iodide solution in patients with diffuse toxic goiter. J Am Coll Surg. 2000;191:607-12.
10. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. Eur J Radiol. 2000;36:5-10.

11. Fobbe F, Finche R, Reichenstein E, Schleusener H, Wolf KJ. Appearance of thyroid disease using colour coded duplex sonography. *Eur J Radiol* 1989;9:29–31.
12. Ueda M, Inaba M, Kumeda Y, Nagasaki T, Hiura Y, Tahara H, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y. The significance of thyroid blood flow at the inferior thyroid artery as a predictor for early Graves' disease relapse. *Clin Endocrinol*. 2005;63:657-62.
13. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Manetti L, Tanda ML, Gasperi M, Martino E. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow doppler sonography. *Eur J Endocrinol*. 1999; 140:452-6.
14. Summaria V, Salvatori M, Rufini V, Mirk P, Garganese MC, Romani M. Diagnostic imaging in thyrotoxicosis. *Rays*. 1999;24:273-300
15. Ramsden JD. Angiogenesis in the thyroid gland. *J Endocrinol*. 2000;166:475-80.
16. Turner HE, Harris AL, Melmed S, Wass JA. Angiogenesis in endocrine tumors. *Endocr Rev*. 2003;24:600-32.
17. Cope O. The story of hyperthyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1996; 274:1174–1182
18. Mayo CH. Surgery of the thyroid. Observations on 5,000 operations. *JAMA* 1913; 61:10
Hartley F (1905) Thyroidectomy for exophthalmic goiter. *Ann Surg* 1905; 42:33
19. Giddings AE. The history of thyroidectomy. *J R Soc Med*. 1998; 91(Suppl 33): 3-6.
20. Chigot JP. Theodor Emil Kocher, modern surgery pioneer *Ann Chir*. 2000;125:884-92.
21. Miller FR. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am*, 2003;36:1-7.
22. Kaplan EL. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, eds. *Principles of Surgery*. New York: McGraw-Hill, 1994. Offers a Basic Review of Thyroid Anatomy.

23. Lysterly HK. The Thyroid Gland: Physiology. In: Sabiston DC Jr, Lysterly HK, eds. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Philadelphia: Saunders, 1997.
24. Larsen PR, Ingbar SH. The Thyroid Gland. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 1992.
25. Dyson MD. Endocrine System. In: Williams PL (ed) Gray's anatomy. Churchill Livingstone, New York, 1995.
26. Skandalakis JE, Carlson GW. Neck. In: Skandalakis JE (ed) Surgical Anatomy, vol 1. Paschalidis Medical, Athens, 2004.
27. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med 2000;343:1236–1248.
28. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. N Engl J Med 1994;330:1731–1738.
29. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's Approach to the Thyroid Gland: Surgical Anatomy and the Importance of Technique. World J Surg, 2000;34:891-7.
30. Gauger PG, Delbridge LW, Miller FR. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. Am J Surg;24:148-55
31. Kahky MP. Complications of Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Surg Clin North Am, 1993;23:12-8.
32. Shindo ML. Considerations in Surgery of the Thyroid Gland. Otolaryngol Clin North Am, 1996;38:12-20.
33. Harness JK. Total Thyroidectomy: Complications and Technique. World J Surg, 1986;11:29-33
34. Studley J. Surgical Anatomy of the Thyroid Gland and the Technique of Thyroidectomy. In: Surgical Endocrinology, 1st edition (eds J Lynn and SR Bloom) Oxford: Butterworth-Heinemann, Ltd, 1993.

35. Thompson NW. The Continuing Development of the Technique of Thyroidectomy. Surgery, 1973;42:67-72.
36. Delbridge L. Total Thyroidectomy: The Technique of Capsular Dissection. N Z J Surg, 1992;11:22-30.
37. Iitaka M, Miura S, Yamanaka K, Kawasaki S, Kitahama S, Kawakami Y, Kakinuma S, Oosuga I, Wada S, Katayama S. Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3908-12.
38. Yamada E, Yamazaki K, Takano K, Obara T, Sato K. Iodide inhibits vascular endothelial growth factor-A expression in cultured human thyroid follicles: a microarray search for effects of thyrotropin and iodide on angiogenesis factors. Thyroid 2006 ;16:545-54.

■ Ö Z G E Ç M İ Ş

- 26.03.1976 tarihinde İstanbul'da doğdu.
- 1994 yılında İzmir Özel Türk Fen Lisesi'nden mezun oldu.
- 1994 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp eğitimine başladı,
- 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu,
- 2003 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı,
- Halen İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda asistan olarak görevini sürdürmektedir.