

# Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi

**Editör**

**Prof. Dr. Murat Toprak**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
KBB Anabilim Dalı  
İstanbul



Türk Kulak Burun Boğaz ve  
Baş Boyun Cerrahisi Vakfı

**T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi: 7**

## **Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi**

**Editör** / Prof. Dr. Murat Toprak

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

Yayın hakları Deomed Reklam ve Yayıncılık Ltd. Şti'ye aittir. 5846 Sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası uyarınca kitabın tamamı ya da bir bölümü, resim, tablo, şekil ve grafikler yazılı izin alınmaksızın elektronik ya da mekanik yöntemlerle kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayınlanamaz. Kaynak olarak gösterilmek koşuluyla alıntı yapılabilir.

© Deomed, 2011.

Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi

Editör / Prof. Dr. Murat Toprak

37 Yazar katılımıyla

16.5 x 23.5 cm, XII+240 Sayfa

44 Resim, 29 Şekil, 30 Tablo

ISBN 978-975-8882-37-3

Kapak görseli: Dr. Levent Efe, CMI

Bu kitabın içeriği, bölümlerini hazırlayan yazarların kendi deneyimlerini de katarak, temel ve klinik araştırmalarla sürekli gelişmekte olan tıp biliminin güncel bilgi düzeyi çerçevesinde oluşturulmuştur. Bölümlerin bilimsel içeriği ve kullanılan görsel materyal herhangi bir hakem kurulu tarafından değerlendirilmemiş olup yazarların kendi sorumluluğundadır. Editör ve yazarlar, kitabın hazırlandığı zaman diliminde, özellikle tanı ve tedavi uygulamaları ile ilgili olanlar başta olmak üzere tüm verilerin güncel olması ve hatasız basılması için özen göstermişlerdir. Bununla birlikte tanı ve tedavi uygulamaları konusundaki sorumluluk kullanıcıların kendilerine aittir; editör, yazarlar, telif hakkı sahibi ve yayınevi için bağlayıcı değildir. Kitapta adı geçen ticari markalar, özellikle ilaç adları bilgilendirme dışında bir amaçla sunulmamaktadır. Kullanıcıların ilgili üreticilerin ürün bilgi kılavuzları ya da prospektüs bilgilerine bakmaları önerilir.

**deomed®**

Deomed Yayıncılık

Acıbadem Cad. İsmail Hakkı Bey Sok. Pehlivan İş Merkezi

No: 7 Kat: 1 34718 Kadıköy / İstanbul

Tel: (0216) 414 83 43 Pbx Faks: (0216) 414 83 42

www.deomed.com / e-posta: medya@deomed.com

Yayıncı sertifika no: 17821

Baskı / Birmat Matbaacılık (0212) 629 05 59

Cilt / Güven Mücellit (0212) 518 10 64

# Yazarlar

**Doç. Dr. Gül Özbilen Acar**

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, İstanbul

**Prof. Dr. Mehmet Ada**

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Salih Murat Akkın**

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul

**Op. Dr. Bora Başaran**

I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

**Op. Dr. Çağlar Çallı**

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. KBB Kliniği, İzmir

**Dr. Osman Halit Çam**

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, İstanbul

**Dr. Özlem Çelik**

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet Bilim Dalı, İstanbul

**Op. Dr. Tuna Edizer**

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği

**Prof. Dr. Günter Hafız**

I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

**Uz. Dr. Esra Hatipoğlu**

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet Bilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Şefik Hoşal**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Mustafa Gerek**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi KBB Anabilim Dalı, Ankara

**Doç. Dr. M. Kürşat Gökcan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Ahmet Ömer İkiz**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İzmir

**Prof. Dr. Pınar Kadioğlu**

I.. Cerrahpaşaa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet Bilim Dalı, İstanbul

**Dr. Yeliz Kantürk**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

**Doç. Dr. Serdar Karahatay**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi KBB Anabilim Dalı, Ankara

**Doç. Dr. Senem Çengel Kurnaz**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Samsun

**Prof. Dr. Babür Küçük**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Ankara

**Dr. Emre Ocak**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Ankara

**Op. Dr. Serkan Orhan**

I.. İstanbul Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Semih Öncel**

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. KBB Kliniği, İzmir

**Prof. Dr. Ferhan Öz**

I.. Cerrahpaşaa Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

**Op. Dr. Süleyman Özdemir**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Adana

**Dr. Gediz Murat Serin**

Acıbadem Bakırköy Hastanesi, İstanbul

**Prof. Dr. Levent Soylu**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Adana

**Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu**

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

**Dr. Nilda Süslü**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Ankara

**Op. Dr. Murat Uluşan**

I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Ömer Uzel**

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Ö. Faruk Ünal**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

**Op. Dr. Özgür Tarkan**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Adana

**Prof. Dr. Ertuğrul Taşan**

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet Bilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Atilla Tekat**

Efes KBB Merkezi, İzmir

**Prof. Dr. Murat Toprak**

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Alper Tutkun**

Academic Hospital KBB Kliniği, İstanbul

**Op. Dr. Murat Yener**

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

# Operasyon Videoları



## **Cerrahi Anatomi - Taze Kadavra Uygulaması**

Günter Hafız, Murat Toprak, Salih Murat Akkın,  
Fatih Öktem, M. Selman Demirci



## **Tiroid Cerrahisinde Preoperatif Hazırlık**

Mustafa Gerek, Serdar Karahatay



## **Peroperatif Sinir Monitörizasyonu**

Mustafa Gerek, Serdar Karahatay



## **Sağ Tiroid Lobektomi**

Levent Soylu



## **Total Tiroidektomi**

Levent Soylu



## **Endoskopik Paratiroid Eksizyonu**

Günter Hafız



## **Posterior Transvers Lazer Kordotomi**

Gürsel Dursun, M. Kürşat Gökcan



## **Tip 1 Tiroplasti**

Gürsel Dursun, Ozan Özgürsoy, Engin Muz

# İçindekiler

<b>Sunuş</b> .....	<b>IX</b>
Irfan Devranoğlu	
<b>Önsöz</b> .....	<b>XI</b>
Murat Toprak	
<b>1. Tiroid ve Paratiroid Embriyolojisi</b> .....	<b>1</b>
Murat Toprak, Salih Murat Akkın, Murat Yener, Tuna Edizer	
<b>2. Tiroid ve Paratiroid Cerrahi Anatomisi</b> .....	<b>13</b>
Ahmet Ömer İkiz	
<b>3. Tiroid Fizyolojisi ve Tiroid Fonksiyon Testleri</b> .....	<b>25</b>
Özlem Çelik, Pınar Kadioğlu	
<b>4. Pediatrik Tiroid Hastalıkları</b> .....	<b>39</b>
Ö. Faruk Ünal, Mehmet Ada	
<b>5. Benign Tiroid Hastalıkları</b> .....	<b>45</b>
Gül Özbilen Acar, Osman Halit Çam	
<b>6. Malign Tiroid Neoplazmları</b> .....	<b>75</b>
Senem Çengel Kurnaz, Atilla Tekat	
<b>7. Paratiroid Hastalıkları</b> .....	<b>93</b>
Çağlar Çallı, Semih Öncel	
<b>8. Tiroid ve Paratiroid Hastalıklarında Görüntüleme</b> .....	<b>121</b>
Kerim Sönmezoğlu	
<b>9. Tiroid Cerrahisinde Hazırlık</b> .....	<b>155</b>
Serdar Karahatay, Mustafa Gerek	

<b>10. Tiroid Cerrahisi .....</b>	<b>161</b>
Süleyman Özdemir, Özgür Tarkan, Levent Soylu	
<b>11. Paratiroid Hastalıklarının Cerrahi Tedavisi .....</b>	<b>171</b>
Murat Ulusan, Bora Başaran, Serkan Orhan, Günter Hafız	
<b>12. Radyoaktif İyot Tedavisi .....</b>	<b>185</b>
Ertuğrul Taşan, Esra Hatipoğlu	
<b>13. Tiroid Kanseri Radyoterapi .....</b>	<b>191</b>
Ömer Uzel	
<b>14. Tiroid Kanserlerinde Boyuna Yaklaşım .....</b>	<b>199</b>
Alper Tutkun, Yeliz Kantürk	
<b>15. Tiroid Cerrahisinde Tartışmalı Konular .....</b>	<b>205</b>
Nilda Süslü, Şefik Hoşal	
<b>16. Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları .....</b>	<b>217</b>
M. Kürşat Gökcan, Emre Ocak, Babür Küçük	
<b>17. Tiroidektomi Sonrası Laringeal Sinir Hasarı ve Tedavisi .....</b>	<b>235</b>
Ferhan Öz, Gediz Murat Serin	



# Sunuş

Türk Kulak Burun Bogaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfının (TKBBV) gelenekselleşen Akademi Toplantıları sonrası çıkarmaya başladığı ve yedincisinin yayınlandığını gormekten büyük mutluluk duyduğum “Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi” kitabının, başta editör ve TKBBV Başkan Yardımcısı Prof. Dr. Murat Toprak olmak üzere tüm yazarlarına teşekkür ediyorum.

Tiroid ve paratiroid hastalıklarının, branşımızın tartışmalı konularından biri olması nedeniyle bu kitap ayrı bir önem taşımaktadır. Branşımızdaki tartışmalı konulara eğilerek ve eğitim programlarımızda yer vererek sahiplenmek bizi daima güçlü kılacaktır.

Tüm KBB ailesine saygılarımı sunuyorum.

Prof. Dr. İrfan Devranoglu  
TKBBV Başkanı



# Önsöz

Son yıllarda gerçek yerini bulmaya başlayan tiroid cerrahisi ile ilgili bu kitabı hazırlamanın gururunu yaşıyorum. Dünyanın birçok ülkesinde Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi olarak tanımlanan branşımızın kapsamı oldukça geniştir. Larenks cerrahisi, tükürük bezi cerrahisi, kafa tabanı cerrahisi, farenks, servikal özefagus, orofarenks, hipofarenks ve boyun cerrahilerini yaparken bu bölgenin tam ortasında yer alan tiroid ve paratiroid bezini alanımızın dışına taşıma girişimleri geçen yıllar içinde oldukça zayıflamıştır. Biz kendi sahamıza sahip çıktığımız sürece bu sorunu yaşamayacağımıza inanıyorum. En önemli kriter eğitim olmalıdır ki, biz TKBBV olarak yaklaşık 10 yıldır her yıl uzman arkadaşlarımızı yurt dışındaki tiroid cerrahisiyle uğraşan KBB merkezlerine göndererek onların bu cerrahiyle ilgili eğitimlerine katkıda bulduk. Tiroid cerrahisine yeni başlayan uzman arkadaşlarımıza yardımcı olmayı hedefleyen bu kitapta, bu eğitimi alan 4 arkadaşımızı da bölüm yazarı olarak görmek çok keyif verdi.

37 öğretim üyesi ve yardımcısının katkılarıyla hazırlanan bu eserde en önemli yeniliklerinden biri de değerli yazarlarımızın operasyon videolarının bulunduğu CD olacaktır. Tiroid cerrahisinin temelinde multidisipliner yaklaşım vardır. Biz de yazar profilinde KBB ve Baş Boyun Cerrahisi dışında Anatomi, Endokrinoloji, Nükleer Tıp, Radyoterapi gibi diğer bilim dallarından yardım aldık. Önümüzdeki yıllarda tiroid ve paratiroid cerrahisiyle ilgili birçok kitap yazılacağına inanıyorum. Özellikle genç uzmanlarımızdan beklentim yurtiçi ve yurtdışı yayınlarında bu başlığı da unutmamaları olacaktır.

Bu eserin yayınlamasında emeği geçen değerli yazar arkadaşlarıma, TKBBV'ye, özgün çizimleriyle katkıda bulunan Dr. Levent Efe'ye, kitabı hızlı süreçte olabildiğince eksiksiz yayına hazırlayan Deomed Yayıncılık ekibine, vakitlerinden çaldığım eşim ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Sevgilerimle  
Prof. Dr. Murat Toprak  
Editör



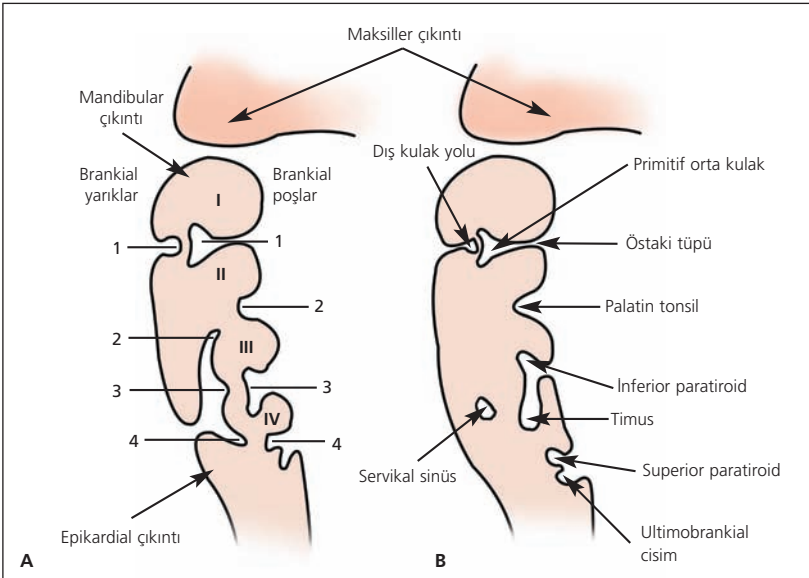
# Tiroid ve Paratiroid Embriyolojisi

Murat Toprak, Salih Murat Akın, Murat Yener, Tuna Edizer

Gestasyonun 2.-7. haftalarında, ileride boyun ve yüzü oluşturmak üzere embriyonun boyun bölgesinde brankial (ya da farengeal) ark adı verilen 5 veya 6 adet parmak benzeri, geçici doku uzantısı bulunur. Lateral bakışta bu oluşumlar boyun bölgesinde, her biri horizontal yerleşimli olarak bulunurlar ve iç tarafta endoderm ile örtülü brankial poş (kese) ve dış tarafta ektoderm ile örtülü brankial yarıklar adı verilen boşluklarla birbirinden ayrılırlar.<sup>1,5</sup> Mezodermden oluşan bu arkların her birinin bir adet kırıkdağı, siniri ve beslenmesini sağlayan arteri vardır.

## Brankial Sistem

Brankial sistem yukarıda tanımlanan brankial ark, poş ve yarıklardan oluşur. 4 haftalık embriyoda 4 ark, 4 yarık ve 5 poş bulunur (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Brankial yarık ve poşların gelişimi. 4 haftalık (A) ve 6 haftalık (B) embriyo.

İnsanda V. ve VI. arklar ilgili aortik arklardan gelişir. Bunlardan V. ark bir süre sonra kaybolarak VI. ark ile birleşir.

5 adet brankial poştan ilk dördü iyi gelişirken V. poş rudimenter kalır ve IV. poşla birleşir.

Brankial yarıkların sayısı 5. haftadan sonra değişir. II-IV. brankial yarıklar birleşerek servikal sinüsü oluştururlar (Şekil 1.1).

Brankial sistemden gelişen anatomik yapılar aşağıda sınıflanmıştır.

#### **I. Brankial Ark (Mandibular Ark):**

- **Meckel kıkırdağı:** Malleus başı ve boynu, inkus gövdesi ve kısa kolu, anterior malleolar ligaman ve mandibula
- **Siniri:** Trigeminal sinir (V3); çiğneme kasları, tensor timpani, tensor veli palatini, mylohyoid ve ön diğastrik kas
- **Arteri:** Maksiller arter

#### **II. Brankial Ark (Hyoid Ark):**

- **Reichert kıkırdağı:** Manubrium mallei, inkus uzun kolu ve lentiküler prosesi, stapes (tabanın vestibüler kısmı hariç), stiloid çıkıntı, stilohyoid ligaman, hyoid küçük boynuz ve cisimin üst kısmı,
- **Siniri:** Fasiyal sinir; yüz kasları, stapedius, stilohyoid ve posterior diğastrik kas
- **Arteri:** Stapedial arter

#### **III. Brankial Ark (Tirohyoid Ark):**

- **Kıkırdak:** Hyoid büyük boynuz ve cisminin alt kısmı
- **Siniri:** Glossofaringeal sinir; stylofaregeus kas, superior ve orta farengeal konstriktörler
- **Arteri:** Karotis kommunis ve internal karotid arterler

#### **IV. Brankial Ark:**

- **Kıkırdak:** Tiroid (V. arktan da köken alır) ve kuneiform kıkırdaklar
- **Siniri:** Superior larengal sinir; krikotiroid kas ve inferior farengeal konstriktör
- **Arteri:** Aorta (sol); subklavian arter (sağ)

#### **V/VI. Brankial Arklar:**

- **Kıkırdak:** Krikoid, aritenoid ve kornikulat kıkırdak
- **Siniri:** Rekürren larengal sinir; intrinsik larengal kaslar (krikotiroid kas hariç)
- **Arteri:** Duktus arteriosus ve pulmoner arter (sol); pulmoner arter (sağ)

### Brankial Yarıklar:

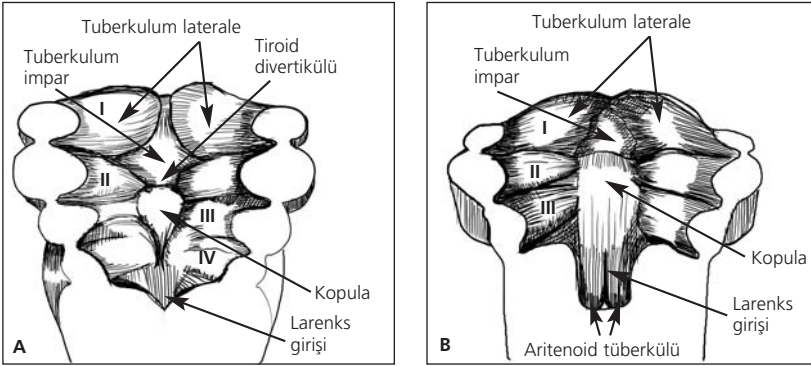
- I: Dış kulak yolu, kulak zarı dış kısmı
- II-IV: Kapanır

### Brankial Poşlar:

- I: Östaki tüpü, orta kulak, mastoid antrum, kulak zarı iç kısmı
- II: Supratonsillar fossa, palatin tonsili çevreleyen mezenkim
- III: Timus ve inferior paratiroidler
- IV: Superior paratiroidler
- V: Ultimobrankial cisim (parafoliküler hücreler - C hücreleri)

### Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi endokrin bezler içinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar. Bez, gelişen farenks tabanının median yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar. Bu ilk gelişim bölgesi tuberkulum impar ve kopula isimli iki adet önemli yapının arasındadır ve foramen çekum olarak adlandırılır<sup>3-6</sup> (Şekil 1.2).

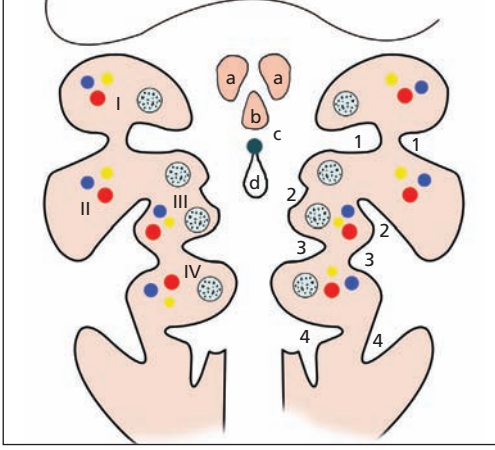


Şekil 1.2. (A) 28 günlük embriyonun ve (B) 6. hafta sonundaki embriyonun farenks tabanı.

Birinci ve ikinci brankial arklardan oluşan tuberkulum impar (median dil tomurcuğu) ve bunun lateralindeki iki adet lateral dil tomurcuğu (tuberkulum laterale) dilin ön 2/3'ünü oluşturur. Kopula ise (hibobrankial çıkıntı) 3 ve 4. arklardan gelişerek dilin posterior 1/3'ünü oluşturur. Tiroid bezinin ilk yapısı orta hatta basit bir epitel kalınlaşması olarak görülmeye başlar ve gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Bu divertikül başlangıçta gelişmekte olan miyokardial hücrelere bitişiktir. Gelişim süresince bu median divertikül miyokard hücrelerini takip ederek kaudal olarak yer değiştirmeye başlar.<sup>4-6</sup>

Bu primordial hücreleri dil kökü-farengeal tabandaki orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur (Şekil 1.3).





**Şekil 1.3.** Brankial sistem.  
I-IV: Brankial arklar, 1-4: Brankial poşlar (iç) ve brankial yarıklar (dış), a: Tuberkulum laterale, b: Tuberkulum impar, c: Foramen çekum; d: Tiroglossal duktus, e: Servikal sinüs.

Kaudal yer değiştirme sırasında bu primordial yapı önce içi boş bir yapı iken daha sonra içi dolar; iki loblu bir şekil alır ve 50. gün civarında boyundaki son pozisyonuna ulaşır. Boyunda iniş sırasında bez hyoid kemigin ve daha sonra da larengeal kıkırdakların önünden geçer. Tiroid bezi aşağıya doğru inerken median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki matür formunu alır. Tiroid yedinci gestasyonel haftada inişini tamamlamış ve trakeanın önündeki son yerine ulaşmış olur.<sup>4,6</sup>

Normalde tiroglossal duktus konsepsiyonun ikinci ayı civarında fragmante olarak ortadan kaybolur ve sadece dilin posterior 1/3 ile anterior 2/3'ü arasında, orta hatta ufak bir girinti şeklinde (foramen çekum) kalır. Duktusun distal ucundaki hücreler tiroid dokusuna diferansiye olarak bezin piramidal lobunu oluşturur. Bu sırada loblar ultimobrankial yapı ile temas eder ve tiroid bezinin içinde C hücrelerini geliştirir.<sup>7</sup> Daha sonra (fetal yaşamın 3. ayı civarında) bez içindeki hücreler solid ve kompakt bir yapıdan tübüler bir yapıya dönüşerek organize olur. Bundan kısa bir süre sonra kolloidsiz folliküler yapılar görülmeye ve 12-13. haftalarda foliküller içinde koloid birikmeye başlar.<sup>7</sup>

Foliküler hücreler gestasyonun 29. gününden itibaren tiroglobulin oluşturma kapasitesine erişirler ancak iyodid konsantrasyonlarının ve tiroksin sentezlemeye başlamaları 11. haftayı bulur.<sup>7</sup>

### Parafoliküler Hücreler - C Hücreleri

Bu hücreler tiroid bezi içinde yer alan ve kalsitonin sekresyonu yapan hücrelerdir. Parafoliküler hücreler ultimobrankial cisim adı verilen yapıdan oluşur. Bu cisim farengeal poşlardan gelişen son yapıdır. Ultimobrankial cisim dördüncü ve beşinci brankial poşların füzyonu sonrasında ortaya çıkmış olan bilateral olarak bulunan bir yapıdır. Nöral krest bölgesinden göçen hücreler ultimobrankial cismi infiltre eder; yani C hücreler nö-



ral krest kaynaklıdır.<sup>4,6</sup> Parafoliküler hücreler tiroid dokusunun lateral loblarının orta ve üst 1/3'lük kısımlarında daha çok dağılım göstermektedir. Bu bilgi medüller tiroid karsinomunun, tipik olarak lateral lobların üst ve orta 1/3'ünden orijin alması ile de uyumludur.

### **Inferior Paratiroid Embriyolojisi**

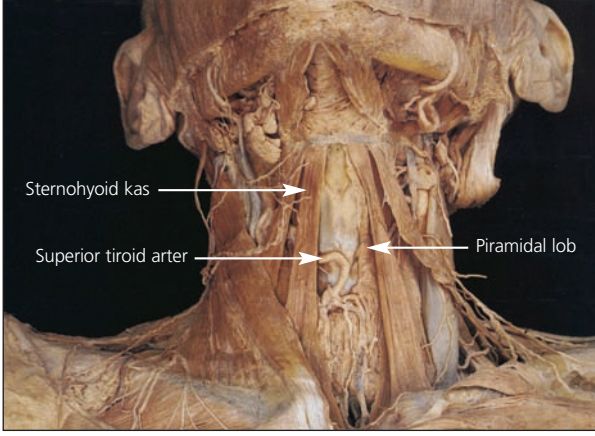
Inferior paratiroid bezler üçüncü farengeal poşun dorsal kısmından köken alır. Üçüncü brankial poş gestasyonun 5-6. haftalarında farklılaşmaya başlar ve ventral kısmı timusa dönüşür (Şekil 1.1). Timus ve inferior paratiroidler farenksten gestasyonun 7. haftasında ayrılır. Timus daha sonra medial ve kaudal olarak ilerlerken paratiroid bezleri de beraberinde çeker; böylece inferior paratiroidler, superior paratiroidlerden daha yukarıda oluşmuş olmasına rağmen superior paratiroidlerden daha alt seviyeye ulaşır. Daha sonra inferior paratiroid bezler timusla bağlantısını kaybeder ve tiroid bezinin dorsal yüzünde, bezin fibröz kapsülünün dışında yerleşir.<sup>4,6</sup>

### **Superior Paratiroid Embriyolojisi**

Superior paratiroid bezler dördüncü farengeal poşun dorsal kısmından köken alır. Gestasyonun 5-6. haftalarında dördüncü poş farklılaşarak superior paratiroidleri oluşturmaya başlar. Yedinci gestasyon haftasında bezler farenks ile bağlarından ayrılır ve kendisi de inferiora doğru yer değiştiren tiroid bezine yapışır. Migrasyonun daha az olması sebebiyle superior paratiroid bezler tiroid bezi arkasında daha yüksekte ve inferior paratiroid bezlere göre daha sabit bir bölgede yer alır. Superior paratiroidler inferior paratiroidlere göre daha posterior ve medialdedir ve genellikle tiroid bezinin dorsal yüzünde fibröz kapsülün dışında bulunur.<sup>4,6</sup>

### **Tiroid Bezinin Anatomisi**

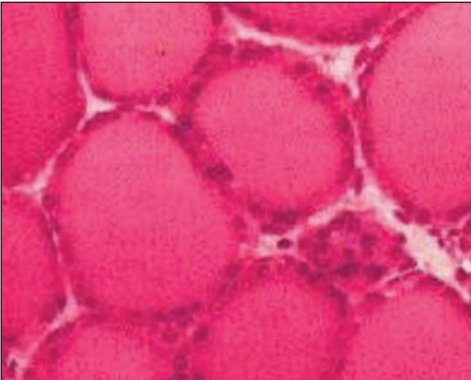
Kahverengi-kırmızı renkte ve oldukça vasküler bir yapı olan tiroid bezi boynun alt kısmında anteriorda, 5. servikal vertebra ile birinci torasik vertebra arasında bulunur. H veya U şeklinde olan tiroid bezi 2 adet lateral lob ve bunları bağlayan median bir istmustan oluşmuştur. İstmus ikinci ile dördüncü trakeal halkalar arasında, yaklaşık olarak 12-15 mm yüksekliğinde bir yapıdır. Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezi farenks, larenks, özofagus ve trakea ile yakın komşuluk içindedir. Prelarengeal kasların derininde yer alan tiroid bezinin lobları altıncı trakeal halkaya kadar uzanır. Ortalama 25 g ağırlığında olan tiroid bezinin boyutlarında, bireyler arasında büyük değişiklik görülebilmektedir. Tiroid bezi kadınlarda genellikle erkeklere göre daha ağırdır ve menstrüasyon ve gebelik dönemlerinde ağırlık daha da artmaktadır. Bazı bireylerde, tiroid bezinin istmusundan yukarı doğru uzanan koni şeklinde bir piramidal lob bulunmaktadır (Resim 1.1). Piramidal lob, embriyonik tiroglossal duktusun inferior parçasından kaynaklanmaktadır ve hastaların %40'ında görülmekte, orta hat dışında, sağ veya sol lobtan da kaynaklanabilmektedir.<sup>3,7-10</sup>



**Resim 1.1.** Kadavrada tiroid bezinin yerleşimi. Sol lob kaynaklı piramidal lob ve sağ superior tiroid arterin mediale deplase varyasyonlu seyri izlenmektedir (Orijinal fotoğraf Schattauer Yayınevinin izni ile kullanılmıştır. Kaynak: Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. Anatomie des Menschen. 6. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2006. Türkçe baskı için bkz. 10 no'lu kaynak).

### Yapısı

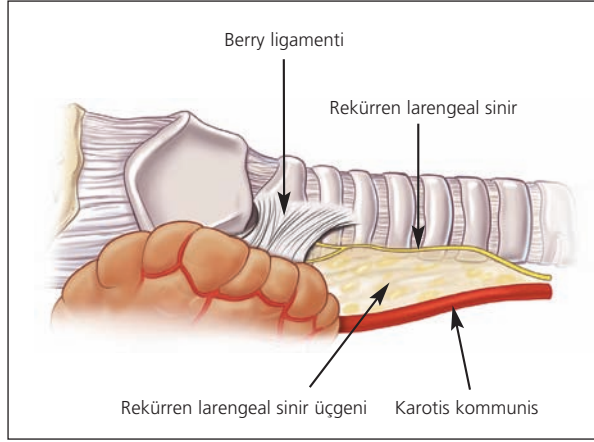
Tiroid bezi bağ dokusundan oluşan ince bir fibröz kapsül ile çevrilidir. Bu fibröz kapsülün etrafında pretrakeal fasyanın bir parçası olan yalancı bir kapsül yer alır. Cerrahi sırasında, gerçek tiroid kapsülü, yalancı kapsülden ayrılmalıdır. Gerçek kapsül tiroid bezinin parenkimine sıkıca bağlıdır ve parenkimi lobüllere ayıran fibröz septumlar ile devamlılık göstermektedir. Folikül, kolloid ile dolu bir kavite ve bunu çevreleyen epitel tabakasından ibarettirler (Resim 1.2). Bu kolloid dokusu iyod içeren bir glikoprotein olan iyodotiroglobulin barındırmaktadır. İyodotiroglobulin tiroid hormonlarının öncüsüdür. Foliküllerin boyutu distansiyona bağlı olarak değişmektedir ve etraflarında zengin bir kapiller, lenfatik ve sinir ağı bulunmaktadır. Kolloidin etrafındaki epitel hücreleri iki tiptir: temel hücreler ve parafoliküler hücreler. Temel hücreler iyodotiroglobulin sentezlerken, parafoliküler hücreler kalsitonin hormonu üretmektedir. Parafoliküler hücreler bazal lamina içinde foliküllere komşu olarak bulunurlar.<sup>3,7,8</sup>



**Resim 1.2.** Tiroid bezinin histolojisi. Şekilde bezin yapısal üniteleri olan içleri kolloid ile dolu olan foliküller görülmektedir.

### Fasya ve Bağlar

Tiroid bezi visseral fasya ile sarılmıştır. Bu fasya derin servikal fasyanın orta tabakasıdır ve larengeal kıkırdaklara sıkıca bağlıdır. Anterior asıcı bağ her bir tiroid lobunun superior ve medial yüzünden başlayarak krikoid ve tiroid kıkırdağa ulaşır. Bezin posteromedial yüzü ise krikoid kıkırdak, bir ve ikinci trakeal halkalara posterior asıcı bağ (Berry ligamenti) ile bağlanır (Şekil 1.4). Bu bağlantılar tiroid bezinin yutma sırasında yukarı ve aşağı doğru hareketine neden olmaktadır. Bu hareket bir tiroid nodülünün ayırıcı tanısında önemli bir özellik oluşturmaktadır. Berry ligamenti tiroid kapsülünün bir parçası olarak kabul edilmektedir. Oldukça yoğun ve oldukça vasküler bir yapı olan Berry ligamenti komşu tiroid dokusu ile yakın ilişkilidir. Tiroid dokusu bu ligamentin içine doğru girebilmektedir. Larenkse doğru ilerleyen rekürren larengeal sinir genellikle Berry ligamentinin derininde veya ligamanın içinde ve lateral yaprağının arasında bulunabilir. Berry ligamenti içinde yer alabilen tiroid dokusu, total tiroidektomi sonrasında tiroid yatağında kalarak, rezidüel doku olarak karşımıza çıkabilmektedir.<sup>3-8</sup>

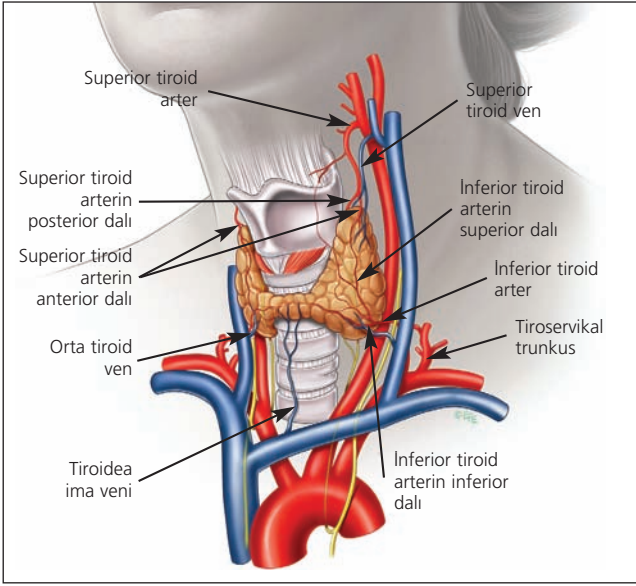


**Şekil 1.4.** Berry ligamentinin yerleşimi. (sırt üstü yatar pozisyonda sağ lateral görünüş).

Tiroid bezinin lateral yüzeyi sternotiroid kas ile kaplıdır ve bu kasın tiroid kıkırdağa oblik olan bağlantısı tiroid bezinin üst polünün tirohyoid kasın altından yukarıya doğru uzanmasına engel olur (Resim 1.1). Daha anterior- da sternohyoid ve omohyoid kasın üst karnı aşağıdan sternokleidomastoid kasın ön kenarı tarafından kapatılır. Sternohyoid ve sternotiroid kaslar orta hatta avasküler bir fasya ile birleşir. Tiroidektomi sırasında işte bu orta hat- tan girilerek beze ulaşılabilir. Eğer daha iyi bir ekspozisyon sağlanması için strep kaslar kesilecekse bu insizyonun boyunda olabildiğince yukarıda yap- ılmasında yarar vardır çünkü bu kasların motor innervasyonunu sağlayan ve ansa servikalisten gelen sinir lifleri kaslara inferiordan girer.<sup>2,8</sup>

### Vasküler Anatomi ve Larengeal İnervasyonla İlişki

Tiroid bezinin damarları superior ve inferior tiroid arterden ve nadiren de tiroidea ima (%10) arterinden kaynaklanmaktadır (Şekil 1.5). Tiroid bezinin arterleri tiroidin kapsülü ve pretrakeal fasya (yalancı kapsül) arasında bulunmaktadır. Bu arterlerin arasında ipsilateral ve kontralateral çok yoğun anastomozlar mevcuttur. Tiroidea ima eğer mevcutsa aortik arkustan veya inominat arterden (brakiosefalik trunkus) kaynaklanır ve tiroid bezine istmusun inferior kenarından girer.<sup>3,8,9</sup>



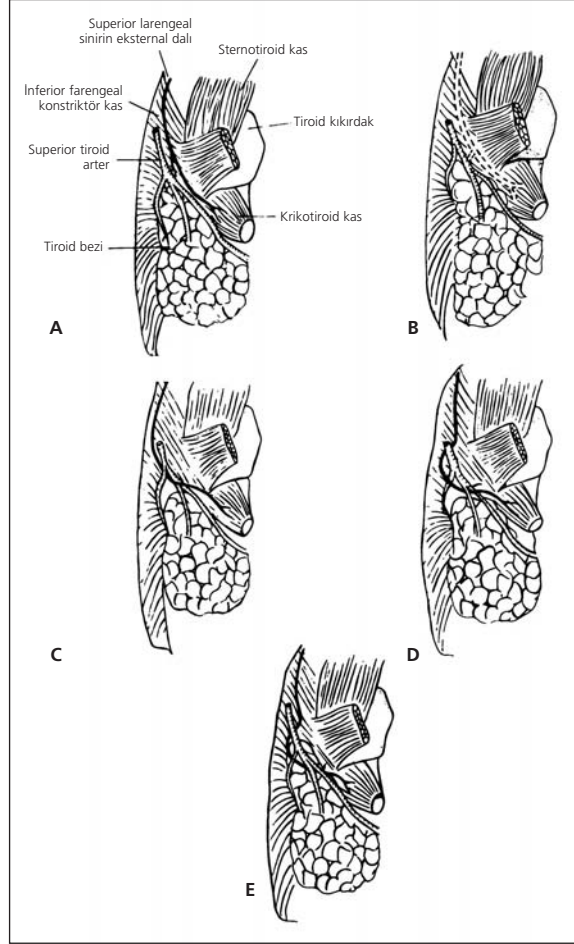
**Şekil 1.5.** Tiroid bezinin vasküler anatomisi.

### Superior Tiroid Arter ve Superior Larengeal Sinir

Superior tiroid arter eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Nadir durumlarda superior tiroid arter karotis koministen direkt olarak da ayrılabilir. Superior tiroid arter omohyoid ve sternohyoid kasların altında larenkse doğru lateral yönde ilerler. Arter lateral lobun anterior kenarında yüzeyleşir ve istmusa yönelmeden önce bezin derinine doğru bir dal vererek istmusta karşı taraftan gelen arterle anastomoz yapar.<sup>3,8,11</sup>

Superior polün sefalik kısmında superior larengeal sinirin eksternal dali mediale dönüp krikotiroid kasa ulaşmadan önce superior tiroid arterle birlikte yol alır (Şekil 1.6). Tiroidektomi sırasında superior tiroid arterin yüksekte bağlanması ile superior larengeal sinirin hasar görme riski vardır. Superior tiroid arterin bir dali olan krikotiroid arter üst polün sefalik kısmında bulunur ve krikotiroid ligamanın üzerinde orta hatta doğru ilerler. Bu damar krikotiroidotomi sırasında zarar görebilir ve kanamaya sebep olabilir.<sup>8,10,11</sup>





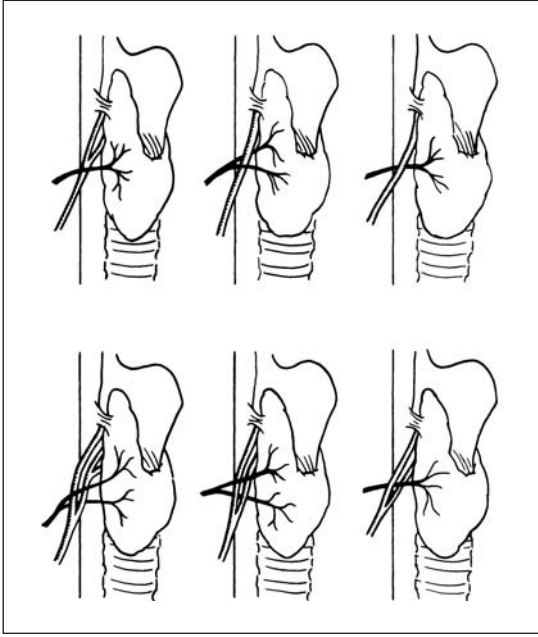
**Şekil 1.6.** Superior larengeal sinir ve superior tiroid arterin majör anatomik varyasyonları. (A) Sinir arterin medialinde. (B) Sinir fasya ve inferior farengeal konstriktör kas içinde. (C) Sinir aritenoidin lateralinde ve mediale doğru giderken arterin dalları arasında. (D) Sinir artere çok yakın ve dalları arasında. (E) Tiroidin apeksi çok yukarıda, superior tiroid arter tiroide apeksin altından giriyor; sinir tiroidin üzerinde, apeksin altında arterin dalları arasında (8 no'lu kaynaktan alınmıştır).

### Inferior Tiroid Arter ve Rekürren Larengeal Sinir

Inferior tiroid arter subklavian arterin bir dalı olan tiroservikal trunkustan kaynaklanır. Arter vertikal olarak yukarıya doğru uzanırken trakeaöze-fageal oluğa girmek üzere karotis kılıfının posteriorunda mediale kıvrılır. Dallarının büyük kısmı lateral lobun posterior kısmından beze girer.<sup>3,8</sup>

Inferior tiroid arterin oldukça değişken bir dallanma paterni vardır ve rekürren larengeal sinir ile oldukça yakın bir ilişki içindedir. Rekürren larengeal sinir de inferior tiroid arter gibi trekeoözofageal olukta ilerler ve larenkse tiroid kıkırdak inferior boynuzu ve krikoid kıkırdak arkusu arasından girer.<sup>13</sup> Rekürren larengeal sinir (sağdaki, superior torasik boşluktan çıktıktan sonra) boyun kökünde lateralde karotis kommunis, medialde trakea ve superiorde tiroid lobu ile oluşan bir üçgen içinde bulunabilir<sup>14</sup> (Şekil 1.5).

Sinir ile inferior tiroid arter arasındaki ilişki oldukça değişkendir. Reed 1943 yılında 28 adet varyasyon bildirmiştir. Sinir %40 vakada inferior tiroid arterin inferiorunda, %20 vakada arterin yüzeyinde veya %35 vakada arterin dalları arasında bulunabilir. Ayrıca bir tarafta bulunan ilişki vakaların sadece %17'sinde karşı taraftaki ilişki ile aynıdır. Bunun dışında inferior tiroid arter seviyesinde rekürren larengal sinirin dalları %5 vakada ekstralarengal olabilir<sup>15</sup> (Şekil 1.7).



**Şekil 1.7.** Rekürren larengal sinir ve inferior tiroid arter arasındaki anatomik varyasyonlar.

Rekürren larengal sinirin bulunmasındaki bir diğer ipucu ise tiroidin Berry ligamanı yakınındaki Zuckerkandl tüberkülüdür.<sup>16</sup> Nadiren de rekürren larengal sinir superior tiroid damarlara yakın bir bölgede vagustan direkt olarak larenkse doğru ayrılır. Bu durum hemen hemen sadece sağ tarafta görülür ve retroözefageal subklavian arterle birliktedir. Bu durum büyük damarların transpozisyonu durumunda sol tarafta da görülebilir.

### Venöz Drenaj

Üç adet ven tiroidin venöz drenajını sağlar (Şekil 1.5). Superior tiroid ven, superior tiroid arterle birlikte seyrederek ve internal juguler vene dökülür. Orta tiroid ven ise doğrudan internal juguler vene dökülür. Inferior tiroid ven ise boynun her iki tarafında da farklı yollar izler. Sağ inferior tiroid ven inominat arterin (brakiosefalik trunkus) önünden geçerek sağ brakiosefalik vene ulaşır veya trakeanın önünden geçerek sol brakiosefalik

vene dökülür. Solda ise drenaj sol brakiosefalik venedir. Nadiren her iki inferior ven, tiroidea ima veni olarak adlandırılan ortak bir trunkus oluşturur ve sol brakiosefalik vene dökülür.<sup>3,8,9</sup>

### **Lenfatikler**

Tiroid bezinin lenfatik drenajı oldukça fazladır ve birden fazla seviyeye dökülür. Tiroid bezinin lenfatikleri kapsülden geçer ve rekürren larengal siniri takip ederek prelarengeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ulaşır. Lateralde ise lenfatikler superior tiroid arteri takip ederek inferior derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadır. Tiroid kanserlerinde rejyonel metastaz internal juguler ven boyunca daha yüksek ve lateral lenf nodlarına da olabilmektedir. Bu durum tümörün pretrakeal ve paratrakeal nodları tutup normal lenf akımını tıkamaları ile açıklanabilir.<sup>3,8,9</sup>

### **Innervasyon**

Tiroid bezinin ana innervasyonu otonom sinir sisteminden olmaktadır. Sempatik sinirleri superior, orta ve inferior servikal ganglionlardan orijin alır. Vagus sinirinin kardiyak ve larengal dalları ile tiroid bezine ulaşan bu sinirler postganglionik lifler içermektedir ve kan damarları üzerinde direkt vazomotor etkiye sahiptirler. Otonom innervasyonun glandüler sekresyon üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılmamıştır ancak etkinin çoğu kan damarları üzerindeki düzenlemedir ve bu da bezin perfüzyonunu etkilemektedir.<sup>3,8,9</sup>

### **Kaynaklar**

1. Sadler TW. Head and Neck. In: Langman's Medical Embryology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2010. Chapter 16. p. 267-73.
2. Cochard L. Head and neck. In: Netter's Atlas of Human Embryology. Philadelphia: Saunders; 2002. Chapter 9, p. 215-28.
3. Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1918. 2000 New York: Bartleby; 2000.
4. Collins P. Embryology and development. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al., editors. Gray's Anatomy. 38th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 176.
5. Pansky B. Review of Medical Embryology. New York: Macmillan Publishing; 1982. p. 128-133.
6. Kay DJ, Goldsmith A. Embryology of the thyroid and parathyroids. e-Medicine Specialties, Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Embryology. 2010. [emedicine.medscape.com](http://emedicine.medscape.com).
7. Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10, p. 299-301.
8. Dorion D, Lemaire D. Thyroid anatomy. e-Medicine Specialties, Clinical Procedures, Anatomy. 2008. [emedicine.medscape.com](http://emedicine.medscape.com)

9. Schumacher GH, Aumüller G. Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi (7. baskıdan Türkçe çeviri, Çev. Ed. Akkin SM, Marur T). İstanbul: Deomed; 2010. p. 159-160.
10. Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. İnsan Anatomisi Fotoğraflı Disseksiyon Atlası (Çev. Akkin SM). İstanbul: Deomed; 2009. p. 175.
11. Naidoo D, Boon JM, Mieny CJ, Becker PJ, van Schoor AN. Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: an anatomical study. *Clin Anat* 2007;20:516-20.
12. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al. Comprehensive Management of Head and Neck Tumor. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1999. p. 1728-31.
13. Skandalakis JE, Droulias C, Harlaftis N, et al. The recurrent laryngeal nerve. *Am Surg* 1976;42:629-34.
14. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:221-7.
15. Reed AF. Relations of inferior laryngeal nerve to inferior thyroid artery. *Anat Rec* 1943;85:17.
16. Gravante G, Delogu D, Rizzello A, Filingeri V. The Zuckerkandl tubercle. *Am J Surg* 2007;193:484-5.



# Tiroid ve Paratiroid Cerrahi Anatomisi

Ahmet Ömer İkiz

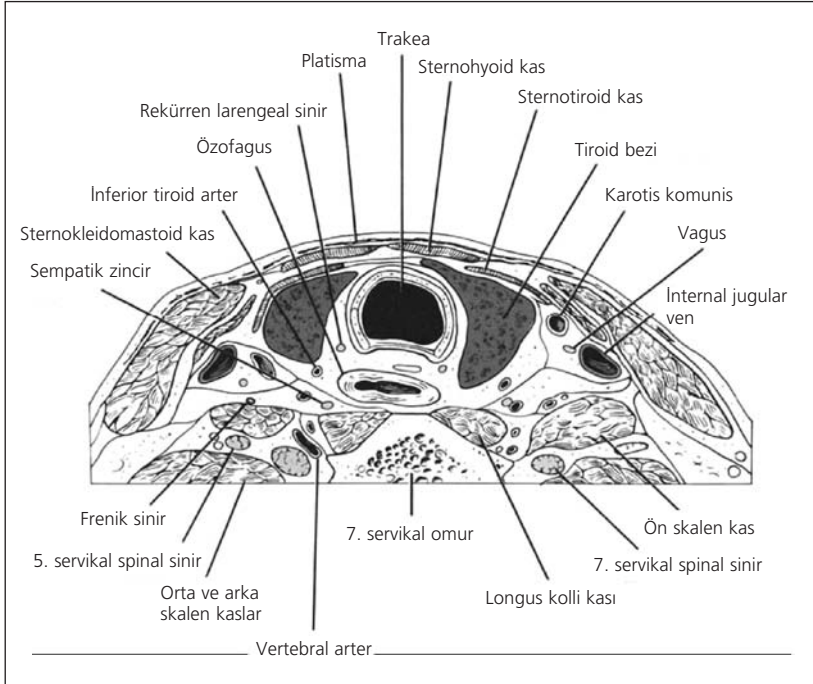
Tiroid bezi boynun ön tarafında, 5. servikal ve 1. torakal vertebralar arasında yerleşmiş kahverengi-kırmızı renkte damardan zengin bir organdır (Resim 1.1 ve Şekil 2.1). Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezinin ağırlığı kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 15-30 gr kadardır. Tiroid bezi kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Menstruasyon ve gebelik dönemlerinde fizyolojik olarak büyür. Ayrıca diyet ile alınan iyotun yetersiz olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde de tiroid bezinin büyüklüğü ve ağırlığı belirgin olarak artar.<sup>1-3</sup>

## Tiroid Bezinin Genel Anatomisi

Tiroid bezinin sağ, sol lobları ve bunları ortada birbirine bağlayan isthmus adı verilen bir parçası vardır. Loblar tepeleri yukarıda tabanları aşağıda olan birer piramid şeklindedirler. Lobların tepe kısmı yukarı ve dış tarafa doğru yönelmiş olup tiroid kıkırdağın alt ve orta 1/3'ünün birleşim yeri hizasında bulunurlar. Aşağıda olan tabanları ise 5-6. trakea halkaları veya 1. torakal vertebra hizasında yer almaktadır. Lobların boyutu vertikal uzunluk olarak 5 cm, genişlik olarak 2-2.5 cm ve derinlik olarak da 1-1.5 cm kadardır. Lobların konveks olan dış yüzünü dışarıdan içeri doğru cilt, cilt altı yağ dokusu, boynun yüzeysel ve derin fasyaları, kısmen sternokleidomastoid kas, omohyoid kasın üst karnı, sternohyoid ve sternothyroid kaslar örter. Tiroid bezini boynun derin fasyasının devamı olan pretrakeal fasya sarar. Bu fasya beze sıkıca sarılı olmadığı için bezin esas kapsülünden (fibröz kapsül) kolayca sıyrılabilir. Lobların iç yüzleri trakea, tiroid kıkırdağın alt bölümü, krikoid kıkırdağın yan kısmı, inferior farengeal konstriktör kas, özofagus, superior tiroid arter (STA), inferior tiroid arter (İTA), superior paratiroid, inferior paratiroid ve rekürren larengeal sinir (RLS) ile komşudur (Şekil 2.1). Bezin ince olan ön kenarı yukarıdan aşağıya ve biraz da dıştan içe doğru uzanarak alt bölümde boynun orta hattına yaklaşır. Daha kalın olan arka kenarı ise paratiroid bezler ve damar sinir paketi ile komşuluk yapmaktadır.<sup>1,4</sup>

Tiroidin isthmus parçası yaklaşık 1.5 cm kalınlıkta olup 2-3. trakeal halkalar hizasında yer alır ve tiroidin lateral loblarının alt 1/3'ünü orta hatta birbirine bağlar. İsthmus orta hatta sadece cilt ve fasya ile örtülüdür, yan-

larda ise kısmen sternothyroid kas tarafından sarılıdır. Anterior juguler ven isthmusun ön yüzünden geçer, her iki tarafın STA'leri arasında yer alan anastomotik bir dal da isthmusun üst kenarı boyunca seyreder. Alt kenarında ise inferior tiroid ven bulunur. İsthmus nadiren bulunmayabilir, bu durumda tiroid iki bağımsız lateral lobdan oluşur.<sup>1,2</sup>



**Şekil 2.1.** Sağda 7., solda 5. servikal omur düzeyinden geçen boyun transvers kesitinde tiroid bezinin yerleşimi ve komşuluğu.

Olguların %40-50'sinde piramidal lob adı verilen üçüncü bir lob daha bulunur (Resim 1.1). Bu lob isthmusun üst kenarından veya isthmusa komşu lateral lobların iç kenarından (genellikle sol lob) hyoid kemiğe doğru uzanır. Bazen piramidal lob asıl bezden ayrı bir bölüm olarak, bazen de birkaç bölüme ayrılmış küçük kümeler (aksesuar tiroid bezi) halinde bulunabilir. Piramidal lob tiroglossal kanalın alt ucunun açık kalması nedeni ile oluşur ve bu duktus embriyoda dilde bulunan foramen caecum'a açılır.<sup>1,2,5</sup>

### Tiroid Bezinin Kapsülleri ve Ligamanları

Tiroid bezinin biri içte diğeri dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İç kapsüle fibröz (gerçek) kapsül adı verilir. İnce bağ dokusu yapısında olan bu kapsül bez dokusuna sıkıca yapışık ve bez parenkimasına uzantılar göndererek onu küçük lobüllere ayırır. Lobüller ise stroma içinde gömü-

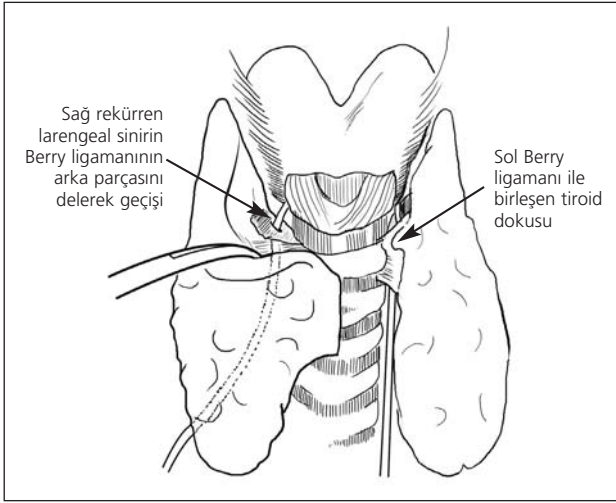
l  follic ller tarafından oluŐturulmaktadır. Fibröz kapsülün içinden yapı-  
lan ve subkapsüler disseksiyon tekniği olarak tanımlanan tiroidektomi  
tekninin; hastalarda malign doku bırakma potansiyelinin yüksek olması,  
geride kalan kalıntı tiroid dokusunun kabul edilemeyecek oranda fazla ol-  
ması ve posterior suspansuar ligaman düzeyinde RLS'in zedelenme riski-  
ni içermesi nedeni ile güncel tiroid kanseri cerrahisinde yeri bulunma-  
maktadır. Bu nedenle cerrahi esnasında tiroid bezinin i  kapsülünün dış-  
şında kalınmasına ve tiroid bezinin fibröz kapsül bütünlüğü korunarak  ı-  
karılmasına  zen gösterilmelidir.

DıŐtaki kapsül ise boynun derin fasyasının devamıdır. Pretrakeal fasya  
adı verilen bu kapsül i teki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu fasya  
tiroid bezini görebilmek için cerrahi esnasında infrahyoid (strep) kaslar  
laterale doğru ekarte edildiğinde strep kaslarla tiroidin gerçek fibröz kap-  
s l  arasında görülen, örümcek ağına benzetilen ince bir fasyadır ve peri-  
tiroidal kılıf olarak da isimlendirilir. Strep kaslar ile gerçek tiroid kapsülü  
arasında köprü şeklinde bazı k  k vasküler yapılar yer aldığı ve künt dis-  
seksiyon esnasında kanamaya yol açabilecekleri için strep kasların latera-  
le ekarte edilmeleri esnasında bu vasküler yapıların tek tek koterize edil-  
mesi kansız bir cerrahi çalışma sahası temin edilebilmesi açısından önem-  
lidir. Paratiroid bezler, İTA ve RLS her iki kapsülün arasında bulunur.<sup>1,6</sup>

Anterior suspansuar ligaman üst servikal trakeanın orta hattı ve para-  
median bölgesinden başlayarak isthmusun i  yüzüne doğru uzanan bir li-  
gamandır.

Berry ligamanı (posterior suspansuar ligaman) tiroid bezini larengo-  
trakeal komplekse bağlayan temel yapıdır (Şekil 1.4). Anatomik olarak ti-  
roidin dış kapsülünün yoĐunlaŐarak ligaman halini almış bir bölümü ola-  
rak d Ő n lmekle birlikte bu bölgede gerçek kapsülün bir bölümü de  
Berry ligamanı ile i  içe geçmektedir. Krikoidin posterolateral yüzü, 1-2.  
trakea halkaları, bazen de ek olarak 3. trakea halkasından başlar ve her iki  
yanda tiroid lobunun medial derin yüzünde sonlanır. Berry ligamanı, an-  
terior suspansuar ligamana göre çok daha g cl  ve daha vasküler bir ya-  
pıdır. İTA'in bir dalı Berry ligamanının alt kenarı boyunca yer alır ve tiro-  
idektominin son safhasında kanamaya neden olabilir. Berry ligamanı ayrı-  
ca tiroid dokusu ile de çok yakın iliŐkidedir ve hatta i  içe bulunabilir.  
Berry ligamanının RLS ile de yakın koŐşuluĐu vardır (Şekil 2.2). Yapılan  
Çalışmalarda RLS'in %10-38 oranında Berry ligamanının içinden geçtiği  
saptanmıştır. Berry ligamanının kaudalindeki tiroid bezinin posterolateral  
lobu "Zuckerkanlı tüberkülü" olarak isimlendirilir. Tiroid dokusunun bu  
lobülünün RLS ile değişken bir ilişkisi vardır ve sinirin distal bölümünün  
disseksiyonunu g cl leştirir. Berry ligamanının g cl  ve vasküler yapısı,  
RLS'in Berry ligamanının içinden geçebilmesi, RLS'in ekstralarengeal ola-  
rak dal verdiği durumlarda Berry ligamanının inferiorunda bu dallarını  
vermesi, RLS'in larenkse girdiği alanda Berry ligamanı hizasında dirsek ya-  
pabilmesi ve tiroid dokusu ile Berry ligamanı arasındaki yakın bazen de iç

içe olan ilişki nedeniyle bu bölge tiroidektomi esnasında disseksiyonu en güç olan bölgedir. Bu bölgede çalışırken kanamaya yol açabilecek İTA'nın dalları mümkün olduğunca önceden sütüre edilerek veya koterize edilerek kansız bir çalışma sahası sağlanmalıdır. Tüm önlemlere rağmen kanama oluştuğunda ise RLS'de hasar oluşturmamak için sinir boylu boyunca görülüp kanama odağı net olarak tanımlandıktan sonra gerekli müdahale yapılmalıdır.<sup>7</sup>



**Şekil 2.2.** Berry ligamanının rekürren larengeal sinir ile yakın komşuluğu (önden görünüş).

### Tiroid Bezinin Kanlanması ve Lenfatik Drenajı

Tiroid bezinin arteriyel kanlanması iki taraflı olarak eksternal karotisin ilk dalı olan STA ve sukavian arterden çıkan tiroservikal trunkusun İTA dalı ile olur (Şekil 1.5). Olguların yaklaşık olarak %10'unda brakiosefalik arterden çıkan arteria tiroidea ima da bezin kanlanmasına katkıda bulunur. Gramı başına dakikada aldığı 4-6 ml kan ile tiroid bezi vücutta adrenal bezden sonra en yoğun kanlanması olan organdır; bu kanlanma miktarı ile böbrek, beyin ve kalp gibi organlardan daha fazla kan almaktadır.<sup>1,4</sup>

STA genellikle ilk dal olarak eksternal karotisten çıkmakla birlikte ender olmayarak karotis kommunisten de çıkabilir. Bu arter aşağıya tiroid bezinin üst polüne doğru seyrederken eksternal larengeal sinir ile yakın komşuluk gösterir. Tiroide ulaştıktan sonra anterior ve posterior dallar olmak üzere iki dala ayrılır (Şekil 1.5). Anterior dal ipsilateral tiroid lobunun medial sınırı boyunca önce aşağı sonra mediale doğru seyrederek isthmusun üst kenarında karşı STA'nın anterior dalı ile anastomoz yapar. STA'nın posterior dalı ise İTA'nın superior dalı ile anastomoz yapar.

İTA tiroid bezini besleyen ana arterdir. Tiroservikal trunkustan çıktuktan sonra anterior skalen kasın üzerinde yukarı doğru çıkar. Daha sonra

karotis kommunisin altından geçer ve longus kolli kası boyunca aşağı doğru ilerleyerek (isminin belirttiğinin aksine alt pol hizasında değil) orta pol hizasında tiroid bezine ulaşır. Tiroid bezi hizasında superior ve inferior olmak üzere iki ayrı dala ayrılır. Superior dal bezin arka kenarı boyunca yukarı çıkarak STA'in posterior dalı ile anastomoz yapar ve superior paratiroid bezini kanlandırır. İnférieur dal ise tiroid bezinin alt bölümünü ve inferior paratiroid bezini kanlandırır. Olguların %0.2-6'sında (genellikle solda olmak üzere) İTA bulunmaz. RLS ile İTA arasında değişken bir ilişki vardır. RLS, İTA'e göre daha yüzeysel, daha derinde veya İTA'in dalları arasında bulunabilir. Değişmeyen temel ilişki ise her ikisinin birbiri ile çaprazlaşan yapılar olmalarıdır.<sup>1,7,8</sup>

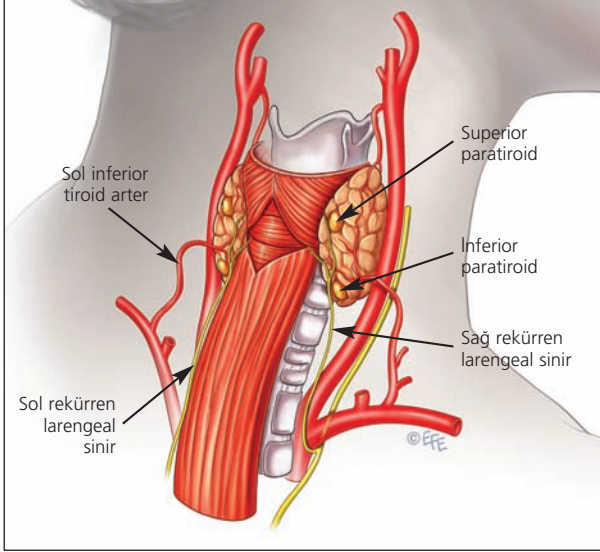
Venöz drenaj parankim içinde anastomoz yapan iki veya üç çift ven tarafından sağlanır. Superior tiroid ven STA'e eşlik eder ve direkt olarak veya fasiyal ven ile birlikte internal juguler vene boşalır. Orta (middle) tiroid ven yaklaşık olarak %50 oranında bulunur ve kendisine eşlik eden bir arter olmaksızın direkt olarak internal juguler vene boşalır. Tiroidektomi esnasında orta tiroid ven bağlanmadan tiroid bez öne doğru ekarte edildiği takdirde bu ven zedelenerek istenmeyen kanamalara neden olabilir. İnférieur tiroid venler ise aşağıda kendi taraflarındaki brakiosefalik trunkusa dökülürler. Alt tiroid venler trakeanın önünde anastomoz yaparak pleksus tiroideus impar adı verilen bir venöz pleksus da oluşturabilirler.<sup>8,9</sup>

Tiroidin lenfatik drenajı lateralde arteryel pedikülleri izler. Lenfatik damarlar yukarıya doğru STA'i, aşağıya doğru ise İTA'i izleyerek juguler zincir boyunca yer alan lenf nodlarına ulaşırlar. Bu iki arterin arasında kalan bölgelerde lenfatikler direkt olarak juguler lenfatiklere boşalabilirler. Tiroid bezinin medial yüzü ise yukarıda digastrik lenf nodlarına aşağıda da pretrakeal ve brakiosefalik lenf nodlarına direne olurlar.<sup>8</sup>

### Paratiroid Bezler

Tiroid cerrahisi esnasında paratiroid bezlerinin tanınarak korunması son derece önemlidir. Genellikle 4 tane paratiroid bezi bulunmakla birlikte sayıları 2-9 arasında değişebilir (Şekil 2.3). Superior paratiroid bezleri 4. brankial poştan, inferior paratiroid bezleri ise 3. brankial poştan gelişir. Superior paratiroid bezleri krikotiroid eklem posteriorunda tiroid bezinin posterior sınırına doğru migrasyon gösterirler. Superior paratiroid bezleri olguların %80'inde İTA ve RLS'in kesişim noktası ile bu noktanın 1 cm yukarısı arasında kalan alanda (krikotiroid eklem yakınında) yer alırlar. RLS hemen daima superior paratiroid bezlerin medialindedir. Ayrıca superior paratiroid bezleri RLS boyunca çizilecek frontal bir düzleme göre, RLS'in dorsalinde yer alırlar (Şekil 2.4). İnférieur paratiroid bezlerin yerleşimi ise tiroidin alt polü ve timus ile birlikte yaptıkları migrasyon nedeni ile daha değişkendir. Olguların %45-61'inde inferior paratiroid bezleri tiroidin alt kutbunun inferior, lateral veya posteriorunda; İTA'e göre daha aşağıda yer alırlar. Olguların %28-35'inde tiroidin alt kutbunun hemen altında servikal

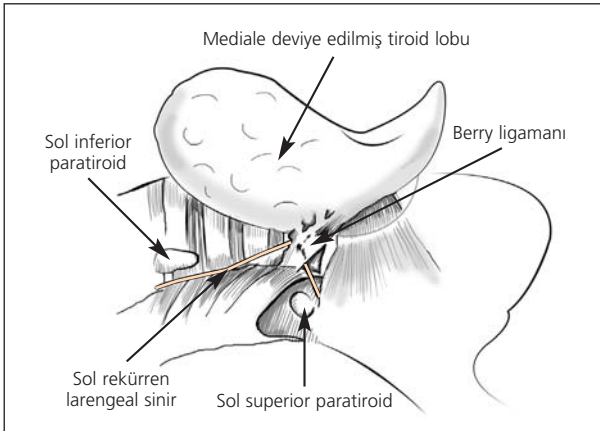




**Şekil 2.3.** Paratiroid bezlerin yerleşimi (arkadan görünüş).

timus ile ilişkilidirler; %1 olguda ise ön mediastende yer alırlar. RLS boyunca çizilecek frontal bir düzleme göre inferior paratiroid bezler, RLS'e göre daha ventralde yer alırlar (Şekil 2.4). Paratiroid bezlerin kanlanmaları temel olarak İTA tarafından sağlanmakla birlikte superior paratiroid bezlerin kanlanması STA'nın posterior dalı tarafından da sağlanabilir.

Paratiroid bezleri sarı-kahverengi karamel rengindedir. Bu renkleri ile genellikle daha sarı olan yağ dokusundan ve grimsi olan lenf nodlarından ayrılabilirler. Büyüklükleri kişiden kişiye değişebilmekle birlikte genellikle 6 mm uzunluğunda, 3-4 mm genişliğinde, 1-2 mm kalınlığında ve 0.5 gr ağırlığındadırlar.

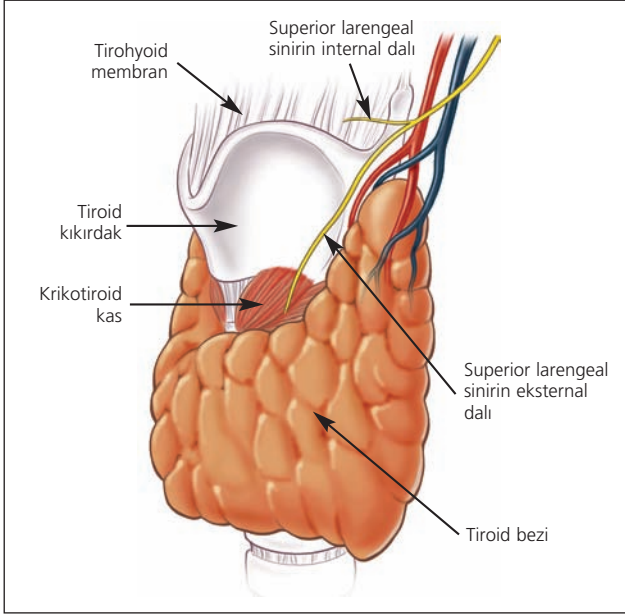


**Şekil 2.4.** Superior paratiroid bez ve rekürren larengeal sinir ilişkisi (sırt üstü yatar pozisyonda sol lateral görünüş).

Cerrahi esnasında paratiroid bezleri tanınmalı ve arteryel pedikülleri ile birlikte korunmalıdırlar. Tiroid kapsülü boyunca medialden laterale doğru yapılacak bir disseksiyon ile paratiroid bezlerin yukarıda tanımlanan yerleşim bölgelerinde tanınmaları ve arteryel kan akımlarının da korunabilmesi mümkün olmaktadır. Herhangi bir nedenle paratiroid bezlerinin kanlanması korumak mümkün olmadığında veya tanınan paratiroid bezinde cerrahi sonunda renk değişikliği görüldüğü takdirde en uygun yöntem bezin sternokleidomastoid kasa veya önkola implante edilmesidir. Tiroidektomi tamamlandıktan sonra lobektomi yapılan her lojda ikişer paratiroid tanınmadı ise spesmen dikkatle incelenerek üzerinde paratiroid bezi olup olmadığı araştırılmalıdır. Paratiroid dokusunu yağ dokusundan ayırmada ilgili dokunun serum fizyolojik içinde batıp batmamasından yararlanılabilir. Paratiroid dokusu serum fizyolojik içine konduğunda batar, yağ dokusu ise batmaz ve serum fizyolojigin üzerinde yüzer. Ancak bu ayırım paratiroid dokusunun lenf nodları ve normal tiroid dokusundan ayırımında faydalı olamamaktadır çünkü her üç doku da serum fizyolojik içine batmaktadır. Emin olunamayan durumlarda paratiroid olduğu düşünülen dokudan alınan küçük bir biyopsi frozen inceleme için patolojik incelemeye yollanmalı, kalan bölümü ise serum fizyolojik içinde saklanmalıdır. Gönderilen dokunun paratiroid olduğu patoloji tarafından da doğrulandığı takdirde dokunun kalan bölümü serum fizyolojik içinden alınıp küçük parçalara bölünerek önkola veya sternokleidomastoid kas içine implante edilebilir.<sup>10,11</sup>

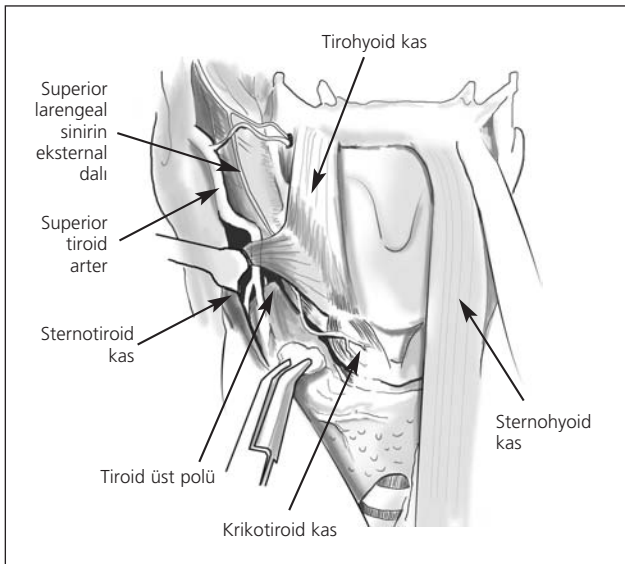
### Superior Larengeal Sinir (SLS)

SLS, X. kranyal sinirin ilk dallarından biridir ve nodose ganglion seviyesinde vagus'tan ayrılır. SLS servikal sempatik trunkusun anteriorundan, karotisin ise posteriorundan geçerek inferomedialde tirohyoid membrana doğru ilerler. İnternal karotisin posteriorundan geçen SLS internal (SLSID) ve eksternal (SLSED) olmak üzere iki ayrı dala ayrılır (Şekil 2.5). SLSID tirohyoid membran seviyesinden superior larengeal arter ile birlikte larenkse girer ve larenksin supraglottik bölümünün innervasyonunu sağlar. SLSED ise karotisin posteriorundan geçtikten sonra STA'in posteriorundan aşağı doğru inerek krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağı doğru iner (Şekil 2.6). SLSED krikotiroid kasın tek motor siniridir; hasarlanması durumunda oluşan krikotiroid kas paralizisinde sesin temel frekansı düşer ve ses performansı özellikle yüksek frekanslı seslerde bozulur. 1935 yılında dönemin ünlü opera sanatçısı Amelita Galli-Curci'ye RLS'lere hasar vermemek amacı ile lokal anestezi altında sesini ameliyat esnasında kullanması sağlanarak tiroidektomi ameliyatı yapılmıştır. Ameliyatta RLS'ler tanınarak korunmalarına karşın cerrahi sonrası sanatçının ses performansında dramatik bir bozulma görülmüştür. SLSED'nin hasarına bağlı oluşan ve sanatçının kariyerini sona erdiren bu komplikasyon nedeni ile SLSED "Amelita Galli-Curci siniri" olarak da bilinir.<sup>11,12</sup>



**Şekil 2.5.** Superior larengal sinir ve dallarının seyri (sol anterolateral görünüş).

Tiroidin üst pedikülü ile olan ilişkisi nedeniyle SLS ve özellikle de SLED son 20 yılda artan oranda ilgi çekmiştir. Cernea ve ark. 1992 yılında yaptıkları çalışmada SLED'nı tiroid üst pedikül damarları ve tiroidin üst polü ile olan ilişkisine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırmışlardır<sup>13</sup> (Şekil 2.7):



**Şekil 2.6.** Superior larengal sinirin eksternal dalının seyri (önden görünüş).





**Şekil 2.7.** Cernea ve ark.'na göre superior larengeal sinirin eksternal dalının tiroid üst pedikül damarları ve tiroidin üst polü ile olan ilişkisine göre tipleri.

**Tip 1:** SLSED tiroid üst pedikül damarlarını üst tiroid polünden çizilen horizontal çizginin 1 cm veya daha yukarısında çaprazlar.

**Tip 2a:** SLSED tiroid üst pedikül damarlarını üst tiroid polünden çizilen horizontal çizginin 1 cm'den daha yakın mesafede çaprazlar.

**Tip 2b:** SLSED üst tiroid polünden çizilen horizontal çizginin altında yer almaktadır.

Bu sınıflamaya göre tiroidektomi esnasında iatrojenik hasar açısından en fazla riski Tip 2b sinirler taşımaktadır. Tip 2b kadavra çalışmalarında %20, normal veya normalden biraz büyük olan tiroid bezleri üzerinde yapılan klinik çalışmalarda ise %14 oranında saptanmıştır. Cerrahi açıdan daha az risk taşıyan tip 1 sinirler ise kadavra serilerinde %60, klinik serilerde %68 oranında saptanmıştır.<sup>13,14</sup>

Friedman ve ark. ise cerrahi esnasında riske giren 1057 SLSED'nin 900'ünü (%85.1) cerrahi esnasında tanımladılar ve distal bölümünün inferior konstriktör kas ile olan ilişkisine göre üç farklı tipini tanımlanmışlardır:<sup>15</sup>

**Tip 1:** SLSED inferior konstriktör kasın üzerinde seyrederek.

**Tip 2:** SLSED alt 1/3'ü seviyesinde inferior konstriktör kasın içine girer.

**Tip 3:** SLSED üst bölümünde inferior konstriktör kasın içine girer ve krikotiroid kası innerve edene kadar inferior konstriktör kas tarafından örtülüdür.

Hangi sınıflama sistemi kullanılırsa kullanılsın SLSED'nin üst tiroid polü ile yakın ilişkide olabileceği daima anımsanmalı ve cerrahi esnasında korunması istenen yapının tanınması prensibine bağlı kalınarak tiroidektomi esnasında SLSED'nin tanınarak korunmasına büyük özen gösterilmelidir.

### Rekürren Larengeal Sinir (RLS)

RLS larenksin intrinsek kaslarını innerve eder ve glottik düzeyde larenksin duysal innervasyonunu sağlar. RLS sağ tarafta subklavian arter, sol tarafta ise arkus aorta düzeyinde vagus'tan ayrılır (Şekil 2.3). Sinirler daha sonra superiora ve mediale trakea-özofageal oluğa doğru ilerleyerek özofageal ve trakeal dallarını verirler. Sol taraftaki RLS trakea-özofageal olukta yukarı doğru ilerlerken, sağ taraf genellikle trakea-özofageal oluğun bir miktar lateralinde kalır. Bu nedenle iatrojenik olarak hasarlanma riski sağ tarafta daha fazladır. RLS ile İTA arasında değişken bir ilişki vardır. RLS, İTA'ya göre daha yüzeysel olabileceği gibi daha derinde veya İTA'in dalları arasında bulunabilir. Bu değişken ilişki nedeni ile RLS hasarından kaçınmak için İTA ve dallarının sinir tanındıktan sonra bağlanması en uygun yaklaşımdır. Sinirin lateral yaklaşımla bu bölgede tanınması güçlük arz ettiğinde sinirin daha aşağıda toraks giriminde tanınarak yukarı doğru takip edilmesi (inferior yaklaşım) veya yukarıda krikotiroid eklem düzeyinde tanınarak aşağı doğru takip edilmesi de (superior yaklaşım) kullanılan cerrahi yaklaşım yöntemleridir.

Sinir trakea-özofageal oluk bölgesinde yukarı doğru ilerlerken tiroid bezinin posterior kenarı ile yakın ilişkidir. Tiroidektomi esnasında tiroid bezi mediale doğru çevrildiğinde, sinirin özellikle daha lateralde yer aldığı durumlarda, tiroid bezine yapışık olabileceği akıld tutulmalıdır. Ayrıca Berry ligamanı bölgesi de sinirin disseksiyonu esnasında güçlükle karşılaşılan alanlardandır (Şekil 2.2 ve 2.4).

Olguların %35-80'inde RLS larenkse girmeden önce ekstralarengeal olarak dallara ayrılır. Genelde tipik ekstralarengeal dallanma şekli anterior (motor) ve posterior (duysal) dal olarak iki dalın bulunması şeklindedir ancak literatürde 2-8 adet ekstralarengeal dal tanımlanmıştır.

Nonrekürren larengeal sinir %0,3-0,8 olguda bildirilmiştir. Nonrekürren larengeal sinir vagus'un servikal bölümünden larenks veya tiroid bez hizasında çıkar ve aşağıdan dönen bir halka yapmaksızın direkt olarak krikotiroid eklem seviyesinde larenkse girer. Bu durum çoğunlukla sağ tarafta bildirilmiştir ve subklavian venin retro-özofageal yerleşimi ile birlikte görülür. Sol tarafta da ender olarak non rekürren larengeal sinir bildirilmiştir.<sup>11</sup>

### Kaynaklar

1. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Güven Kitabevi; 2001. p. 349-351.
2. Cumhuriyet M, Yener N, Tuncel M. Temel Anatomi. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.; 2001. p. 293-9.
3. Wennerberg J, Gertzen H. Surgery of the thyroid gland. In: Arnold W, Anniko M, Anniko M, et al., editors. Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. New York: Springer-Verlag; 2010. Chapter 8.8, p. 601-9.
4. McDougall IR. Thyroid anatomy and physiology. In: McDougall IR, editor. Management of Thyroid Cancer and Related Nodular Disease. New York: Springer-Verlag; 2006. Chapter 2, p. 21-56.

5. Amdur RJ, Mazzaferri EL. Basic thyroid anatomy. In: Amdur RJ, Mazzaferri EL, editors. *Essentials of Thyroid Cancer Management*. New York: Springer-Verlag; 2005. Chapter 1.1, p. 3-6.
6. Randolph GW, Shah JP. Unilateral thyroidectomy: indications and technique. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders; 2003. Chapter 22, p. 265-83.
7. Randolph GW. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders; 2003. Chapter 25, p. 300-41.
8. Stewart WB, Rizzolo IJ. Embryology and surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. In: Oertli D, Udelsman R, editors. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Springer-Verlag, 2007. Chapter 2, p. 13-20.
9. Steward DL, Hairston JA. Developmental and surgical anatomy of the thyroid compartment. In: Gourin CG, Terris DJ, editors. *Thyroid and Parathyroid diseases: Medical and Surgical Management of Thyroid and Parathyroid Diseases*. New York: Thieme; 2009. Chapter 2, p. 11-7.
10. Lore JM Jr, Farrell M, Castillo NB. Endocrine surgery. In: Lore JM Jr, Medina JE, editors. *An Atlas of Head & Neck Surgery* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. Chapter 18, p. 892-1002.
11. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:1-7.
12. Cernea CR, Ferraz AR, Cordeiro AC. Surgical anatomy of the superior laryngeal nerve. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders; 2003. Chapter 24, p. 293-9.
13. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A Jr, Hojaij FC, dos Santos LR. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck* 1992;14:380-3.
14. Cernea CR, Ferraz AR, Furlani J, et al. Marques LA, Pontes PA, Bevilacqua RG. Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *Am J Surg* 1992;164:634-9.
15. Friedman M, LoSavio P, Ibrahim H. Superior laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:296-303.



# Tiroid Fizyolojisi ve Tiroid Fonksiyon Testleri

Özlem Çelik, Pınar Kadioğlu

## Tiroid Hormon Sentezi ve İyot Metabolizması

Tiroid bezi folliküler hücrelerinin görevi, yeterli miktarda tiroksin (T4) ve tri-iyodotironin (T3) olarak isimlendirilen tiroid hormonlarının sekresyonu sağlamaktır. T3 aktif olan formdur. Dolaşımdaki T3'ün %80'i başlıca karaciğer ve böbrekte olmak üzere periferik dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır.<sup>1</sup> Tiroid hormonları nerdeyse tüm dokuların normal fonksiyonu için gereklidir.<sup>2</sup> Tiroid hormonlarının işlevleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Normal büyüme ve gelişmeyi sağlar.
- Kalp hızı ve myokardial kontraktiliteyi düzenler.
- Renal su klirensini ve gastrointestinal motiliteyi düzenler
- Osteoklast ve osteoblastların aktivasyonunu sağlayarak iskelet ve kas sisteminin normal gelişimini sağlar.
- Hamilelik sırasında, maternal tiroid fonksiyonları erken fetal beyin gelişimi için önemli bir belirleyicidir.
- Kadın fertilitate fonksiyonlarını etkiler (ovulasyon, düşük riski, ölü doğum, prematürite).
- Hedef dokuların katekolaminlere hassasiyetini artırır, bazal ısı regülasyonunun düzenlenmesini sağlar.
- Tiroid hormonları protein döngüsünü, glikojenoliz ve glukoneojenez arasındaki döngüyü uyarır.
- Yeni yağ asitlerinin sentezini uyarır (lipojeniz), yağ dokusundaki katekolaminlerle-indüklenen hormon-sensitif lipazın uyarılmasını artırarak lipolizi uyarır.

Ayrıca parafolliküler (C hücreler) hücrelerden kemik rezorpsiyonunu inhibe eden kalsitonin salgılar.

## Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormonlarının sentezi 5 ana basamakla gerçekleşmektedir.<sup>1</sup>

1. İyotun (I<sup>-</sup>) aktif transportla bazal membranı geçerek tiroid folliküler hücrelere geçişi

2. İyotun oksidasyonu, tiroglobülin yapısında tirozil köklerine iyodinyasyonu (organifikasyon)
3. Tiroglobülündeki iyodotirozin moleküllerinin birbirine bağlanması ve T3, T4 iyodotironinlerin oluşması (coupling)
4. Tiroglobülünün proteolizisi, serbest iyodotironinlerin ve iyodotirozinlerin dolaşıma salınımı
5. Tiroid hücresinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve T4'ün T3'e 5' deiyodinasyonu

### **İyotun (I-) Aktif Transportla Bazal Membranı Geçerek Tiroid Folliküler Hücrelere Geçışı**

Tiroid hormon metabolizmasını anlayabilmek için iyot metabolizmasını bilmek gerekir.

#### **İyot Metabolizması**

Gıdalar, hava ve su ile iyodid veya iyodat olarak alınan iyot, tiroid hormonlarının en önemli yapısal komponentidir. Dünya Sağlık Örgütü günlük iyot alımını erişkinlerde 150 µg, gebelik ve laktasyon dönemlerinde 200 µg, çocuklarda 50-120 µg kadar önermektedir. Alınan iyodun çoğu idrarla atıldığından idrarda iyot ölçümü günlük iyot alımının belirlenmesinde iyi bir göstergedir. İyot alımı 50 µg'ın altına düştüğünde tiroid yeterli hormon yapımını sürdüremez, guatr ve hipotiroidizm gelişir.<sup>3</sup> Özellikle gelişmekte olan ülkelerde endemik iyot eksikliğinde, fetus ve çocukluk döneminde nörolojik büyüme ve gelişme etkilenir. Yeterli iyot alımı, iyotlanmış tuz, iyodat ile korunmuş fırınlanmış yiyecek, süt ve deniz ürünleri ile sağlanmaktadır. İyot Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPaz aracılığı ile aktif ve iyonize şekilde tiroid follikül hücresine girer. Hücre membranının bazal bölümünün lateralinde yer alan Na-I simporter adı verilen taşıyıcı proteinler iyodun kandan aktif transportunda rol oynar. Tiroid bezinde konsantre olan iyodun bir kısmı hormon sentezinde kullanılır, kalanı ekstrasellüler sıvı kompartmanına döner. Tiroidin aldığı iyot (iyot uptake) alınan günlük iyotla kabaca orantılıdır.<sup>2</sup> Bu aktif mekanizma ve bunu izleyen intrasellüler iyot organifikasyonu nedeniyle intratiroidal iyot havuzu 8-10 mg kadar büyüktür.

Tiroid hormon sentezi için tiroglobulin (TG), tiroid peroksidaza (TPO) ve Na-I simporter'a (NIS) ihtiyaç vardır.

#### **Tiroglobulin (TG)**

Tiroglobulin her biri 5496 aminoasit içeren 2 subunitten oluşan büyük bir glikoproteindir. Yaklaşık 140 tirozil rezidü içermesine rağmen her molekülde hormonogenez için 4 bölge aktiftir. İyottan zengin beslenen erişkin bir insanda kolloidde bulunan TG 5-7 mg iyot içermektedir. Bunun 1/3'ü hormonal şekilde, kalanı ise iyodotirozinler şeklindedir. Tiroglobülin geni 8. kromozomun uzun kolunda yer alır. TG gen ekspresyonu TSH



tarafından düzenlenmektedir.<sup>2</sup> Tiroidde sentezlenen TG'nin 4 ana görevi vardır:

1. Di-iyodotirozinlerin yeterli sentezinin sağlanması,
2. T4 oluşumu için yeterli "coupling" sağlanması,
3. Normal koşullarda veya talep anında sekrete edilecek hormon depolanması,
4. Yeni hormon sentezinde kullanılmak üzere, tiroid hücresi içinde tekrar kullanımı sağlayan iyodo-tirozinleri sağlamaktır.<sup>4</sup>

### Tiroid Peroksidaz (TPO)

Apikal membrana bağlı enzimial hemoprotein olan TPO hem iyodun oksidasyonunu hem de TG yapısındaki tirozil rezidülerine iyodun kovalan bağlanmasını katalize eder. TPO1 ve TPO2 olmak üzere iki izoformu vardır ancak apikal membrana ulaşarak enzimatik aktivite gösteren TPO1'dir. TPO gen ekspresyonu TSH tarafından düzenlenir.<sup>2</sup>

### Na-I Simporter (NIS)

Tiroid bezi normal koşullarda kandan yaklaşık 2µg/saat kadar iyodu konsantre etmeye çalışır. Ayrıca tükrük bezlerinde, mide sıvısında, anne sütünde iyot yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. İyot (uptake) alımı tiroid folliküler hücrelerin bazolateral membranında eksprese olan Na-I simporter (NIS) aracılığı ile olmaktadır.<sup>5</sup> Perklorat, tiyosiyanat, perteknetat gibi anyonlarda NIS ile taşındığı için iyot alımını yarışmalı inhibe ederler. NIS tiroid hücresinde perteknetatı ( $TcO_4^-$ ) konsantre ettiğinden tiroid bezininin görüntülenmesinde ve aktivitesinin değerlendirilmesinde radyonüklid sodyum perteknetat kullanılmaktadır.  $Na^+ K^+$  ATPaz'ı kullanan membran bağımlı NIS plazmadan 30-40 kat daha fazla iyodun tiroidde konsantre edilmesini sağlar. NIS hareketi fizyolojik olarak TSH tarafından, patolojik olarak Graves hastalığında TSH reseptör- stimüle edici antikor tarafından uyarılmaktadır. Tiroid dışı organlarda konsantre olan iyot depolanmaz, organifikasyona uğramaz ve NIS aktivitesi TSH tarafından uyarılmaz. Fazla miktarda iyot NIS aktivasyonunu ve NIS gen ekspresyonunu inhibe eder (iyot otoregülasyonu).

Tirositin apikal kenarında iyodu membran-kolloid yüzeye taşıyan diğer bir protein de pendrin'dir. Pendrin gen mutasyonları fonksiyon bozukluğu yaparak guatr ve konjenital sağırlığa neden olur (Pendred sendromu).<sup>6</sup>

### İyotun Oksidasyonu, Tiroglobülin Yapısında Tirozil Köklerine İyodinasyonu (Organifikasyon)

İyot tiroid hücresinin apikal-kolloid yüzeyinde lokal olarak üretilen hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) yardımıyla, TPO'nun katalize ettiği bir reaksiyonla okside olur. İyonize formdan elementer forma geçen iyod ancak bu şekilde TG'e bağlanabilir. Buna iyodun organifikasyonu denir.<sup>1</sup> Hidrojen pe-

roksit apikal membranda TSH'nin kontrolü altında NADPH oksidaz tarafından oluşturulur. Birçok kimyasal madde (potasyum perklorat gibi) ve ilaç (tiyonamidler gibi) bu reaksiyonu baskılayarak iyodun organifiye olmasını engeller.<sup>2</sup> Bu durumda iyot hücre içinden hücre dışına çıkar.

### **Tiroglobülindeki İyodotirozin Moleküllerinin Birbirine Bağlanması ve T3, T4 İyodotironinlerin Oluşması (Coupling)**

Bu aşamada TG'deki iyodotirozil rezidülerinin coupling'i TPO'nun katalizlediği bir reaksiyonla olmaktadır. Önce TG'deki tirozil köküne bir I<sup>0</sup> (elementer formdaki) bağlanır ve mono-iyodo-tirozin (MIT) oluşur. Daha sonra ikinci I<sup>0</sup> eklenmesiyle di-iyodo-tirozin (DIT) meydana gelir. İki DIT molekülünün birleşmesiyle tetra-iyodo-tironin (L-tiroksin, T4), bir DIT ve bir MIT molekülünün birleşmesiyle L- tri-iyodo-tironin (T3) oluşur. T3 sentezinde alternatif yol L-tiroksindeki iyodlardan birinin mono-deiyonidaz enzimi ile molekülden çıkarılmasıdır. Tiyonamidler (propiltiourasil, metimazol, karbimazol) TPO ile yarışmalı inhibisyon yaparak tiroid hormon sentezini bloke ettiklerinden hipertiroidi tedavisinde kullanılırlar.<sup>1</sup>

### **Tiroglobülünün Proteolizisi, Serbest İyodotironinlerin ve İyodotirozinlerin Dolaşıma Salınımı<sup>7</sup>**

Tirositin apikal membranında folliküler lümenine uzayan mikrovilluslar vardır. TG follikül lümenine kolloid içine atılır. Burada bol miktarda MIT, DIT, T4, T3 yer almaktadır. TSH uyarısıyla kolloid bu mikrovillusların yardımıyla veziküller içinde pinositoz yoluyla hücre içine alınır. Bu veziküller apikal yüzeyden bazal membrana doğru geçer ve giderek küçülürler. Proteolitik enzimleri içeren lizozomlar bu veziküllere yapışır ve TG'yi parçalayarak T4, T3 yanı sıra inaktif iyodo-tirozinler, peptidler ve aminoasitlerin salınımına neden olur. Böylece biyolojik olarak aktif olan tiroid hormonları (T4, T3) dolaşıma geçer. DIT ve MIT molekülleri deiyodinasyona uğrar, iyotları saklanır. Tiroid hormonlarının sekresyonu TSH ile stimüle edilir, fazla iyot ve lityum ile inhibe edilir. Az miktarda intakt TG hidrolize olmaz ve dolaşıma kaçır. Serum TG konsantrasyonları tiroiditler, nodüler guatr, Graves hastalığı gibi durumlarda artmaktadır.

### **Tiroid Hücrelerinde İyodotirozinlerin Deiyodinasyonu ve T4'ün T3'e 5' Deiyodinasyonu**

Mitokondri ve mikrozoamlarda bulunan NADPH-bağımlı flavoprotein olan deiyodinazlar tiroid hormon sentezi sırasında oluşan MIT ve DIT moleküllerinin deiyodinasyonunu sağlar. T4 ve T3 üzerine etkisi yoktur. İyodun çoğu hormon sentezi için tekrar kullanılır, çok az bir kısmı tiroid bezinin dışına kaçır.

5' deiyodinasyon enzimi tiroid bezinde de bulunmakla birlikte periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü sağlar. İyot eksikliğinde ve değişik



hipertiroidi durumlarında enzim aktivitesi artarak tiroid bezinden T3 sekresyonunu artırmaktadır.<sup>7</sup>

### Tiroid Hormon Sekresyonu ve Transportu

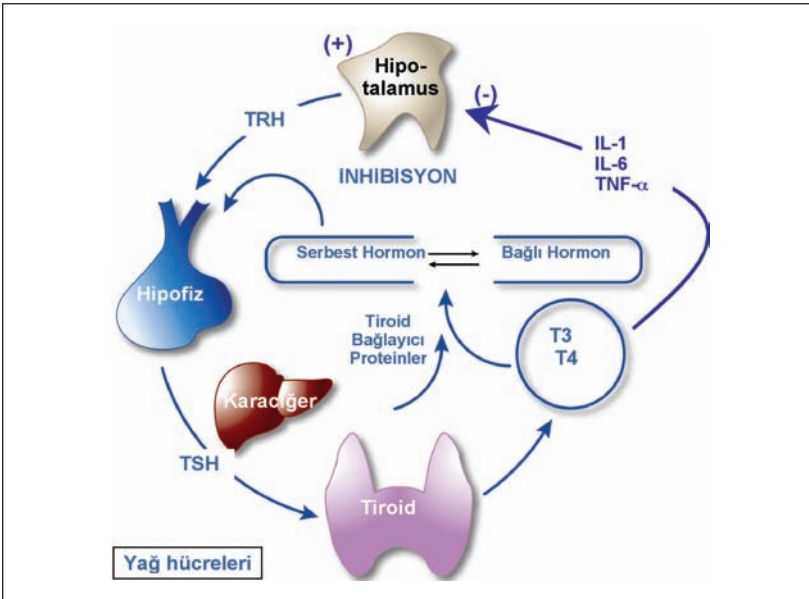
TSH follikül hücre membranının bazal bölümünde bulunan reseptörlerine (TSHr) bağlanarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve fosfoinositol (IP) üzerinden sinyal üretir. cAMP ve proteinkinaz yoluyla çekirdeğe gelerek TPO, TG, NIS ve hücre mitozunu uyarır. IP aktivasyonu ile inositol tri-fosfat (IP<sub>3</sub>) ve diasilgliserol (DAG) oluşumuna neden olur. Böylece hücreye kalsiyum akışı ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sentezi gerçekleşir.<sup>8</sup>

TSH;

- NaI-simporter kapasitesini artırarak iyot alımını,
- Tiroglobulin sentezini,
- Tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesi ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yapımını,
- Tiroglobulin üzerindeki tirozin rezidülerinin iyodinizasyonunu,
- Tiroglobulin endositozunu, hidrolizini ve hücreden tiroid hormon salınımını uyarır.

TSH'nın tiroid hormon üretimi ve sekresyonunun her basamağında etkili olduğu görülmektedir.

TSH sekresyonu ise 2 önemli mekanizma ile düzenlenmektedir (Şekil 3.1):



Şekil 3.1. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı.

1. *Tirotroin salgılatıcı hormon (TRH)*: Hipotalamik peptid olan TRH venöz pleksusu geçerek median eminence'e ulaşır. Ön hipofizden TSH sentez ve salınımını uyarmaktadır.
2. *Tiroid hormonları (T4 ve T3)*: Hipofizden TSH sekresyonunu direkt olarak inhibe eder. T4'ün inhibisyonu T3'e göre daha kuvvetlidir. Tiroid hormonlarının az da olsa hipotalamus üzerine negatif feedback etkisi vardır.

Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı üzerine dopamin ve somatostatinin de minör etkisi vardır. Büyüme hormonu hipotalamustan somatostatin sentezini uyarak inhibitör etki göstermektedir.<sup>9</sup>

Tiroid hormonlarının büyük bölümü dolaşımında plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Tiroid hormonlarının metabolik olarak aktif kısmı olan serbest formları dolaşımında az miktarda bulunmaktadır. Dolaşımdaki total T4'ün sadece %0.03-0.04'ü, total T3'ün %0.3-0.4'ü serbest formdur. Taşıyıcı proteinlere bağlanan hormonların yaklaşık %75'i tiroksin bağlayıcı globuline (TBG) bağlı dolaşımında bulunmaktadır. T4'ün %15'i tiroid-bağlayıcı prealbumin (TBPA, transtiretin), %10'u albumine bağlanır. Ancak T3 TBPA ve albumine bağlanma oranları çok düşüktür (Tablo 3.1). TBG başta ol-

**Tablo 3.1.** Tiroid hormonlarının transportu ve kinetiği.

	T4	T3
Günlük üretim	80-100 µg	20-30 µg
Kaynak	Tiroid	Tiroid 1/3, periferik dönüşüm 2/3
Serbest formu	%0.03- 0.04	%0.3-0.4
Bağlı formu		
TBG	%70	%77
TBPA	%10	%8
Albumin	%20	%15
Yarıömrü	6-7 gün	1-1.5 gün
Metabolik klirens oranı	85 µg/gün	0 µg/gün

mak üzere bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonundaki değişiklikler T4 ve T3 konsantrasyonunda değişikliklere neden olmaktadır. TBG konsantrasyon artışı tiroid hormon düzeylerinde artışa, TBG eksikliği ise total T3 ve T4 konsantrasyonlarında düşmeye neden olur (Tablo 3.2). Bundan serbest tiroid hormonları etkilenmediğinden metabolik durumda değişiklik olmaz. Bağlanma afiniteleri düşük olan albumin ve TBPA konsantrasyonlarında değişiklikler serum T4 düzeylerini daha az etkiler. Familial ötiroid T4 fazlalığı sendromunda T4'ün albumine anormal bağlanması buna örnek verilebilir.<sup>2</sup>

**Tablo 3.2.** Tiroid hormon konsantrasyonunu etkileyen TBG değışiklikleri.

TBG artışı	TBG eksikliği
Gebelik	Androjen kullanımı
Östrojen kullanımı	Anabolizanlar
Tamoksifen	Kortikosteroidler
Oral kontraseptifler	IL-6
Klofibrat	Asparaginaz
Ferfenazin	Testosteron üreten tümörler
Metadon	Hipoproteinemi
Eroin	Kronik karaciğer hastalığı (siroz)
5-Flourourasil	Sepsis
Hepatitler (akut, kronik-aktif)	İleri prematüre
Akut intermittan hepatik porfiriler	Hereditör
Östrojen üreten tümörler	
İdiyopatik	
Hereditör	

### Tiroid Hormonlarının Periferik Metabolizması

Tiroid bezi dolaşımdaki T4'ün ana kaynağıdır. Dolaşımdaki T3'ün %80'i başlıca karaciğer, böbrek ve iskelet kasında olmak üzere periferik dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır.<sup>2</sup> Bu reaksiyonu katalize eden, doku dağılımı, substrat spesifitesine göre ayrılan 3 farklı deiyodinaz enzimi vardır (Tablo 3.3). Günlük üretilen T3'ün sadece %20'si tiroidde sentezlenir. Tiroid bezinden günlük yaklaşık 80-90 µg T4, 20-30 µg T3 sentezlenmektedir. T4'ün T3'e dönüşümünün bozulduğu durumlarda alternatif deiyodinasyon yoldan reverse T3 (RT3) oluşur. Bunun doku-

**Tablo 3.3.** Deiyodinaz enzim tipleri ve karakteristikleri.<sup>2</sup>

	D1	D2	D3
Substrat	rT3> T4> T3	T4> rT3	T3>T4
Doku dağılımı	Karaciğer Böbrek İskelet kası Tiroid	Beyin Hipofiz Tiroid Kahverengi yağ dokusu	Beyin Plasenta Fetal doku
Fonksiyon	Plazma T3 üretimi	Lokal T3 üretimi	T3 yıkımı
PTU inhibisyonu	5	>1000	>1000
Hipotiroidi	azalır	artar	azalır
Hipertiroidi	artar	azalır	artar

larda biyolojik etkisinin olup olmadığı, hipofize feedback etkisi bilinmemektedir. Günlük RT3 üretimi 30 µg kadar olup çoğu T4'den kaynağını almaktadır. Sistemik hastalıklar, anoreksi, malnütrisyon, cerrahi, yeni-doğan, yaşlanma, glukokortikoidler, propranolol, amiyodaron, ipodate, propiltiourasil kullanımı T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eden faktörlerdir.

### Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid disfonksiyonu ve tiroid nodüllerinin yüksek prevalansı nedeniyle tiroid fonksiyon testleri oldukça sık kullanılmaktadır. Konjenital hipotiroidi taraması, çocuk gelişimi ve hastalıklarındaki yeri itibarıyla pediatrikler, infertilite nedeniyle jinekologlar, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde cerrahlar, kardiyak değerlendirme sırasında kardiyologlar gibi tüm branşların hastalık ayırıcı tanısı ve taramalarda kullandığı bir testin güvenilir, oldukça duyarlı, maliyet-etkin olması gerekmektedir. Bu nedenle günümüzde TSH ölçümlerinin özgüllüğü ve duyarlılığında artış tiroid fonksiyonlarının laboratuvar incelemesini önemli ölçüde iyileştirmiştir.

Laboratuvar testleri 5 kategoride incelenebilir:<sup>1</sup>

1. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksın durumunu belirleyen test: TSH
2. Serum T4 ve T3 konsantrasyonu
3. Tiroid otoantikör testleri
4. Tiroid iyot metabolizmasını yansıtan testler
5. Tiroid hormonlarının dokudaki etkisini yansıtan testler

### TSH

TSH düzeyleri, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeylerindeki değişikliklere dinamik olarak yanıt verdiği için ilk tarama testi olarak kullanılmaktadır. Tiroid bezine bağlı primer hipotiroidi, tirotoksikoz, eksojen tiroid hormon alımını gösterebilmektedir. Tiroid disfonksiyonunun hafif tabloları olan subklinik tiroid hastalıklarını saptamaktadır. TSH ölçümleri tirotoksikoz tanısında düşük, çok düşük, ölçülemeyen TSH düzeylerinin saptamakta oldukça duyarlı olması gerekir. Bunun için Klinik Biyokimya Kılavuzları TSH ölçümlerinin 0.02 mU/L'den daha düşük düzeyleri gösterbilmesini öngörmektedir. Bu değerler aşırı hassas, 3. ve 4. kuşak analizlerin kullanımı ile sağlanmaktadır. Bu testler ile TSH'nin  $\leq 0.004$  mU/L düzeyleri bile ölçülebilmektedir. Genel olarak 2 ölçüm yöntemi (immüno-radyometrik analiz, IRMA) ve radyoimmün analiz (RIA) kullanılmaktadır.<sup>10</sup> TSH ölçümünün IRMA ile yapılmasından sonra TRH stimülasyon testine yetersiz TSH yanıtını değerlendiren test önemini yitirmiştir. Laboratuvar dan laboratuvara ufak değişiklikler gösterse de IRMA ile TSH konsantrasyonunun normal aralığı 0.4-4.2 mU/L'dir. Anormal TSH düzeyleri bulunduktan sonra hipertiroidi veya hipotiroidi tanısının doğrulanması için tiroid hormon düzeyleri ölçülmelidir. Tiroid bezinden tiroid hormonlarının aşırı

rı sekresyonu nedeniyle oluşan tablo hipertiroidi, herhangi bir sebeple tiroid hormonlarının yüksek olması tirotoksikoz olarak adlandırılır. TSH normalin alt sınırı 0.4-0.1 mU/L aralığında olabilir, sT4 ve sT3 normaldir. Bu durumda hastalar genellikle asemptomatiktir (subklinik hipertiroidizm). TSH değerleri 0.1 mU/L'nin altında ölçülen hastalar semptomatik olup sT4 ve sT3 değerleri yüksektir (aşikar hipertiroidi). Primer hipotiroidili hastalarda serum TSH konsantrasyonları genellikle hastanın kliniği ile orantılıdır. sT4 değeri normal, TSH 10-15 mU/L geçmeyen, klinik semptomları az olan ya da olmayan hasta grubu subklinik hipotiroidiyi oluşturmaktadır. Hipotiroidi kliniği olan hastalarda yüksek TSH'a sT4 hatta sT3 düşüklüğü eşlik etmektedir.

Serum TSH ölçümünün tek başına kullanımında en büyük handikaplardan birinin santral (sekonder) hipotiroidi olduğu unutulmamalıdır. Hipotalamo-hipofizer hastalığa bağlı gelişen sekonder hipotiroidide düşük sT4 düzeyine uygun olmayan değişken TSH düzeyi (düşük-normal-yüksek) eşlik etmektedir. Klinik olarak hipotiroididen şüphe edilen hastalarda ve bilinen hipotalamo-hipofizer hastalığı olanlarda TSH ile birlikte mutlaka sT4 de istenmelidir. TSH'ın yalnız kullanımını kısıtlayan diğer durumlar şiddetli hastalığa bağlı anormal TSH düzeylerinin saptanması, TSH salgılayan hipofiz tümörleri, tiroid hormon direncidir. Baskılanmış TSH düzeyi genellikle tirotoksikozu göstermekle birlikte b hCG atışına bağlı olarak gebeliğin 1. trimestrinde, yüksek doz glukokortikoid ve dopamin gibi bazı ilaçların kullanımında da görülebilir.<sup>11</sup>

## **Tiroid Hormonları (T4, T3) ve Tiroglobülin**

### **Total T4 ve T3**

Total T4 ve T3 ölçümleri için RIA yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. En büyük T4 bağlayan protein olan TBG değişimlerinden etkilenmektedir. Örneğin gebe bir kadında östrojenin TBG'yi indüklemesine bağlı olarak Total T4 düzeyleri yalancı pozitif olarak yüksek çıkmaktadır. Glukokortikoid veya androjen kullananlarda da TBG azaldığı için yalancı düşük değerler saptanmaktadır. Total T3 ölçümleri de TBG değişimlerinden etkilenmektedir. Klinik hipertiroidi durumlarında T3 artışı T4 artışından daha belirgin, ancak tiroditlerde T4'e oranla daha hafif artışlar görülmektedir. Hipotiroidinin erken dönemlerinde Total T4 düşerken T3 normal kalabilir. Bu nedenle hipotiroidi tanısında T4' den sonra yer almaktadır. Sağlıklı ötiroid, TBG konsantrasyonu normal olan bir erişkinde total T4 64-142 nmol/L (5-11 µg/dl), total T3 1.1-2.9 nmol/L (70-190 ng/dl) aralığındadır.<sup>1</sup>

### **Serbest T4 ve T3**

Çoğu zaman yüksek sT4 düzeyi tirotoksikoz tanısını koymakta yeterlidir. Fakat hastaların %2-5'inde sadece yüksek sT3 düzeylerinin olduğu T3 tirotoksikozu tablosu olabilir. Bu nedenle sT3 değeri TSH baskısı olan sT4'ü normal olan hastalarda ölçülmelidir. sT3 düzeyi hipertiroidinin şid-



detini göstermede, tedaviye yanıtın izlenmesinde, bazı hipertiroidili hastaların ayırıcı tanısında daha çok işe yarar. sT3 özellikle Graves hastalığında ve bazı toksik nodüler guatr hastalarında daha yüksektir. Bu durumlarda T3/T4 oranı 20'den büyüktür. sT3 düzeyleri hipotiroidili hastaların %25'inde normal kalabildiğinden primer hipotiroidi tanısında güvenilir değildir.

Serbest tiroid hormon konsantrasyonları IRMA veya equilibrium dialysis ile ölçülmektedir.<sup>12</sup> Birincisinde solid-faz antikorlarına bağlanmak için radyoaktif işaretli T4 veya bir analogu ile serbest tiroid hormonu kompetisyonu yapılmaktadır. İkincisinde ultrasantrifüj veya equilibrium dialysis yöntemiyle serbest hormon fraksiyonunun fiziksel olarak ayrılması kullanılmaktadır. İndirekt olarak serbest tiroksin index (sT4I) hesaplanarak serbest fraksiyonlar ölçülebilmektedir.<sup>7</sup> Bu yöntem T3 resin uptake testinden türetilmiş olup total T4 veya T3'den ve tiroid bağlanma oranından sT4I ve sT3I hesaplanmasıyla yapılmaktadır.

Tek başına sT4 ölçümü bazı ötiroid bireylerde hipertiroksinemi gösterebilir. Non-tiroidal hastalıklarda, familial disalbuminamik hipertiroksinemi gibi bağlayıcı proteinlerde anormallik sonucu gelişen hastalıklarda, iyotlu kontrast madde, amiyodaron, glukokortikoidler, propranolol kullanımı gibi T4'ün T3'e dönüşümünün bozulduğu durumlarda normal TSH düzeyinin saptanmasıyla gerçek hipertiroididen ayrılabilir. Fenitoin, karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların kullanımı ise total ve serbest T4 düzeylerini düşürerek, TSH sekresyonunu inhibe ederek, T4'ün katabolizmasını hızlandırarak etkili olurlar.

Reverse T3 (rT3) RIA ile ölçülebilmektedir. Serum konsantrasyonu tT3 konsantrasyonunun 1/3'ü kadardır. Önceleri hipotiroidi ile non-tiroidal hastalıklara bağlı tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikleri ayırtetmede kullanılsa da rT3 yeterince güvenli değildir.<sup>7</sup>

### Tiroglobülin (TG)

Tiroglobülin 0.1 ng/ml kadar düşük düzeyleri ölçebilecek hassasiyette IRMA veya RIA ile ölçülebilmektedir. TG ölçümünün iki önemli endikasyonu vardır:<sup>2,4</sup>

1. Tiroidektomi sonrası rekürren veya rezidü tiroid epitelyal kanserlerin (papiller, folliküler, Hürthle hücreli karsinomlar) saptanması.
2. Eksojen tiroid hormon alımının gerçek hipertiroididen ayrımı (eksojen tiroid hormonu alımında TG süpresyonu vardır, hipotiroidi de normal veya yüksektir).

Tiroglobulin IRMA ölçümlerinin günümüzde bile kısıtlayıcı yönleri vardır. Dolaşan anti-tiroglobülinlerin (ATG) bulunuşu TG düzeylerini etkiler. Tiroglobülin IRMA ile düşük değerler, RIA ile yüksek değerler elde edilmektedir. Serum TG düzeyi malign nodülleri benign nodüllerden ayırt ettirmez. Kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Gebe kadınlarda ve yeni doğanlarda oldukça yüksek düzeylere çıkar.

## Tiroid Otoantikör Testleri

### Anti-TPO ve Anti-TG Antikorlar

Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı otoimmün tiroid hastalıklarının en iyi bilinenleridir. Diffüz guatr veya hipotiroidi saptanan bir hastada serum anti-TPO veya daha az duyarlı olan anti-TG ölçümleriyle otoimmün tiroidit tanısı kolayca konulabilir. Anti-mikrozomal antikorlar orta derecede duyarlı eski testlerdir. Anti-TPO ve anti-TG antikorlar ELISA veya RIA yöntemleriyle ölçülebilmektedir. Daha duyarlı olan kantitatif değer veren RIA yöntemi daha çok tercih edilmektedir. Bu antikorlar Hashimoto otoimmün tiroidit tanısı alan hastaların %95'inde, Graves hastalarının %50-85'inde pozitif saptanmaktadır. Genelde yaşam boyu yükseklik kalıcıdır. Post-partum ve sessiz tiroiditlerde geçici yükselmeler görülebilir.<sup>13</sup>

TG ve TPO otoantikörlerinin direkt hastalığa neden olmadığı ancak tiroid hasarına sekonder cevapta rol oynadığı, hastalığın gelişimine ve kronikleşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu antikorların transplental geçişinin fetal tiroid dokusu üzerine etkisinin olmaması tiroiddeki otoimmün hasarı başlatmada T-hücre aracılı hasarın gerekli olduğunu göstermektedir.<sup>14</sup> Bu antikorlar toplumda normal kişilerin %10'unda düşük titrelerde pozitif bulunabilir.<sup>15</sup> Ailesinde otoimmün tiroid hastalığı olanlarda ve genç kadınlarda normale göre 5 kat daha sıklıkta pozitif saptanabilmektedir.<sup>13</sup> Normal tiroid fonksiyonlarına sahip olanlarda klinik önemi yokken ailede otoimmün tiroid hastalığı olanlarda risk faktörüdür.

### TSH Reseptör Antikoru, TSH Stimüle Edici İmmunglobülin (TRAb, TSI)

TSH reseptörünün membran dışı bölümündeki bazı aminoasit dizilerine karşı gelişmiş olan TSI Graves hastalarının yaklaşık %90'ında pozitifdir.<sup>14,16</sup> TSI etkilenmeyen bireylerde ve diğer otoimmün hastalıklarda saptanmaz. Antikörün negatif olması Graves hastalığını dışlayamaz. Bunun nedeni, antikör vardır ancak yeterince kana geçmemiştir veya kullandığımız kit tanıyamamaktadır.<sup>3</sup> TSI antikorlarının ölçümünün gerekli olduğu en önemli sebepler aşağıda görülmektedir. TSI;

1. Gebe kadında neonatal hipertiroidi riskini öngörmek için,
2. Radyonüklid tiroid-uptake yapılamayan emziren kadınlarda Graves hastalığını post-partum tiroiditten ayırmak için,
3. Tiroid-ilişkili oftalmopatisi olan ötiroid hastada Graves hastalığı tanısı için kullanılmaktadır.

Bazı görüşlere göre Graves hastalığının tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde yararlı olduğu bildirilmiş olmakla birlikte bu nedenle kullanımı sınırlıdır. 1.5-2 yıllık medikal teviden sonra TSI antikorları halen yüksekse tedaviyi kestiğimizde hipertiroidinin tekrarlayacağı düşünülmektedir.<sup>13</sup>

## Tiroid İyot Metabolizmasını Yansıtan Testler

### İyot-uptake (RAIU)

Tirotoksikoz nedenlerinin ayırıcı tanısında kullanılır. İyod 123 (I-123) en ideal izotoptur. I-131 ve teknesyum (Tec-99m) bazı küçük farklar olsa da I-123'e benzer şekilde davranış gösterdiğinden uptake için kullanıl-maktadır.<sup>17</sup> İyod oral alındıktan sonra 4-6. saatte ve 24. saatte ölçülen up-take oranları son zamanlarda alınan iyot ile değışiklikler gösterir.<sup>17</sup> Yüksek iyod alımı olan yerlerde normal RAIU 6. saatte %5-15, 24. saatte %8-30 ci-varındadır. Tiroiditler gibi düşük uptake ölçümü olan hastalıklarda uptake %5'in altındadır. İyot uptake ölçümü radyoyod tedavi endikasyonu olan hastalarda tedavi kararını ve şeklini etkilemektedir<sup>2</sup> (Tablo 3.4).

**Tablo 3.4.** İyot uptake (RAIU) düzeyinin çeşitli durumlar ile ilişkisi.

Yüksek RAIU	Düşük RAIU
Graves' hastalığı	Tiroiditler
Toksik adenom	Hipotiroidiler
Toksik multinodüler guatr	İyod veya iyod içeren madde kullanımı
Koryokarsinoma, hidatiform mole	Bazı ilaçlar (tiyonamidler, T3, T4, lityum, yüksek doz glukokortikoid ve salisilatlar, amiyodaron...)
TSH üreten tümör	

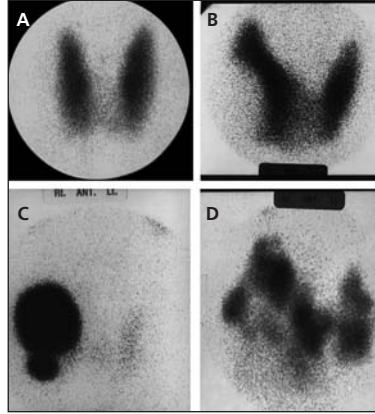
### Radyonüklid Görüntüleme (Sintigrafi)

I-123 ve Tec-99 perteknetat tiroid bezinin morfolojisi ve fonksiyonel aktivitesini saptamakta kullanılır.<sup>7</sup> I-123 oral olarak uygulanır, 8. ve 24. saatte tiroide görüntü sağlanır. Tec-99 NIS ile tutulur, ancak bezde organifiye olmaz, intra-venöz uygulanır, görüntü çok daha erken elde edilir. I-123'ün günlük üretimi gerektiğinden pratikte kullanılmamaktadır. Teknesyum lokal jeneratörlerde ticari kit olarak bulunduğundan yaygın olarak kullanılabilir.<sup>13</sup> Özel tiroid kameraları kullanıldığında tiroid boyutlarını ultrasonografiden çok daha gerçekçi verebilir. Ayrıca tiroid bezinin total ve bölgesel fonksiyonu hakkında bilgi verir. Sintigrafi nodül varlığını belirlemede ultrasonografiye oranla daha az duyarlıdır. Özellikle TSH değeri baskılı olan hastalarda nodül fonksiyonu hakkında bilgi verir. 1 cm den küçük nodüller sintigrafide gösterilemezken büyük nodüller hi-poaktif, normo-aktif, hiperaktif olarak görülürler. Nodülün aktivitesi no-dülün fonksiyonuna bağlıdır. Toksik adenomda hiperaktif olan büyük no-dülle birlikte etraf doku silik görünmektedir (Resim 3.1a-d). Graves hastalığında homojen tutulmuş büyük tiroid bezi göze çarpar.

Radyonüklid görüntülemenin benign tiroid nodüllerini malign nodüllerden ayırmada sınırlı rolü vardır. TSH değeri baskılı olan bir hastada sintigrafide ekstra-nodüler tiroid dokusunun supresyonu ile birlikte hiper-



aktif (sıcak) nodül görülüyorsa bu nodülün yüksek olasılıkla benign olduğu düşünülür. Benign ve malign nodüllerin çoğu hipoaktif (soğuk) olabileceğinden ayırıcı tanı için ultrasonografi karakteristik özellikleri ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile birlikte sitolojik inceleme gerekmektedir.



**Resim 3.1a-d.** Tiroid sintigrafisi. (A) Normal fonksiyon gösteren tiroid. (B) Sağ lobda soğuk nodül, (C) Toksik adenom; (D) Multinodüler guatr.

## Tiroid Hormonların Metabolik Etkisini Değerlendiren Testler

### Bazal Metabolik Hız

Tiroid hormonları enerji harcamasını, ısı üretimini artırır, sıcak intoleransına neden olurlar, kalori alımı ve iştah arttığı halde kilo kaybına neden olurlar. Isı üretimi direkt olarak ölçümediğinden oksijen tüketimi bazal metabolik hızdan hesaplanmaktadır. Ciddi hipotiroidide %40 kadar azalabilir, tirotoksik hastalarda %25-50 artabilmektedir.

**Tablo 3.5.** Tirotoksikoz ve hipotiroidide biyokimyasal belirteçler.

Tirotoksikoz	Hipotiroidi
<b>Artan belirteçler</b>	<b>Artan belirteçler</b>
Osteokalsin	Kreatinin kinaz (MM)
İdrar piridinium kollajen çapraz bağları	LDL-kolesterol
Alkalen fosfataz	Lp (a)
Atrial natriüretik hormon	Plazma norepinefrin
Sex-hormon bağlayıcı hormon	<b>Azalan belirteçler:</b>
Ferritin	Vasopressin
von Willebrand faktör	
<b>Azalan belirteçler</b>	
LDL-kolesterol	
Lp (a)	

### Biyokimyasal Belirteçler

Nadiren tiroid disfonksiyonu ilişkili olmayan başka bir hastalığın tetkiki yapılırken tanı koymakta işe yarar<sup>2</sup> (Tablo 3.5).

### Kaynaklar

1. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders- Elsevier; 2008. Chapter 10, p. 299-332.
2. Cooper SD, Greenspan FS, Ladenson PW. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. New York: Lange Mc Graw Hill; 2007. Chapter 8, p. 209-80.
3. de Benoist B, Andersson M, Takkouch B, et al. Prevalance of iodine deficiency worldwide. *Lancet* 2003;362:1859-60.
4. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:841-63.
5. Dohan O, De la Vieja A, Paroder VE, et al. NIS: characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003;24:48-77.
6. Porra V, Bernier-Valentin F, Troutet-Masson S, et al. Characterization and semi-quantitative analyses of pendrin expressed in normal and tumoral human thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1700-7.
7. Weiss RE, Refetoff S. Thyroid function testing. Endocrinology. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2010. Chapter 77, p. 1444-92.
8. De Felice M, Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004;25:722-46.
9. Singer PA. Evaluation of thyroid function. In: Lavin N, editor. Manual of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Chapter 6, p. 414-25.
10. Cohen RN, Wondisford FE. Chemistry and biosynthesis of thyrotropin. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. The Thyroid. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 159-75.
11. Ross S. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:245-64.
12. Nelson JC, Weiss RM. Underestimates of serum free thyroxine concentrations by free T<sub>4</sub> immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:76-9.
13. Kabalak T. Tiroid hastalıklarında laboratuvar. Ed. Taylan Kabalak. Tiroid El Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi; 2009. Chapter 5, p. 69-88.
14. Klein I. Clinical, metabolic and organ specific indices of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:415-27.
15. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WDet al. Serum TSH, T<sub>4</sub>, and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
16. Dayan CM. Interpretation of throid function tests. *Lancet* 2001;357:619-24.
17. Pitmann JA, Dailey GEIII, Beschi RJ. Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake. *N Engl J Med* 1969;280:1431-41.

# Pediyatrik Tiroid Hastalıkları

Ö. Faruk Ünal, Mehmet Ada

Tiroid hormonunun gelişmeye olan önemli etkisi nedeniyle, tiroid hormon bozuklukları uzama ve iskelet sistemi gelişimini olumsuz etkiler. Bunun yanı sıra hem hipotiroidi, hem de hipertiroidi 3 yaşından önce olursa beyin gelişimini bozar ve çok önemli kognitif bozukluklara neden olur.<sup>1</sup> Bu bölümde bu nedenlerle hem tiroid hormon bozuklukları, hem de tiroidin yapısal hastalıkları bir arada incelenecektir.

## Tiroid Embriyolojisi ve Maturasyonu

Tiroid glandı, primitif farinks tabanından oluşan ve T4 salgılayan folliküller hücrelerin ve dördüncü faringeal poştan gelişen ve kalsitonin salgılayan parafolliküler hücrelerin birleşimiyle oluşur. İntra uterin onuncu haftada ağız tabanındaki yerinden boyundaki yerine tiroid yer değiştirir. Bu kaudal yer değiştirme sırasında faringeal kısım kontrakte olup dar bir sap olarak kalır; daha sonra atrofiye uğrayan ve kaybolan sap tiroglossal duktustur. Tiroidin bu kaudal göçü sırasında oluşan problemler daha sonraki yaşamda kendisini tiroglossal duktus kisti veya ektopik tiroid olarak gösterebilir.<sup>2</sup>

Onuncu intrauterin haftadan itibaren fetal kanda TSH, T4 ve T3 ölçülebilir. Bu ölçülen miktarların bir kısmı transplasental geçen anne hormonları olsa da (TSH transplasental geçemese de T4 ve T3 geçer); fetusta tiroid aktivitesi olduğu kesindir. Bu aktivite doğuma kadar artarak devam eder. T3 ve T4'ün plasentadan geçmesi gibi; iyot ve bazı ilaçlar da (propiltiourasil ve metimazol gibi) plasentadan kolayca geçer. Bu nedenle anneye ait tiroid hastalıkları tedavi edilirken fetusun tiroidi ciddi hasar görebilir.<sup>3,4</sup>

Bebek doğar doğmaz, neonatal TSH yükselir ve T3 T4 üretimi başlar. Prematür bebeklerde özellikle de 30 haftadan erken doğanlarda ise hipotalamik pitüiter aksın tam gelişmemesi nedeniyle bu üretim yetersiz kalır.<sup>1,4</sup>

## Yenidoğanda Tiroid Hastalığı

### Konjenital Hipotiroidi

Doğumsal hipotiroidi, yenidoğanın bilinen en sık tedavi edilebilen mental retardasyon sebebidir. Klinik olarak ilk bakışta anlamanın kolay ol-

maması ve tedaviye erken başlanmadığı takdirde mental retardasyonun kaçınılmaz olması nedeniyle yenidoğan tarama programları arasında hipotiroidi araştırması da vardır. Özellikle endemik iyot eksikliği olan bölgelerde bu tarama çok önemlidir. Taramada en sık T4 ölçümü kullanılır. Doğum sonrası 3-4. günlerde bu test yapılmalıdır; erken taburculuk taramasının yapılamamasının en sık nedeni olmaktadır. Tarama dışında klinik olarak konjenital hipotiroidiyi yakalamak için dikkat edilmesi gereken bulgular arasında; büyük dil, kalın sesle ağlama, göbek fıtığı, hipotoni, soğuk el ve ayaklar, halsizlik sayılabilir. Bunun yanı sıra uzamış gebelik, kabızlık, hipotermi, geniş anterior fontanel de görülebilecek bulgular arasındadır.<sup>5</sup>

Hipotiroididen şüphelenilip, düşük T4 ve yüksek TSH değeri tespit edilir edilmez hasta uygun tanısal değerlendirme ve uygun tedavi için çocuk endokrinoloji uzmanına sevk edilmelidir.

### **Konjenital Hipertiroidi**

Doğumsal hipotiroidin aksine, hipertiroidi genelde geçicidir ve en çok Graves hastalığı olan annelerin bebeklerinde (%2-3'ünde), transplental TSH reseptör uyarıcısı antikorların geçişiyle ortaya çıkar. Bebeğe taşikardi, proptozis, kilo alma zorluğu ve huzursuzluk vardır. Bu durum 2-3 ayda antikorların metabolize olması sonrası düzelir. Nadirde olsa kalıcı olan yenidoğan hipertiroidisi ise antitiroid ilaçlar ile tedavi edilmelidir.<sup>6</sup>

### **Adölesanda Tiroid Hastalıkları**

#### **Hipotiroidi**

Çocuklukta hipotiroidi sinsice gelişir. Tanı konana kadar da uzun zaman geçebilir. Guatr varlığının muayenede görülmesi veya büyüme geriliği nedeniyle tanı konur. Kilo alımı, uzamamaya göre daha normal olduğundan genelde bu çocuklar kilolu görünürler. Okul başarıları etkilenmeyebilir, soğuk intoleransı gibi klasik hipotiroidi bulguları da vardır. Puberte ise gecikir. Taramada TSH ölçümü en iyi yöntemdir. Sekonder veya tersiyer hipotiroidide ise TSH ölçümü yarar vermez, hem serbest T4 hem de TSH'nın düşüklüğünün gösterilmesi gerekir.<sup>7</sup>

Hipotiroidiye yol açan değişik hastalıklar vardır bunların ayırıcı tanılarının yapılması ve uygun replasman tedavisi için hasta endokrinoloğa yönlendirilmelidir.

#### **Ağrılı Tiroid**

Tiroid lojunda ağrı akut veya subakut tiroidit bulgusudur. Akut tiroiditte tiroid çok ağrılıdır, yüksek ateş vardır. Tiroid fonksiyonlar genelde normaldir. Ultrasonografiyle apse olmadığından emin olunmalı ve parenteral antibiyotikle hasta tedavi edilmelidir. Apsenin olması durumunda insizyon ve drenaj gerekir.<sup>8</sup>

Subakut tiroiditte ise genelde viral bir üst solunum yolu infeksiyonu sonrası tiroide hassasiyet; başlangıçta tirotoksikoz; sonrasında hipotiroidi fazı ve sonunda ötiroid guatra giden bir süreç vardır. Hipotiroidi dönemi replasman gerektirmeyecek kadar kısa sürer ve genelde tam remisyon görülür.<sup>1,8</sup>

### Hipertiroidi

Çocukta adölesan dönemde görülen hipertiroidinin nedeni %95 oranında Graves hastalığıdır. Graves hastalığı TSH reseptörüne bağlanıp TSH etkisi yapan antikorların neden olduğu bir otoimmün hastalıktır. Kızlarda daha çok görülür, diğer otoimmün hastalıklarla beraber (tip 1 diyabet, Addison hastalığı) ve Down sendromunda daha çok görülür. Hipertiroidi nadiren de aktif tiroid adenomu, McCune-Albright sendromu, hipofiz adenomu gibi durumlarda da nadiren görülür.<sup>9</sup>

Hastalarda klinik erişkin hipertiroididen farklı değildir. Tedavide de antitiroid ilaçlar, cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi seçilir.

### Tiroid Nodülleri

Tiroid kanserleri çocukta çok nadirdir.<sup>10</sup> Genel kanı olarak eskiden çocuklarda tiroid nodüllerinin yüksek oranda (%30) kanser olduğu yönündeydi; günümüzde bu oranın erişkindekinden farklı olmadığı (%5-10) bilinmektedir.<sup>1,10</sup> Bu konu değişik makalelerde farklılık göstermektedir; çocuklarda nodüllerde erişkinlere göre 4 kat daha fazla oranda kanser olduğunu iddia edenler de vardır. Kesin olan bir durumsa, çocuklarda hastalık tanı konduğunda genelde daha ileri evrelerde ve boyunda lenf nodu metastazları vardır. Bunun nedeni çocukta tiroid nodülünün nadir olması nedeniyle üzerinde durulmaması ve lenf nodlarının üst solunum yolu infeksiyonları nedeniyle de sık büyümesi ve akla tümörün zamanında gelmemesidir.<sup>10</sup>

Tiroid kanserlerinin çoğunluğu sporadiktir; genetik olarak geçişi bilinen medüller karsinoma dışında tiroid kanserine yol açtığı kesin olarak bilinen en önemli faktör radyasyona maruz kalmaktır. Günümüzde nadir olsa da başka nedenlerle özellikle terapötik dozun altında verilen radyoterapiye bağlı tiroid kanseri geliştiği kesin olarak bilinmektedir. Çernobil kazası sonrası etkilenen bölgede yaşayan çocuklarda artmış oranda tiroid kanseri görülmektedir.<sup>11</sup>

Çocuklarda da nodüllerin çoğunluğu folliküler adenoma veya kolloidal kistlerdir. Tiroid içinde kalmış bir duktal kist veya tek taraflı konjenital agenez yüzünden diğer tarafın nodül gibi görünmesi çocukta karşılaşılabilecek diğer durumlardır.

Tiroid nodülleri olan çocukların çoğu asemptomatiktir; bu kitleler rutin muayene sırasında veya anne-baba tarafından fark edilir. Tiroid kanseri tanısı alan çocukların ancak yarısı nodül nedeniyle tanı alır; kalan yarısı ise boyunda lenf nodu ortaya çıkması ve bunun incelenmesi sırasında tiroid



kanseri tanısı alır. Çocuk ve erişkin tiroid kanserlerinin biyolojik davranışı da farklılık gösterir. Çocukta daha önce de belirtilen nedenlerle kanser başlangıçta çok daha ileri evrededir ancak prognoz sonunda erişkine göre daha iyidir. Çocuk tiroid kanserlerinde de en sık görülen papiller tiroid kanseridir.<sup>12</sup>

Tiroid nodülüyle gelen çocukta tanı koyarken en kullanışlı yöntem ultrasonografi (USG) ve USG eşliğinde iğne biyopsisidir (İİAB).<sup>13</sup> Sintigrafinin çocukta hiç yeri yoktur; çünkü erişkindekine aksine çocukta sıcak nodülde kanser olma şansı yüksektir. İİAB sonucu kanser veya şüpheli ise tanı ve tedavi amaçlı cerrahi; benign ise takip; yetersiz ise biyopsi tekrarı önerilmelidir. Doku tanısı olmadan cerrahi tedaviye yönelmek ve frozen biyopsiye göre devam etmek çocukta çok önerilmez. Folliküler lezyonların çoğu çocukta papiller kanserdir; ikinci cerrahinin komplikasyon oranı daha yüksektir. Bu nedenle başlangıçta İİAB ile doku tanısı koymak ve cerrahide total tiroidektomi tercih etmek gerekir.

Başlangıçta yapılacak laboratuvar testleri arasında ise TSH, serbest T3 ve T4 ile kalsitonin ölçümü sayılabilir.

Tiroid kanserinde tedavi çocukta erişkine göre farklılık göstermez. Önerilen total tiroidektomi, etkilenen lenf nodlarının diseksiyonu; paratiroidler ve rekürren laringeal sinirlerin korunmasıdır. Cerrahi sonrası I<sup>131</sup> ve ömür boyu tiroid hormon replasmanı önerilir.<sup>10,14</sup> Her ne kadar İİAB ve cerrahiye patolojik tanıyla girmek önerilse de bu her zaman mümkün olmaz. Eğer hastaya tanı amaçlı hemi tiroidektomi yapılmış ve patolojik tanı diferansiye tiroid kanseri olarak rapor edilmişse ne yapılmalıdır? Eğer kanser odağı küçükse takip erişkinde bir seçenek olabilmektedir; ancak çocuklarda şimdiye kadar elde edilen bilgiler hastalığın daha çok multifokal olduğu, daha çok lenf nodu ve akciğer metastazı yaptığı yönündendir. Bu nedenle tiroid dokusunun kalanını da almak gerekir. I<sup>131</sup> tedavisinin etkinliği için geride tiroid dokusunun mümkün olduğunca az (idealde hiç) kalması gerekir.

I<sup>131</sup> tedavisi çoğu klinik tarafından postoperatif dönemde önerilmektedir. Bunun istisnası olan yayınlar mevcuttur; örnek olarak Mayo klinik serisinde 1.5 cm'nin altındaki tümörlerde radikal cerrahi sonrası sadece izlem uygulanmış; bu hastalardan pulmoner metastaz olanlar dışındakilere I<sup>131</sup> tedavisi uygulanmamıştır.<sup>10</sup> Radyoaktif iyot (RAI) tedavisini savunanlar; total tiroidektomi sonrasında bile tiroid yatağında RAI tutulumu olduğunu; tiroid kalıntısının da hem taramada nüks takibini zorlaştırdığı hem de gerektiğinde verilecek I<sup>131</sup> tedavisinin etkinliğinin az olacağını iddia etmektedirler. Ancak RAI tedavisi çocukta erişkine göre farklılıklar göstermektedir, doku-daki I<sup>131</sup> konsantrasyonu daha yüksek olmakta; çevre organlara yakınlık nedeniyle de diğer organ etkilenmeleri fazla olmaktadır. Bu nedenle doz ayarlaması çok önemlidir. Özellikle pulmoner metastazlar tedavi edilirden pulmoner fibrozise yol açmamak gerekmektedir.



### Prognoz

Çocuk tiroid kanserleri başlangıçta ileri evrede olmakta; yüksek oranda bölgesel lenf nodu metastazı ve çok sayıda pulmoner mikrometastazlar görülmektedir. Buna rağmen prognoz çok iyidir. Hastanın tedavi sonrası dikkatli bir şekilde hayat boyu izlenmesi gerekir.

### Özet ve Önemli Noktalar

- Çocukta tiroid kanseri nadirdir.
- Çoğunluğu papiller kanserdir.
- Kanserler daha büyük, agresif ve lokal invazivdir.
- Yüksek metastaz oranı vardır (%50-90 lenf nodu, %15-30 pulmoner).
- Bunlara rağmen neredeyse hiçbir çocuk bu kanserden ölmez.
- 10 yaşından küçüklerde agresiflik ve rekürrens daha fazladır.
- Total tiroidektomi seçilen cerrahi tedavidir.
- Çok küçük ve tek odaklı tümörler dışında I<sup>131</sup> tedavisi önerilir ve bazen tekrar dozlar gerekebilir.

### Kaynaklar

1. Brown RS. Pediatric thyroid disorders. In: Cooper DS, editor. Medical Management of Thyroid Disorders. 2nd ed. New York: Informa Health Care; 2008. Chapter 8, p. 283-99.
2. Fagman H, Grande M, Edsbagge J. Expression of classical cadherins in thyroid development: Maintenance of an epithelial phenotype throughout organogenesis. *Endocrinology* 2003;144:3618-24.
3. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981;304:702-12.
4. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
5. Von Trotsenburg ASP, Vulsma T, Van Santen HM. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 88: 1512-5.
6. Zakarija M, Mc Kenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid stimulated antibody of Graves' Disease and the relationship to neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1036-40.
7. Foley TP Jr., Abbasi V, Copeland KC. Brief report: Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med* 1994; 330:466-8.
8. Mali VP, Prabhakaran K. Recurrent acute thyroid swelling because of pyriform sinus fistula. *J Pediatr Surg* 2008;43:27-30.
9. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC. The thyrotropin (TSH) receptor; interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 1998; 19:673-716.
10. McDougall IR. Differentiated thyroid cancer in children. In: McDougall IR, editor. Management of Thyroid Cancer and Related Nodular Disease. London: Springer; 2006. Chapter 7, p. 283-302.

11. Clarke DE. Association of irradiation with cancer of thyroid in children and adolescent. *JAMA* 1955; 159:1007-9.
12. Wu Y. Differentiated carcinoma of the thyroid in children and adolescent. *Ann Chir* 2001; 126:977-80.
13. De Keyser LF, Van Herle AJ. Differentiated thyroid cancer in children. *Head Neck Surg* 1985; 8:100-14.
14. Bucsky P, Parlowsky T. Epidemiology and therapy of thyroid cancer in childhood and adolescence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;4:70-3.

# Benign Tiroid Hastalıkları

Gül Özbilen Acar, Osman Halit Çam

Bu bölümde benign tiroid hastalıklarını sırasıyla tiroid nodüllerine yaklaşım, konjenital tiroid bezi anomalileri, hipertiroidizm ve tirotoksikoz ile tiroiditler başlıkları altında inceleyeceğiz.

## Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

### Tanım

Tiroid nodülleri jelatinimsi kolloid materyalden zengin olup, çevre dokudan farklı yapıda ve radyolojik olarak etraf tiroid parenkiminden ayırılabilir lezyonlardır.<sup>1</sup> Nodüller arasında normal tiroid dokusu mevcuttur ve tam bir kapsülleri yoktur.

### Sıklık

İyot alımının yeterli olduğu ülkelerde tiroid nodülü prevalansının %5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Otopsi çalışmalarında tiroid nodülü sıklığı yaklaşık olarak %50 olarak tespit edilmiştir. Asemptomatik kişilerde yapılan taramalarda ise palpable nodül oranı %21, ultrason ile tespit edilen nodül oranı ise %67 olarak bulunmuştur. Yine ülkemizde tiroid hastalığı olduğu bilinen 1831 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %67'sinin ötiroid ve diffüz guatrli, %33'ünün nodüler guatrli olduğu görülmüştür.<sup>2</sup> Tiroid nodülü kadınlarda (20-40 yaş) erkeklere göre 2 kat fazladır.

### Klinik Önem

Tiroid kanseri hastalarının %70-90'ının tiroid nodülü ile başvurduğu unutulmamalıdır. Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık olarak %5-10'unun tiroid kanseri olması nedeni ile, tiroid nodülleri tiroid kanserini hariç tutmak için mutlaka araştırılmalıdır.

### Hikayede Sorgulanması Gerekli Özellikler

- Yaş
- Cinsiyet
- Başlangıç ve büyüme hızı (anaplastik karsinom!)
- Radyasyon

- Aile hikayesi (nodül, tiroid kanseri, MEN II, Gardner, Werner sendromları)
- Geçirilmiş tiroid cerrahisi
- Ses kısıklığı
- Öksürük
- Yutma güçlüğü
- Dispne, stridor
- Boyunda şişlik
- Nodülde sertlik

### Fizik Muayene Bulguları

- Boyun muayenesi:
  - Nodülün özellikleri
  - Lenf nodları (özellikle VI. bölge!)
  - + Pemberton bulgusu; superior vena cava sendromu (retrosternal multinodüler guatr [MNG], tiroid kanseri!)
  - Ağrı
  - Cilt (hiperemi)
- Larenks muayenesi (vokal kord mobilitesi)
- Ateş
- Kalp atım hızı
- Solumum sayısı
- Göz muayenesi (ekzoftalmi, Graves hastalığı)
- Ellerde tremor
- HT (MEN sendromu, hipertiroidi)

### Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid patolojisi olan bir hastada hastanın metabolik durumu ve etyolojiyi araştırmak için laboratuvar çalışması istenmektedir. TSH ölçümü birinci durumu belirlemek için idealdir. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki bütünlüğün bilinmesinde TSH en iyisidir. Ötiroid bir hastada TSH seviyesi 0.3-5.0 mU/L'dir.

Tiroid nodülü olan hastaların çoğu ötiroiddir. Ayrıca tiroid kanserlerinde de genelde serum ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeyleri normaldir ve tanıda spesifik bir değeri yoktur (*American Thyroid Association*). Soliter toksik nodül, toksik MNG, Graves hastalığı, bazı tiroid kanserindeki (özellikle foliküler) nodülde hipertiroidi, veya Hashimoto zeminindeki lenfomada hipotirodiye rastlanabilir.

### Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi (USG), tiroid sintigrafisi (STG) veya bilgisayarlı tomografiye (BT) göre anatomik detayları (fonksiyonları değil) daha iyi

gösterebilir. Ayrıca nodülün büyüklüğü, lokalizasyonu ve malignensi ile ilgili şüpheli durumları bize sunabilir. Genel olarak nonpalpable (<1 cm) nodülleri tespit etmede faydalıdır. Bugün yüksek çözünürlüklü USG ile 3-4 mm solid, 2 mm kistik nodüller tespit edilebilmektedir. İlave olarak solid, kistik ve mikst yapıda nodüllerin ayırımında ve tiroid bezinin kan akımının görüntülenmesinde faydalıdır.

#### USG'de Malignensi Kriterleri

- Halo işaretinin kaybolması
- Solid lezyon ve hipoekojenite (etrafındaki parenkime göre)
- Heterojen eko yapısı
- İrregüler kenarlar veya iyi tanımlanmamış
- Mikrokalsifikasyonlar (nonspesfiktir %10-15; benign veya malign hastalıkta görülebilir)<sup>3</sup>
- Bez dışına yayılım
- Şekil olarak boyun enden daha uzun olması
- Tip III vasküler pattern (Kan akımı yok ise Tip I, nodül etrafında kanlanma var ancak nodül içinde az ya da yok ise Tip II, nodül etrafında kanlanma az ya da yok ancak nodül içinde kanlanma var ise Tip III)

#### Tiroid Sintigrafisi (STG)

Tiroid bezi tarafından tutulan radyoaktif maddenin ( $I^{131}$ ,  $TC^{99}$ ,  $I^{123}$ ,  $TL^{201}$ ) görüntülenmesi ile tiroid nodüllerinin sayısı, büyüklüğü, yerleşimi ve fonksiyonları hakkında bilgi edinmek mümkündür. Nonfonksiyone nodüller, hipofonksiyone (soğuk) olarak görülürler ve ileri araştırma için ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB)'sine ihtiyaç duyulur.

Soğuk nodül olarak nitelendirilmesi için >1 cm olması ve parenkimaya oranla %20 daha az tutulum göstermesi gerekir. Bu nodüllerde karsinom oranı yüksektir (%12-35).<sup>4,5</sup> Otonom nodüller ise hiperfonksiyone (sıcak) görülürler. Tüm nodüller içinde görülme oranı %2-6'dır. Bu nodüllerde karsinom oranı %1-4'tür.<sup>5</sup>

#### Tiroid Patolojilerinde Sintigrafinin Yeri

- Otonom bir nodülün tanınması
- İİAB'de foliküler lezyon tanısında fonksiyonun araştırılması
- Substernal guatr araştırmasında
- Rejyoner metastazların belirlenmesinde (+boyun LAP)
- Gelişimsel anomalilerin tanınması (ektopik tiroid)
- Uzak metastazların tanınması (kemik, akciğer)
- Bugün genelde İİAB sonrasında ve tiroid fonksiyon sonuçlarına göre ihtiyaç durumunda istenmektedir.

### Diğer Radyolojik İncelemeler

- Akciğer grafileri (ön-arka, yan)
- Xeroradyografi
- Kontrastlı farengo-özafagografi
- Kontrastlı BT
- Kontrastlı MRI (İİAB'de şüpheli olan, 5 mL'den büyük nodüllerde %84 sensitivite, %100 spesifite göstermektedir).

BT ve MRI için malignite kriterleri:<sup>3</sup>

Belirsiz sınırlar, bez dışına yayılım, lenf nodu tutulumu, çevre dokuların invazyonu.

### İİAB Teknikleri

Örneğin alınması:

- Klasik 20-25 gauge iğne ile uygulanan teknik
- Sadece iğne ucu ile yapılan teknik
- Özel enjektör ile örnek alınan teknik

### Preparatın Hazırlanması

1. *Havada kurutma:* Diff-Quick ve May Grünwald metodları için uygundur. Medüller karsinom ve lenfoid tümörlerde faydalıdır.
2. *Yaş yayma:* %95 alkolle fikse edilmelidir. Papanicolaou boyası ile uygulanır. Papiller karsinomlar için uygundur.

### Sensitivite ve Spesifite

İİAB'sinin doğruluk oranı %95'ten fazladır. 18 bin hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada tiroid kanseri için sensitivitesi %83, spesifitesi %92 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada şüpheli bildirilen lezyonların %20'sinde malignite saptanmıştır. Nodül >3 cm ise bu oran %30'a çıkmıştır.<sup>6</sup> İİAB'si sonucu veriyorsa sensitivitesi ve spesifitesi % 100'e varmaktadır. Bu da cerrahi girişimi gerekli kılar.<sup>7</sup>

Yanlış pozitiflik oranı % 0.7'dir. Nodül benign (makrofoliküler) olmasına rağmen sonucun malign, şüpheli veya belirsiz olarak rapor edilmesidir. Genellikle mikrofoliküler adenomlarda fokal hiperplaziye veya dejeneren adenomlarda sellüler atipiye bağlıdır.<sup>3</sup> Yanlış negatiflik oranı %5 civarındadır. Çoğunlukla yanlış örneklemeden kaynaklanmaktadır.<sup>8</sup>

### İİAB sınıflaması

*American Thyroid Association:*

- Nondiagnostik/teşhisi olmayan sitoloji
- Indetermined/ şüpheli veya belirsiz
- Benign
- Malign (cerrahide <%95 malignensi riski)



*National Cancer Institute:*

İlave olarak;

1. Şüpheli malignensi (%50-75 malignensi riski)
2. Foliküler lezyonun belirlenemeyen önemi (%5-10 malignensi riski)
3. Foliküler veya hurthle cell neoplazmanın belirlenemeyen önemi (%15-25 malignensi riski)

**Nondiagnostik / Teşhisi Olmayan Sitoloji (NDS)**

Sitolojik yeterlilik için kriter: Nodülden elde edilen en az 2 aspirattan, yine en az 6 tane foliküler hücre grubunun elde edilmesi ve bunların her birinin 10-15 hücreyi içermesi gereklidir.<sup>9</sup> İlk NDS'den sonra İİAB'si mutlaka USG eşliğinde yapılmalıdır. Bazı biyopsiler tekrara ihtiyaç gösterir.<sup>10</sup> Tekrara rağmen sonuç aynı (%7) ise malignite olabilir. Özellikle kistik nodüllerde yakın izlem veya cerrahi, solid nodüllerde ise cerrahi tercih edilebilir.<sup>11</sup>

**Indetermined / Belirsiz Sitoloji**

Foliküler veya Hurthle cell malignensi (malignensi riski %15-30), foliküler lezyon veya sellüler atipi (malignensi riski %5-10) tam belirlenemez;<sup>12</sup> BRAF, RAS, RET/PTC, Pax8-PPARY, galectin-3 gibi moleküler belirleyicilerin malignensi açısından araştırılması önerilmekte.<sup>13</sup> Ayrıca FDG-PET *scan*'i de öneren çalışmalar var.<sup>14</sup>

**Nodül Tipleri**

**Kistik Nodüller**

Kistik nodüller genellikle içi kolloid sıvısı ile dolu benign makrofolliküler nodüllerdir. Kistik nodüllerin kanser riski için bir fikir birliği yoktur. Bir çalışmada pür kistik nodüllerin (tüm nodüller içinde <%2) beklenmeyen şekilde malignensi oranı yüksek bulunmuştur.<sup>15</sup> Bu nodüllerde kistik sıvının aspirasyonu ve sitolojik analizleri mutlaka yapılmalıdır. Kistik nodüllerde tekrarlayan sıvı birikimi varsa (%60-90 hastada) cerrahi tedavi veya en az 2 kür perkutan etanol tedavisi önerilmektedir. Her iki yöntemde literatürde başarılı bulunmaktadır.

**Mikst Nodüller**

Mikst nodüllerin solid ve kistik komponentleri mevcuttur. İİAB'si gerektiğinde nodülün solid bölümünden yapılmalıdır. Semptomatik hastalarda kistik bölümün aspirasyonu ile kist boşaltılabilir.

**Otonom Nodüller**

TSH düşük veya sınıra yakınsa otonom nodül düşünülür. TC<sup>99</sup> veya I<sup>123</sup> ile tiroid STG'si yapılmalı ve nodül USG ile değerlendirilmelidir (>1-1.5 cm nodül). Bu tetkiklerle otonom nodülün fonksiyonu araştırılır. Nodül izofoksiyone veya nonfonksiyone ve şüpheli USG ile birlikte ise ayrıca İİAB düşünülür.

Otonom nodül hipertiroidiye neden oluyorsa radyoaktifiyot veya cerrahi girişim ile tedavisi zorunludur ve bu girişim genellikle antitiroid ilaçla tedavi sonrası yapılır. Büyük otonom nodülü olan (nodül 3 cm veya daha büyük) hastaların %20 kadarı hipertiroid olmaktadır.<sup>16</sup> Bu nodüllerin radyoaktifiyot ile tahrip edilmeleri hem gelecekte olabilecek hipertiroidizm riskini hem de mevcut subklinik hipertiroidizm riskini azaltacaktır.

### **Multinodüler Guatra Yaklaşım**

Yapılan son araştırmalarda MNG'da malignensi riski soliter nodülle aynı oranda bulunmuştur.<sup>17,18</sup> Bu hastalıkta USG'de şüpheli nodülden öncelikle örnekleme alınmalıdır. USG'de şüpheli nodül yoksa, sadece dominant veya en geniş nodülden İİAB'si yapılmalı ve diğer nodüller USG ile izlenmelidir. Ayrıca TSH düşükse veya sınıra yakınsa otonom nodülü ekarte etmek için tiroid STG önerilir.

### **Çocuklardaki ve Gebelerdeki Nodüllere Yaklaşım**

Çocuklardaki bir veya daha fazla nodüle (%2) yaklaşım protokolü erişkinlerle aynı (*American Thyroid Association*) olarak hazırlanmıştır. Bazı çalışmalarda kanser oranı (%15-20) erişkinlere göre fazla,<sup>19</sup> bazı çalışmalarda ise benzer oranlarda<sup>20</sup> bulunmuştur.

Şüpheli nodüllerde malignensi oranı gebelerde fazla olarak tespit edilmiştir.<sup>21</sup> Gebelerdeki nodül değerlendirme protokolünde çocuk ve erişkin protokolleri ile aynıdır, sadece STG yapılması kontrendike kabul edilmiştir. Kesin malignite saptanırsa operasyonun doğum sonrasına kalması süriyi etkilemediği düşünülmektedir. Ayrıca operasyonun 2. trimesterde yapılabileceğini ileri süren çalışmalar mevcut.<sup>22</sup> Şüpheli veya kesin malignensi durumunda LT4 ile supresyon tedavisi verip doğum sonrası operasyonu öneren otörlerde var.<sup>23</sup>

### **Tiroid Supresyon Tedavisi**

Tiroid hormon supresyon tedavisi benign toksik olmayan guatrın ve yeni nodül oluşumunun önlenmesinde etkilidir. Ancak, T4 tedavisi soliter nodüllerin %17-25 kadarında nodülü küçültmede (%50'den fazla) etkili olabilmektedir. Tedavi sırasında nodül büyüyorsa kanseri dışlayabilmek için cerrahi düşünülmelidir.

*American Thyroid Association* protokolünde iyot alımı yeterli popülasyonda tiroid supresyon tedavisini rutinde önerilmemekte, ancak iyot alımı yeterli değilse yapılabilir denmektedir.

### **Hangi Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme Modaliteleri Ne Zaman Endikedir?**

1. Serum TSH + USG ne zaman yapılmalıdır? Tiroid nodülü >1 cm ise veya FDG PET scan'de diffuz veya fokal tiroid uptake'i varsa bu in-

celemeler uygundur. TSH yüksekse (İİAB endikedir!!) veya TSH düşükse ileri araştırma gerekmektedir.

2. Tiroid sintigrafisi ( $TC^{99}$ ,  $I^{123}$ ) hangi durumlarda istenmelidir? Serum TSH'ı normalin altında ise nodülün fonksiyonunu değerlendirmek için yapılmalıdır.
3. Tiroglobulin istenmeli midir? Birçok benign hastalıkta da yükselebilir, o nedenle rutinde istenmesi önerilmemektedir.
4. Kalsitonin ölçümü ve pentagastrin stimülasyon testi gereklidir? Bu testlerin rutinde yapılması tavsiye edilmemektedir. Ancak tiroid meduller karsinom için anlamlı olabilir.

### Tiroid Nodüllerinde Uzun Takipte En İyi Metod Nedir?

İlk biyopsiden sonra sonuç benign ise 6-18 ay boyunca aralıklarla USG yapılmalıdır. Eğer bu süre sonunda nodül stabil ise her 3-5 yılda bir USG tekrarlanmalıdır. Büyüyen nodüller için ise tekrarlayan İİAB'leri gereklidir. Tekrarlayan biyopsilerde palpasyonla yapılan İİAB sonuçları ile USG ile yapılan İİAB sonuçları karşılaştırılmış ve yalancı negatiflik oranı ilk grupta fazla bulunmuştur.<sup>24</sup> Nodül ne kadar büyürse tekrar biyopsi yapılmalı? En uygun olarak nodül boyutunun %20 arttığı durumlarda<sup>25</sup> veya nodül volümünün %50 değiştiği durumlarda tekrar biyopsi yapılmalıdır.<sup>26</sup>

### Tedavide Neler Yapılabilir?

- Tekrarlayan basit kistik nodüllerde cerrahi veya perkutan etanol enjeksiyonları başarılıdır.<sup>27</sup>
- Medikal tedavinin yeri nedir? Benign tiroid nodüllerinde sınırdaki düşük iodin alımıyla birlikte tiroid hormonları alımı TSH'ı suprese etmekte ve nodülü küçültüp yeni nodül oluşumunu engellemektedir.<sup>28</sup>
- Ancak yeterli iodin alımı olanlarda rutin supresyon tedavisi önerilmemektedir (*American Thyroid Association*).
- Büyüyen nodüllerde tekrar edilen biyopsiler benign ise kistik nodüllerde izlem veya cerrahi, solid nodüllerde cerrahi düşünülmelidir.

### Malignite Açısından Hastaya Yaklaşım

- Sitolojik veya sintigrafik olarak tartışılabilir bulguları olan hastalarda fizik muayene kanser için şüpheli bulgulara sahipse hasta cerrahiye verilebilir.
- Hızlı büyüyen solid tiroid kitleleri benign bile olsalar cerrahi olarak tedavi edilmelidir.
- Çevre dokuya fikse, sert kitle, obstrüksiyon semptomları, servikal lenfadenopati veya vokal kord paralizisi gibi bulgular kanseri düşündürür.

### **Konjenital Tiroid Bezi Anomalileri**

Çocuklarda, neredeyse tüm yetişkinlerdeki gibi tiroid problemleri görülebilir de genellikle sonuçları çok daha ağır ve çözümleri daha zordur. Bir bebeğin beyninin büyüme ve gelişmesi için çok fazla zamana ihtiyacı ve katedeceği çok mesafe vardır. Bunun gerçekleşebilmesi için tiroid hormon miktarları yeterli düzeyde olması gerekir.

Hipo/hipertiroidi varlığı kardiyovasküler sistemi, kas-iskelet sistemini, okul başarısını ve çocuğun davranışlarını etkileyebilir. Ayrıca bebeklerin ve küçük çocukların, hastalık semptomlarını dile getirmeleri de pek mümkün değildir.

Bu bölümde, bebeklik ve çocukluk çağında ortaya çıkan tiroid hastalıklarını ele alacağız.

### **Konjenital Hipotiroidi**

Konjenital hipotiroidi tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarından veya doğumsal tiroid hormon biyosentezinin yapılamamasından kaynaklanan, tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durumdur.<sup>29</sup>

Tiroid bezi intrauterin 16-17. gestasyon gününde görülebilir. Dördüncü faringeal yarıktan köken alarak 7. haftada normal yerleşim yerini alır. Fetal tiroid bezi gebeliğin 8. haftasında faaliyet göstermeye, 10. haftadan itibaren de iyot yakalamaya başlamaktadır. Fetal TRH hipotalamustan 8. haftadan itibaren, TSH ise hipofiz bezinden 12. haftadan sonra salgılanır. Yirminci haftadan sonra hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı tam olarak çalışmaya başlar. Tiroid folliküler hücre fonksiyonu TSH ve iyot seviyeleri ile regüle edilir. İntrauterin dönemde özellikle ilk trimesterde bebeğin ihtiyacı olan tiroid hormonu anneden plasenta yolu ile geçen tiroksin ile karşılanır. T4 (tiroksin) fetusta iodo-tironin deiyodinaz enzimi ile T3'e (tiriodotironin) dönüşür. Fetal hipofiz, beyin ve kahverengi yağ dokusunda enzim aktivitesi yüksektir.<sup>30</sup>

Doğumdan hemen sonra hipotermi ve strese bağlı olarak TSH düzeyi yükselir ve sonraki birkaç günde yavaş yavaş düşer. TSH düzeylerindeki yükselmeyi T4 ve T3 düzeylerindeki artış izler ve genellikle ilk 24 saatte hormon düzeyleri normalin üzerinde çıkar. Buna fizyolojik hipertiroidi denilmektedir. Yenidoğan döneminde tiroid hormon sonuçları değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle konjenital hipotiroidi tanısı için yapılacak olan TSH ya da T4 taramaları doğum sonrası 3-5. günlerde yapılmalıdır.<sup>31,32</sup>

Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur.<sup>33</sup> Konjenital hipotiroidi insidansı yenidoğanda 1/3,500-1/4,000 arasında değişmektedir.<sup>34</sup> Bu klinik tablonun etyolojik nedenleri aşağıdaki Tablo 5.1'de sınıflanmıştır. Tiroid sintigrafisinde tiroid dokusu belirlenemezse vakaların %95'inden çoğu tiroid agenezisidir.<sup>35</sup> Ektopik tiroid bezi ise sintinografi ile tesbit edilebilir.<sup>36</sup> Tiroid dokusu ultrasonografi-

**Tablo 5.1.** Konjenital hipotiroidi nedenleri.

<p><b>1. Kalıcı hipotiroidizm</b></p> <p>a. Tirodin disgenезisi (4,500) Agenезi Hipoplazi Ektopi</p> <p>b. Embriyogenезiste genetik defektler</p> <p>c. TSH reseptör mutasyonu</p> <p>d. Dishormonogenезis (30,000) iyot transport defektleri, iyot oksidasyon defektleri, trioglobulin sentez defektleri, iyodotirozin defektleri</p> <p>e. Konjenital toksoplazmozis</p> <p>f. Hipotalamo-hipofizer hipotiroidizm (1/50,000-1/100,000) Multiple hipotalamik hormon eksilikleri (idiyopatik, ailesel) Orta hat defektleri ile birlikte Izole TRH eksikliği Izole TSH eksikliği TSH b-subunit mutasyonu</p> <p>g. Tiroid hipotiroidizm</p>
<p><b>2. Geçici Hipotiroidizm:</b></p> <p>a. İyod eksikliği</p> <p>b. yatrojenik (maternal veya neonatal iyot alımı, maternal antitiroid ilaç kullanımı)</p> <p>c. Geçici dishormonogenезis (oksidasyon defektleri)</p> <p>d. Konjenital nefrozis</p> <p>e. İdiyopatik yüksek TSH (hipertiropinemi) Izole ve Down sendromu ile birlikte İdiyopatik primer hipotiroidizm</p>

de normal lokalizasyonda görülürken sintigrafide görülmez ise TSH blokan antikörlerin varlığı ya da iyot yakalama defekti düşünülmelidir.

Tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlamak önemlidir. Doğumdan sonra ilk üç ay içinde tiroid hormon tedavisine başlamak zeka geriliği olasılığını önemli ölçüde azaltır. Laboratuvar yöntemleri ile kesin tanı konulamayan bebeklerde konjenital hipotiroidiye ait şüphe varsa 3 yaşına kadar ötiroidiyi sağlayacak şekilde hormon replasmanı verilmeli, 3 yaşından sonra tedavi kesilerek yeniden değerlendirilmelidir.<sup>34</sup>

### Ektopik Tiroid

Tiroid glandın oluşması embriyonel hayatın 17. gününde dil kökündeki endodermal bir hücre çoğalması şeklinde başlar. Bu hücre çoğalması farinksin önünde aşağı doğru uzanan bir kanal halini alır.<sup>7</sup> Bu kanala tiroglossal duktus denir. Gelişim sürecinde tiroglossal duktus hyoid kemik korpusunun içinde kalır. Duktusun alt kısımları bilobe şekilde genişleyerek tiroid glandın iki lobunu oluşturur. Tiroglossal duktus, embriyonel hayatın 5-10 haftaları arasında ortadan kaybolur. Ancak bazen duktusun en alt ucu gelişmesini tamamlar ve orta hattın biraz solunda yerleşen piramidal lobu oluşturur. Tiroglossal duktusun en üst ucu ise dil kökünde foramen caecum adı verilen bir çukurluk şeklinde kalır (Şekil 1.3).

Tiroglossal duktus aşağı doğru uzanamayıp daha yukarıda gelişimini tamamlarsa ektopik tiroid dokusu meydana gelir. Ektopik tiroid en fazla foramen ceacum bölgesinde olur, ancak dil kökünden diafragma kadar herhangi bir lokalizasyonda oluşabilir. Ektopik tiroid boyun orta hat lokalizasyonunda tiroglossal duktus kisti ile karışabilir. Normal gelişimden sapmalar sonucunda total ektopi ve tiroglossal duktus kisti dışında başlıca lingual tiroid ve lateral servikal ektopi şeklinde oluşabilir (Tablo 5.2).

**Tablo 5.2.** Ektopik tiroid dokusu.

<p><b>1. Median Tiroid Dokusu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lingual tiroid</li><li>• Tiroglossal duktusun tiroidin piramidal lobu ile birlikteliği</li><li>• Intratrakeal/intralaringeal</li><li>• Kardiyak tiroid</li><li>• Mediastinal tiroid</li><li>• Embriyolojik nodal rest</li></ul>
<p><b>2. Lateral Tiroid Dokusu:</b></p> <p><i>a. Parakistik Tiroid Nodülü:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ekzofitik tiroid nodülü</li><li>• Metastatik papiller kanser</li><li>• Embriyolojik nodal rest</li></ul> <p><i>b. Ovarian Tiroid:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Teratoma</li><li>• Struma ovarii</li><li>• Sturumal karsinoid</li></ul>
<p><b>3. Diğer Ektopik Lokalizasyonlar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Duodenum</li><li>• Safra kesesi</li><li>• Hepatik porta</li><li>• Adrenal gland</li><li>• Sella tursika</li></ul>

### Lingual Tiroid

Lingual tiroid, tiroidin embriyolojik gelişimi sırasında tamamının veya bir kısmının aşağıya inişindeki bozukluk ile ilişkili nadir bir konjenital anomalidir. Dil kökünde ve vallekulanın önünde, orta hatta, sapsız, hassas olmayan, kırmızımsı bir kitle olarak yer alır. Sıklıkla benignidir ve orofarinkste yerleşir, diğer tiroid anomalileri gibi kadınlarda fazladır. Disfaji, disfoni, dispne, öksürük ve hemoraji sık görülen semptomlardır.<sup>37</sup> Gebelik sırasında tiroid hormonlarındaki artmaya bağlı belirginleşebilir.

Lingual tiroid squamöz epitelle kaplıdır ve bol miktarlarda ektopik vasküler yapılar içerir. Kitle normal veya immatür tiroid dokusu içerebilir ve bu fonksiyonel veya disfonksiyonel olabilir. Önemli olarak ektopik tiroid dokusu sadece sintigrafi ile tespit edilebilir. Bu yüzden preoperatif tiroid uptake çalışması yapılmalı ve dokunun fonksiyonu ve normal servikal lokalizasyonları incelenmelidir. Ultrasonografi ise sadece normal tiroid do-



kusunun doğal lokalizasyonunda olup olmadığı hakkında bilgi verebilir. Bir çalışmada konjenital hipotiroidili 40 çocuğun 11 tanesinde lingual tiroid tespit edilmiş ve bunların 7 tanesinde de tiroid normal lokalizasyonunda tespit edilmemiştir.<sup>38</sup>

Cerrahi; kontrolsüz hipertrioidizm, hemoraji, semptomatik büyüme veya malignite düşünülüyorsa endikedir. Transhyoid veya transoral yaklaşımla eksizyon yapılabilir.

### Lateral Ektopik Tiroid

Lateral aberan tiroid servikal tiroid dokusunun jiguler venin lateralinde yerleşmesi olarak tanımlanabilir. Eskiden cerrahi otörler lateral ektopik tiroid dokusunu, metastatik tiroid dokusu olarak kabul etmişlerdi. Ancak zamanla bazı çalışmalarda bunun non-malign histolojiye sahip normal tiroid dokusu olduğu görüldü.

İlginç olarak kitlenin jiguler venin medialinde ise benign, lateralinde ise metastatik malign karakter taşıyabileceği belirtildi. Bazı lateral ektopik tiroid dokusunda lenf nodu ile birliktelik görülebilir. Yine bu tiroid dokusu 4. brankial ark anomalileri ile beraber olabilir.<sup>39</sup>

Bu ektopik tiroid dokusunda nodül varlığı sürpriz değildir. Ektopik dokunun histolojik analizi yapıldıktan sonra cerrahi tedavide, ipsilateral tiroid lobu, ektopik dokuya ulaşmada kılavuz olarak kullanılabilir. Eğer ektopik tiroid dokusunda veya nodülünde papiller karsinom mevcutsa ipsilateral tiroid lobektomi ile ismusektomi veya tiroidektomi yapılmalıdır.

### Diğer Ektopik Tiroid Bölgeleri

Overian stroma teratom içinde tiroid differansiyasyon gösterbilir. Ovarian teratomada normal tiroid dokusu görülmesi olağan gibidir. Bu tiroid dokusunda malignensi nadir olarak görülür. Ancak, bu vakalarda karsinoid tümör varlığı olabileceği unutulmamalıdır.<sup>39</sup>

Tiroid dokusu duodenum submukozası, safrakesesi, hepatik porta ve adrenal gland gibi vücudun başka bölgelerinde de bulunabilir. Ayrıca bir vakada sella tursikada folikler tümör varlığı bildirilmiştir (Tablo 5.2).

### Tiroglossal Duktus Kisti

Tiroglossal duktus kistleri (TDK) embriyonel hayatın 17. gününde dil kökünden başlayıp aşağı doğru uzanacak olan tiroid doku artığından meydana gelirler.<sup>7</sup> Tiroid normal yerinde oluştuktan sonra, tiroglossal duktus kaybolmayıp kistik bir hal alırsa, buna tiroglossal duktus kisti denir. TDK en sık (%75) görülen konjenital boyun kitlesidir. Genellikle 10 yaş altında görülür. Ancak hastaların %35'i 30 yaş üzerindedir. Kitle %90 oranında orta hatta, %10 oranında ise hafif lateraldedir. Lateralde ise %95 soldadır.<sup>37</sup>

Konjenital bir hastalık olmasına rağmen kistin geç olarak ortaya çıkmasının sebebi, embriyonel hayatta kaybolmayan tiroglossal duktus epitelyal artıklarının, geçirilen üst solunum yolu infeksiyonları tarafından stimüle edilerek büyümesidir. TDK, tiroglossal duktusun yolu boyunca foremen çekumdan üst mediastene kadar herhangi bir yerde görülebilir. En sık infrahyoid bölgede (%60.9) ortaya çıkar. Ancak intralingual (%2.1), suprahyoid (%24.1), suprasternal (%12.9) yerleşimide olabilir.<sup>40</sup> TDK'yi spontan veya cerrahi olarak dışarı açılırsa buna tiroglossal fistül denir. Ancak gerçek bir fistül olmadığı için tiroglossal sinüs de denir.

Kist epiteli genellikle kpsödostratifiesilyalı kolumnar epitelidir ancak skuamöz epitelde görülebilir. Kist duvarında müköz glandlar ve ektoptik tiroid dokusu bulunabilir. Squamöz epitelden kaynaklanan malign dejenerasyon bildirilmiştir.

TDK sıklıkla ağrısız, mobil ve yumuşak bir kitle olarak karşımıza çıkar. Nadiren hyoid kemik ile tiroid kartilaj arasına sıkışırsa fiks olabilir. İnfekte olduğunda ağrı, ciltte hiperemi ve odinofaji gelişir. Kistin tiroglossal duktus ile olan bağlantısı, dilin öne-arkaya hareketleri ve yutma sırasında mobilizasyona neden olur.

TDK'nın ayırıcı tanısı dermoid kist, brankial yarık kisti, sebace kist, submental lenfadenomegali, lipom, ektoptik tiroid dokusu, tiroid nodülü, tükürük bezi tümörleri ile yapılmalıdır. Ayırıcı tanı bazen İİAB'yi gerektirebilir. Hem tanı koymak hem de hastanın fonksiyon gören tiroid dokusunu sıptamak amacı ile tiroid sintigrafisi yapılabilir. Ancak bu işlem özellikle çocuklar için çok fazla radyasyon maruziyetine neden olmaktadır ve çokta pahalıdır. Bu nedenle çocuklarda anterior boyun kitlesinin değerlendirilmesinde yüksek rozolüsyonlu ultrasonografi (USG) ile lezyonun kistik olup olmadığını ve tiroidin normal pozisyonu kesin olarak belirlenebilmektedir. Tiroid sintigrafisi ise ancak tiroid gland USG'de görülmemişse önerilmektedir. Tiroglossal duktus kistinde malignite görülmesi %1 oranında rapor edilmekle beraber gerçek insidensi daha fazladır.

Bu nedenle bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRI tümör şüphesi olan erişkinlerde kitlenin incelenmesinde faydalı veriler içerebilir.

TDK'de görülen tümörlerde literatürde %75-85 oranında papiller tiroid karsinom, %7 mikst papiller foliküler varyantı, %5 skuamöz hücreli karsinom ve nadiren Hurtle hüclü karsinom ve papiller karsinomla beraber skuamöz hücreli karsinom bildirilmiştir. Mayo Kliniğin bir serisinde intratiroidal malign kitlelerde, TDK'de malignite oranı %33 olarak bildirilmiş. Eğer TDK spesmeninde papiller tiroid kanseri görülürse sistrunk prosedürü yeterlidir ve kür oranı %95 olarak bildirilmiştir. Bu kanserlerde nodal metastaz oranı düşüktür. Ancak orta hattaki nodal elementte karsinom izlenirse veya invaziv bir kanserse ilave tiroidektomi gerekli olur.

Bir çalışmada 368 tiroglossal duktus kisti benzeri lezyondan 121 tanesinde fonksiyone tiroid dokusu ile karşılaşılmıştır.<sup>41</sup> Ayrıca birçok hipoti-

roidi varlığında olgu sunumunda tiroglossal duktus kisti yanlışlıkla ekto-pik tiroid dokusu eksizyonu olarak rapor edilmiştir. Bu vakaların hayat boyu medikal tedavisi ve hipotiroidizm açısından takibi gerekmektedir.

TDK'nın tedavisi cerrahidir. Ancak kist enfekte ise önce bu durum medikal tedavi ile düzeltilmelidir. Bu tedavi sistemik antibiyotiklerle yapılır. İçi pürülan mai ile dolu kistlerde antibiyotik penetrasyonunu arttırmak için önce ponksiyon yapılmalıdır. Cerrahi müdehaleye kist üzerinden boyun çizgilerine paralel olarak horizontal insizyon ile başlanır ve sonra kistin ve kist traktusunun dil köküne kadar takip edilerek duktusun tamamı ile hyoid kemik korpusunun eksizyonu ile bitirilir. Bu şekilde yapılan ameliyata "Sistrunk ameliyatı" denir. Sadece basit kist eksizyonu ile hyoid kemik korpusu ve derin eksizyon yapılmazsa rekürrens oranı %50'dir.<sup>40</sup>

### Hipertiroidizm ve Tirotoksikoz

Hipertiroidi kanda yüksek düzeyde tiroid hormonları taşınması iken, tirotoksikoz ise dolaşımdaki yüksek düzeyde bulunan tiroid hormonlarına vücudun vermiş olduğu biyokimyasal reaksiyonların neden olduğu klinik tablodur<sup>29</sup> (Tablo 5.3).

Tirotoksikozdaki bir hastada hipertirodi bulunup bulunmadığının tesbiti önemlidir. Çünkü ablatif (radyoaktif iyot [RAI], tiroidektomi) antitiroid tedaviler hipertirodisiz tirotoksikoz durumlarında kullanılmazlar. Bu nedenle bir hastada hipertirodi durumunun olup olmadığını göstermede tiroid sintigrafisi kullanılır.<sup>3</sup> Tiroid sintigrafisinde radyoaktif iyot uptake'inin (RAIU) artması hipertirodi olarak yorumlanır. Bu durumun tek istisnası Jod Basedow denilen hipertirodi durumudur. Jod Basedow hastalığında radyoaktif iyot tutulumu düşük olabilir. Sintigrafi yorumu Tablo 5.4'teki gibidir.

**Tablo 5.3.** Tirotoksikoz belirti ve bulguları.

Genel	Soğuk tercihi, kilo kaybı
Gözler	Canlı bakış, çift görme, okülopalpebral uyumsuzluk, proptozis, periorbital ödem, optik atrofi, kemozis
Boyun	Guatr
KVS	Palpitasyon, ödem, üfürüm, hipertansiyon, kalp yetmezliği
GIS	Barsak hareketleri ve iştahta artış
GUS	Poliüri, infertilite
Nöromuskuler	Tremor, halsizlik, sinirlilik
Deri	Saçlarda dökülme, yumuşak-ince saç yapısı, nemli ve pigmenter cilt yapısı

KVS: Kardiyovasküler sistem, GIS: Gastrointestinal sistem, GUS: Genitoüriner sistem

**Tablo 5.4.** Tirotoksikozda radyoaktif iyot tutulumu.

<b>Yüksek tutulum</b>	Graves Hastalığı Toksik MNG Toksik soliter adenoma TSH sekrete eden hipofiz tümörü Mol hidatiform (koryokarsinoma)
<b>Düşük tutulum</b>	Ağrısız subakut tiroidit Ağrılı subakut tiroidit Iyot alımına bağlı tirotoksikoz Metastatik tiroid kanseri Struma ovarii Tirotoksikozis faktisya

Toksik MNG: Toksik multinodüler guatr

Tirotoksikoz hipertiroidili veya hipertirodisiz olabilir ve etyolojisi Tablo 5.5'te özetlenmiştir. Hipertiroidizmde tedavi etyolojiye yöneliktir.

**Tablo 5.5.** Tirotoksikoz etyolojisi.

<b>1. Median Tiroid Dokusu:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Basedow-Graves hastalığı</li><li>b. Trofoblastik hastalıklar</li><li>c. Toksik multinodüler guatr (MNG)</li><li>d. Toksik adenom / soliter nodül</li><li>e. Hashitoksikoz</li><li>f. Jodbasedow</li><li>g. Uygunsuz TSH salınımı</li></ul>
<b>2. Hipertiroidizm olmadan</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Tirotoksikozis faktisya</li><li>b. Subakut tiroidit</li><li>c. Ektopik tiroid dokusu (struma ovarii, foliküler karsinom metastazi)</li></ul>

### Graves Hastalığı

Graves hastalığı en sık karşılaşılan tirotoksikoz nedeni olup bayanlardan erkeklerden daha sık görülür. Etiyolojisinde TSH reseptörlerine karşı oluşan otoantikörler nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır.<sup>42</sup> Bu otoantikörlerin TSH reseptörlerini yok etmek yerine stimulan bir etkiye sahip olduğu, bunun yanında genetik ve çevresel faktörler de bu hastalıkta suçlanmaktadır.

Graves hastalığı diffüz guatr ve hipertiroidi, oftalmolojik bulgular ve dermatolojik (pretibial mikstödem) bulguları veren 3 ana semptom grubundan oluşmaktadır.<sup>7</sup> Hipertirodiye bağlı olan sistemik semptomlar sinirlilik, çabuk yorulma, hiperkinezi, terleme, titreme, diyare, aşırı terleme, kilo kaybı olarak sıralanabilir. Göz bulguları proptozis, kemozis, konjonktivit, optik nörit, optik atrofi, seyrek göz kırpması, göz kapağı retraksiyonudur.

Laboratuvar olarak yüksek serum serbest T4 ve düşük TSH düzeyleri olması tanıda değerlidir. sT4 düzeyleri tiroid dışı hastalıklar, östrojen tedavisi, kalıtsal T4 bağlama proteinlerindeki anomaliler nedeniyle yükselebilir, bu nedenle TSH'nın tanısız değeri daha yüksek olacaktır. Eğer sT4 normal, TSH suprese ise sT3 bakılmalıdır. Çünkü hastanın mevcut klinik tablosu T3 toksikoz denilen dominant T3 sekresyonundan kaynaklanan bir durum olabilir.<sup>43</sup>

Tirotoksikoz tanısı konulduktan sonra subakut tiroidit ayırıcı tanısını yapmak için tiroid sintigrafisi gerekebilir. Eğer aşık bir Graves kliniği mevcutsa sintigrafi yapılmayabilir.

### Tedavi

Tedavide ilk basamakta hastanın adrenerjik semptomlarını baskılamak için beta adrenerjik reseptör blokajı gerekir. Propanolol 10-40 mg 3x1 ve atenolol 25-50 mg 1x1 kardiyovasküler semptomları hızlıca kontrol altına almada etkili ilaçlardır.<sup>44</sup> Bu ilaçlar aynı zamanda tiroid hormon sentezini ve salınımını da kısıtlarlar.

Hastanın mevcut semptomları kontrol alındıktan sonra tedavide antitirod ilaç kullanımı, radyoaktif iyot ablasyon veya cerrahi seçeneklerinden biri seçilebilir. Bu seçim hastanın sistemik mevcut durumu, ilaç uyumu ve kontrendikasyonların bulunup bulunmaması, tedavi seçeneğine ulaşılabilirlik gibi değişken faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir.

Metimazol, propiltiourasil ve karbimazol tiyonamid grubu antitirod ilaçlardır. Metimazol 10-40 mg/gün, propiltiourasil 100-600 mg/gün 6-8 hafta kullanılabilir.<sup>45</sup> Tiyonamidlerin granülositopeni, rash, kaşıntı, serum hastalığı ve kolestatik sarılık, nefrotik sendrom, artrit, ağızda tat kaybı gibi yan etkilerinin olabileceği unutulmamalı ve bu durum hasta ile paylaşılmalıdır. Hastalar 4-6 hafta sonra (biyokimyasal ötiroidizm) veya 6-12 hafta sonra (klinik ve biyokimyasal ötiroidizm) kontrolü için tiroid fonksiyon testlerine tabi tutulmalıdırlar.

Radyoiyot tedavisi ise ucuz, yan etkileri az ve oldukça etkili bir ablatif yöntemdir. Bunun için ortalama 15 mCi I<sup>131</sup> uygulaması yeterli olacaktır.<sup>46</sup> Bu doz tiroid glandın hacmine göre değişkenlik gösterebilir. Radyoiyot uygulamasından 6 hafta sonraya kadar hastada hipotirodi gelişebilir ve bu durumda hastaya tiroid hormonu replasman tedavisi uygulanmalıdır.

Graves hastalığında trakeoözofajial bası, çocuk veya ergen yaş, radyoaktif iyot tedavisini reddedilmesi, malign olduğu düşünülen ve eş zamanlı tiroid nodülü durumlarında ise cerrahi tedavi seçeneğinin tercih edilmesi uygun olacaktır. Eğer gebelikte kontrol altına alınamayan bir hipertirodi durumu söz konusu ise yine cerrahi tedavi gündeme gelir. Cerrahi öncesinde hastalar mutlaka ötiroidi durumuna getirilmelidirler. Hasta ötiroid duruma geldikten sonra cerrahi öncesinde hastaya 2x5 damla lugol çözeltisi verilirse tiroid sertleşir, vaskülitisi azalır ve peroperatif kanama aza-



lır. Cerrahinin en önemli avantajı hastanın derhal ötiroid duruma gelmesidir.<sup>47</sup> Dezavantajları ise genel anestezinin getirmiş olduğu riskler ve cerrahiye bağlı risklerin varlığıdır. Cerrahiye giden hastalara subtotal tiroidektomi uygulanması kabul edilen yaklaşım olmakla birlikte cerrahi sonrasında nadiren hastalar nadiren ötiroidi durumunda kalmaktadırlar. Bakiye tiroid dokusu 10 yıl sonra bile hipertirofiye olarak hipertiroidi tablosuna neden olabilmekte, tam tersine yetersiz kalıp hipotiroidi de ortaya çıkabilmektedir.<sup>48</sup> Bu nedenle subtotal tiroidektomi uygulanan hastaları belirsiz bir takip dönemi beklemektedir. Subtotal tiroidektomiye alternatif olarak total tiroidektomi ve sonrasında tiroid hormonu replasman tedavisi tercih edilebilecek diğer cerrahi prosedürdür.

Graves oftalmopatisinde hafif şiddetteki hastalar uyurken baş eleasyonu, tuzsuz diyet önerilir, ayrıca diüretikler, sempatolitik göz damlaları da verilebilir. Korneanın kurumasını engellemek amacıyla suni gözyaşı damlaları ve şiddetli olgularda ise tarsorafi uygulanabilir.

### **Hipertiroidi ve Gebelik**

Gebelik sırasında hipertiroidi saptanırsa, bebek düşük doğum ağırlığı, spontan abortus, prematüre doğum riski altındadır. Maternal riskler ise gebelik toksemisi ve hiperdinamik konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi sorunlardır. Hem maternal hem de fetal problemlere yol açması nedeniyle gebelikte hipertiroidi acil ve yeterli olarak kontrol altına alınmalıdır.

Propiltiourasil plasentaya metimazolden daha az geçmesi ve fetal yan etkileri daha az olması nedeniyle gebelik hipertirodisinde daha sıklıkla tercih edilir.<sup>49</sup> Gebelikte birtakım immuntolerans mekanizmalarının ortaya çıkması nedeniyle hipertiroidide remisyon ve relapslar görülebilir ve bu nedenle anne yakından takip edilmelidir. Çünkü bebekte hipotiroidi durumu gebelikte hayatla bağdaşmaz.

### **Toksik Soliter Nodül (Toksik Nodüler Guatr) – Toksik Adenoma – Plummer Hastalığı)**

Toksik adenom otonom olarak tiroid hormonu salgılayan bir nodül varlığı anlamına gelmektedir. Burada hormon salgılanması TSH'dan bağımsız olmaktadır. İyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde sıklıkla görülür.

Tanı yükselmiş sT3, sT4 ve baskılanmış TSH seviyelerinin gösterilmesiyle koyulur. Sintigrafi ile tanının desteklenmesi gerekir. Sintigrafide RAIU yüksektir. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gereksizdir. Çünkü toksik adenomlar nadiren maligndirlir. Tiroid İİAB yapılırsa bu durum yanıltıcı olabilir, çünkü toksik adenomlar sellüler atipi gösterebilirler.<sup>50</sup>

Toksik adenomların neden olduğu tirotoksikoz durumu, graves hastalığının aksine kalıcıdır. Bu nedenle antitiroid ilaçların tedavide yeri yoktur ve tedavide ablatif yöntemler seçilmelidir. Nodül çapı ne kadar büyükse tirotoksikoz gelişme ihtimali o kadar yüksektir.



Radyoaktif iyot tedavisi toksik adenom tedavisinde ilk seçilecek yöntemdir. Çocuklarda, adölesanlarda ve radyoaktifiyot ablasyon için büyük bir nodül varlığında ise cerrahi tercih edilmelidir. Seçilecek cerrahi prosedür hemitiroidektomi olmalıdır.

Tekrarlayan perkütan etanol enjeksiyonlarıyla da nodülün regrese olduğu bildirilmiştir.

### **Toksik Multinodüler Guatr**

Toksik adenomlarda olduğu gibi toksik multinodüler guatrlar (MNG) da endemik iyot eksikliği olan bölgelerde görülürler. Kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle, genetiğin bu hastalığın patolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Hastalığın gelişiminde diffüz tiroid dokusundan nodüleriteye, nodüleriteden multinodüleriteye ve daha sonra otonom multinodüleriteye dönüştüğü ve bu nedenle tirotoksikozaya yol açtığı düşünülmektedir.

Toksik multinodüler guatr hastalığında radyoaktifiyot tedavisi ilk tercihtir. Toksik MNG'de kullanılan radyoaktifiyot dozu Graves veya toksik adenomda kullanılan dozdan daha yüksek dozlar olmalıdır. En önemli avantajı uygulandıktan 2-4 ay sonra hastaların ötiroid hale gelmesi ve bu hastaların tiroid replasman tedavisine ihtiyaç duymamasıdır.

Trakeoözofageal basısı olan veya radyoaktifiyot tedavisini reddeden hastalara ise cerrahi uygulanmalıdır. Hastalar ötiroid duruma geldikten sonra opere edilmelidirler. Bilateral subtototal tiroidektomi veya total tiroidektomi seçeneklerinden biri seçilmelidir.

### **Diğer Guatrlar**

#### **Nontoksik Multinodüler Guatr**

Guatr tiroid glandının herhangi bir nedenden dolayı boyutlarında artış anlamına gelmektedir. MNG'da ise tiroid glandın boyutlarında artış olması şart değildir. Sıklıkla endemik iyot eksikliği olan bölgelerde görüldüğü gibi sporadik vakalar da az değildir. Endemi; 6-12 yaş arasındaki çocuk popülasyonunun %5 veya daha fazlasında hastalık olması anlamına gelmektedir. Erişkinlerde günlük iyot ihtiyacı 150 µg, gebelerde ise 200 µg'dir.<sup>51</sup>

Çoğu endokrin organda olduğu gibi tiroid glandı da feed back mekanizmasıyla çalışmaktadır. Serum tiroksin (T<sub>4</sub>) ve triyodotironin (T<sub>3</sub>) düzeyleri sayesinde hipofizde TSH ve hipotalamusta TRH salınımını sınırlandırmaktadır. Tiroid glandındaki TSH reseptörleri aktive olduğunda tiroglobuline iyot bağlanarak organifikasyon süreci başlar. Monoiyodotironin ve diiyodotironinden T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> oluşur ve dolaşıma salınır. Periferde T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>'e çevrilir.

Yeteri kadar iyot alamayan bireylerde zamanla hipotirodizm gelişecek ve bu nedenle serum TSH düzeyleri artacaktır. Buna cevap olarak diffüz hiperplazi gelişecek ve bazı bölgelerde kolloid depolanması artacaktır. Bu

nodül formasyonunun ilk aşamasıdır. MNG'ler değişik büyüklükte foliküller içeren kapsüllü heterojen nodüller ihtiva etmektedirler. Bu nodüllerin etrafında kolloid ve folikül içeren fibröz stroma bulunabilir. Büyük nodüller ise bazen yalancı kapsüllü olabilir ki bu durumda nodül doğrudan fibröz stroma ile çevrelenmiş durumdadır. Nodül kontrolsüzce büyüme gösterirse skar ya da hemorajik nekroz odakları gösterebilir.

MNG genellikle asemptomatik olup hekim tarafından fark edilir veya bir görüntüleme tetkiginde rastlantısal olarak ortaya çıkabilir. Nadiren hastalar globus, dispne, disfaji, ses kısıklığı, vokal kord paralizisi gibi kompresif semptomlarla da başvurabilirler. Bu tür bası semptomlarının nadir olmasının nedeni, basının kronik zeminde gelişmesinden dolayı vücudun geliştirmiş olduğu adaptasyondur.

MNG düşünülen veya şüphelenilen bir hastada istenecek ilk tetkik TSH düzeyi olmalıdır. Serum TSH düzeyi normal ise herhangi bir ek tetkik gerek yoktur. Serum TSH düzeyi anormal ise sT4 ve tT3 düzeylerine bakılmalıdır. T3 toksikozunu ekarte etmek için tT3 bakılması gerekir.<sup>47</sup> Bu testlerin sonucuna göre hasta hipo/hipertirodi olarak değerlendirilir.

#### MNG – Malignite İlişkisi

MNG'de malignite gelişme ihtimali soliter nodülden farklı değildir (%10-16). MNG tanısı alan veya düşünülen hastalar malignite riskleri açısından değerlendirilmelidirler. Eğer hastada hipertirodi ve MNG mevcut ise sintigrafi yapılmalı ve soğuk nodül gelmesi halinde tiroid İİAB'si yapılmalıdır. Birkaç hafta veya birkaç ay içinde büyüyen tiroid dokusu, nodülle aynı tarafta açıklanamayan lenfadenopati varlığı, 4 cm'den büyük nodül varlığı, baş-boyuna radyasyon almış olma durumlarında yüksek ihtimalle malignite düşünülmeli ve hastalara tiroid İİAB'si yapılmalıdır. İİAB'si dominant nodülden yapılmalıdır. Nodüllerden birinin tek başına 4cm'den büyük olması durumunda başka hiçbir test yapılmadan hasta cerrahiye alınabilir. Soliter nodüllerde nodül boyutu 1 cm'den küçük ise ek inceleme gerek olmasa da bu durum MNG için henüz net değildir. Fakat eğer hasta malignite açısından düşük riskli, nodül takibi açısından stabil seyrediyorsa dominant nodülü 1.5 cm'nin altındaki MNG hastalarını takibe almak yeterlidir. 1.5 cm'den büyük nodül varlığında veya hızlı ve ani büyüyen nodül varlığında ek araştırma muhakkak yapılmalıdır.<sup>3</sup>

Substernal guatrlarda malignite insidansı MNG'de olduğu kadardır ve genellikle benignidirler. Substernal uzanım olması nedeniyle tiroid İİAB tehlikeli olabilmektedir. Bu hastalar doğrudan cerrahiye verilebilirler.

MNG'li hastalarda hipertirodi, bası bulguları, kozmetik nedenler ve karsinom şüphesinde ise tedavi gündeme gelir. Medikal tedavide T4 supresyon tedavisine günlük 100 µg levotiroksin olacak şekilde başlanır. Tedavi sırasında ilaç bırakılırsa glandda büyüme olma ihtimali hasta ile paylaşılmalıdır.

Diğer başvurulabilecek tedavi seçenekleri radyoaktifiyot ablasyon ve ya cerrahi tedavidir.

### Tiroiditler

Tiroiditler, tiroid glandının geçici veya kalıcı ve ilerleyici tipte fonksiyonel etkilenmesi ile karakterli, spesifik infeksiyöz etkenler veya sistemik olaylar ya da otoimmün mekanizmalar gibi farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar veya benzeri tipteki durumlardır.<sup>52</sup> Ayrıca bu hastalıklar günlük pratiğimizde en sık karşılaşılan endokrin bozukluklardır. Ancak tiroiditlerin sınıflaması çok sık görülen kronik lenfositik tiroididitten (Hashimoto hastalığı), çok nadir karşılaşılan invaziv fibröz tiroidite (Riedel tiroiditi) kadar çok geniş bir yelpazeyi içermektedir (Tablo 5.6). Yine klinik tabloda şans eseri guatr tespit edilmesinden, hayat boyu tedavi gerektiren hipotiroidi veya tirotoksikozaya kadar değişkenlik gösterebilmektedir.<sup>39</sup> Bu bölümde tiroiditlerin görülme sıklıkları, etyopatogenetik mekanizmaları, hastaların klinik olarak değerlendirilmeleri, hastalığın çeşitli laboratuvar ve görüntüleme testleri ile teşhisleri ve bu hastalıklara güncel tedavi yaklaşımları sunulacaktır.

**Tablo 5.6.** Tiroidit tipleri.

1. Akut süpüratif tiroidit
2. Subakut lenfositik tiroidit
3. Subakut granümatöz tiroidit (de Quervain tiroiditi) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sporadik sessiz tiroidit</li> <li>• Postpartum tiroidit</li> </ul>
4. İnvaziv fibröz tiroidite (Riedel tiroiditi)
5. Kronik lenfositik tiroididit'ten( Hashimoto hastalığı)

### Akut Süpüratif Tiroidit

İnfeksiyon çocuklarda ve erişkinlerde (özellikle 20-40 yaşta) her yaş grubunda meydana gelebilir ve cins ayrımı yoktur (E/K: 1/1). Genetik predispozisyon çok düşüktür.<sup>39</sup> Tiroid aslında infeksiyonlara çok dirençli bir dokudur. Bunun da esas sebebi tiroidin kanlanması ve lenfatik drenajının çok zengin olması ve yüksek glandüler iyodin içeriğinin bakterisidal olmasıdır. Ayrıca tiroidi boynun diğer dokularından ayırıcı koruyucu fibröz bir kapsül içermesidir. Akut tiroiditlerin en sık nedeni bakteriyel infeksiyonlardır ve vakaların yaklaşık %68'inden sorumludurlar.<sup>53</sup> Sıklıkla stafilokok, streptokok ve pnömokok gibi bakterilerin (%68) ve nadiren de mantarların (%15) neden olduğu tiroid glandın akut inflamatuvar bir hastalığıdır. Nadiren mikobakteriyel (%9), parazitik (%5) ve sifilitik (%3) infeksiyonlarda görülebilmektedir.<sup>3</sup> Etken vücudun herhangi bir yerindeki infeksiyon odağının komşuluk, hematojen veya lenfojen yolla yayılması ile

tiroide ulaşabilir. Ancak sıklıkla üst solunum yolu infeksiyonları primer odaktır. Bunun dışında üriner ve gastrointestinal infeksiyonlardan da gelişebilir. Cilt infeksiyonlarından hematogen yollarda yayılabilir. Nadiren tiroidektomi sonrası komplikasyon olarak da bildirilmiştir.<sup>54</sup>

Akut tiroiditler için bilinen en sık predispozan faktör basit guatr, nodüler guatrdır, Hashimoto hastalığı ve tiroid kanseride kadınların üçte ikisi, erkeklerin ise yarısına varan sıklıkta görülebilmektedir.<sup>55</sup>

Klinik olarak tiroid glandta ani başlangıçlı bir ağrı ile başlar. Ağrı tutulan lobun tarafına göre kulak veya mandibula üzerine refere olabilir.<sup>56</sup> Sistemik olarak ateş olabilir. Ayrıca disfaji, disfoni, gibi semptomlar eklenir. Fizik muayenede glandın üzerinde lokal hassasiyet, hiperemi ve ısı artışı ile unilateral veya bilobüler bezde genişleme görülebilir. Ayrıca apse formasyonu olmuşsa o bölgede palpasyonla flüktüasyon alınabilir.<sup>56</sup> Nadiren bölgesel lenfadenopati görülebilir. Sol lobun klinikte daha fazla etkilendiği görülmüştür.

Laboratuvar olarak lökositöz önemli bir bulgudur. CRP ve sedimentasyon yüksekliği de gözükülebilir. Genelde tiroid hormonları stabildir. Nadiren hipertiroidi ve tirotoksikoz bulguları saptanabilir. Tiroid antikolları yoktur.<sup>39</sup>

24 saatlik radyoaktif iyodin alımı (RAIU) normaldir. Sintigrafide tiroid gland normoaktiftir, ancak abse oluşmuşsa bu odaklarda hipoaktivite görülebilir. Ayrıca apseler USG ile de gösterilebilir. Normal boyun grafisinde anerob infeksiyonlarda yumuşak doku üzerinde gaz formasyonu görülebilir. BT, MRI, baryumlu özefagus grafisi tam teşhis konulamayan hastalar için saklanmalıdır. Hipofarenks endoskopisi, piriform sinüs fistülü için gerekebilir. İİAB teşhiste en güvenli yoldur. Bu tetkikle ayrıca etyolojideki infeksiyon kaynağını tespit için aspirat alınıp gram boyama ve kültür de yapılabilir.<sup>58</sup>

Ayrııcı tanıda akut tiroidit ile en sık karışan patoloji subakut tiroidittir(%90).<sup>59</sup> Diğer önemli tiroidal hastalıklar ise, tiroid adenomu içine kanama ile anaplastik tiroid kanserdir. Tiroidal olmayan ayrııcı nedenler arasında ise akut lenfadenit, infekte brankial yarık ve tiroglossal kistler yer alır.

Tedavide etkene yönelik sistemik antibiyoterapi önerilir. İİAB aspiratından yapılan gram boyama ve kültür ile etken %90 oranında tespit edilebilmektedir. Eğer organizma ürememişse nafsilin ve gentamisin veya 3. jenerasyon sefalosporinler erişkinler için olan tedavide uygun antibiyotik gruplarıdır. Ancak çocuklar için 2. jenerasyon sefalosporinler veya klindamisin tercih edilmelidir.<sup>39</sup> Abseler meydana gelmişse cerrahi olarak drene edilmelidir. Fungal infeksiyonlarda en sık görülen mikroorganizma, Aspergillus türleridir.<sup>60</sup> İmmun yetersizliği olan AIDS gibi hastalıklarda etken olarak Pnömokistis karini de (%20) tespit edilmiştir. Tedavide trimetoprim-sülfometoksazol önerilmektedir.<sup>39</sup>

Akut bakteriyal tiroiditlerde mortalite ortama %8.6 olarak tespit edilmiştir.<sup>60</sup>

Akut tiroiditlerin tamamen iyileşme ile sonuçlanması sık olmakla beraber, bu hastalığın seyrinde geçici hipotiroidi, vokal kord paralizisi (geçici olabilir) ve rekürren infeksiyonlarda bildirilmiştir. Tekrarı nadirdir ve piri-form sinüs fistülleri ile birlikteliği olabilir.<sup>54</sup>

### Subakut Tiroidit

Subakut tiroidit literatürde, de Quervain tiroiditi, dev hücreli tiroidit, subakut ağrılı tiroidit psödogranümatöz tiroidit olarakta bilinmektedir.<sup>61</sup> Literatürde 1904 yılında ilk kez Fritz de Quervain tarafından tanımlanmıştır.<sup>62</sup> Klinik olarak spontan olarak ortaya çıkan, hafifleyip şiddetlenen şikayetlerle yaklaşık olarak haftalar ile aylar sürebilen inflamatuvar bir süreçtir.<sup>39</sup> Tiroid hastalıklarının %5-6'sını oluşturmaktadır. Kadınlarda erkeklerden daha fazla sıklıkla (3-6 kat) görülmektedir. Tüm yaş gruplarında görülebilir de en sıklıkla 40-50 yaşlarında görülür (Çocuklarda ve yaşlılarda çok nadir rastlanılır).<sup>62</sup>

Genellikle viral infeksiyolara bağlı olarak oluşan akut bir inflamasyondur Adenovirüsler, koksaki, kabakulak, epstein Barr ve influenza sıklıkla suçlanmaktadır. Etyolojide otoimmün faktörlerde suçlanmaktadır.<sup>63</sup> Literatürde, hepatit B aşılması sonrasında ve kronik hepatit C'de alfa interferon tedavisi sırasında rapor edilmiştir.<sup>64</sup> Bir çalışmada alfa interferon tedavisi komplikasyonu olarak tiroidit görülmesi vakaların %40'ı olarak sunulmuştur.<sup>65</sup> Yakın zamanda yapılan bir derlemede virüslerin veya onların komponentlerinin tiroidteki kesin kantları subakut tiroidit için başlıca retrovirüsler ve kabakulak virüsleri için olduğu vurgulanmıştır.<sup>65</sup> HLABw35, HLAB67 doku antijenlerinin hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>52,62</sup> Bir çalışmada subakut tiroiditli Japon popülasyonda HLABw8 doku antijenleri varlığı belirlenmiştir.<sup>66</sup>

Bu hastalığın patolojisinde folikül epiteli dekstrüksiyonu ve folikül bütünlüğünün bozulması, mononükleer hücre infiltrasyonu, kısmi veya tam kolloid kaybı, bazal membranın kırılmaları ve çift olması gibi bulgular tipiktir. Esas olarak foliküler lezyonda; kor kolloid etrafında multinükleer dev hücreler mevcuttur ve burada granülom formasyonuna ilerleme gözükür. Tüm bu patolojik bulgular İİAB'de subakut tiroiditi diğer tiroid patolojilerinden ayırıcı kılar.<sup>62,67</sup>

Kliniğinde tiroid gland bölgesinde şiddetli akut, devamlı ve şiddetli ağrı tipiktir.<sup>68</sup> Yutkunmak, öksürmek ve boyun hareketleri ile ağrının şiddeti artar. Ağrı çeneye, kulağa ve oksipital bölgeye yayılabilir. Genellikle bezin önce bir tarafı tutulur, sonra diğer tarafada hastalık yayılır. Nadiren subakut tiroidit, sessiz tiroid nodülü tablosu şeklinde ortaya çıkabilir. Ateş ve halsizlik olur, ayrıca faranjit ve disfaji de görülebilir. Disfoni, disfaji gibi bazı belirtileri olabilir. Klinik olarak hastalığın 4 fazı mevcuttur. Akut fazda



çarpıntı, ajitasyon ve terleme gibi tirotoksikoz semptomlarında olabilir. Tirotoksikoz tablosu hastalarda en fazla %50'sinde görülmektedir.<sup>69</sup> Fizik muayenede tiroid glandı sert kıvamda, hassas, diffuz veya nodüler kıvamda büyümüştür. Akut tiroiditten farklı olarak ciddi lokal ısı artışı, kızarıklık ve apseleşme oluşmaz. Nadiren servikal lenfadenopati olabilir.

Laboratuar testlerinde, genellikle eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır.<sup>57</sup> Beyaz küre hücreleri normal veya artmıştır. Yine anemi mevcuttur. Akut dönemde foliküler dekstrüksiyon ve tiroid hormonu birikmesi ile serumda oransız olarak T4 hormon seviyeleri yükselir.<sup>70</sup> TSH seviyesi ise baskılanarak düşmüştür. Folikül dekstrüksiyonu ile serum tiroglobülin miktarı da yükselir.

RAIU düşüktür, genellikle 24 saatte %2'nin altıdadır.<sup>71</sup> Bu dönem hastalığın klasik 1. evresidir (geçici tirotoksikoz dönemi) ve 3-6 hafta sürmektedir. Tiroid folikülündeki depolanmış kolloidin tamamen boşalması ile 1-2 hafta sürebilen ötiroid döneme (2. evre) geçilir. Eğer parenkim hücreleri iyileşmeden tam boşalma olursa henüz yeni hormon üretebilme kapasitesi olmadığından hipotiroidizm ile karakterli birkaç hafta sürebilen 3. evreye geçilir. Bu esnada ateş, hassasiyet ve halsizliğin tekrarlanması ile klinik relaps (%2'den az) olabilir.<sup>72</sup> Ardından gelen iyileşme döneminde ise serum TSH düzeyi ve RAIU yükselir ve normal düzeylere ulaşır, serum T3ve T4 düzeyleri normalleşir ve ötiroid döneme geçilir. Bazı hastalarda klasik 4 evre görülmeyebilir. Kalıcı hipotiroidizm en fazla %5 olarak bildirilmiştir.<sup>73</sup>

Ayrıncı tanıda, tiroidal nedenler arasında akut supüratif tiroidit, tiroid nodülü veya kisti içine kanama, subakut granülomatöz tiroidit, hızlı ilerleyen tiroid karsinomu, ağrılı Hashimoto hastalığı, radyasyon tiroiditi mevcuttur. Tiroid dışı nedenlerde ise infekte tiroglossal duktus kisti, infekte brankial kist, kistik higroma, servikal adenit, servikal sellülit ve globus histerikus sayılabilir.<sup>39</sup>

Genellikle semptomatik tedavi uygulanır. Analjeziklerden salisilatlar, nonsteroid inflamatuvar ajanlar veya kortikosteroidler kullanılır. Geçici tiroksikoz döneminde propranolol gibi betablokerler faydalı olabilir. Hipotiroidi döneminde ise L-tiroksin ile L-triiodotironin kullanılabilir. Çok şiddetli semptomları olan hastalarda nadiren tiroidektomi veya radyoaktif iyot ablasyon tedavisi düşünülebilir.<sup>72</sup>

### **Klinik Sessiz Tiroidit (Postpartum Tiroidit)**

Tiroid glandında geçici özellikte fonksiyonel bozuklukların olduğu, subakut tiroidite benzer klinik evreler ile karakterize ancak ağrısız bir enfamasyondur. Literatürde, subakut ağrısız tiroidit, gizli subakut tiroidit, lenfositik tiroiditli geçici hipertiroidizm, sessiz tirotoksik tiroidit gibi farklı şekillerde tanımlanmıştır. Ancak son olarak sessiz, ağrısız tiroidit terimi kabul görmüştür. Bu hastalık, subakut tiroiditle birlikte dekstrüksiyona bağlı tiroiditler grubunda bulunmaktadır.<sup>68</sup> Klinik olarak tirotoksikoz



semptomları ile başlar, ki bu dönemde düşük RAIU ile yüksek serum tiroid hormonları ve tiroglobülin seviyeleri hasarlı glandta preforme hormon birikimi ile oluşmaktadır. Bu durum genelde, guatr gelişmesi veya var olan guatrın büyümesi ile birliktedir. Postpartum dönemde ilk vaka bildirimini 1977 yılında yapmıştır. Gebelik sonrasında görülen şekli postpartum tiroidit olarak adlandırılmıştır. Gebelerde görülme oranı %2-%20 arasında değişmektedir.<sup>74</sup> Antitiroid antikorları ilk trimesterde ve doğumda yüksek olan gebelerde postpartum döneminde bu hastalığın oluşma riski fazladır. Postpartum tiroiditlerde antitiroid antikor seviyeleri çok yüksek titrelere ulaşır.<sup>75</sup> Bu durum tüm sessiz tiroiditlerin %10'unu oluşturmaktadır. Postpartum tiroiditin bir kez oluştuğundan sonra, bunu takip eden gebelikte oluşma riski %70'tir.<sup>76</sup> Düşük RAIU'lu tiroiditlerin %20-30'unu oluşturmaktadır. Tüm tiroiditlerinde yaklaşık yarısını oluşturduğu öne sürülmektedir. Daha çok Japonya, İsveç, Kuzey Amerika gibi iyot profleksisine maruz kalan endemik guatr bölgelerinde görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat fazla ve 2-4. dekatlarda sık rastlanılmaktadır.

Etyolojide subakut tiroidite benzerliği nedeniyle virüsler düşünüldüyse de kanıtlanamamıştır. Patolojik olarak bezde lenfosit infiltrasyonunun olması ve immün sistemin baskılandığı postpartum dönemde görülmesi nedeniyle otoimmün mekanizmalar suçlanmaktadır. Yine lupus ve Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmesi ile birlikte antinükleer ve antiDNA antikorların vakaların çoğunda pozitif olması bu etyolojiye kanıt olmaktadır. Postpartum tiroiditlerde özellikle otoimmün hastalıklardan Tip I diabetes melitus ile birlikte görülme sıklığı fazladır.<sup>77</sup> Yine postpartum tiroiditlerde ailevi hikaye fazladır.<sup>78</sup> Yine sigara içen gebelerde bu hastalık için risk fazladır.<sup>74</sup> HLA-DR3,DR4,DR5 A1 ve B8 sessiz tiroiditle ilişkili bulunmuştur.<sup>79</sup> Ayrıca yapılan çalışmalarda postpartum tiroiditle CTLA-4 gene polimorfizmi tespit edilmiştir.<sup>80</sup>

Bu hastalıkta başlıca 4 klinik dönem vardır, ancak hastaların hepsinde tüm dönemler görülmeyebilir.<sup>81</sup> Klinik tablo vakaların %40'ında subakut tiroidite benzer şekilde başlangıçta tirotoksikoz dönemi, onu izleyen ötiroid dönem, sonrasında hipotiroidi ve en son yine ötiroidik dönem olmak üzere 4 fazdan meydana gelmektedir. %60 vakada ise hipotiroidi dönemi görülmez. Kalıcı hipotiroidi ise %20 hastada ortaya çıkmaktadır.<sup>76</sup> Tiroid bezinde orta derecede büyüme, sertlik oluşmakta ancak ağrı olmamaktadır.

Sessiz tiroidit kadınlarda postpartum dönemlerde 6-8 aya kadar görülebilir. Bu nedenle bu süre içinde tiroid hormonlarının değerlendirilmesi önemlidir.

Laboratuarda; tiroid hormonları, TSH seviyeleri ve RAIU hastalığın klinik fazlarına göre değişmektedir. Birinci fazda serum T4 ve T3 seviyeleri yüksek, TSH ve RAIU baskılıdır. İkinci fazda T4-T3 seviyeleri normal, TSH ve RAIU halen baskılıdır. Üçüncü fazda T4-T3 seviyeleri düşük, TSH ve

RAIU normal veya yükselmiştir. Dördüncü fazda ise tiroid hormonları, TSH seviyeleri ve RAIU normale dönmüştür.

Tiroid antinükleer ve antiDNA antikorların seviyesi yüksek titrede pozitifdir. Yine serum tiroglobülini artmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı ve lökositler ise normaldir.

İİAB'sinde yaygın lenfositik infiltrasyon, foliküllerde kollaps ve folikül hücrelerinde dejenerasyon görülmektedir.<sup>80</sup> Bu değişiklikler fokal veya difüz olabilir ve hastaların yaklaşık olarak yarısında lenfoid foliküler saptanır.<sup>82</sup> Bütün bu kronik tiroidit bulguları ilk dönemlere aittir ve iyileşme döneminde ise foliküllerin bozulması ve hiperplastik değişiklikler izlenir.<sup>83</sup>

Ayrıntı tanıda klinik benzerliği nedeni ile subakut tiroidit çok önemlidir. Yine Graves hastalığı gibi tüm tiroidal tirotoksikoz nedenleri ve struma ovarii gibi tiroidal olmayan tirotoksikoz nedenleri göz önüne alınmalıdır.

Tedavide subakut tiroidit ile benzerdir. Tirotoksikoz döneminde propranolol gibi beta-blokerler kullanılır. Ayrıca bu fazın kısaltılması için glikokortikosteroidler kullanılabilir. Kalıcı hipotiroidi oluşmuşsa L-tiroksin ile replasman tedavisi gereklidir.

Laboratuarda Hashimoto tiroiditli olguların yaklaşık %80'inde tanı konduğunda normal T4, T3 ve TSH düzeyleri saptansa da tiroid bezinde hormon yapımı azalmaya başlamıştır. Anti-TPO antikorlar hastaların %95'inde ve anti-tiroglobulin antikorlar %60'ında yüksek olarak bulunur. Anti-TPO antikorları yüksek hastaların %25-50'sinde hipotiroidi başlangıç halinde olabilir, yani TSH yüksek, T3 ve T4 hormonu normaldir (subklinik hipotiroidi). Antimikrozomal antikorların varlığı tanıda önemli bir laboratuvar bulgusudur.

Ayrıntı tanıda tiroid bezinde oluşacak hızlı bir büyüme lenfoma veya karsinom olasılığını akla getirmelidir. Böyle bir durumda tiroid İİAB ve sonucuna göre cerrahi planlanmalıdır.

Cerrahi girişim endikasyonu; karsinom olasılığı, bası bulguları ve bazı hastalarda kompresyon bulgularıdır. Diğer durumlarda TSH düzeyi kontrolleri ile tiroid hormon replasman tedavisi yeterli olmaktadır.

### Riedel Tiroiditi

Tiroid glandın aşırı ve invaziv fibrozisi ile karakterize inflamatuvar bir hadisedir. Etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve tiroid patolojileri içinde nadir görülen bir hastalıktır. Literatürde Riedel struma ve invaziv fibröz tiroidit olarak bilinmektedir.<sup>84</sup> İlk defa 1893 yılında Bernhard Riedel tarafından tanımlanmıştır.<sup>7</sup> Kadın hastalarda erkeklere oranla 3-4 kat fazladır ve en sık 3-6. dekatlar arasında görülmektedir.

Klinikte inflamasyonun klasik semptomları bu hastalıkta pek görülmez. Fibrozis ilerleyicidir ve boyundaki çevre dokulara, özellikle trakea ve özafagusa doğru invaziv bir şekilde yayılır. Trakea, n. rekürrense ve

özefagusu bası ile klinik olarak solunum güçlüğü, ses kısıklığı ve yutma güçlüğü bulguları ortaya çıkabilir. Fizik muayenede palpasyonla aşırı sert bir tiroid gland ele gelir. Sıklıkla glandın diffuz tutulumu görülürken nadiren unilateral tutulumda olabilir. Ayrıca fizik muayenede larenks endoskopisinde vokal kord paralizisine rastlanabilir. Bu bası semptomlarının varlığında cerrahi düşünülmelidir. Bezin diffuz tutulumunda ise hipotiroidi kliniği semptomları görülür ve bu durum tiroid hormonu destek tedavisini gerektirir. Ancak literatürde hipertiroidi de bildirilmiştir.<sup>85</sup> Komşu dokuların fibrozisi ve invazyonu ile birlikte fokal sklerozisin diğer semptomları; örneğin retroperitoneal, mediastinel fibrozis, retroorbital fibrozis ve sklerozan kolanjit görülebilir.<sup>86</sup>

Laboratuvar testlerinde hastaların %67'sine yakınında tiroid antikorları tespit edilmiştir.<sup>85</sup> İlave olarak inflamatuvar proçeste T ve B hücreleri varlığı etyopatogeneizde otoimmün mekanizmaların rolüne işaret etmektedir. Hastalık bezin tamamını tutmadıkça hastalar genelde ötiroiddir.

Ayrırcı tanıda özellikle fibrozisin trakeaya ve strep kaslara ilerlediği ve bası semptomlarının görüldüğü durumlarda anaplastik karsinom düşünülmelidir ve bu durumda İİAB teşhiste en etkili yöntemdir. Bezin aşırı sert olduğu tiroiditlerde açık biyopsi ihtiyacı olabilir. Bu durumda lobektomi ve istmusektomi yapılması uygun görülmektedir.

Riedel tiroiditinde tedavide genellikle bası semptomlarını düzeltmek için cerrahi yöntemlere başvurulur. Çok yaygın hastalıkta geniş rezeksiyon etraf dokulara invazyon nedeniyle pek mümkün değildir. Tiroidin istmusu üzerinde kama şeklinde rezeksiyon trakeal basıyı kaldırmakta uygun olmaktadır. Hastalığın erken döneminde medikal tedavide steroidler ve cevap alınamayan olgularda tamoksifen, metoteraksat ve çok yeni olarak raloksifen önerilmiştir.<sup>39</sup> Hipotiroidi varlığında tiroid hormon tedavisi gündeme gelir.

### Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto hastalığı otoimmün bir tiroid bezi hastalığıdır. Hashimoto hastalığı veya otoimmün tiroidit, dünyada diyetdeki iyotun yeterli olduğu bölgelerde guatrojen hipotiroidinin en sık nedenidir. İnsidansı kadınlarda yılda 3.5:1000 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere nazaran daha sık görülmektedir. Hashimoto hastalığı ailevi olabilir ve bazı sendromlarla (Down sendromu, Turner sendromu) beraber görülebilir. Myastenia gravis, romotoid artrit gibi otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir.

Patofizyolojisi tiroid hücrelerinin apoptotik destrüksiyonu ve buna bağlı olarak hormon sentezinin bozulması ile karakterlidir. Foliküler destrüksiyon sonucu açığa çıkan tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobülin proteinlerine (Tg) karşı gelişen otoantikorlar sitotoksiktir.<sup>7</sup> Bu hastalık ilk dönemlerinde hipertiroidi ile birlikte olmakla beraber sıklıkla (%20) hipotiroidi kliniği ile tanınmaktadır.

Fizik muayenede tiroid glandı hafif büyük ve serttir. Bazen nodüler guatr halinde de görülebilir. Dispne ve disfoni gibi trakeal veya rekürren laryngeal sinir bası bulguları olabilir.

Klinik ve biyokimyasal tablo yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içinde subklinik ve belirgin hipotiroidiye dönüşmesidir. Seyrek olarak hipertiroidi gelişebilir. Hastalarda hipotiroidinin klasik semptomları olan halsizlik, kilo alımı, baş ağrısı, kalınlaşmış ve ödemli cilt, dilde hipertrofi, larengeal mkozada ödem nedeniyle disfoni ve kas krampları, distansiyon ve defekasyon zorlukları izlenebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde konjestif kalp yetersizliği ve akciğer ödemi görülebilir. Nadiren aklorhidri ve parnesiyöz anemi gelişebilir.

### Kaynaklar

1. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
2. Hatemi H. Endokrinoloji. İstanbul: Nobel; 1997.
3. Randolph G. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia: Saunders; 2003.
4. Noyek AM, Greyson ND, Steinhardt MI, et al. Thyroid tumor imaging. *Arch Otolaryngol* 1983;109:205-24.
5. Messaris G, Evangelou GN, Tountas C. Incidence of carcinoma in cold nodules of the thyroid gland. *Surgery* 1973;74:447-8.
6. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;15:118:282-9.
7. Güney E, Çağlı S, Yüce İ. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. İstanbul: İyışler Matbaacılık; 2008.
8. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8:283-9.
9. Barczy\_ski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Go\_kowski F, Cicho\_ S, Nowak W. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular nontoxic goiter. *World J Surg* 2010;34:1203-13.
10. Braga M, Cavalcanti TC, Collaço LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4089-91.
11. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004;14:207-15.
12. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:425-37.

13. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2092-8.
14. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4485-8.
15. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
16. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1089-93.
17. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133:696-700.
18. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
19. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4644-8.
20. Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child* 2001;85:313-7.
21. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med* 1996;156:2317-20.
22. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:41-71.
23. Rosen IB, Korman M, Walfish PG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:81-9.
24. Erdoğan MF, Kamel N, Aras D, Akdoğan A, Başkal N, Erdoğan G. Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 1998;8:1087-90.
25. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:315-8.
26. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* 2005;15:274-8.
27. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5773-7.
28. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4154-9.
29. Ain K, Rosenthal MS. *The Complete Thyroid Book*. New York: McGraw-Hill; 2005.
30. Fort PF, Brown RS. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. New York: Marcel Decker Inc.; 1996. p. 369.



31. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001. p. 288.
32. Ataş A, Çakmak A, Karazeybek H. Konjenital hipotiroidizm. *Güncel Pediatri* 2007;5:70-6.
33. Vliet GV. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. New York: Marcel Decker Inc.; 2003. p. 347-58.
34. Cinaz P. Konjenital hipotroidi. *Klinik Pediatri* 2003;2:59-63.
35. Ferenc P, Agota M. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:491-507.
36. MacGillivray M. Congenital hypothyroidism. In: Pescovitz OE, Eugster EA, editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2004. p. 490-507.
37. Ballenger JJ. Congenital anomalies of the head and neck; In: Snow Jr JB, Ballenger JJ, editors. *Ballenger's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 16th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 1996. Chapter 15, p. 209-19.
38. Meller J, Zappel H, Conrad M, Roth C, Emrich D, Becker W. Diagnostic value of 123iodine scintigraphy and perchlorate discharge test in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105 Suppl 4:24-7.
39. Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. In: Randolph G, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 42-55.
40. Çakır N. Konjenital boyun kitleleri. In: Çakır N, editor. *Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi*. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. Chapter 68, p.165-8.
41. Pinczower E, Crockett DM, Atkinson JB, Kun S. Preoperative thyroid scanning in presumed thyroglossal duct cysts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:985-8.
42. Wen WB, Liu FY. Autoantibodies highly increased in patients with thyroid dysfunction. *Cell Mol Immunol* 2007;4:233-6.
43. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349-52.
44. Ljunggren JG, Törring O, Wallin G, Taube A, Tallstedt L, Hamberger B, Lundell G. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. *Thyroid* 1998;8:653-9.
45. Wilson R, McKillop JH, Henderson N, Pearson DW, Thomson JA. The ability of the serum thyrotrophin receptor antibody (TRAb) index and HLA status to predict long-term remission of thyrotoxicosis following medical therapy for Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;25:151-6.
46. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2010;364:542-50.
47. Cho YY, Shon HS, Yoon HD. Management of a pregnant patient with Graves' disease complicated by propylthiouracil induced agranulocytosis. *Korean J Intern Med* 2005;20:335-8.
48. Anderberg B, Kågedal B, Nilsson OR, Smeds S, Tegler L, Gillquist J. Propranolol and thyroid resection for thyperthyroidism. *Acta Chir Scand* 1979;145:297-303.
49. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol* 2011. E-pub, ahead of the print.



50. Wang CY, Chang TC. Toxic nodular goiter with thyroid papillary microcarcinoma. *ANZ J Surg* 2010;80:117.
51. Gaitan E, Nelson NC, Poole GV. Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World J Surg* 1991;15:205-15.
52. Başkal N. Tiroititler. In: Erdoğan G, editor. Endokrinoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTIP A.Ş. Yayınları; 2003. p. 177-89.
53. Farwell AP. Infectious thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1044-50.
54. Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K, Takai S. Piriform sinus fistula: an underlying abnormality common in patients with acute suppurative thyroiditis. *World J Surg* 1990;14:400-5.
55. Jeng LB, Lin JD, Chen MF. Acute suppurative thyroiditis: a ten-year review in a Taiwanese hospital. *Scand J Infect Dis* 1994;26:297-300.
56. Stevenson J. Acute bacterial thyroiditis presenting as otalgia. *J Laryngol Otol* 1991;105:788-9.
57. Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am* 1991;75:61-77.
58. Lin JD, Huang BY, Huang HS, Juang JH, Jeng LB. Ultrasonography and fine needle aspiration cytology of acute suppurative thyroiditis. *Hanggheng Yi Xue Za Zhi* 1993;16:93.
59. Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:541-56.
60. Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis* 1983;5:108-22.
61. Kitchener MI, Chapman IM. Subacute thyroiditis: a review of 105 cases. *Clin Nucl Med* 1989;14:439-42.
62. Lazarus JH. Sporadic silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995. p. 577-91.
63. Stancek D, Stanceková-Gressnerová M, Janotka M, Hnilica P, Oravec D. Isolation and some serological and epidemiological data on the viruses recovered from patients with subacute thyroiditis de Quervain. *Med Microbiol Immunol* 1975;161:133-44.
64. Toft J, Larsen S, Toft H. Subacute thyroiditis after hepatitis B vaccination. *Endocr J* 1998;45:135.
65. Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009;6:5.
66. Goto H, Uno H, Tamai H, et al. Genetic analysis of subacute (de Quervain's) thyroiditis. *Tissue Antigens* 1985;26:110-3.
67. Szabolcs I. Subacute thyroiditis. In: Peter F, Wiersinga WM, Hosdalec U, editors. *The Thyroid and Environment*. Stuttgart: Schattauer; 2000.
68. Emerson CH, Farwell AP. Sporadic silent thyroiditis, postpartum thyroiditis, and subacute thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 578-89.

69. Volpé R. Subacute thyroiditis. *Prog Clin Biol Res* 1981;74:115-34.
70. Amino N, Yabu Y, Miki T, et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:113-6.
71. Ross DS. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:169-85.
72. Litaka M, Momotani N, Ishii J, Ito K. Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24-year survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:466-9.
73. Lio S, Pontecorvi A, Caruso M, Monaco F, D'Armiento M. Transitory subclinical and permanent hypothyroidism in the course of subacute thyroiditis (de Quervain). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;106:67-70.
74. Browne-Martin K, Emerson CH. Postpartum thyroid dysfunction. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:90-101.
75. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Wallenstein S, Davies TF. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:645-53.
76. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 1997;47(418):305-8.
77. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:10-6.
78. Lervang HH, Pryds O, Ostergaard Kristensen HP. Thyroid dysfunction after delivery: incidence and clinical course. *Acta Med Scand* 1987;222:369-74.
79. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-30.
80. Waterman EA, Watson PF, Lazarus JH, Parkes AB, Darke C, Weetman AP A study of the association between a polymorphism in the CTLA-4 gene and postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:251-5.
81. Woolf PD. Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? *Endocr Rev* 1980;1:411-20.
82. Mizukami Y, Michigishi T, Hashimoto T, Tonami N, Hisada K, Matsubara F, Takazakura E. Silent thyroiditis: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988;19:423-31.
83. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. Postpartum thyroiditis. A clinical, histologic, and immunopathologic study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 1993;100:200-5.
84. Malotte MJ, Chonkich GD, Zuppan CW. Riedel's thyroiditis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:214-7.
85. Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1988;90:715-22.
86. Violaris NS, Windle-Taylor PC. Idiopathic fibrosis of the upper aero-digestive tract. *J Laryngol Otol* 1989;103:333-4.

# Malign Tiroid Neoplazmları

Senem Çengel Kurnaz, Atilla Tekat

Tiroid malignansileri insanlarda görülen tüm malignansilerin %1'ini oluşturmakla birlikte, endokrin sistemin en sık görülen malign tümörleridir. Her yıl dünyada 122,000 yeni tiroid kanseri ortaya çıkmaktadır. Kanserlerin büyük bir çoğunluğu foliküler hücre kökenli olup bunların da önemli bir bölümü oldukça yavaş seyirlidir. Bu tip kanserlerin 10 yıllık sağkalımları %90'ları bulmaktadır. Tiroidin primer lenfomaları ve diğer epitelyal olmayan tümörleri son derece nadirdir.<sup>1</sup>

Tiroid kanserleri genç ve orta yaş grubunda sık görülürken, çocuklarda nadir görülür. Papiller kanserler daha çok 40'lı yaşların ortası ile 50'lerin başlangıcında sık görülürken, foliküler ve medüller kanserler 50'li yaşlarda, daha nadir görülen az diferansiye ve anaplastik tümörler 60'lı yaşlarda daha sıktır. Birçok çalışma tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Fakat bu cinsiyet ayrımı çocuklarda ve yaşlılarda ortadan kalkmaktadır. Bu cinsiyet farklılığı akla tiroid kanser patogenezinde acaba seks hormonlarının ve reseptörlerinin etkinliği var mı sorusunu getirmekle birlikte bunu destekleyecek fazla çalışma yoktur.<sup>2</sup>

Dünyanın değişik bölgelerinde tiroid kanserlerinin görülme insidansı da değişiklik göstermektedir. Erkeklerde görülme insidansı 0.8 ile 5.0 arasında iken, kadınlarda 1.9 ile 19.4 arasında izlenmektedir. İnsidansı Danimarka, Hollanda gibi ülkelerde çok düşükken Amerika, Japonya Fransa, Avustralya'da daha yüksektir. Türkiye bu dağılım içerisinde orta sıralarda yer almaktadır.<sup>3</sup> 1970'lerden itibaren tiroid kanser tanısının oranı artarken bu hastalığa bağlı ölümler azalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda ömür boyu tiroid kanser geliştirme riski 1:120 iken, bu hastalıktan ölme riski 1:1700'dür (*SEER Cancer Statistics*). Bu da artan tanı yöntemleri sayesinde çok küçük tümörlerin bile erken dönemde tespit edilip tedavi edilmesine bağlıdır.

## Sınıflandırma

Geleneksel olarak tiroid kanserleri papiller, foliküler, medüller ve undiferansiye (anaplastik) kanserler olmak üzere dört majör gruba ayrılmaktadır. Bunun nedeni bu grupların farklı morfolojik ve klinik özelliklerinin

olması ve de moleküler düzeyde farklı gen grupların altta yatmasıdır. Fakat bazı kanser tipleri daha yakından incelendiğinde bu ana gruplardan ayrıldığı görülmektedir. Papiller kanserin foliküler varyantının foliküler tümörlerle aynı onkogen değişikliğini göstermesi veya ailesel adenomatöz polipozis (FAP) hastalarında diğer tiroid tümörlerinden farklı klinik seyreden tiroid kanserleri görülmesi bu sınıflandırmanın yetersiz kaldığını işaret etmektedir.

Zayıf diferansiyasyon gösteren karsinomların bazıları papiller veya foliküler karsinom hücrelerinin dediferansiyasyonu gibi görülmekte ise de klinik seyri bu kanserlerden farklılık gösterdiği için tedavi yaklaşımı da tamamen ayrıdır.

Onkositik tiroid kanserleri sınıflandırma açısından zorluk göstermektedir. Geleneksel olarak foliküler tümör grubu içerisinde sayılırlar. Histolojik olarak çoğunlukla foliküler yapı gösterdiğinden foliküler kanserler grubuna dahil edilirken, eğer papiller yapılar gösterirlerse papiller karsinom olarak da adlandırılabilirler. Bunun yanı sıra foliküler karsinom hücrelerinin bazılarında onkositik değişiklik göstermektedir. Günümüzde hala onkositik tümörler için ayrı bir genetik özellik saptanamamıştır. Bu nedenle hala foliküler tümör alttipi olarak sınıflandırılmaya devam edilmektedir. Kalıtsal non-medüller tiroid kanserlerse tamamen farklı genetik özellikler göstermekte ve bir grup sendromlarla birlikte görülmektedir. Tiroid tümörlerinin WHO sınıflandırması ve TNM sınıflandırması aşağıda verilmektedir.

### **Tiroid Tümörlerinin Histolojilerine Göre WHO Sınıflandırması**

#### **Tiroid Karsinomları**

- Papiller karsinom
- Foliküler karsinom
- Az (*poorly*) diferansiye karsinom
- Undiferansiye (anoplastik) karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Eozinofili gösteren sklerozan mukoepidermoid karsinom
- Musinöz karsinom
- Medüller karsinom
- Mikst medüller ve foliküler karsinom
- Timus benzeri diferansiyasyon gösteren *spindle* hücreli tümör
- Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom

#### **Tiroid Adenomları ve İlgili Tümörler**

- Foliküler adenom
- Hiyalinizan trabeküler tümör

### **Diğer Tiroid Tümörleri**

- Teratom
- Primer lenfoma ve plazmasitom
- Ektopik timoma
- Anjiyosarkom
- Düz kas hücreli tümör
- Periferik sinir kılıfı tümörleri
- Paragangliom
- Soliter fibröz tümör
- Foliküler dendritik hücreli tümör
- Langerhans hücreli histiositoz
- Sekonder tümör

### **Tiroid Karsinomlarının TNM Sınıflandırması**

**T:** Primer tümör

**TX:** Primer tümör değerlendirilememekte

**T0:** Primer tümörle ilgili kanıt yok

**T1:** Tümör tiroid içerisinde 2 cm veya <2 cm

**T2:** Tümör tiroid içerisinde >2 cm fakat <4 cm

**T3:** Tümör tiroid içerisinde >4 cm veya herhangi büyüklükte ama minimal tiroid dışına uzanım mevcut (örn. sternohiyoid kas, peritiroid yumuşak doku)

**T4a:** Tümör tiroid kapsülünün dışına taşarak subkütan yumuşak doku, larinks, trakea, ösafagus veya reküren laringeal sinir.

**T4b:** prevertebral faysa tutulumu veya karotid arter tutulumu veya mediastinal damar tutulumu

Multifokal tümörler (m) olarak belirtilir ve en büyüğünün çapı sınıflandırmada kullanılır.

Tüm anaplastik tümörler T4 olarak kabul edilir.

**T4a:** intratiroidal anaplastik karsinom- cerrahi olarak çıkarılabilen

**T4b:** ekstratiroidal anaplastik karsinom-cerrahi olarak çıkarılamayan

**Bölgesel lenf nodları (N):** Santral kompartman, lateral servikal, üst mediastinal lenf nodları

**NX:** Değerlendirilemiyor

**N0:** Bölgesel lenf nodu yok

**N1:** Bölgesel lenf nodu mevcut

**N1a:** Level VI'ya metastaz

**N1b:** Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal lenf nodlarına veya üst mediasten lenf nodlarına metastaz



### Uzak metastaz (M)

**MX:** Uzak metastaz değerlendirilemiyor

**M0:** Uzak metastaz yok

**M1:** Uzak metastaz mevcut

### Etyoloji ve Patogenez

Papiller tiroid kanserlerin gelişmesinde çevresel, genetik ve hormonal faktörlerin etkileri mevcuttur. Çevresel faktörler genotoksik ve nongenotoksik olarak sınıflandırılabilir. Tiroid bezinin çevreden iyot ihtiyacı olması tiroid bezi üzerinde radyoaktif iyotun genotoksik (DNA hasarı) etkisine ve iyot eksikliğinde nongenotoksik etkisine (TSH stimülasyonu) neden olmaktadır. Papiller tiroid kanserler eksternal ve internal radyasyonla çok yakından ilişkilidir. Radyasyon foliküler adenom ve kanser için de risk faktörüdür.<sup>4</sup> Çocukluk döneminde radyasyona maruz kalma ilerideki tiroid malignansileri için risk oluşturmaktadır. 1986 Çernobil faciasından sonra Beyaz Rusya'daki çocuklarda tiroid kanser insidansının arttığı bildirilmiştir. Tüm dünya genelinde çocuklarda tiroid kanserleri yılda milyonda bir iken, Beyaz Rusya'da faciayı takip eden dekatta 30 kat artmış ve özellikle Çernobil'in bulunduğu Gomel'de insidans 100 kat artmıştır.<sup>5</sup>

II. Dünya savaşında atom bombası sonrasında tüm vücut radyasyona (gama ve nötron ışınları) maruz kalırken, Çernobil'de özellikle <sup>131</sup>I ve <sup>132</sup>I'ye maruziyet söz konusudur. Tiroid dokusu vücudun diğer dokularına göre iyotu 1000 kat daha fazla tutmaktadır. Ayrıca 1 yaş altındaki çocukların facia sırasında tiroid kanser geliştirme olasılığı 237 iken, 10 yaş için bu risk sadece 6'dır. Bunun sebebi daha küçük çocukların daha büyüklere ve yetişkinlere göre iyot alımının daha fazla olması ve radyoaktif iyottan zengin süt ile beslenmeleridir. Süt radyoaktif iyotun vücuda ulaşmasında en önemli besin maddesidir. Ayrıca çalışmalar küçük çocuklarda tiroidin eksternal radyasyona maruz kaldığında da tiroid bezinin biyolojik olarak daha duyarlı olduğunu göstermiştir.

Radyasyona maruz kalma özellikle düşük dozlarda daha çok olmaktadır. 5 kohorttan oluşan bir çalışmada 15 yaşın altında ki çocuklarda <0.10 Gy altındaki dozlarda dozla kanser insidansı arasında lineer bir ilişki saptanmıştır. Küratif kabul edilebilecek yüksek dozlarda (<10 Gy) tiroid kanser gelişme riskinde bir azalma görülmektedir. Bu sonuç daha çok bu dozlarda hücre ölümünün yüksek olmasına bağlanmaktadır.<sup>4</sup>

Radyasyon DNA'da çifte kırılmalara neden olmakta ve RET ve TRK'nın tekrar dizilimine neden olmaktadır. Bu da radyasyonun neden daha çok papiller kansere neden olduğunu açıklayabilir. Diyetteki iyot eksikliği ve genetik faktörlerle birlikte foliküler kanserlere neden olarak gösterilmektedir. Diyetteki iyot eksikliği ayrıca nodüler guatrında önemli bir nedendir. İyot eksikliği yüksek TSH ve TSH'ın tiroid üzerinde büyütücü eksikliğine neden olmaktadır. Bu büyüme genellikle foliküler tarzdadır.<sup>6</sup> Ade-



nomdan karsinoma geçiş bu dishormonogenez sonucu olabilir. Cowden sendromunda multiple adenom ve yanı sıra foliküler karsinom görülmesi bu şekilde açıklanmaya çalışılmaktadır.<sup>7</sup> İyot alımının yeterli veya fazla olduğu yerlerde papiller karsinom gelişme riski iyot eksikliği görülen bölgelerden göreceli olarak daha yüksektir. İyot eksikliği olan bölgelerde iyot replasmanı yapıldıktan sonra papiller kanser riski de yükselmiştir. Bu artış göreceli olarak foliküler kanser görülme olasılığının azalmasına da bağlı olabilir.<sup>8</sup>

Papiller karsinom ayrıca lenfositik tiroiditle yakından ilişkilidir. Otoimmün reaksiyonlar karsinom patogeneğinde suçlanmaktadır.<sup>9</sup>

Medüller tiroid kanserlerinin ailesel olma özelliği bilinmektedir. MTK'nin %25'i MEN2A, MEN2B ve Ailesel MTK sendromlarıyla birlikte dir. Tüm bu vakalarda RET onkogeninde mutasyon sözkonusudur. Papiller kanserde de açıklanamamakla birlikte güçlü bir aile hikayesi mevcuttur. Etkilenen bireylerin çocuklarında papiller kanser görülme olasılığı genel popülasyona göre 4 kat artmaktadır.<sup>10</sup> Benzer şekilde foliküler kanserde Cowden sendromunda görülmektedir. Ailesel adenomatöz polipozis hastalarında ve multiple oksifil karsinom ailesinde de histolojik olarak oldukça tipik bir foliküler karsinom görülmektedir.

### Onkogenler ve Tiroid Kanserleri

Son 10 yılda tiroid kanserlerinin moleküler temeli daha iyi anlaşılmıştır. Papiller kanserlerde radyasyona bağlı DNA hasarı sonucu oluşan RET ve TRK rearanjmanları görülmektedir. Bu onkogenlerin görülmediği olgularda ise BRAF mutasyonuna rastlanmıştır. Bu mutasyon RET-signaling yolakda etkilidir.<sup>11,12</sup> Foliküler neoplazmlarda (adenom ve karsinomlar) çoğunlukla RAS mutasyonu görülmektedir. Az bir kısmında ise PAX8/PPAR $\gamma$  rearanjmanları tespit edilmiştir.<sup>13</sup> Diğer yandan medüller tiroid kanserlerinde RET geninin rearanjmanı yerine mutasyonları görülmektedir. Bu mutasyonlar daha çok noktasal veya küçük silinmeler şeklindedir. Undiferansiyasyonlu karsinomlarda en çok görülen moleküler özellikse TP53 mutasyonudur. Kötü veya undiferansiyasyonlu tümörlerin bir kısmında BRAF mutasyonunun olması bunların orijininin papiller kanser olduğunu düşündürmektedir.<sup>12</sup>

### Klinik Özellikler

Tiroid kanserleri karşımıza değişik şekillerde çıksada en çok kendini tiroid içinde nodül olarak gösterir. Büyük nodüller hasta için geliş yakınmasını oluştururken, küçük nodüllerin çoğu rutin muayene ve radyolojik incelemelerle tespit edilir. Hastaların %21'inde başlangıçta guatr da mevcuttur. Patolojinin tipine göre boyunda lenf nodu, ses kısıklığı, dispne, disfaji, ses kısıklığı, boyunda bası etkisi, gerginlik ve ağrı gibi şikayetler de görülebilir.

Ultrasonografin nodüllerin büyüklüğü, solid veya kistik oluşu hakkında ayrıntılı bilgi verir. Nodülün sınırlarının düzensiz oluşu, mikrokalsifikasyon olması, solid olması, hipervasküler olması malignite lehinedir. USG tanının yanı sıra, İİAB'sine de aracılık etmektedir.

Teknesyum perteknatat ( $Tc^{99m}$ ) ile yapılan sintigrafide aktif olmayan nodüller soğuk olarak nitelendirilmekte ve malignansi lehine yorumlanmaktadır. Sintigrafik ölçümler İİAB'nin rutin kullanım sonrasında tanı klavuzlarındaki yerini kaybetmiştir.

Serum TSH seviyesi bu nodüllerde yapılması gereken ilk ölçümdür. Tiroid malignansilerinde genellikle normal TSH seviyeleri bekleriz.<sup>14</sup> Serum kalsitonin değerleri ise ancak aile öyküsü varsa veya İİAB'de medüller tiroid kanser şüphesi varsa istenmektedir.

İnce iğne aspirasyonu tiroid malignansilerinin tanısında çok önemli bir yere sahiptir.<sup>15</sup> İİAB sayesinde cerrahi sonrası spesmenlerde kanser saptanma oranı %15'ten %40'a çıkmıştır. İİAB bize genel olarak; malign, şüpheli, benign ve non-diagnostik tanıları verir. Malign ve şüpheli sonuçlar cerrahiye yönlendirilirken, benignler takip edilir. Tanısal olmayanlarda İİAB mutlaka tekrar edilmelidir. İİAB'nin sensitivitesi %65-98, spesifitesi %72-100, PPV %50-96, yanlış negatiflik %1-11 ve yanlış pozitiflik oranı %0-7'dir.<sup>16</sup> Sitolojik incelemeyle foliküler adenom ve karsinom ayırımı (onkositik olanlarda dahil) yapmak mümkün olmadığından foliküler neoplazmlar şüpheli (insignificant) grubunda yer alır.

### **Evreleme ve Prognostik Faktörler**

TNM sistemi, UICC (*International Union Against Cancer*) ve AJCC (*American Joint Commission on Cancer*) tarafından daha önceden belirtildiği şekilde kabul edilmektedir. 45 yaşından küçük hastalar evre I olarak kabul edilirken (herhangi bir T ve N, M0), 45 yaş üstü hastalar evre I-IV arasında sınıflandırılmaktadır. Evreleme Tablo 6.1'de verilmiştir.

Tiroid kanserli hastaları EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) yaş, cinsiyet, tümör tipi, ekstrasitroidal uzanım ve uzak metastaza göre skorlamaktadır. EORTC dışında, en çok kullanılan prognostik skorlamalar AGES (yaş, grade, uzanım, büyüklük), AMES (yaş, uzak metastaz, uzanım, büyüklük) ve MACIS'tır (uzak metastaz, yaş, rezeksiyonun tamlığı, lokal invazyon, büyüklük). Tüm bunlar EORTC ile benzer olmakla birlikte hepsinde tümör büyüklüğü eklenmiştir. Farklılık olarak AMES'te cinsiyet, AGES'te grade ve MACIS'te inkomplet rezeksiyon üzerinde durulmaktadır. Bu şemalardan hiçbirinde nodal metastaz prognostik faktör olarak düşünülmemiştir.

Prognostik farkların bilinmesi yüksek ve düşük risk taşıyan hastaların tespit edilmesinde ve tedavi modalitesinin belirlenmesinde önem arz etmektedir. Yukarıda da belirtildiği üzere; yaş (20 yaşın altı, 60 yaşın üstü), tümörün büyüklüğü (>4 cm), ekstrasitroidal yayılım, diferansiyasyon, uzak

**Tablo 6.1.** Diferansiye tiroid kanserlerinde TNM evlendirmesi.

TNM evresi	45 yaş altı	45 yaş ve üstü
I	Herhangi bir T ve N, M0	T1N0M0
II	Herhangi bir T ve N, M1	T2N0M0
III		T3N0M0 T1N1aM0 T2N1aM0 T3N1aM0
IVA		T4aN0M0 T4aN1aM0 T1N1bM0 T2N1bM0 T3N1bM0 T4aN1bM0
IVB		T4b Herhangi bir N M0
IVC		Herhangi bir T Herhangi bir N M1

metastaz, nodal tutulum, tedavi sonrası nüks veya rezidü kalması belli başlı risk faktörleridir.

Yaş tiroid kanserlerinde evrelemeyide etkileyen çok önemli bir faktördür. Papiller tiroid kanserleri ileri yaşlarda daha agresif seyreder. Kadınlarda bu sınır 50 iken erkeklerde 40'tır.<sup>17</sup> Cinsiyet önemli bir prognostik faktördür. Tiroid kanserlerinin kadınlarda daha az nüks ve daha uzun bir yaşamla seyrettiği gösterilmiştir.<sup>18</sup> Tümörün büyüklüğünde prognozu belirler. Mikrokarsinomlar (<1 cm) daha iyi seyirli iken, >4 cm'nin üzerindeki tümörlerde kötü prognoz görülür.<sup>19</sup> Ekstratiroidal tutulumda kötü prognozun göstergesidir. Böyle hastalarda nüks oranları %39'a kadar çıkmaktadır.<sup>20</sup> Tümörün cinsi ve gradi hiç şüphesiz prognozu etkilemektedir. Papiller tiroid kanserler diğerlerine oranla daha iyi prognoza sahipken, örneğin uzun hücreli alt tipinin prognozu oldukça kötüdür.<sup>21</sup> Uzak metastaz varlığında prognozu etkilemektedir. Uzak metastazın yeri, sayısı, radyoaktif madde tutup tutmadığı da prognozu belirler.<sup>22</sup>

Yukarıda sayılan prognostik şemalarda her ne kadar nodal metastaz prognozda yer almasa da, çalışmalarda bilateral boyun ve mediasten lenf nodu tutulumu olan hastalarda ölüm oranları olmayanlara göre 3 kat fazladır.<sup>23</sup>

Prognozu belirlemede kullanılan bir diğer yöntemde DNA analizleridir. Bu analizler İİAB materyalinde de çalışılmaktadır. Benign-malign ayırımını tam yapmamakla birlikte özellikle anöploidi görülen olgularda

prognozun daha kötü seyrettiği bilinmektedir. Her ne kadar bu tip moleküler rutin uygulamada kullanılsa da ilerisi için umut vaat etmektedir.<sup>24</sup>

Tüm bu prognostik faktörler birleştirildiğinde ortaya aşağıdaki risk faktörleri ortaya çıkmaktadır:

**Düşük risk grubu:** 45 yaş altı, tümör çapı küçük, ekstrasitroidal yayılım yok, uzak metastaz yok

**Yüksek risk grubu:** 45 yaşından büyük, tümör çapı >4 cm, ekstrasitroidal yayılım+, uzak metastaz+

**Orta risk grubu:** 45 yaş altı ama yüksek risk grubundaki diğer faktörler (+) 45 yaş üstü ama diğer faktörler (-)

### **Papiller Tiroid Karsinomları**

Tiroidin en sık görülen epitelyal kökenli tümörüdür. Papiller tiroid karsinomları (PTK) 15 yaşın altında nadir olsa da, en sık görülen pediatrik tiroid malignansisidir. PTK'larının çoğunluğu yetişkinlerde 20-50 yaş arasında görülür. Bu yaş grubunda K/E oranı 4/1'dir. 50 yaşın üstü bu fark azalmaktadır. Overall sağkalım (> %90) özellikle 45 yaşın altında çok yüksektir.

Tanısal yöntemlerin artmasıyla birlikte görülme insidansı her geçen yıl artmaktadır. ABD'de her yıl yaklaşık 22,000 PTK olgusu saptanmıştır. Otopsi materyallerinde prevalansı %5-35 arasında değişmektedir.<sup>25</sup>

Daha önceden tartışıldığı gibi etyolojisinde radyasyon çok önemli rol oynar. PTK normal yerleşimli tiroid bezinin yanı sıra ektopik tiroid dokularında da görülebilir.

PTK genellikle kendini tiroidde kitle olarak veya boyunda servikal lenfadenopati ile gösterir. Sintigrafide soğuk olarak izlenir. İyot eksikliğinin olduğu bölgelerde PTK multinodüler guatr içinde ayrı bir nodül olarak bulunur. İyot eksikliğini olmadığı bölgelerde ise normal tiroid dokusunun içerisinde soliter bir nodül olarak görülür. Görüntüleme yöntemleri sayesinde insidental olarak birçok nodül saptanabilir. Tiroid fonksiyon testleri öncesinde guatr öyküsü yoksa PTK'lerde normaldir.

Soliter nodüllerin tanısı İİAB ile konulur. Benign sitoloji hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Palpasyonla ele gelen lenf nodularındanda İİAB'si yapılmalıdır. Genç hastaların %25'inde PTK'in büyüklüğüne bakmaksızın servikal lenf nodu tutulumu olmaktadır.

Makroskopik incelemede lezyonların çoğunun gri-beyaz görünümde, düzensiz sınırlı, hatta çevre dokulara yapışık olduğu görülür. Bazı tümörler distrofik kalsifikasyonlar, nadirde olsa kemik formasyonu görülebilir. Büyüklüğü <1 mm ile santrimetreleri bulabilir. Multisentrite sık görülür. Birçok tümörde kistik oluşumlar olabilir. Bazı tümörlerde primer tümör solid, nodal metastazlar kistik olabilir. Nadiren tiroglossal duktus kisti içerisinde gelişebilir. Çevre organlara yayılım gösterebilir.

PTK lenfatikler içerisinde yayılım göstermeyi sever. Bu nedenle nodal metastaz sıklığıdır. Ayrıca intratiroidal lenfatik kanallar aracılığıyla ana tümör kitlesi dışında multifokal olabilir.

Sitopatolojilerinde branching gösteren papiller fragmanlar, nükleer palisadlar görülür. Tümör hücreleri genelde küboidal olmakla birlikte kolumnar, poligonal, spindle, skuamöz de olabilir. Nükleer grooves ve psödoinklüzyonlar yaygındır. Bunların dışında ropy kolloid ve çok çekirdekli dev hücreler, psammoma cisimcikleri görülür.

Histolojik incelemede, karakteristik nükleer özellikleri vardır. Çekirdekler tipik toprak cam görünümünde olup, groove'lar ve nükleer psödoinklüzyonlar içerir. Psammoma cisimcikleri yuvarlak ve konsantrik laminer kalsifikasyonlar içerir. Bu cisimcikler tümörün içinde, lenfatik boşluklarda ve tümör stromasının içerisinde görülebilir. İntratümöral skleroz, peritümöral lenfositik infiltrasyon sıklığıdır.

İmmünohistokimyasal olarak, PTK sitokeratin, tiroglobulin ve tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) ile boyanır, sinoptofizin ve kromograninle boyanmaz. Moleküler düzeyde, birçok markır kullanılır. S100, HLA-DR, CK-19, RET, HBME-1 ve galectin-3 kullanılan markırlardır. CK-19 PTK'da sıklıkla (+)'dir ama lenfositik tiroiditede (+) olabilir. Metastatik PTK tipik olarak p27'nin kaybı ve cyclin D1'in artışıyla karakterize iken, metastatik olmayan tümörlerde p27 (+), cyclin D1(-)'dir.<sup>26</sup>

PTK'nın akciğer metastazları TTF-1 ve tiroglobulin için (+) iken primer akciğer tümörleri TTF-1 için (+) ama tiroglobulin için (-)'dir. PTK'leri tiroi ve akciğer dışına metastaz yaptığında buralarda her iki markır için negatif olurlar.

PTK'ler çok sayıda varyasyon gösterirler. Bunların isimleri aşağıda verilmiştir:

- **Foliküler varyant:** Prognozu PTK ile aynıdır, difüz veya multinodüller foliküler varyant agresif klinik seyir gösterir.
- **Makrofoliküler varyant:** En nadir formu, hiperplastik nodüllerle veya makrofoliküler adenomla karışabilir, nodal metastaz nadirdir ama metastazları da makrofoliküler yapıdadır.
- **Onkositik varyant:** Gros olarak kahverengi görünümde, Hashimoto tiroiditi ile sık görülür.
- **Şeffaf hücreli varyant:** Bu tipin metastazlarında primerin tiroid olduğunu saptamak histolojik olarak çok zordur.
- **Difüz sklerozan varyant:** Genç hastalarda sık görülür, tiroidin difüz tutulumu mevcuttur, yaygın skuamöz metaplazi gösterir, tümörsüz kısımlar lenfositik tiroiditle karışabilir, hastaların çoğunda otoantikörler (+), nodal metastaz sıklığıdır, %25 akciğer metastazı mevcuttur.
- **Uzun hücreli varyant:** Nadir görülür, eozinofilik sitoplazmalıdır, nekroz ve mitotik aktivite fazladır, yaşlılarda ve erkeklerde sıklığıdır, klinik olarak agresiftir.



- **Kolumnar hücreli varyant:** Nadir görülür, matastatik adenokanser ile karışabilir, ekstratiroidal yayılım fazladır, agresif seyirlidir.
- **Solid varyant:** Vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım hastaların 1/3'ünde görülür, özellikle radyasyona maruz kalmış çocuklarda sıktır, tümör hücrelerde nekroz ve nükleer pleomorfizm varsa kötü diferansiye karsinom düşünülmelidir
- **Kribriform karsinom:** Ailesel adenomatöz polipoziste ve Gardner sendromunda sık görülür, multifokal, genç kadınlarda sıktır.
- **PTK+fasciitis-like stroma:** Çok nadirdir.
- **PTK+fokal insular komponent:** Az görülür, tiroglobulin ve TTF-1 ile (+).
- **PTK+skuamöz veya mukoeypidermoid karsinom:** PTK (özellikle tall cell) skuamöz ve mukoeypidermoid karsinomla eş zamanlı olabilir.
- **PTK+ spindle ve dev hücreli karsinom**
- **Kombine papiller ve medüller karsinom:** PTK minör komponenti oluşturur (< %25).
- **Papiller mikrokarsinom:** <1 cm PTK.

PTK'da tümörün gradinin çok önemi yoktur. %95'ten fazla olguda iyi diferansiyasyon gösterir. Bununla beraber nekroz, vasküler invazyon, artmış mitoz, belirgin nükleer atipi kötü prognoz belirtileridir.<sup>27</sup>

PTK'un prognozu oldukça iyidir. 10 yıllık sağkalım %90'nın üzerindedir. Genç hastalarda bu oran %98'i bulmaktadır. Prognostik faktörlerin çoğunluğu yukarıda sayıldığı gibidir. Özellikle tall cell ve kolumnar hücreli varyantları kötü prognozludur.

### **Foliküler Karsinom**

Tiroidin malign epitelyal tümörüdür. PTK'da görülen nükleer özellikler foliküler karsinomda (FK) görülmez. FK tiroid malignansilerinin %10-15'ini oluşturur. Kadınlarda ve 5. dekatta sık görülür. Onkositik foliküler karsinom bundan bir on yıl sonra pik yapar. FK çocuklarda nadir görülür. İyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür.

Etyolojide iyot eksikliği ve radyasyon suçlanmaktadır. FK'da tiroid bezinde olduğu gibi ektopik tiroid dokusundada görülebilir. FK'lar sıklıkla asemptomatik intratiroidal kitleler şeklindedir ve tanı anında PTK'dan daha büyük boyuta ulaşmışlardır. Lenf nodu metastazı PTK'dan azdır (< %5). Sintigrafide soğuk nodüller şeklinde görülür. Ses kısıklığı, dispne gibi semptomları tanı anında nadir görülür. Uzak metastaz görülme oranı %20'lerdedir ve sıklıkla akciğer ve kemiklere metastaz yapar.

Onkositik varyant FK ile aynı klinik özellikleri gösterir. Fakat ipsilateral lenf nodu metastazı daha sıktır. Bu hastalar daha çok lokal invazyondan kaybedilir. Uzak metastaz oranlarında farklılık olmamasına rağmen kümülatif metastaz insidansı onkositik varyantta %33 iken klasik FK'da %22'dir.



Makroskopik olarak FK kapsüllü, yuvarlak-oval >1 cm'den büyük tümörlerdir. Minimal invazif tümörlerde her zaman kapsül invazyonu belirlenemeyebilir. Nadiren geniş vasküler invazyon görülebilir, hatta superior vena kavaya kadar uzanabilir.

Multifokalite ve parsiyel cerrahi sonrası nüks az görülür. Bölgesel lenf nodu metastazı da az görülür. Uzak metastaz sıklıkla akciğer ve kemiklere olur.

İİAB'de hiperselüler görülür. Hücreler mikrofoliküller oluşturur, az miktarda kolloid içerir. Mikrofoliküllerde 6-12 hücre vardır ve halka yaparlar. Malignansi tanısı kapsüler veya vasküler invazyonla konur. Kapsüler invazyonda tümör hücrelerinin tümör kapsülünü tutması gerekmektedir. Vasküler invazyonda tümör hücrelerini damar içinde görmek veya tümör trombusunu görmek gerekir. Vasküler ve kapsüler invazyonun derecesi FK'un davranışını belirler. Minimal invazif tümörler daha az rekürrens ve metastaz gösterirler. FK tiroglobulin, TTF-1 ve düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin (+)'liği gösterirler.

FK'lar da PTK'lar gibi histolojik varyasyon gösterirler:

- **Onkositi varyant:** Hücrelerin %75'inden fazlası onkositik hücreler, tiroid malignansilerinin %3-4, diğer isimleri oksifil veya Hurthle hücreli karsinomlar, median görülme yaşı 61, K/E oranı 6,5/3,5, etyolojide mitokondriyal anomaliler?, nodal metastaz %30, tipik kahverengi görünüm, İİAB sonrası veya spontan enfarkt alanları, kanama ve kistik alanlar
- **Şeffaf hücreli varyant:** Sitoplazmaları glikojen, lipid ve musinden zengin, renal kökenli metastatik şeffaf hücreli tümörden ayırımı yapılmalı

Ayrııcı tanıda en büyük güçlük minimal invazif foliküler karsinomu foliküler adenomdan ve adenomatöz nodüler guatrıdan ayırt etmektir. Hücresel bazda karsinom şüphesi olan ama invazyonun rahat gösterilmediği olgularda "*follicular tumours of uncertain malignant potential*" terimi kullanılmaktadır.<sup>28</sup>

Aynı şekilde onkositik foliküler adenom ile karsinomu ayırt etmek de oldukça güçtür. Bu nedenle birçok markır denenmiştir. Bu markırlardan sadece Ki-67 karsinomla ilişkili bulunmuştur. Fakat Ki-67 bağımsız bir prognostik faktör değildir. Özellikle ekstratiroidal invazyon ve vasküler/lenfatik invazyonla ilişkilidir.<sup>29</sup> Ayrıca onkositik foliküler karsinom, onkositik medüller karsinomlarda karışabilir. MTK'da kalsitonin ve CEA pozitifliği vardır. Tiroid kökenli onkositik tümörler tiroglobulinle boyanırlar.

FK'u papiller karsinomun foliküler varyantından ayırmak da zordur. Bazı otörler böyle durumlarda sadece iyi diferansiye karsinom diye adlandırmayı önermişlerdir. İki tanı arasında klinik anlamda tedavi farklılığı olmadığını belirtmektedirler.<sup>28</sup> FK'ların %20-50'sinde PPAR $\gamma$  rearanjmanı ve RAS gen mutasyonu mevcuttur.<sup>13</sup>

Minimal invazif foliküler karsinom %3-5 arasında oldukça düşük bir mortaliteye sahiptir. Bunun tersine geniş invazyon gösteren FK'lar da uzun dönem mortalite %50'leri bulmaktadır.<sup>30</sup> Onkositik karsinom klasik foliküler karsinoma göre daha agresif seyir gösterirler.

### **Medüller Tiroid Karsinom**

Tiroid bezinin C- hücrelerinden köken alan malignansisidir. Medüller tiroid karsinom (MTK) tüm tiroid malignansilerinin %5-10'nu oluşturmaktadır. Bu tümörlerin yaklaşık %25'i kalıtsaldır (multipl endokrin neoplazmlar=MEN, tip 2A ve 2B, Familial MTK). Kalıtsal formlarda otozomal dominant geçiş gösteren RET proto-onkogeninde mutasyon mevcuttur. Sporadik vakalarda ortalama görülme yaşı 50'dir ve kadınlarda biraz daha fazla görülür. MEN2B ile olan MTK'lar infant döneminde ve erken çocuklukta görülürken, MEN2A'ya eşlik eden tümörler adolesan ve erken yetişkinlik dönemlerinde görülür. FMTK'lar da ortalama 50 yaş civarında görülür.

Sporadik MTK'un etyolojisi bilinmemektedir. Bazı Hashimoto hastalarında görülmüşse de bunun tesadüfi olduğu kabul edilmektedir. Tiroidin diğer malignansilerinden farklı olarak etyolojide radyasyon yer almaz. Sınırlı sayıdaki çalışmada kronik hiperkalseminin artmış insidansa eşlik ettiğini göstermiştir.<sup>31</sup>

MTK tipik olarak tiroid lobunun orta kesiminde C hücrelerinin predominant olduğu bölgede görülür. Sporadik MTK kendini ağrısız sintigrafide soğuk nodül olarak kendini gösterir. Hastaların %50'sinde tanı anında nodal metastaz ve %15'inde uzak metastaz mevcuttur. Sporadik tümörler unilateral görülürken, ailesel tümörler multiple ve bilateraldir. Yaygın lokal büyüme solunum sıkıntısına ve yutma güçlüğüne neden olabilmektedir. Tüm MTK'lar kalsitonin üretirler. Kanda kalsitonin seviyesi yüksektir. Büyük tümörlerde kalsitoninin fazla üretilmesine bağlı olarak ishal ve flushing görülür. Ayrıca tümör hücrelerinden çok sayıda peptid üretilip dolaşıma verildiğinden paraneoplastik sendrom görülebilir. MTK'larında paraneoplastik sendrom olarak Cushing sendromu da tanımlanmıştır.

Son 5 yılda medüller mikrokarsinom bulunma frekansında artış mevcuttur. Bunların çoğu insidental olarak tespit edilmiştir. Tüm tiroid nodüllerinde MTK bulunma prevalansı %0.57'dir. MTK'lar erken metastaz gösterirler, özellikle servikal lenf nodlarına metastaz yaparlar. Ameliyat esnasında hastaların %20'sinde mevcuttur. Hemotojen metastaz öncelikle karaciğer, akciğer, kemiklere daha az olarak da beyin, yumuşak doku ve kemik iliğine metastaz yaparlar. Total tiroidektomi ve boyun diseksiyonu sonrası yüksek seyreden kalsitonin sebebi olarak okült metastazlar gösterilmektedir.

Histopatolojik olarak hücreler değişik şekillerde olabilir. Çekirdekleri hiperkromatik ve granülerdir. Çok çekirdekli dev hücreler sık görülür.

Hastaların %80'inde amiloid birikimi mevcuttur. Musin üretimi çoğunda görülür. Lenfatik permeasyon sıktır. S-100 proteinle özellikle ailesel tiplerde boyanır. Tümör hücrelerinin çoğunluğu kalsitonin ve CEA ile pozitif boyanır. Ayrıca tümör hücrelerinin çoğu diğer nöroendokrin markırlarla da boyanır. TTF-1 ve LMW-keratin pozitifliğide mevcuttur. Tümörlerin %30'nda sitoflowmetride aneuploidy görülür.<sup>32</sup>

Ayrırcı tanıda tiroid paragangliomları, trabeküler yapı gösteren foliküler tümörler, onkositik tümörler, az diferansiye tümörler, intratiroidal paratiroid karsinomları göz önüne alınmalıdır. Öte yandan MTK nodal metastazları eğer primer tümör bulunamazsa metastatik melanomlar ve diğer organların metastatik nöroendokrin tümörleriyle karışabilir. Böyle durumlarda histolojik olarak hücreler arasında ince fibrovasküler septaların olması, nekrozun olmaması, kalsitonin, CEA ve LMW-keratinle pozitif boyanması ayrırcı tanıda önemlidir.

C- hücre hiperplazisi herediter MTK için öncül teşkil eder. Neoplastik C-hücre neoplazisi'nde (C-hücreli karsinoma in-situ veya medüller karsinoma in-situ) RET protoonkogeninde mutasyon mevcuttur. Neoplastik C-hücre neoplazisi genellikle tiroid loblarının lateral 2/3'ünde, invazif medüller karsinomun hemen yanında görülür. Sporadik vakalarda neoplastik C-hücre hiperplazisi ile karsinom gelişim arasında ilişki yoktur.

MTK'da 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları %83.2 ve 73.7'dir.<sup>33</sup> İleri yaş, erkek cinsiyeti, lokal tümör invazyonu düşük sağkalımla ilişkilidir. Uzak metastaz varlığında prognozu kötü etkiler. Total tiroidektomi sonrası kalsitonin değerleri sporadik mikrokarsinomlarda %71.1'inde normal seyrederken, büyük tümörlerde bu oran %33.6'dır.

MEN2A hastalarında 5 yaşından önce tiroidektomileri yapılırsa daha sonra tiroidektomi yapılanlara göre MTK gelişme ve uzak metastaz yapma olasılığı belirgin şekilde azalmaktadır. İlgili çekici olarak MEN2A'larda metastatik ve reküren hastalık özellikle kodon 634 mutasyonunda görülmektedir.

İshal, kemik ağrısı, flaşing gibi sistemik semptomların eşlik ettiği yaygın metastaz gösteren hastaların 1/3'ü 5 yıl içinde ölmektedir. Serilerde hastalığa bağlı 5 ve 10 yıllık mortalite oranları %10.7 ve %13.5'tir.<sup>34</sup> Analizlerde yaş, cinsiyet, TNM evresi, sporadik veya kalıtsal olması, uzak metastaz varlığı, tiroidektominin genişliği önemli prognostif faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken dönemde taranıp saptanan, total tiroidektomi ve santral lenf nodu metastazı yapılan olgularda tedavi oranı %100'e çıkmaktadır. Uygun cerrahi tedavi sonrasında klinik ve radyolojik olarak odak olmadan yüksek kalsitoninle takip edilen hastaların sağkalımlarında uzun olmaktadır. MEN2B'li çocuklarda maalesef medüller karsinom çok agresif seyredir. Histolojik olarak nekroz ve skuamöz metaplazi varlığında kötü prognoza eşlik eder.

### **Kötü Diferansiye (Poorly) Karsinom**

Diferansiye karsinomlarla undiferansiye (anaplastik) karsinomlar arasında kalan foliküler hücre kökenli tümörlerdir. Dünyanın değişik yerlerinde görülme sıklığı değişiklik göstermektedir. Bu tümör kadınlarda ve 50 yaşın üstünde daha sık görülür. Etiyolojisi tam bilinmemektedir. Daha önce bulunan foliküler ve papiller karsinomlardan gelişebileceği gibi de novo olarak da gelişebilir. Klinikte soliter büyük tiroid kitlesi olarak görülür. Çoğunlukla 3 cm'nin üzerindedir. Birçok olguda invazif seyreder ve tiroid içinde satelit nodüller yapar. Çevre dokulara invazyonun yanı sıra bölgesel lenf nodlarına, özellikle karaciğer ve kemiğe metastaz gösterir. Histolojik olarak nekroz ve mitoz yaygın izlenir. Üç farklı histolojik tipi vardır; trabeküler, insular, solid. Bu tümörlerde tiroglobulin ve TTF1 ile boyanırlar. Böylelikle medüller karsinomdan ve metastatik karsinomlardan ayrılırlar.

Ortalama 5 yıllık sağkalım %50'dir. Hastaların çoğu tanıdan sonraki 3 yılda kaybedilir. Çok az hasta 5 yıldan fazla yaşar. Ölümler çoğunlukla bölgesel ve uzak metastazlara bağlıdır. Prognoz, TNM evresine, yeterli cerrahi yapılabilmesine ve radyoaktif iyota olan duyarlılık derecesine bağlıdır.

### **Undiferansiye (Anaplastik) Karsinom**

Undiferansiye karsinomlar fazlasıyla agresif tümörlerdir. Çoğunlukla yaşlılarda görülür. Hastaların sadece %25'i 60 yaşın altındadır. Kadın erkek oranı 1.5/1'dir. Coğrafi olarak farklılık gösterse de yıllık insidansı milyonda 1-2'dir. Endemik guatr bölgelerinde göreceli olarak daha fazla görülür. Tüm malign tiroid neoplazmalarının %5'inden azını oluşturmasına rağmen, ABD'deki tiroid kanserine bağlı yıllık ölümlerin yarısı anaplastik karsinoma bağlıdır. Mortalite oranı %90 ve ortalama sağkalım 6 ay kadardır. Etiyolojisinde öncesinde varolan *poorly* diferansiye veya iyi diferansiye tiroid kanserleri mevcuttur.

Tüm hastalarda hızla büyüyen boyunda kitle ile kendini gösterir. En önemli semptomları; solunum sıkıntısı (%80), disfaji (%60), vokal kord paralizisi (%50), servikal ağrıdır (%30). Tümörlerin %75'i sert ve fiksedir. %60 tek, %40 multipl nodül şeklindedir. Çevre yapılarına invazidir. %40 oranında servikal nodal metastaz vardır. %40 uzak metastaz görülür. En sık akciğer, kemik ve beyne metastaz yapar. Tüm anaplastik karsinomlar T4 olarak kabul edilir.

İmmünohistokimyasal olarak epitelyal markır olan sitokeratinle boyanma gösterirken tiroglobulin ve TTF1 ile boyanmaz. Fakat TP53 ile güçlü boyanırlar.

### **Primer Lenfoma ve Plazmositom**

Lenfomalar tüm tiroid malignansilerinin %5'ini oluştururken, tüm ekstranodal lenfomalarında %2.5-7'sini kapsar. Çoğunlukla yaşlılarda ve kadınlarda görülür. Çoğunlukla kronik lenfositik tiroidit zemininde gelişir.

Hashimoto hastaları lenfoma yönünden yüksek risk taşırlar. Boyunda bulunan diğer lenfomalarla karıştırılabilirler. Semptomlar kitle etkisine ve eşlik eden Hashimoto hastalığına bağlı olarak gelişir.

Tiroidin lenfomaları çoğunlukla ektranodal marjinal zon B-hücreli lenfomalar, difüz büyük B-hücreli lenfomalar ve nadiren foliküler lenfomalardır.

Tiroidin MALT tip lenfomalarının prognozu iyidir. Büyük B-hücreli lenfomalarsa daha kötü prognoz gösterirler.

Plasmazitomlar son derece nadir tümörlerdendir. MALT tip lenfomaların belirgin plazma hücre diferansiyasyon göstermesiyle kendini gösterir.

### **Diğer Nadir Görülen Malignansiler**

Epidermoid karsinomlar tiroid malignansilerinin %1'ini oluşturur. Yaşlılarda ve kadınlarda sık görülür. Klinik özellikleri anaplastik karsinoma benzer. Prognozu da aynı şekilde kötüdür. Bazı hastalarda öncesinde Hashimoto hastalığı mevcuttur.

Mukoepidermoid karsinom görülme sıklığı tüm tiroid malignansileri içinde %0.5'dir. Epidemiyolojik olarak papiller karsinoma benzer. Servikal lenf nodu metastazı sık görülürken uzak metastaz daha az görülür. Musin boyalarıyla boyanırlar. Tiroid mukoepidermoid karsinomlar düşük grade'li tümörlerdir, bu yüzden prognozları da iyidir. Mortalite oranı %20 civarındadır.

Eozinofili gösteren sklerozan mukoepidermoid karsinom nadir görülen ve sadece kadınlarda görülen bir neoplazmdır. Özellikle fibröz gösteren Hashimoto tiroiditi zemininde gelişir. Prognozu değişkenlik gösterir.

Timus benzeri diferansiyasyon gösteren spindle hücre tümörü nadir görülen, özellikle çocuk ve adölesanları etkileyen bir tümördür (ortalama yaş 19). Erkeklerde daha sıktır. Yavaş büyüyen bir tümördür. Uzun dönemde overall metastaz oranı %60'ları bulur. Tedavi sonrası sağkalımı uzundur.

Mikst medüller ve foliküler karsinom çok nadir bir tümördür. Orta yaşlarda görülür. Tümörün büyük kısmı medüller karsinom özelliğindedir. Prognozu da bu nedenle MTK'e benzemektedir. Foliküler kısım radyoaktif iyot tutar.

Musinöz karsinom ve timus benzeri karsinomlarda çok nadir görülen tümörlerdendir. Bu nedenle klinik takip açısından fazla bir bilgi literatürde mevcut değildir.

### **Kaynaklar**

1. Randolph GW. Follicular Carcinoma of the Thyroid. Philadelphia: Saunders; 2005.
2. Negri E, Dal Maso L, Ron E et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer.II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* 1999;10:143-55.



3. Tai P, Mould RF, Prysyzhnyuk AY, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma. *Current Oncology* 2003;10:54-65.
4. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-77.
5. Williams D. Cancer after nuclear fallout. lessons from Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer* 2002;2:543-9.
6. Medeiros-Neto G, Gil-Da-Costa MJ, Santos CL, et al. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4162-6.
7. Ruben Harach H. Familial nonmedullary thyroid neoplasia. *Endocr Pathol* 2001;12:97-112.
8. Harach HR, Escalante DA, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol* 2002;13:175-81.
9. Takahashi MH, Thomas GA, Williams ED. Evidence for mutual interdependence of epithelium and stromal lymphoid cells in a subset of papillary carcinomas. *Br J Cancer* 1995;72:813-7.
10. Hemminki K, Li X. Familial risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer* 2003;103:105-9.
11. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancers: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signalling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:1454-7.
12. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399-404.
13. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. Ras point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2318-26.
14. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-1441.
15. Bennedbaek FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: results of North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2493-8.
16. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA, et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid. A 12 year experience with 11000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993;13:699-709.
17. Cady B. Surgery of thyroid cancer. *World J Surg* 1981;5:3-14
18. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
19. Goldman ND, Coniglio JU, Falk SA. Thyroid cancers. I. Papillary, follicular, and Hürthle cell. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:593-609.
20. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, et al. Changing clinical pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976 184:541-53.



21. Paterson IC, Greenlee R, Adams JD. Thyroid cancers in Wales 1985-1996: a cancer registry based study. *Clin Oncol* 1999;11:245-51.
22. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long-term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1088-94.
23. Mazzaferri E, Jhiang S. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
24. Cusick EL, Machintosh CA, Krukowski ZH, et al. Comparison of flow cytometry with static densitometry in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:913-6.
25. Friedman M, Shimaoka K, Lopez CA, Shedd DP. Parathyroid adenoma diagnosed as papillary carcinoma of thyroid on needle aspiration smears. *Acta Cytol* 1983;27:337-40.
26. Ozaki O, Ito K, Sugino K, et al. Solid cell nests of the thyroid gland: precursor of mucoepidermoid carcinoma. *World J Surg* 1992;16: 685-8.
27. LiVolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol* 1992;97:426-34.
28. Williams ED. Guest Editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:181-3.
29. Hoos A, Stojadinovic A, Singh B, et al. Clinical significance of molecular expression profiles of Hürthle cell tumors of the thyroid gland analyzed via tissue microarrays. *Am J Clin Pathol* 2002;160: 175-183
30. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:761-801.
31. Thurston V, Williams ED. Experimental induction of C cells tumors in thyroid by increased dietary content of vitamin D<sub>3</sub>. 1982 *Acta Endocrinol (Copenh)* 100:41-5.
32. Tomassetti P, Cometa G, Del Vecchio, et al. Chromosomal instability in multiple endocrine neoplasia type 1. Cytogenetic evaluation with DEB test. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;79:123-6.
33. Bhattacharyya N. Apopulation-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:115-23.
34. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging system. *Cancer* 2000;88:1139-48.



# Paratiroid Hastalıkları

Çağlar Çallı, Semih Öncel

Paratiroid glandları 1850 yılında, bir Hint gergedanında yapılan otopsi ile ilk kez Sir Richard Owen tarafından tanımlanmıştır. Bundan otuz yıl sonra Uppsala Üniversitesinde tıp öğrencisi olan Ivar Sandström insanlarda ve hayvanlardaki varlığını anatomik ve histolojik olarak ortaya koymuş ve İsveç tıp literatüründe yayınlamıştır. 1925 yılında Felix Mandl ilk paratiroidektomi ameliyatını Viyana'da gerçekleştirmiştir.

İnsanlarda genellikle dört paratiroid glandı vardır. Bununla beraber oldukça az sayıda da olsa daha fazla veya daha az sayıda paratiroid glandı tesbit ettiklerini bildiren araştırmacılar mevcuttur. Gilmour incelediği 527 otopsinin %80'inde 4 paratiroid glandı, %23'ünde 3 gland ve %6'sında 5 gland tespit ettiğini bildirmiştir. Alveryd 354 otopsi tetkiki sonucu %90.6 oranında 4 gland ve %3.7 oranında 5 gland bulmuştur.

Paratiroid glandları genellikle tiroid glandının arka yüzünde bulunurlar (Şekil 2.3). Kendilerine ait bir kapsül ve bağ dokusu bulunur. Ayrıca etraflarında ince bir yağ tabakası vardır. Eğer gland tiroid glandının fibröz kapsülünün hemen altında yerleşmişse intrakapsüler, tiroid kapsülünün üzerinde yerleşmişse ekstrakapsüler olarak ifade edilir. Bu durumun cerrahi açıdan önemi vardır. İntrakapsüler yerleşimli bir paratiroid glandı hastalanacak olursa bu tiroid kapsülünü genişleterek büyür ve yerinde kalır. Ekstra kapsüler bir glandda ise bu durumda gland daha az dirençli alana doğru büyüyecek ve yer değiştirecektir.<sup>1</sup>

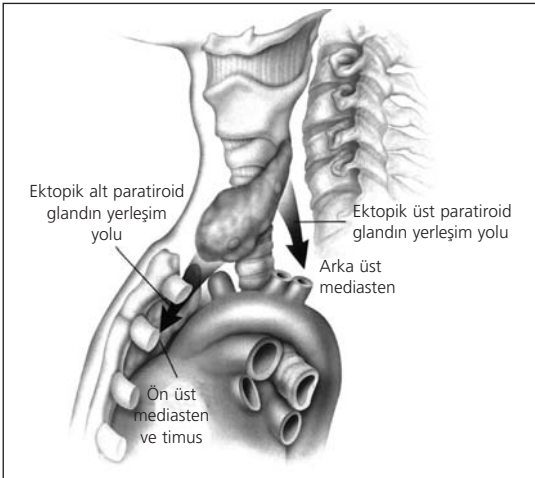
Paratiroid glandlar içerdikleri yağ miktarına ve vaskülarizasyonlarına göre açık sarı veya kahverengi-sarı renkte görülebilirler.<sup>1</sup> Alt ve üst paratiroid glandların lokalizasyonları ve komşulukları farklıdır. Paratiroid glandlar; tiroid loblarının postero-lateral yüzlerinde, tiroid kapsülünün dışında bulunurlar. Üst paratiroid glandlar; tiroid üst polü hizasından başlayan ve inferior tiroid arterin assendan dalına kadar uzanan bir bölgede yer alırlar ve en sık olarak inferior laringeal sinirin inferior tiroid arteri ile kesiştiği yerin yakınında bulunurlar. Alt paratiroid glandlar; inferior tiroid arterin tiroid glandına girdiği yere, yani alt tiroid polüne çok yakın olarak bulunurlar. Ancak embriyonel hayatta yaptıkları göç sırasında timus ile birlik-

te ön mediastene kadar indiklerinden, paratiroid glandların timusun üzerinde veya içinde tespit edilmeleri de mümkündür.

Paratiroid glandları embriyolojik olarak farengeal poş endoderminde orijin alırlar. Timus çekirdeğinin 3. farengeal poşda ortaya çıkmasından hemen önce, poş epitelyumu inferiyor paratiroid olarak kendini gösterir. Üçüncü poşdaki ilk paratiroid tomurcukları timusa bağlı olarak kalırlar ve timusla birlikte kaudal olarak hareket ederek alt tiroid kutbuna yerleşirler. Fakat bazen timusla birlikte harekete devam edip, toraks içine uzanabilir ya da hiç göç etmeyerek karotis kılıfı içinde de kalabilirler.<sup>1</sup>

Superiyor (üst) paratiroid glandlar 4. farengeal poşdan tomurcuklanırlar. Genellikle tiroid glandının lateral loblarına tutunmuşlardır. Bu nedenle, inferiyor paratiroidlere göre daha kraniyal yerleşimlidirler ve lokalizasyonları da inferiyor paratiroidlere göre daha sabittir. Inferiyor tiroid arterinin tiroid glandına doğru seyri sırasında, nervus larengus inferiyorla (nervus recurrens) kesiştiği yerin kranialinde yer alırlar (Şekil 7.1).<sup>2</sup>

Klasik embriyoloji bilgileri paratiroid glandlarının MEN (multiendokrin neoplazi) sendromlarının içinde yer almasını açıklayamamaktadır. Çünkü tiroidin medüller kanserini oluşturan C hücreleri ve adrenal medulla tümörü olan feokromasitoma hücreleri, nöroektodermal orijinlidirler. Ancak, belkide paratiroid hücreleri başlangıçta endodermal ve ektodermal komponentleri bir arada bulundurmakta ama hücrelerin fonksiyonel duruma geçişi ile birlikte endodermal komponent baskın çıkmaktadır. Herkes tarafından kabul görmemekle beraber paratiroid glandların mezenşimal komponentleri (hipofiz, tiroid, tükürük bezleri benzeri) ektodermal orijinlidir. Daha da ileri gidilecek olursa paratiroidlerin morfolojik karakteristiklerinin daha çok ektodermal orijini desteklediği görülür. İmmu-



**Şekil 7.1.** Üst ve alt paratiroid glandların embriyonik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar (14 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir).

nohistokimyasal olarak, normal ve neoplastik insan paratiroid hücrelerinin, nöroendokrin işareti olan, nöronspesifik enolaz, kromogranin ve dopa dekarboksilaz boyanması göstermesi bunu destekler niteliktedir. Somatostatin, gastrin ve pankreatik polipeptidin, insan paratiroidlerinde bulunduğunu gösteren bulgular da göz önüne alınırsa, insan paratiroidlerinin nöral tomurcuk elemanları bulundurduğu gerçek olarak kabul edilebilir.<sup>1</sup>

Paratiroid glandları boyut, şekil ve renk açısından değişiklikler gösterebilir. Küresel, yassı veya ovoid şekillerde bulunabilir. Ortalama bir paratiroid glandın boyutu 5x3x1 mm kadardır. Ağırlıkları 10-70 mg arasında değişir. Ortalama ağırlık bir gland için 35-40 mg kadardır. Çocuklarda açık pembe renkli görülen glandlar, yaşlandıkça yağ miktarındaki artış nedeniyle daha koyulaşırlar. Paratiroid glandları bu halleriyle yağ lobları, tiroid dokusu ve lenf bezleri ile karıştırılabilirler. Yağ dokusu paratiroidden daha kırılmalıdır ve kanamaması ile de ayrılır. Tiroid lobları ve lenf bezleri ise paratiroidde göre daha sert yapılardır.<sup>1</sup>

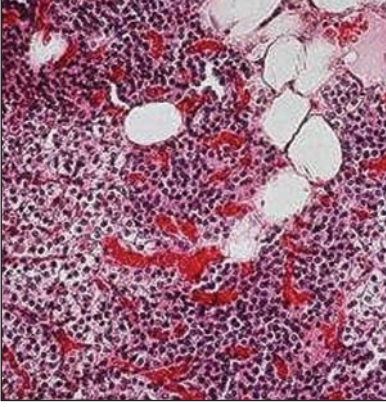
Paratiroid glandları ile nervus rekürrens arasındaki komşuluk ilişkisi önemlidir. Tiroid lobu mediale devrildikten sonra üst sınırı tiroidin en sefalad kısmı, alt sınırı trakea üzerinde tiroid alt polünden 4 cm uzakta bir nokta, arkada özofagus, önde tiroid lobu olan hayali bir üçgen oluşturduğunda nervus rekürrens bu üçgeni iki eşit parçaya böler. Üst paratiroid glandlar sinirin posterior-superiorunda, alt paratiroidler de sinirin anteriorunda yer alırlar.

Paratiroid glandları arteriyel kanlanmalarını inferior tiroid arterinden sağlarlar. Özellikle olarak %15 oranında üst paratiroidler superior tiroid arterinden ya da %5 oranında bu iki arterin anastomozlarından kan sağlar. Eğer superior tiroid arteri, üst paratiroidin kanlanmasını sağlarsa mutlaka glandın posteriorundan giriş yapan bir arter şeklindedir. Venöz drenajları superior, orta ve inferior tiroid venlerine olur. Bu venlerde derin juguler vene dökülürler.<sup>1,2</sup>

Paratiroid glandları şef, oksifil hücreler, fibrovasküler stroma ve yağ dokusundan oluşmuştur. Şef hücreler çocuk ve erişkinlerde görülürken, oksifil hücreler erişkinlerde görülür. Şeffaf hücreler ise histolojik işlemler sırasında glikojen kaybıyla ortaya çıkan optik şeffaf sitoplazmalı şef hücreleridir. Erişkin yaşlarda görülen oksifil hücreler şef hücrelerden türemiştir ve sekretuar fonksiyonları vardır (Resim 7.1).<sup>2,3</sup>

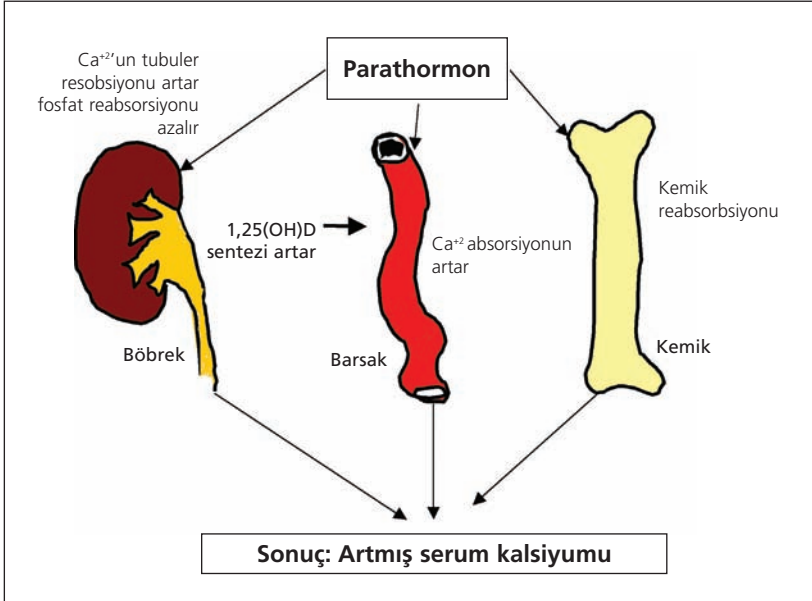
### Parathormon

Parathormon (PTH) kalsiyum homeostazının hızlı kontrolunda merkezi rol üstlenmiştir (Şekil 7.2). Barsaklar, böbrek ve kemik üzerindeki kordinatör etkisi ile kalsiyumun ekstrasellüler sıvıya akışını hızlandırarak kan kalsiyum düzeyini yükseltir. PTH şef hücreler tarafından prepro-PTH (115 aminoasitli bir protein) olarak endoplasmik retikuluma gönderilir. 25 ami-



**Resim 7.1.** Paratiroid glandının normal histolojik yapısı (2. kaynaktan düzenlenmiştir).

no asidin, molekülün amino terminalinden ayrılması ile pro-PTH ortaya çıkar. Molekülün amino terminalinden 6 amino asidin ayrılmasıyla son ürün olan PTH hücre tarafından salgılanır. PTH 84 amino asitli bir peptid olup 9500 Da ağırlığındadır. Dolaşımında 2-3 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü içinde amino terminali (1-34 amino asitler) ve karboksi terminali olarak parçalanır. PTH hormon, böbrek ve kemik hücreleri fibroblastlar, kondrositler, damar düz adalesi, adipositler ve plasental trofoblastlar olan hedef hücrelerde spesifik reseptörlere bağlanır.



**Şekil 7.2.** Kalsiyum homeostazı ve parathormon (2 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir).



### Parathormonun Ölçümü

Başlıca yol radioimmünassay'dir. Bu yolla PTH ölçümü ilk kez 1963'te Berson tarafından tanımlanmış olmakla beraber, ancak son yıllarda yaygın klinik uygulama bulmuştur. Bu gecikmede dolaşımdaki PTH'un heterojen tabiatı, uygun spesifik antiserumların kısıtlılığı gibi bazı teknik problemler rol oynamıştır. Ayrıca, standart olarak kullanılan PTH preparatlarının cinsi ve saflığı da serum intaktPTH değerlerinin laboratuvarlar arasında farklı bulunmasına neden olur. Dolayısıyla serum iPTH düzeyleri her bir assay sistemin normal değerlerine göre değerlendirilmelidir. Son zamanlarda sentetik insan PTH veya fragmanlarının kullanılması ölçümleri daha güvenilir yapmıştır. Klinik duruma en yakın korelasyon gösteren ve sensitivitesi en yüksek olan ve bu nedenlerle klinik kullanımda en uygun olan N-terminal assayidir. Normalde serum PTHNH<sub>2</sub> konsantrasyonu oldukça düşüktür (10-55 pg/ml) ve yaşla artar.<sup>3,5</sup>

### Parathormon Sentezi ve Salgılanmasının Regülasyonu

PTH salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon yoktur. PTH sentezi ve salgılanması serum kalsiyum konsantrasyonu tarafından regüle edilir. Serum kalsiyum ve PTH arasında ters linear bir ilişki vardır. Serum kalsiyumu fizyolojik "set point" olan 5.2 mg/dl (1.3 mM) altına indiğinde, homeostazı sağlamak için, sentezi ve salgılanması artar. Serum kalsiyum konsantrasyonunda 0.1 mg/dl kadar küçük bir azalma PTH salgılanmasını 2 katına çıkartabilir. Serum kalsiyum konsantrasyonu 7 mg/dl altında iken PTH salgılanması en fazladır. Serum kalsiyumundaki değişikliklere cevaben PTH salgılanmasının değişmesi dakikalar içinde olur. Bu serum kalsiyum konsantrasyonunun kontrolü için vücudun son derece etkin bir "feedback" sistemidir. Hipokalsemi devam ederse, sentez kapasitesini arttırmak için, bezler hipertrofik ve hiperplazik olur. Mesela gebelikte annenin hücre dışı sıvı kalsiyum konsantrasyonunda çok hafif bir azalma olsa dahi paratiroid bezler büyür. Serum kalsiyumu 1.3 mM üzerine çıktığında PTH sentezi ve salgılanması suprese olur ve kalsiyum azalır. Ancak 11mg/dl üzerindeki kalsiyum konsantrasyonunda dahi düşük düzeyde, devamlı bir PTH salgılanması vardır ki, bu serum kalsiyumunun daha fazla yükselmesiyle suprese edilemez. Kalsiyum, PTH sentezi ve salgılanmasını regüle etmesi dışında PTH'un bez içinde parçalanmasını da değiştirir. Uzun süreli, yüksek kalsiyum konsantrasyonu PTH sentezini azaltması yanında PTH'un paratiroid hücresi içinde proteolizis ile parçalanmasını artırır. Hipokalsemi dahil bütün stimulan ajanların PTH salgılanmasını stimüle etmesi esas hücrelerde adenilat siklazın stimülasyonu ve hücre içinde siklik adeninmonofosfat (cAMP)'in birikmesi ile sekretuar granüllerin ekzositozunun artması sonucu olur. cAMP'yi parçalayan fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu da ekzositozu artırır. Paratiroid adenil siklazı, kalsiyum ile inhibe olur; hiperkalsemik durumlarda cAMP yapımı minimaldir. Alfa adrenerjik katekolaminler, PGF<sub>2</sub> alfa gibi PTH salgılanmasını inhibe eden

ajanlar da paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini azaltırlar. Yani kalsiyum, PTH salgılanmasını kontrol eden başlıca faktör olmakla beraber cAMP de PTH salgılanmasında önemli bir hücrel regülatördür. Beta adrenerjik katekolaminler, dopamin, sekretin, histamin ve PGE2 adenil siklazı aktive ederek paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini artırır. Diğer bir peptid "parathyroliberin" de sığır ve insan paratiroid hücrelerinde cAMP yapımının ve hormon salgılanmasının kuvvetli bir stimülatördür. 1,25(OH)2D3, paratiroidler üzerine direkt etkiyle prePTH mRNA'yı azaltarak PTH salgılanmasını inhibe eder. Serum magnezyum düzeyi PTH salgılanmasının regülasyonunda bir miktar fizyolojik rol oynayabilir ve bu kalsiyum etkisine benzerdir. Yani magnezyumdaki ani düşme PTH salgılanmasını direkt olarak artırır ve yükselmesini inhibe eder. Uzun süreli ve çok düşük serum magnezyumu, PTH sentezine mani olur ve hipokalsemiye neden olabilir; zira magnezyum PTH sentezi için gereklidir.<sup>3</sup>

Vinblastin ve kolşisin gibi bazı ilaçlar mikrotübüler fonksiyonu bozarak, PTH salgılanmasını inhibe eder. Kalsitonin, kortizol ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar PTH salgılanmasını indirekt olarak stimüle eder.<sup>3,4</sup>

### Parathormonun Etkileri

PTH'un 3 hedef organı kemik (osteoblastlar), böbrek ve barsaktır. Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu artırıcı yöndedir, böylece organizmayı hipokalsemiden korur. Plazma kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu 2 mekanizma ile olur:

1. PTH'un yokluğunda, kemiğin değişebilen kalsiyum havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon değişimi hormonal etki altında değildir. Bu değişim sonucunda kan kalsiyumu 7 mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6 mg/dl'nin altına iner. İskelet kalsiyumunun yaklaşık %1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişimlidir.
2. PTH'un kemik üzerindeki resorbtif etkisi ile kalsiyum mobilizasyonu sonucu serum kalsiyumu 10 mg/dl civarında tutulur.

PTH'un hücre dışı sıvıda kalsiyum artırıcı etkisi 4 yolla olur:

1. İskelet kalsiyumunun plazmaya geçmesi
2. Kalsiyumun renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması
3. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırması
4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması (bu etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu arttırıcı etkisinden üstündür).

### Parathormonun Böbreklere Etkisi

Glomerülden filtre olan kalsiyumun %98-99'u reabsorbe edilir. Bu reabsorbsiyonun yaklaşık %90'ı proksimal tüplerde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tüplerde olur. Distal tübüler reabsorb-

siyon PTH tarafından artırılır yani PTH kalsiyum klirensini azaltır. Proksimal tüpler ve Henle kulpundaki reabsorbsiyon PTH'a bağımlı değildir. Böbrekler kan PTH'undaki değişikliklere süratle cevap verir ve kan kalsiyumunun çok kısa süreli ayarlanmasını sağlar. Eğer PTH'un kalsiyum reabsorbsiyonunu artırıcı etkisi olmasaydı, idrarla devamlı kalsiyum kaybı kemiklerde kalsiyum boşalmasına yol açacaktı. Hiperparatiroidide, kalsiyum reabsorbsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla kalsiyum atılımının genellikle artmış olması, filtre olan miktarın artmış olmasındandır. Glomerülden filtre olan inorganik fosforun %85-90'ı reabsorbe olur. Reabsorbsiyonun büyük kısmı proksimal tüplerde aktif transport şeklindedir ve bu aktif transportu PTH inhibe eder. PTH, fosfat reabsorbsiyonuna paralel olarak proksimal tüplerden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorbsiyonunu da inhibe eder; magnezyum ve hidrojen reabsorbsiyonunu artırır. Bikarbonat ( $\text{HCO}_3$ ) atılımını artırması, kemikte hidroksiapatit kristallerinin parçalanması sırasında açığa çıkan  $\text{HCO}_3$ 'ün metabolik alkalozu neden olmasını önleyebilir. İdrarla  $\text{HCO}_3$  atılımı uzun süre devam ederse hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir. Bu bir çeşit, endokrin orijinli renal tübüler asidozdur. Fakat bu asit-baz dengesizliği ağır ve hayatı tehdit edici değildir. PTH ürikasitin renal klirensini azaltır. Bu nedenle, hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülebilir.<sup>3-7</sup>

PTH ve  $\text{Ca}^{2+}$  reseptörlerinin dağılımı distal nefronda üst üste binmiştir. Bu durum  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ekst}}$ 'un,  $\text{Ca}^{2+}$  reseptörleri üzerinden doğrudan, PTH plazma konsantrasyonlarının modülasyonu ile dolaylı olarak, kalsiyum homeostazının renal komponentini etkilemesine yol açar. PTH için intrasellüler medyatör siklik adenosin monofosfattır (cAMP). Özetleyecek olursak;

***PTH'nın böbreklerdeki etkileri aşağıdaki gibi sıralanır:***

1. Kalsiyumun glomerular filtrata ekstraksiyonunu artırır. Böbreklerde PTH'nın majör fizyolojik etkisi,  $\text{Ca}^{2+}$  reabsorbsiyonunu çoğaltmaktır. Fosfat sekresyonunu artırır PTH proksimal ve distal tübülüsleri etkileyerek  $\text{Na}^+$  bağımlı fosfat transportunu inhibe eder.
2. Bikarbonat klirensini artırır; idarın alkalileşmesi proksimal tübülüsde bikarbonat reabsorbsiyonunun azalmasına sebep olur. Primer hiperparatiroidisi olan olgularda PTH aşırı salgılanması renal tübüler tip asidoza yol açar.
3. Serbest su klirensini artırır, üriner akımı artırır. Proksimal tübülüsde  $\text{Na}^+$  reabsorbsiyonunun inhibisyonu, distal tübülüsde  $\text{Na}^+$  yükünün artmasına neden olur. Bu noktada  $\text{Na}^+$  reabsorbsiyonu suya oranla daha fazladır, bu nedenle daha fazla serbest su idrara geçer.
4. Vitamin  $\text{D}1\alpha$  hidroksilaz aktivitesini artırır.
5. Primer hiperparatiroidide PTH nun renal etkileri, hiperkalsiüri, hipofosfatemi, hiperkloremik asidoz, poliüri, poldipsi ve cAMP'nin nefrojen fraksiyonunun artmış ekskresyonudur.<sup>3-6</sup>

### Parathormonun Kemik Üzerine Etkisi

Dolaşımdaki PTH düzeyine bağlı olarak bifaziktir: Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir, yani organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu artırır. Kemik kültürlerinde düşük dozlarda PTH, osteoblastların sayısını ve kollajen sentezini artırır. Nitekim PTH, bir osteoblastik enzim olan aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalin fosfatazın plazma düzeyini artırır. Sağlıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu stimüle eder ve formasyon, rezorbsiyona eşittir. PTH sekresyonunun artması halinde katabolik, rezorptif aktivite hakim olur.

Bu katabolik etki, yani kemikten kalsiyum ve fosfat rezorbsiyonuna neden olması 2 fazlıdır: İlk cevap 2-3 saat içinde gözlenen süratli fazdır ve başlıca etkisi osteositlerin aktivitesi sonucu kalsiyum rezorbsiyonuna yol açmasıdır ve osteositik osteolizis diye adlandırılır. İkinci faz PTH'un daha uzun süreli yüksekliğinde, yaklaşık 12-24 saat sonra belirgin olan çok daha yavaş fazdır. Osteoklastları proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemik osteoklastik rezorbsiyonuna bağlıdır ki hidrokspirolin ve diğer kollajen yıkım ürünlerinin idrarla atılımının artması bunun delilidir.<sup>4</sup>

**Osteositik osteolizis:** Osteoblastlar ve osteositler osteoklastlara komşu küçük alanlar dışında, bütün kemik yüzeyine yayılan birbirine bağlı hücreler sistemi oluştururlar. Bütün kemik yapısında osteositte uzanan ve yüzeydeki osteositler ve osteoklastlarla da bağlantı sağlayan uzun, zar şeklinde uzantılar vardır. Bu yaygın sistem osteositik membran sistemi diye isimlendirilir ve kemiği hücre dışı sıvıdan ayıran bir membran oluşturur. Osteositik membran ile kemik arasında kemik sıvısı diye adlandırılan az miktarda bir sıvı vardır. PTH osteoblast ve osteoklastların kemik sıvısındaki kalsiyuma permeabilitesini artırır, kalsiyum membran hücrelerine difüze olur ve osteositik membrandan hücreden sıvıya pompalanır, yani PTH kalsiyum pompasını aktive eder. Osteositik pompa aşırı derecede aktive olduğu zaman kemik sıvısı kalsiyum düzeyi daha da azalır ve kemikten kalsiyum fosfat tuzları absorbe olur. Bu etki osteolizis diye adlandırılır ki burada kemik matriksin absorpsiyonu söz konusu değildir. Kalsiyumun osteoblastlardan sıvıya aktif transportu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  tarafından da stimüle edilir ve bu,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün PTH etkisini kolaylaştırmasını sağlar. Pompa inaktive olduğu zaman kemik sıvısı kalsiyum düzeyi yükselir ve kalsiyum fosfat tuzları tekrar matrikste çöker.

**İkinci faz (yavaş faz):** PTH'un çok daha iyi bilinen etkisi osteoklastları aktive etmesidir. Bu mevcut osteoklastların proliferasyonu, aktivasyonu ve osteoprogenitor hücrelerden yeni osteoklastların formasyonu şeklinde olur.

Kollajenin hidrolizi sonucu hücreden sıvıya geçen hidrokspirolin idrarla atılır. PTH, ayrıca, osteoblastlar tarafından kollajen sentezini de inhi-

be eder. PTH'un kemik üzerindeki bu katabolik etkisi uzun süreli hiperparatiroidide görülür. Sonuçta, PTH'un kemik üzerindeki etkisi sadece demineralizasyon değil gerçek kemik rezorbsiyonudur. PTH osteoblastik aktiviteyi de geçici olarak azaltır.

### Parathorminin Barsaklar Üzerine Etkisi

PTH un,,  $Ca^{2+}$  un barsaklardan doğrudan emilimi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Etkisini böbreklerde  $1,25(OH)2D3$  (vitD<sub>3</sub>) sentezini regüle ederek indirekt yoldan gösterir.

### Kalsitonin

Kalsitonin tiroidin parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitli bir proteindir.  $[Ca^{2+}]_{ekst}$ 'un kanda artışına yanıt olarak salgılanır. Serum kalsiyumunu, osteoklast aktivitesini inhibe ederek ve idrar  $Ca^{2+}$  itrahını artırarak, azaltır. PTH'a antagonist olarak yanıt verir. Kemik resorpsiyonunu inhibe ederek kan kalsiyum düzeyini geçici olarak azaltır. Ancak insanlarda gerçek fizyolojik etkileri belirsizdir. Serum kalsiyumu üzerine etkisi görülmemektedir. Total tiroidektomi yapılmış hastalarda replasma gerektirdiği gibi, parafoliküler C hücre tümörü olan, tiroidin medüller karsinomlu olgularda, kalsitonin yüksekliğine rağmen kalsiyum metabolizması ile ilgili patolojiye rastlanmamaktadır.<sup>67</sup>

### Parathormon Salınımının Kontrolü

#### Ekstrasellüler Kalsiyum

Yukarıda da belirtildiği gibi,  $[Ca^{2+}]_{ekst}$ , parathormon sekresyon hızını etkileyen en önemli belirleyicidir.  $[Ca^{2+}]_{ekst}$  düzeyindeki hafif düşmeler hemen bu hızı artırıcı etki gösterir. Hipokalsemik stresin büyüklük ve süresinin homeostatik sistemin davranış biçimine anlamlı etkisi vardır. Birkaç saniye içinde düşük  $[Ca^{2+}]_{ekst}$  düzeyine başlangıç yanıtı olarak depo granüller içinde preforme parathormon salınır, 15-30 dakika içinde de parathormon sentez hızında artış olur.

#### Magnezyum

*In vitro* ve *in vivo* akut çalışmalarda, ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonundaki ( $[Mg^{2+}]_{ekst}$ ) değişikliklerin,  $[Ca^{2+}]_{ekst}$  değişikliklerine benzer etkiler oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak  $Mg^{2+}$  düşük potansiyelli  $Ca^{2+}$  reseptör agonisti olması, ve kan düzeyi  $Ca^{2+}$ 'dan düşük olmasına bağlı olarak,  $[Mg^{2+}]_{ekst}$  deki fizyolojik değişiklikler PTH salınmasına çok az etki gösterir.

#### D vitamini

D vitamini prekürsör formda ya sindirim yoluyla alınır ya da deri altı yağ dokusunda ultraviyole etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Yağda eriyen vitamindir. Kalsiyum konsantrasyonları üzerinde etkili mo-



lekül olabilmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçer. Birinci hidroksilasyon basamağı 25. karbon üzerinde karaciğerde, ikinci hidroksilasyon ise artmış PTH yanıtı olarak 1. karbon üzerinde böbreklerde olur. Ortaya çıkan 1,25(OH) vit.D (vit.D<sub>3</sub>), kalsiyum ve fosforun gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik resorpsiyonunu uyarır, o sürele kalsiyum konsantrasyonlarını artırır.<sup>2,4</sup>

### Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi (PHPT) sık rastlanan bir hastalıktır. Kırk yaşın üzerinde her 500 kadından birinde, 2000 erkekte de birinde rastlanır. Primer hiperparatiroidi “multiple endokrin neoplazi” (MEN) sendromu tip I ve IIA nadiren de IIB de rastlanır. Neonatal hiperparatiroidiye benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi aile üyelerinde rastlanır. Çok az oranda çocukluk çağlarında boyun bölgesi radyasyona maruz kalmış olgular bildirilmiştir.

Olguların yaklaşık %80 inde soliter paratiroid adenomu vardır. Paratiroid glandlarının tamamının katıldığı paratiroid hiperplazisi %15-20, çoklu adenom (iki ya da üç glandın katılımı) ise %3-10 arasında bildirilmektedir. Genelde çoklu gland hastalığına 60 yaş üstü olgularda ve ailesel hiperparatiroidi (HPT) ve MEN tipi, MEN tipIIA da daha çok rastlanır.

Hiperplastik gland ile adenomu, normal paratiroidi görmeden ayırt etmek güçtür. Adenom ile hiperplaziyi birbirinden ayırmak için çok çeşitli makroskopik ve histolojik kriter geliştirilmiştir (Tablo 7.1). Son yıllarda bu karmaşıklığı ortadan kaldırmak için moleküler biyoloji teknikleri geliştirilmiştir. DNA polimorfizm tabanlı yaklaşımla sporadik paratiroid adenomların monoklonal olduğu gösterilmiş fakat monoklonalitenin tek başına adenomlara ait bir bulgu olmayıp hiperplastik glandların %40 ında, ailesel hastalık, sekonder hiperparatiroidi ve paratiroid karsinomunda da görüldüğü gözlenmiştir. Paratiroid adenomunun DNA düzeni çalışmaları sırasında *PRAD1* (paratiroid adenom 1) onkogeni ve bunun “*cyclin D1*”i kodladığı bulunmuştur. “*Cyclin D1*” proteininin hücre siklusunda önemli rolü vardır ve *PRAD1* in aşırı oranda kendini göstermesine adenomların

**Tablo 7.1.** Paratiroid adenomu ile hiperplazinin ayırt edici özellikleri (1 no’lu kaynaktan düzenlenmiştir).

Belirleyici nitelik	Adenoma	Hiperplazi
<b>Kaba muayene</b>		
Lobüler şekil	Nadir	Sık
Fibrozis	Değişken	Nadir
<b>Histolojik muayene</b>		
Kenarın sıkışması	Sıklıkla var	Seyrek görülür
Kapsül	Kalın	Normalden kalına kadar
Adipoz hücreler	Nadir	Sıklıkla var

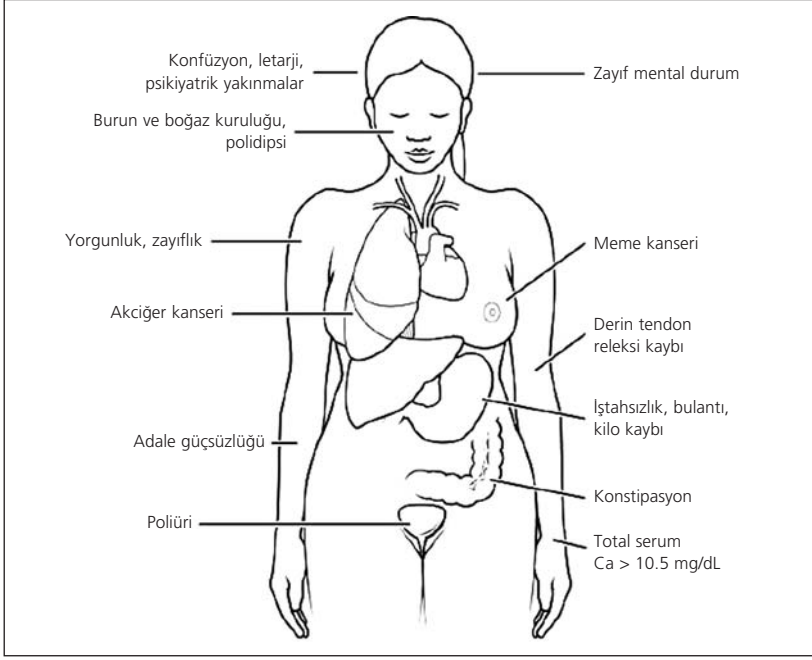


yaklaşık %18-39 unda rastlandığı bildirilmektedir. *MEN1* gibi tümör supresör genlerin heterozigot formunu kaybetmesine sporadik adenomların %25-40 in da rastlanılmıştır. Fakat ne *PRAD1* in ortaya çıkışı ne de *MEN1* mutasyonlarının gösterilmesi adenom ile hiperplaziyi birbirinden ayırd etmeye yeterli olmamaktadır. Bu nedenle Lal ve Clark, adenom ile hiperplaziyi ayırd etmenin en iyi yolunun cerrah tarafından tüm dört glandın ameliyat sırasında incelenmesi sonucu verilebilecek kıyaslamalı bir kararla ortaya çıkabileceğini savunmaktadır.<sup>8-12</sup>

Paratiroid karsinomuna rastlanma sıklığı <%1 civarındadır. Karsinomdan etkileyici düzeyde artmış parathormon ve kalsiyum düzeyi, palpe edilebilen glandın ve lenf bezlerinin varlığı ile ameliyat öncesi şüphelenilir. Rekürren sinir invazyonu ile ses kısıklığı görülmesi nadirdir. Karsinoma aynı zamanda ailesel HPT ile birlikte çene kemiği tümörü sendromu olgularında rastlanır. Karsinomlar ameliyat sırasında daha gri beyaz renkte, sert, yüzeylerinin düzensiz olmaları ve etraf dokulara daha yapışık ve invaziv olmaları ile ayırt edilebilirler. Paratiroid karsinomlarında retinoblastom (RB) gen kaybı veya inaktivasyonuna rastlanması malign-benign ayrımını yaptırmada yardımcı olmaktadır.

Az gelişmiş ülkeler dışında dikkat çekici boyutlarda büyük paratiroid tümörü ve vitamin D yetmezliği ile birlikte seyreden kemik hastalığına artık sık rastlanmamaktadır. Kronik yavaş ilerleyen hiperkalsemi de semptomlar kalsiyum >13 mg/dL olana kadar ortaya çıkmaz, hafif orta derecede yakınmalar şeklindedir. Semptom ve klinik bulgular, primer hiperparatiroidi olgularında, daha önce etkin hiperkalsemisi olanlar dışında, kalsiyum değerleri ile korelasyon göstermez. Klasik semptom pentadı; ağrılı kemikler, böbrek taşları, abdominal gurultu, psikişik yakınmalar ve aşırı yorgunluk hissidir. Ancak çoğunluk hastada daha az dramatik belirtiler vardır. Daha sık ortaya çıkan belirti ve semptomlar zayıflık, bitkinlik, polidipsi, poliüri, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, konstipasyon, iştah azalması, bulantı, göğüs yangısı, kaşıntı, depresyon ve hafıza kaybıdır. Olgularda kemik kırığı, adale güçsüzlüğü ve kardiyovasküler hastalık insidansında artış vardır. Asemptomatik hastaların oranı %5'dir. Primer hiperparatiroidinin semptom ve klinik belirtileri Şekil 7.3'de, biyokimyasal profili de Tablo 7.2'de özetlenmektedir.

Kalsiyum düzeyini yükselten birçok patoloji olmasına rağmen, primer hiperparatiroidi tanısı doğrudan konulabilen bir tanıdır. Çünkü; tam parathormon molekülünün, yeni geliştirilmiş 1-84 amino asidini ölçebilen immunoradyometrik analizi, PTH ilişkili protein salgılayan malignitelere bile doğru sonuç vermektedir. Kalsiyum düzeyini arttıran diğer nedenlerde, kan kalsiyum düzeyi yüksek iken, PTH baskılanmış durumdadır. İkisinin bir arada artmış olması primer hiperparatiroidi lehine yorumlanır. Fakat ayırıcı tanıda yine de PTH ve kalsiyumu birlikte yükseltebilecek patolojiler aranmalıdır. Lityum ya da tiyazid diüretiklerin kullanımı ilaçla ortaya çıkabilecek hiperparatiroidi araştırması için hikayede sorgulanmalıdır.



Şekil 7.3. Primer hiperparatiroidide semptom ve klinik bulgular.

Ailesel hipokalsürik hiperkalsemiye PTH yükselmiş olabilir. Aile anamnezi ile bu araştırılmalıdır. Bu olguların idrarında kalsiyum fazlasıyla düşüktür ve kalsiyum reseptörü ile ilgili spesifik gen anomalisi vardır. Son yıllar-

Tablo 7.2. Primer hiperparatiroidide kimyasal profil (1 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir).

Tanısal test	Sonuç
<b>Kan testleri</b>	
Ca <sup>2+</sup>	Artar
Tam parathormon	Artar
Klor	Artar
Fosfat	Azalır
Klor/fosfat oranı	Artar (>33)
Magnezyum	Değişmez veya azalır
Ürik asit	Artar
Alkalen fosfataz	Artar (kemik hastalığı varlığında)
Asit-baz durumu	Hafif metabolik asidoz
Ca <sup>2+</sup> / kreatinin oranı	>0.02
1,25(OH) vitamin D	Değişmez veya artar
<b>İdrar testleri</b>	
24 saat idrar Ca <sup>2+</sup>	Artar veya değişmez

da bu olgularda kalsiyum duyarlı reseptörlere karşı antikor oluşturan ayrı bir varyant da tanımlanmıştır.<sup>8-12</sup>

Bazen primer hiperparatiroidi olgularında normal kalsiyum düzeyi ile karşılaşılabilir. PTH düzeyi yüksekliği ile keşfedilirler. Bu durumda ilk akla gelen düşük kalsiyum uyarısına uygun PTH düzeyi ile yanıt verilen sekonder hiperparatiroididir. Ancak kan 25-hidroksi vitamin-D düzeyinin 20 ng/mL den yüksek bulunması bu ayrımı yapmada önemlidir. Bu olgular primer hiperparatiroidinin erken bulgularını veren olgular olarak nitelendirilmektedir. Osteoporoz riski olan kadınlarda, bu nedenle sadece kemik yoğunluğu ölçmek yeterli olmaz, aynı zamanda kalsitrofik hormon ölçümlerine de bakmak gerekir. Bu olgularda primer hiperparatiroidi kliniği zaten bulunmaktadır. Hiperkalsemi ve hiperparatiroidi geliştiğinde kemik bulguları ile birlikte primer hiperparatiroidi çoktan yerleşmiş olur. Bu tip olguların ileri izlemleri hangi sıklıkta primer hiperparatiroidi geliştireceklerini de gösterecektir. Hiperkalseminin bulunmadığı durumda artmış parathormon düzeyinin varlığının, bu hastalığın erken safhasını gösterdiğini kabul etmek gerekir. Sessiz hastalık döneminde hasta klinik dikkati çekmez, çünkü serum kalsiyum düzeyi normaldir.<sup>8-12</sup>

### İskelet Bulguları

“Osteitis fibrosa cystica”nın klasik radyolojik bulgularını düzenli olarak görmediğimiz halde, PHPT nin kemik katılımı oldukça sıktır. Dual enerjili x-ışını taramasında, kortikal kemiğin temsilcisi olarak radiusun distal 1/3'ünün resorbsiyona uğradığı görülür. Aksine çoğunlukla süngersi yapıdan oluşan lomber vertebra kemik yoğunluğu bu olaya katılmaz. Kalça kemiklerinde kortikal ve süngersi alanlar eşit bir karışım halinde bulunması sebebiyle yoğunluk olarak orta düzeyde bir değişim gösterir. Postmenoposal kadınlarda da aynı görünüm vardır. Bu densitometrik profil tüm hiperparatiroidi olgularında aynı şekilde gözlenmez. Bazı olgularda vertebral osteopeni ilk başvuruda karşımıza çıkabilir. Kemik biyopsilerinin histomorfometrik analizi PHPT olgularında, kortikal inceleme, süngersi kemik yapısının muhafazası, kemiğin yeniden modellenmesinde hızlanma gösterir. Aynı zamanda trabeküler bağlantı beklenenden fazladır. Densitometrik datalara dayanılacak olursa kortikal kemiğin süngersi kemiğe göre daha fazla kırık riski altında olduğu kabul edilebilir. Yapılan çeşitli araştırmalarda vertebra kırıklarının ilk belirti olduğu gösterildiği gibi, bir kısmında da vertebralarda kırık riskinin artmadığı da öne sürülmektedir. Mayo Kliniğin 28 yıllık araştırmasında kalça kemiği dışında tüm kemiklerin kırık riskinin artmış olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışma kemik yoğunluğu ile arada bağlantı kurulmayan bir bildiridir.

Primer hiperparatiroidinin klasik nefrolithiasis şeklinde kendini göstermesine daha az rastlanılmasına rağmen, böbrek taşları en sık rastlanılan bulgu olmayı sürdürmektedir. Böbrek taşı görülme oranı %15-20 arasındadır. Hiperkalsiüri görülme sıklığı ise %40 oranındadır.

PHPT'nin en fazla rastlanılan semptomu, güçsüzlük ve çabuk yorulmadır. Bu nöromuskuler semptomla bağlı bir arazın belirtisi değildir. Hastalar aynı zamanda bünyesel, davranışsal ve/veya psikiyatrik semptomlar gösterebilir. Bu tip nonspesifik semptomatoloji bir kısım olgularda paratiroidektomi ile düzelebilirken, bazılarında da düzelme olmayabilir.

Primer hiperparatiroidinin kardiyovasküler belirtileri, hiperkalseminin fizyopatolojisinden köken alır. Bunlar hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, aritmilerdir.<sup>8-12</sup>

### Tedavi

Primer hiperparatiroidide, klasik "osteitis fibrosa cystica", nefrolithiazis, nefrokalsinozis, nöromuskuler hastalık, patolojik kırıklar ve hiperkalsemik kriz gösteren olgularda, genel kabul gören tedavi paratiroidektomidir. Ancak üzerinde tartışılan semptomsuz ya da minimal semptomları olan olguların cerrahi ya da medikal tedavi gerektirip gerektirmediğidir. Asemptomatik tesadüfi bir kan analizi sonucu hiperkalsemisi saptanan olgulara ne yapılmalıdır? Paratiroid hastalığının hiperkalsemi ile birlikte benign seyrettiği olgular var mıdır? Sorularına yanıt aranmaktadır.

Tedavi olmamış asemptomatik PHPT olgularının prospektif izlemine bildiren çalışmalarda aşık komplikasyonların nadir olduğu bildirilmektedir. Bu olguların çoğunluğunda stabil  $Ca^{2+}$ , parathormon, alkalin fosfat ve vitamin D metabolit düzeyine rastlanırken, %20 civarında olguda progressif hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye rastlanmıştır. Genç hastalarda hastalığın kötüleşmesi gözlenmesine rağmen bunun böyle olduğunu önceden kestirebilecek tutarlı veri yoktur. Yaşam ve mortalite bildirileri de birbirini tutmamaktadır. Avrupa'dan yapılan bildirilerde olguların kardiyovasküler hastalık ve kanser yüzünden mortalitelerinin arttığı bildirilirken, Kuzey Amerika'da böyle bir gözlem bulunmamaktadır. Dolayısıyla hastalığa bağlı mortalite oranı kesin veya yaklaşık bir rakama bağlanamamıştır. O nedenle asemptomatik olgularda görülen hiperkalsemi, hiperkalsiüri gelecek konusunda endişeler doğurmaktadır. Benzer olarak kemik dansitometresi çalışmalarında herhangi bir alanda görülen yoğunluk azalması kırık riski yönünde değerlendirilerek ameliyat önerilmektedir.

Bu konular iki ortak karar toplantısında gündeme gelmiştir. İlki 1990 ikincisi 2002 yılında düzenlenen bu karar toplantılarında asemptomatik olgularda cerrahi karar için kriterler belirlenmiştir (Tablo 7.3). Bütün semptomatik olgular cerrahi paratiroidektomi adaydır. Asemptomatik olgulardan ; (1) serum kalsiyum düzeyi normal üst limitten  $>1\text{mg/dL}$  olanlar, (2) göze çarpan düzeyde ( $>400\text{ mg/gün}$ ) hiperkalsiüri veya (3) kreatinin klerensinde yaş ve cinse uyarlı referans aralığından  $>30\%$  azalma, (4) kemik yoğunluğunda azalma saptanan (T değerinin herhangi bir alanda  $-2.5$  den az olması), (5) 50 yaşından genç olgular ve (6) medikal gözlemin zor veya imkansız olduğu olgulara cerrahi önerilir.<sup>8-15</sup>

**Tablo 7.3.** 1990 ve 2002 ortak karar rehberlerinin kıyaslanması (9 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir).

Ölçüm	1990 rehberi	2002 rehberi
Serum Ca <sup>2+</sup> (normal üstü)	1.0 – 1.6 mg/dL	1.0 mg/dL
24 saatlik idrarda kalsiyum	>400 mg mg	>400 mg mg
Kreatinin klerensi	%30 azalma	%30 azalma
Kemik mineral yoğunluğu	Z değeri < -2.0 (ön kol)	T değeri < -2.5 (herhangi alan)
Yaş (yıl)	<50	<50

Cerrahi kriterlere uymayan olgular Amerika birleşik Devletlerinde olguların %40-50'sini oluşturmaktadır. Ortak karar rehberlerinde bu olgular için izlem protokolleri oluşturulmuştur (Tablo 7.4). Düzenli idrar kalsiyumu ölçmelerine gerek olmaksızın bu olguların 6 ayda bir serum kalsiyum düzeylerine bakılmalıdır. Lomber omurga, kalça kemiği ve radiusun distal 1/3 ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir. Hastalardan tiyazid grubu diüretikler kesilmeli ve hidrasyonlarına dikkat etmeleri için yeterli su almaları gerektiği söylenmelidir. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi arttırabilecek olan uzun süreli hareketsizlik durumundan kaçınılmalıdır.

Olguların diyetinden kalsiyum kısıtlanması PTH sentezini kamçılacaktır. Kalsiyumlu diyet alınması ile hiperkalsemi gelişmesi vitamin D<sub>3</sub> düzeyi ile bağlantılı bir olaydır. O nedenle vitamin D<sub>3</sub> düzeyi artmış olgularda kalsiyum alınması sakıncalıdır. Hiperparatiroidiyi kötüleştirir. Vitamin D<sub>3</sub> düzeyi artmamış olgularda günde 1000 mg kalsiyum alınmasına izin verilebilirken, artmış olanlarda sıkı kalsiyum kısıtlaması ve kontrolüne gitmek gerekir.

Hormon replasman tedavisi, biyofosfonatlar (alendronate, risendronate) veya kalsimimetik ajanlar (cinacalcet) gibi deneysel medikal tedaviler umut verici görünmesine rağmen, bunların rutin kullanımına ait yeterli data henüz oluşmamıştır. Paratiroidektomi deneyimli bir cerrah tarafından minimal morbidite ve %95 başarı ile oluşturulabilen bir girişimdir.

**Tablo 7.4.** Paratiroidektomi uygulanmayan primer hiperparatiroidi olgularında izlem rehberlerinin kıyaslanması (9 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir).

Ölçüm	Eski rehberler	Yeni rehberler
Serum kalsiyumu	Altı ayda bir	Altı ayda bir
24 saat idrar kalsiyumu	Yılda bir	Önerilmez
Kreatinin klerensi	Yılda bir	Önerilmez
Serum kreatinin	Yılda bir	Yılda bir
Kemik mineral yoğunluğu	Yılda bir	Yılda bir
Abdominal radyoloji	Yılda bir	Önerilmez



Başarılı yapılmış bir paratiroidektomi sonrası, “osteitis fibrosa cystica” ve böbrek taşı oluşumunu %90 olguda düzeler. Kemik mineral yoğunluğu birinci yıl içinde %6-8, on yıl içinde %12-14 artmaktadır. Ayrıca paratiroidektomi peptik ülser hastalığında %25 düzelmeye oluşturur, kemik kırığı riskini, adale gücünü, sol ventrikül hipertrofisi ve birçok zor farkında olunan semptomatolojiyi de iyileştirir.<sup>8-12</sup>

Standart cerrahi yaklaşım lokal veya genel anestezi altında dört paratiroid glandın eksplorasyonudur. Fakat %85 olguda hastalığın bir glandda gelişmiş olan adenoma bağlı olması nedeniyle iki taraflı boyun eksplorasyonu yerine tek taraflı girişimi öneren birçok alternatif cerrahi girişim önerilmektedir. Son yıllarda bunların içinde minimal invaziv paratiroidektomi poplarite kazanmaktadır. Fakat bu girişimin gerçekleştirilmesi için ameliyat öncesi lokalizasyon görüntüleme çalışmalarına gereksinim vardır. Bu çalışmalar invaziv ve noninvaziv yöntemler olarak iki kategoride incelenir (Tablo 7.5) Eğer boyun eksplorasyonu planlanmışsa genelde bu lokalizasyon çalışmalarına gerek yoktur, ancak ektopik yerleşimli dokuyu gösterebilecekleri için faydalı olabilirler. Lokalizasyon çalışmaları sonucu yapılan minimal invaziv girişimler boyun eksplorasyonu sonucu elde edilen başarıyı ve düşük morbidite oranını (rekürren sinir hasarı ve hipoparatiroidi), iyi kosmetik sonuç kısalmış ameliyat ve hastanede yatış süresini sağlamaktadır. Ameliyat öncesi minimal invaziv girişim için bu çalışmaların yapılmasına karşı olan tartışmalar, her iki tekniğin doğrudan kıyaslanabileceği noktaların kısıtlı olması, potansiyel ameliyat maliyeti düşüren etkilerinin ise görüntüleme çalışmalarına yapılan harcamalarla ortadan kalkması gözlemlerine dayandırılmaktadır.

**Tablo 7.5.** Paratiroid lokalizasyon çalışmaları (1. kaynaktan düzenlenmiştir).

Noninvaziv	İnvaziv	İntraoperatif
Sestamibi	İİAB ± PTH	PTH
Ultrason	Ajiogram	
BT inceleme	PTH selektif venöz örnekleme	
MRG		

BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, PTH: Parathormon.

İster cerrahi tedavi ile isterse asemptomatik olduğu için takibe alınacak olsun, PHPT hastalarının mevcut semptomlarının çeşitliliği nedeniyle, ilgili uzman tarafından tedavi ve takibe alınmaya başlanma süresi, başvurdukları ilk kliniklerden refere edilmelerine bağlıdır. Flint ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %72'sinin pratisyen hekim tarafından bir genel dahiliye uzmanına refere edildiği, cerrahiye refere edilen olguların da %55'inin genel dahiliye uzmanı, %33'ünün endokrinolog, %6'sının da



geriatri uzmanlarınca refere edildiği görülmüştür. Bu nedenle tanı ve tedaviye başlanması arasında geçen süre 8 gün ile 10 yıl arasında değişmiş ve olguların %24'ünde bu gecikme ortalama 2 yıl olarak bulunmuştur.<sup>8-14</sup>

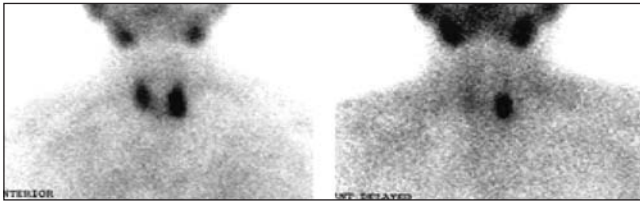
### Lokalizasyon Çalışmaları

Primer hiperparatiroidi tanısı emin bir şekilde konulduysa, lokalizasyon ve görüntüleme çalışmalarına gerek olmadığı kanısı yaygındır. Sekonder hiperparatiroidi ve ailesel MEN olguları bu kararın dışında tutulmalıdır. Multinoduler tiroid hastalığı olanlarda da doğru sonuç etkileneceğinden görüntülemeye başvurulmayabilir. Yanlış ilk tanı, gözden kaçan paratiroid hiperplazisi, yetersiz cerrahi tecrübe nedeniyle adenomun ilk operasyonda bulunamaması, ektopik yerleşim veya fazla sayıda glandın olması ya da ilk ameliyatta hücre ekimi sonucu ortaya çıkan persistan veya nüks hastalıkta görüntüleme teknikleri ve/veya bunların birbiri ile kombine edilmeleri ameliyatın başarısını artırır.<sup>15-17</sup>

<sup>99m</sup>Tc sestamibi hem tiroid, hem de paratiroid dokusu tarafından tutulur (Şekil 7.4). Ancak Tl-201 gibi önceki ajanları aksine sestamibinin, mitokondrilerden zengin olan yapısından dolayı paratiroid bezlerinden atılması tiroid dokusundan daha uzun zaman alır. Bu zaman farkı planar çalışmalarda tek ajan ile paratiroid adenomlarının tespitinde yaklaşık %80 hassasiyet ile (%50-90) başarılı olmuştur. Hassasiyetteki bu geniş aralığın çeşitli merkezlerdeki görüntüleme tekniklerinden ve hastaya ait faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sestamibinin 64 mg'dan 8000 mg'a varan (normal paratiroid 40-50 mg) adenomları tespit edebildiği, ancak ortalama 300 mg ağırlığındaki gözden kaçan paratiroid adenomlarını gösterebileceği bildirilmektedir.<sup>18</sup>

Paratiroid lokalizasyon çalışmaları içinde <sup>99m</sup>Tc işaretlenmiş sestamibi, >%80 duyarlık ile en fazla kullanılan en uygun yöntemdir (Şekil 7.4).

Düzlemsel <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi sintigrafiye, pozitron emisyon komputeriize tomografisi (SPECT) eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır. Bu tarama yönteminin özellikle boyunda derin planlarda ya da mediastende yerleşmiş ektopik paratiroid adenomunu göstermede daha başarılı olduğu görülmektedir.<sup>15-17</sup>



**Şekil 7.4.** <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi sintigrafi ile tiroid glandından radyoizotopun yıkınmasından sonra sol tiroid lobu altına uyan bölgede ortaya çıkan yıkınma gecikmesi (sol alt paratiroid) (12 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Komputerize tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin tek başlarına duyarlılıkları %60 ile %80 arasında değişmektedir. Bu görüntüleme teknikleri mediastinal olduğu düşünülen glandlar için <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi sintigrafiye tamamlayıcı olarak başvuru olan yöntemlerdir.

Son yıllarda intraoperatif PTH ölçümü, yapılan cerrahi girişimin yeterliliğini göstermek için başvuru olan bir ölçüm olmuştur. Eğer PTH düzeyi adenom çıkarılmadan önceki yüksek değerinin  $\leq 50$ 'sine düşerse test pozitif kabul edilip cerrahi işlem sonlandırılır. 2002 deki ortak karar toplantısında minimal invaziv girişimler için intraoperatif parathormon bakılmasının anlamlı olduğu, iki taraflı boyun eksplorasyonunda ise gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır. Ameliyat sonrası birinci gün yapılan PTH ölçümünün ameliyatı konfirme eden daha güvenilir bir parametre olduğunu iddia eden yazarlar da vardır.<sup>8</sup>

Paratiroid bezlerin intraoperatif lokalizasyonunda önerilen bir diğer çalışma da preoperatif IV metilen mavisi infüzyonudur. Operasyondan iki saat önce başlayıp bir saat süreyle 3.5 mg/kg dozunda metilen mavisi IV verilir. Metilen mavisi paratiroid bezleri selektif olarak boyar. Normal bezler kirli yeşil, patolojik bezler ise çok daha koyu renkli boyanmaktadır.<sup>8</sup>

Ameliyat sırasında arteriyel kataterizasyon yoluyla venöz örnekleme ve PTH bakılmasının %89'a varan duyarlık ve %100'e varan pozitif prediktif değer verdiğini öne süren yazarlar vardır. Bu invaziv teknikte hastadan 20-30 venöz örnek alınması ve analizi gerekmektedir. Bu şekilde alınan örneklerin alındığı taraflar arasındaki değer  $>2$  kat olması adenomun yerini işaret etmektedir. Ancak yöntemin reeksplorasyon ve diğer görüntüleme tekniklerinin başarılı olmadığı durumlarda değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.<sup>8,11</sup>

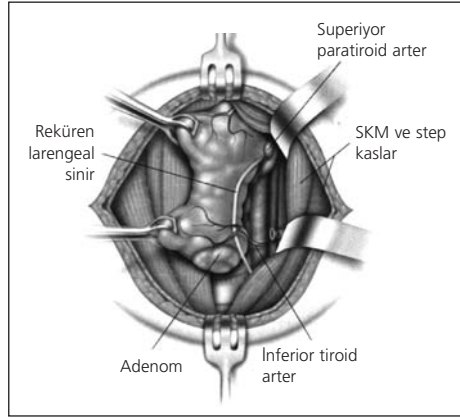
### Paratiroidin İnce İğne Aspirasyonu

Sonografik olarak tipik görünümüne sahip paratiroid adenomlarında preoperatif nadir olarak doku örnekleme gerekir. Bu örnekleme genellikle kanserle adenomu ayırt edemez. Bununla birlikte, iğne biyopsisi ile birlikte 1 cc serum fizyolojik içerisinde dilue edilmiş aspirattan parathormon (PTH) değerinin ölçümü ile tiroid içi yerleşimli paratiroid adenomları tiroid nodullerinden kolaylıkla ayırt edilebilir. Sitoloji tiroid malignitesini dışlamak için kullanılabilir ancak özel boyamalar (tiroglobulin, TTF1, parathormon) yapmadan önce sitoloji ile tiroid kökenlileri paratiroid kökenlilerden ayırt etmek zordur. Paratiroidin ince iğne biyopsisi ve elde edilen aspirattan PTH değeri ölçülmesi şüpheli tiroid içi paratiroid adenomlarında preoperatif olarak veya intraoperatif olarak kullanılabilir.<sup>18</sup>

### Cerrahi Teknik (Şekil 7.5)

Paratiroid eksplorasyonu açısından, boyun iki farklı alan olarak kabul edilmelidir. Hedef bir tarafın eksplorasyonunu bitirmeden diğer tarafa

geçmemek olmalıdır. Boynun bir tarafında her iki gland görüldükten ya da glandların olabileceği alanlar tam anlamıyla gözden geçirildiğinden emin olunduktan sonra, diğer tarafın eksplorasyonuna başlanmalıdır. İkincil bir ameliyatta ortaya çıkan nedbe dokusu ya da aynı seansta tarafın kan tarafından boyanmış olması cerrahi girişimi zorlaştıran faktörlerdir. Minimal invaziv teknikte, daha önceden belirlenmiş bir anatomik lokalizasyona ve glanda yönelme söz konusu olduğundan, boynun eksplorasyonu anlamında değerlendirilmemelidir.<sup>19-21</sup>



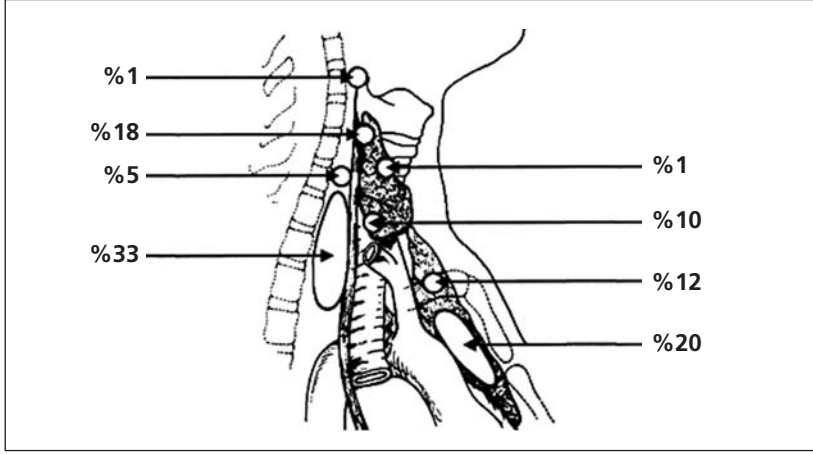
**Şekil 7.5.** Ameliyat sırasında adenom ve paratiroid glandının görünümü 1 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir).

Ameliyat sırasında zamanla yarış halinde olunmamalıdır. Ameliyat ortamının kansız disseksiyonla hazırlanması çok önemlidir. Oluşan kanamalar nedeniyle ortamın boyanması istenmeyen bir durumdur. Anatomik planların izlenmesini zorlaştırır. Cerrahi deneyim geliştikçe süre kendiliğinden kısalmaktadır.

Hastalara anestezi ve ameliyatların genel morbiditeleri hakkında bilgi verilmeli ve özellikle olarak da paratiroid cerrahisi nedeniyle olabilecek morbidite hakkında ayrıca bilgilendirilmelidir (kanama, hipoparatiroidi, rekürren sinir paralizisi vb). İlk ameliyatta patolojik glandın bulunamayabileceği hastaya açıklanmalıdır. Bunun cerrahi teknikten çok ektopik gland varlığına bağlı olabileceği hakkında bilgilendirilmelidir (Şekil 7.6). Transservikal yoldan başarılı olmayan bir ameliyat sonlandırılır. Hasta daha sonra yapılacak olan medyan sternotomi için hazırlanır ve buna bağlı morbidite hakkında da bilgilendirilmelidir.<sup>6,7,19-26</sup>

Aşağıdaki kavramların ameliyatı yönlendirmesi gerekir:

1. Cerrah ne kadar emin olsa da çıkarılan dokunun paratiroid olduğundan “frozen” inceleme ile tanı konulmadan, karar vermemelidir.
2. “Frozen” tanıda patolog dokunun paratiroid olup olmadığını söyleyebilir. Çoğunlukla hiperplazi ve adenom birbirinden ayrılmaz.



**Şekil 7.6.** Paratiroid glandların reoperasyonlarda sıklıkla bulunduğu ektopik yerleşimleri (üst ve alt paratiroid glandların sıklıkla görüldüğü alanlar: sırasıyla retroözofageal ve timus) (<http://jnm.snmjournals.org> dan alınmıştır).

3. Cerrah çıkarılan dokunun diğer glandlara kıyasla büyüklüğünü göz önüne alarak adenom olduğuna karar verebilir. Minimal invaziv girişimler bir yana bırakılacak olursa, bu kıyası yapmak için boynun iki tarafı da eksplere edilmelidir. Hiperparatiroidi histolojik bir hastalık olmaktan çok biyokimyasal verileri olan bir hastalıktır. İntraoperatif parathormon bakılması da çıkarılan dokunun adenoma ait olduğunu söyleyebilir.
4. Rekürren larengeal sinir yaralanmalarından kaçınmak için ameliyat sırasında görülmelidir.

### **Minimal Parotiroidektomi Yaklaşımı (MPY)**

Minimal parotiroidektomi yaklaşımı Mayo Klinikte ilk kez 1998 Haziran'ında yapılmış ve Clive Grant tarafından adlandırılmış bir terimdir. Geleneksel açık parotiroidektominin invaziv bir teknik olduğunu öngören Minimal İnvaziv Parotiroidektomi (MİP) ile neredeyse benzer terimdir. MPY, kesin preoperatif lokalizasyona dayanan ve genelde 2.5-3 cm'lik cilt insizyonunun kullanıldığı bir tekniktir. Preoperatif doğru lokalizasyonun yardımı ile tek adenomaya doğrudan yaklaşım neredeyse mevcut primer hiperparatiroidizm cerrahilerindeki asıl amaçtır.<sup>18,27-30</sup>

MPY, SPECT olsun veya olmasın teknesyum sestamibi ile preoperatif hassas bir lokalizasyona gereksinim duyan bir tekniktir. Pozitif bir odak bulunsa bile çoklu bez hiperplazisi veya ikinci adenom varsa, tutulum büyümüş paratiroidi göstermede yetersiz kalabilir. Bezi saptamanın ikinci basamağında kabul gören geleneksel yaklaşım yüksek çözünürlüklü ultrasondur.<sup>18</sup>

MPY için kontrendikasyonlar; sestamibi ile görüntülemeadaki başarısızlık, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu ve eşlik eden hiperparatiroidiler, revizyon işlemleri, ailesel hiperparatiroidizm, çoklu bezin görüntülenmesi ve eş zamanlı tiroidektomi gerekliligidir.<sup>18,27,31-33</sup>

### Video Yardımlı Parotiroidektomi

İlk endoskopik paratiroidektomi 1996'da Gagner tarafından yapılmıştır. CO<sub>2</sub> insüflasyonu ile birlikte olsun veya olmasın orta hat yaklaşımı diğerleri tarafından da kabul edilmiştir. Orta hat yaklaşımı tiroidin alt kutbuna ve alt bezlere yaklaşım izin verirken, üst bezlere yaklaşım ancak antromediyal tiroid bezi retraksiyonu gerektirdiği için daha problemlidir. Endoskopik yöntemin yapılabilmesi için;

1. Belirgin guatrın olmaması,
2. Eski boyun cerrahisinin olmaması,
3. Familial primer hiperparatiroidinin veya çoklu bez hastalığının olmaması,
4. Dikkat çekici hiperkalseminin veya aşırı PTH yüksekliğinin olmaması,
5. Sekonder hiperparatiroidizm olmaması gerekmektedir.<sup>18,33-36</sup>

### Prob Eşliğindeki Parotidektomi

Malign melanom ve baş boyun diğer primer tumorlerinde sentinel lenf nodu belirlenmesinde gama prob etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem çoklu bez hastalığından ziyade tek bez hastalığına yaklaşımda daha iyi bir yöntemdir.<sup>18,33,34</sup>

### Ayaktan Parotiroidektomi Protokolü

Ayaktan cerrahi işlemler henüz subtotal parotiroidektomi ve beraberinde hastanede yatarak gözlemi gerektiren cerrahiler için tavsiye edilmektedir. Hastanede yatış işlemi ancak paratiroid kanserli hastalar için düşünülmelidir. Ayaktan cerrahi işlemler gelişmiş kaynak kullanımı ve hasta memnuniyetine göre çok belirgin fayda sağlar. Ek olarak bu yaklaşım hastaya kendi evinde iyileşme konforunu da sağlar. Böylece hastane enfeksiyonu ve iyatrojenik komplikasyonlar da önlenir.<sup>18,35,36</sup>

Ayaktan parotiroidektomi protokolü endikasyonları:

- Görüntüleme ile yerinin tespiti
- Ayaktan cerrahiye olumlu bakan uyumlu hasta profili
- Hastanın evine dönmesi için uygun birisinin varlığı
- Tıbbi olarak uygun bakımı verebilecek bir kişi
- Beraberinde hastanın hastaneye yatmasını gerektirecek bir işlemin olmaması



Ayaktan paratiroidektomi protokolünde taburcu etme parametreleri:

- Stabil bir yara ve hava yolu
- Normal vital bulgular
- Oral beslenmenin yapılması
- Oral ilaçlarla kontrol edilen ağrı düzeyi
- Hasta ve yakınlarının hematom belirtileri ve semptomları ile ilgili bilgilendirilmesi (bu belirtilerin biri görüldüğü takdirde hemen hastaneye geri dönmesi gerektiği hastaya açıklanmalıdır.)

### **Sekonder Hiperparatiroidizm**

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) terimi, paratiroid glandlarının dış faktörler nedeniyle uyarılarak, PTH üretimini arttırmalarını ve sonuçta hiperplastik veya adenomatöz (nodüler) değişikliğe uğramasını ifade eder. Bu uyarılar tüm dört glandı etkilerken, hücresel düzeyde bir grup hücrenin (oksifilik veya şef) daha fazla etkilenmesi diffüz hiperplazi yerine nodüler transformasyon ortaya çıkarmaktadır. Sonuçta dört gland hiperplazisi olabildiği gibi iki ya da üç glandda ortaya çıkan adenomatöz hiperplazi söz konusu olabilmektedir.

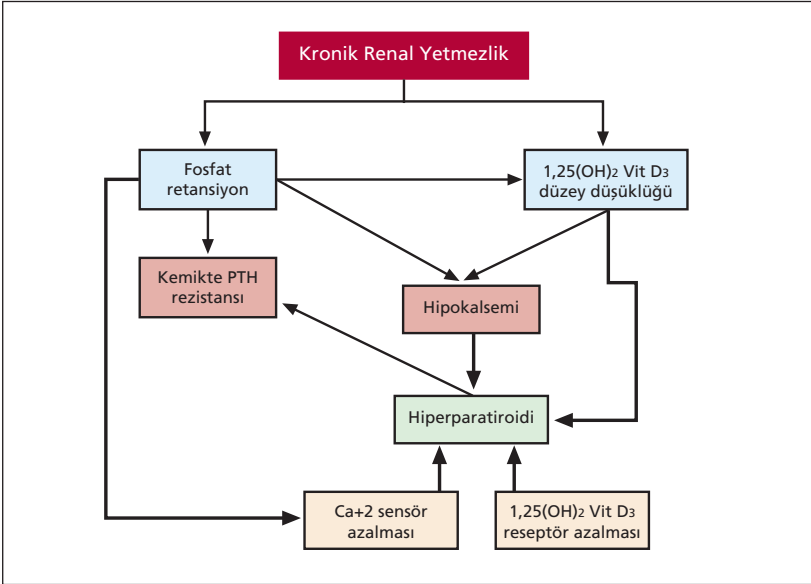
Sekonder hiperparatiroidiye yol açan en sık ve önemli faktör kronik renal yetmezliktir ve *renal hiperparatiroidizm* olarak da isim alır. Bunun dışında sekonder hiperparatiroidiye neden olan sebepler, idiyoPATİK hiperkalsiüri, hipermagnezemi, rikets, osteomalazi, malnütrisyon, düşük aktif vitamin D (1,25(OH) vitamin D) düzeyi ile birlikte osteoporozdur.

Rikets (osteomalazi), D vitamini, kalsiyum ve fosfor alımındaki bozukluk nedeniyle oluşan ve kendini kemiklerde yumuşama ve zayıflama ile gösteren bir çocukluk çağı hastalığıdır (vitamin D yetmezliği, vitamin D ye direnç sendromları, fosfat kaybettiren renal tübüler hastalıklar). Diyetle yetersiz alım dışında, laktoz intoleransı ve malabsorbsiyon sendromları hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu olgularda kemik ağrıları ve çarpık bacaklar, pelvis deformiteleri, asimetrik kafatası yapısı gibi kemik deformiteleri ile diş çürükleri görülür. Tedavisi altta yatan nedene yönelik olarak yapılır.

Kronik renal yetmezlikli olgulardan, uzun süreli hemodiyaliz olanlarda alüminyum çökelmeleri ortaya çıkar. Bu akümüLasyon demans ve kemik mineralizasyonunun bozulmasına yol açar (osteomalazi). Alüminyum toksitesinin erken belirtisi uzun kemiklerde ve pelvis giriminde periostal yeni kemik oluşumudur.

Kronik renal yetmezliğin oluşturduğu SHPT de aktif vitamin D yetmezliği, paratiroid glandında vitamin D reseptör yoğunluğunda azalma ile normo veya hipokalsemi, hiperfosfatemi ve iskelette PTH etkisine rezistans oluşmuştur (Şekil 7.7). Artmış alkalın fosfataz düzeyi kemik hastalığın önemli göstergesidir. Kemiklerdeki ilk radyolojik bulgu, ikinci parmağın

orta falanksının radyal tarafında irregüleritedir. Medikal tedavideki amaç fosfat düzeyinin düşürülmesi, kalsiyumun artırılması yoluyla PTH düzeyinin azaltılması ve iskelet kalsiyum devrinin sağlanmasıdır. Kronik renal yetmezliğin sebep olduğu SHPT en umut verici profilaktik tedavisi aktif vitamin D (Calcitrol) verilmesidir. Oral ve intravenöz yoldan kullanımı mümkündür. Bununla birlikte birçok hasta D vitamini tedavisine yanıt vermez ve cerrahi tedavi gereği ortaya çıkar.<sup>24-26</sup>



Şekil 7.7. Sekonder hiperparatiroidi patogenezinin şematik görünümü (12. kaynaktan düzenlenmiştir).

### Renal SHPT'de Medikal Tedavi

1. Fosfat alımının kısıtlanması (<1000 mg/gün), fosfat bağlayan ajanların verilmesi
2. Günlük kalsiyum alımı  $\geq 1500$  mg gerekir. Oral yoldan desteklenebildiği gibi diyaliz solusyonuna katılabilir.
3. Uzun süreli kalsiyum  $\alpha$ -ketoglutarat kullanımı simultane fosfat bağlayarak SHPT yi düzeltebilir.
4. Hastalar diyaliz bağımlı olmadan önce vitamin D desteği gerekir. Vitamin D desteğinin riski hastaları hiperkalsemi ve düzelmeyen hiperfosfatemiyi gelişmesine de neden olabilir.
5. Aliminyum toksitesi desferroksamin verilerek düzeltilir.
6. Kaşıntı, standart hemodiyaliz ile birlikte aktif kömür infüzyonu ile düzeltilir.

Hiperplastik gland içinde gelişen nodüler kompartmanın (adenomatöz dejenerasyon) D vitamini reseptör düzeyi azalmıştır. Bu durumda calcitrol tedavisine direnç kaçınılmazdır. Paratiroidektomi olan olguların %95'inde bu durum histopatolojik olarak gözlenmiştir. Paratiroid glandları ağırlık olarak >500 mg olduğunda noduler hiperplazinin öne çıktığı ve cerrahi olarak çıkarılmaları gerektiği öne sürülmektedir. Histopatolojik olarak ortaya çıkan bu cerrahi endikasyonlar dışında, klinik olarak cerrahi endikasyonlar; hiperkalsemi, normokalsemik olgularda radyografik olarak gözlenen "osteitis fibrosa cystica" varlığı, PTH düzeyinin yükselmesidir. Ancak PTH düzeyinin yüksek olmasına rağmen, "osteitis fibrosa cystica" ve kemik sintigrafisinde kemik yapımı devri (turnover) görülüyorsa, alüminyum toksisitesi düşünülmelidir ve bu olgular ameliyat edilmemelidir. Ektopik kalsifikasyon gelişmesi (damarlar ve kalp kapakçıkları, akciğer, böbrek), kalsiflaksis (cilt altında kalsiyum fosfat bileşikler çökmeleri ve buna bağlı gelişen nekroz ve ülserler), ciddi sistemik bulguların varlığında da cerrahi düşünülmelidir. Cilt altında ciddi, tedaviye dirençli kaşıntılara sebep olan kalsiyum çökmeleri de paratiroidektomi ile düzelir. Tablo 7.6'da SHPT olgularında paratiroidektomi için klinik endikasyonlar verilmiştir.

Kronik renal yetmezliğin sebep olduğu SHPT'nin en etkin tedavisi böbrek nakli yapılmasıdır. Bununla birlikte hiperfonksiyone glandlar faaliyetlerini sürdürebilir veya daha aşikar duruma da geçebilir. Bu durum böbrek nakli öncesi ve sonrasında hiperkalseminin nasıl tedavi edildiğine bağlı olarak %8 ile %50 arasında bildirilmektedir. Genel de alıcıların %50'sinde hiperkalsemi birinci ayda, %85'inde 6 ayda, %95'in de de altı aydan sonra normale dönmektedir.<sup>24-29</sup>

**Tablo 7.6.** Renal hiperparatiroidide paratiroidektomi için klinik endikasyonlar (24 no'lu kaynaktan düzenlenmiştir).

1. Yüksek parathormon düzeyi (PTH > 500 pg/mL)
2. Görüntüleme yöntemleriyle büyük paratiroid glandlarının görülmesi
3. Radyolojik olarak "osteitis fibrosa cystica" bulgusu veya metabolik işaretlere dayanan yüksek kemik devir hızı
4. (1) + (2) + (3) ve aşağıdaki faktörlerden en az birinin medikal tedaviye dirençli olması

**Medikal tedaviye direnç kriterleri:**

1. Hiperkalsemi
2. Kontrol edilemeyen hiperfosfatemi
3. İlerleyen ektopik kalsifikasyon
4. Ciddi semptomların varlığı
5. Ciddi iskelet deformitesi
6. İlerleyen kemik kaybı
7. Kalsifilaksis
8. Eritropoetine dirençli anemi

### Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm (THPT), paratiroid hiperplazisinin, otonom hipersekresyona ilerlemesi, altta yatan renal hastalığın düzeltilmiş olmasına rağmen aşırı PTH sekresyonunun devam etmesi durumudur. Böbrek naklinden sonra kalsiyum konsantrasyonuna dayanarak yapılan araştırmalarda olguların %25-50'sinde görüldüğü öne sürülürken, PTH düzeyi ve kemik biyopsilerine dayandırılan araştırmalarda <%70 oranında bir prevelansa sahip olduğu düşünülmektedir. Bunların çok azı cerrahi girişim gerektirir. Olguların %60'ı böbrek nakli sonrası 12 ay içinde normokalsemik olurlar.

Cerrahi endikasyon ortaya çıkarsa, renal hiperparatiroidizmin kontrolü için yapılan cerrahi girişimlerden gerek total paratiroidektomi ve otopransplantasyon gerekse subtotal paratiroidektomi çok iyi sonuçlar vermektedir. Bu yöntemlerin denenmesi uygundur.<sup>30,31</sup>

### Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Sendromları

Multipl endokrin neoplazi sendromları endokrin organların karakteristik semptomlara yol açan hormonları greten fonksiyonel tümörleri ile karakterizedir. Bunlar güncel sınıflamada MEN-I (Wermer sendromu), MEN-IIA (Sipple sendromu) ve MEN-IIB (MEN-III olarak da bilinir.) şeklinde ayrılmış olup kalıtsal ve otozomal dominanttır. Hiperparatiroidi MEN-I ve MEN-IIA da önemli bir yere sahipken MEN-IIB deki hastalık yelpazesinin bir bileşeni değildir.<sup>18,33-35</sup>

#### Multipl Endokrin Neoplazi Tip I

MEN-I paratiroidler, pankreas adacık hücreleri ve ön hipofiz tumorlerine genetik yatkınlık ile birlikte olan bir hastalıktır. Bu sendromda aynı zamanda duodenal tümörler, adrenal adenomlar, tiroid adenomlar, karsinoid tümörler ve lipomlar da görülebilir. MEN-I'de paratiroid tümörünün gelişimi sporadik forma göre on yıllar önce olur ve gastrointestinal tümörlerin malignite potansiyeli artmıştır. Primer hiperparatiroidi MEN-I'e en özgü özellik olup 40 yaşına kadar bu hastaların %90-100'ünü etkiler, dolayısıyla da en erken belirtisidir.

Bu hastalarda görülen çoklu bez tutulumu primer hiperparatiroidili diğer hastalara uygulanan yaklaşımdan farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir. MEN-I'de saldırgan bir tedavi yaklaşımına ihtiyaç vardır. Bu hastalarda boyun eksplorasyonu sırasında her ne kadar her bazı paratiroid bezleri çıplak gözle normal görünse de bu bezlerin histolojik olarak normal olmadığı ve asimetrik hiperplazi gösterdiği düşünülmektedir.

MEN-I hastalarında hipofiz adenomu insidansı %20 olarak bildirilmekle beraber en sık görülen hipofiz tümörü prolaktinomadır. Diğer bir bileşeni olan adacık hücreli tümörlerin bulunma insidansı %33'dür. Ölüm sebepleri ise adacık hücreli tümörlerin malign transformasyon özelliğinin

fazla olmasıdır. Adacık hücreli tümörlerden en sık karşılaşılanı Zollinger Ellison sendromu ile birlikte olan gastrinomalardır.<sup>18,32</sup>

MEN-I geni olan MEN1 in kromozomal lokusu 11q13 tür. MEN1 bir tümör supresör geni olup menin adı verilen bir proteini kodlar ve bu proteinin inaktivasyonu tümör gelişimine neden olur.<sup>18,33-35</sup>

### **Multipl Endokrin Neoplazi Tip II**

Multipl Endokrin Neoplazi Tip II (MEN-II) nin üç alt grubu vardır: MEN-IIA, MEN-IIB ve MEN-IIA nın bir varyantı olan ailevi meduller tiroid kanseri (FMTK). Bu sendromlar otozomal dominant geçiş gösterirler. Üçünün de ortak özelliği meduller tiroid kanseridir, ancak diğer klinik belirtiler bakımından ayrılırlar.

MEN-IIA meduller tiroid kanseri, feokromasitoma ve hiperparatiroidi ile karakterizedir. MEN-I e göre hiperparatiroidi belirtileri ve cerrahi sonrası nüksler daha az oranda görülür. MEN-IIA'daki paratiroid hiperplazisinin mutant RET proteini ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Meduller tiroid kanseri MEN-IIA'nın en özgün bulgusu olup hastaların %90-95'inde mevcuttur. Feokromasitoma MEN-IIA'lı hastaların yaklaşık olarak %40'ında görülmektedir. Eğer hastalarda feokromasitoma saptanırsa bunun tedavisi tiroidektomi ve/veya parotiroidektomiden önce mutlaka yapılmalıdır.

MEN-IIB de meduller tiroid kanseri ve feokromasitoma da bulunur, ancak hiperparatiroidi ile ilişkisi yoktur. Bu hastaların tümünde meduller tiroid kanseri vardır, MEN-IIA'daki MTK'den daha agresiftir ve daha erken yaşta görülür. Hastaların son prognozları açısından zamanında teşhis ve erken profilaktik tiroidektomi şarttır. Ayrıca marfanoid yapı, intestinal ganglionöromlar ile dudak ve dilde mukozal nöromlar da MEN-IIB'de sıklıdır.<sup>18,33</sup>

### **Kalsiflaksis**

Kalsiflaksis, sistemik bir hastalığın vasküler ve doku belirtisidir. Primer olarak sekonder hiperparatiroidili ve kronik renal yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkar, ancak alkolik siroz, D vitamini entoksikasyonu, primer hiperparatiroidi, multipl myelom ve malignite hiperkalsemisi gibi altta yatan başka bir patolojisi olan hastalar arasında izole olgular da bildirilmiştir. Daha spesifik terimler arasında ise kalsifik üremik arteriyopati, üremik küçük damar hastalığı, üremik gangren sendromu ve medial kalsifikasyon ve intimal hiperplazi ile birlikte olan üremik küçük arter hastalığı sayılabilir.

Kalsiflaksis küçük damarların tunika medyasında sistemik kalsifikasyon ile karakterizedir. Bu durum doku iskemisi ve doku nekrozuna yol açar. Sonuçta acil olarak parotiroidektomi endikasyonu olan bir durumdur.<sup>18,33,34</sup>



**Kaynaklar**

1. Cohen JI. Parathyroid exploration. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;14:109-117.
2. Herrera MF, Gamboa-Domingez A. Parathyroid embryology, anatomy, and pathology. In: Clark OH, Duh QY WB. Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 277-83.
3. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth* 2000;85:29-43.
4. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med* 2004;32(4 Suppl):146-54.
5. Clerici T, Brandle M, Lange J, et al. Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the prediction of multiglandular parathyroid disease. *World J Surg* 2004;28:187-92.
6. De Francisco ALM, Fresnedo GM, Rodrigo E, et al. Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;61(Suppl 80):161-6.
7. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:417-22.
8. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2002;77:87-91.
9. Blezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004;11:345-52.
10. Åkerström G, Hellman P. Primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol* 2003;16:1-7
11. Mozzon M, Mortier P, Jacob PM, et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism. The case for giving up for intraoperative PTH assay in favor of routine PTH measurement the morning after. *Ann Surg* 2004;240:949-54.
12. D'Amour P, Weisnagel J, Brossard JH, et al. Functional evidence for two types of parathyroid adenoma. *Clin Endocrinol* 1998;48:593-601.
13. Flint RS, Harman CR, Carter J, et al. Primary hyperparathyroidism: referral patterns and outcomes of surgery. *ANZ J Surg*. 2002;72:200-3.
14. Bonarek H, Merville P, Moreau K, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999; 56:642-9.
15. Hajioff D, Iyngkaran T, Panagamuwa C, et al. Preoperative localisation of parathyroid adenomas: ultrasonography, sestamibi scintigraphy, or both. *Clin Otolaryngol* 2004;29:549-52.
16. Nordin AJ, Larcos G, Ung O. Dual phase 99m-technetium Sestamibi imaging with single photon emission computed tomography in primary hyperparathyroidism: influence on surgery. *Australia Radiol* 2001;45:31-4.
17. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localisation of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with 99m technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol* 2002;57:241-9.
18. Terris DJ, Gourin CG: Thyroid and Parathyroid Diseases. Medical and Surgical Management. New York: Thieme; 2008.
19. Quiros RM, Alioto J, Wilhelm SM, et al. An algorithm to maximize use of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004;139:501-7.
20. Fugakawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, et al. Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int* 1999;56(Suppl 73):65-9.

21. Agarwal G, Barraclough BH, Reeve TS, et al. Minimally invasive parathyroidectomy using the "focused" lateral approach. II. Surgical technique. *ANZ J Surg* 2002;72:147-51.
22. Estella E, Leong MSZ, Bennett I, et al. Parathyroid hormone venous sampling prior to reoperation for primary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 2003;73:800-5.
23. Thompson SD, Prichard AJN.: The management of parathyroid carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12: 93-7.
24. Tominaga Y. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am J Med Sci* 1999;317:390-7.
25. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:2010-6.
26. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999;56(Suppl 73):14-9.
27. Cheung CC, Rotstein L, Asa SL. Parathyroid pathology: a practical approach. *Pathology Case Reviews* 2003;8:35-41.
28. Cunningham J. Are parathyroidectomies still appropriate in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 2000;13:275-8.
29. Khafagi FA. Preoperative localisation of parathyroid adenomas: cost effective or costly? *Intern Med J* 2002; 32: 185-6.
30. Stephen A, Hodin R. Intraoperative parathyroid hormone measurement. *Point Care* 2004;3:115-8.
31. Elaraj DM, Remaley AT, Simonds WF et al. Utility of rapid intraoperative parathyroid hormone assay to predict severe postoperative hypocalcemia after reoperation for hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132:1028-34.
32. Pelitleri PK. Reexploration for hyperparathyroidism. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;14:118-28.
33. Yoshimoto K, Endo H, Tsuyuguchi M, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. *Clin Endocrinol* 1998;48:67-72.
34. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 2000;163:184-7.
35. Gopinath P, Sadler GP, Mihai R. Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:941-6.
36. Hsieh TM, Sun CK, Chou FF. The experience of parathyroidectomy when treating primary parathyroid hyperplasia. *Chang Gung Med J* 2010;33:397-406.

# Tiroid ve Paratiroid Hastalıklarında Görüntüleme

Kerim Sönmezoğlu

## Görüntüleme Yöntemleri

Son 30 yıldır görüntüleme teknolojilerinde sağlanan gelişmelere paralel olarak tiroid ve paratiroid hastalıklarının tanısında ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önemli ölçüde artmıştır. Yine de yeterli tanısal doğruluğun sağlanması için çok yönlü yaklaşım gerektiren bu hastalıklarda görüntüleme yöntemlerinin sağladığı verilerin çoğunlukla klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları eşliğinde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yüksek rezolüsyonlu boyun ultrasonografisi, günümüzde tiroid ve paratiroid hastalıklarına yaklaşımda en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme komplike benign ve malign süreçlerde problem çözücü olarak başvuru alan diğer morfolojik görüntüleme yöntemleridir. Bunların yanı sıra eşsiz fonksiyonel bilgiler sağlayan sintigrafik tetkikler de tiroid ve paratiroid hastalıklarının tanısına önemli katkılar sağlamaktadır. Bu bölümde tiroid ve paratiroid görüntülemede kullanılan yöntemler hakkında kısa temel bilgiler verilmiş ve çeşitli patofizyolojik durumlardaki klinik uygulamalar özetlenmiştir.

## Ultrasonografi

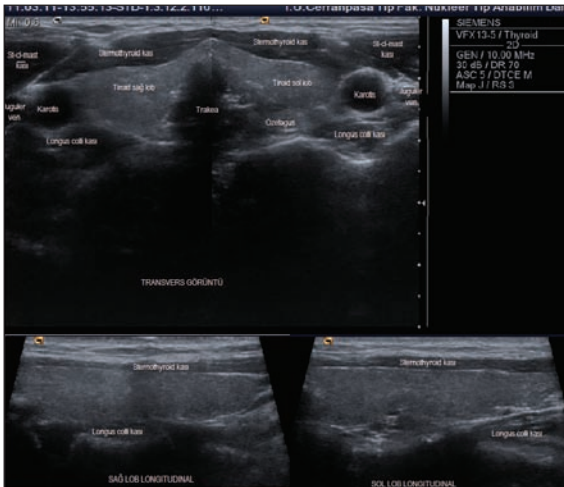
Ultrasonografi (USG), gönderilen yüksek frekanslı ses dalgalarının dokular tarafından yansıtılması prensibine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Uygulanması ve hasta toleransı kolay, ucuz, herhangi bir maddenin hasta vücuduna verilmesini gerektirmeyen ve yaygın bulunabilen bir yöntem olan USG, tiroid ve paratiroid hastalıklarında uzun yıllardan beri ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. İyonize radyasyon vermemesi nedeniyle hamile bayanlarda ve küçük çocuklarda bile güvenle kullanılabilir.

Ses dalgalarının yansıma (eko) özelliği dokuların akustik direncine göre farklılık gösterir. Akustik direnci düşük, çok sıvı içeren dokular (örneğin kistler) ses dalgasının hemen tümünü iletir, ultrason probuna geri yansıtmadıkları için eko vermeyen (anekoik) yapılar olarak gözükürler. Buna karşılık akustik direnci yüksek (hücre yoğunluğu fazla) dokular (ör-

neğin tiroid) gelen ses dalgalarının büyük kısmını geri yansıtıkları için ekosu artmış yapılar olarak gözükürler. Yüzeysel yerleşimli olması ve akustik direnç özellikleri nedeniyle tiroid glandı USG incelemesi için ideal yapılardan birisidir. USG esas olarak tiroidin morfolojik yapısını incelemek için kullanılır. USG’de tiroid glandının boyutları, içerisindeki yer kaplayıcı lezyonlar, dokunun ve içerisindeki lezyonların eko özellikleri, çevre yapılarla ilişkileri ve kanlanma özellikleri kolayca ortaya konur. Gereken olgularda ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB), doğru yerden örneklemeye amacıyla etkin bir şekilde rehberlik etmesi de USG’nin önemini arttıran diğer bir özelliğidir. Paratiroidler hiperplazik olmadıkları sürece USG ile ayırt edilemezler. Tiroid ve paratiroid incelemelerinde yüksek frekanslı (7.5-15 MHz) lineer probe kullanılmaktadır.

Normal tiroid dokusu USG’de yüksek yoğunluklu homojen eko yapıyla kendini gösterir (Resim 8.1). Hemen anterior komşuluğunda daha düşük ekojeniteleri nedeniyle kolayca ayırt edilebilen boyun kasları (sternohyoid, sternothyroid, omohyoid ve daha lateralde sternocleidomastoid) gözükür. Tiroid loblarının posterolateral komşuluklarında sonolusen (eko vermeyen) yapıdaki karotisler ve internal juguler venler kolayca ayırt edilir. Damarlar pulsasyon vermeleri ile veya renkli doppler modundaki akım özellikleri ile kolayca ayırt edilirler. Tiroid loblarının medial komşuluklarında orta hatta çapı düzenli ve yarım daire şeklinde sonolusen bir yapı olarak trakea gözükür. Özefagus sol lobun arka iç bölgesine (nadiren sağ tarafta) sokulmuş vaziyette, hipoekojen, elips veya yuvarlak yapıda gözükür. Hasta yutkundurulduğunda özefagustaki peristalsizm farkedilir.

USG’de tiroid glandı içerisindeki yer kaplayıcı lezyonlar (nodüller) genel olarak eko yapılarına göre sınıflandırılırlar. Pür kistik yapılar hiç eko vermezler ve “anekoik” olarak adlandırılırlar. Solid yapılar ise gland doku-



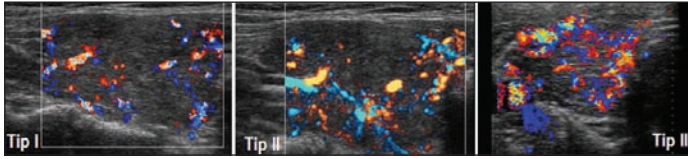
**Resim 8.1.** Normal tiroid ultrasonografi görüntüsü.

su ile eşit eko gösterirlerse “izoekoik”, daha yüksek ekoda iseler “hiperekoik” veya daha düşük eko gösterirlerse “hipoekoik” olarak adlandırılırlar (Resim 8.2). Bazen nodülleri çevreleyen daha düşük ekolu bölge izlenir ve buna “halo” belirtisi adı verilir. Küçük boyutları veya derin yerleşimli olmalarından dolayı palpe edilemeyen tiroid nodüllerinin USG ile tespiti ve malignite şüphesi taşıyanlardan USG rehberliğinde İİAB ile sitolojik örnekleme yapmak mümkün olmuştur.



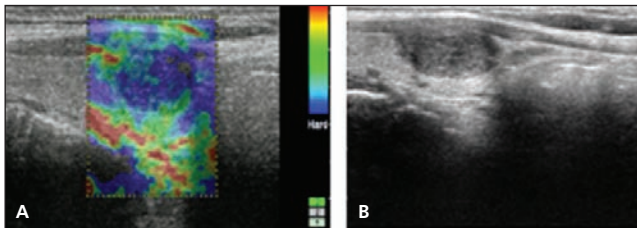
**Resim 8.2.** USG'de tiroid nodüllerinin görünümü. Anekoik (kistik) (A), izoekoik; düzenli halo ile çevrelenmiş (B) ve hipoekoik (C).

USG'de incelenebilen diğer bir parametre de dokunun vaskülaritesidir. Doppler modunda dokunun ve nodülün kanlanma patternleri tespit edilebilmektedir. Buna göre hiç kanlanma olmaması (Tip I), periferik kanlanma olması (Tip II) ve periferik ve santral kanlanma olması (Tip III) olarak kategorize edilir (Resim 8.3).



**Resim 8.3.** Doppler modunda tiroid glandında izlenen kanlanma patternleri.

Yeni nesil USG cihazlarında mevcut olan elastografi tekniği ile dokunun sertliği de ortaya konabilmektedir (Resim 8.4).



**Resim 8.4.** Elastografide nodülün sertliğinin belirlenmesi.



### Konvansiyonel Tiroid Sintigrafisi

Sintigrafisi, insan vücuduna verilen ve belirli biyolojik hedeflere yönlendirilmiş radyoaktif işaretli ilaçların (radyofarmasötik) saçtığı gama ışınlarının eksternal deteksiyon sistemleri (gama kamera ve PET kamera) ile dağılımının belirlenmesi ve görüntüye dönüştürülmesi işlemidir. Tiroid ve paratiroid glandlarının sintigrafik görüntülenmesinde kullanılan radyofarmasötikler Tablo 8.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 8.1.** Tiroid ve paratiroid hastalıklarının görüntülenmesinde kullanılan radyofarmasötikler.

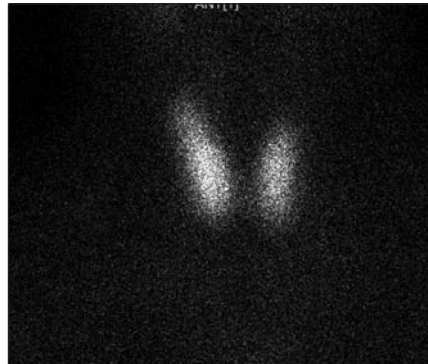
	Yarı ömür	Enerji (keV)	Kullanım dozu	Endikasyon / uygulama
Tc-99m perteknetat	6 saat	140	5-10 mCi	Tiroid sintigrafisi
I-123 (NaCl)	13 saat	159	0.2-0.5 mCi	Tiroid sintigrafisi, DTK nüks/metastaz tarama+
I-131 (NaCl)	8.1 gün	364	0.05-0.1 mCi	Tiroid sintigrafisi, DTK nüks/metastaz tarama+
I-124	4.2 gün	511	1-2 mCi	DTK nüks/metastaz tarama
Tl-201 klorid	73 saat	80	2-3 mCi	Paratiroid sintigrafisi, metastaz tarama*
Tc-99m MIBI	6 saat	140	10-25 mCi	Paratiroid sintigrafisi, metastaz tarama*
Tc-99m tetrafosmin	6 saat	140	10-25 mCi	Paratiroid sintigrafisi, metastaz tarama*
Tc-99m (V) DMSA	6 saat	140	5-10 mCi	Medüller kanser nüks/metastaz tarama
I-123 MIBG	13 saat	159	2-3 mCi	Medüller kanser nüks/metastaz tarama
I-131 MIBG	8.1 gün	364	0.5-1 mCi	Medüller kanser nüks/metastaz tarama
In-111 octreotide	2.8 gün	171-245	4-6 mCi	Medüller kanser nüks/metastaz tarama
Tc-99m MDP	6 saat	140	10-20 mCi	İskelet metastazlarının aranması
Ga-67 sitrat	3.2 gün	93-394	5-10 mCi	Metastaz tarama1
C-11 metionin	20 dk	511	5-10 mCi	Paratiroid sintigrafisi
F-18 FDG	110 dk	511	5-15 mCi	Metastaz tarama1
F-18 DOPA	110 dk	511	5-10 mCi	Medüller kanser nüks/metastaz tarama
Ga-68 octreotide	68 dk	511	5-10 mCi	Medüller kanser nüks/metastaz tarama

keV: Kiloelektronvolt, mCi: miliCurie (radyoaktivite ölçüm birimi), DTK: Diferansiyel tiroid kanseri, dk: dakika, +: 2-5 mCi dozlarda kullanılır, \*: Hem DTK hem de medüller kanserde kullanılabilir, 1: tüm tiroid malignitelerinde kullanılır.

Tiroid folikül hücrelerinin iyot yakalama ve metabolize etme özelliği nedeniyle radyoaktif iyot izotoplarının (I-123 ve I-131) sodyum iyodür (Na-I) formunda hastaya verilmesi ile tiroid dokusu çok uzun senelerdir sintigrafik olarak görüntülenmektedir. Ayrıca Tc-99m perteknetat iyonu da iyota benzer mekanizma ile tiroid hücrelerinde tutulur (ancak metabolize edilmez) ve sintigrafik görüntüleme için kullanılır. Fiziksel özelliklerinin sintigrafik görüntülemeye daha uygun olması, hastaya daha düşük dozda radyasyon vermesi, kolay ulaşılabilirliği ve ucuz olması nedeniyle Tc-99m perteknetat günümüzde en sık kullanılan tiroid sintigrafisi ajanıdır. I-123'ün fizik-

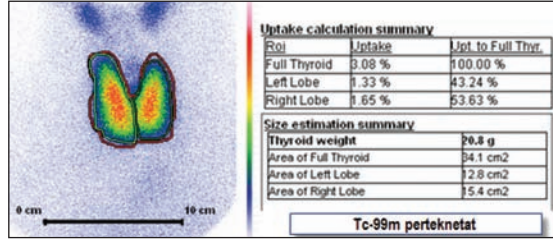
sel özellikleri sintigrafiye uygundur. Ancak ülkemizde üretilmediği ve yarı ömrü nispeten kısa olduğu için elde edilmesi zor ve pahalıdır. I-131 uzun yarı ömrünün olması, nispeten ucuz olması ve tiroid kanseri tedavisinde de kullanılması nedeniyle yurtdışından düzenli siparişle getirilmektedir. Ancak I-131'in gama enerjisi sintigrafik görüntüleme için ideal değildir, ayrıca gama ışınına ilaveten beta ışını da yayması nedeniyle hastaya nispeten yüksek radyasyon dozu vermektedir. Bu nedenlerden dolayı istisnai durumlar (örneğin retrosternal guatr aranması) haricinde tiroid sintigrafisi yapmak için rutinde I-131 kullanılmamaktadır. Radyoiyot izotoplarının veya Tc-99m perteknetat'ın tiroid dokusundaki tutulum derecesi folikül hücrelerinin fonksiyonu ile ilişkilidir. Hiperfonksiyonda bu radyofarmasötiklerin tutulumu artarken, hipofonksiyon durumunda azalır. Radyofarmasötik tutulum ve dağılım patternlerine göre glandın morfolojik yapısı ve lezyonların yerleşimi hakkında bilgi sağlansa da sintigrafinin esas amacı tiroidin fonksiyonel durumunu ortaya koymaktır. Günümüzde sintigrafik tetkikler büyük çoğunlukla USG ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Lityum ve amiodarone gibi ilaçlar, iyotlu maddeler ve eksojen tiroid hormonu kullanılması tiroid glandında radyofarmasötik tutulumunu azaltacağından sintigrafik görüntünün yetersiz olmasına neden olurlar. Sentetik tiroid hormonu kullanan hastalarda tiroid sintigrafisinin yapılabilmesi için ilacın 4-6 hafta süreyle kesilmesi gereklidir.

Tiroid sintigrafisi hastaya Tc-99m perteknetat verildikten 15-20 dakika sonra veya I-123 verildikten 4-24 saat sonra ya da I-131 verildikten 24-72 saat sonra gama kamerada anterior (ve gerekirse oblik) pozisyonda planar spot görüntülemeler yapılarak elde edilir. Pin-hole kollimatörle alınan görüntülerde daha iyi uzaysal rezolüsyon ve dolayısıyla daha iyi morfolojik bilgi elde edilir. Normal sintigrafide tiroid glandı, alt pollerden birbirine yaklaşan ve homojen radyofarmasötik tutulumu gösteren, elipsoid şeklindeki iki lob olarak gözükür (Resim 8.5). Ayrıca lobları inferomedialden birbirine bağlayan istmus daha ince ve düşük yoğunlukta aktivite tutan bir yapı olarak gözükür. Lobların lateral kenarları hafifçe konveks gö-



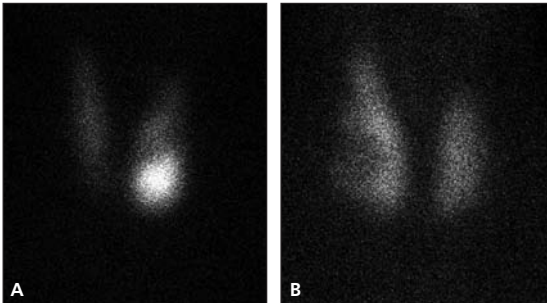
**Resim 8.5.** Normal tiroid sintigrafisi.

zükür ve sağ lob genellikle sola göre biraz daha büyüktür. Yaklaşık %10 olguda tiroglossal kanalın inferior kalıntısı olan piramidal lob gözükür. Graves hastalığında piramidal lob daha sık olarak izlenir. Loblar içi aktivite dağılımı homojendir, ancak doku kalınlığının inceldiği lateral bölümlerde ve istmusta aktivite tutulumu daha düşük yoğunlukta izlenir. Sintigrafik veriden hastaya verilen radyofarmasötüğün tiroid dokusundaki tutulum oranı (tiroid uptake) hesaplanabilir (Resim 8.6). Normalde tiroid uptake'i Tc-99m perteknetat için %1-5; radyoiodot izotopları için %5-30 oranındadır. Tiroid sintigrafisinde tiroid dokusu dışında tükürük bezleri, ağız mukozası ve özefagus daha düşük yoğunlukta radyoaktif madde tutan yapılar olarak gözükür. USG ile değerlendirilmesi zor olan lingual ve retrosternal yerleşimli (plonjans guartr) tiroid dokusu, sintigrafi ile kolayca belirlenebilir.



**Resim 8.6.** Sintigrafik veriden uptake hesaplanması.

Sintigrafik görüntülemenin en büyük dezavantajlarından birisi uzaysal rezolüsyonun kısıtlı olması nedeniyle 1 cm'den küçük lezyonların tespitindeki duyarlılığının düşük olmasıdır. Pratik olarak 8 mm'den küçük nodüller sintigrafide görülemezler. Oysa USG'de 3 mm'ye kadar nodüller kolayca tespit edilebilmektedir. Sintigrafide tiroid nodülleri aktivite tutulumlarına göre kategorize edilirler. Normal glanda göre daha yüksek yoğunlukta aktivite tutanlar hiperaktif (sıcak), eşdeğer aktivite tutanlar normoaktif (ılık) ve daha düşük yoğunlukta aktivite tutanlar hipoaktif (sıcak) olarak adlandırılır (Resim 8.7).



**Resim 8.7.** Tiroid sintigrafisinde hiperaktif (A) ve hipoaktif (B) nodüllerin görünümü.

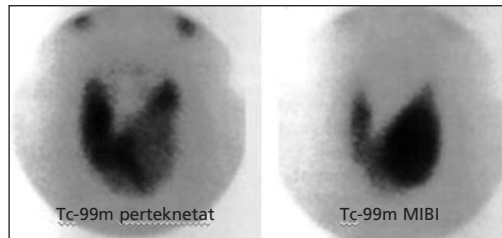
Hamile ve emziren bayanlarda tüm radyoaktif işlemlerde olduğu gibi tiroid ve paratiroid sintigrafileri de kontraendikedir.

### Tüm Vücut Radyoyot Tarama Sintigrafisi

Tiroid dokusunun ve iyi diferansiye tiroid kanserlerinin iyot tutma özelliği olduğu için, struma ovarii gibi boyun haricindeki ektopik yerleşimli tiroid dokusunun veya iyi diferansiye tiroid kanser nüks/metastazlarının belirlenmesi ve lokalize edilmesi için normal tiroid sintigrafisine göre hastaya daha yüksek dozlarda (2-5 mCi) radyoyot (I-123 veya I-131) verilerek tüm vücut tarama sintigrafisi yapılması geleneksel nükleer tıp uygulamalarından birisidir. Son zamanlarda pozitron ışınması gösteren I-124 izotopu ile pozitron emisyon tomografi (PET) tarayıcılarında da tüm vücut iyot tarama sintigrafisi yapılabilmektedir.<sup>1</sup> Tiroid kanserlerinin takibinde radyoyot tüm vücut tarama sintigrafisi yapılabilmesi için L-thyroxin replasman tedavisinin 4-6 hafta süre ile kesilmesi veya im yoldan rekombinant TSH preparatı verilerek serum TSH düzeylerinin yükseltilmesi gerekmektedir.<sup>2</sup>

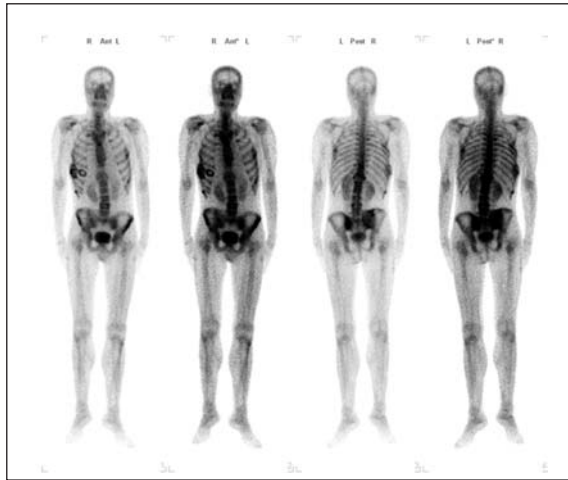
### Tiroid Hastalıklarına Yönelik Diğer Sintigrafik Yaklaşımlar

Aslında myokard perfüzyon görüntüleme radyofarmasötikleri olan Talyum(Tl)-201, Tc-99m sestamibi (hexakis-2-methoxy-isobutylisonitrile) ve Tc-99m tetrofosmin metabolik olarak aktif olan dokularda tutuldukları için malignitelere birikme potansiyeli taşırlar. Bu nedenle bazı malignitelerin tanısında ve metastazlarının aranmasında alternatif sintigrafik ajanlar olarak kullanılırlar. Tiroidde de malignite riski taşıyan nodüllerin varlığında bu radyofarmasötikler ile boyun sintigrafisi yapılarak tiroiddeki bir nodül veya kitlenin malignite potansiyeli araştırılabilir (Resim 8.8). Bu durum özellikle İİAB yapılamayan veya yapıldığı halde klinik beklenti ile çelişen sonuçlar alınan olgularda geçerlidir. Ayrıca tiroid malignitesi nedeniyle takip edilen olgularda da nüks ve metastazların belirlenmesinde özellikle serum tiroglobulin düzeyinin arttığı ve tüm vücut iyot tarama sintigrafisinin negatif olduğu iyi diferansiye tiroid kanserli veya açıklanamayan kalsitonin yükselmesi saptanan medüller tiroid kanserli olgularda bu radyofarmasötiklerle yapılan tüm vücut sintigrafileri faydalı olabilmek-



**Resim 8.8.** Tiroid sintigrafisinde hipoaktif gözükən, ancak artmış MIBI tutulumu gösteren malignite şüpheli nodül.

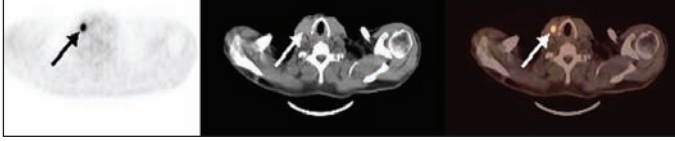
tedir. Bunların haricinde aslında böbrek korteksini görüntüleme için kullanılan DMSA (dimercaptosuccinic acid), pentavalan (V) hale getirildiğinde medüller tiroid kanserine afinitesi artmaktadır. Bu nedenle medüller tiroid kanserlerinin takibinde Tc-99m DMSA (V) sintigrafisi sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Ayrıca medüller tiroid kanserleri nöroektodermal kaynaklı oldukları için bir noradrenalin analogu olan ve radyoiyot izotopları ile işaretlenebilen MIBG (metaiodobenzylguanidine)'ye de afinite gösterebilmektedirler. MIBG sintigrafisi bu nedenle medüller kanser takibinde kullanılmaktadır. Üstelik MIBG tutan tümöral odaklar yüksek doz I-131 MIBG ile tedavi edilebilme potansiyeli sunmaktadırlar. Yine norepinefrin taşıyıcıları tarafından katekolamin salgılayan hücreler içine alınan ve bir PET radyofarmasötigi olan F-18 ile işaretlenmiş fluorodopamin (F-DOPA) da medüller kanser metastazlarının görüntülenmesinde kullanılan diğer bir ajandır.<sup>3</sup> Medüller tiroid kanserlerinin diğer önemli bir özelliği de çoğunlukla zengin somatostatin reseptör içeriğine sahip olmalarıdır. Bu sebepten ötürü medüller kanser odakları Indium (In)-111 veya Tc-99m ile işaretlenmiş somatostatin analogları (octreotide, pentetreotide, lanreotide) ile de sintigrafik olarak tespit edilebilmektedirler. Nükleer tıpta konvansiyonel tümör görüntüleme ajanı olan Ga-67 sitrat genel olarak iyi diferansiyel ve medüller tiroid kanserlerinde tutulmaz. Bu ajanın sadece anaplastik kanserlerde ve tiroid lenfomalarında kullanım potansiyeli bulunmaktadır. Tc-99m MDP (metilen difosfonat) ile yapılan kemik sintigrafisi tüm malignitelerde olduğu gibi tiroid kanserlerinde de iskelet sistemindeki osteoblastik metastazları göstermede son derece duyarlı, ancak özgüllüğü oldukça düşük bir yöntemdir (Resim 8.9).



**Resim 8.9.** Takipte opere foliküler varyantlı papiller tiroid kansinomlu hastada kemik sintigrafisinde sağ hemitoraks kostalarındaki metastazların görünümü.



F-18 ile işaretli fluorodeoksiglukoz (FDG) de artmış glukoz metabolizması nedeniyle malign hücrelerde normal dokuya göre daha yoğun biriken bir radyofarmasötik olup PET görüntülemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. FDG-PET çoğu solid malign tümörlerin evrenmesinde çok başarılı sonuçlar vermekte olduğundan onkolojik görüntülemesinde standart bir yöntem olmuştur. Ancak bazı diğer malignitelerde olduğu gibi gerek iyi diferansiye tiroid kanserleri gerekse medüller tiroid kanserleri FDG'ye karşı değişken afiniteye sahiptirler. Bu nedenle gerek tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde gerekse tiroid kanserlerinin evrenmesi ve takibinde FDG-PET kullanımı rutin bir uygulama değildir. Sadece rutin incelemelerde nüks/metastaz lehine bulgular saptanan ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin hastalık lokalizasyonu yapamadığı tiroid kanserli olgularda kullanılmaktadır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ise FDG-PET'in endikasyonu yoktur. Çünkü malign nodüllerin birçoğu FDG tutmaz iken, bazı benign nodüllerde yoğun FDG tutulumu olabilmektedir. Ancak başka nedenlerle PET yapılan ve tesadüfi olarak FDG tutan tiroid nodülü saptanan olguların %30-50'sinde tiroid kanseri tanısı doğrulanmıştır ve bu hastalarda genellikle daha agresif bir klinik seyir izlenmektedir<sup>4,5</sup> (Resim 8.10).



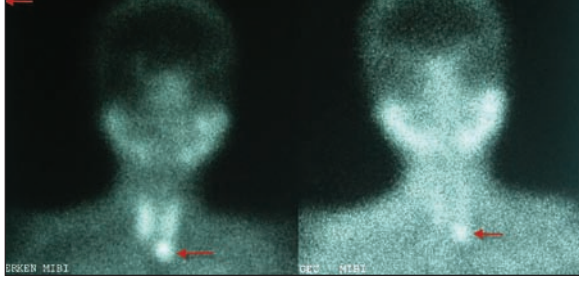
**Resim 8.10.** PET'de artmış FDG tutulumu gösteren tiroid nodülü (papiller karsinom).

### Paratiroid Sintigrafisi

Normal paratiroidlerin sintigrafisi ile görüntülenmesi mümkün olmadığından paratiroid sintigrafisi paratiroid adenomu şüphesi bulunan durumlarda yapılır. Paratiroid sintigrafisi için Tc-99m MIBI (sestaMIBI), Tc-99m tetrofosmin ve Tl-201 klorid en sıklıkla kullanılan radyofarmasötiklerdir.

Tc-99m MIBI pozitif elektrik yükü taşıyan hidrofilik bir molekül olup, negatif transmembran potansiyelden yararlanarak pasif difüzyonla hücre içine girer ve mitokondri içeriği zengin hücrelerde (myosit, tümör, tiroid, paratiroid vb gibi) nispeten artmış birikim gösterir. IV yoldan verildiklerinde ilk yarım saatte hem tiroid hem de paratiroid dokusunda benzer yoğunlukta tutulmasına karşın, zamanla tiroid dokusundan daha hızlı ve paratiroid adenomlarından (mitokondri içeriğinin zengin olmasından ötürü) daha yavaş temizlenir. Böylece bu radyofarmasötikle erken (ilk 10-20 dk) ve geç (90-180 dk) zamanlarda yapılacak iki fazlı bir sintigrafik çalışma ile tiroid yatağındaki ya da boyun ve mediastendeki ektopik yerleşimli paratiroid adenomları görüntülenebilmektedir (Resim 8.11). Uygun fi-

ziksel özellikleri nedeniyle Tc99m ile işaretli radyofarmasötikler sintigrafik görüntüleme amacıyla hastaya 10-20 mCi dozlarda verilebilirler ve bu dozlarda planar sintigrafik görüntüleme ilaveten SPECT (tomografik) veya SPECT/BT görüntüleri de alınarak çoğu ektopik paratiroid adenomlarında olduğu gibi derin yerleşimli lezyonların tespitinde duyarlılık artırılmaktadır.

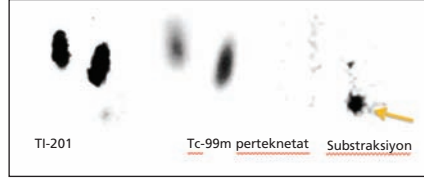


**Resim 8.11.** Tiroid sol lobu inferior komşuluğunda dual faz MIBI sintigrafisinde izlenen paratiroid adenomu.

Tc-99m-tetrofosmin, moleküler ve farmakokinetik özellikleri MIBI'ye benzer diğer bir radyofarmasötiktir. Paratiroid sintigrafisinde MIBI'ye yakın diagnostik etkinlik göstermesine rağmen paratiroidlerden daha hızlı arındığı için iki fazlı sintigrafik çalışma için çok uygun olmadığı öne sürülmektedir.<sup>6</sup>

Tl-201 klorid ise bir potasyum analogu olup vücut içerisine verildikten sonra Na-K pompası vasıtasıyla aktif hücrelerin içerisine alınır. Myositlerde ve tümör hücrelerinde Tl-201 birikimi daha fazladır. Tiroid folikül hücreleri ve paratiroid hücreleri de Tl-201 tutarlar. Talyum sintigrafisinde tiroid ile paratiroid dokusunu ayırt etmek için hasta aynı pozisyonda yatarken hem Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi hem de Tl-201 sintigrafisi yapılır ve bilgisayar yazılımları aracılığıyla her iki sintigrafik işlem için matematiksel çıkartma (substraksiyon) işlemi yapılır (talyum-teknesyum substraksiyon sintigrafisi). Böylece hem tiroid hem de paratiroidde biriken Tl-201 verisinden sadece tiroide biriken Tc99m-perteknetat verisi çıkarıldığında geriye sadece paratiroid tutulumları kalır (Resim 8.12). Tl-201'in yarı ömrü uzun (72 saat) olduğu için hastaya 2-3 mCi dozlarda verilebilmektedir. Hem düşük dozlarda verilmesi hem de enerjisinin düşük olması nedeniyle SPECT görüntülemeye uygun bir ajan değildir. Ayrıca nispeten pahalı olması da diğer bir dezavantajdır.

Gerek Tc-99m MIBI gerekse tetrofosmin, I-123 veya düşük doz Tc-99m perteknetat tiroid sintigrafisi ile kombine edilerek paratiroid adenomu görüntülemeye tek faz substraksiyon sintigrafisi olarak uygulanabilmektedirler.<sup>7</sup>



**Resim 8.12.** Talyum-teknesyum substraksiyon sintigrafisinde sol tiroid lobu inferiorunda saptanan paratiroid adenomu.

### PET/BT ve SPECT/BT

Son dönemde PET tarayıcılara veya gama kameralara çok kesitli BT entegre edilerek hibrid (kombine) PET/BT ve SPECT/BT tarayıcılar geliştirilmiştir. Bu cihazlarda hasta aynı pozisyonda iken elde edilen sintigrafik görüntüler ile BT görüntüleri uygun yazılımlar ile üst üste çakıştırılarak fonksiyonel veri morfolojik harita üzerinde sunulur. Böylece sintigrafide önemli bir problem olan lokalizasyon güçlüğüne üstesinden gelinir. Ayrıca, BT verisinin yardımıyla değişik doku katmanlarından gelen fotonların enerji kaybı da hibrid sistemlerde hesaplanabilmekte ve sintigrafik görüntüler buna göre düzeltilerek (atenüasyon düzeltme) dokudaki radyoaktivite konsantrasyonu daha doğru olarak tahmin edilebilmektedir. Hibrid tarayıcılarda daha doğru lokalizasyon nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar azalırken, anatomik mirengi noktalarının belirlenebilmesi sonucunda cerrahi operasyona etkin rehberlik edilebilmesi de mümkün olmaktadır. Paratiroid sintigrafisinde standart görüntülemeye ek olarak SPECT/BT kullanılması ektopik adenom lokalizasyonuna, multiglandüler hastalık tespitine ve daha önce geçirilmiş cerrahi nedeniyle boyun anatomik bütünlüğü bozulan hastalarda önemli katkılar sağlamaktadır.<sup>8,9</sup> Tüm vücut radyoaktif sintigrafisinde de, işleme SPECT/BT eklenmesi lezyonların daha etkin lokalizasyonunu sağlamak ve yöntemin tanısallık doğruluğunu arttırmaktadır.

### Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG), kafa tabanından anterior mediastene kadar tüm boynun multiplanar detaylı kesit görüntülerini vererek tiroid ve paratiroid glandların morfolojik yapısını ve özellikle de çevre yapılarla olan ilişkisini net olarak ortaya koyarlar. Ancak tiroid hastalıklarına yaklaşım açısından günümüzde bu yöntemlerin, bazı istisnai durumlar haricinde bir rolleri bulunmamaktadır.

BT, eksternal olarak dokuya gönderilen x-ışın hüzmesinin dokudan geçiş özelliklerine göre görüntü oluşturan bir yöntemdir. Sintigrafi gibi iyonizan radyasyon veren bir yöntemdir. Tiroid malignitelerinde bölgesel metastazların ve retrosternal guatrın aranması haricinde tiroidin görüntülenmesinde BT'ye ihtiyaç duyulmaz. Üstelik BT'de damar yapıları ayırt et-

mek için iv yoldan verilen iyotlu kontrast madde ekstrasellüler alandaki ve tiroid dokusundaki iyot havuzunu doldurarak tiroidin sintigrafik görüntülenmesine ve tiroid kanserlerinde yüksek doz I-131 tedavisi uygulanmasına uzunca süre (1-2 ay) engel olur. Bu nedenle tiroid kanserli hastalarda herhangi bir nedenle BT endikasyonu konulurken bu duruma özen gösterilmeli ve mümkünse iv kontrast uygulanmadan tetkikin yapılması sağlanmalıdır. İyot içeriği zengin olduğu için BT'de tiroid dokusu, komşuluğundaki yumuşak dokulara göre daha hiperdens (yoğunluk =70-120 Hounsfield ünitesi) gözükür.<sup>10</sup> Tiroid nodülleri genellikle hipodens görünümündedir. Doku veya nodüldeki kalsifikasyon içeriği BT'de kolayca ayırt edilir.

MRG, güçlü elektromanyetik ortamda hücrelerdeki protonların uygulanan radyofrekans dalgasına cevap olarak oluşturdukları hareketin sonucu oluşan radyo dalgalarının deteksiyonuna dayanarak görüntü elde eden bir teknolojidir. İyonizan radyasyon vermemesi en önemli avantajlarından birisidir. Proton (hidrojen) dansitesi (su içeriği) yoğun dokular (örneğin yağ) daha fazla sinyal üreteceği için MRG'de daha yoğun intensiteli gözükür. Normalde tiroid dokusu T1 görüntülerde çevre yağ dokusundan ve kaslardan daha düşük olarak orta intensite vererek gözükür. T2 görüntülerde ise daha yüksek intensiteli gözükür. Tiroid glandının görüntülenmesinde MRG kullanımı BT'ye benzerdir. Ancak MRG'de daha iyi yumuşak doku kontrastı elde edildiği için tiroid malignitelerinde çevre yapılara invazyonu ve metastatik servikal lenfadenomegalileri daha net olarak ortaya konabilmektedir. Ayrıca MRG'de iyotlu kontrast madde kullanılmadığı için sonraki sintigrafik tetkiklere ve/veya I-131 tedavisine negatif bir etkisi bulunmamaktadır.

Paratiroid görüntülenmesinde diğer yöntemlerin çözemediği durumlarda BT ve MRG'ye gereksinim olabilmektedir.<sup>11</sup> MRG daha iyi yumuşak doku kontrastı sağladığı için paratiroid görüntülemeye BT'ye göre avantajlıdır.

## **Tiroid Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemlerinin Kullanımı**

### **Diffüz (Basit) Guatr**

Tiroid glandının nodül içermeden ve ötiroid (normal) fonksiyonunu idame ettirecek büyümesine (>30 gram) diffüz veya basit guatr adı verilir. Etyopatogeneizde primer olarak iyot eksikliği ve guatrojen maddelerin kullanımı sonucu kronik TSH stimülasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle bu hastalarda genellikle sentetik tiroid hormonu (L-thyroxin) ile supresyon tedavisi uygulanmaktadır.

Diffüz guatr tanısı genellikle basit palpasyon ile konulur. USG'de tiroid boyutları ve volümü artmıştır. Normalde tiroid loblarının uzun çapı ortalama 5 cm, kısa çapı 2-3 cm ve derinliği ise yaklaşık 2 cm'dir. Pratik olarak isthmus kalınlığının 5 mm'den büyük olması tiroid hiperplazisini işa-

ret eder. USG'de gland eko yapısı genellikle homojendir, ancak bazen hafifçe heterojen ve genellikle hafifçe azalmış eko yapısı seçilir. Diffüz guatr tanısında tiroid sintigrafinin primer bir rolü yoktur. Ancak tiroidit ayırıcı tanısı söz konusu ise sintigrafi ile glandın uptake'i araştırılabilir. Diffüz guatr'da özellikle endemik bölgelerde, sintigrafide hafifçe uptake artışı gözlenebilmektedir. BT ve MRG'nin diffüz guatr yaklaşımında bir endikasyonu yoktur. Sadece bası belirtileri veren çok büyümüş glandlarda, çevre dokulardaki basıya bağlı etkileri ortaya koymak amacıyla istisnai durumlarda kullanılmaları mümkündür.

### Nodüler Guatr

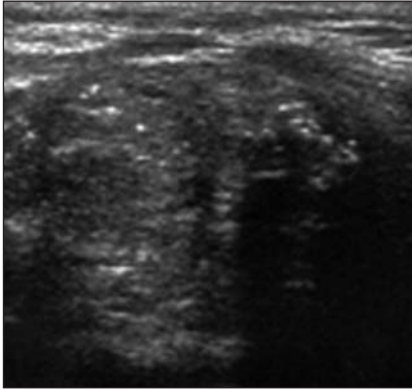
Tiroid glandında nodüler hiperplazi oluşumu nadir olmayan bir durumdur ve malignite olasılığı taşıması nedeniyle klinik önem taşımaktadır. USG taramalarında %19-35; otopsi çalışmalarında ise %8-65 oranlarında soliter veya multipl tiroid nodülü insidansı bulunmuştur.<sup>12</sup> Kadınlarda nodüler guatr bulunma insidansı erkeklere göre iki kat daha yüksektir. Daha çok benign etyolojiye bağlı gelişen tiroid nodülleri nispeten artmış malignite olasılığının da bulunması nedeniyle malign-benign ayırımı açısından itinalı yaklaşım gerektirmektedir. Hastada boyun ışınlanma öyküsü bulunması, ailede tiroid malignite (özellikle medüller kanser) öyküsünün bulunması, hastanın genç (özellikle puberte öncesi yaşta) olması ve erkek olması, nodülün sert ve çevre dokulara yapışık olması, beraberinde trakea deviyasyonu ve/veya servikal lenfadenomegali bulunması malignite olasılığını arttıran faktörlerdir.<sup>13-15</sup>

Tiroid nodüllerinde malignite olasılığının belirlenmesinde USG ve sintigrafik bulgular çok yüksek özgüllükte olmasalar da en azından yüksek risk grubundaki hastaların seçilmesi ve İİAB'ye yönlendirilmelerinde önemli rolleri bulunmaktadır. BT ve MRG'nin tiroid nodül karakterizasyonunda kayda değer katkıları yoktur. Görüntüleme tek (soliter) nodül (sintigrafide hiperaktif olmayan) bulunması durumunda malignite riskinin önemli oranda arttığı genel olarak kabul edilen bir görüş olsa da multinodüler hiperplazide de benzer oranlarda malignite olasılığını savunan seriler de bildirilmiştir.<sup>16,17</sup> Tiroid sintigrafisinde hiperfonksiyonel (hiperaktif=sıcak) görünümdeki nodüllerde malignite olasılığı çok azalmakta (%1-4); buna karşılık nonfonksiyonel (hipoaktif = soğuk) nodüllerde ise malignite olasılığı bariz olarak (%15-25) artmaktadır.<sup>18</sup> Cerrahpaşa Tıp Fakültesi istatistiklerine göre malignite oranları hipoaktif nodüllerde %15, normoaktif nodüllerde %5 ve hiperaktif nodüllerde %0.5'tir.<sup>19</sup> Nodül boyutu küçüldükçe malignite olasılığının azaldığına inanılsa da güncel USG ve İİAB teknikleri ile gerçekleştirilen serilerde palpe edilemeyen 1 cm'den küçük nodüllerde de %5-10 oranında primer okült tiroid karsinomu saptanmıştır.<sup>20</sup> Yine de 1 cm'den küçük nodüllerde bulunan kanserlerin klinik önemi yoktur ve bu nedenle çoğu kılavuzlar sadece 1 cm'den büyük nodüllerin değerlendirilmesini önermektedirler.<sup>21</sup>



Tiroid glandında nodül palpe edilen veya nodül şüphesi bulunan ya da nodül taraması yapılan hastalarda ilk kullanılması gereken görüntüleme yöntemi USG'dir. USG ile palpe edilmesi mümkün olmayan çok küçük (~3-4 mm) nodüller bile kolayca tespit edilir. Ayrıca USG'de saptanan nodüllerin bazı morfolojik özellikleri de malignite riskinin belirlenmesinde önemlidir. Pür kistik, düzgün ve ince cidarlı tiroid nodüllerinde malignite olasılığı çok düşüktür. Buna karşılık solid ve hipoekoik yapıda, halosu bulunmayan, düzensiz kenarlı, oval şekilli, içerisinde mikrokalsifikasyonlar bulunan ve takiplerde büyüme gözlenen nodüllerde malignite olasılığı artmaktadır<sup>17,22-24</sup> (Resim 8.13). Foliküler kanserler kalın ve düzensiz halosu bulunan, mikrokalsifikasyon içermeyen hiperekoik ya da hipoekoik nodüller şeklinde görülebilmektedirler.<sup>25</sup> Sklerozan papiller kanserler ve medüller kanserler bazen hiperekoik görünüm verebilmektedirler.<sup>26</sup> Elastografide nodülün yüksek sertlik skoru göstermesi de malignite için destekleyici bir bulgudur.<sup>27</sup> Nodüler hiperplaziye eşlik eden yağlı hilusu silinmiş hipoekojen servikal lenfadenomegalilerin mevcut olması primer tiroid malignite olasılığını kuvvetle düşündürür. Tl-201 veya Tc-99m MIBI ve ya Tc-99m tetrofosmin ya da F-18 FDG tutan nodüllerde de malignite insidansı belirgin olarak artmaktadır (Resim 8.8 ve 8.10).

Görüntülemelerde malignite şüphesi taşıyan her nodülden İİAB ile sitolojik inceleme yapılmalıdır. Palpe edilebilen nodüllerde USG rehberliğinde yapılmadan da İİAB yüksek duyarlılık ve özgüllük vermektedir.<sup>28</sup> USG eşliğinde yapıldığında palpe edilemeyen lezyonlara da ulaşmak mümkün olmakta; ayrıca palpe edilen lezyonlarda da örnekleme hataları azalacağı için tanısız doğruluk değerini arttırmaktadır. Yine de 1 cm'den küçük nodüllerde (özellikle posterior yerleşimli olanlarda) İİAB yapılması zor olabilmektedir. Ayrıca foliküler kanser tanısında İİAB'nin rolü sınırlıdır.<sup>29</sup> Hiperaktif nodüllerde malignite insidansı çok düşük olduğu için İİAB yapılması genellikle önerilmemektedir.



**Resim 8.13.** Ultrasonografide mikrokalsifikasyonlar içeren tiroid nodülü (papiller karsinom).

### Hipertiroidizm

Hipertiroidizm kana normalden fazla tiroid hormon salınması sonucu gelişen klinik tabloyu (tirotoksikoz) ifade eden bir terimdir. Birçok etyolojik nedene bağlı olarak gelişebilen hipertiroidiler fizyopatolojik mekanizmalarına göre iki temel grupta sınıflandırılabilir (Tablo 8.2). Sintigrafide izlenen tiroid uptake derecesi bu iki grubun ayırıcı tanısında önemli rol oynamaktadır (Tablo 8.3).

**Tablo 8.2.** Hipertiroidi nedenleri.

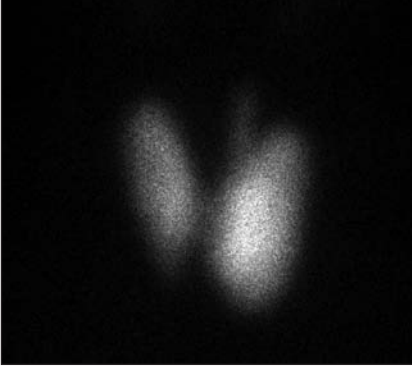
<p>I. Tiroid hiperfonksiyonu yapan hastalıklar (tiroid uptake'ı artmış)</p> <p>a. Tiroidin uyarılması</p> <p>i. Graves hastalığı</p> <p>ii. Trofoblastik tümör</p> <p>b. Tiroid otonomisi</p> <p>i. Soliter toksik adenom</p> <p>ii. Multinodüler toksik guatr</p> <p>c. Artmış TSH salgılanması (sekonder hipertiroidi) – nadir görülür</p>
<p>I. Tiroid hiperfonksiyonu yapmayan bozukluklar (tiroid uptake'ı azalmış)</p> <p>a. Tiroid hormon depolanmasındaki sorunlar: Subakut tiroidit</p> <p>b. Tiroid dışı hormon kaynağı olan hastalıklar</p> <p>i. Eksojen tiroid hormon veya iyot alımına bağlı</p> <p>ii. Ektopik tiroid dokusu</p> <p>1. Struma ovarii</p> <p>2. Fonksiyone tiroid kanser metastazları</p>

**Tablo 8.3.** Hipertiroidi nedenlerinin ayırıcı tanısı.

	T3/T4	TSH	Antikor	Sintigrafi-Uptake	Eko (USG)	Diğer
Graves hastalığı	↑↑↑	↓↓	↑↑	↑↑, homojen	Diffüz ↓↓	Egzoftalmi
Soliter toksik nodüler guatr	↑/↑↑	↓	N	N/↑, heterojen	N (nodül dışı)	Sıcak nodül
Plummer hastalığı	↑/↑↑	↓	N	N/↑, heterojen	N (nodül dışı)	Sıcak nodül
Subakut tiroidit	↑/↑↑	↓	N/↑	↓↓, heterojen	Diffüz / fokal ↓↓	Ağrı
Hashitoksikozis	↑/↑↑	↓	↑↑↑	↑, heterojen	Diffüz ↓↓	
Trofoblastik hastalık	↑/↑↑	↓	N	N/↑, homojen	N	HCG ↑↑↑
Yatrojenik hipertiroidi	↑/↑↑	↓	N	↓, homojen	N	İlaç kullanımı
Struma ovarii	↑/↑↑	↓	N	N, homojen	N	Pelvik kitle
Fonksiyone tiroid kanser metastazı	↑/↑↑	↓	N	↓, tiroidektomi	Tiroidektomi	Tiroglobulin ↑

↑= artmış, ↓= azalmış, N= normal

**Graves hastalığı** hipertiroidinin en sık nedenlerinden (~ %85) birisidir. Patogenezden TSH reseptörlerine karşı oluşan otoimmün antikorlar sorumludur. Daha sıklıkla genç bayanlarda görülür ve diffüz guatr beraberinde hipertiroidi semptomları (kilo kaybı, terleme, tremor, çarpıntı vb.) ile kendini gösterir. Hastaların bir kısmında egzoftalmi ve pretibial ödem gelişebilir. Graves hastalığının tanısı klinik belirtilere ilaveten serum T3 ve T4 düzeylerinin yükselmesi, serum TSH düzeyinin düşmesi, tiroid sintigrafisinde gland boyutunun ve uptake'ının artması ile konur (Resim 8.14). Sintigrafide tiroid dışı geriplan dokulardaki ve tükrük bezlerindeki aktivite tutulumunun azalması Graves hastalığı tanısı için önemli bir bulgudur. Olguların çoğunda piramidal lob izlenir. Yaklaşık %3 hastada hipoaktif



**Resim 8.14.** Graves hastalığının sintigrafik görünümü. Gland (özellikle sol lob) büyümüş, piramidal lob mevcut ve radyofarmasötik uptake'i artmış (tükrük bezleri görülmüyor).

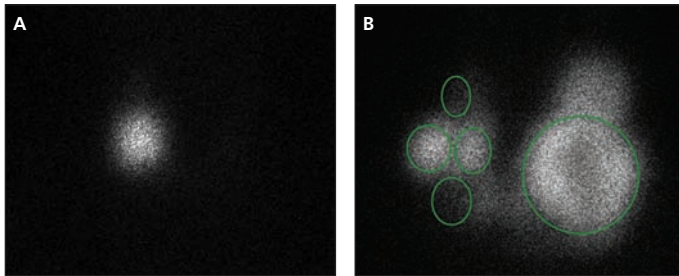
rada gland içerisinde otonomi kazanmış, hiperfonksiyon gösteren soliter veya multipl nodüller mevcuttur (Resim 8.16). Toksik multinodüler guatr yaşlılarda daha sık görülürken, soliter toksik nodül gençlerde daha fazla gözüktür. Hastalığın etyolojisi bilinmemektedir. Toksik nodüler guatr tanısı laboratuvar sonuçları ve sintigrafisi ile konur. TSH reseptör antikorlarının

(soğuk) nodül tespit edilir (Marine-Lenhart sendromu). USG'de ise gland genellikle büyümüş, eko yapısı diffüz veya nonhomojen olarak azalmış ve vaskülaritesi diffüz olarak artmış görünümündedir (Resim 8.15). Tiroid otoantikör düzeylerinin (özellikle TSH reseptör antikor) artması da Graves hastalığının ayırıcı tanısında önemlidir.

Hipertiroidi tablosunun altında yatan ve sık rastlanan diğer bir hastalık **toksik nodüler guatr**'dır. Bu grup hipertiroidilerin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Bu-

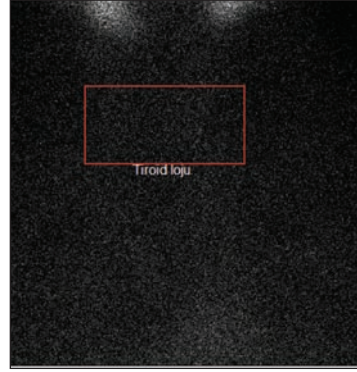


**Resim 8.15.** Graves hastalığının ultrasonografi görüntüsü. Bilateral diffüz ve heterojen görünümlü eko azalması; Doppler'de tip III kanlanma artışı.



**Resim 8.16.** Tiroid sintigrafisinde toksik nodüler guatr görünümü. Sağ lobda geri kalan tiroid dokusunda supresyon soluşturan otonom hiperaktif nodül; (A) soldaki görüntüde sol lob alt poldе santral kısımda nekroz izlenen hiperaktif adenom ve sağ lobda bazıları hiperaktif, diğerleri hipoaktif multipl nodüller (B).

bulunmaması, egzoftalmi olmaması ve sintigrafide hiperaktif nodül izlenmesi ile Graves hastalığından ayırt edilir. Bazen otonom toksik nodüllerin salgıladığı aşırı tiroid hormonunun normal dokuda oluşturduğu supresyon nedeniyle sintigrafide sıcak nodüller dışındaki dokuda aktivite tutulumu azalabilir veya görülmeyebilir. Toksik nodüller guatrda tiroid uptake'i artabileceği gibi normal sınırlar içerisinde kalabilmektedir. USG'de nodüller genellikle iyi sınırlı, düzenli halolu, normoekoik veya hiperekoik olarak ve vaskülaritesi artmış yapılar olarak gözükür.



**Resim 8.17.** Subakut tiroidit nedeniyle tiroid sintigrafisinde uptake azalması.

**Subakut tiroiditlerde** yıkıma bağlı glanddan aşırı hormon salgılanması sonucu geçici hipertirodi tablosu oluşabilmektedir. Tiroid lojunda ağrıya eşlik eden sintigrafide genellikle diffüz (bazen fokal) uptake azalması görülmesi oldukça tipik bir bulgudur (Resim 8.17). Hashimoto hastalığının aktif döneminde hipertirodi (Hashitoksikoz) görülebilir. Bu durumda sintigrafide diffüz olarak artmış uptake görülür. Tiroid antiperoksidaz antikorlarında artış tespit edilmesi tanı için oldukça spesifiktir.

**Eksojen tiroid hormonu veya aşırı iyot alımı** (iyot-Basedow) hipertirodi tablosuna neden olabilir. Bu durumlarda sintigrafide tiroidin uptake'i azalır, geri plan aktivitesi artar. Hastalar genellikle alta yatan psikiyatrik bozukluklar nedeniyle ilaç kullanımını inkar ettikleri için bu durumun ayırıcı tanısı her zaman kolay olmayabilir. Yatrojenik hipertirodiye neden olabilen iyottan zengin maddeler olarak iyotlu ekmek, iyot içeren multivitaminler, iyotlu kontrast ajanlar, iyot içeren antiaritmik ilaçlar sayılabilir.

Kadınlarda **mol hidatiform** veya koryokarsinom, erkeklerde trofoblastik testis tümörleri gibi aşırı HCG (>300 IU/ml) salgılayan durumlarda hipertirodi tablosu gelişebilmektedir. Patogeneze HCG'nin tiroiddeki TSH reseptörlerini uyarması sorumludur. Klinik tablo diğer hipertirodilere benzerdir. Ancak klinik guatr genellikle tabloya eşlik etmez ve Graves hastalığının tipik belirtileri bulunmaz. Sintigrafide tiroid uptake'i normal ya da hafifçe artmış olabilir.

Fonksiyone eden tiroid dokusu içeren over teratomları (**struma ovarii**) nadiren hipertirodi tablosu oluşturabilir. Pelvik muayenede kitle tespit edilmesi ve tiroid uptake'inin düşük olması ayırıcı tanıyı sağlar. Ayrıca tüm vücut radyoiyot sintigrafisi yapılarak overdeki ektopik tiroid dokusu ortaya konabilir.

Tiroid hormonu üretebildiklerinden dolayı **iyi diferansiye tiroid kanserleri** ve metastazları nadiren (~%1) de olsa hipertirodi tablosuna neden

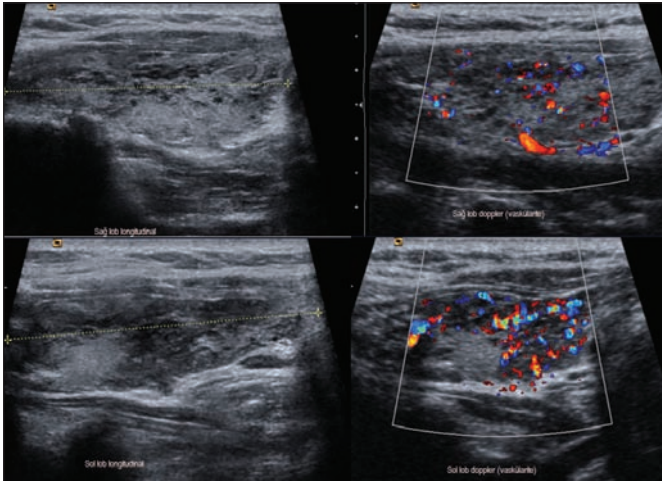


olabilirler. Genellikle bu hastalar kanser tanısı ile takip edildiklerinden böyle bir tablonun oluşmasında ayırıcı tanıda çok zorlukla karşılaşılmaktadır. Ayrıca bu hastalarda tüm vücut radyoiyot sintigrafisi ile fonksiyone metastatik odaklar yüksek duyarlılıkla ortaya konabilmektedir.

### Hipotiroidizm

Tiroid dokusunda yetersiz tiroid hormonu üretilmesine paralel olarak serumda tiroid hormon düzeylerinin azalması ile ortaya çıkan sistemik tabloya verilen isimdir. Tiroidektomi veya tiroid dokusunun harabiyeti (radyasyon tedavileri ve kronik tiroidit nedeniyle) primer hipotiroidinin başlıca nedenleridir. Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto) orta yaş ve üstü bayanlarda gözlenen primer hipotiroidilerin en sık rastlanan nedenidir. Hipofiz bozukluklarında tiroid dokusunun yetersiz uyarılması sonucunda sekonder hipotiroidi gelişebilmektedir. Primer hipotiroidide serum TSH düzeyleri yüksek iken sekonder hipotiroidide TSH düzeyleri azalmıştır. Hipotiroidinin tanısı ve ayırıcı tanısı esas olarak anamnez ve biyokimyasal testlerle yapılmaktadır. TSH yüksekliği ile birlikte anti-mikrozomal veya anti-tiroid peroksidaz antikorlarının serum düzeylerinin artmış olması Hashimoto tiroiditi için tipik bulgudur.

Hipotiroidilerde görüntüleme yöntemlerinin rolü kısıtlıdır. USG ile glanddaki küçülme ve atrofi kolayca tespit edilir. Hashimoto tiroiditinde özellikle kronik fazda USG bulguları oldukça tipiktir. Her iki tiroid lobunda diffüz eko kaybı, yaygın septa gelişimleri göze çarpar (Resim 8.18). Glandın vaskülaritesi genellikle artmış görünümündedir. Tiroid sintigrafisinde ise hastalığın derecesine ve fazına göre değişik görünümler olabilir, ancak bu bulgular genellikle nonspesifiktir.



**Resim 8.18.** Hashimoto tiroiditinin ultrasonografi görünümü.



## Tiroiditler

Tiroiditler akut supuratif (infeksiyöz), subakut ve kronik lenfositik tiroiditler olarak sınıflandırılmaktadır.

Akut supuratif tiroidit nadir görülür ve tiroid glandının infeksiyonuna (stafilokok, streptokok, aktinomiçes vb) sekonder gelişir. Bu hastalar genellikle ötiroid durumdadır. Tiroid lojunda sıcaklık artışı ve ağrı belirtileri bulunur. Sintigrafide tiroid uptake'i normal sınırlardadır ve etkilenen bölge(ler) hipoaktif (soğuk) olarak gözükür. Tiroid otoantikör düzeyleri genellikle normaldir. USG'de etkilenen alanlarda eko kaybı ve vaskülarite artışı izlenir.

Subakut tiroidit (de Quervain tiroiditi) tiroid glandının geçici inflamatuar bir hastalığıdır ve genellikle üst solunum yolu infeksiyonunu takiben oluşur. Kadınlarda daha fazla görülür. Etyolojisi tam aydınlatılmamış olsa da viral nedenli olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. Tiroid otoantikörlerinde geçici yükselmeler olabilir. Glandın tümü etkilenebileceği gibi fokal tutulumlar da görülebilir. Hastaların yaklaşık yarısında hipertiroidi tablosu görülür. Bu durum tiroid dokusundan geçici olarak aşırı tiroid hormon salgılanması sonucu gelişir. Semptomlar birkaç haftadan birkaç aya kadar değişen sürelerde devam eder. Tiroid sintigrafisinde diffüz uptake azalması veya fokal uptake azalma alanları gözükür. Tiroid glandında yutkunmakla veya palpasyonla ağrı olması sık karşılaşılan bir durumdur. USG'de gland normal boyutlarda veya büyümüş olabilir; arkalarında gölge bırakmayan multipl düşük ekolu alanlar izlenir.

Kronik otoimmün tiroidit, Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalığıdır. Guatr ile birlikte olan ve en çok görülen şekline Hashimoto tiroiditi adı verilmektedir. Kronik fibröz tiroidit, çocukluk ve ergenlik çağı lenfositik tiroiditi, ağrısız veya sessiz tiroidit ve atrofik immün tiroidit (idiopatik hipotiroidizm) gibi diğer varyantları da tanımlanmıştır. Bayanlarda doğum sonrası görülen post-partum tiroidit de otoimmün tiroiditin bir türüdür. Serum tiroid otoantikörlerinin (anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz) yükselmesi, değişen düzeylerde tiroid disfonksiyonu ve glandda lenfositik infiltrasyon olması otoimmün tiroidit tanısı için karakteristik bulgulardır. Hastaların az bir kısmında (~%15) tiroid otoantikörleri negatif kalabilmektedir. Son dönemde yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu hastalığın insidansının artmakta olduğunu göstermektedir. Kadınlarda daha fazla ve sıklıkla orta yaş ve üstünde görülür. Bazen hipertiroidizm ile ortaya çıkabilir (Hashitoksikoz). Ancak akut dönemden sonra hastaların yaklaşık yarısında hipotiroidizm tablosu gelişir. Tiroid sintigrafisindeki görünüm hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir. Hastaların yaklaşık yarısında sintigrafide diffüz heterojen aktivite dağılımı görülürken, %30'unda sıcak ve/veya soğuk nodül(ler) düşündürülen görünüm ve %20 hastada normal sintigrafik görünüm olabilmektedir. USG görünümü Graves hastalığına oldukça benzerdir. Lenfositik infiltrasyon nedeniyle

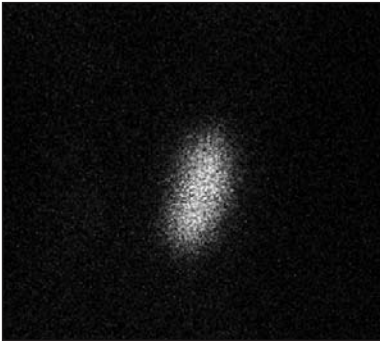
diffüz heterojen eko kaybı izlenir ve genellikle ince ekojenik septalar (fibröz bağli) bu görünüme eşlik eder. Gland boyutları normal veya artmış olabilir. Kenar yapısı düzensiz olabilir. Akustik gölgeler veren hiperekoik alanlar olarak gözükken küçük punktat kalsifikasyonlar bazen görülebilir. Küçük pseudonodüler yapılar ve minik (2-3 mm) kistik lezyonlar genellikle mevcuttur, ancak klinik anlamlı nodül olması durumunda malignite kuşkusu göz önünde tutulmalı ve İİAB ile sitolojik inceleme yapılmalıdır. Boyun santral veya lateral bölümlerinde eşlik eden selim görünlü (oval, yağlı hilusları belirgin) lenfadenomegaliler izlenebilmektedir. Doppler'de gland içi vaskülarite genellikle azalmış, bazen hafif-orta derecede artmıştır. Graves'de ise gland içi vaskülarite belirgin olarak artmış görünümdedir.

### Anatomik Tiroid Anomalileri ve Ektopik Tiroid Yerleşimi

Hemiagenezi en sık rastlanan tiroid anomalisi olup USG ve sintigrafide kolayca ve genellikle tesadüfi olarak tespit edilir (Resim 8.19).

Embriyolojik dönemdeki göçünde oluşan aksaklıklar nedeniyle ektopik tiroid yerleşimi olabilmektedir. Tiroid dokusu dil kökünde oluşur ve larinks düzeyine kadar inerek göçünü tamamlar ve orada birbirine bağli iki loba ayrılır. Bazen aşağı inmeden dil kökünde (lingual tiroid) veya göçünü tamamlamadan tiroglossal kanal trasesinde boyun üst kısımda orta hatta (sublingual veya subhyoid tiroid) iki loba ayrılmadan kalabilir. Bazen normalden daha fazla inerek mediastene lokalize olabilir (substernal-plonjans guatr). Retrosternal guatr mediastinal kitlelerin %10'unu oluşturmaktadır. Nadiren boyun lateralinde de ektopik tiroid lokalizasyonu görülebilmektedir.

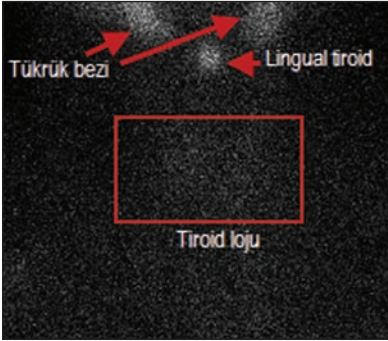
Boyundaki ektopik tiroid lokalizasyonlarını belirlemede USG faydalıdır. Ancak özellikle boyun harici lokalizasyonlarda USG yarar sağlamaz. Radyoiyot sintigrafisi ektopik tiroid yerleşimlerini göstermede en duyarlı görüntüleme yöntemidir (Resim 8.20). Ancak bazen kitlenin düşük iyot



**Resim 8.19.** Tiroid sintigrafisinde sağ lob agenezi.

afinitesi göstermesi veya hastanın eksojen iyot veya tiroid hormon almasına bağli olarak retrosternal guatr tespitinde sintigrafik incelemelerde yalancı negatif sonuçlar olabilir. Ayrıca nadir de olsa mediastinal teratomlarda iyot tutulumu olabilmesi nedeniyle yalancı pozitifliklere rastlanabilir.

Toraks BT ve MRG de retrosternal guatr tanısında en faydalı görüntüleme yöntemlerindedir (Resim 8.21). Mediastinal kitlenin servikal ti-



**Resim 8.20.** Tiroid sintigrafisinde lingual tiroid görünümü.



**Resim 8.21.** Plonjans guatra bağlı toraks BT'de mediastende kitle görünümü.

roid ile bağlantılı olması, fokal kalsifikasyonlar izlenmesi, kontrastsız görüntülerde dansitenin hafifçe belirgin olması ve kontrastlı görüntülerde boyanma sık izlenen bulgulardır. Ancak BT ve MRG bulgularının özgüllüğü düşüktür. Ayrıca BT'de verilen kontrast madde iyot havuzunu dolduracağı için uzunca bir süre tiroidin iyot tutulumunu engelleyerek akabinde yapılabilecek olan bir sintigrafik incelemenin işlerliğini bloke eder. MRG vasküler yapıları diğer yumuşak dokulardan daha iyi ayırt ettiği için mediastinal kitlelerin değerlendirilmesinde daha avantajlı gibi gözükmesine rağmen retrosternal guatr tanısında BT'ye bariz bir üstünlüğü ortaya konmamıştır.

Overlerde nadiren ektopik tiroid dokusu olabilmektedir (struma ovarii). Tüm vücut radyoiyot sintigrafisinde pelviste atipik tutulum görülmesi oldukça spesifik bir bulgudur.

## Tiroid Kanseri

### Tanıda Görüntüleme Yöntemlerinin Kullanımı

Tiroid kanserleri diferansiye (papiller ve foliküler) kanserler, medüller kanser ve anaplastik kanserler olarak üç ana grupta sınıflandırılır. Diferansiye kanserler en sık (~%90) rastlanan gruptur. Bu grubun içerisinde de papiller kanserler (~%90) en sık görülen türdür. Foliküler varyantlı papiller kanserler de papiller grubun içinde kabul edilir. İyi diferansiye kanserler içerisinde pür foliküler kanser oranı düşüktür (~%10). Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturan medüller kanserler parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır ve genellikle kalsitonin salgılayıcıdır. Medüller kanserler iyi diferansiye tiroid kanserlerine göre daha kötü prognoz gösterirler. Medüller kanser %10-20 oranında ailesel insidans gösterir. Multi endokrin neoplazi (MEN) sendromu şeklinde gözükebilirler. Nadir (%3-5 oranında) rastlanan anaplastik kanserler ise en kötü prognoza sahip olan tiroid maligniteleridir ve bunlarda çoğunlukla aylarla ifade edilen ya-

şam süresi söz konusudur. Tiroid lenfoması da nadiren görülebilen tiroid malignitesidir. Primer olabileceği gibi Hashimoto tiroiditi zemininden de (özellikle yaşlı hastalarda) gelişebilmektedir.

Tiroid kanserleri genellikle nodüler tiroid hiperplazisi ile kendilerini gösterirler. Soliter tiroid nodülü bulunan hastalar bu açıdan en riskli grubu oluşturur. Diferansiye tiroid kanserleri genel olarak yavaş seyirlidir ve bu hastaların önemli bir kısmı yıllardır nodüler hiperplazi ile takip edildikten sonra tanı alabilmektedir. Papiller kanserin agresif seyirli alt tipleri (tall cell ve insuler tip), kötü diferansiye medüller kanserler ve anaplastik kanserler hızlı büyüyen tiroid kitleleri şeklinde karşımıza çıkabilmektedirler. Nodülün veya kitlenin sert olması, çevre dokuya fikse olması ve beraberrinde patolojik görünümlü servikal lenf nodlarının bulunması (özellikle papiller kanserde) malignite olasılığını arttıran bulgulardır. Görüntüleme yöntemleri tiroid kanseri tanısında düşük özgüllüğe sahiptirler. Ancak yüksek risk grubundaki hastaların seçilmesinde ve yaklaşımı doğru yönlendirme konusunda oldukça etkin rol oynarlar.

Tiroid malignitelerinde sintigrafik görünümün özgüllüğü çok düşüktür. Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğu sintigrafide hipoaktif; bazen normoaktif ve çok nadir olarak da hiperaktif nodüller olarak gözükürler. Lokal yayılımı belirlemede kısıtlı rezolüsyon nedeniyle sintigrafinin yeri yoktur. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin bölgesel ve uzak metastazlarında radyoyot tutulumu olabilir. Ancak neoplastik dokunun iyota olan afinitesi normal dokudan çok daha düşük olduğu için normal tiroid dokusunun varlığında radyoyot sintigrafisi metastazları göstermedeki duyarlılığı azalır.

Tc-99m MIBI, Tc-99m tetrofosmin, Tl-201 klorid ve F-18 FDG gibi dokuların metabolik aktivitesini daha iyi gösteren radyofarmasötikler kullanılarak yapılan sintigrafik çalışmalar nodüllerdeki malignite tanısında sintigrafik özgüllüğü kısmen artırır. Çünkü neoplastik dokularda bu ajanlar normal dokuya kıyasla daha yüksek yoğunlukta birikir. Üstelik FDG bir PET ajanı olduğu için konvansiyonel sintigrafiden daha iyi bir uzaysal rezolüsyona sahiptir ve bu nedenle 6-7 mm'e kadar olan küçük lezyonları gösterebilir. Böylece şüpheli tiroid nodüllerinde konvansiyonel sintigrafi ve USG değerlendirmesine ek olarak bu radyofarmasötiklerle yapılacak olan sintigrafilerin kombine edilmesi özgüllüğü kısmen artırır. Ancak gerek kısıtlı uzaysal rezolüsyon nedeniyle 0.5 cm'den küçük nodüllerde sintigrafinin doğruluğunun azalması gerekse birçok benign nodülde de maligniteyi taklit edecek düzeyde artmış tutulumlar olması nedeniyle bu yöntemlerde de arzulanan tanısal doğruluk düzeyine ulaşılamamıştır. Gerek bu nedenle gerekse elimizde iyi uygulandığında çok yüksek özgüllük değerine sahip histolojik bilgi sağlayan, uygulanması kolay ve oldukça ucuz olan İİAB gibi etkin bir yöntem bulunduğu için bu sintigrafik yöntemler primer tanıdan daha çok tiroidektomi sonrası takiplerde nüks/metastaz belirlemede problem çözücü olarak kullanılmaktadırlar.



USG'de tiroid kanserlerinin görünümü oldukça değişkendir. Herhangi bir boyutta; solid, kısmen kistik veya büyük oranda kistik görünümlü olabilirler. Büyük oranda normal tiroide göre daha hipoekoik görünümde-dirler, ancak bazen izoekoik kitleler olarak da gözükebilirler. Özellikle papiller kanserler kistik görünüm de verebilmektedir. Bu kitlelerin kenar yapısı düzensizdir ve çoğunlukla çevrelerinde halo izlenmez. Bazen düzensiz kenarlı ince halo mevcut olabilir. Tiroid kanserlerinin %50-80'inde mikro veya punktat kalsifikasyonlar görülür. Tiroid lenfomaları bariz hipoekoik görünümde-dir ve buna genellikle eşlik eden Hashimoto tiroiditi nedeniyle gland ekojenitesinde de genel bir azalma izlenir. Bu hastaların yaklaşık yarısında her iki lob da tutulmuş görünümde-dir ve çevre dokulara veya servikal lenf nodlarına uzanım sıklıkla gözüktür. USG, tiroid malignitelerinde ayrıca servikal lenf nodu metastazlarını belirlemede oldukça duyarlıdır.<sup>30</sup>

BT ve MRG tiroid kanserinin lokal yayılımını belirlemede rol oynarlar. İyotlu kontrast madde verilmesinin tiroid kanseri takibinde yol açacağı problemler nedeniyle MRG bu konuda daha ön plana geçmektedir. MRG ekstrakapsüler yayılımı, çevre organ ve damarlara invazyonu belirlemede oldukça duyarlı sonuçlar vermektedir.<sup>31</sup> Buna karşılık servikal lenfatik metastazları belirlemedeki duyarlılığı nispeten düşük bulunmuştur.<sup>32</sup>

Anaplastik karsinom haricindeki tiroid kanserlerinde uzak metastaz oranı diğer solid malignitelere oranla düşüktür. Bu nedenle istisnai durumlar haricinde tiroid kanserlerinde preoperatuar dönemde uzak metastazlara yönelik evreleme çalışmaları yapılmaz. Tiroidektomi sonrası ise bakiye tiroid dokusunda "stunning" etkisi oluşturabilme ve dolayısıyla radyoyot-ablasyon tedavisinin etkinliğini azaltabilme potansiyeli yüzünden metastaz arama amaçlı tüm vücut radyoyot tarama sintigrafisinden genellikle itina edilir. Ayrıca çoğunlukla olduğu gibi radyoyot-ablasyon tedavisi uygulamasından sonraki ilk hafta içerisinde vücut içerisindeki rezidüel aktiviteden yararlanarak aynı zamanda yüksek doz radyoyot tarama sintigrafisi yapılacağı için, radyoyot-ablasyon tedavisi uygulanacak hastalarda uzak metastaz arama amaçlı diğer sintigrafik görüntülemelere gerek duyulmamaktadır. Çünkü yüksek doz radyoyot tarama sintigrafisi, difransiyel tiroid kanseri metastazlarını göstermede oldukça duyarlı bir yöntemdir. Sadece bu yöntemin duyarlılığının düşük olduğu Hürthle hücreli karsinomlarda ve medüller kanserlerde yüksek risk grubundaki hastalarda Tl-201, Tc-99m MIBI, Tc-99m tetrofosmin, Tc-99m (V) DMSA (medüller kanserde) ve FDG-PET gibi tüm vücuta yönelik diğer sintigrafik taramalar uzak metastaz aramada kullanılabilmektedir.

### **Takipte Görüntüleme Yöntemlerinin Kullanımı**

Tiroid kanserlerinde nüks gelişimini azaltmak için tiroidektomi sonrası bazı istisnai durumlar (1 cm'den küçük, lokal invazyon-metastaz ve agresif histolojik görünüm göstermeyen tümörler) haricinde bakiye tiroid



dokusunun yüksek doz radyoiyot (I-131) ile ablate edilmesi ve akabinde L-thyroxin ile supresyon tedavisinin uygulanması gereklidir.<sup>33</sup> Başarılı bir ablasyon tedavisi için cerrahi rezeksiyonun yeterli yapılmış (total veya totale yakın tiroidektomi) olması gerekmektedir. Cerrahi rezeksiyonun yeterliliği ameliyattan sonra endojen tiroid hormon depolarının boşalması beklendikten (4-6 hafta) sonra serum TSH düzeyleri, radyoiyot sintigrafisi ve uptake ölçümü ile belirlenir. Sintigrafik görüntüdeki rezidüel dokunun büyüklüğü ve önemli orandaki 24 saatlik iyot uptake değeri (>%10), özellikle serum TSH düzeyi 25 uIU/ml'den düşükse rezeksiyonun yeterli olmadığı anlaşılır ve hasta radyoiyot ablasyonu yapılmadan reoperasyona gönderilir. Tiroid lojundaki postoperatuar değişiklikler nedeniyle USG, BT ve MRG tiroidektominin yeterliliği konusunda yeterli bilgi veremezler.

Genel olarak iyi prognoz gösteren tiroid kanserlerinde tiroidektomi, radyoiyot ablasyonu ve L-thyroxin supresyonuna rağmen takipte yaklaşık 1/3 hastada nüks gelişmekte ve bu hastaların bir kısmı nüks/metastatik hastalık nedeniyle ölmektedir. Diferansiye tiroid kanserlerinde nüks/metastazların erken belirlenmesi amacıyla özellikle orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda düzenli aralıklarla (6-12 ay) serum tiroglobulin düzey ölçümleri ve/veya radyoiyot tüm vücut tarama sintigrafisi yapılması gereklidir.<sup>34</sup> Özellikle serum tiroglobulin düzeylerinde artış ile birlikte tüm vücut radyoiyot tarama sintigrafisinde tiroid lojunda veya diğer lokalizasyonlarda atipik iyot tutulum odaklarının bulunması nüks ve metastaz varlığı açısından yüksek özgüllüğe sahip bir bulgudur (Resim 8.22). Radyoiyot tutan metastatik hastalığın yüksek doz (100-200 mCi) I-131 verilerek tedavi edilebilmesi bu yöntemin klinik değerini arttırmaktadır. Ancak foli-

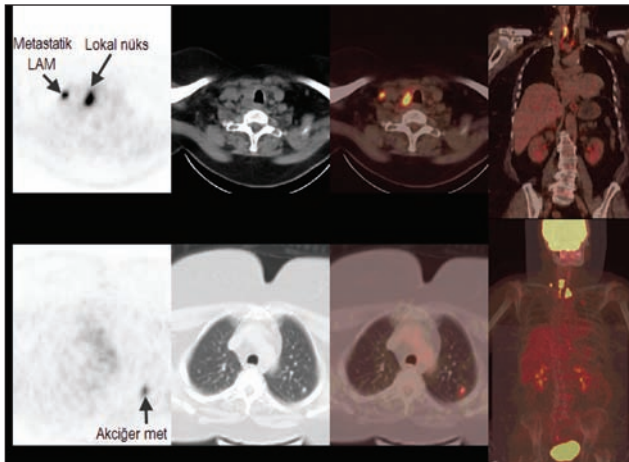


**Resim 8.22.** Foliküler varyantlı papiller tiroid karsinomu nedeniyle takip edilen hastada yapılan 5 mCi I-131 tüm vücut tarama sintigrafisinde sağ servikalde, mediastende ve akciğerlerde iyot tutan metastatik odaklar izlenmektedir.

küler kanserin bir alt tipi olan Hürthle hücreli karsinomların ve zaman içinde de-diferensiyasyon gösterdiği için iyot afinitesini yitiren papiller ve foliküler kanserlerin takibinde (yaklaşık %100 olguda olduğu gibi) tüm vücut radyoiyot sintigrafisi yarar sağlamaz. Ayrıca medüller ve anaplastik tiroid kanserlerinin takibinde de tüm vücut radyoiyot sintigrafisinin ve serum tiroglobulin düzeylerinin bir değeri yoktur. Radyoiyot tutmayan tiroid kanserlerinde Tc-99m MIBI, Tc-99m tetrofosmin ve Tl-201 sintigrafileri veya olarak varsa özellikle FDG-PET kullanılması önerilmektedir. Tiroglobulin düzeyi artan ve radyoiyot tarama ile herhangi bir hastalık odağı saptanmayan iyi diferansiyasyonlu tiroid kanserli hastaların çoğunda FDG-PET ile nüks ve/veya metastatik odaklar gösterilebilmektedir (Resim 8.23). Radyoiyot tutmayıp FDG tutan kanser odaklarının diferensiyasyonunun azaldığı ve buna paralel olarak bu hastalarda prognozun kötüleştiği ortaya konmuştur.<sup>35</sup>

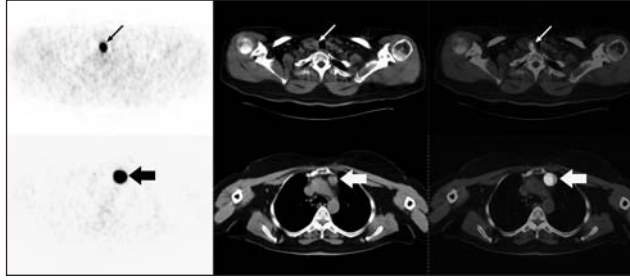
Medüller kanser takibinde serum kalsitonin düzeylerinin artması nüks ve metastatik hastalık için yüksek özgüllüğe sahip bir bulgudur. Hastalığın lokalize edilebilmesi için Tc-99m DMSA (V) sintigrafisi, Tc-99m MIBI, Tc-99m tetrofosmin ve Tl-201, I-123 MIBG sintigrafileri, FDG-PET, F-DOPA-PET veya somatostatin reseptör sintigrafileri kullanılabilir (Resim 8.24 ve 8.25). Bu yöntemlerin uygulanması için tiroid hormon replasman tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Hangi sintigrafik metodun seçileceği eldeki olanaklara göre değerlendirilir ve çoğu olguda birkaç yöntemin sırayla kullanılması gerektirir.

Tiroid kanserlerinin takibinde lokal nüks belirlemede USG'nin duyarlılığı yüksektir. Tiroid yatağında veya komşu yapılarda daha önceden varolmayan sonolusens kitle görülmesi öncelikle nüksü düşündürür. Ayrıca

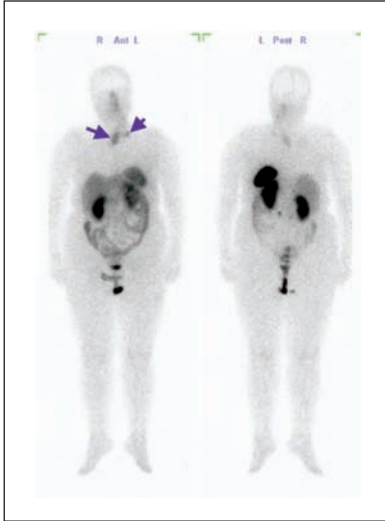


**Resim 8.23.** Serum tiroglobulin düzeyleri artmış, radyoiyot tarama sintigrafisi negatif bulunan opere takipte papiller tiroid kanserli hastada FDG-PET ile nüks ve metastazların gösterilmesi.

servikal lenfatik lojlardaki patolojik görünümü (yağlı hilusları silinmiş, yuvarlak şekilli ve mikrokalsifikasyon içeren) lenfadenomegalilerin bulunması da metastaz kuşkusu doğurur. Benzer şekilde boyun-mediasten BT ve özellikle MRG'de lokal nüksler yüksek duyarlılıkla tespit edilir. MRG'de tiroid lojundaki nüksler T2 ağırlıklı görüntülerde genellikle orta-yüksek intensiteli olarak gözükürler. Ancak postoperatif ödem, infeksiyon veya hemoraji de benzer görünüm verebilmektedir. Buna karşın postoperatif nedbe dokusu T2 görüntülerde genellikle düşük intensiteli gözükür.<sup>36</sup> BT ve MRG'nin servikal-mediastinal lenfatik metastazları belirlemedeki duyarlılıkları daha düşüktür. Toraks BT akciğer parankim metastazlarının belirlenmesinde en üstün yöntemlerden birisidir.



**Resim 8.24.** Serumda kalsitonin yüksekliği saptanan opere takipteki medüller karsinomlu hastada Ga-68 octreotide PET ile sağ üst paratrakeal alan ve üst mediastendeki nükslerin gösterilmesi.



**Resim 8.25.** Somatostatin reseptör (Tc99m HYNIC-TATE) sintigrafisinde nüks medüller kanser odakları.

### Paratiroid Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemlerinin Kullanımı

Paratiroidler ikisi üstte (tiroid üst polü hizasında) diğer ikisi altta (tiroid alt polü hizasında) yerleşik olmak üzere tiroid bezinin posterolateral yüzlerinde yerleşik dört adet küçük glanddan oluşur. Nadir olarak daha az sayıda veya daha fazla sayıda olabilirler.<sup>37</sup> Yuvarlak, oval, lobüle, yaprak biçiminde veya başka biçimlerde olabilirler. Normalde erişkinde bir paratiroid glandının büyüklüğü yaklaşık 5x3x1 mm ve ağırlığı 40-50 mg'dır.

Paratiroid glandlar embriyonel dönemde 3. ve 4. faringeal ceplerin lateral ucundaki endodermal hü-

relerin proliferasyonu sonucu oluşurlar. Üst paratiroid glandlar 4. faringeal cepten kaynaklanır ve tiroid glandı ile birlikte daha kısa bir göç gösterir. Bu nedenle üst paratiroidlerin pozisyonu daha stabil olup, %99 oranında tiroid lobların superior polü komşuluğunda veya krikoid kırkırdak komşuluğunda yerleşiktir. Nadiren de olsa üst glandlar tiroid ile özefagus arasında, karotis kılıfında innominate venin arkasında veya posterior mediastende aberran yerleşimli olabilir. Alt paratiroid glandlar ise timus ile birlikte 3. faringeal cepten oluşur ve timus ile birlikte kaudale doğru daha uzun bir göç gösterdikleri için yerleşimleri daha esnek olabilmektedir. %95 oranında tiroid alt pollerine bitişiktir. Buna karşılık timus superiorunda (%39), mediastende (%2) ve diğer yerlerde (%2) ektopik yerleşimler olabilmektedir.

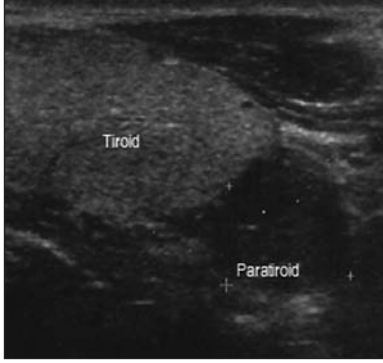
Hiperfonksiyon paratiroid glandların en sık görülen hastalığıdır. Primer hiperparatiroidi (HPT), serumda parathormon ve kalsiyum düzeyindeki artışlarla kendini gösterir. Kadınlarda ve 50-70 yaş aralığında daha sık görülür. Olguların büyük çoğunluğu (~%90) soliter bir paratiroid adenomuna veya gland hiperplazisine (%10) bağlıdır. Nadiren multipl adenomlar (%4) ve paratiroid karsinomu (<%1) primer HPT'den sorumlu olabilmektedir.<sup>38</sup> Daha düşük olasılıkla famiyal HPT, MEN sendromları veya famiyal hipokalsiürik hiperkalsemi gibi genetik hastalıklarla birlikte olabilir. Bu durumlarda multiglandüler hiperplazi daha sık görülür. İster adenom isterse hiperplaziye bağlı olsun primer HPT'nin tedavisi cerrahidir.

Sekonder HPT yetersiz kalsiyum ve/veya D vitamini yetersizliğine yanıt olarak oluşur ve nadiren adenom gelişimi ile birlikte olsa da genellikle gland hiperplazisi ile birliktedir. Bu hastalarda parathormon yüksektir ancak serum kalsiyum düzeyleri düşüktür. En sık neden terminal dönem böbrek yetersizliğidir. Genellikle medikal tedavi uygulanır, ancak ciddi olgularda cerrahi tedavi gerekebilir.

### Primer Hiperparatiroidide Görüntüleme

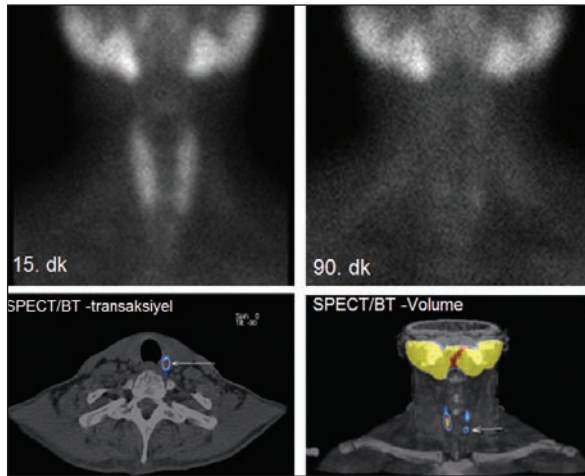
Primer HPT'de görüntülemenin amacı patolojik glandı doğru olarak lokalize etmek ve minimal invaziv cerrahi ile çıkartılmasına yol göstermektir. Yüksek frekanslı USG paratiroid adenomlarının görüntülenmesinde sıklıkla kullanılan ve en az invaziv olan görüntüleme metodudur. USG'de adenomlar genellikle kolaylıkla tespit edilirler. Adenomlar genellikle tiroid ekojenitesine göre daha hipoekoik görünümlü ve oval nodüller olarak gözükür (Resim 8.26). Doppler'de periferik vaskülarite izlenebilir. Bazen eko yapıları nedeniyle tiroid nodülünden veya lenf nodundan ayırt edilmeleri güç olabilir. Paratiroid adenomların tespitinde USG'nin duyarlılığı %72-89 arasında değişmektedir.<sup>39</sup> Bu aralığın geniş olmasında operatöre bağımlı bir yöntem olması önemli rol oynar. Ayrıca multipl adenomlarda, ektopik adenomlarda (özellikle derin yerleşimli ve retrotrakeal lokalizasyonda olanlar) ve paratiroid hiperplazilerinde duyarlılık azalmaktadır. Şüpheli lezyonlardan İİAB yapılarak örnekte parathormon düzeyine





**Resim 8.26.** Ultrasonografide paratiroid adenom görüntüsü.

Ultrasonografide ek olarak SPECT veya varsa SPECT/BT görüntüleri ile desteklenir (Resim 8.27). Paratiroid adenomlarını tespit etmede MIBI sintigrafisinin duyarlılığı ortalama %80 olarak verilmektedir.<sup>42</sup> Yönteme SPECT tekniğinin eklenmesi sintigrafinin doğruluğunu arttırmaktadır.<sup>43,44</sup> Küçük (<100 mg) veya fonksiyonel olarak inaktif adenomlarda, posterior yerleşimli adenomlarda, multipl adenomlarda ve paratiroid hiperplazisinde yalnızca negatif sonuçlar alınabilmektedir. Şeffaf hücrelerin hakim olduğu adenomlarda sintigrafik tutulum belirginleşirken, yağ içeriği yüksek adenomlarda azalmaktadır.<sup>45</sup> Sintigrafi özellikle mediastende yerleşik olan ektopik adenomlar için USG'den daha duyarlıdır.<sup>42</sup> Paratiroid sintigrafisinde tiroid adenomları, reaktif lenf nodları, sarkoidoz ve tiroid karsinomu gibi nedenlerden ötürü yalnızca pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir.



**Resim 8.27.** Konvansiyonel dual faz MIBI sintigrafisinde net olarak ayırt edilemeyen sol alt poldeki paratiroid adenomunun SPECT-BT ile gösterilmesi (Medica Görüntüleme Merkezinden izin ile alınmıştır).



Tek başlarına birbirine yakın değerlerde duyarlılık veren USG ve sintigrafi, kombine kullanıldıklarında paratiroid adenomu tespit etmede %95'e varan duyarlılık sağlamaktadırlar.<sup>46,47</sup> Özellikle sonuçlar her iki yöntemde uyumlu olduğunda minimal invaziv paratiroid cerrahisi ile bilateral eksploratif cerrahi yaklaşıma eşdeğer sonuçlar elde edilmektedir.<sup>39</sup> Yine de kombinasyona rağmen multiglanduler hastalıkta duyarlılık düşük olmaktadır.<sup>48</sup>

BT ve MRG tüm boynun ve mediasteninin detaylı kesit görüntüsünü verdikleri için ektopik adenom bulmada, özellikle sintigrafi ve USG şüpheli sonuçlar verdiğinde avantaj sağlar.<sup>11</sup> BT'de damar yapıları ayırt etmek için iv yoldan iyotlu kontrast madde verilmesi gereklidir. Ancak kontrast verilmesi paratiroid görüntülemesindeki sorunların çözülmesine her zaman olanak sağlamaz, çünkü paratiroid adenomlarının ancak %25'i kayda değer kontrast tutulumu gösterir. Ayrıca görüntü alanına giren omuzların oluşturduğu artefaktlar da BT kalitesini azaltır.

Gadolinyum içeren kontrast maddeler verilerek yapılan MRG görüntüleme hiperparatiroidili hastaların değerlendirilmesinde kullanılan faydalı görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Ektopik adenom belirlemede MRG diğer görüntülemelerden daha üstündür ve mükemmel yumuşak doku kontrastı veren multiplanar kesit görüntüleri cerrahi planlamaya önemli katkı oluşturur. T2 ağırlıklı ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde paratiroid adenomları yağ baskılanmış geriplana göre parlak odaklar olarak gözüktür.<sup>39</sup> Preoperatif paratiroid adenomu lokalizasyonunda MR'ın duyarlılığı USG ve sintigrafiye benzerdir. Ancak gerek MR gerekse BT görüntülerinde lenfadenopati-paratiroid adenom ayırımı her zaman yapılamayabilir. Ayrıca altta yatan tiroid hastalığı yanlış yorumlara neden olabilir.<sup>48</sup> Bunların haricinde MRG hareket artefaktlarına çok duyarlıdır.

Paratiroid adenomlarının görüntülenmesinde Carbon(C)-11 methionine ile yapılan sınırlı sayıda çalışmada ümit verici sonuçlar alınmıştır.<sup>50</sup> Ancak C-11 methionine sınırlı sayıda araştırma merkezlerine özgü, ticari olarak bulunmayan ve ülkemizde de mevcut olmayan bir radyofarmasötiktir. Bazı çalışmalarda FDG-PET'in de paratiroid adenomu tespit etmede yararlı olabileceği öne sürülmüş ise de MIBI sintigrafisine bir üstünlüğü ortaya konamamıştır.<sup>51</sup>

### **Persistan / Nüks Hiperparatiroidide Görüntüleme**

Cerrahiden sonra alt ay içerisinde HPT saptanırsa "persistan HPT"; normokalsemik bir dönem sonrası 6 ay veya daha uzun bir dönem sonrası HPT gelişirse "nüks HPT" den bahsedilir. Persistan HPT genellikle gözden kaçırılmış bir adenom nedeniyle, nüks HPT ise gland hiperplazisinin yetersiz cerrahisi nedeniyle oluşur. MEN-1 gibi HPT'nin ailesel formları multiglanduler hastalıkla birlikte başarısız paratiroid cerrahisinin sık sebepleridir ki bu durum inisyel cerrahi esnasında bariz olmayabilir.<sup>52</sup> Boyun anatomisinin bozulmuş olması nedeniyle reoperasyon primer cerrahiden

zordur. Morbidite oranı artar ve başarısız rezeksiyon şansı daha fazladır.<sup>53</sup> Preoperative sintigrafik lokalizasyon, özellikle hibrid sistemlerle yapıldığında bu grupta daha yararlı gibi görünmekte ve cerrahi başarıyı nerdeyse primer ameliyat seviyesine yükseltmektedir.<sup>54</sup>

USG, doku planlarındaki değişiklikler ve gelişen fibröz nedeniyle önceden boyun cerrahisi yapılmış hastalarda teknik olarak daha zordur ve adenom tespitindeki duyarlılığı azalmaktadır. Reoperatif hastalarda USG duyarlılığı %72 olarak bildirilmiştir.<sup>52</sup> Şüpheli lezyonlarda İİAB ve PTH ölçümü faydalı bulunmuştur.<sup>40</sup>

Her ne kadar cerrahiye bağlı gelişen doku değişiklikleri ve metalik klipsler yorumu zorlaştırırsa da BT ve MRG özellikle diğer yöntemlerin negatif kaldığı ya da uyumsuz olduğu nüks hiperparatiroidili hastalarda faydalı olabilen tamamlayıcı görüntüleme yöntemleridir.<sup>55</sup> Özellikle MRG rezidüel paratiroid dokusunu göstermede faydalı bulunmuştur.<sup>56</sup> Bu hastalarda daha sık rastlanan ektopik yerleşimli adenomları göstermede de MRG faydalıdır.

### Kaynaklar

1. Eschmann SM, Reischl G, Bilger K, et al. Evaluation of dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine - 124 and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:760-7.
2. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877-85.
3. Bozkurt MF, Uğur O, Banti E, Grassetto G, Rubello D. Functional nuclear medicine imaging of medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2008;29:934-42.
4. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, et al. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2009;30:742-8.
5. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, et al. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl Med Commun* 2007;28:373-81.
6. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, et al. Technetium 99m tetrofosmin parathyroid imaging. Results with double -phase study and SPECT in primary and secondary hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 1997;32:459-65.
7. Neumann DR, Esselstyn CB Jr, Go RT , et al. Comparison of double- phase 99mTc- sestamibi with 123I- 99mTc sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *Am J Roentgenol* 1997;169:1671-4.
8. Profanter C, Wetscher GJ, Gabriel M, et al. CT-MIBI image fusion: a new preoperative localization technique for primary, recurrent and persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;135:157-62.
9. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006;30:76-83.
10. Swartz JD, Korsvik H, Saluk PH, Popky GL. High resolution computed tomography. Part 1: soft tissues of the neck. *Head Neck Surg* 1984;7:73-80.

11. van Dalen A, Smit CP, van Vroonhoven, et al. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT. *Radiology* 2001;220:631-9.
12. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:901-11.
13. Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, et al. Incidence, prevalence and characteristics of radiation-induced thyroid tumors. *Am J Med* 1978;64:243-52.
14. Hill CS Jr, Ibanez ML, Samaan NA, et al. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland: an analysis of the M. D. Anderson hospital experience with patients with the tumor, its special features, and its histogenesis. *Medicine (Baltimore)*. 1973;52:141-171.
15. Raventosa A, Horn RC Jr, Ravdin IS. Carcinoma of the thyroid gland in youth: a second look ten years later. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22:886-91.
16. Brown Cl. Pathology of cold nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;10:235.
17. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
18. Price DC. Radioisotopic evaluation of the thyroid and parathyroids. *Radiol Clin North Am* 1993;31:991-1015.
19. Tiroid hastalıkları. Hatemi HH, editor. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu yayın no:16. İstanbul: Deonta Medya; 1999. p. 12.
20. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270-80.
21. Smith BR, Cooper DS, Doherty GM, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109.
22. Rago T, Vitti P, Chiovato L, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998;138:41-6.
23. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-91.
24. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, et al. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J Clin Ultrasound* 1994;22:71-6.
25. Sillery JC, Reading CC, Charboneau JW, et al. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:44-54.
26. Freitas JE, Freitas AE: Thyroid and parathyroid imaging [review]. *Semin Nucl Med* 1994;24:234-45.
27. Wang Y, Dan HJ, Dan HY, et al. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography. *J Int Med Res* 2010;38:466-72.
28. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA: FNA cytology of the thyroid: A 12y ear experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1995;13:699-710.
29. Löwhagen T, Sprenger E. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases. *Acta Cytol* 1974;18:192-7.

30. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006;141:489-94.
31. Takashima S, Takayama F, Wang Q, et al. Differentiated thyroid carcinomas. Prediction of tumor invasion with MR imaging. *Acta Radiol* 2000;41:377-83.
32. Takashima S, Sone S, Takayama F, Wang Q, et al. Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;9:509-13.
33. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow - up of low risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12.
34. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, et al. Is diagnostic iodine -131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8.
35. Johnson NA, Tublin ME. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies. *Radiology* 2008;249: 429-44.
36. Auffermann W, Clark OH, Thurnher S, et al. Recurrent thyroid carcinoma: Characteristics on MR images. *Radiology* 1998;168:753-7.
37. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95:14-21.
38. Yousem DM. Parathyroid and thyroid imaging. *Clin North Am* 1996;6:435-59.
39. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1706-15.
40. Maser C, Donovan P, Santos F, et al. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1690-5.
41. Stephen AE, Milas M, Garner CN, et al. Use of surgeon-performed office ultrasound and parathyroid fine needle aspiration for complex parathyroid localization. *Surgery* 2005;138:1143-50.
42. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-72 .
43. Slater A, Gleeson FV. Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase sestamibi for parathyroid adenoma detection. *Clin Nucl Med* 2005;30:1-3.
44. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, et al. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;131:149-57.
45. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, et al. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg* 2006;30:697-704.
46. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000;143:755-60.

47. Siperstein A, Berber E, Mackey R, et al. Prospective evaluation of sestimibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;136:872-80.
48. Sugg SL, Krzywda EA, Demeure MJ, et al. Detection of multiple gland primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2004;136:1303-9.
49. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 2000;38:1105-29.
50. Otto D, Boerner AA, Hofmann M, et al. Pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with 11 C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1405-12.
51. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, et al. Comparison of FDG - PET and sestamibi - SPECT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1996;37:1809-15.
52. Hessman O, Stalberg P, Sundin A, et al. High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis. *World J Surg* 2008;32:774-81.
53. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 1996;224:308-21.
54. Udelsman R, Donovan PI. Remedial parathyroid surgery: changing trends in 130 consecutive cases. *Ann Surg* 2006;244:471-9.
55. Gross ND, Weissman JL, Veenker E, et al. The diagnostic utility of computed tomography for pre-operative localization in surgery for hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 2004;114:227-31.
56. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, et al. Comparison between MR imaging and 99mTcMIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 2001;218:783-90.





# Tiroid Cerrahisinde Hazırlık

Serdar Karahatay, Mustafa Gerek

Tiroidektomi temelde boyundan bir kitle eksizyonu ameliyatıdır. Öte yandan tiroidin bir endokrin organ olması ve cerrahi sırasında korunması, büyük önem taşıyan anatomik yapılara yakın komşuluğu bu ameliyatı boyundaki diğer kitle eksizyonu ameliyatlarından ayırmaktadır. Bu sebepten tiroidektomi ameliyatı kendisine özgü bazı peroperatif hazırlıkları zorunlu kılmaktadır. Bu bölümde tiroid cerrahisi peroperatif hazırlığı sunulmuştur.

Tiroid boyun orta hattında krikoid kartilaj ve sternal çentik arasında yerleşmiş endokrin bir organdır. Sağ ve solda birer lob ve ortada bu lobları birleştiren bir istmustan oluşur. İçerdiği tiroisit hücrelerden tiroid hormonu ve parafoliküler hücrelerden kalsitonin hormonu sentezlenir. Bezin yakın komşuluğunda yerleşmiş olan superior ve inferior paratiroid bezlerden ise kalsiyum metabolizmasının kilit hormonu olan parathormon sentezlenmektedir. Bezin posteromedialinde, trakeo-özefagial yarıktaki seyreden inferior larengeal sinir (nervus rekürrens) intrinsek larengeal kaslarının tek motor siniridir ve ses çıkarma ve glottik açıklığın patent kalması için hayati önem taşır. Tiroid bezi ayrıca trakea-krikoid kartilaj ve tiroid kartilajın laminaları ve özefagus ile komşuluk göstermektedir.

Özenli bir hazırlık süreci, anatominin iyi bilinmesi ve dikkatli bir diseksiyon tekniği yukarıda sıralanmış olan anatomik yapıların korunmasını sağlarken, tiroidektomi ameliyatı sonrası ortaya çıkabilecek komplikasyon ve morbiditeyi mümkün olan en düşük seviyede tutacaktır.

Tiroidektomi başlıca iki endikasyon ile uygulanmaktadır: Tiroidin malign hastalıkları ve tirotoksikozis. Bu iki endikasyonun peroperatif hazırlığı farklılıklar içermektedir.

## **Malign Hastalıklar İçin Peroperatif Hazırlık**

Tiroid nodülüne yaklaşım ve tanı süreci bir başka bölümün konusu olup, tiroid maligniteleri için ameliyat öncesi değerlendirme ve hazırlık bu bölümde sunulmuştur.

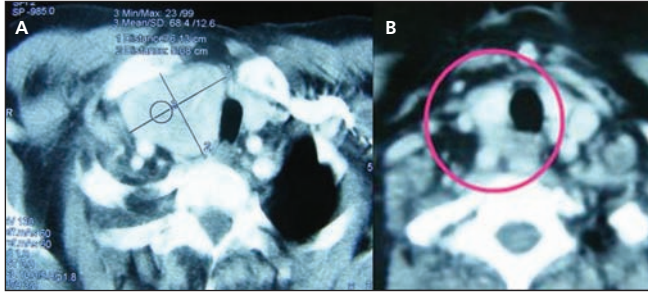
## **Vokal Fold Hareketlerinin Değerlendirilmesi**

Ekstrakapsüler invazyon yapan tiroid maligniteli olguların yaklaşık olarak yarısında rekürren sinir tutulmuştur.<sup>1</sup> Ameliyat öncesi vokal fold hare-

ketlerinin son durumunun bilinmesi ve hastaya bu durum hakkında bilgi verilmesi olası mediko-legal sorunların önlenmesinde yardımcı olacaktır.

### Hava Yolu ve Özefagus Invazyonunun Değerlendirilmesi

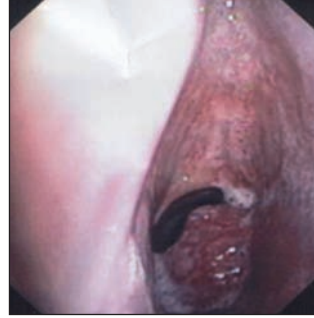
Tüm iyi diferansiye tiroid malignitelerinin %7-16'sında kapsül dışı invazyon mevcuttur. Larengotrakeal invazyon ise yoğun çalışan sevk merkezlerinde %3.6 ile %23 arasında izlenmektedir. Tümörün trakeal lümenine girmesi oldukça nadir olup ameliyat olan hastaların %0.5-1.5'inde izlenir.<sup>2</sup> Özefagus invazyonu ise hemen daima periözefageal kas yapısına kısıtlı olup, mukozal invazyon yok denecek kadar nadirdir. Ekstratiroidal tutulumun cerrahi öncesinde bilinmesi, hasta onamının alınması ve gerekli görülecek ek cerrahi uygulamalara (trakeal rezeksiyon, hemilarenjektomi gibi) hazırlık yapılması için büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla preoperatif kontrastlı tomografik inceleme uygun bir görüntüleme tekniğidir (Resim 9.1). Ancak tomografi sırasında kullanılan kontrast madde iyod içermekte olup, tiroidektomi sonrası uygulanacak radyo-iyod tedavisinin başarısı üzerine etkileri tartışma konusudur. Ameliyat öncesinde yapılacak trakeoskopi ve fleksible özefagoskopi muhtemel invazyonlar ve trakeomalazi hakkında bilgi verici olacaktır (Resim 9.2).



Resim 9.1. Trakeal (A) ve özefageal (B) invazyon BT görüntüleri.

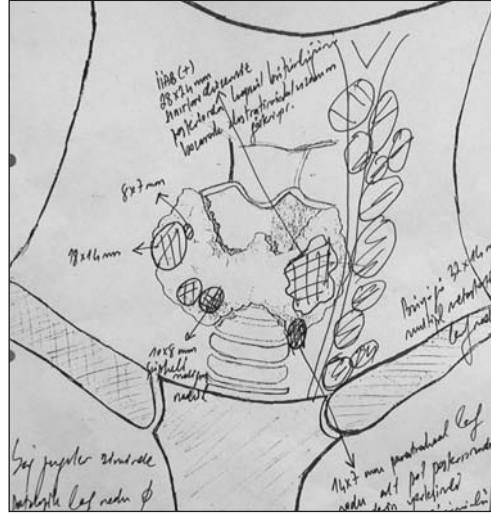
### Lenf Nodu ve Tiroid Yatağı Nüksü İşaretlenmesi

Tiroid karsinomlarının tiroid yatağı veya lenf nodu persistan / rekürren hastalıklarında ikincil cerrahiler daha büyük zorluk göstermektedir. Primer cerrahi sonrasında anatomik yapıların (paratiroid bezler ve rekürren sinir gibi) yer değiştirmiş olması ve cerrahi sonrası gelişen fibrozis sebebi ile nüks tiroid dokusunun ve metastatik lenf nodunun bulunması sorun olabilmektedir. Preoperatif yüksek çözünürlüklü ultrasound (US) haritalaması bu soruna yönelik olarak uzun süredir uygulanmakta olan bir yöntemdir.<sup>3</sup> Bu yöntemde histopatolojik olarak ispatlanmış nüks kanser dokusunun ya da metastatik lenf nodunun yeri anatomik belirgin yapılar (karotis bifurkasyonu, hyoid kemik gibi) referans alınarak işaretlenmektedir (Resim 9.3). Yakın zamanda uygulamaya girmiş olan yeni bir teknik US haritalamayla birlikte kullanıldığında onkolojik başarıyı artırmış izlenmektedir.



**Resim 9.2.** Endotrakeal invazyon yapmış tiroid kanseri.

Radioguided occult lesion localization (ROLL) adı verilen bu teknikte daha önceden biyopsi ile malign olduğu ispatlanmış dokuya ameliyat sabahı US rehberliğinde  $Tc^{99}$  ile işaretlenmiş mikroagregre albumin enjektinde edilmektedir. Cerrahi sırasında gama prob ile daha önceden işaretlenmiş dokunun yeri saptanarak diseksiyon daha sınırlı ve yüksek doğruluk oranı ile yapılabilmektedir.<sup>4</sup> Enjektende edilen radyonüklidin yarılanma ömrünün kısa olması bu işlemin operasyon sabahı yapılmasını zorunlu kılmaktadır.



**Resim 9.3.** Tiroid kansinomu boyun US haritası.

### Hipertiroidi için Peroperatif Hazırlık

Radyoaktif iyod tedavisinin ( $I^{131}$ ) yaygınlaşması ile tirotoksikozis için uygulanan tiroid cerrahilerinin sayısında azalma olsa dahi radyoaktif tedavi istemeyen hastalarda, anti-tiroid tedavinin etkisiz kaldığı ya da ilaçlara bağlı komplikasyon gelişen hastalarda ve oftalmopatisi belirgin olan Graves hastalarında tiroidektomi halen etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak

cerrahi öncesinde tiroid hormon seviyelerinin normal sınırlara çekilmesi cerrahi sırasında ortaya çıkabilecek ölümcül komplikasyonların önlenmesinde hayati önem taşır. Benzer şekilde acil ameliyat edilmesi gereken hipertiroid hastalarda da hormon seviyeleri hızla normal seviyeye çekilmelidir. Bu amaçla tiroid hormonunun sentezine, salınımına ve periferik dönüşümüne engel olacak ajanlar kullanılmaktadır. Tionamidler kontrendikasyonları olmadığı takdirde, bu amaçla kullanılan standart ajanlardır ancak hastanın ötiroid hale gelmesi çok uzun süre gerektirmektedir. Haricen iyod verilmesi tiroid gland kanlanmasını azaltır ve hormon seviyelerinde azalma sağlar ancak Jod Basedow etkisi ile tersine bir rol de oynayabilir. Yüksek doz deksametazon kullanılması periferik T4-T3 dönüşümüne engel olduğu gibi Graves hastalarında T4 sekresyonunu da azaltır. Beta bloker kullanımı ise kardiovasküler semptomlara engel olmak amacı ile kesinlikle kullanılmalıdır.<sup>5</sup> Panzer ve ark. iodinize radyografik ajanların (iopanoik asit ve ipodate) diğer anti-tiroid ilaçlar ile birlikte kombine kullanımının ortalama 7 gün içerisinde cerrahi için uygun, ötiroid bir durum yarattığını yayınlamışlardır.<sup>6</sup> Anti-tiroid tedavinin etki göstermediği ya da komplikasyonlara yol açtığı hastalarda veya acil ameliyat gerekli olan tirotoksikozisli hastalarda terapötik plazma değişiminin güvenle kullanılabilceği de bildirilmiştir.<sup>7</sup>

### **Cerrahi Salonda Hazırlık**

Hasta tiroidektomi için salona alındığında, endikasyondan bağımsız olarak bazı ek hazırlıklar gerekmektedir.

### **Hasta Pozisyonu**

Hastayı yarı oturur pozisyonda ya da supin pozisyonda ameliyat etmek bir cerrah tercihidir. Ancak her iki pozisyonda da omuz altı desteği kullanılması cerrahiye kolaylaştırmaktadır. Özellikle kısa boyunlu hastalarda insizyon hattının hastanın boynunun hiperekstansiyona alınmadan önce işaretlenmesi önemlidir. Aksi takdirde insizyon skarının sternum üzerine inmesi kozmetik ve fonksiyonel açıdan sorun çıkartabilmektedir. Retrosternal guatrı olan hastalarda muhtemel sternotomilere hazırlık olması sebebi ile hastanın geniş boyanarak örtülmesi cerrahi süreyi kısaltacak ve asepsi kurallarına uygunluğu artıracaktır.

### **Rekürren Sinir Monitöriizasyonu**

Tiroid cerrahisi sonrasında açılan davalarda en sık sebep rekürren sinir paralizisidir. Kalıcı paralizisi sıklığı %0 ile %11 arasında değişmekte ve sekonder cerrahilerde birincil cerrahilere oranla, subtotal tiroidektomilerde total tiroidektomilere oranla daha sık izlenirken, cerrah tecrübesi ile ters orantı göstermektedir.<sup>8</sup> İyi bir anatomi bilgisi ve tecrübe rekürren sinirin korunması için en önemli unsurlar olarak izlense de peroperatif sinir monitöriizasyonunun postoperatif komplikasyonları ve cerrahi süresini azalt-



tığı izlenmektedir. Rekürren sinirin peroperatif monitörizasyonu tarihsel süreç içerisinde elektromyografi (EMG) destekli ve EMG destekli olarak yapılmıştır. EMG desteği olmadan; posterior krikoaritenoid kas palpasyonu, glottik basınç değişikliklerinin takibi ve vokal foldların peroperatif gözlenmesi ile yapılmıştır. EMG destekli dönemde ise larengeal kas aktiviteleri endoskopik olarak vokal folda yerleştirilmiş elektrodlar, açık teknikle krikotiroid ligaman içerisinden vokal kasa yerleştirilmiş elektrodlar ve son dönemde endotrakeal yüzey elektrodları ile takip edilmiştir.<sup>9</sup>

Endotrakeal yüzey elektrodları, günümüzde endotrakeal entübasyon tüplerine entegre edilmektedir. Hasta uyutulmadan endotrakeal tüp ve stimülatör test edilmeli, çalıştığından emin olunmalıdır. Tüpün anestezi sırasında doğru yerleştirilmesi ve cerrahi sırasında başa şekil verilirken yerinde kaldığından emin olmak için iyi sabitlenmesi çok önemlidir. Cerrahi öncesinde larenksin hareket ettirilmesi ile sesli uyarın alınarak veya fiberoptik larengoskopi ile elektrodların vokal foldlara değdiğiinden emin olunmalıdır. Peroperatif monitörizasyon sırasında ise kas gevşetici durumu ve uyarı şiddeti her uyarı öncesinde tekrar değerlendirilmelidir. Yüksek şiddetli, tekrarlayan elektriksel uyarılarının postoperatif palsi ile sonuçlanma riski mevcuttur. Peroperatif sinir monitörizasyonunun, görsel ayırt etme metoduna karşı değerlendirildiği çalışmaları konu alan meta analitik bir çalışmada sinir monitörizasyonunun siniri korumadaki başarı oranı daha yüksek bulunsa da aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır.<sup>9</sup>

### Anestezi

Tiroid cerrahisi için uygulanacak anestezi normal şartlarda çok büyük değişiklik arz etmez. Ancak peroperatif rekürren sinir monitörizasyonu uygulanan ameliyatlarda anestezi uzmanı mutlaka bilgilendirilmelidir. Kas aktivitesinin takibine dayalı olarak yapılan monitörizasyon işlemi sırasında kas gevşetici ajanın etkisinin devam ediyor olması sonuçları tamamen etkileyecektir. Monitörizasyon uygulanacak hastalarda seçilecek anestezi yöntemi tartışmalıdır. Hiç kas gevşetici kullanmadan da entübasyon yapılabileceğine dair yayınlar olsa da işlemin optimum düzeyde yapılabilmesi için endotrakeal entübasyon öncesinde nöromüsküler bloke edici ajan kullanımı genel bir kuraldır. Seçilecek ajanın kısa sürede etki göstermesi ve etkisinin kısa sürede kaybolması istenen özelliklerdir. Bu amaçla süksinilkolin kısa etkili depolarize edici bir nöromüsküler bloke edici ajan olarak sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak serum potasyum seviyelerinde ani artışlar yapabildiği ve malign hipertermi riskini artırması sebebi ile dikkatli kullanılmalıdır. Bu risklerin azaltılması için non-depolarize ajanlar olan rocuronium bromid ve atracurium besylate kullanılabileceğine dair yayınlar da mevcuttur.<sup>10</sup> Özetle tiroid cerrahisi sırasında rekürren sinir monitörizasyonu uygulanacak ise anestezi uzmanı ameliyattan önce bilgilendirilmeli ve sinire uyarı verilmeden önce kas gevşetici durumu sorulmalıdır.

### Peroperatif Hormon Takipleri

Parathormon salgılayan adenomlar için yapılan cerrahilerde adenomun çıkarıldığından emin olmak için ya da tiroidektomiler sırasında istenmeden yapılan paratidektomiler sonucunda gelişebilecek kalıcı hipokalsemi komplikasyonunu öngörebilmek için preoperatif ve postoperatif parathormon ve kan kalsiyum değerleri karşılaştırılabilmektedir. Postoperatif 5-6. saatlerde başlangıç değerine göre kan kalsiyumunda %10'dan fazla veya parathormon seviyesinde %60'dan fazla bir azalma olması kalıcı hipokalsemi için anlamlı bulunmuştur.<sup>11</sup> Eger ameliyat sonrasında hormon takibi yapılacak ise cerrahiye başlamadan önce temel değerlerin saptanabilmesi için kan örnekleri alınması unutulmamalıdır.

### Kaynaklar

1. McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope* 2006;116:1-11.
2. Honings J, Stephen AE, Marres HA, Gaissert HA. The management of thyroid carcinoma invading the larynx and trachea. *Laryngoscope* 2010;120:682-9.
3. Sheth S, Hamper UM. Role of sonography after total thyroidectomy for thyroid cancer. *Ultrasound Q* 2008;24:147-54.
4. Ilgan S, Oztürk E, Yildiz R, et al. Combination of preoperative ultrasonographic mapping and radioguided occult lesion localization in patients with locally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: a practical method for central compartment reoperations. *Clin Nucl Med* 2010;35:847-52.
5. Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:519-34.
6. Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2142-4.
7. Ezer A, Caliskan K, Parlakgumus A, Belli S, Kozanoglu I, Yildirim S. Preoperative therapeutic plasma exchange in patients with thyrotoxicosis. *J Clin Apher* 2009;24:111-4.
8. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1310-22.
9. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A; the German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in the thyroid surgery. *World J Surg* 2008;32: 1358-66.
10. Chu KS, Wu SH, Lu IC, et al. Feasibility of intraoperative neuromonitoring during thyroid surgery after administration of nondepolarizing neuromuscular blocking agents. *World J Surg* 2009;33:1408-13.
11. Jumaily JS, Noordzij JP, Dukas AG, et al. Prediction of hypocalcemia after using 1- to 6-hour postoperative parathyroid hormone and calcium levels: an analysis of pooled individual patient data from 3 observational studies. *Head Neck* 2010;32:427-34.

# Tiroid Cerrahisi

Süleyman Özdemir, Özgür Tarkan, Levent Soylu

Tiroid bezi hastalıklarında özellikle de kanserlerinde cerrahi tedavi önemli yer tutar. Günümüzde yaygın olarak uygulanan ve ilk defa Halstead ve Kocher tarafından tarif edilen tiroidektomi, üzerinden yaklaşık bir asır geçmesine rağmen teknik olarak çok az değişiklik göstermiştir.<sup>1</sup>

Tiroid cerrahisinde günümüzde en sık; lobektomi + isthmusektomi (hemitiroidektomi), subtotal (near total) tiroidektomi (bir lob total, diğer lob subtotal), total tiroidektomi ve tamamlayıcı tiroidektomi yapılmaktadır. Cerrahi teknik aşağı yukarı aynıdır fakat farklı olan çıkarılan tiroid dokusunun miktarıdır.<sup>2</sup> Son dönemde yapılan yayınlarda tiroid cerrahisinin daha küçük insizyonla yapıldığı minimal invazif yaklaşımlar ön plana çıkmıştır.<sup>3-10</sup>

Tiroid cerrahisinin en önemli komplikasyonları; kalıcı rekürren larinjeal sinir paralizisi ve kalıcı hipoparatiroidizmdir. Lobektomi + isthmusektomi sırasında bu hastanın aynı seansta veya ileride total tiroidektomiye gitme olasılığı açısından paratiroid bezleri aynı total tiroidektomi yapıyor-muş gibi özenle korunmalıdır.

Ameliyat olacak hastanın preoperatif dönemde mutlaka ayrıntılı baş-boyun muayenesi yapılmalı ve özellikle vokal kord hareketleri çok iyi değerlendirilmelidir. Tiroid fonksiyon testleri operasyon öncesi mutlaka istenmelidir. Hastalar operasyon sırasında ötiroid olmalıdırlar. Tüm hastalar rekürren sinir paralizisi, tiroid ve paratiroid hormonlarının yetersizliği, ömür boyu kalsiyum veya tiroid hormon replasmanı gereksinimi olabileceği konusunda çok iyi bilgilendirilmeli ve operasyon öncesinde aydınlatılmış onam formları imzalatılmalıdır. bölümde tiroide yapılması gereken minimal cerrahi olan tiroid lobektomi+isthmusektomi cerrahi tekniği anlatılacak, subtotal veya near total tiroidektomi operasyonlarından bahsedilmeyecektir.

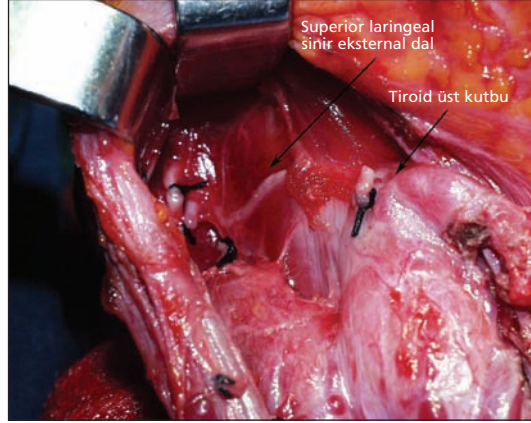
## Cerrahi Teknik

Genel anestezi indüksiyonundan sonra, omuz altına yerleştirilen yastık ve baş altına halka (simit) ile desteklenmesi ile baş hiperekstansiyon pozisyonuna getirilir. Bu pozisyon ile tiroid lojunun ekspozisyonu daha

iyi sağlanır ve bezin öne ve yukarı pozisyona gelmesi amaçlanır. Tiroidektomi için en sık kullanılan insizyon boynun alt kısmında supraklaviküler çentigin yaklaşık 2 cm üzerinde cilt kıvrımlarına uygun yapılan Kocher'in transvers kolye insizyonudur.<sup>11</sup> İnsizyonun boyutu nodülün büyüklüğüne ve cerrahinin kapsamına göre değişiklik gösterebilir. İnsizyon, Kocher'in dediği gibi "Mümkün olduğunca küçük, gerektiği kadar büyük olmalı ve simetrik olmasına dikkat edilmelidir." Genellikle 4 ila 6 cm'lik insizyon yeterlidir. Yapılacak insizyonun, omuz altı konulmadan, boyun normal pozisyondayken kalemle işaretlenmesi önerilmektedir. Daha geniş ekspozisyonlar için ya da boyun diseksiyonu gerekecek durumlarda insizyon modifiye edilebilir.

Cilt insizyonu sonrası, cilt altı ve lateralde platizma kası geçilir. Subplatizmal planda, anterior juguler venleri koruyarak, strep kasların üzerinden flepler oluşturulur. Üst flep tiroid kıkırdak çentigine, alt flep suprasternal çentik hizasına kadar eleve edilir, orta hattaki rafe rehberliğinde strep adaleler (sternohyoid ve sternotiroid kaslar) lobektomi yapılacak tarafta laterale doğru ekarte edilir. Karşı loba müdahale edilmeyecekse o taraf strep adalelerinin diseke edilmemesine özen gösterilmelidir. Sternotiroid kası tiroid kapsülü üzerinden künt olarak diseke edilir ve doğru plana girilir. Tiroid bezi, derin servikal fasiyasının pretrakeal tabakasından köken alan fibröz bir fasiya ile sarılıdır. Tiroid bezi ortaya konulduktan sonra yapılması gereken ilk işlem lateralde medial tiroid venin tiroide girdiği yerde bağlanmasıdır. Üst polün ekspozisyonu için gerekirse sternotiroid kas yukarıda kesilebilir. Strep kasların yüksek seviyeden kesilmesinin nedeni; bu kasların innervasyonunu sağlayan ansa hipoglossiden gelen dalın inferior kasa girmesidir. Operasyonun sonunda kesilen kasların uçları tekrar birbirine sütüre edilebilir. Tiroid kanserlerinin strep kaslara invazive olduğu durumlarda, kaslar da spesimene dahil edilerek tiroid dokusu ile birlikte çıkartılmalıdır.<sup>12,13</sup>

Tiroid lobunun üst kısmının ekspozisyonu, strep kasların superior ve laterale, tiroidin inferior ve mediale retraksiyonu ile sağlanır. Tiroid üst kutbuna superior kasa giren superior tiroid arter ve venden oluşan vasküler yapılar ayrı ayrı bağlanmalıdır. Superior tiroid damarlarının tek tek bulunarak bağlanması en uygun yöntemdir.<sup>14</sup> Bu işlem sırasında krikotiroid kasa innervasyonunu sağlayan superior laringeal sinirin eksternal dalı (SLSED) zedelenmemelidir (Resim 10.1). Bu sinir bazen krikoid kartilaj ile üst kutup vasküler yapıları arasında identifiye edilebilir ancak her zaman görülemeyebilir. Üst kutup vasküler yapıları mümkün olduğunca tiroid gland kapsülüne yakın bağlanarak sinirin zedelenmesi önlenir (Şekil 10.1). Superior laringeal sinir-eksternal dalının eksplorasyonu rutin olarak önerilen bir yöntem değildir.<sup>15</sup> Sinire bakmak gerekli ancak mutlaka görmek şart değildir. SLSED'nin klasifikasyonu anatomik olarak Cernea ve ark.<sup>14</sup> tarafından yapılmıştır. Eğer sinir superior tiroid damarları, superior tiroid pol üst sınırının 1 cm veya daha yukarisından çaprazlıyorsa Tip 1; si-

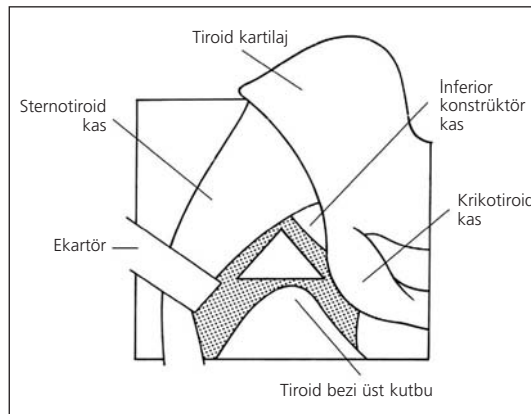


**Resim 10.1.** Superior laringeal sinir eksternal dalının görünümü (Dr. Ömer Aydın'ın arşivinden; izin ile).

nir superior tiroid damarları, superior tiroid pol üst sınırının 1 cm daha aşağısından çaprazlıyorsa Tip 2a; sinir superior tiroid pol üst sınırının altında seyretmekte ise Tip 2b olarak sınıflanmıştır (Şekil 2.7). Tip 2a ve Tip 2b'de sinirin hasarlanma riski daha fazladır.

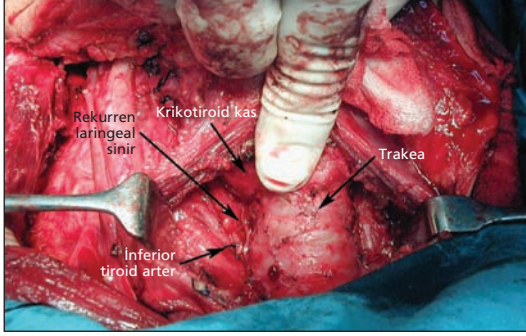
Tiroidektomi sırasında rekürren laringeal sinir (RLS) kalıcı hasarının siniri bulmayarak yapılan ameliyatlarda çok daha sık olduğu belirtilmiştir. RLS hasarının önüne geçebilmek için sinir mutlaka bulunup korunmalı ve operasyon sonunda cerrah sinirin devamlılığında emin olmalıdır.<sup>16,17</sup> İntraoperatif RLS monitörizasyonu yaparak sinir hasarlanma riski minimuma indirilebilir. Ancak monitörizasyonun rutin kullanımı tartışmalıdır. Sadece revizyon tiroid cerrahilerinde kullanılmasını önerenler de vardır.

Rekürren laringeal siniri bulabilmek için öncelikle önemli landmarkların (trakea, a. karotis komunis, krikotiroid kas, özefagus, inferior tiroid arter) ortaya konulması gerekir (Resim 10.2 ve 10.3). RLS, lateral, inferior ve

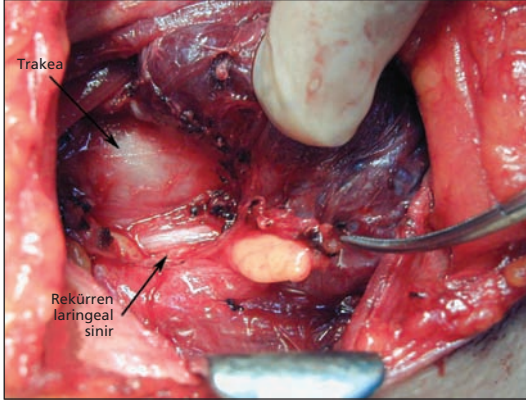


**Şekil 10.1.** Superior laringeal sinir eksternal dalının hasarlanmasını önlemek amacıyla superior polde ligasyon yapılmadan önce sterno-tiroid laringeal üçgen tamamen ortaya konulmalıdır.<sup>28</sup>





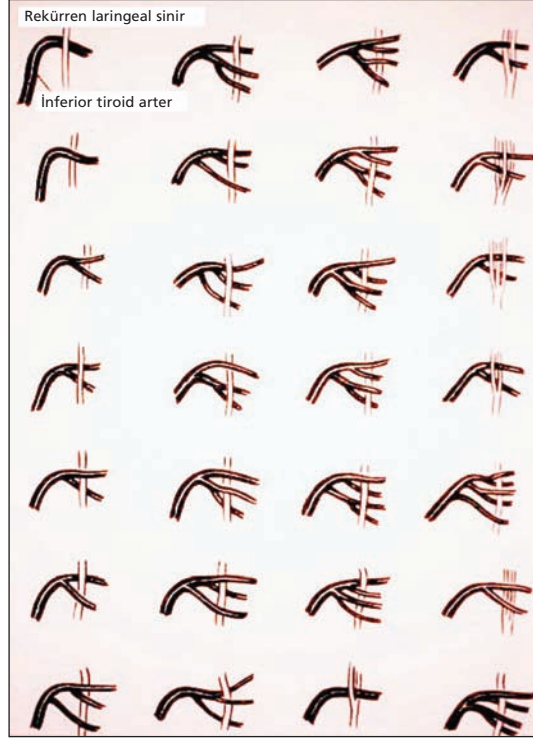
**Resim 10.2.** Rekürren laringeal sinirin bulunmasında önemli cerrahi rehber noktalar.



**Resim 10.3.** Trakeoözefagial olukta rekürren laringeal sinirin görünümü.

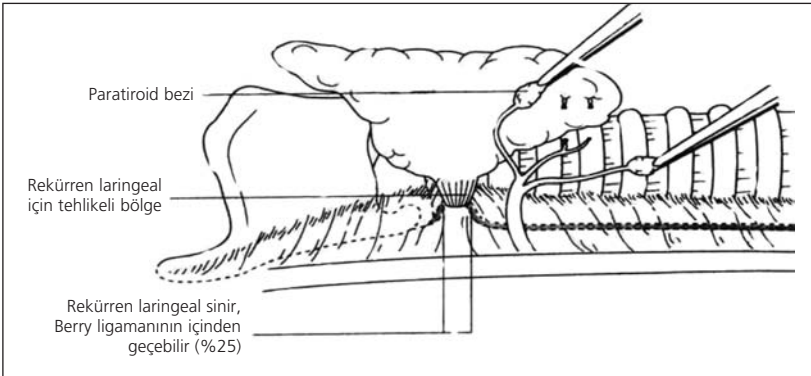
superior olmak üzere 3 tip yaklaşımla bulunabilir. En sık lateral yaklaşım kullanılır. Sinir, lateral yaklaşımla; trakea, karotid arter ve tiroid lobunun alt ucu arasında kalan üçgende aranır. Çok fazla sayıda varyasyonları olsa da, sinir genellikle inferior tiroid arterin yakınında seyrederek Berry ligamanının (lateral suspensor ligaman) derininden geçerek krikotiroid ekleme doğru ilerler (Şekil 10.2). Sinirin, Berry ligamanı ile ilişkili olduğu alan diseksiyonun en güçlü gösterdiği alandır ve bu bölgede çok dikkatli diseksiyon yapılmalıdır. Diseksiyon tüm istmus trakea üzerinden ayrılana kadar devam eder. RLS'nin en çok Berry ligamanının diseksiyonu sırasında zarar gördüğü iyi bilinmelidir (Şekil 2.2 ve 10.3). Bu diseksiyon sırasında mümkün olduğunca geride tiroid dokusu bırakmamaya özen gösterilmelidir.

Sinire lateral yaklaşımla ulaşamadığı durumlarda inferior yaklaşım kullanılabilir. RLS, torasik girişin yukarısında, trakea, karotis ve tiroid lobu inferior kısmı ile sınırlanan üçgende, trakeoözefagial olukta, trakeaya paralel olarak seyrederek sağ tarafta RLS sola göre daha oblik bir seyir gösterir ve %1 oranda rekürren olmayan inferior laringeal sinire rastlanabilir



**Şekil 10.2.** Rekürren laringeal sinir ve inferior tiroid arter ilişkisi ile ilgili anatomik varyasyonlar.

(Şekil 2.3). Sinirin rekürren seyir göstermediği yani sinirin vagustan çıktıktan sonra toraksa inmediği durumlarda tiroid kıkırdağın inferior kornusu önemli bir rehber noktadır. Revizyon olgularda inferior yaklaşım tercih edilebilir.

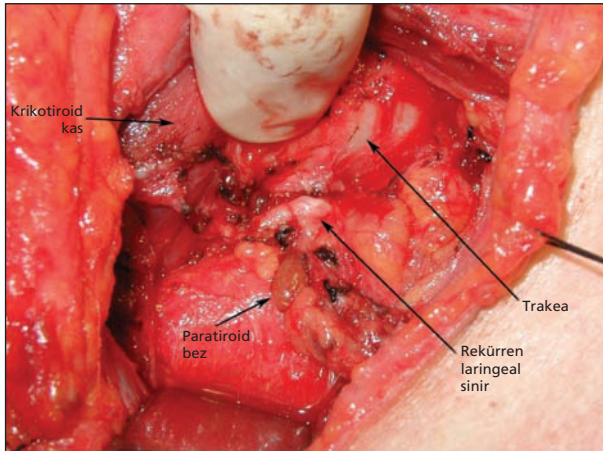


**Şekil 10.3.** Rekürren laringeal sinirin Berry ligamanı ile ilişkili olduğu bölge. Sinir hasarı en çok Berry ligamanının diseksiyonu sırasında ortaya çıkar.

Sinire lateral ve inferior yaklaşımlarla ulaşılamıyorsa, superior yaklaşım tercih edilebilir. RLS, tiroid kıkırdak inferior kornusu ve krikoid kartilaj hizasında krikotiroid eklem arkasından larenkse giriş yapar (Şekil 2.4). Bu bölge RLS için en sabit lokalizasyondur.<sup>17</sup>

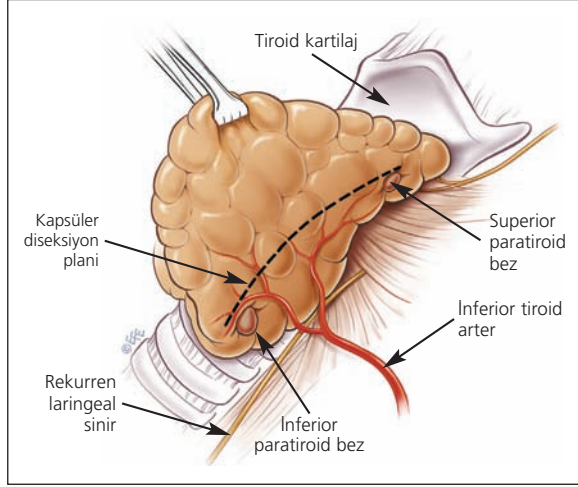
RLS zedelenir veya kesilirse sinire greft koymak uygun bir yaklaşım değildir, başarı şansı çok düşüktür. Ancak sinir uçları hiçbir gerginlik olmadan mikrocerrahi teknikle sütüre edilebilir. Burada amaç vokal kord paralizisinin geriye dönmesi değil kas tonusunun sağlanmasıdır. Bu sinir hem abduktor, hem adduktor kasları innerve ettiği için maalesef fonksiyon geri dönmemektedir.

Tiroid cerrahisinde korunması gereken önemli yapılardan biri de paratiroid bezleridir. Genellikle tiroid glandın posterolateralinde ve kapsül dışında yerleşirler. Kahverengi-sarı, karamela rengindedirler (Resim 10.4). Inferior paratiroidler daha çok inferior tiroid arterin seviyesinin altında, tiroid bezi alt kutbunun inferior, lateral ve posteriorunda olabilir. Inferior tiroid arterin RLS ile çarpıştığı noktada 1cm<sup>2</sup> lik alanda bulunabilirler. RLS'nin inferior ve medialinde yer alır. Superior paratiroidler inferior paratiroidlere göre daha sabit lokalizasyon gösterirler. Genellikle üst kutbun posterolateral yüzünde ve RLS nin superior lateralinde yer alır ve genelde inferior tiroid arter ve RLS kesişim noktasının 1 cm yukarısında yer alır. Genellikle paratiroid bezler inferior tiroid arterden beslenirken, superior tiroid arter superior paratiroidlere dallar verebilir.<sup>18-20</sup> Paratiroid glandlar tanıdıktan sonra beslenmesini bozmayacak şekilde, inferior tiroid arter mümkün olduğunca distalden (tiroid kapsülüne yakın) bağlandıktan sonra laterale devrilir (Şekil 10.4). Bezin kanlanması bozulduğu durumlarda; paratiroid dokusu ile yağ dokusu ve lenf nodlarını birbirinden ayırt edebilmek için ameliyat sırasında frozen (donuk kesit) gönderilmeli ve paratiroid dokusu olduğu kesinleştiği durumlarda ön kola veya sternokle-



**Resim 10.4.**  
Diseksiyon esnasında korunan superior paratiroid glandının görünümü.

**Şekil 10.4.** Paratiroid glandların tanınmasından sonra damarlanmasını bozmayacak şekilde mümkün olduğunca distalden (tiroid kapsülüne yakın) yapılması gereken diseksiyon planı.

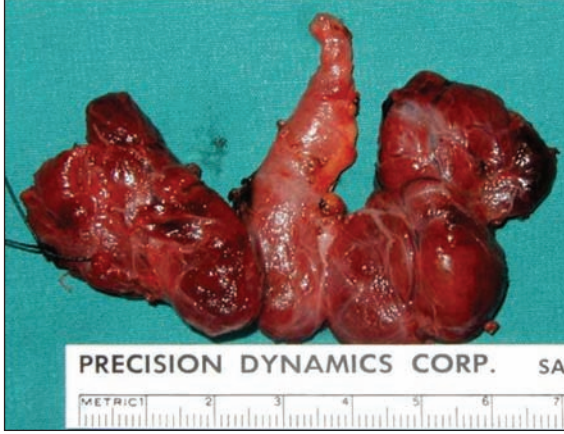


idomastoid kas içine ototransplantasyon yapılmalıdır. Paratiroid dokusuna hiç rastlanmaz ise çıkarılan tiroid spesimeni üzerinde aranmalı ve frozen ile teyit edilirse kas içine implante edilmelidir. Prencip olarak; her görülen paratiroid bezine, vücuttaki son paratiroid beziymiş gibi titizlikle davranılması gereklidir. Çünkü diğer paratiroidleri görülüp korunabileceğinin garantisi yoktur.<sup>21,22</sup> Özellikle inferior paratiroidlerin anatomik varyasyonları çok olduğu için eğer diseksiyon esnasında görülmezse, bulmak için aşırı diseksiyondan kaçınılmalıdır.

RLS ve inferior tiroid arter ortaya konduktan sonra alt kutbun damarları ve istmus altındaki vasküler yapılar bağlanır. İstmus trakeanın ön yüzünden serbestleştirilir. Eğer lobektomi ve istmusektomi planlandı ise istmus karşı lob ile birleştiği yerden kesilir. Bu sırada piramidal lob varlığı kontrol edilir. Piramidal lob varsa istmusla birlikte tam olarak çıkarılmalıdır (Resim 10.5). İstmus kesildikten sonra hemostazı sağlamak için geride kalan tiroid dokusu sütüre edilir. Çıkarılan spesimen, üzerinde olası paratiroid bez varlığı açısından incelenmelidir. Ameliyatın sonunda anestezi uzmanına hastaya yüksek basınçlı ventilasyon yaptırması söylenerek operasyon lojunda aktif kanama odağı açısından kontrol edilmelidir.

Kapama işleminden önce hastanın omzunun altındaki yastık gerginliği azaltmak amacıyla çekilir ve infrahyoid kaslar orta hatta gevşek olarak kapatılır. Operasyon lojuna cerrahın tercihinə göre, Hemovac veya penrose dren yerleştirilebilir. Operasyon lojunda kanama olmadığından emin olduğu durumlarda hiç dren yerleştirmeyen cerrahlar da vardır. Cilt altı vicryl, insizyon hattı naylon sütür materyali ile subkütiküler sütürasyonla kapatılmalıdır. Unutulmamalıdır ki, orta hatta, simetrik, mümkün olduğunca küçük ve skarsız sütür hattı hasta açısından en önemli cerrahi başarı kriterlerinden bir tanesidir.





**Resim 10.5.** Piramidal lob ile birlikte çıkarılmış total tiroidektomi spesmeni.

Son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte konvansiyonel cerrahide elektrokoagülasyon ve sütür ligasyon teknikleri yerine damar klipsleri, ultrasonik enstrümanlar daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Elektrokoagülasyon ile hemostaz sırasında 150 ila 400 °C gibi yüksek ısı ve 2.5-4 mm<sup>2</sup> alana termal etkiden dolayı RLS ve paratiroid gibi yapılarda hasar oluşturma riski vardır.<sup>23</sup> Ultrasonik harmonik bıçak ise 50 ila 100 °C gibi daha düşük derecelerde koagülasyon yapmaktadır.<sup>1</sup> Aynı zamanda tiroidin büyük damarları da bu cihazla koagüle edilebildiği ve ligasyona gerek kalmadığı için, operasyon süresi de önemli ölçüde kısalmıştır. Özellikle küçük insizyonla yapılan endoskopik tiroidektomi tekniklerinde harmonik bıçak rutin olarak kullanılmaktadır çünkü küçük insizyondan ligasyon yapmak mümkün değildir.

Minimal invazif tiroidektomi yaklaşımları son dekatta giderek yaygınlaşmıştır. Son dönemde yapılan yayınlarında Miccoli ve ark.,<sup>11</sup> minimal invazif video yardımı ile tiroidektomi endikasyonlarını; en büyük çapı 35 mm altındaki nodüller ve hacim olarak 30 ml altında tiroid bezi olan, boyun cerrahisi veya boyuna radyoterapi öyküsü olmayan, küçük tiroid papiller karsinomu olan, RET gen mutasyonu taşıyıcısı olan hastalar olarak bildirmişlerdir. Kesin kontrendikasyon olarak ise; papiller tiroid karsinomu dışında malignensi ve lenf nodu metastazı veya preoperatif demonstrate edilmiş infiltrate tümörü olan hastalar olarak belirtmişlerdir. Minimal invazif yöntemlerde boyundaki insizyon skarının küçük olması açısından kozmetik avantaj mevcuttur. Komplikasyon oranları açısından geleneksel tiroid cerrahisine göre farklılık olmadığı ve postoperatif ağrının daha az olduğu belirtilmektedir.<sup>24,25</sup> Operasyonda harmonik bıçak veya benzeri cerrahi aletler (ligasure, biclamp) kullanılması şarttır. Ayrıca son yıllarda özellikle Asya'dan yapılan yayınlarda<sup>26,27</sup> transaksiller robotik tiroidektomi tekniği tariflenmiştir. Bu tekniğin avantajı ise, servikal insizyonun olmamasıdır.



Tiroidektomi operasyonu sonrası rezidüel tiroid dokusunun kalma ihtimali olan bölgeler arasında; Berry ligamanı seviyesi, piramidal lob bölgesi, paratiroid bezlerin çevresi ve tiroid üst polü civarı (pedikül bağlanma sırasında arter ve venin ayrı ayrı bağlanmaması sebebiyle) sayılabilir. İyi diferansiye tiroid karsinomunda radyoaktif iyot tedavisinin başarısı için geride mümkün olduğunca az tiroid dokusu bırakılmalı hatta hiç kalmamalıdır (Resim 10.2).

Sonuç olarak tiroid cerrahisinde; her lobektominin ileride total tiroidektomiye gidebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Hangi tiroidektomi tekniği kullanılırsa kullanılsın değişmez kural; yapılacak minimal tiroid cerrahisinin tek taraflı total tiroid lobektomi ile birlikte istmusun alınmasıdır. Operasyon sırasında sadece rekürren siniri korumanın tek başına başarı kriteri olmadığı beraberinde mutlaka paratiroidlerin de korunmasının gerektiği bilinmelidir. Çıkarılan spesimen mutlaka paratiroid yönünden incelenmelidir. Superior laringeal sinir görülmeye çalışılır ancak mutlaka görülmesi şart değildir. Her tiroid cerrahisinde paratrakeal bölge mutlaka kontrol edilmeli, şüpheli lenf bezi saptandığında mutlaka frozen inceleme sonucuna göre gerekirse total tiroidektomi ve/veya santral kompartman diseksiyonu yapılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Yıldırım O, Umit T, Ebru M. Ultrasonic harmonic scalpel in total thyroidectomies. *Adv Ther* 2008;25:260-5.
2. Güney E. Tiroid ve paratiroid neoplazmları. In: Çelik O, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002.
3. Byrd JK, Nguyen SA, Ketcham A. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy versus conventional thyroidectomy: a cost-effective analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:789-94.
4. Zhang W, Jiang ZG, Jiang DZ, Zheng XM, Shen HL, Shan CX, Liu S, Qiu M. The minimally invasive effect of breast approach endoscopic thyroidectomy: an expert's experience. *Clin Dev Immunol* 2010;2010:459143.
5. Seybt MW, Terris DJ. Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery: where are we now and where are we going? *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:375-80.
6. Terris DJ, Gourin CG, Chin E. Minimally invasive thyroidectomy: basic and advanced techniques. *Laryngoscope* 2006;116:350-6.
7. Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Am J Surg* 2001;181:567-70.
8. Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, et al. Comparison between minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: a prospective randomized study. *Surgery* 2001;130:1039-43.
9. Takami HE, Ikeda Y. Minimally invasive thyroidectomy. *Curr Opin Oncol* 2006;18:43-7.
10. Miccoli P, Berti P, Frustaci GL, Ambrosini CE, Materazzi G. Video-assisted thyroidectomy: indications and results. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:68-71

11. Soylu L, Aydoğan B, Tuncer Ü, Yapar Z. Tiroid kanseri. In: Koç C, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p. 927-40.
12. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, editors. Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 1661-87.
13. Jossart GH, Clark OH. Thyroid and parathyroid procedures. In: Wilmore DW, editor. ACS Surgery Principles and Practice. 1st ed. New York: WebMD Corp; 2002. p. 621-8.
14. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A Jr, Hojaij FC, dos Santos LR. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck Surg* 1992;14:380-3.
15. Bellantone R, Boscherini M, Lombardi CP, Bossola M, Rubino F, et al. Is the identification of the external branch of the superior laryngeal nerve mandatory in thyroid operation? Results of a prospective randomized study. *Surgery* 2001;130:1055-9.
16. Shaha A, Jaffe BM. Complications of thyroid surgery performed by residents. *Surgery* 1988;104:1109-14.
17. Affleck BD, Swartz K, Brennan J. Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:159-87.
18. Aydın Ö, Öztürk M. Tiroidektomi Cerrahi Tekniği. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3:54-60.
19. Lore JM. The thyroid gland. In: Lore JM, editor. An Atlas of Head and Neck Surgery. 3rd ed. Philadelphia:WB Saunders; 1988.
20. Miller FR Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:1-7.
21. Lore JM. Complications in the management of thyroid carcinoma. *Sem Surg Oncol* 1991;7:120-5.
22. Schroder DM, Chambors A, France CT. Operative strategy for thyroid cancer: Is total thyroidectomy worth the price? *Cancer* 1986;58:2320-8.
23. Shemen L. Thyroidectomy using the harmonic scalpel: analysis of 105 consecutive cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:284-8.
24. Mourad M, Pugin F, Elias B, Malaise J, Coche E, et al. Contributions of the video-assisted approach to thyroid and parathyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2002; 102:323-7.
25. Miccoli P, Rago R, Massi M, Panicucci E, Metelli MR, Berti P, Minuto MN. Standard versus video-assisted thyroidectomy: objective postoperative pain evaluation. *Surg Endosc* 2010;24:2415-7.
26. Kang SW, Jeong JJ, Yun JS, Sung TY, Lee SC, et al. Robot-assisted endoscopic surgery for thyroid cancer: experience with the first 100 patients. *Surg Endosc* 2009;23:2399-406.
27. Kang SW, Jeong JJ, Yun JS, et al. Gasless endoscopic thyroidectomy using trans-axillary approach; surgical outcome of 581 patients. *Endocr J* 2009;56:361-9.
28. Cernea CR, Ferraz AR, Cordeiro AC. Surgical anatomy of the superior laryngeal nerve. In: Randolph GW, editor. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2003. Chapter 24, p. 293-9.
29. Randolph GW. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. In: Randolph GW, editor. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2003. Chapter 25, p. 300-42.

# Paratiroid Hastalıklarının Cerrahi Tedavisi

Murat Ulsan, Bora Başaran, Serkan Orhan, Günter Hafız

## Tarihçe

Paratiroid bezin varlığını ilk keşfeden İngiliz anatomi Profesörü Sir Richard Owen'dır. 1852 yılında bir gergedanın post-mortem incelemesinde paratiroid bezin varlığını fark etmiştir. Bezi küçük, sıkı, sarı renk, tiroid venlerin olduğu bölgede ve tiroid beze arkadan yapışık bir oluşum olarak tarif etmiştir. 1877 yılında Sandström köpeklere yaptığı otopsilerde tiroid bezin arkasında paratiroid bezlerinin olduğunu bildirmiş, daha sonra yaptığı diğer hayvan ve insan otopsilerinde de bu bezin varlığını görmüştür ve 'glandulae parathyroideae' olarak isimlendirmiştir.<sup>1</sup> Bu bulgusunu yayınlamak istemiş fakat makalesi çok uzun olduğu gerekçesiyle ilk başta reddedilen yazı 1880 yılında yayınlanmış, 1938 yılındaysa İngilizceye çevrilmiştir.<sup>1</sup> Billroth'un asistanı olan Wolfer,<sup>2</sup> 1879 yılında ilk defa total tiroidektomi sonrası tetani oluşumunu fark etmiş, bunun tiroid bezin alınmasına ikincil beyin hiperemisine bağlı olduğunu, detoksifikasyon teorisini ortaya atmıştır. Wolfer tiroid/paratiroid bezlerin kandan toksinleri temizlediğini iddia etmiş, tiroidektomi sonrası toksinler temizlenemediği için de tetani ve konvülsiyon oluştuğunu iddia etmiştir.<sup>2</sup> Tetaninin paratiroid bezin fonksiyon kaybına bağlı olduğunu 1891 yılında Fransız fizyolog Gley ispatlamıştır. Hayvan deneylerinde tiroidi sağlam bırakarak paratiroid bezlere hasar vermiş ve tetani gözlemlemiş farketmiştir.<sup>2</sup> Bu tarihten sonra yapılan tiroidektomilerde, paratiroidin korunmasına özen gösterilmiştir. Askanazy,<sup>3</sup> 1904 yılında osteomalazisi olan bir hastanın otopsisinde tiroid beze yapışık 4 cm'lik bir tümör saptamıştır. Viyanalı bir patolog olan Erdheim,<sup>4</sup> 1906 yılında kemik hastalığı olanların paratiroid bezlerinde, histolojik ve morfolojik değişiklikler olduğunu görmüş ve kemik hastalığıyla paratiroid bezi arasında bir ilişki olabileceğinden şüphe etmiştir. Fakat primer patolojinin kemikte olduğunu, paratiroid bezlerin ikincil olarak büyüdüğünü düşünmüştür,<sup>4</sup> bu yüzden o dönemde kemik hastalığı ya da palpabl paratiroidi olan bir çok kişiye paratiroid bez transplante edilmiştir. Mac Callum ve Voeglin,<sup>5</sup> 1909 yılında ekzojen kalsiyum ya da paratiroid ekstresi ile tetaninin düzeldiğini keşfetmişlerdir. Schlagenhauer 1915 yılında Viyana'da bir kongrede tek bir paratiroid bez büyükse bu bezin çıkartılması gerektiğini bildirmiştir.<sup>6</sup>

Felix Mandl,<sup>2</sup> 1924 yılında paratiroid fizyolojisinin yanlış anlaşıldığını anlamış ve ilk paratiroidektomi yapımıştır: Albert Gahne isimli bir tren kondüktörü 1921 yılında kemik ve kas ağrılarında yürüyemez hale gelir, 1924 senesindeyse düşme sonrası femur kırığı olunca Dr. Mand'a başvurur. Mandl hastada kompansatuar paratiroid hastalığı olduğunu düşünüp hastaya önce paratiroid ekstresi verir, düzelme olmayınca kaza sonucu ölen birinden aldığı taze paratiroid ekstresini transplante eder, yine bulgular düzelmeyince hastayı opere etmeye karar verir ve bir paratiroid tümörü çıkarır. Hastanın operasyon sonrası hemen bulguları düzelir ve tekrar yürümeye başlar. Bir süre sonra hastalığın tekrarlaması üzerine tekrar operasyona alınan hasta kaybedilir.

Gemi kaptanı Charles Martell'in 1927 yılında Massachusetts Hastanesinde yapılan tetkiklerinde hiperkalsemi ve yaygın kemik demineralizasyonu saptanır ve bunun hiperparatiroidizme ikincil olduğu düşünülüp operasyona karar verilir. Dr. E. Richardson iki kez yaptığı boyun eksplorasyonunda normal paratiroid bez dışında bir şey saptamaz. Dr. Russel Patterson 1929 yılında New York'da üçüncü eksplorasyonu yapar fakat o da başarısız olur. Bunun üzerine 1932 senesinde tekrar Massachusetts'e dönen Martell, Oliver Cope tarafından da 3 kez opere edilir ama bunlar da başarısız olur. Harvard Tıp Fakültesinin kütüphanesinde doktoruyla birlikte yaptığı araştırmalarda, Acta Medica Scandinavica dergisinin, 1931 yılı aralık ayına ait bir mediasten paratiroid adenomu makalesi Martell'in dikkatini çeker ve bunu doktoruna gösterir. Hastanın ısrarı üzerine Cope hocası Churchill ile birlikte hastanın mediasten eksplorasyonunu yapar ve büyük bir paratiroid adenomu çıkarırlar. Hasta ileriki dönemde böbrekle ilgili komplikasyonlardan kaybedilir.

### **Kalsiyum Hemostazı ve Paratiroid Hormon**

Paratiroid hormon (PTH) 84 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Paratiroid bezler tarafından salgılandıktan sonra amino(N) ve karboksil(C) terminaline bölünür. 'N terminali', biyolojik olarak aktif kısım olmakla birlikte serumdan hızla temizlenir, 'C terminali' ise inaktif kısımdır ama serumda daha uzun süre kalabilir.

PTH serum ionize kalsiyum oranının düşmesiyle paratiroid bezlerden salgılanır, iyonize kalsiyum seviyesinin artmasıyla salınımı baskılanır.

Ana hedef organları; böbrekler, iskelet sistemi ve barsaklardır. Böbreklerde kalsiyumun tübüler emilimini artırırken, fosforunkini azaltırlar. Ayrıca 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> (kalsifediol)'ün 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>(kalsitriol)'e dönüşümünü 1-hidroksilaz enzimi vasıtasıyla artırır. Kalsitriolde, barsaklardan fosfor ve kalsiyum emilimini artırır. Kemik üzerinde yeniden şekillendirici etkisi osteoblastlar ve indirekt olarak osteoklastlar üzerindedir. Osteoblastlardaki reseptörüne bağlanarak cAMP üretimini sağlar. Osteoklastlar bu cAMP salınımından uyarılarak kalsiyum ve fosfor rezorbsiyonunu artırır. Bütün bu etkileri sonucunda serum kal-

siyum seviyesi artarken fosfor seviyesi düşer. PTH serum kalsiyum seviyesinin hızla düzeltilmesiyle ilgiliyken, vitamin D daha geç etkilerden sorumludur.

Kalsitoninin de kalsiyum metabolizmasında az bir etkisi mevcuttur, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.

### Anatomi

Paratiroid bezlerin ağırlığı 40-60 mg arası değişmekle birlikte, kronik hastalığı olanlarda, bayanlarda ağırlık daha azalmaktadır. Boyutlarla ilgili veriler kesin olmamakla birlikte boyu 3-6 mm, eni 2-4 mm, genişliği 0.5-2 mm, üç boyutlu ortalamaları yaklaşık olarak 5x3x1 mm olarak kabul edilmektedir. İnsanların %80'den fazlasında dört paratiroid bez bulunurken, %3'ünde üç paratiroid bez görülür.<sup>7</sup> Dörtten fazla paratiroid ise çok nadir görülür,<sup>7</sup> beşinci bez çoğunlukla mediastende, timus ya da aort arkı çevresinde bulunur. Paratiroid bezler %80 olguda tiroide komşu, %10-15 olguda timüs içinde, %3-5 olguda posterior mediastende, %0.5 olgudaysa parafarengeal bölgede yerleşirler.<sup>34</sup>

Üst paratiroid bezler çoğunlukla krikotiroid kesişimde, rekürren sinirle-inferior tiroid arterin çaprazlaşmasının yaklaşık 1 cm posterolateralinde, tiroid kapsüle yapışık olarak yerleşir.<sup>7</sup> Üst paratiroid bezler bunun dışında nadiren retroözefageal, retrolarengeal, retrofarengeal alanda ya da tiroid bezin içinde yerleşebilir.<sup>8</sup> Üst paratiroid bezler rekürren sinirin derininde yerleşim gösterirken, alt paratiroid bezler ise yüzeğinde yerleşim gösterir<sup>34</sup> (Şekil 2.3 ve 2.4). Büyüyen üst bezler trakea-özefageal oluktan aşağıya, orta mediastene veya retrofarengeal alana, doğru gitme eğiliminde olurlar. Posterosüperior mediastende görülen paratiroidler neoplastik büyüme sonucu yerçekimine ve toraks içi basınca bağlı aşağı inen üst paratiroid bezlerdir.

Alt paratiroid bezlerin yerleşiminde daha fazla varyasyon vardır. Genelde rekürren sinir-inferior tiroid arter kesişiminin anteromedialinde bulunurlar. Yarısından fazlası tiroid bez alt kutbunun yanında bulunur, yaklaşık %30'u tirotimik ligaman ya da anterosüperior mediastende timüsün üst kısmında, %7'si daha yukarıda karotis çevresinde, tiroid bez içinde veya posterior 1/3 kısmında, mediastendeki ana damarlar çevresinde yerleşebilir.<sup>9</sup> Toraksta büyüyen alt bezler timüsle birlikte ön mediastene doğru ilerler.

Normal paratiroid bezler %80 oranında tek baskın arter tarafından beslenirler (çoğunlukla inferior tiroid arter).<sup>7</sup> Bununla birlikte paratiroid bezler arasındaki zengin anastomozlar sayesinde inferior tiroid arter kesildiğinde dahi larenks, farenks, özefagus ve trakea arterleri tarafından beslenebilirler.<sup>7</sup> Üst paratiroid bezler %20 olguda süperior tiroid arter tarafından beslenir. Venöz sistem ise çoğunlukla arterleri takip ederek, tiroid venleri vasıtasıyla internal jugular venlere dökülür. Lenfatik sistemlerinde tiroid bezinki gibi paratrakeal ve derin servikal nodlara dökülür.



## Embriyoloji

Paratiroid bezler embriyolojik hayatın beşinci haftasında, üçüncü ve dördüncü farenks kesesinde oluşan primordial farenks endoderminden köken alırlar (Şekil 1.1). Üçüncü farenks kesesinin dorsal kanadının epitel primordial paratiroidal bez dokusuna değişim gösterirken, ventral bölümü timüsa dönüşüm gösterir. Timüs aşağıya doğru inerken kuyruk kısmında alt paratiroid bezleride sürükler. Timüs üst toraksta yerini alırken kuyruk bölümü geriler ve alt paratiroid bezlerde, tiroid bezin arkasında ve inferiorunda son yerlerini alırlar. Aynı dönemde dördüncü farenks kesesinin dorsal kanadının epitel paratiroid bez dokusuna dönüşmeye başlar. Kese regrese olduktan sonra bu paratiroid bezler, kaudal migrasyon yapan tiroid bezin lateraline yerleşir ve kısa bir infero-medial inişten sonra tiroid üst kutup arkasındaki son pozisyonlarını alırlar. Alt paratiroid bezler bu uzun iniş nedeniyle daha sık ektopik yerleşim gösterirler. Üst paratiroid bezlerin ektopik yerleşimi sık değildir.

## Histopatoloji

Paratiroid bezlerin ana hücre grubu şef hücrelerdir. Bunlardaki sekretuar granüller paratiroid hormonunu saklar. İkinci grup ise okzifilik hücrelerdir, mitokondriden zengin olan bu hücreler teknesyum 99m sestamibi taramasında paratiroid bezlerdeki anormal tutulumdan sorumludur. Diğer hücre grubu ise intermediate hücrelerdir.

Primer hiperparatiroidizm olgularının %80'den fazlasından, tek bir soliter adenom sorumludur. Soliter adenomların çoğu şef hücre kaynaklıdır; burada histolojik olarak önemli bir nokta nükleer atipi paratiroid adenomuyla karsinomunu ayırt ettirmez. Onkositik adenomlar ise %4 oranında görülürler, daha nadir olarak da lipoadenom ve water-clear hücreli adenomlar görülebilir. Atipik adenomlardaysa malignite benzeri sitolojik bulgular mevcuttur ve karsinomlarla karışabilirler; metastaz, vasküler ya da doku invazyonu gibi malin karakterler barındırmazlar.

Paratiroid bezlerin hiperplazisi böbrek yetmezliğine sekonder olabileceği gibi primer olarak parankim hücrelerinin proliferasyonu sonucuda görülebilir. Primer diyebilme için paratiroid hormon salınımını tetikleyen uyarıların olmaması gereklidir. Şef hücre hiperplazisi hiperparatiroidizm olgularının yaklaşık %15'inin sebebidir. Uyarı bilinmemektedir, ailesel ve MEN (multipl endokrin neoplazi) sendromuna eşlik edebilir. Dört bezinde büyümesi söz konusudur. Water-clear hücre hiperplazisi ise daha nadir olup bayanlarda daha sık görülmektedir. Üst bezlerin alt bezlere oranla daha büyük olması dikkat çekicidir.

Paratiroid kanseri hiperparatiroidizm olgularının %1'inde görülen nadir bir kanserdir. Bayan ve erkekte görülme sıklığı eşittir. Genelde kırklı yaşlarda görülürler. Öncesindeki selim bir patolojiyle (kronik böbrek yetmezliği, ailesel hiperparatiroidi sendromları) ilişkisi tartışmalıdır. Morfolo-

jik ve histolojik özellikleriyle adenomdan ayırımı zordur. Sadece çevre dokulara invazyon ve metastazla ayırımı yapılabilir. Kalsiyum seviyesi genelde >14 mg/dl'dir ve PTH genelde beş kattan fazla yüksektir, alkalın fosfotaz da daha sık yükselir. Selim patolojilere göre daha çok hiperkalsemi kliniği verirler. Çoğunlukla büyük tümörlerdir (>3 cm), boyun muayenesinde kitle olarak palpe edilebilirler ve ektopik bölgelerde pek görülmezler. Yavaş büyürler. Rejyonel metastaz yapabilirler ama esas olarak lokal invazif bir seyirleri vardır, rekürren sinir invazyonu görülebilir. İleri dönemlerde akciğer, kemik, karaciğer metastazı yapabilirler.<sup>35</sup> Mikroskopik olarak sık mitoz önemli bir bulgudur ve mitozun artmasıyla prognoz düşer. Makroskopik olarak beyazımsı-gri renkte, çevre dokulara yapışık, oldukça sert kitlelerdir. Operasyon sonrası rekürrensler sıktır ve seneler sonra bile görülebilir (en sık 2-5 sene içinde). Paratiroid hormon üretmeyen karsinomlar çok nadirdir. Hastaların ana ölüm sebebi hiperkalsemiye bağlı komplikasyonlardır.<sup>35</sup> Beş yıllık sağkalım %85, on yıllık sağkalımsa %49 civarındır.<sup>36</sup>

### Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri PHPT tanısını koymaktan ziyade anormal çalışan bezi, yerini, adetini belirlemede faydalıdır. PHPT tanısı biyokimya ile konulur. Frozen incelemeyle hiperfonksiyone paratiroid dokusuyla, normal paratiroid dokusu ayırımı yapılamadığından preoperatif lokalizasyon çalışmaları çok önemlidir. Birçok görüntüleme yöntemi olmasına rağmen özellikle adenomların preoperatif yerinin belirlenmesinde sintigrafi anatomik görüntüleme yöntemlerine göre en fazla tercih edilen yöntemdir.

### Sintigrafi

Birçok ilaç ve teknik kullanılabilse de, en çok <sup>99m</sup>Tc-sestamibi paratiroid görüntülemesinde tercih edilmektedir. <sup>99m</sup>Tc-sestamibi lipofilik bir katyondur ve mitokondride tutulur. Paratiroid dokusunda da yüksek oranda mitokondri bulunması nedeniyle tiroid beze göre daha fazla tutulum saptanır. Adenomlardaki artmış vaskülarite ve mitokondri sayısı <sup>99m</sup>Tc-sestamibi salınımını yavaşlatacağından normal paratiroid dokusuna göre de daha uzun süre tutulum olur.<sup>10</sup> Sestamibi tek ya da multiple adenom, hiperplazi, ektopik bez tespiti yapabilir. Hiperparatiroidizme yol açan tek bir adenomun tespitinde sensitivitesi %88-11, spesifitesi de %90 civarındır. Yanlış pozitiflik oranı %8-20 arasındır.<sup>32</sup> Çift adenomların yaklaşık %27'si, hiperplastik bezlerin de %55'i kaçırabilir.<sup>27</sup> Sestamibi'nin lokalize edemesinin ana sebepleri; iki santimden küçük adenomlar, solid tiroid nodülleri, tamamen şef hücrelerden oluşan bir adenom varlığı, birden çok bez hastalığıdır. <sup>99m</sup>Tc-sestamibinin kullanıldığı birçok teknik bulunmaktadır. Enjeksiyon sonrası bir ya da iki zaman aralığında (tek/dual faz) görüntüleme yapılabilir, ayrıca iki boyutlu planar ya da üç boyutlu tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) teknikleri kullanılabilir. SPECT yöntemi planara göre tek paratiroid adenomunu tespit ve lokalize etmede üstün-

dür, ayrıca küçük ve tiroid arkası yerleşen adenomları da tespit edebilir.<sup>12</sup> SPECT/BT üç boyutlu görüntü vermesiyle paratiroid kitlesinin çevre dokularla ve tiroid bezle ilişkisi hakkında da bilgi verir. Mediastende ya da tiroid bez içinde yerleşen paratiroid adenomu tanısında değerlidir.

### **Yüksek Rezolüsyonlu Ultrason**

Ucuz, invazif olmayan ve basit bir yöntemdir. Büyümüş paratiroid bezlerini ve çevre dokularla olan ilişkilerini gösterir. Multiple adenomları, hiperplazileri, ektopik yerleşimleri, eşlik eden tiroid patolojilerini, intratiroid bez varlığını tespit edebilir. Retroözefageal, retrotrakeal, retrosternal ve derin mediastende yerleşen adenomları tespit edemez. Adenomlar tipik olarak hipoekoik, tiroid bez arkası yerleşmiş bir kitle görüntüsü verir, kalsifikasyon pek görülmez. Tiroid nodülleri, adenopatiler yanlış pozitif sonuca yol açabilir, yanlış pozitiflik oranı yaklaşık %15'dir.<sup>13</sup> Mediastenin ve fonksiyonun değerlendirilememesi dezavantajdır.

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

MRG'e göre sensitivitesi düşüktür, ektopik yerleşimli adenomların tespitinde ve anatomik detayı görmede faydalı olsa da normal lokalizasyondaki adenomlarda daha az etkilidir. Yanlış pozitiflik oranları yüksek olduğundan sık kullanılmaz.<sup>14</sup>

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

BT'den üstündür. Adenomların T1'de düşük, T2'de yüksek sinyal intensitesi mevcuttur. Ektopik lokalizasyonu tespitinde ve revizyon olgularında faydalıdır. Sensitivitesi %80 civarındır.<sup>14</sup> Büyük adenopatiler yanlış pozitifliğe yol açabilir.

### **PET, PET/BT**

Persistan ya da rekürren olgularda diğer görüntüleme yöntemleri başarısız olduğunda kullanılabilir. Tiroidin de tutulum yapması değerini düşürmektedir.

Arteriografi ve selektif venöz PTH örnekleme gibi invazif yöntemler mevcuttur. Daha önceki eksplorasyonları başarısızlıkla sonuçlanan olgular dışında bu yöntemlerin pek kullanımı yoktur.<sup>28</sup>

Sestamibi ve ultrason hastaların çoğunun tanı ve lokalizasyon tespitinde yeterli olmaktadır. İntraoperatif olarak da ultrason ya da sestamibi kullanılabilir.

### **Cerrahi Tedavi**

Üçüncü uluslararası asemptomatik primer hiperparatiroidizm seminerinde cerrahi indikasyonlar gözden geçirilmiştir.<sup>15</sup> Biyokimyasal olarak primer hiperparatiroidizm tanısı alıp semptom veya bulguları olan her hastaya

cerrahi tedavi uygulanmalıdır, bu konuda tartışma yoktur. Yapılan kohort<sup>18,19</sup> çalışmalarda, semptomatik primer hiperparatiroidi olgularında paratiroidektomi yapılması kemik dansitesini arttırmakta,<sup>23</sup> kırıkları azaltmakta, kognitif fonksiyonları düzeltmekte,<sup>22</sup> böbrek taşı sıklığını azaltmakta,<sup>24</sup> kardiyovasküler riskleri düşürmektedir.<sup>25</sup> Asemptomatik olgularda ne zaman cerrahi uygulanması gerektiği tartışmalıdır, seminerde bu konuda alınan kararların eski alınan kararlarla karşılaştırılması Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.<sup>26</sup> Primer hiperparatiroidizmin ana sebebi adenomlar olduğundan eksplorasyon ve adenomun çıkartılması >%95 olguda tedavi edicidir. Primer hiperplazi olgularında tedavi subtotal paratiroidektomidir. Bu hasta grubunda kalan doku ve bu dokunun aktivitesi cerrahinin başarısını belirlediğinden, tedavi oranı adenom cerrahisindekinden daha düşüktür.<sup>20</sup>

**Tablo 11.1.** Asemptomatik primer hiperparatiroidi olgularında cerrahi endikasyonlarında eski ve yeni yönergelerin karşılaştırılması.\*<sup>26</sup>

	1990 <sup>17</sup>	2002 <sup>16</sup>	2008 <sup>15</sup>
<b>Serum kalsiyum</b> (>normalin üst limitinde)	1–1.6 mg/dl (0.25–0.4 mmol/l)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/l)	1.0 mg/dl (0.25 mmol/l)
<b>24 saatlik idrarda kalsiyum</b>	>400 mg/gün (>10 mmol/gün)	>400 mg/gün (>10 mmol/gün)	- **
<b>Kreatin klerensi</b>	%30 azalma	%30 azalma	<60 ml/dakika
<b>KMD</b>	Ön kol Z-skor <-2.0	T-skor <-2.5 herhangi bir yerde***	T-skor <-2.5 herhangi bir yerde*** ve/veya kırılan kemik hikayesi
<b>Yaş (sene)</b>	<50	<50	<50

KMD: Kemik mineral dansitesi

\* Medikal takip çeşitli nedenlerden yapılamayacak olan hastalarda da cerrahi endikasyonu vardır.

\*\* Bazı doktorlar hala 24 saat idrar kalsiyum atılımının >400 mg üstü olmasını cerrahi endikasyon kabul etmektedir.

\*\*\* Lomber bölge, femur boynu, tüm kalça kemiği, radiusun 1/3'ü.

**Tablo 11.2.** Cerrahi uygulanmayan asemptomatik primer hiperparatiroidi olgularındaki eski ve yeni yönergelerin karşılaştırılması.<sup>26</sup>

	1990 <sup>17</sup>	2002 <sup>16</sup>	2008 <sup>15</sup>
<b>Serum kalsiyum</b>	Altı ayda bir	Altı ayda bir	Yılda bir
<b>24 saatlik idrarda kalsiyum</b>	Yılda bir	-	-
<b>Kreatin klerensi</b>	Yılda bir	-	-
<b>Serum kreatin</b>	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir
<b>Kemik dansitesi</b>	Yılda bir (önkol)	Yılda bir (3 bölge)*	Her 1-2 sene (3 bölge)*
<b>Abdomen röntgeni (±ultrason)</b>	Yılda bir	-	-

\* Lomber bölge, femur boynu, tüm kalça kemiği, radiusun 1/3'ü.

Menapoz sonrası bayan popülasyonda kemikle ilgili problemler daha fazla olacağından ameliyat konusu daha erken düşünülmelidir. Bununla birlikte takip problemi olacak hastalarda da cerrahi ön plana alınabilir.

Birçok cerrahi paratiroidektomi tekniği olmakla birlikte en eski ve sık kullanılan teknik genel anestezi altında bilateral eksplorasyon tekniğidir. Özellikle deneyimli cerrahların elinde başarı oranı yüksektir. Komplikasyon oranı ise diğer tekniklere göre daha fazladır (%1-3).<sup>29</sup> Preoperatif lokalizasyon tekniklerinin gelişmesi, intraoperatif gamma probe ve hızlı PTH ölçümü, endoskopinin işin içine girmesiyle minimal invaziv teknikler artık sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde bilateral eksplorasyon: multiple gland hiperplazisinde, ailesel sendromlarda, preoperatif görüntüleme yöntemleriyle yeri tam tespit edilemeyen olgularda, bazı revizyon olgularında, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm olgularında özellikle tercih edilir.<sup>32</sup> Baş-boyun bölgesine radyasyon hikayesi ya da lit-yuma bağlı hiperparatiroidizm olgularında, tiroid patolojisi olan olgularda da bilateral eksplorasyon daha uygundur.

### Cerrahi Teknik

Bilateral eksplorasyon genel anestezi altında yapılır. Boyun ekstansiyona getirilmelidir. Primer vakalarda profilaktik antibiyotiğe gerek yoktur. Suprasternal çentiğin iki parmak üzerinden, tiroid istmus civarından, yaklaşık 2.5 cm'lik Koher (alt servikal transvers) insizyonu yapılır, cerrahinin boyutuna göre insizyonun uzunluğu belirlenir. İnsizyon sternokleidomastoid kasın laterale uzanmamalıdır. Subplatismal kranyal ve kaudal cilt flepleri kaldırılıp otomatik ekartörle sabitlenir. Üst flep tiroid kırıldak çentiğine, alt flep ise suprasternal çentiğe kadar ulaşmalıdır. Strep kaslar ortaya konulup, sternotiroid kasa tiroid kapsül arası diseke edilmelidir. Bu bölgede kanamalar olabilir, kanama paratiroid dokusunun tanınmasını zorlaştırabileceğinden hemostaza özellikle bu bölgede dikkat edilmelidir. Patolojinin olduğu düşünülen bölgeden ilk olarak başlanır. Orta tiroid ven bağlanmalı, üst ve alt tiroid damarlara zarar verilmemelidir. Tiroid anteromediale retrakte edilir ve karotisle tiroid bez arasındaki fasya açılarak tiroid arka bölgesindeki fibroalveolar doku içinde künt disseksiyonla paratiroid bezler aranır. Genel olarak rekürren sinirin diseke edilip ortaya konmasına gerek yoktur ama sinirin geçtiği bölgelerde her zaman dikkatli olunmalıdır. Ayrıca retro-özefageal ya da paratrakeal alanda çalışılacaksa sinir ortaya konmalıdır.<sup>30</sup> Inferior tiroid arterin bulunması yol gösterici olacaktır. Rekürrene zarar vermemek için tiroid beze yakın disseksiyon yapılmalıdır. İlk olarak patolojik olduğu düşünülen bez aranmalıdır, preoperatif lokalize edilememişse alt bezler daha büyük ve anterior yerleşimli olduğundan ilk alt bez ortaya konulur. Alt bezler çoğunlukla rekürren sinirle inferior tiroid arter kesişim noktasının anteromedialinde bulunurlar. Tiroid bez üst kutbunun arka kapsülünde, rekürren sinirin krikotiroid kas altından girdiği noktanın 1 cm civarında da üst bez bulunur. Her iki taraftaki bezler birbirine simetrik yerle-



şir. Normal paratiroid bezler açık kahverengi, adenomlar pas rengi, hiperplazik bezler koyu ve tiroid bez renginde, yağ dokusu sarı, lenf nodları griye yakın, tiroid nodülleri ise kırmızıya yakın bir renkte olur. Eğer intraoperatif PTH bakılacaksa patolojik olduğu düşünülen beze ulaşılmca periferik ya da anterior jugular venden kan alınıp bazal PTH seviyesi ölçülür. Bez çıkartıldıktan 10 dk sonra tekrar kan alınıp PTH seviyesi ölçülür, bilateral eksplorasyonda bu sırada diğer bezler aranmaya devam edilir. Hiperplazi düşünülüyorsa anormal olduğu düşünülen son paratiroid bez de çıkartılıp 10 dk sonra PTH seviyesi ölçülür. PTH seviyesinde >%50 düşüş operasyonun başarılı olduğunu gösterir. Eğer patolojik olduğu düşünülen bez tiroid orta hat civarında ve üst bez bulunamamışsa, bu bez üst paratiroid kabul edilip alt bez aranmalıdır.<sup>40</sup> Alt bezde bulunamazsa kontralaterale geçilip orada bezler bulunup simetri aranmalıdır. Dört bezden biri bulunamaz ve bu bezin hastalıklı olduğu düşünülüyorsa ipsilateralinden başlayıp ektopik lokalizasyonlar sistematik (1- timüs, 2- retroözefageal alan, 3- karotis kılıfı, 4- tiroid lobektomi 5- mediasten eksplorasyonu) olarak taranmalıdır.<sup>40</sup> Normal olduğu düşünülen paratiroid bez için bu taramayı yapmaya gerek yoktur.

Paratiroid bez diseksiyonu sırasında vasküler anatomiye saygı gösterilmelidir. Üst paratiroid bez diseksiyonuna süperolateralinden başlanmalı, çünkü damarları daha çok inferior arterden yukarı doğru uzanırlar. Alt bezlerde ise damarlar üst taraftan geleceği için diseksiyona kaudal kısımdan başlanmalıdır. Bezin vasküler pedinkülünün en son bağlanması sabit bir doku olacağından çevre dokularda sıyrılmasını kolaylaştırır.<sup>40</sup>

Anormal bez bulunduğu patolojiye gönderilebilir ve aynı tarafta ikinci bezin araştırılması yapılır. Eğer ikinci bezde patolojik olarak anormallik varsa hiperplazi açısından dört bezde incelenmeli ve subtotal (31/2) paratiroidektomi yapılmalıdır. Bırakılan beze klips konulmasında fayda vardır sekonder cerrahi de kolaylık sağlaması açısından. Yeni intraoperatif lokalizasyon yöntemleri sayesinde günümüzde operasyon sırasında çok fazla biyopsiye gerek kalmamaktadır.

Kanama kontrolü yapıp, eğer sahada kalan paratiroid bezlerden kanlanması bozulmuş olan varsa, servikal kaslara ya da ön kola çevresine bir klips konularak implante edilir. Ototransplant yapılmadan önce bezin bir kısmı frozena yollanıp paratiroid dokusu olduğu teyit edilmelidir, strep kaslar birbirine yaklaştırılır, dren konulur, cilt-ciltaltı kapatılıp operasyona son verilir.

Paratiroid dokusuna çok nazik davranılmalıdır, direkt olarak bezi tutmak yerine çevre yağlı dokulardan tutulmalıdır, hastalıklı paratiroid dokusunun kapsülü parçalanıp boyun bölgesine dağılması durumunda yaygın paratiromatozis olur ve bu durumun tedavisi oldukça güçtür.<sup>40</sup>

Postoperatif dönemde kalsiyum seviyesi genelde 48 saat içinde en alt noktaya ulaşır. Operasyondan sonraki 24 saat içinde kalsiyum seviyesi görülmelidir. Postoperatif 6. ayda ki normakalsemi cerrahi başarı olarak nite-

lendirilir. Ameliyat sonrası 1. ayda ve 6. ayda total kalsiyum ve PTH seviyesi bakılmalıdır.

Bilateral servikal eksplorasyonla >%95 tedavi başarısı mevcut olmasına rağmen hiperparatiroidizmin >%90 olguda tek bir adenomdan kaynaklanması, preoperatif ve intraoperatif tanı yöntemlerinin gelişmesi cerrahları tek taraflı boyun eksplorasyonuna yönlendirmiştir. Preoperatif tek bir bez hastalığı tespit edilen olgularda tek tarafı eksplore eden üç teknik mevcuttur. İlki, sestamibi ile yeri bulunan odağın olduğu tarafta unilateral eksplorasyon yapılır. Anormal bezin bulunduğu anda hastadan periferik kan alınarak PTH düzeyi tespit edilir. Hiperfonksiyone olduğu düşünülen odak çıkartıldıktan 10 dakika sonra tekrar PTH düzeyi bakılır. PTH yarı ömrü 5 dakikanın altında olduğu için, ikinci bakılan değer >%50'den fazla düşmesi doğru odağın çıkartıldığı anlamına gelir ve operasyon sonlandırılır,<sup>31</sup> eğer bu düşme sağlanamazsa bilateral eksplorasyon yapılması gerekir. İkinci teknik ise operasyonu gamma prob yardımıyla yapmaktır. Bu teknikte operasyondan 2 saat önce hastaya <sup>99m</sup>Tc-sestamibi verilir. Cerrahi pozisyonda, IV sedasyonla boyun ön kısmına gamma proba tarama yapılır, tiroid istmus radyoaktivitesi bazal arka plan radyoaktivitesi kabul edilir. Proben eşik değeri daha sonra bu arka plan radyoaktivitesini filtre edecek şekilde ayarlanır. Boyun dört kadran radyoaktivitesi hesaplanır. Maksimal aktivitenin olduğu yer işaretlenir ve bu bölgeden 2-3 cm'lik bir insizyonla prob kılavuzluğunda diseksiyon yapılır. Adenom bulunup çıkartıldıktan sonra çıkartılan adenomun radyoaktivitesi ve operasyon sahasının radyoaktivitesi tekrar hesaplanır, toplamı eksizyon öncesine eşitse operasyon başarılıdır ve sonlandırılır. Diğer bir değerlendirme tekniği ise çıkartılan dokunun radyoaktivitesine bakılır, arka plan aktivitesinden >%20 ise başarılı adenom eksizyonu kabul edilir.<sup>33</sup> Son senelerdeyse endoskopik yöntem kullanılmaya başlanmıştır, bu yöntem için de tek bir bez hastalığı olması, kitlenin <3 cm olması, tiroid bezin çok büyük olmaması ve revizyon vaka olmaması gereklidir.<sup>37</sup> Bez bulunup çıkartıldıktan sonra yine PTH düzeyi bakılarak operasyon sonlandırılır.

Çift adenom varlığında bilateral eksplorasyon gereklidir, çift adenomlar en sık (%45) iki üst paratiroid bezde yer alır, %75 olguda ikinci adenom kontralateralde bulunur.<sup>39</sup> Şüpheli paratiroid dokuları çıkartıldıktan sonra PTH'daki düşmeye bakılmalıdır. Multiple gland hiperplazisi olmadığına emin olmak için en az bir adet normal bez görülmelidir. Multiple bez hiperplazisi durumunda bilateral eksplorasyon yapıp en büyük üç bez çıkartılır, diğer bezinde 1/3 ya da 1/2'si bırakılır. PTH seviyesi ölçülür. PTH seviyesi hala yüksekse ektopik doku araştırılması yapılır. Ailesel olgularda multiglandüler hastalık oranı çok yüksek olduğundan bilateral eksplorasyon yapılmalıdır. Böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidizmde cerrahi endikasyon medikal tedaviye yanıt vermeyen ilerleyici sekonder hiperparatiroidizmdir ve tedavisi bilateral eksplorasyonla subtotal ya da total paratiroidektomi ve ototransplantasyondur.<sup>21</sup>

Paratiroid karsinomları ise lokal agresif tedavi gerektirir, kapsülüyle beraber paratiroid dokusu ve çevre yumuşak dokular en-blok çıkartılmalı, ipsilateral tiroid lobektomi, trakeaözefageal yumuşak dokular ve santral ve paratrakeal lenfatik doku çıkartılmalıdır. Tümör rekürren sinire, özefagus yan duvarına ya da strep adedelelere yapışık olduğunda bu dokularında eksize edilmesi gereklidir. Lateral boyun disseksiyonu klinik ya da radyolojik olarak N0 boyunda, ileri yumuşak doku tutulumu olmadığı sürece gerekli değildir. Nüksler siktir ve hiperkalsemi ile daha çok prezente olurlar. Hiperkalsemiye bağlı ölümleri azaltmak için nüksleri de agresif bir şekilde tedavi etmede fayda vardır. Radyoterapi ve kemoterapinin yeri tartışmalıdır.

Winston Churchill'in, 1930'lu yıllarda ünlü sözü paratiroid cerrahisini özetler: "*Paratiroid cerrahisinde başarı, cerrahın paratiroid dokusunu gördüğünde tanınmasına, bezlerin saklandığı yerleşim yerlerini bilmesine ve bu bilgileri kullanabilecek iyi bir cerrahi tekniğe sahip olmasına bağlıdır.*"<sup>38</sup>

### Kaynaklar

1. Seiple C. On a New Gland in Man and Several Mammals (glandulae parathyroideae). Sandström I, transl. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1938.
2. Organ CH Jr. The history of parathyroid surgery, 1850-1996: the Excelsior Surgical Society 1998 Edward D Churchill Lecture. *J Am Coll Surg* 2000;191:284-99.
3. Askanazy M: Über Ostitis deformans ohne osteoides Gewebe. *Arb Pathol Inst Tübingen* 1904;4:398-422.
4. Erdheim J. Tetania parathyreopriva. *Mih Grenzen Mes Chir* 1906;16:632-744.
5. Maccallum WG, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J Exp Med* 1909;11:118-51.
6. Schlagenauffer F. Zwei Fälle von Parathyroideatumoren. *Wien Klin Wochenschr* 1915;28:1362.
7. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95:14-21.
8. Thompson NW, Eckhauser FE, Harness JK. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1982;92:814-21.
9. Katz AD, Hopp D. Parathyroidectomy. Review of 338 consecutive cases for histology, location, and reoperation. *Am J Surg* 1982;144:411-5.
10. Falke THM, Sandler MP, Schipper J. Parathyroid glands. In: Sandler MP, Coleman RE, editors. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 991-1012.
11. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-72 .
12. Sharma J, Mazzaglia P, Milas M, et al. Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m sestamibi modality? *Surgery* 2006;140:856-63.

13. Rodriguez JM, Tezelman S, Siperstein AE, et al. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1994;129:870-5.
14. Erdman WA, Breslau NA, Weinreb JC, et al. Noninvasive localization of parathyroid adenomas: a comparison of X-ray computerized tomography, ultrasound, scintigraphy and MRI. *Magn Reson Imaging* 1989;7:187-94.
15. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-9.
16. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.
17. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Bethesda, Maryland, October 29-31, 1990. *J Bone Miner Res* 1991;6 Suppl 2:S1-166.
18. Clark OH. How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3011-4.
19. Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? *Surgery* 2005;137:127-31.
20. Bruining HA, Birkenhäger JC, Ong GL, Lamberts SW. Causes of failure in operations for hyperparathyroidism. *Surgery* 1987;101:562-5.
21. Lundgren G, Asaba M, Magnusson G, Pieper R, Alveryd A. The role of parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism before and after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1977;(42):149-52.
22. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, Tembreull T, Williamson J, Perrier N. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg* 2005;242:642-50.
23. VanderWalde LH, Liu IL, O'Connell TX, Haigh PI. The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2006;141:885-9; discussion 889-91.
24. Hedbäck G, Abrahamsson K, Odén A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 2001;31:1048-53.
25. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008;31:925-31.
26. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:366-72.
27. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;131:149-57.
28. Udelsman R, Donovan PI. Remedial parathyroid surgery: changing trends in 130 consecutive cases. *Ann Surg* 2006;244:471-9.
29. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235:665-70; discussion 670-2.

30. Krempf GA, Medina JE, Bouknight AL. Surgical management of the parathyroids. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:217-28.
31. Irvin GL 3rd, Dombrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery* 1993;114:1019-22; discussion 1022-3.
32. Gross ND, Wax MK. Unilateral and bilateral surgery for parathyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:799-817, ix-x.
33. Murphy C, Norman J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 1999;126:1023-8; discussion 1028-9.
34. Shaha AR. Parathyroid re-exploration. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;37:833-43, x.
35. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:485-93.
36. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999;86:538-44.
37. Assalia A, Inabnet WB. Endoscopic parathyroidectomy. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:871-86, xi.
38. Welbourn RB. The History of Endocrine Surgery. New York: Praeger Publisher; 1990.
39. Milas M, Wagner K, Easley KA, Siperstein A, Weber CJ. Double adenomas revisited: nonuniform distribution favors enlarged superior parathyroids (fourth pouch disease). *Surgery* 2003;134:995-1003; discussion 1003-4.
40. Ritter HE, Milas M. Bilateral parathyroid exploration for hyperparathyroidism. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2009;20:44-53.





# Radyoaktif İyot Tedavisi

Ertuğrul Taşan, Esra Hatipoğlu

## Kullanım Alanları ve Dozları

$I^{131}$  ile radyoaktif tedavi 1940'lı yıllardan beri Graves hastalığı için kullanılan tedaviler arasında yerini almıştır. İzotop oral yolla (kapsül içinde veya suyla) verildikten sonra hızla emilmekte, foliküler tiroid hücrelerinde konsantre olarak aynı hücrelerde oksidasyon ve organifikasyonu gerçekleştirmektedir. Beta partiküllerinin iyonizan etkisi ile tiroid hücreleri erken inflamatuvar yanıt, foliküler hücrelerin nekrozu ve vasküler oklüzyon sonucunda parçalanmaktadır.<sup>1</sup> İlerleyen zamanlarda kronik inflamasyon ve fibrozis tiroid boyutunu azaltmakta ve tiroid hormon sekresyonunu da engellemektedir.<sup>1,2</sup> İdeal olarak hastayı hızla ötiroid hale getirecek ancak hipotiroidiye de sokmayacak, mümkün olan en düşük doz uygulanmalıdır. Doz hesaplama algoritmalarına göre genellikle 5-15 mCi  $I^{131}$  kullanılmaktadır. Retrospektif verilere göre daha genç yaşta olanlar, tiroid boyutu daha büyük olanlar, ciddi tiroitoksikozu bulunanlar ve daha önceden antitiroid ilaç kullanımı olanlarda tedaviye yanıt azalabilmektedir.<sup>3,4</sup> Bu tür hastalara ek olarak Graves hastalığı nüks edenlerde ve hastalık aktivitesinin minimize edilmesi gereken (yaşlı ya da kardiyak hastalığı bulunan) hastalarda daha yüksek dozlar da kullanılabilir. Fiks doz kullanımının daha kısa zamanda müdahaleye olanak sağlaması, daha ekonomik olması ve doz hesaplaması ile karşılaştırıldığında sonuçlar açısından fark saptanmaması nedeniyle fiks dozda  $I^{131}$  tedavisi kullanan merkezler de vardır.<sup>5-7</sup>

Semptomatik toksik olmayan multinodüler guatr varlığında genç hastalarda tedavi seçeneği cerrahi olsa da ileri yaş hastalarda, cerrahi riskin yüksek olduğu durumlarda ve cerrahi tedaviyi tercih etmeyenlerde radyoaktif iyot (RAI) da bir diğer seçenek olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda  $I^{131}$  tedavisi ile tiroid dokusunda 1 yıl sonra %40 küçülme<sup>8-11</sup> gerçekleşirken, 3-5 yıl sonra %50-60 küçülme<sup>10</sup> saptanmıştır. Tedavi sonrası etkinin yaklaşık yarısı ilk üç ayda görülmektedir.<sup>10</sup>

Radyoaktif iyot uzun yıllardır otonom fonksiyonu olan tiroid nodüllerine yönelik invazif olmayan bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Toksik adenom otonom fonksiyona sahip bir tiroid nodülü olup negatif feedback ile TSH supresyonuna yol açmaktadır. Hipotalamo-hipofizer

akstaki bu negatif feedback geri kalan tiroid dokusunda hipofonksiyona bu nedenle de daha az iyot birikimine neden olur.<sup>12</sup> Bu nedenle de  $I^{131}$  tedavisi bu hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir.

Radyoaktif iyot tedavisi yıllardır kullanılıyor olsa da verilmesi gereken doz hala tartışma konusudur. Uygulanacak dozu belirlemede iki yaklaşım mevcuttur; ilki tüm hastalar için fiks bir doz uygulanması, ikincisi ise tiroid boyutu ve 24 saatlik iyot tutulumuna göre doz hesaplamasıdır. Fiks doz değişiklik gösterebilse de genellikle 185-1100 MBq (5-30 mCi) arasındadır. Doz hesaplaması ise tiroid ağırlığı, gram başına verilecek doz ve 24 saatlik iyot tutulumu kullanılarak oluşturulan bir formül ile yapılmaktadır. Ancak tiroid ağırlığının gramı başına verilecek radyoaktif madde dozu üzerine de bir görüş birliği yoktur.<sup>13,14</sup>

Radyoaktif iyot ( $I^{131}$ ) tedavisi iyi diferansiye tiroid karsinomu varlığında tiroidektomi sonrası rezidüel tiroid dokusuna yönelik ablasyon amacıyla da kullanılmaktadır. Rezidüel dokunun ablasyonu ile nüks, metastaz ve uzun dönem mortalitenin azaldığını gösteren bazı gözlemsel çalışmalar<sup>15</sup> mevcuttur. Avrupa konsensüs raporu sonucunda uzak metastaz, tam olmayan tümör rezeksiyonu veya nüks açısından yüksek risk varlığında yüksek doz (100 mCi) ile ablasyon önerilmektedir.<sup>16</sup> Avrupa Tiroid Birliği<sup>17</sup> 25 Avrupa ülkesinde uygulanan dozların 30 ile 100 mCi arasında değiştiğini bildirmektedir. Düşük aktivite kullanımının daha kısa izolasyon zamanı, kısa hastanede kalım süresi, çevreye ve diğer dokulara daha az radyasyon salınması gibi faydaları mevcuttur. Diğer yandan kullanılan aktivite arttıkça ablasyonun başarı şansı artmaktadır.

### **Erken Dönem Etkileri**

Radyoaktif iyot tedavisinin erken dönem etkileri genellikle hafif ve geçicidir. Erken dönemde radyasyon tiroiditi (%3), geçici hipertiroidizm (%5), Graves benzeri hipertiroidi (%5) ve bazen de tiroid boyutunda %15-25'lik bir artış görülebilmektedir.<sup>18</sup>

### **Tiroid Fonksiyonu Üzerine Etkileri**

$I^{131}$  tedavisi sonrasında tiroid fonksiyonları yavaşça azalmaya başlar. Hastaların yaklaşık %50-70 i 6-8 hasta içinde ötiroid hale gelmekte ve bu duruma tiroid boyutunda azalma da eşlik etmektedir.<sup>12</sup> Bu süreçte semptomlar bir beta adrenerjik antagonist ile kontrol altına alınabilir. Geç dönemlerde,  $I^{131}$  tedavisinden 5-8 yıl sonra, hastaların %22-58'inde hipotiroidi gelişebildiği de bildirilmiştir.<sup>18</sup>

$I^{131}$  dozunun artması, yüksek titrede antiTPO varlığı, tiroid boyutunun artmış olması erken dönemde hipotiroidi insidansını arttırmaktadır. Hipotiroidi tedavinin ilk 6 ayında gelişirse LT4 tedavisi suboptimal dozlarda uygulanmalıdır. Birkaç ay sonraki TSH kontrolünde TSH hala yüksek ise kalıcı bir tiroid hasarından söz edilebilir.

Yaşlı veya kardiyak hastalığı olan Graves'li hastalar için depo edilmiş tiroid hormonlarını azaltmak ve böylece tedaviyi takiben gelişebilecek tiroidit sonrası hipertiroidiyi engellemek amacıyla radyoaktif iyot tedavisinden önce antitiroid ilaç kullanımı gerekebilir. Diğer yandan  $I^{131}$  tedavisinden önce ve sonra antitiroid ilaç kullanımı tedavi başarısızlığını artırırken hipotiroidi oranlarını azaltmaktadır. Bu nedenle antitiroid ilaçların  $I^{131}$  tedavisinden 4 gün önce ve 1 hafta sonrasında kesilmesi önerilmektedir.

### **Tiroid Boyutu Üzerine Etkileri**

Yapılan çalışmalarda tiroid boyutunda, özellikle tedaviden 12 ay sonra, %58'lik (ortalama 33-44 mL) bir azalma saptanmıştır.<sup>2</sup>

### **Graves Oftalmopatisi Üzerine Etkileri**

Graves hastalığında radyoaktif iyot tedavisi oftalmopati gelişimi veya var olan oftalmopatinin ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Yeni bir oftalmopati gelişimi veya var olan oftalmopatinin kötüleşme riski radyoaktif tedaviden sonra %20 iken antitiroid ilaç kullanımından sonra %5 olarak saptanmıştır.<sup>19</sup> Sigara kullanımı, tedaviden önceki serum T3 düzeylerinin yüksek olması ve radyoaktif tedaviden sonra hipotiroidi gelişmesi artmış oftalmopati riski ile ilişkilidir. Radyoaktif tedavi alanlarda rutin steroid kullanımını gerekli değildir ancak göz komplikasyonları açısından yüksek riskli hastalarda (örn. sigara kullananlarda) düşünülmalıdır.

### **Gonadal ve Reprodüktif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri**

Radyoaktif iyot tedavisinden sonra kadınların yaklaşık %12-31'inde adet zamanlamasında değişiklik oluşabilmektedir. Adetlerin geçici olarak durması ise kadınların yaklaşık %8-27'sinde görülmektedir. Differansiye tiroid karsinomu için kullanılan radyoaktif iyot tedavisinden sonra uzun dönemde infertilite, düşük, ölü doğum, 1 yıllık neonatal mortalite ve konjenital malformasyonlarda artış saptanmayan çalışmalar bulunmaktadır.<sup>20</sup> Yine de radyoaktif iyot alan kadınların 6-12 ay gebe kalmaması önerilmektedir.

### **Gebelik ve Radyoaktif İyot Tedavisi**

Transplasental ve süte geçişi bulunduğu için, fetusta da tiroid ablasyonuna yol açabileceğinden  $I^{131}$  gebelik ve emzirme sürecinde kesin olarak kontrendikedir. Tedaviden sonraki ilk 6 ay içinde gebelikten kaçınılmalı ve premenopozal kadınlarda tedavi öncesi gebelik testi uygulanmalıdır.

### **Karsinojenez**

Yapılan çalışmalarda radyoaktif iyot tedavisi görenlerde ve sonraki nesillerde kanser riskinin artmadığı gösterilmiştir.<sup>21</sup> Eksternal baş ve boyun ışınlaması tiroid karsinom riski ile ilişkili olsa da  $I^{131}$  tedavisi sonrası böyle bir ilişki bulunmamıştır.

### **Radyoaktif İyot Tedavisi Alan Hastalara Yapılması Gereken Uyarılar**

1. 5 gün süreyle öpüşme, tükürük bulaşı, yiyecek veya yemek gereçlerinin paylaşılmasından sakınılmalı, bulaşıklar mevcutsa bir bulaşık makinesinde yıkanmalıdır.
2. 5 gün boyunca bebekler, 8 yaşından küçük çocuklar ve gebelerle yakın temastan sakınılmalıdır.
3. Yeni doğan bir bebek varsa emzirmemelidir.
4. Tuvaletten sonra sifon 2 kere çekilmeli ve eller itinayla yıkanmalıdır.
5. Boğaz/boyun ağrısı gelişirse asetaminofen veya aspirin alınmalıdır.
6. Sinirlilik, titreme ve çarpıntı durumunda doktora başvurulmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:355-71.
2. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, et al. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med* 1995;238:491-7.
3. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism—prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3611-7.
4. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131) I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1073-7.
5. Jarlov AE, Hegedüs L, Kristensen LO, et al. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:325-9.
6. Peters H, Fischer C, Bogner U, et al. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated 131I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1995;25:186-93.
7. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, et al. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:978-83.
8. Wesche MF, Tiel V, Lips P, Smits NJ & Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:998-1005.
9. Hegedüs L, Hansen BM, Knudsen N, Hansen JM. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1988;297:661-2.
10. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1993;307:828-32.
11. Le MR, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:783-9.
12. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:151-68.



13. Tondeur M, Gilnoer D, Sand A, Verelst J, Ham H. Variability of the administered radioiodine doses for the treatment of hyperthyroidism in Belgium. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:206-9.
14. Tzavara I, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kouyiomoutzakis G, Kyriazopoulou V, Alevizaki C, Thalassinou NC. Long term thyroid function after (131)I treatment for toxic adenoma. *Hormones (Athens)* 2002;1:99-103.
15. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3668-76
16. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Jayne A, Franklyn 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:28-38.
17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W; the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
18. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Time to reconsider nonsurgical therapy of benign non-toxic multinodular goitre: focus on recombinant human TSH augmented radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol* 2009;160:517-28.
19. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:943-50.
20. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:479-90.
21. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69.



# Tiroid Kanserinde Radyoterapi

Ömer Uzel

Tiroidin malign tümörleri diferansiye tiroid kanserleri (DTK), meduller tiroid kanseri (MTK), anaplastik tiroid kanseri (ATK), lenfomalar, skuamöz hücreli karsinom, metastatik tümörler ve nadir görülen malgnitelerden (sarkom, plazmositom) oluşmaktadır. Tiroid tümörlerinin tedavisinde radyoterapi histolojik tipine göre primer, adjuvan ve palyatif olarak kullanılmaktadır. Bu bölümde tiroidin sık görülen tümörleri diferansiye tiroid kanserleri, medüller karsinom, anaplastik karsinom ve tiroid lenfomaları tartışılacaktır.

## Diferansiye Tiroid Kanserleri

Diferansiye tiroid kanserlerini papiller tiroid kanseri, foliküler tiroid kanseri ve papillo-foliküler kanserler oluşturmaktadır. Çok yavaş doğal seyirleri ve yüksek lokal kontrol ve sağkalım oranları nedeniyle bu tümörlerde cerrahi ve TSH supresyon tedavisi dışında ek tedaviye pek ihtiyaç duyulmaz. Özellikle genç hastalarda uzun süreli sağkalım oranları%100'lere ulaşmaktadır. Bununla birlikte lokal nüks riski yüksek olan, cerrahi sonrası kalıntı tümör varlığında ve rezeke edilemeyen hastalıkta eğer tümör radyoaktif iyot tutmuyorsa eksternal radyoterapi (ERT) lokal kontrole katkı sağlayabilir. Ayrıca metastatik hastalıkta palyasyon amacıyla ERT kullanılır.

## Adjuvan Eksternal Radyoterapi

Diferansiye tiroid kanserlerinin çoğu radyoaktif iyot tuttuğu için bu tümörlerde yüksek riskli olsalar bile seçilecek radyoterapi yöntemi eksternal radyoterapiden ziyade radyoaktif iyot (RAI) tedavisidir. Lokal nüksü etkileyen faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir. ERT tümörün radyoaktif iyot tutmadığı durumlarda, yaygın mikroskopik ya da makroskopik kalıntı tümör varlığında endikedir. Ayrıca hasta yaşının 60'ın üzerinde olması, Hurtle hücreli histoloji veya tümör az diferansiye odak varlığı eksternal radyoterapi yapılması için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>15</sup> Lenf nodu tutulumu bir çok tümörde lokal ve bölgesel tümör yinelemesi için önemli bir faktör olsa da bu DTK için geçerli değildir ve adjuvan radyoterapi endikasyonu değildir. ERT'nin etkinliği konusunda tamamlanmış bir randomize çalışma yoktur; tedavi kararı çoğunlukla homojen olmayan hasta serilerine dayanılarak

verilir. Chow ve ark. 842 olguyu içeren papiller tiroid kanseri serisinde ilave olarak ERT uygulanan hastalarda lokal ve bölgesel kontrolün anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Alt grup analizinde ise uzak metastazi olmayan gross kalıntı hastalığı bulunan grupta 10 yıllık lokal ve bölgesel kontrol oranının% 24'ten% 56.2'ye yükseldiği ( $p=0.0019$ ) görülmüştür.<sup>6</sup>

**Tablo 13.1.** Diferansiyel tiroid kanserlerinde lokal nüksü belirleyen faktörler.

• Tiroid kapsülünü aşan tümör
• Ekstrakapsüler yayılım
• Yaygın mikroskopik kalıntı tümör varlığı
• Makroskopik kalıntı tümör varlığı
• Hurtle hücreli histoloji
• Az diferansiyel odak varlığı
• Hasta yaşı >60

Farahati ve ark., 1979-1992 yılları arasında tedavi edilmiş 169 nonmetastatik patolojik T4 olguyu incelemiş, cerrahi ve RAI tedavisi sonrası yüksek riske sahip 99 olguya ERT yapılmıştır. Çok değişkenli analiz sonucu ERT'nin gerek lokal ve bölgesel kontrolü arttırmada gerekse uzak metastazların azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür. Alt grup analizinde ise faydanın daha çok papiller tümörlere sınırlı olduğu belirtilmiştir.<sup>7</sup> Kanada Princess Margaret Hastanesinde Tsang ve ark.'nın yapmış olduğu 382 olgu içeren retrospektif değerlendirmede de yüksek riskli, ileri yaştaki 185 hastaya ERT eklenmiş, her ne kadar ERT eklenen olgular daha kötü prognoza sahip olsalar da papiller histolojiye sahip hastalarda ERT'nin lokal ve bölgesel kontrolü arttırdığı gözlenmiştir.<sup>8</sup> Geriye dönük çalışmaların sonuçlarını yorumlamak oldukça zor olmakla birlikte ERT'nin en azından özellikle papiller histolojiye sahip olgularda, cerrahi ve RAI tedavisinin başarılı olmadığı durumlarda lokal kontrolü sağlamada katkı sağladığını söylemek mümkündür. Britanya Tiroid Birliğinin yayınladığı kılavuzda yaygın T4 tümörlerde hasta 60 yaşın üzerinde ise veya ekstrakapsüler yayılım var ise bilinen kalıntı tümör olmasa bile ERT önerilmektedir. Bunun yanında aynı kılavuzda cerrahi sonrası makroskopik ya da yaygın mikroskopik kalıntı varlığında adjuvan ERT, rezeke edilemeyen tümörlerde radyo aktif iyot tutmuyorsa primer ERT önerilmektedir.<sup>9</sup> NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) kılavuzu ise cerrahi sonrası gross kalıntı olan tümörler radyoaktif iyot tutmuyorsa ERT önermektedir.

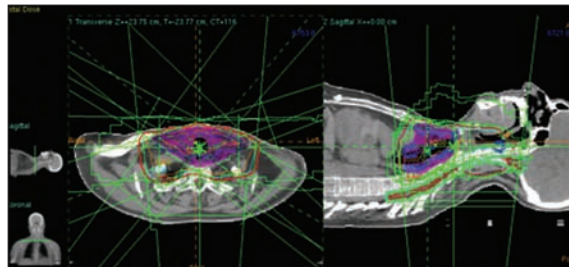
### Rezeke Edilemeyen veya Rekürren Tümörler

Tümörün rezeke edilemediği durumlarda ve iyot tutmuyorsa geriye kalan tedavi seçeneği ERT'dir. O'Connel ve ark., gross kalıntı hastalığı olan

olguların%37'sinde tam yanıt ilave,%25'inde ise kısmi yanıt alındığını bildirmiştir.<sup>6</sup> Yanıt genellikle geç ortaya çıkmakta, 6-8 ayı bulmaktadır. ERT ile RAI tedavisinin zamanlaması da önemlidir. ERT'nin önce yapılması durumunda tümörün iyot tutması zorlaşabilir ve etkinliği azalır. İdeal olan RAI'den 3 ay sonra ERT'nin başlamasıdır.<sup>1</sup>

### Radyoterapi Tekniği ve Dozu

DTK'lerinde hedef volüm genellikle tiroid yatağı servikal, para trakeal ve üst mediastinal lenf nodu gruplarını içerir. Bu volüm ön yüklemesi fazla olarak ve arkadan medulla spinalis bloğu ilavesiyle ön-arka alanlardan 40-45 Gy ışınlandıktan sonra yüksek riske sahip bölgelerde doz 60-66 Gy'e çıkarılır. Radyoterapi dozu ve fraksiyonasyonunu inceleyen bir randomize çalışma yoktur bazı retrospektif karşılaştırmalara dayanarak yüksek dozun daha etkili olduğu söylenebilir.<sup>10,11</sup> Boyun ve mediasten bölgesinde vücut derinliğinde önemli fark olduğu için ön-arka ışınlamalarda istenilen doz dağılımını sağlamak zordur. Özellikle medulla spinalis dozunu 45 Gy'in altında tutabilmek için hedef volümden ödün verilebilir bu da radyoterapi etkinliğini azaltan bir durumdur. Konformal radyoterapi planlaması ile daha iyi doz dağılımı sağlamak mümkün olmaktadır, çünkü tümör yatağı ve bölgesel lenf nodları (boyun ve üst mediastinal lenf nodu bölgeleri) hedef olarak tanımlanmaktadır, çok sayıda şekillendirilmiş alanlar ve yüklemeler kullanılarak normal dokulara (spinal kord, özofagus, larinks, oral kavite ve akciğerler) daha iyi koruma sağlanmaktadır (Resim 1). Bunun ötesinde radyoterapi teknolojisindeki gelişmeler bu hastaların planlamasında yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) yapılmasına ve doz dağılımının istenen düzeye gelmesine olanak sağlamaktadır. Bulunduğu bölge itibarıyla ve konkav şekli nedeniyle diğer baş-boyun kanserlerinde olduğu gibi IMRT tedavi seçeneği olabilir, risk altındaki organlardan en önemli doz kısıtlayıcı olan spinal kanal dozu minimuma düşürülebilir, hedef volüm kapsamı daha iyi ve dozu daha yüksek verilebilir. IMRT tekniklerinden SIB (simültane-integre boost) tekniği ile hedef volüme ve elektif boyuna ayı sürede farklı doz uygulanabilir. Akut yan etkiler arasında konformal veya IMRT arasında belirgin farklılık yoktur, fakat risk altındaki normal dokuların aldığı doz konformal RT'ye göre daha düşük olduğu için ve bu hastaların sağ kalım süresi uzun olduğundan dola-



**Resim 13.1.** Konformal radyoterapi planı.



yı IMRT tekniği diğer. Baş-Boyun tümörlerinde olduğu gibi tiroid kanserlerinde RT endikasyon varsa en uygun tedavilerden biridir.<sup>12</sup> MD Anderson Kanser Merkezinde yapılan bir çalışmada DTK nedeniyle ERT uygulanan 131 hastanın 57'sine IMRT, kalanına konformal radyoterapi uygulanmış, tümör kontrol oranlarında fark olmamakla birlikte IMRT uygulananlarda geç komplikasyonların daha az oldu belirtilmiştir.<sup>12,13</sup>

### **Metastatik Tümörler**

Çoğu malignitede olduğu gibi DTK'lerinde de ERT palyasyon amacıyla kullanılmaktadır. Ağrılı kemik metastazları ve yük binen kemiklerde fraktür riskini azaltmak için radyoterapi kullanılır. Ayrıca beyin metastazları, yumuşak doku metastazlarında da ERT ile palyasyon sağlanır. Bu tümörlerin yavaş doğal gidişi nedeniyle metastatik hastalıkta bile beklenen yaşam süresi uzundur. Bu yüzden palyatif radyoterapide kullanılan doz ve fraksiyonasyon diğer tümörlerden biraz farklıdır. Uzun süreli palyasyon sağlamak amacıyla genellikle 20-25 fraksiyonda 40-45 Gy verilir. Uzak metastaz olduğu halde lokal hastalığın yarattığı stridor disfaji gibi bası semptomlarının giderilmesinde ya da eksülsere olmuş kanamalı ve akıntılı lezyonların palyasyonunda ERT kullanılmalıdır.<sup>14,15</sup>

### **Medüller Tiroid Kanserleri**

Primer tedavisi cerrahidir. RAI tedavisinin yeri yoktur. Adjuvan olarak ERT'nin etkinliği gösterilememiştir. Bununla birlikte yoğun boyun tutulumu, ektrakapsüler yayılım varlığı ve mikroskopik ve makroskopik tümör varlığında ERT kullanılmaktadır. Nguyen ve ark.'nın retrospektif değerlendirmesinde 59 MTC olgusuna boyun lenf nodu tutulumu (44 olgu), cerrahi sınır pozitifliği (11 olgu) nedeniyle medyan 54 Gy radyoterapi uygulanmış, lokal nüks oranı%30 olarak bildirilmiş, 24 olgunun ise hastalık bulgusu olmaksızın yaşamakta olduğu belirtilmiştir.<sup>16</sup> Lokal nüks riskinin yüksek olduğu olgularda radyoterapi ile lokal ve bölgesel kontrol artışı sağlanabilir ancak radyoterapinin sağkalıma herhangi bir etkisi gösterilememiştir.<sup>17</sup> Cerrahi sonrası mikroskopik ve makroskopik kalıntı tümörü olan olgular ve rezeke edilemeyen yinelemelerde ERT kullanılmalıdır ancak sağkalıma katkısı gösterilemediğinden radyoterapinin yaratacağı morbidite de göz önüne alınarak olgu bazında bireysel tedavi kararı alınması daha doğru olur. Uzak metastazların ağrı kontrolünde da ERT fayda sağlar.

### **Anaplastik Tiroid Kanserleri**

Anaplastik tiroid kanserleri (ATK) hızlı doğal seyri, çevre yapıları erken invazyon yapması ve erken uzak metastaz yapması nedeniyle küratif cerrahinin pek ender olarak kullanılabilirdiği bir tümör grubudur. Hızlı lokal progresyon ve erken uzak metastaz sık görülür. Tüm hastalar evre IV olarak kabul edilmektedir, cerrahi olarak rezektabl olanlar evre IV A, boynuna sınırlı hastalık evre IV B, metastatik hastalık ise evre IV C olarak evre-

lendirilir.<sup>18</sup> Smallridge ve ark.'nın yapmış olduğu derlemede 1771 hastada medyan yaşam süresi 5 ay 1 yıl, sağkalım oranı ise %20 olarak hesaplanmıştır.<sup>18</sup> SEER verilerine göre 516 hastada 1 yıl, sağkalım oranı %19.6'dır.<sup>19</sup> Cerrahi rezeksiyon sınırlı sayıda olguda uygulanabilmekle birlikte sağkalıma katkısı oldukça belirgindir. Rezeksiyon tam yapılmışsa sağkalım süresi anlamlı olarak uzundur.<sup>20,21</sup> ATK'ü tek başına radyoterapi ile tedavi edildiğinde başta yanıt alınmakla birlikte lokal kontrolü sağlamak pek mümkün olmamaktadır ve medyan sağkalım oldukça kısadır.<sup>22</sup> Radyoterapi dozu 40-45 Gy'in üzerine çıkıldığında sağkalım oranları daha uzundur.<sup>20,21</sup> Tek başına radyoterapi ile uzun süreli lokal kontrol sağlanamadığından eşzamanlı kemoterapi, hızlı tümör repopulasyonunun önüne geçmek için hiperfraksiyone radyoterapi araştırılmıştır. Kim ve ark., hiperfraksiyone radyoterapi ile adriamisin'i eşzamanlı olarak kullanmış ve 1 yılda %68 lokal kontrol oranı elde etmiş ancak hastaların çoğu uzak metastazdan kaybedilmiştir.<sup>23</sup> Tennval ve ark. ise 55 hastada farklı fraksiyonasyon şemalarını kıyaslamış ve en iyi lokal kontrol oranlarını hiperfraksiyone akselere radyoterapi ile elde etmiştir ancak sağkalım oranları farklı değildir.<sup>24</sup> Sonuç olarak ATK'lerinde radyoterapi etkisi çoğu hasta için palyatifdir. Genç yaşta rezektabl tümörü olan olgular küratif amaçla tedavi edilmelidir.

### Primer Tiroid Lenfoması

Tiroid lenfoması çok nadir görülmekle birlikte en sık büyük B hücreli (DLBCL) ve mucosa-associated lenfoma (MALT) görülmektedir. MALT lenfomaların evre I E olması durumunda primer tedavisi radyoterapidir. Her ne kadar bazı olgular total tiroidektomi ile tedavi edilse de cerrahinin eklenmesinin bir katkısı gösterilemiştir. Evre IE MALT lenfomaların tedavisinde diğer tiroid tümörlerinde olduğu gibi tiroidin yanı sıra boyun ve üst mediastinal lenfatikler hedef volüme dahil edilir. 30-50 Gy gibi dozlarla yüksek oranda kontrol ve uzun süreli sağkalım mümkündür.<sup>25,26</sup> Evre I'den daha ileri evrelerde, büyük tümörlerde (>7 cm), diffüz B hücreli lenfomalarda kemoterapinin de tedaviye eklenmesi önerilmektedir.<sup>27</sup> MD Anderson Kanseri Merkezinden yapılan bir retrospektif değerlendirmede 51 primer tiroid lenfoması olgusu incelenmiş ve kemoradyoterapinin tek başına lokal tedavi (cerrahi/radyoterapi) veya tek başına kemoterapiden daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>28</sup> Doria ve ark.'nın yaptığı retrospektif derlemede, 12 seride toplam 211 evre I-III tiroid lenfoması tanısı almış hasta irdelenmiş, en iyi lokal kontrol ve sağkalımın kombine kolda daha iyi sağkalım şeklinde olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup> Kemoterapi ile tam yanıt alınan olgularda RT dozu 30-36 Gy olurken kalıntı hastalıkta 45-50 Gy'e çıkarılır. Sonuç olarak primer tiroid lenfomalarının tedavisinde radyoterapi önemli bir yere sahiptir. Evre IE MALT lenfomalarda primer tedavi yöntemidir. DLBCL'ların tedavisinde kemoterapi ile kombine olarak kullanılır ve gerek lokal kontrol gerekse sağkalıma katkı sağlar.

### Kaynaklar

1. Powell C, Newbold K, Harrington KJ, et al. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol* 2010;22:456-63.
2. O'Connell ME, A'Hern RP, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur J Cancer* 1994;30A:733-9.
3. Lin JD, Tsang NM, Huang MJ, Weng HF. Results of external beam radiotherapy in patients with well differentiated thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:244-7.
4. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:418-27.
5. Philips P, Hanzen C, Andry G, Van Houtte P, Fruuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:399-404.
6. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:784-95.
7. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996;77:172-80.
8. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:375-88.
9. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. In: Perros P, editor. Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. 2nd ed. London: Royal College of Physicians; 2007.
10. Ford D, Giridharan S, McConkey C, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:337-41.
11. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55(9 Suppl):2062-71.
12. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1083-91.
13. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiother Oncol* 2001;60: 173-80.
14. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42:620-33.
15. Arcangeli G, Micheli A, Giannarelli D, et al. The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989;14: 95-101.
16. Nguyen T D, Chassard J L, Lagarde P, et al. Results of postoperative radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study by the

- French Federation of Cancer Institutes - The Radiotherapy Cooperative Group. *Radiother Oncol* 1992;43:1-5.
17. Jimenez C, I-Nan Hu M, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:481-96.
  18. Smallridge RC, Copland JA: Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and Emerging therapies. *Clin Oncol* 2010;22:486-97.
  19. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103:1330-5.
  20. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:57-64.
  21. Tan RK, Finley 3rd RK, Driscoll D, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck* 1995;17:41-7.
  22. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:83-8
  23. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60:2372-5.
  24. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002;86:1848-53.
  25. Laing RW, Hoskin P, Hudson BV, et al. The significance of MALT histology in thyroid lymphoma: a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol* 1994;6:300-4.
  26. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157-64
  27. Sakorafas GH, Kokkoris P, Farley DR. Primary thyroid lymphoma Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surgical Oncology* 2010;19:124-9.
  28. Ha CS, Shadle KM, Medeiros LJ, et al. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland. *Cancer* 2001;91:629-35.
  29. Doria R, Jekel JF, Cooper DL. Thyroid lymphoma; the case for combined modality therapy. *Cancer* 1994;73:200-6.





# Tiroid Kanserlerinde Boyuna Yaklaşım

Alper Tutkun, Yeliz Kantürk

Toplumda %4 oranında görülen tiroid kanserleri her yıl yeni kanser olgularının %1'ini oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Radyasyon tedavisinin baş-boyun kanserlerinde sık kullanılmasıyla ve 1986 yılındaki Çernobil faciasından sonra insidansında artış meydana gelmiştir. Tiroid karsinomlarının %85 kadarını iyi diferensiyeli tiroid kanserleri oluşturur. Papiller ve foliküler kanserler iyi diferensiyeli tiroid kanseri olarak adlandırılmasına rağmen prognostik faktörlerin etkisiyle agresif seyir gösterilebilmektedir. Bu prognostik faktörler AMES (*Age, Metastasis, Extension, Size*) ve AGES (*Age, Grade, Extension, Size*) gibi kısaltmalarla adlandırılmaktadır. Hastanın yaşı, grade, ektrakapsüler yayılım, tümör büyüklüğü, uzak metastaz varlığı önemli prognostik faktörlerdir.<sup>2</sup> Hastalar bu faktörlere göre düşük, orta, yüksek riskli olarak ayrıldıktan sonra uygulanacak cerrahi girişim planlanır. Medüller ve anaplastik türler ise difensiyeli tiroid kanserlerine nazaran daha seyrek ve kötü prognozlu durlar. Bu birbirinden farklı prognoz ve klinik seyir sebebiyle uygulanacak olan cerrahi prosedürler birbirinden farklıdır.

Tiroid glandı, trakeanın ön kısmında iki lobun bir istmusla birleşmesiyle meydana gelmiş endokrin bir organdır. Mikroskopik incelemede foliküler epitel tarafından çevrelenmiş kolloid doku görülür. Tiroid dokusunun kanlanması çok zengindir. Besleyen arterler superior tiroid arter (eksternal karotis arterin dalı) ve inferior tiroid arterdir (tiroservikal trunkusun dalı). Tiroidin venleri ise superior, middle, inferior tiroid venleri ve tiroid ima venidir. Superior ve middle tiroid venleri önce anterior fasiyal vene oradan da internal jugular vene boşalır. Inferior ve tiroid ima venleri ise brakiosefalik vene boşalır.

Tiroidin lenfatik drenaj yollarını bilmek bize tiroid kanserlerindeki olası metastaz bölgelerini tahmin etmemizi sağlar. Tiroid alt bölümündeki lenfatikler, inferior tiroid venini takiben prelarengeal (Delphian), pretrakeal, paratrakeal (Level 6), alt juguler (Level 4) ve ayrıca level 7 yani üst mediasten lenf nodlarına drene olur. Tiroid laterali, juguler boyunca level 2, 3, 4 bölgesine drene olur. Üst tiroid bölgesi ve istmus ise Delphian ve orta juguler bölge (Level 3) lenf nodlarına drene olur. Bu drenaj sebebiyle metastazların öncelikli olarak level 6 bölgesine olabileceği düşünülse

dahi beklenmedik yerlerde metastazlar görülmekte ve hasta level 6 tutulumu olmaksızın üst, orta, alt juguler lenf nodu tutulumu ile gelebilmektedir.

Tiroid papiller ve medüller kanserlerinde sıklıkla boyun metastazları bulunmakta ve özellikle tiroid papiller kanseri boyun kitlesi ile klinik hale gelebilmektedir. Orta hatta bulunan ve karşı tarafa geçen tümörlerde bilateral metastaz yapma riski daha yüksektir.

### **Tiroid Kanserlerinde Boyunun Değerlendirilmesi**

Boyunda kitle şikayeti ile gelen tiroid kanserli bir hastada kitlenin malign olup olmadığını anlamak için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılır. Önceden ameliyat olmuş ve ek tedavilerini almış bir hastada serum tiroglobulin ve sintigrafinin yanı sıra boyunun Ultrasonografi ile takibi önerilir.<sup>3</sup> Özellikle preoperatif klinik olarak N0 olan bir hastaya USG yapılarak olası metastazlar tespit edilir ve boyun disseksiyonu, yapılması düşünülen operasyona dahil edilir. Son yıllarda PET ile ilgili yapılan çalışmalarda PET'in tanıdaki yararlılığı gösterilmiştir.

### **İyi Diferensiyel Tiroid Kanserleri**

İyi diferensiyel tiroid kanserleri olarak adlandırılan tiroid papiller ve foliküler kanserler tüm tiroid malignitelerinin %80'ini oluşturur.<sup>4</sup> Nodal metastaz oranı literatürde %20'den %80'e kadar değişen oranlarda olmasına rağmen 10 yıllık sürvi %90'nın üzerindedir.<sup>5</sup> Total tiroidektomi uygulanmış hastalarda nodal rekürrens oranı da %15'in üzerinde görülür. Nodal metastazların prognoza etkisi halen daha tartışılmakta olup hastalığın rekürrensine etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Tiroidin üst bölümünden kaynaklananlar dışındaki tiroid kanserlerinin ilk metastaz yaptığı bölge level 6 olarak kabul edilir. Bu bölge paralarengeal, paratrakeal ve Delphian nodlarını içerir.

Lenf nodlarının sürviye ve prognoza etkisi her zaman tartışılan bir olaydır. Yıllar boyunca bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Elde edilen verilerin ışığında lenf nodu metastazlarının sürviye bir katkısı olmadığı düşünülmüyordu. Bu yayınlar dikkatle incelendiğinde prognostik faktörlerin dikkate alınmadığı ve yanlış yorumlandığı görülmüştür. Mazzerri ve Jhiang'ın yapmış oldukları çalışmada servikal metastazın sürviyi olumsuz yönde etkilediğini sonucuna varılmıştır.<sup>6</sup> Noguchi ve ark. 2966 hasta üzerinde yapmış oldukları araştırmalarında lenf nodu metastazının bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>7</sup> Tisell ve ark. santral kompartman disseksiyonundan sonra sürvide iyileşme olduğunu saptamışlardır.<sup>8</sup> Lenf nodu metastazın sürviye etkisi incelenirken hastanın yaşını, metastazın ekstrakapsüler yayılımı gibi faktörleri ele almak gerekir.<sup>9</sup> Bu şekilde düşünüldüğünde örneğin genç bir hastada boyun metastazının sürviye bir etkisi bulunmamakta iken, yaşlı bir hastada lokal nüksü arttırdığı ve sürviyi kötü etkilediği anlaşılmıştır.<sup>10</sup> Tümörün büyüklüğü ile metastazların yaygınlığı birbirleriyle bağlantılı değildir.

### **Klinik N0 Boyuna Yaklaşım**

En büyük tartışmalar N0 boyunlara nasıl yaklaşılacağı üzerinedir. Papiller tiroid kanserlerinde yüksek oranda santral kompartman ve boyun lateral kompartman okült metastazları tespit edilmiştir. Bu yüksek orandan dolayı bazı cerrahlar santral boyun disseksiyonunu elektif olarak önermektedir.<sup>9,10</sup> Böylece ileride oluşabilecek olası metastaz için uygulanacak cerrahi sırasındaki morbidite (rekürren laringeal sinir hasarı, hipoparatiroidi vs.) bir ölçüde azaltılmış olur. Boyun disseksiyonu yapmanın avantajları; hastalığın evresinin belirlenmesi, operasyon sonrasındaki tedavinin şeklinin belirlenmesi, tiroidektomi sonrasında metastaz tespit edildiğinde yapılacak cerrahinin zorluğuyla karşılaştırıldığında daha kolay bir cerrahi olması ve sürviye olası olumlu katkısıdır.<sup>11</sup> Diğer yandan ise hiçbir metastazı olmayan bir kişiye cerrahi müdahalede bulunmak ve cerrahinin olası yan etkilerini göze almak her zaman tartışılan bir noktadır.

Mikrometastazların radyoaktif iyot tedavisi ile yok edilebileceği ve elektif boyun disseksiyonuna gerek olmadığı düşünülmekteydi. Bazı ötürler yaşlı hastalarda papiller tiroid kanserlerinin farklı biyolojik davranış gösterdiğini, radyoaktif iyot tutmadığı ve iyot tedavisine dirençli olduğu belirterek bu görüşe karşı çıkmışlardır. Costa ve ark.'nın 244 hasta üzerinde yaptıkları araştırmalarında No olduğu klinik ve USG ile tespit edilen hastalar ele alınmıştır. Bir gruba elektif santral boyun disseksiyonu uygulanmış olup 2. gruba uygulanmamıştır. Birinci gruptaki hastaların spesmenlerinde %47 oranında metastaz tespit edilmiştir. Elektif disseksiyon uygulanan grupta hastalığın nüks oranı anlamlı derecede düşmesine rağmen, hastaların sürvisi arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.<sup>12</sup> Bu nedenle santral boyun disseksiyonu, 45 yaşın üzerinde, her iki lobu tutan, 4 cm'den büyük ya da tespit edilmiş bir level 6'da metastazı varsa önerilmektedir. Diğer yandan santral metastazı olan N0 hastalara lateral boyun disseksiyonu uygulamak ile uygulamamak arasında bir fark gözlenmemiştir. Okült metastazları varsa bile bu metastazların ilerleyen yıllarda klinik hale dönüşmediğini ve herhangi bir morbiditeye yol açmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Bazı ülkelerde rutin olarak modifiye radikal boyun disseksiyonu (MRBD) uygulanmış ama yararlılığı kanıtlanmamıştır. Ortak görüş nüksü engellediği şeklindedir.

### **Santral Boyun Disseksiyonu**

Santral boyun disseksiyonu prelarengeal, paratrakeal, üst mediasten lenf nodlarının tamamını içermelidir.

### **Lateral Boyun Disseksiyonu (Resim 14.1)**

Papiller ve foliküler kanserlerde elektif lateral boyun disseksiyonunun yararını kanıtlayan bir veri yoktur. Özellikle papiller kanserler santral bölgeyi tutmadan lateral boyunu atlayarak tutabildikleri için öngörülemez.



**Resim 14.1.** Modifiye radikal boyun disseksiyonu.

### **N(+) Hastaya Yaklaşım**

Lateral boyun metastazlarının tedavisi “Berry picking”ten radikal boyun disseksiyonuna kadar geniş spektrumu içermekle beraber N(+) olan bir boyunda sadece metastatik lenf nodlarının eksize edilmesi (Berry picking) uygun bir yaklaşım değildir.<sup>13</sup> Diğer lenf nodlarında metastaz olasılığı göz önüne alındığında geniş kapsamlı bir boyun disseksiyonu uygulamak gerekir. Preop palpabl boyun metastazı tespit edilen hastada level 2, 3, 4, 5, 6, 7’yi içerecek şekilde modifiye radikal boyun disseksiyonu (MRDB) yapmak gerekir. Level 1’in disseksiyonu bu bölgedeki lenf nodlarına metastaz oranı seyrek olduğundan gerekli değildir. Goretzki ve Simon araştırmalarında boyundaki nodal nüksün engellenmesi için MRBD’nun etkili olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>14</sup> Scheumann MRBD’nun nüks oranını azalttığını ve sağiyeye olumlu yönde etkilediğini tespit etmiş ama endikasyon kriterlerini tespit etmemiştir.<sup>15</sup> Japonya’da Noguchi ve ark. 2966 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada ise papiller tiroid kanserlerindeki yapılan MRBD’nun majör nodal metastazı olan, tiroid kapsül invazyonu olan, 60 yaş üstü kadınlarda sağiyeyi pozitif yönde etkilediği tespit edilmiştir.<sup>7</sup> Ohshima ve ark. erkek cinsiyet, primer tümörün büyük olması, tümörün istmusu aşarak karşı tarafa geçmesi, kapsül invazyonu, çevre dokulara invazyon, büyük ve birden fazla lenf nodu metastazın bulunmasını kontralateral nodal metastaz için risk faktörleri olarak belirtmişlerdir.<sup>16</sup> Bazı araştırmacılar ise bilateral metastaz yoksa bilateral boyun disseksiyonu yapmanın gerekli olmadığını savunmuşlardır.

#### **Boyunda öncelikle tutulan bölgeler:**

Level 2: 52-60%

Level 3: 57-72%

Level 4: 41-52%

Level 5: 12-40%

Aksesuar sinir yaralanmaları daha çok level 2b ve 5a’nın disseksiyonu sırasında görülmektedir. Bu komplikasyonun oluşmasını engellemek için bu bölgelerin disseksiyonunun gerekli olup olmadığı sorgulanmıştır. Bazı yayınlarda 2a tutulu olduğunda 2b’nin disseksiyonunun gerekliliği, tutulu

olmadığında 2b'nin disseksiyonuna gerek olmadığı sonucuna varılmıştır. Level 5'in ise içinde bulundurduğu transvers servikal ve supraklavikuler lenf nodlarına metastaz riski yüksek olduğundan rutin olarak çıkarılması gerekmektedir.<sup>17</sup> En fazla rezidüel hastalığın tespit edildiği bölgeler level 4, 5b ve level 2'dir.<sup>18</sup>

ATA'nın (*American Thyroid Association*) lateral boyun disseksiyonu yaklaşımı prensipleri şunlardır:

- Terapötik lateral boyun disseksiyonu, metastatik lateral servikal lenfadenopatisi biyopsi ile kanıtlanmış olan hastaya uygulanmalıdır.
- Rekürren hastalığı olan ve/veya eksternal radyoterapi alan hastalara daha sınırlı lateral disseksiyon yapılması önerilir.

### Medüller Tiroid Kanserlerine Yaklaşım

Tiroid parafoliküler C hücrelerinden köken alan bu tümörler oldukça agresif ve ölümcül olan kanserlerdendir. Medüller tiroid kanserlerinde tanı anında bile %80'e varan lenf nodu metastazı mevcuttur. Metastazların %80'i santral bölgeye, %75'i ipsilateral servikal bölgeye, %47'i ise kontralateral servikal bölgeye olmaktadır.<sup>19</sup> Mortalitesinin çok yüksek olması sebebiyle agresif cerrahi tedavi yapmak gerekir. Ancak bu şekilde sürviyi uzatmak mümkündür. Metastaz oranı tümörün boyutu ve sporadik ya da ailesel olması ile ilişkilidir. Ailesel olgularda koruyucu cerrahi için en az uygulanacak cerrahi girişim total tiroidektomi ve santral boyun disseksiyonu olmalıdır. Bu yüksek metastaz oranından dolayı lenf nodu pozitifliğinde bilateral MRBD ve santral boyun disseksiyonu yapmak gerekir.<sup>20</sup> Bu şekilde hastalığın nüks oranı ve mortalitesi azalır. N0 boyunlarda daha sınırlı disseksiyonlar (tek taraflı MRBD) tartışılmıştır. Hastalığın agresif seyir gösterdiği ve %44 oranında bilateral boyunda metastaz yaptığı için santral boyun disseksiyonuna bilateral level 2, 3, 4, 5'i içerecek şekilde bir boyun disseksiyonu eklenmesi gerekliliği savunulmuştur.<sup>19,20</sup>

### Anaplastik Tiroid Kanserlerine Yaklaşım

Oldukça ölümcül ve tanı anında bile cerrahiye imkan vermeyecek şekilde hızla büyüyen kanserlerdendir. Tanı anında tümörü rezeke etmek genellikle imkansızdır. Tümörün trakeaya basısı nedeniyle trakeotomi uygulanabilir (Resim 14.2). Erken olgularda total tiroidektomi, bilateral boyun disseksiyonu ile birlikte kemoradyoterapi tedavi yöntemlerindedir.



**Resim 14.2.** Trakeotomi uygulanmış anaplastik tiroid kanserli bir hasta (Hastanın izni ile).



### Kaynaklar

1. Ries LAG, Eisner Mp, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statics Rewiev 1975-2001. Bethesda, MD; National Cancer Institute. hppt/seer.cancer.gov/1975-2001f 2004
2. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: papillary and follicular. In: Mazzaferri EL, Samaan N, editors. Endocrine Tumors. Cambridge: Blackwell Scientific; 1993. p. 278-333.
3. Torlontano M, Attard M, Crocetti U. Follow up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role neck USG detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3402-7.
4. Xing M, Westra WH, Tufano RP. BRAF mutation predict a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6373-9.
5. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinomaa 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8.
6. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial sugical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
7. Tisell L-E, Nilsson B, Mölne J, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996;20:854-9.
8. Shiro N, Murakami, N, Yamashita H, Toda M, Kawamoto H. Papillary thyroid carcinoma modified radical neck dissection improves prognosis. *Arch Surg* 1998;133:276-80.
9. Spriano G, Ruscito P, Pellini R, Appetecchia M, Rosell R. Pattern of regional metastases and prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29:312-6.
10. Shindo M, Wu JC, Park EE, Tanzella F. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:650-4.
11. Mattavelli F, Bombardieri E, Collini P, et al. Role of surgery in treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:62-7.
12. Costa S, Giugliano G, Santoro I, et al. Role of prophylactic central neck dissection in cN0 Papillary thyroid cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29:61-9.
13. Gökcan K, Küçük TB. Management of neck in thyroid cancer. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3:90-5.
14. Simon D, Goretzki PE. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiatedthyroid carcinoma. *World J Surg* 1996;20:860-6.
15. Scheumann GSW, Gimm O, Wegener G, et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-68.
16. Ohshima A, Yamashita H, Noguchi S, et al. Indications for bilateral modified radical neck dissection in patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 2000;135:1194-8.
17. Kupferman ME, Weinstock YE, Santillan AA, et al. Predictors of level V metastasis in well-differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2008;30:1469-74.
18. H Davidson HC, Park BJ, Johnson JT. Papillary thyroid cancer: controversies in the management of neck metastasis. *Laryngoscope* 2008;118:2161-5.
19. Cohen EG, Shaha AR, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Medullary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2004;124:544-57.
20. Mihai R, Fandon JR. Medullary Carcinoma of Thyroid. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 232-4.

# Tiroid Cerrahisinde Tartışmalı Konular

Nilda Süslü, Şefik Hoşal

Tiroid nodülü, toplumda sık karşılaşılan klinik bir sorundur. İyottan fakir bölgelerde kadınlarda %5, erkek popülasyonda %1 oranında görülmektedir.<sup>1,2</sup> Tiroid nodüllerinin en önemli klinik sorunu, %5-10'unda tiroid karsinomu saptanmasıdır. Palpe edilemeyen tiroid nodüllerinin aynı boyutta olan palpable nodüller ile eşit oranda malignite riskine sahip olduğu bilinmektedir.<sup>3</sup>

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık %1-1.5'ini oluşturur. Son otuz yılda, tüm dünyada tiroid kanseri insidansında artış mevcuttur.<sup>4,5</sup> ABD'de epidemiyolojik veriler, 1973 yılına göre 2002'de tiroid kanseri yıllık insidansında 2.4 kat artış olduğunu göstermiştir. Buna rağmen aynı çalışmada, tiroid kanserine bağlı ölüm oranında artış saptanmamıştır.<sup>6</sup>

Tüm tiroid kanserlerinin %90'ı iyi differansiye tümörlerdir. İyi differansiye tiroid kanserleri papiller ve folliküler tip kanserler olmak üzere başlıca iki ana histolojik tipe ayrılmaktadır. Papiller kanser tiroid kanserlerinin %80'ini, folliküler kanser %10'unu oluşturur.<sup>7,8</sup> Birkaç klinikopatolojik fark olmasına rağmen, bu iki tip kanser hemen hemen aynı prognoza sahiptir ve prognostik olarak risk gruplarına ayrılabilir. Medüller tiroid kanseri yaklaşık %5-10, anaplastik kanser ise %1-2 oranında görülür. Tiroid kanserinde kullanılan TNM sınıflandırması Tablo 15.1'de verilmiştir.

Tiroid nodülü ve differansiye tiroid kanserlerinin, tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım (kulak burun boğaz veya genel cerrahi, endokrinoloji, nükleer tıp, radyoloji, radyasyon onkolojisi) gerekliliği tüm dünyada oluşmuş ortak bir görüştür. En iyi hayat kalitesini sağlayacak aynı zamanda daha etkin, daha az invazif ve daha az maliyetli tanı ve tedavi işlemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Uygun tedavi yapıldığında, differansiye tiroid kanserinde 10 yıllık sağkalım  $\geq$ %85 iken, uzak metastazı olanlarda bu oran %25-40'lara düşmektedir.<sup>9</sup>

Tüm tiroid patolojilerinin tanı ve tedavisinde cerrahinin önemi tartışılmazdır. Tiroid nodülü ve kanserine yönelik yapılan cerrahide ise uygulanacak tiroidektomi tipi ve boyuna yaklaşımda tartışmalar günümüzde halen sürmektedir. Tiroid patolojilerinde bu bölümde bahsedilecek tartışmalı konular aşağıda özetlenmiştir:

**Tablo 15.1.** Tiroid kanseri TNM sınıflaması.<sup>10</sup>

Tümör büyüklüğü
<b>T0-</b> Primer tümör odağı yok
<b>T1-</b> Tiroid içinde (intratiroidal) 2 cm'den küçük tümör odağı T1a- <1 cm tümör odağı T1b- 1-2 cm tümör odağı
<b>T2-</b> Tiroid içinde 2-4 cm tümör odağı
<b>T3-</b> Tiroid içinde 4 cm'den büyük tümör odağı veya Minimal ekstratiroidal uzanım (örn. sternotiroid kas veya peritiroid yumuşak doku invazyonu) olan herhangi boyutta tümör odağı
<b>T4-</b> <b>T4a-</b> herhangi boyutta ekstratiroidal uzanım olan tümör odağı (subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus veya reküren laringeal sinir) <b>T4b-</b> Prevertebral fasya, karotis arter veya mediastinal damarlara uzanım olan ekstratiroidal tümör
<b>Anaplastik kanserlerin hepsi T4 kabul edilir.</b>
<b>T4a-</b> intratiroidal anaplastik kanser- cerrahi olarak rezekte edilebilir <b>T4b-</b> ekstratiroidal anaplastik kanser- cerrahi olarak rezekte edilemez
<b>Bölgesel lenf nodları, santral kompartman, lateral servikal ve mediastinal lenf nodları olarak sınıflandırılır.</b>
<b>N0-</b> Bölgesel lenf nodu metastazı yok <b>N1-</b> Bölgesel lenf nodu metastazı var N1a- Bölge 6 metastazı (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal / Delphian lenf nodları) N1b- Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal veya süperior mediastinal lenf nodu metastazı
<b>Uzak metastaz</b>
<b>M0-</b> Uzak metastaz yok <b>M1-</b> Uzak metastaz var

1. Tiroid nodülünde uygulanacak cerrahi yaklaşım ne olmalıdır?
2. Multinodüler guatrda cerrahi yaklaşım ne olmalıdır?
3. Differansiye tiroid kanserlerinde preoperatif tanı konulmuş ve cerrahi planlanmış ise cerrahi yöntem ne olmalıdır?
4. Differansiye tiroid kanserlerinde preoperatif tanı konulamamış ve cerrahi planlanmış ise, cerrahi sırasında 'donmuş kesit' inceleme gerekli midir? 'Donmuş kesit' cerrahiye nasıl yön verir?
5. Differansiye tiroid kanserlerinde profilaktik santral kompartman lenf nodu diseksiyonu gerekli midir?

### **Tartışmalı Konular**

Tiroid cerrahisinde uygulanan çeşitli yöntemler mevcuttur.<sup>11</sup> Bu tanımlar kısaca şöyledir:

**Hemitiroidektomi / Lobektomi:** Patolojinin olduğu tiroid lobunun eksizeyonudur.

**Subtotal Tiroidektomi:** Patolojinin olmadığı tiroid lobunun posterior kapsülünün bırakıldığı, >1 gr tiroid dokusunun bırakıldığı cerrahidir. Tiroid kanseri tedavisi için yetersizdir.

**Totale-yakın Tiroidektomi:** Gözle görülen tüm tiroid dokusunun alındığı ancak reküren laringeal sinir etrafında <1 gr tiroid dokusunun bırakıldığı cerrahidir.

**Total tiroidektomi:** Makroskopik ve mikroskopik tüm tiroid dokusunun alındığı cerrahidir.

### Tiroid Nodülünde Uygulanacak Cerrahi Yaklaşım Ne Olmalıdır?

Tiroid nodülü, genellikle hasta veya klinisyen tarafından farkedilen, ağrısız ele gelen kitle şeklinde bulgu verir. Öncelikle hastanın detaylı olarak öyküsünün alınması ve fizik muayenesi şarttır. Öyküde malignite açısından şüphe uyandıracak tüm kriterler detaylı olarak sorgulanmalıdır. 20 yaş altında ve 60 yaşın üzerinde olmak, erkek hasta olmak, baş- boyun bölgesine radyoterapi hikayesi, birinci derece akrabalarda tiroid kanseri hikayesi, nodülde hızlı büyüme, çevre dokulara kompresyon veya invazyonu gösteren disfaji, disfoni ve hemoptizi malignite açısından şüphe uyandırır (Tablo 15.2).<sup>12</sup>

**Tablo 15.2.** Tiroid nodüllü hastanın değerlendirilmesinde, malignite yönünden şüphe uyandıran belirti ve bulgular.

Belirtiler	Bulgular
Hızlı büyüme	>4 cm nodül
Disfaji	Cilde ve yumuşak dokuya fiksasyon
Disfoni	Sert nodül
Hemoptizi	Palpable lenfadenopati
Ağrı	Vokal kord paralizisi
Erkek hasta	
<20 yaş ve >60 yaş	
Ailede tiroid kanseri hikayesi	
Radyoterapi hikayesi	

Hamming ve ark.<sup>13</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, şüpheli fizik muayene bulgusu (nodülde hızlı büyüme, vokal kord fiksasyonu, çok sert nodül, etraf dokuya fiksasyon varlığı, bölgesel lenfadenopati, uzak metastaz varlığı) olan hastalar yüksek riskli grup kabul edilmiş ve bu gruptaki hastalarda nodüllerinin %71 oranında malign olduğu histolojik olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada 20 yaş altı ve 60 yaş üzerinde olanlar, baş-boyun bölgesine radyoterapi hikayesi olanlar, erkek olanlar, soliter veya kistik komponenti olup büyüklüğü 4 cm'nin üzerinde nodülü olanlar, orta risk-

li grup olarak ele alınmış ve bu grupta malignite %14 oranında bulunmuştur. Yukarıda sayılan kriterler dışında kalan tüm hastalar düşük riskli grup olarak tanımlanmış ve malignite %11 oranında görülmüştür.

Öykü ve fizik muayenenin detaylı olarak değerlendirilerek, risk faktörlerinin ortaya konması, tiroid nodülü nedeniyle başvuran bir hastada nodülün takibinde ve tedavinin planlanmasında oldukça önemlidir.

Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında altın standarttır. İİAS ile benign veya malign olarak tanımlanan nodüllere yaklaşım genel olarak bilinirken, “şüpheli” veya “non-diagnostik” olarak raporlanan nodüllere yaklaşımın nasıl olacağı tartışmalıdır. 2009’da *American Thyroid Association*’ tarafından oluşturulan tiroid nodülünde cerrahi endikasyonlar aşağıda özetlenmiştir.<sup>11</sup>

1. “Benign sitoloji” varlığında ise, 6 ay aralıklarla seri USG tekrarlanmalıdır. Nodül boyutu stabil ise, takip aralıkları uzatılabilir. Takip sırasında boyut artışı mevcutsa biyopsi tekrarlanmalıdır.
2. “Non-diagnostik” olarak rapor edilen nodüllerde, ultrasonografi (USG) eşliğinde biyopsi tekrarlanmalıdır. Özellikle kistik komponenti olan nodüllerde tekrarlayan biyopsilere rağmen tanı koyulamayabilir. Bu durumda yakın takip ya da cerrahi seçenekler tercih edilebilir. İİAS ile tanı koyulamayan solid nodüllerde ise cerrahi gereklidir.
3. “Şüpheli sitoloji” varlığında ise, sitoloji raporu eğer ‘folliküler neoplazi’ ise tiroid sintigrafisi yapılmalı ve nodülün fonksiyon görmediği tespit edilirse cerrahi (lobektomi/total tiroidektomi) önerilmektedir. Sıcak nodül varlığında ise, yakın takip veya cerrahi seçenekler uygulanabilir. Sitoloji raporu eğer “papiller tiroid karsinomu için şüpheli” veya “Hurtle hücreli neoplazi” şeklindeyse, sintigrafi gerekli değildir ve cerrahi (lobektomi/total tiroidektomi) önerilmektedir.
4. “Malign sitoloji” varlığında ise, cerrahi gereklidir.

### **Multinodüler Guatrda Cerrahi Yaklaşım Ne Olmalıdır?**

Multiple tiroid nodülü olan hastaların soliter nodülü olan hastalarla malignite riski aynıdır.<sup>14,15</sup> Tüm tiroid nodüllerinde mutlaka tiroid USG yapılmalı ve gland içindeki palpe edilemeyen nodüllerin de ayrıca sonografik karakteristikleri incelenmelidir. Multiple nodül varlığında, sadece dominant nodülden aspirasyon yapılması durumunda tiroid kanseri atlanabilir.<sup>14</sup> Bir cm’den büyük iki ve daha fazla nodül varlığında tüm nodüllerden aspirasyon yapılmalıdır. Nodülün büyüklüğü kadar sonografik karakteristiği de çok önemlidir. Mikrokalifikasyon varlığı, intranodüler vaskülarite ve hipoekojenik patern malignite açısından şüphe uyandırmalıdır.<sup>15,16</sup> Boyutu küçük olsa dahi malignite düşündüren sonografi bulguları mevcutsa bu nodüllere aspirasyon yapılmalıdır. Literatürde multinodüler guatrda önerilen cerrahi near total veya total tiroidektomidir.<sup>11</sup>



### Differansiye Tiroid Kanserlerinde Preoperatif Tanı Konulmuş ve Cerrahi Planlanmış İse Cerrahi Yöntem Ne Olmalıdır?

Differansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde cerrahi en önemli basamaktır. Uygulanacak cerrahinin amacı; primer ve bölgesel hastalığın eradikasyonu, tedaviye ikincil oluşacak morbititenin en aza indirilmesi, kanserin doğru evrelendirilmesi, rekürens ya da uzak metastazların sintigrafi ve tiroglobulin ölçümü ile saptanmasına olanak sağlaması olarak özetlenebilir. Uygulanacak cerrahinin seçimi, tümör büyüklüğü, bölgesel hastalığın durumu ve hasta ile ilgili risk faktörleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Günümüzde lobektomi, istmusektomi ve total tiroidektomi gibi değişik cerrahi seçenekler differansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde tartışılmaya devam etmektedir.

Differansiye tiroid kanserlerinde, kötü prognostik faktörler göz önüne alınarak, düşük ve yüksek risk grubunda olan hastalar ve bu hastaların sağ kalımları birçok geniş seride incelenmiştir. Sonuç olarak değişik kliniklerin oluşturmuş olduğu risk grubu sınıflandırmaları birbirine benzer özelliktedir.<sup>17</sup> Son yıllarda özellikle risk faktörlerine göre 'düşük', 'orta' ve 'yüksek riskli' olarak sınıflandırmalar kullanılarak, differansiye tiroid kanserinde uygulanacak cerrahiye karar verilmektedir. Tablo 15.3'de 'Memorial Sloan Kettering Cancer Center' tarafından oluşturulan differansiye tiroid kanserinde risk gruplarının tanımı görülmektedir.<sup>18</sup>

**Tablo 15.3.** Differansiye tiroid kanserlerinde risk gruplarının tanımı (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

	Düşük risk	Orta risk	Orta risk	Yüksek risk
Yaş	<45	<45	>45	>45
Uzak metastaz	M0	M1	M0	M1
Tümör büyüklüğü	<4 cm	>4 cm	<4 cm	>4 cm
Histoloji ve 'grade'	Papiller	Foliküler veya 'high grade' papiller	Papiller	Foliküler veya 'high grade' papiller
5 yıllık sağkalım (%)	100	96	96	72
20 yıllık sağkalım (%)	99	85	85	57

Düşük risk grubundaki hastalarda, total tiroidektomiye savunan yazarlar, total tiroidektominin deneyimli ellerde güvenli bir cerrahi olduğunu ve karşı tiroid lobunda gizli kalmış kanserin tedavisinin sağlandığını savunmaktadırlar.<sup>19</sup> Aynı yazarlar, ayrıca radyoaktif iyot (RAI) tedavisi için rezidü tiroid dokusu kalmaması gerekliliğini ve takibin total tiroidektomi sonrasında kontrollü şekilde yapılabildiğini savunmaktadırlar. Bilimoria ve ark.,<sup>20</sup> 50,000 papiller tiroid kanserli hastada yaptıkları çalışmada, 1

cm'den küçük tümörü olan hastalarda, sağkalım ve rekürens açısından, yapılan cerrahiler (lobektomi veya total tiroidektomi) arasında fark bulunmamıştır ( $p=0.24$ ,  $p=0.83$ ). Aynı çalışmada multivaryant analizler sonucu, 1cm'den büyük tümörlerde, total tiroidektominin lobektomiden istatistiksel olarak anlamlı düşük rekürens ve artmış sağkalım sağladığı gösterilmiştir ( $p=0.04$ ,  $p=0.009$ ). Ayrıca 1-2 cm tümörler için de lobektominin total tiroidektomiye göre artmış rekürens (%24) ve mortalite (%49) riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.004$ ,  $p=0.004$ )

Buna karşın lobektomiyi savunan yazarlar, düşük risk grubundaki hastalarda rekürens oranlarının düşük olması, karşı lobda gizli kalmış olabilecek hastalığın veya rekürenslerin cerrahi olarak tedavi edilebileceğini öne sürmektedirler. Aynı yazarlar, hayat boyunca hormon replasman tedavisi, kalıcı hipoparatiroidi gibi risklerin, ayrıca postoperatif RAI ablasyon tedavisi ve serum tiroglobulin takibinin düşük riskli hasta grubunda gerekli olmadığını savunmaktadırlar.<sup>22,23</sup> Shah ve ark.'nın,<sup>22</sup> yaptıkları çalışmada, 45 yaş üzerindeki hastalardaki intratiroidal 4 cm'den küçük differansiye tiroid kanserlerinde, total tiroidektomi ve lobektomi sonuçları karşılaştırılmış; iki cerrahi arasında 20 yıllık sağkalım ve lokal rekürens açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

'Düşük' ve 'orta' risk grubundaki hastalarda, intraoperatif bulgular da cerrahiye yön verebilir. Santral kompartman lenf nodu mevcudiyetinde, ekstrakapsüler uzanımda veya karşı lobda fark edilen nodül varlığında, total tiroidektomi yapılması önerilmektedir.<sup>24</sup>

Yüksek risk grubundaki hastalarda ise dünyada kabul edilen ortak görüş total tiroidektomidir.<sup>11,24</sup> Literatürde, yüksek riskli grupta ve orta risk grubunda agresif histolojik subtiplerde (folliküler kanser veya 'high grade' papiller kanser) total tiroidektomi ve postoperatif RAI tedavisi öneren yazarlar mevcuttur.<sup>24</sup> Orta risk grubunda ve muhtemel postoperatif RAI tedavisi gerekecek hastalarda ise (örn. 45 yaşın altında, papiller, bölgesel veya uzak metastaz mevcut) aynı yazarlar total tiroidektomiyi savunmaktadırlar.

Biz kendi kliniğimizde, düşük riskli hastalarda preoperatif olarak hastaya ayrıntılı bilgi vermekte, her iki yaklaşımın (lobektomi/ total tiroidektomi) yapılabileceğini ve risklerini anlatmaktayız. Ancak düşük riskli grupta bile; eğer her iki lobda tümör veya karşı lobda nodül varsa, boyunda lenf nodu varsa veya intraoperatif Bölge 6 lenf nodu mevcutsa kesinlikle total tiroidektomi yapmaktayız. Ayrıca radyoterapi öyküsü veya ailede tiroid kanseri öyküsü olanlarda total tiroidektomi uygulamaktayız. Yüksek risk grubundaki hastalarda ise total tiroidektomiyi önermekteyiz.

## **Differansiye Tiroid Kanserinde Preoperatif Tanı Konulamamış ve Cerrahi Planlanmış İse; Cerrahi Sırasında "Donmuş Kesit" İnceleme Gerekli Midir? "Donmuş Kesit" Cerrahiye Nasıl Yön Verir?**

Tiroid nodülü saptanan hastada İİAS ile tanı konulamamış veya şüpheli olarak raporlanmış hastalarda, cerrahi olarak lobektomi veya total tiroidektomi uygulaması da tartısmalı bir konudur. 'Donmuş kesit' sensitivitesi yapılan çeşitli çalışmalarda %32.4-93 olarak bulunmuştur.<sup>25,26</sup> 'Donmuş kesit' inceleme spesifitesi ise, %95-99 olduğu bilinmekle birlikte folliküler kanserlerin %43 oranında 'benign' olarak raporlandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>27</sup> Bunun nedeni, 'donmuş kesit' incelemede, folliküler neoplazilerde kapsül invazyonu ayırımı yapılamadığından 'folliküler karsinom' ve 'folliküler adenom' tanısının konmasındaki yetersizliktir.

Biz kendi kliniğimizde, malignite şüphesi olan preoperatif tanı konulamayan tiroid nodüllerinde lobektomiyi tercih etmekteyiz. 'Donmuş kesit' inceleme ile intraoperatif tanı konarsa ve hasta yüksek riskli grupta ise, total tiroidektomiye geçmekteyiz. Ancak 'Donmuş kesit' ile tanı konulamayan hastalarda; kalıcı patolojik kesitler sonucu gerekirse tamamlayıcı tiroidektomi yapmaktayız.

## **Tiroid Kanserinde Profilaktik Santral Kompartman Lenf Nodu Diseksiyonu Gerekli Midir?**

Tiroid kanserinde boyunda ilk lenfatik durak santral kompartman lenf nodlarıdır (Bölge 6). Papiller tiroid kanserinde tanı esnasında boyunda gizli metastaz olasılığı değişik çalışmalarda %20-90 olarak gösterilmiştir.<sup>28-30</sup> Literatürde mikrokarsinomlarda (<10 mm) dahi santral kompartman lenf nodu metastazı %15- 65 olarak bulunmuştur.<sup>31,32</sup> Bu yüksek gizli metastaz yüzdesine rağmen, servikal lenf nodu metastazının differansiye tiroid kanserinde prognoza ve sağkalıma etkisi halen tartıılmaktadır.

Düşük risk grubundaki hastalarda, boyun rekürrensi %3-30 oranında görülmektedir.<sup>28,33</sup> Yüksek risk grubundaki hastalarda makroskopik boyun metastazı varlığında bile rekürrens oranları %60'ın altındadır.<sup>34,35</sup> Literatürde, lenf nodu metastazının lokal rekürrens riskini artırdığını ve sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğunu savunan çalışmalar olduğu gibi,<sup>36-38</sup> sağkalıma etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>34,35,39</sup> Yapılan geniş hasta serili bir çalışmada, 45 yaş altındaki hastalarda lenf nodu metastazının sağkalım üzerinde olumsuz etkisi yokken, 45 yaş üzerindeki hasta grubunda sağkalım üzerinde lenf nodu metastazının olumsuz etkisi gösterilmiştir.<sup>40</sup>

Differansiye tiroid kanserinde ideal cerrahi, hastalığın eradikasyonunu sağlayacak kadar radikal, aynı zamanda en az morbitite oluşturacak kadar konservatif olmalıdır. Tiroidektomi ile beraber yapılacak santral lenf nodu diseksiyonunun (SLND), hipoparatiroidi ve reküren laringeal sinir hasarı

gibi komplikasyonları mevcuttur (Tablo 15.4). Bu nedenle SLND yapılacak hastaların seçimi çok önemlidir.

**Tablo 15.4.** Tiroid kanserinde lenf nodu diseksiyonu komplikasyonları.

Santral kompartman lenf nodu diseksiyonu
Hipoparatiroidi (geçici / kalıcı)
Reküren laringeal sinir hasarı
Süperior laringeal sinir hasarı
Hemoraji / Seroma
Lateral boyun diseksiyonu
Hipoparatiroidi (geçici / kalıcı)
Hemoraji / Seroma
Şiloz kaçak
Yara yeri enfeksiyonu
Sinir hasarı (aksesuar, marjinal mandibuler, sempatik, frenik, barkiyal pleksus)

Günümüzde papiller tiroid kanserinde santral kompartman lenf nodlarına yönelik farklı iki cerrahi yaklaşım uygulanmaktadır. Selektif SLND, preoperatif (klinik ve/veya radyolojik) veya intraoperatif saptanan anormal lenf nodu saptandığında yapılan Bölge 6 diseksiyon işlemidir. Selektif SLND' nin amacı, bölgesel hastalığın kontrolünün sağlanması, hastaliksız sağkalımın artması ve oluşabilecek rekürens varlığında tümörün çevre yapılara (trakea, özofagus, ana damarlar) bası /invazyonuna engel olmaktır.<sup>41</sup> Özellikle Batı ülkelerinde olmak üzere tüm dünyada çoğu cerrah, selektif SLND' i tercih etmektedir.<sup>42</sup>

Profilaktik SLND ise, klinik veya radyolojik anormal lenf nodu yokluğunda yapılan Bölge 6 lenf nodlarının temizlenmesi işlemidir. Dünyada halen profilaktik SLND hakkında kabul edilmiş ortak bir görüş yoktur. Bunun iki ana nedeni, sağkalım üzerinde lenf nodu metastazının olumsuz etkisinin net olarak gösterilememiş olması ve SLND' e bağlı artan komplikasyon oranıdır.<sup>43</sup> Tümörün doğru evrelendirilmesi, postoperatif düşük tiroglobulin düzeyi sağlanabilmesi, düşük rekürens oranı nedeniyle, Doğu ülkelerinde (örn. Japonya) cerrahlar, profilaktik (rutin) SLND' i savunmaktadırlar.<sup>44</sup> Yasal olarak RAI tedavisinin sınırlandırılmış olması da Japonya' da cerrahların profilaktik SLND' i tercih etmesinde bir nedendir.

Servikal lenf nodu metastazının differansiye tiroid kanserinde sağkalıma etkisi net gösterilememiş olsa da, bölgesel rekürens riski artmaktadır.<sup>35,37,38</sup> Bölgesel rekürens önemli bir sorundur. Rekürens geliştiğinde, hastanın ikincil cerrahiye sekonder morbitite riski artmakta ve hayat kalitesi düşmektedir. Literatürde, yüksek riskli hasta grubunda (erkek cinsiyet, 55' den ileri yaş, ekstratiroidal uzanım ve >3 cm tümör- iki veya daha fazla kriter mevcutsa) profilaktik SLND öneren yazarlar mevcuttur.<sup>44</sup>

Biz kendi kliniğimizde, düşük risk grubundaki hastaların intratiroidal kanserinde; preoperatif lenf nodu metastazı şüphesi yok ve intraoperatif paratrakeal lenf nodu yoksa profilaktik SLND yapmamaktayız. Ancak mevcut lenf nodu varlığında SLND'i cerrahi işleme eklemekteyiz. Tiroid kanseri tanısı ile eş zamanlı boyun lateral bölgede palpe edilir lenf nodu varlığında ise, şüpheli lenf nodunu Bilgisayarlı tomografi ile ayrıntılı değerlendirilmekte, gerekirse USG eşliğinde İİAS yapmaktayız. Nondiagnostik ise, tiroidektomi sırasında lenf nodundan donmuş kesit inceleme yapmaktayız. Donmuş kesit ile tanı konamazsa; kalıcı patolojik sonuç sonrasında gerektiğinde lateral boyun diseksiyonu uygulamaktayız. Yüksek riskli hasta grubunda (ekstratiroidal uzanım, >4 cm tümör) profilaktik SLND uygulamaktayız. Ayrıca preoperatif boyun lateral bölgesinde kanıtlanmış metastaz varsa; mutlaka SLND'i lateral boyun diseksiyonu ile beraber yapmaktayız.

### Kaynaklar

1. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community. The Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977;7:481-93.
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 1968;69:537-40.
3. Hagag P, Stauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in evaluation of non-palpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:989-95.
4. Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution. *Br J Cancer* 1993;67:330-40.
5. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J Cancer* 1991;48:28-33.
6. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
7. Hegedus L. Clinical practice, thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
8. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-11.
9. Mazafferi EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
10. Wittekind C, Compton CC, Greene FL & Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002;94:2511-6.
11. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
12. Namou K, Lavertu P. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:17-33.
13. Hamming JF, Goslings BM, Van Steenis GJ, Van Ravenswaay CH, Hermans J, Van de Velde CJH. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990;150:113-6.



14. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133:696-700.
15. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
16. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, et al. Indications and limits of ultrasound guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:24-8.
17. Shaha AR. Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope* 2000;110:183-93.
18. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164:658-61.
19. Cobin RH, Gharib H, et al. AAACE/ AAES Medical surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocrine Practice* 2001;7:203-20.
20. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246:375-81.
21. Shah JP. Re: Extent of surgery affects papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2008;247:1082-3.
22. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched pair analysis. *Am J Surg* 1993;166:331-5.
23. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. *J Surg Oncol* 2006;94:683-91.
24. Iyer NG, Shaha AR. Management of thyroid nodules and surgery for differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol* 2010;22:405-12.
25. Huber GF, Dziegielewski P, Matthews TW, Warshawski SJ, Kmet LM, Faris P, et al. Intraoperative frozen section analysis for thyroid nodules: a step toward clarity or confusion? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:874-81.
26. Richards ML, Crisholm R, Bruder JM, Strodel WE. Is thyroid frozen section too much or too little? *Am J Surg* 2002;184:510-4.
27. Neale ML, Delbridge L, Reeve TS, Poole AG. The value of frozen section examination in planning surgery for follicular thyroid neoplasms. *Aust N Z J Surg* 1993;63:610-3.
28. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer: nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin Am* 1996;18:559-68.
29. Arch- Ferrer J, Velazquez D, Fajardo R, Gamboa- Dominguez A, Herrera MF. Accuracy of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2001;130:907-13.
30. Dzodic R, Markovic I, Inic M, Jokic N, Djuricic I, Zegarac M, et al. Sentinel lymph node biopsy may be used to support the decision to perform modified radical neck dissection in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 2006;30:841-6.
31. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 2005;31:423-38.
32. Grant CS, van Heerden JA. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50 year period. *Surgery* 1992;112:1139-45.
33. Shaha AR, Shah J, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head Neck* 1998;20:26-30.

34. Cady B, Rossi R. An expanded view of the risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
35. Mazefferi EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
36. Yamashita, H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator distant metastasis and poor prognosis in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1997;80:2268-72.
37. Sheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-68.
38. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population based, nested case-control study. *Cancer* 2006;106:524-31.
39. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
40. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005;71:731-4.
41. Tuttle RM, Loboef R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:753-78.
42. Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: Current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol* 2010;19:57-70.
43. Grodski S, Conford L, Sywak M, Sidhu S, Delbridge L. Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique. *ANZ J Surg* 2007;77:203-8.
44. Ohshima A, Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Toda M, et al. Indications for bilateral modified radical neck dissection in patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 2000;135:1194-9.
45. Ito Y, Higashiyama T, Takamura T, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg* 2007;31:2085-91.



# Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları

M. Kürşat Gökcan, Emre Ocak, Babür Küçük

Tiroid cerrahisi, cerrahinin kendisi kadar eskidir. Tiroid bezi büyümesi (guatr) yazılı tarihin ilk yıllarından beri bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Guatrın ilk tanımı M.Ö. 2700 yılındaki Çin kaynaklarına, ilk cerrahi müdahale ise M.S. 500 yılında Ebu Hasan Çelebi'nin kayıtlarına kadar dayanmaktadır.<sup>1</sup> Kayıtlardan cilt insizyonu sonrası nodül ekstirpasyonu yaptığı anlaşılan Ebu Hasan, yoğun kanamayla karşılaştığını ancak hastanın yaşamayı başardığını belirtmektedir. Takip eden süreçte 12. yüzyıl İtalya'sında hekimlerin guatr kitlesini sıcak demirle dağlayarak veya pediküllü guatr dokusunu ayakkabı bağıyla boğup kopararak tedavi etmeye çalıştığını görmekteyiz. Bu işlemler bazen başarılı olsa da genellikle hastalar kanama veya enfeksiyon nedeniyle kaybedilmekteydi. 19. yüzyıl ortalarına kadar mortalitenin %50'nin üstünde seyretmesi, o dönem otörlerin "bu operasyon hiçbir zaman mantıklı olmadı", şeklinde açıklamalar yapmasına sebep olmuştur.<sup>1</sup> Sonuç olarak uzun süre cerrahi tedavi, komplikasyonları nedeniyle ancak havayolu obstrüksiyonu sonucu hayati tehlikesi olan hastalara uygulanan bir işlem olarak kalmıştır. Ancak 20. yüzyılın başlarında genel anestezi ve antisepsi koşullarının ilerlemesi ve hemostaz tekniklerinin ameliyathaneye taşınmasıyla mortalite %1'in altına inebilmiştir.<sup>1</sup> 1920'lerden itibaren literatürde artık işlemin mortalitesinden çok rekürren laringeal sinir (RLS) hasarı ve postoperatif hipokalsemi gibi komplikasyonlarına çözüm arandığı görülmektedir. Günümüzde tiroid ve paratiroid cerrahisi rutin uygulanan bir işlemdir. Buna rağmen cerrahi komplikasyonların meydana gelebileceği ve bunların yaşam tehdit edebileceği unutulmamalıdır. İstenmeyen sonuçlardan kaçınmak için komplikasyonların zamanında fark edilmesi ve erken tedavi edilmesi gerekir.

## Genel Komplikasyonlar

### Seroma

Tiroid ve paratiroid cerrahisi sonrası seroma gelişme insidansı %0 ile 6 arasındadır.<sup>2,3,4</sup> Seroma gelişme ihtimali bilateral yapılmış tiroid cerrahisinde, subtotal tiroidektomi veya substernal guatr eksizyonu sonrasında daha yüksektir.<sup>2,4</sup> Drenaj uygulanmadığında seroma gelişme insidansının arttığı

söylense de, dren kullanımının seroma oluşmasını azalttığına dair yeterli veri yoktur.<sup>2,4</sup> Buna göre dren kullanılması substernal guatr eksizyonu, Graves hastalığı veya multinodüler guatr rezeksiyonu sonrası geniş ölü boşluk oluşan hastalarda daha uygundur.<sup>5</sup> Dren kullanılması veya baskılı pansuman yapılması seroma oluşmasını engellemese de drenler seromayı efektif olarak tedavi edebilirler ve böylece aspirasyona gerek kalmaz. Tekrarlayan aspirasyon gerektiren seromaların en uygun tedavi şekli, kontamine cilt mikroorganizmalarının girişini engellemek amacıyla yapılan kapalı drenaj sistemidir. Enfekte olmuş seromalar uygun drenaj gerektirirler.<sup>5-7</sup>

### **Kanama ve Hematom**

Yaşam tehdit edici intraoperatif kanama tiroid cerrahilerinin %1'inden azında meydana gelir ve paratiroid cerrahisinde oldukça nadiren karşılaşılan bir durumdur.<sup>2</sup> Ciddi kan kaybı genelde venöz hipertansiyon, kompensatuar vaskülarite artışıyla beraber olan glandüler büyüme, aberran arteriyal beslenme veya büyümüş tiroid bezinin substernal veya intratorasik yerleşimi sonucu meydana gelir.<sup>2,6-8</sup> Ciddi kan kaybı, hastada oluşacak diğer risklerin yanı sıra RLS ve paratiroid bezlerin ayırt edilmesini zorlaştırır ve bu yapıların hasar görmesine neden olabilir. Cerrahi tekniğin dikkatli şekilde uygulanması ve yüksek riskli durumlarda meydana gelebilecek potansiyel komplikasyonların farkında olunması intraoperatif kanama riskini azaltır.<sup>8</sup>

Tiroidektomi sırasında meydana gelen can sıkıcı kanamalar, anterior juguler venlerin, orta tiroid venin, superior tiroid arterlerin, alt kutbu ve isthmusu besleyen damarların veya inferior tiroid artere RLS civarında eşlik eden venöz pleksusun yetersiz hemostazı nedeniyle oluşabilir.<sup>2</sup> Vasküler anomaliler olması durumunda yaşam tehdit eden kanamalar meydana gelebilir. Inferior tiroid arter sol tarafta hastaların %5'inde, sağ tarafta ise %2'sinde görülmez. Bu vakalarda sol subclavian arterin dalları tiroid ve paratiroid bezleri besler. Thyroidea ima arteri, manubrium arkasından çıkabilir ve bu artere verilecek hasar, kontrolü zor durumlara yol açabilir.<sup>6</sup>

Substernal veya mediastinal guatr olgularında yüksek intraoperatif kanama insidansına sahiptirler.<sup>2</sup> Torasik arteriyal beslenmeye sahip gerçek ektopik mediastinal tiroid oldukça nadir görülür. Substernal veya mediastinal guatrların çoğu servikal kökenlidir ve beslenmeleri çoğunlukla inferior tiroid arter tarafından sağlanır. Boyundaki inferior tiroid damarların kontrolü çok önemlidir çünkü kopan damar uçlarının mediastinuma doğru retraksiyonları ciddi kan kaybına ve vasküler kontrol için torakotomi ihtiyacının doğmasına neden olabilir. Vena cava superiorun geniş bir substernal guatr tarafından obstrükte edilmesi sekonder venöz hipertansiyon nedeniyle kanamaya yol açabilir.<sup>2</sup>

Literatürde bildirilen postoperatif hematoma insidansı %0 ile %3 arasında değişmektedir.<sup>2</sup> Hematomlar kapama sırasında yetersiz hemostaz veya öksürük nedeniyle ekstübasyon sırasında artmış venöz basınç oluşmasının



dan dolayı meydana gelebilirler. Dren kullanılması veya baskılı pansuman yapılması hematoma oluşmasını engellemez. Pek çok randomize klinik çalışma, dren varlığının hematoma oluşma insidansında herhangi bir etkiye sahip olmadığını bildirmiştir.<sup>9-11</sup> Baskılı pansuman yapılması hematoma engellemediği gibi postoperatif dönemde oluşmuş bir hematomaun erken fark edilmesine de engel olabilir. Hematom oluşması, kapama sırasında dikkatli hemostaz yapılması ile önlenir. İntraoperatif kanamaya neden olan küçük venler aynı zamanda postoperatif hematoma oluşmasının da sebebi olabilirler. Venöz kanama kontrolü, anestezi ekibinin valsalva manevrası yapmasıyla veya kapama öncesi başın fleksiyon pozisyonuna getirilmesi istenerek yapılabilir.<sup>2,8</sup> Bu manevralar venöz basıncı artırarak kollabe olmuş damarların dolmasını ve kanama noktalarının ortaya çıkmasını sağlayacaktır. Fibrin yapıştırıcının, kanama odağı tespit edilemeyen hastalarda hemostaz amaçlı uygulanabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Erken tanı postoperatif hematoma tedavisinde anahtar noktadır. Çoğu hematoma postoperatif 2-4 saatte görülür.<sup>4,5</sup> Büyüdükçe venöz kompresyon, laringeal ödem ve solunum sıkıntısına neden olur. Baskılı pansuman hematomaun erken tansına engel olur ve yapılmamalıdır. Tüm hematoma, mümkünse ameliyathane koşullarında, eksplore edilmeli ve boşaltılmalıdır. Eğer havayolu obstrüksiyonu hematoma bağlı oluşmuşsa cilt, cilti ve strep kaslara atılan dikişlerin alınması havayolunu bir miktar rahatlatacaktır ancak hastayı entübe etmek özellikle bir kanama varlığında trakeotomi açılmasına tercih edilmelidir. Hastayı supin pozisyonuna getirmek respiratuvar distresi attırır ve bu koşullarda entübasyonun deneyimli kişilerce yapılması gerekmektedir. Çoğu vakada, rahatça görülebilecek bir damar eksplozasyon sırasında görülememektedir.<sup>3,4,5,13</sup> Progresyon göstermeyen küçük bir hematoma konservatif olarak takip edilebilir ancak reabsorpsiyon aylar sürebilir ve yara iyileşmesini geciktirebilir.<sup>3,4,5,13</sup> Koagülasyon olduktan sonra aspirasyon genelde etkisizdir. Yapılacak en doğru hareket erken teşhis ve hematomaun doğru şekilde drene edilmesidir.

### Enfeksiyon

Tiroid ve paratiroid cerrahisinden sonra yara enfeksiyonu görülmesi nadir bir durumdur ve vakaların %2'sinden azında görülür.<sup>2</sup> Tiroidektomi, "temiz cerrahi yara" grubunda olduğu için profilaktik antibiyotik kullanımı önermeyen yazarlar mevcuttur. Ancak yazarlar pratiğinde operasyondan 30 dakika önce ve 12 saat sonra 1 gram sefaperazon antibiyoprofilaksisi uygulamaktadır. Dren kullanımının veya ameliyat öncesi antibiyotik verilmesinin yara enfeksiyonu insidansını etkilemediği gösterilmiştir.<sup>9</sup> <sup>11</sup> Enfeksiyon, ameliyat esnasında sterilite kurallarına uyulmamasına bağlı olarak gelişir ve en sık suçlanan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus* ve diğer deri kontaminanlarıdır. Postoperatif dönemde gelişen enfeksiyonda uygun antibiyotik kullanımı gereklidir ancak yara enfeksiyonunda en önemli nokta mümkün olan en kısa sürede drenajın sağlanmasıdır.<sup>14</sup>

## Hava Yolu Obstrüksiyonu

Büyük guatra sahip olan hastalarda trakeal basıya sekonder hava yolu daralmış olabilir ve anestezi indüksiyonu sırasında obstrüksiyon meydana gelebilir.<sup>2,6,12</sup> Böyle hastalarda trakeotomi yerine fiberoptik bronkoskopi ile uyanık entübasyonun tercih edilmesi daha uygundur. Ayrıca uzun süredir büyük guatrı veya substernal guatrı olan hastalarda basıya bağlı trakeal kıkırdaklar zayıflamış veya hasar görmüş olabilir ve postoperatif dönemde trakeomalazi meydana gelebilir. Preoperatif dönemde stridor varlığı, radyolojik olarak trakeal deviasyon veya obstrüksiyon bulguları, retrosternal guatr ve entübasyon zorluğu trakeomalazi açısından uyarıcı olmalıdır.<sup>15</sup> Ancak stridor nedeni olarak bilateral vokal kord paralizi mutlaka ekarte edilmelidir. Ekstübasyon öncesi endotrakeal tüpü kontrollü şekilde bir stent gibi kullanmak ve postoperatif 24-48 saat yerinde tutmak, olguların çoğunda iyi sonuç verir ve trakeotomiyi önler.<sup>2,6,12,15</sup> Eğer bu uygulama faydasız olursa hastaya trakeotomi açılabilir. Trakeal desteğin aşırı kaybı nedeniyle trakeotomi dekanülasyonu mümkün olmuyorsa trakeal halkaların eksternal miniplakla fiksasyonu, Marlex meshi ile eksternal fiksasyon, trakeopeksi, greft uygulaması veya trakeal rezeksiyon-anastomoz gibi yöntemler uygulanabilir.<sup>2</sup>

## Spesifik Cerrahi Komplikasyonlar

### Rekürren Laringeal Sinir Hasarı

Rekürren laringeal sinir hasarı endokrin cerrahisinde ciddi morbiditeye yol açabilen bir komplikasyondur. Buna ek olarak tıbbi suistima/mal praktis davalarının en sık nedenlerinden biridir. Total tiroidektomi, belki de baş boyun cerrahisi içinde bir kranial sinirin bilateral hasar görme riskinin olduğu tek cerrahidir ve bu durum havayolunu ilgilendirdiği için hayati bir risktir.<sup>16</sup> Literatürde tiroid cerrahisinin bütününe bakıldığında RLS'in geçici paralizi oranının %1-%6, kalıcı paralizi oranının %0.05-2.5 arasında bildirildiği görülmektedir.<sup>2,16-18</sup> Kanseri nedeniyle yapılan cerrahide kalıcı paralizi oranının arttığı (%1.6-10.6) geçici paralizi oranının ise değişmediği (%0.7-4) ancak revizyon cerrahisinde hem geçici (>%10.1) hem kalıcı paralizi (>%8.1) oranlarının belirgin olarak yükseldiği dikkat çekmektedir.<sup>2,16-18</sup> Bilateral RLS paralizi, görülme oranı düşük olmasına rağmen morbiditesinin yüksekliği nedeniyle halen tiroid ve paratiroid cerrahisinin en çekinilen komplikasyonlarından biridir.

Lahey'den günümüze RLS hasarından kaçınmanın altın kuralı sinirin tanınıp seyri boyunca diseke edilmesidir.<sup>19,20</sup> Birçok araştırmacı, RLS'in tanınmasında sinirin trakeaozofageal oluk, inferior tiroid arter, Berry ligamanı, Zuckerkandl tüberkülü gibi çeşitli anatomik belirteçlere göre ilişkisini tanımlayarak RLS hasarı gelişme oranını azaltmayı hedeflemişlerdir.<sup>21</sup> Bu anatomik ilişkilerin siniri tanıyabilmek ve güvenli şekilde tiroidektomi yapabilmek için önemi yadsınamaz. Ne var ki, en güvenilir anatomik belirteç bile revizyon cerrahisinde, büyük guatr olgularında, radyoterapi gör-

müş olgularda yer değiştirebilmekte veya tanınamayabilmektedir. Yine non-rekürren sinir gibi anatomik varyasyonlar, RLS'in ekstralaringeal dallanması, kanama sırasında dokuların görüntüsünün değişmesi gibi nedenlerle en deneyimli ellerde bile iatrojenik sinir hasarı meydana gelebilmektedir. Bunun yanında sinirin bütünlüğünü korumaya yönelik bütün gayete rağmen basıya, gerilmeye, ezilmeye, ısıya (bipolar koagülasyonla kanama kontrolü sırasında) veya iskemiye bağlı gelişen akson hasarı sonucu sinir iletiminde bozulma görülebilir.<sup>22</sup> Dolayısıyla sinirin tanınmasında ve işlevinin kontrolünde yardımcı teknikler gündeme gelmektedir.

Sinir hasarı genelde ameliyat sırasında fark edilmez. Ancak sinir kesisi ameliyat sırasında fark edilirse veya kanser cerrahisi nedeniyle sinirin feda edilmesi gerekirse intraoperatif olarak epinöral sütürlerle veya nervus auricularis magnus'tan alınan kablo greft ile sinir tamiri yapılabilir. Primer reanastomoz fonksiyon kaybının bir miktar geri dönmesine yardımcı olabilir ancak RLS hem abdüktör hem de addüktör kasları inerve ettiği için aksonal iyileşme genellikle laringeal kasların istenmeyen sinkinezişi ile sonuçlanır.<sup>2,16,17,22</sup> Ansa servikalisten alınan bir sinir greftinin RLS distal ucuna anastomozu laringeal tonusun korunması için uygulanabilecek faydalı bir yöntemdir. Sinirde gerilmeye veya ödeme bağlı akson hasarı-nöropaksi genellikle 4-6 hafta içinde sekelsiz düzelir. Ameliyat sonrası 6-12 ay boyunca işlevde geri dönme olmadığı takdirde kalıcı hasar veya sinkinetik iyileşme söz konusudur.<sup>2,17,22</sup>

### **Tiroid ve Paratiroid Cerrahisinde Intraoperatif Sinir Monitörizasyonunun Felsefesi**

Intraoperatif sinir monitörizasyonu (İOSM), son yıllarda baş boyun cerrahisi ve otoloji-nörootolojide kranial sinirlerin tanınması ve diseksiyonu sırasında hasar görme riskinin azaltılması amacıyla giderek yaygınlaşmıştır.<sup>22,23</sup> Günümüzde genelde ameliyat sırasında oluşan spontan ve/veya uyandırılmış sinir aktivitesini, yüzeysel veya iğne elektrotlar aracılığıyla sinirin inerve ettiği kastan elektromyografi (EMG) bilgisi şeklinde ölçen cihazlar kullanılmaktadır. Parotis cerrahisi ve nörootoloji girişimlerinde İOSM'nun yaygın olarak kullanılmaya başlanması kullanılan teknolojiye ve intraoperatif sinir elektrofizyolojisine giderek daha fazla aşına olmamızı sağlamıştır.<sup>22,23</sup>

Vagus ve rekürren laringeal sinir monitörizasyonu yalnızca tiroid ve paratiroid cerrahisi için değil, Zenker divertikulumu, karotid endarderektomi, laringotrakeal stenoz cerrahisi, anterior servikal vertebra yaklaşımları, kafa tabanı, kardiyak ve mediasten girişimlerinde kullanılabilir. Tiroidektomi sırasında RLS monitörizasyonunun üç özgün işlevi vardır:<sup>16,22</sup>

1. Sinirin tanınmasını kolaylaştırmak
2. Sinirin diseksiyonu sırasında spontan EMG aktivitesini monitörize ederek geri bildirim sağlamak
3. Ameliyat sonunda sinirin işlevi hakkında prognostik bilgi sağlamak

Monitör cihazı, sinirin aranması sırasında uyarı probuyla muhtemel trasesi boyunca uyarıldığı yerde yerini işaret ederek, sinirin tanınmasını kolaylaştırmaktadır. Diseksiyon sırasında mekanik veya termal strese bağlı olarak spontan sinir depolarizasyonu gelişebilir. Ancak gelişen her pasif EMG aktivitesi sinir hasarı gelişeceği anlamına gelmez. Yine sinirin yanlılıkla klempenmesi, bağlanması veya kesilmesi anında bile spontan aktive gelişmeyebilir; dolayısıyla spontan aktivite gözlenmesine veya gözlenmesine bakarak sinirin sağlamlığı konusunda çıkarım yapmak doğru değildir. Ancak lobun traksiyonu, bipolar koagülasyon veya bağlamalar sırasında sık sık spontan aktivite izleniyorsa diseksiyon tekniğini gözden geçirmek yararlı olabilir.<sup>16,22</sup>

Tiroidektomi sonrası RLS paralizisinin çok düşük bir kısmının sinirin kesilmesine bağlı geliştiği bilinmektedir; genellikle sinir kılıfının bütünlüğüne rağmen akson hasarı ile karşılaşmaktadır. Dolayısıyla İOSM'un belki de en önemli işlevi, operasyon sonrasında bilateral RLS paralizisi ile karşılaşmamak için, sinirin sağlamlığını teyit edecek elektrofizyolojik ölçümler yapabmesidir. Ameliyatın başında sinir uyarılarak belirli bir eşik değerinde EMG yanıtı alınabilirken sonrasında alınamamaya başlanırsa ilk etapta krikoaritenoid eklem palpe edilerek uyarı ile aritenoid hareketi olup olmasına bakılır. Eğer EMG yanıtı alınamamasına rağmen aritenoid hareketi alınabiliyorsa elektrotlar, toprak hattı veya uyarı probunda bir sorun olduğu düşünülür. Monitör cihazı düzgün çalışıyor ve hastaya kas gevşetici yapılmamış iken, sinirin bütünlüğüne rağmen uyarı ile aritenoid hareketi alınamaz ya da EMG eşik değeri yükselir veya amplitütü düşerse sinir hasarından şüphelenebilir.<sup>16,22</sup> Bu bağlamda RLS diseksiyonuna başlanılmadan önce ve diseksiyon tamamlandıktan sonra vagus uyarılarak alınan ölçümlerin eşik değerlerinin bir biriyle aynı olması sinirin sağlamlığını teyit edecektir.<sup>16,22,24</sup> Yine diseksiyon sırasında sinirin hasarlandığı düşünülen bir bölgenin proksimalinden uyarı alınamazken distalinde alınabiliyorsa ameliyat sonrası geçici veya kalıcı paralizi beklenebilir. Böyle bir durumda bilateral cerrahi gerekliyse, karşı taraf cerrahiye ertelemek mantıklı bir davranış olacaktır. Böylelikle operasyon sonrası bilateral RLS paralizisi gelişme olasılığı ortadan kalkacaktır.<sup>16,22,24</sup>

### Ünilateral Vokal Kord Paralizi

Tek taraflı vokal kord paralizisi (VKP) erken postoperatif dönemde klinik olarak anlaşılamayabilir. Paralitik kordun nihai pozisyonu ve karşı kordun kompensasyon derecesi hastanın bulgularını belirler. Eğer paralitik kord medyan konumda duruyorsa hasta asemptomatik olabilir. Ancak paramedyan veya lateral pozisyonda ise ses kısıklığı veya aspirasyon şikâyeti olabilir ve bu durumda sinirin hasar gördüğü anlaşılır. Birçok yazar her hastaya ameliyat öncesi ve sonrası rutin laringoskopi yapılması ve vokal kord hareketlerinin değerlendirilmesini önerir.<sup>2</sup>

Vokal kord paralizisi sonrası tedavi, temelde ses kısıklığı, disfaji ve aspirasyon gibi morbiditelerin derecesine ve paralizinin derecesi ve düzel-

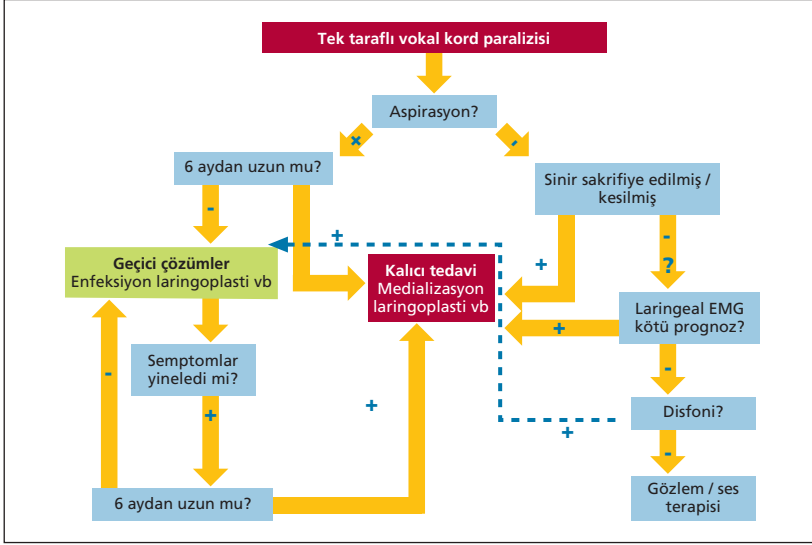
me ihtimaline göre şekillendirilir. Paralizinin derecesi spontan aktivitenin varlığı, rekrütman ve tek motor ünite morfolojisine göre laringeal elektromyografi (LEMG) ile değerlendirilir (Tablo 16.1).<sup>17</sup> Spontan aktivite fibrilasyon potansiyallerine işaret eder (test sırasında spontan deşarj olması gibi). Bu bulgu aktif sinir devervasyonu ile uyumludur. Rekrütman, kontraksiyon arttığı zaman (hasta sesinin şiddetini arttırdığında) motor ünite deşarjlarının oranında ve sayısında artma anlamına gelir. Bu fenomen, sinir hasarı olan hastalarda düşük olabilir veya hiç algılanmayabilir. Normal motor ünite potansiyelleri (MÜP) bifazik veya trifazik olabilir. Polifazik MÜP erken reinervasyona işaret eder. Normal (sınıf 1) ve aşık anormal (sınıf 5) LEMG prognoz hakkında oldukça doğru bilgiler verir. Sınıf 1'de vokal kord paralizi tam iyileşme gösterir ve herhangi bir müdahale yapılmasına gerek kalmaz. Sınıf 5 hasarda ise sinir fonksiyonunun geri dönme ihtimali çok düşüktür ve erken cerrahi müdahale faydalı olabilir. Esas problem ise, hastaların çoğunun sınıf 4 kategorisinde olup fibrilasyon potansiyelleri, düşük rekrütman, polifazik MÜP'ün olduğu karışık bir tablo içerisinde olmalarıdır.<sup>17</sup> Böyle durumlarda LEMG hastaya uygulanacak tedavi konusunda klinisyeni yönlendirecek doğru bilgi veremez. Tek taraflı vokal kord paralizi olduğu durumlarda LEMG'nin erken cerrahi müdahale gerektiği düşünülen hastalara (LEMG geçici veya kalıcı cerrahi müdahale konusunda yardımcı olabilir) veya sadece gözlem kararının kolayca verilemediği hastalara yapılmasının uygun olacağını belirtmişlerdir. Bazı hastalarda LEMG gibi prognostik testler yapıldığında, müdahale yapılmadan takip etme kararı vermek çok daha kolaydır.<sup>17</sup>

Tek taraflı VKP tedavisinde birinci amaç, paralizi kalıcı olan semptomatik hastalara bir an evvel düzeltici tedavilerin planlanması, paralizi düzelmesi beklenen ve/veya asemptomatik hastaların cerrahi yerine ses ve/veya yutma rehabilitasyonu altında izlenmesi şeklindedir.<sup>25</sup> İkinci planda ise paralizi düzelmesi beklenen ancak ses-yutma terapisi ile sonuç alınamayan hastaların geçici olarak semptomlarının düzelmesinin sağlanmasıdır. Bu amaçlar doğrultusunda etkileri geçici veya kalıcı süren cerrahi işlemler geliştirilmiştir. Paralizinin oluş nedeni, prognozu ve ortaya çıkan bulguları temel alarak, biz klinik uygulamamızda Şekil 16.1'de verilen tedavi algoritmasını uygulamaktayız.

**Tablo 16.1.** Laringeal paralizde elektromyografi bulgularının sınıflandırılması.<sup>17</sup>

Klas	Spontan aktivite	Rekrütman	Motor ünite potansiyeli	Değerlendirme
I	Yok	Normal	Normal	Normal
II	Yok	Azalmış	Düşük amplitüdü polifazik	Re-innervasyon
III	Yok	Azalmış	Dev polifazik üniteler	Eski hasar
IV	Var	Azalmış	Polifazik üniteler	Belirsiz
V	Var	Yok	Pozitif keskin dalgalar, fibrilasyon dalgalar	Denervasyon

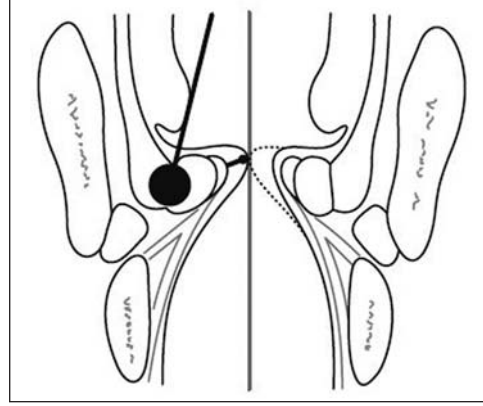




Şekil 16.1. Tek taraflı vokal kord paralizi tedavisi algoritması.

Bruffin 1911 yılında paralitik vokal kordu medialize etmek için parafin enjeksiyonu uygulamış ve **enjeksiyon laringoplasti**yi ilk defa tarif etmiştir.<sup>26</sup> Ancak daha sonra parafinin vücudun başka bölgelerinde yol açtığı toksik etkiler nedeniyle bu uygulamadan vazgeçmiştir. Arnold 1960'larda başka materyalleri denemeye başladığında enjeksiyon laringoplasti kendi rönesansını yaşamıştır.<sup>27</sup> Takip eden yıllarda heterojen kırık parçaları, sığır kemik parçaları ve politetrafloretilen (teflon) gibi maddeler denenmiştir.<sup>17</sup> Bunların içinde paraglottik boşluğa teflon enjeksiyonu tek taraflı VKP tedavisinde devrim yaratmıştır (Şekil 16.2). Teflonun kalıcı olması, mobilitenin geri döndüğü durumlarda normal vokal kord dinamiklerinin bozulmasına neden olabilir. Bu yüzden vokal kord mobilitesinde spontan düzelleme şansı olan hastalarda teflon kullanılması sakıncalıdır. Uygun hastalarda kullanıldığı zaman teflonun kalıcı olma özelliği en büyük avantajıdır. Son 30 yılda pek çok hasta bu yöntemle tedavi edilmiş ve uzun dönemde çok başarılı sonuçlar alınmıştır. Yine teflonun bazı dezavantajları vardır. Yüzeysel enjeksiyon Reinke boşluğuna difüzyona, o da fibrozis ve kord sertliğine neden olabilir. Bu, hastanın ses kalitesinin tedaviden önceki halinden daha kötü olmasına neden olur. Fazla enjeksiyon, en kötü senaryo düşünülecek olursa, havayolu obstrüksiyonuna yol açabilir. Öte yandan yıllar sonra 'teflon granülomu' adı verilen yabancı cisim reaksiyonu oluşabilir. Bu bir KBB hekimi için tedavisi gerçekten güç bir durumdur. Teflon enjeksiyonu ile laringoplastinin yaygınlaşmasından sonra kendine has özellikleri olan daha başka pek çok madde denenmiştir. Günümüzde VKP geçici ve kalıcı tedavisinde sıklıkla kullanılan bazı enjeksiyon materyalleri Tablo 16.2'de sunulmuştur.<sup>17</sup>

**Şekil 16.2.** Tek taraflı (sol) vokal kord paralizi tedavisinde enjeksiyon laringoplasti uygulaması şematik olarak gösterilmektedir. Tiroaritenoid kas laterale enjekte edilen hacim sayesinde vokal kord fonasyon sırasında olması gereken projeksiyona medialize edilmektedir (25 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).



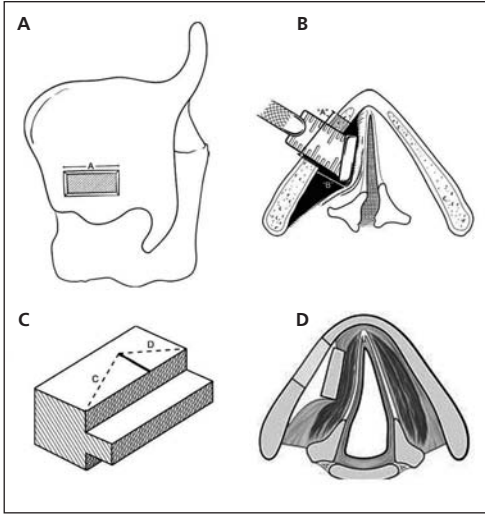
Enjeksiyon laringoplasti genel anestezi altında mikroskop veya endoskopik görüntüleme ile direkt laringoskopi yoluyla uygulanabileceği gibi, lokal anestezi altında fiberoptik endoskopun çalışma kanalından veya perkütan olarak uygulanabilir. Bu yöntemin avantajı, hasta açısından kolay uygulanabilir olması ve enjeksiyon miktarının hastanın ses kalitesi kontrol edilerek ayarlanabilmesidir. Ancak kooperasyon problemi olan öğürme refleksi kuvvetli hastalarda hatalı enjeksiyon riskine karşı genel anestezi ve direkt laringoskopi tercih edilmelidir. Ayrıca cerrahın deneyimi ve merkezin olanakları da seçilecek yöntemin kararında önemlidir.

**Tablo 16.2.** Vokal kord parali rehabilitasyonunda sıklıkla kullanılan enjeksiyon materyalleri.<sup>17</sup>

Materyal	Etki süresi	Avantajları	Dezavantajları
Gelfoam	6 hafta	Kolay kullanım	Kısa süreli etki
Sığır kollajeni (Zyplast®)	4-6 ay	İnce iğne (27 gauge) ile kullanım	1 ay öncesinde allerji testleri yapılmalı
Otolog kollajen	4-6 ay	Allerji testine gerek yok	Donor saha morbiditesi
Mikronize alloderm (Cymetra®)	6-9 ay	Allerji testine gerek yok, etkisi uzun süreli	Donor kadavradan enfeksiyon geçiş riski
Otolog yağ	9 ay-Yıllar	Hastanın kendi dokusu	Donor saha morbiditesi
Hidroksiapatit (Radiess®)	???	Kolay kullanım, düşük risk	Uzun dönem sonuçları hakkında yeterli bilgi birikimi yok
Teflon	Kalıcı	Uzun etkili	İrreversibl, vokal kordta sertlik riski, granülom riski

İsshiki ve arkadaşları 1974'te paralitık vokal kordun eksternal girişimle medialize edildiği **medializasyon laringoplasti** (tip I tiroplastisi) ameliyatını tanımlamıştır.<sup>28</sup> Medializasyon laringoplastisi lokal veya genel anestezi altın-

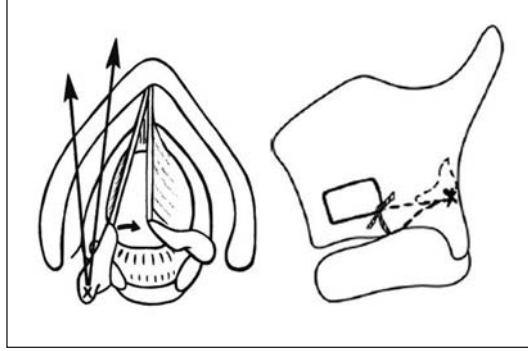
da yapılabilir. Medializasyon yapılacak tarafta tiroid kıkırdağın alt sınırı hizasında yapılan transvers insizyon sonrası strap kaslar ayrılır ve tiroid kıkırdağın perikondriyumu ortaya çıkarılır. Perikondriyal flep tiroid kıkırdağın posterior ala'sı görülene kadar antero-posterior yönde eleve edilir. Bu noktada, tiroid kıkırdağın alt sınırında, sınırdan 3 mm uzakta, kıkırdağ orta hattından kadınlarda yaklaşık 5 mm, erkeklerde yaklaşık 7 mm posteriora implantın yerleştirileceği pencerenin açılır. Daha sonra tiroarytenoid kas palpe edilerek hastaya iyi bir sese ulaşana kadar ve/veya fiberoptik laringoskopi kontrolü ile 'maksimal medializasyon' noktası ölçülür. İmplant olarak silastik blok, gore-tex şerit, hidroksiapatit, titanium gibi pek çok malzame kullanılabilir. Son olarak, kullanılacak implant, tespit edilen medializasyon noktasına ulaşılacak şekilde açılan pencereye yerleştirilir. İmplantın atılması veya bir enfeksiyon gelişimini engellemek için ventrikül mukozasının zarar görmemesine dikkat edilir (Şekil 16.3).<sup>17</sup>



**Şekil 16.3. A-D.** (A) Tiroid kıkırdağın alt sınırından 3 mm uzakta, kıkırdağ orta hattından 5-7 mm posteriora implantın yerleştirileceği pencere açılır. (B) Tiroarytenoid kas palpe edilerek 'maksimal medializasyon' noktası ölçülür. (C) İmplant olarak silastik blok, gore-tex şerit, hidroksiapatit, titanium gibi pek çok malzame kullanılabilir. (D) İmplant tespit edilen medializasyon noktasına ulaşılacak şekilde açılan pencereye yerleştirilir (25 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

Tek taraflı VKP'de en büyük sorunlardan birisi vokal kordlar arasında seviye farkı oluşabilmesidir. Bu durumda vokal prosesler bir birine temas edemeyeceği için, medializasyon yapılsa dahi posterior glottiste açıklık kalmaya devam edecektir. Bu nedenle bu hastalarda vokal kordlar arası seviye farkını düzeltmek amacıyla **aritenoid addüksiyonu** operasyonu geliştirilmiştir. Bu işlem genellikle medializasyon laringoplastiyle beraber uygulanır. Arytenoidin müküller prosesine kalıcı bir sütür yerleştirilir ve medializasyon implantının anteriorunda tiroid kıkırdağa tutturulur. Bu, lateral krikoadytenoid kasını taklit eder ve vokal prosese medial ve inferiora doğru rotasyon yaptırır. Böylece vokal kord yükseklik farkı düzelmiş, posterior membranöz vokal kordun kapanması sağlanmış olur (Şekil 16.4).<sup>17</sup>

**Şekil 16.4.** Arytenoid müsküler prosesine yerleştirilen sütür, lateral krikoadytenoid kasını taklit ederek vokal prosese medial ve inferiora doğru rotasyon yaptırır. Böylece vokal kord yseklik farkı düzelmiş, posterior membranöz vokal kordun kapanması sağlanmış olur (25 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).



### Bilateral Vokal Kord Paralizisi

Bilateral RLS hasarı çok daha az rastlanılan bir durumdur. Hasar sonucu meydana gelen bilateral abdüktör vokal kord paralizisi (BAVKP) nedeniyle ses kalitesi normale yakındır ancak ciddi solunum sıkıntısı olduğu için bu vakalar postoperatif erken dönemde hemen fark edilirler. Bu durumda öncelik havayolunun korunmasıdır. Akut dönemde oral entübasyon trakeotomiye tercih edilir. Eğer paralizinin nropraksiye bağlı olduğu düşünülüyorsa hasta birkaç gün entübe kalabilir. Bu dönemde steroid tedavisi uygulanabilir. Daha sonra kontrollü bir Şekilde ve vokal kordlar fiberoptik muayene ile değerlendirilerek ekstübasyon yapılabilir.<sup>2</sup>

Günümüze kadar BAVKP tedavisinde farklı yöntemler kullanılmıştır. Geçen yüzyılın başına kadar trakeotomi tek tedavi seeneğiydi. Halen tıkanıklığın giderilmesinde oldukça etkin bir yöntem olmasına rağmen, invazif bir yöntem oluşu ve uzun dönemde beraberinde getirdiği sosyal sorunlar nedeniyle trakeotomi yerine yeni ve daha uygun cerrahi teknikler araştırılmaktadır. İdeal cerrahi yöntem; solunum için yeterli glottik açıklık sağlarken, ses oluşturma ve yutma fonksiyonlarını korumalıdır.<sup>29</sup>

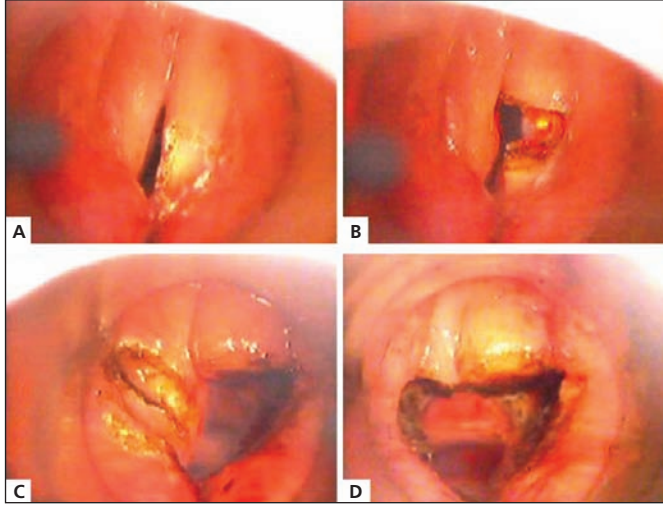
Kalıcı trakeotomi gereksinimini ortadan kaldırmak üzere 1922-1948 yılları arasında larengofissr ile ventriklektomi, ventriklokordektomi gibi pek çok açık cerrahi teknik tanımlanmıştır. Ancak bu teknikler invazif olmaları nedeniyle kanama, enfeksiyon gibi komplikasyonlar ve fonasyon kaybı ya da aspirasyon gibi fonksiyonel sorunlar içermektedir. 1948 yılında Thornell tarafından endoskopik aritenoidektomi geliştirilmiştir. Bu teknik sayesinde mikrolarengocerrahi ile havayolu sağlanabilmektedir ancak intraoperatif kanamaya bağlı teknik güçlük ve perioperatif trakeotomi gereksinimi vardır. Lazerin larengolojide kullanılmaya başlanmasıyla yeni, daha kolay uygulanabilir ve fonksiyonel sonuçları daha başarılı teknikler tanımlanmıştır.<sup>29</sup>

Posterior transvers lazer kordotomi (PTLK) ilk olarak Dennis ve Kashi- ma tarafından tanımlanmıştır. Vokal prosesin hemen önünden vokal kord insize edilerek glottisin arka kısmında gen Şeklinde açıklık sağlanmak-

tadır. PTLK invazif olmayışı, perioperatif trakeotomi gerektirmemesi gibi nedenlerle oldukça kabul görmüştür.<sup>30</sup>

Lazer korumalı endotrakeal tüple entübasyonu takiben özel lazer laringoskopi ile süspansiyon laringoskopi yapılır. Lazer cerrahisi için güvenlik ve anestezi önlemleri alınmasını takiben mikromanüplatör en küçük spot boyutundayken, CO<sub>2</sub> lazer 1-2 watt gücünde 0.1 sn fasıllı moda ayarlanır. Vokal kord, vokal prosesin hemen önünden tiroid kartilaj iç perikondriumuna ulaşılan dek CO<sub>2</sub> lazer ile insize edilir. Posterior kordotomi tek veya iki taraflı uygulanabilir. Bilateral kordotomi uygulanan olgularda postoperatif yapışıklık oluşumunu engellemek için insizyonların farklı düzeylerden yapılmasına dikkat edilir (Resim 16.1). Cerrahi alanda oluşabilecek karbonizasyon metil prednizolon emdirilmiş sponjeller ile temizlenir. Laringeal ödemi azaltmak için perioperatif 1mg/kg metil prednizolon intravenöz puşe olarak verilir. Postoperatif reflü profilaksisi (lansoprazol 2x30 mg) rutin olarak uygulanır. Postoperatif antibiyotik kullanımı genelde gerekmemektedir.<sup>30</sup>

PTLK kolay, etkin ve emin bir cerrahi işlemdir. Çok az invazif olması ve acil durumlarda uygulanabilirliği sayesinde trakeotomi gereksinimi azalmaktadır. Ses kalitesindeki bozulma kabul edilebilir düzeydedir ve membranöz vokal kord etkilenmediği için zaman içerisinde düzelme izlenmektedir. Elde edilen fonksiyonel sonuçlar ve dispneadaki düzelme uzun süre devam etmektedir.<sup>30</sup>



**Resim 16.1A-D.** Posterior transvers lazer kordotomi. Vokal kord, vokal prosesin hemen önünden tiroid kartilaj iç perikondriumuna ulaşılan dek CO<sub>2</sub> lazer ile insize edilir. Posterior kordotomi tek veya iki taraflı uygulanabilir. Bilateral kordotomi uygulanan olgularda postoperatif yapışıklık oluşumunu engellemek için insizyonların farklı düzeylerden yapılmasına dikkat edilir.



### Süperior Laringeal Sinir Hasarı

Süperior tiroid damarlarıyla olan yakın komşuluğundan dolayı süperior laringeal sinirin (SLS) eksternal dalı tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. SLS'nin eksternal dalının cerrahi esnasında yaralanma insidansı %0-20 arasındadır. Çoğu yayın bu oranın günümüzde %5'in altına indiğini belirtmektedir.<sup>2,17,18</sup> Postoperatif dönemde rutin laringeal değerlendirme yapılmadığı için ve SLS'nin eksternal dalının hasar görmesi sonucu oluşacak ses değişikliklerinin gerek hasta gerekse cerrah tarafından çoğu zaman algılanamayacak kadar belli belirsiz olmasından dolayı gerçek insidansı tam olarak tahmin etmek güçtür.

Eksternal dal krikotiroid kası inerve etmek için inferior farengeal konstriktör kasının lateral yüzeyi boyunca süperior tiroid arterle yakın komşuluk içinde ilerler. Eksternal dal süperior tiroid artere eşlik eder ve arterin medialinde yer alır. Bu iki yapının yolları sinirin krikotiroid kasta sonlandığı nokta olan tiroid lobunun üst sınırında ayrılır. Sinir vakaların %25'inde görülmez.<sup>31</sup> Normalde süperior tiroid damarlarının tiroid bezinin kapsülüne yakın olacak şekilde ligasyonu SLS yaralanmasını engeller. Buna rağmen SLS'nin eksternal dalı vakaların %20'sinde aberran bir yol izler ve süperior tiroid damarlarına tiroid lobunun üst sınırının aşağısında eşlik edebilir.<sup>6,32</sup> Böyle durumlarda sinirin hasar görme ihtimali, özellikle de süperior tiroid pedikülü dallar diseke edilmeden trunkal bağlanmışsa, yüksektir. Üst pol inferiora doğru retrakte edilirken süperior tiroid pedikülünün dalları tiroid bezinin yüzeyi boyunca tek tek diseke edilerek bağlanırsa, sinire hasar verme ihtimali en aza indirilmiş olur.<sup>31</sup> Bu manevra teorik olarak sinirin görülmediği durumlarda aberran SLS'yi yaralama riskini azaltır. Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, karsinoma gibi durumlarda sinirin süperior tiroid damarlarına yapışmasından dolayı SLS'nin eksternal dalının hasar görme riski daha yüksektir. Her ne kadar standart bir uygulama olmasa da intraoperatif sinir monitörü kullanımının SLS tanınmasında faydalı olacağı bildirilmiştir.<sup>32</sup>

SLS'nin eksternal dalının tek taraflı hasarı krikotiroid kasın inervasyonunun bozulmasıyla sonuçlanacaktır. Bu kas vokal kordları gerer ve abdüksiyona getirir. Hasar gördüğü zaman vokal kord kısa, yaylanmış görünür ve kontralateral normal korda göre daha aşağı seviyede izlenir. Epiglottis ve larenks kontralateral krikotiroid kasının tek taraflı tonusundan dolayı normal tarafa doğru hafif yükselmiş görünür. Krikotiroid kasına yapılacak EMG bu durumda uygulanabilecek en değerli testtir. Krikotiroid kas paralizisinde vokal kord gerginliğini sağlayacak tek yapı internal laringeal kaslar olacağı için yüksek tonlarda kayıp, çabuk ses yorgunluğu gibi semptomlar olur. Bu değişiklikler hastaların çoğunda kolayca tolere edilirken şarkıcı, spiker gibi hayatlarını seslerini kullanarak kazanan kişilerde ciddi sıkıntılar meydana getirirler.<sup>2,17,32</sup> Belki de bu konuyla ilgili en çarpıcı örnek ünlü soprano Amelita Galli-Curci'nin 1935 yılında guatr nedeniyle

le geçirdiği operasyon sonrası SLS'nin eksternal dalının hasar görmesi sonucu ses kalitesinin bir anda düşmesi ve kariyerinin sonlanmasıdır.

SLS eksternal dalının bilateral hasar görmesi daha simetrik bir laringeal görünümle sonuçlanır ancak zayıf ve nefesli bir sesin oluşmasına neden olur. Her iki vokal kord yaylanmış, epiglottis glottik muayeneyi zorlaştıracak şekilde öne doğru yükselmiş olabilir. Ses terapisi SLS eksternal dalının hasar görmesi durumunda uygulanacak esas tedavi şeklidir.<sup>33</sup>

### Hipokalsemi

Hipokalsemi tiroid ve paratiroid cerrahisinde en sık görülen postoperatif komplikasyonlardan birisidir. Tiroidektomi sonrası geçici hipokalsemi oranı %0.3 ile %49 arasındayken kalıcı hipoparatiroidizm %0-13 arasında arasındadır.<sup>2,17</sup> İnsidans rezeksiyonun boyutuna göre değişir. Postoperatif hipokalsemi insidansını arttıran faktörler arasında total tiroidektomi, santral boyun diseksiyonu, revizyon vakalar, substernal guatr veya karsinoma bağlı tiroidektomi operasyonları sayılabilir.<sup>34</sup>

Olguların çoğunda süperior ve inferior paratiroid bezlerin arteriyel beslenmesini sağlayan damarlar inferior tiroid arterdenden kaynaklanır.<sup>2,34</sup> Nadiren süperior paratiroid bez süperior tiroid arterden veya süperior-inferior tiroid arterlerin anastomozlarından beslenir. Paratiroid bezleri tiroid bezinin kapsülü dışında diseke etmek ve inferior tiroid arteri kapsüle olabildiğince yakın bağlamak paratiroid bezlerin devaskülarizasyonunu engellemek açısından önemlidir. Superior tiroid arterden gelebilecek damarları korumak için arter tanınmalı ve paratiroid bezler ile arterin posterior dalları arasındaki ilişki ligasyon öncesi görülmelidir. Diseksiyonu trakeoözefageal olukta sınırlandırmak da devaskülarizasyon riskini en aza indirir.<sup>34</sup>

Paratiroid bezlerin fonksiyonunun korunması için yapılacak en doğru işlem, bezlerin cerrahi sırasında tanınması ve canlı olduğundan şüphe duyulan her paratiroid dokunun sternokleidomastoid kasının (SKM) içine ototransplante edilmesidir. Ototransplante edilmiş bezin fonksiyonu hasarlanmış bir bezin dokudaki fonksiyonundan daha fazladır.<sup>35</sup> Ototransplantasyon tek bir bezin bile kaldığı durumlarda endikedir ve kalıcı postoperatif hipoparatiroidizm insidansını anlamlı ölçüde azaltır.<sup>35</sup> Eğer bezin kanlanması bozulduğu düşünülüyorsa küçük bir parça biyopsi alınarak frozen patolojik inceleme ile paratiroid dokusu teyit edilir. Ototransplantasyon işlemi için bez 1 mm'lik parçalara ayrılıp SKM kasının içine açılan küçük bir cep içerisine veya sonraki dönemde parathormon seviyelerinin ölçüleceği hastalarda önkola implantasyon yapılır. Greft başarı oranları %50-100 arasında değişmektedir. Greft revaskülarizasyonu ototransplantasyondan 3 hafta sonra oluşur ve serum kalsiyum seviyesinin normale dönmesi 6 haftayı bulabilir, ki bu da hipokalsemi açısından postoperatif takibin gerekliliğini gösterir.<sup>35</sup>

Hipokalseminin olması için, serum kalsiyumunun serbest veya iyonize fraksiyonunun düşmesi gerekir. Serum kalsiyumunun yaklaşık %50'si proteinlere bağlı, geri kalan %50'si ise metabolik olarak aktif form olan serbest, iyonize formdur. Normal serum kalsiyum seviyesi 8.5-10.5 mg/dl arasındadır. Total serum kalsiyum seviyesi serum albümin seviyesine göre hesaplanmalıdır; çünkü düşük protein seviyesi serum total kalsiyum seviyesinin normalden daha düşük çıkmasına neden olur ki bu da metabolik olarak aktif olan iyonize kalsiyum düzeyini yansıtmaz. Serum albüminindeki her 1mg/dl düşüş, total serum kalsiyum seviyesinde 0.8 mg/dl'lik düşüşe neden olur.<sup>2,36</sup> Kalsiyum ince bağırsaklarda 1,25 dihidroksi vitamin D (kalsitriol) bağımlı aktif transport mekanizması ile emilir. Vitamin D ciltte kolesterolden sentezlenir ve karaciğerde 25 hidroksilasyonuna, böbrekte 1 hidroksilasyonuna uğrayarak aktifleşir. Parathormon kalsiyum homeostazisini böbrekte 25 hidroksi vitamin D'nin 1 hidroksilasyonunu stimüle ederek, kalsiyumun renal reabsorbsiyonunu arttırarak ve kemik rezorbsiyonunu stimüle ederek ayarlar. Bu yüzden postoperatif hipokalsemi sadece paratiroid hasarı veya bez eksizyonu sonrası değil, kalsiyum homeostazisini etkileyen herhangi bir patoloji sonrası da gelişebilir.<sup>2,36</sup>

Total tiroidektomi veya paratiroid cerrahisi geçiren tüm hastalara postoperatif erken dönemde hipokalsemi semptomları açısından yakın monitörizasyon yapılmalıdır. Serum kalsiyum değerlerinin postoperatif takibi genelde günlük olarak yapılır. Ancak son yıllarda daha az laboratuvar tetkik istemine doğru bir kayma meydana gelmiştir.<sup>2,36</sup> Ameliyat sonrası ilk 24 saatte geçici hipokalsemi sık görülür ama buna neden olan ana mekanizma hala açık değildir. Serum kalsiyum seviyesinin değerlendirilmesi için kritik zaman postoperatif 24-72 saat arasındadır.<sup>2,36</sup> Ameliyattan sonra ilk 48 saatte serum kalsiyum seviyesi 8,0 mg/dl'nin altında olan hastaların uzun dönem kalsiyum replasman ihtiyacı olabilir.<sup>2,36,37</sup> Postoperatif hipokalsemi açısından yüksek risk altındaki hastalar total tiroidektomi, subtotal paratiroidektomi, revizyon cerrahi, bilateral paratiroid eksplorasyonu ve substernal guatr veya karsinoma nedeniyle opere olanlardır.<sup>2,34+36</sup> Bu gruba dahil olmayan hastalar aynı gün içerisinde taburcu olabilir veya kısa süreli hospitalize edilebilirler. Ancak bu hastalara hipokalsemi semptomları öğretilmelidir ve bu semptomlar oluşursa hastalar hemen hastaneye başvurulmalıdır.

Semptomatik hipokalsemi genelde serum kalsiyum değerlerinin 8 mg/dl'nin altına düştüğü durumlarda gelişir. Ancak semptomların oluşması aynı zamanda kalsiyum değerinin düşüş hızına da bağlıdır. Başlangıçta hastalar dudaklarda, ellerde, ayaklarda hissizlik ve uyuşmayla birlikte anksiyete hisseder. Bu erken safhada yanak üzerine, fasiyal sinirin stylomastoid forameninden çıktığı bölgede, parmakla vurulduğunda özellikle orbikülaris oris kasında istemsiz kasılmalar oluşur. Buna "Chvostek belirtisi" denir. Normokalsemik insanların yaklaşık %15'inde Chvostek belirtisi pozitif olabileceği için, bu testi preoperatif olarak da uygulamak gerekir.<sup>2</sup> Kola giden kan akımının bir tansiyon manşonu veya turnikeyle 2 dakika boyunca engellenmesi hipokalsemik hastalarda karpal spazma yol açacaktır

(Trousseau işareti). Ancak bu test ağırlı olduğu için tavsiye edilmez. Eğer hipokalsemi bu aşamada tedavi edilmezse semptomlar progresyon gösterir ve mental durum değişiklikleri, artmış tetani, kas krampları, kas spazmları, hipotansiyon, EKG'de uzamış Q-T intervali gibi bulgular baş gösterir. Son dönemde vokal kordların addüktör spazmı şeklinde kendini gösteren ciddi tetani, laringospazm, nöbet geçirme gibi semptomlar oluşur ki bunların her biri acil müdahale gerektirir.<sup>2</sup>

Semptomatik hipokalsemi nöromusküler eksitabilitenin oluşmasını engellemek amacıyla erken dönemde tedavi edilmelidir. 5 dakika içerisinde 10-20 ml %10 kalsiyum glukonat infüzyonu, hipokalsemiyi hızlı şekilde düzeltir ve serum kalsiyum seviyesini 8 mg/dl'nin üzerinde tutmak için tekrarlayan infüzyonlar gerekebilir.<sup>2</sup> Aynı zamanda bölünmüş dozlarda günde 2-10 g olacak şekilde kalsiyum glukonat, kalsiyum karbonat veya kalsiyum laktat şeklinde oral kalsiyum replasman tedavisine de başlanmalıdır. Eğer oral kalsiyum replasmanı yetersiz kalıyorsa veya postoperatif dördüncü günden sonra da gerekiyorsa, tedaviye vitamin D de eklenmelidir. Oral vitamin D ergokalsiferol (vitamin D'nin hidroksillenmemiş formu), kalsifediol (25 hidroksi vitamin D) veya kalsitriol (1,25 dihidroksi vitamin D) şeklinde verilebilir. Ergokalsiferolün etkisi geç başlar (10-14 gün), uzun sürer. Kalsitriolün etkisi erken başlar, kısa sürer. Bu da kalsitriolü başlangıç tedavisi için ideal kılar. Oral olarak günde 2 defa, toplam doz 0.5-1.0 mikrogram/gün olacak şekilde verilir. Rezistan hipokalsemi olan hastalar alüminyum hidroksit jel ile de tedavi edilebilirler. Artmış serum fosfat değerleri, serum kalsiyum değerlerini düşürür. Oral olarak verilen alüminyum hidroksit jel diyetle alınan fosfatın gastrointestinal sistemde emilimini azaltarak serum fosfat değerlerini düşürür. Alüminyum hidroksit günde 4 defa verilir. Bununla birlikte süt ürünleri, çikolata gibi fosfattan zengin besin gıdaları yasaklanır, fosfattan fakir diyet uygulanır.<sup>2</sup> Ayrıca magnezyum değerleri de kontrol edilmeli ve gerekirse replase edilmelidir. Serum kalsiyum seviyesi oral tedaviyle stabilize edildikten sonra hastanın kalsiyum ve vitamin D gereksinimi, paratiroid fonksiyonunun iyileşmesinden emin olmak için 6-8 hafta, uzun dönem destek tedavisi açısından 2-3 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir.<sup>2</sup>

### Sonuç

Tiroid ve paratiroid cerrahisi sonrası komplikasyon gelişme oranları cerrahın tecrübesine ve operasyonun büyüklüğüne göre değişir. Çoğu olguda komplikasyon insidansı, doğru cerrahi tekniğin dikkatli biçimde uygulanmasıyla en aza indirilebilir.

### Kaynaklar

1. Slough CM, Johns R, Randolph GW, Lore JM Jr, Romanchisen AP. History of thyroid and parathyroid surgery. In: Randolph GW, editor. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia: Saunders, 2003. Section I, Chapter 1, p. 3-11.

2. Gourin CG, Johnson JT. Postoperative complications. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders, 2003. Section 7, Chapter 34, p. 434-43.
3. Shaha A, Jaffe BM. Complications of thyroid surgery performed by residents. *Surgery* 1988;104:1109-14.
4. Shaha AR, Jaffe BM. Selective use of drains in thyroid surgery. *J Surg Oncol* 1993;52:241-3.
5. Shaha AR, Jaffe BM. Practical management of post-thyroidectomy hematoma. *J Surg Oncol* 1994;57:235-42.
6. Caldarelli DD, Holinger LD. Complications and sequelae of thyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13:85-96.
7. Ayyash K, Khammash M, Tibblin S. Drain vs. no drain in primary thyroid and parathyroid surgery. *Eur J Surg* 1991;157:113-6.
8. Kahky MP, Weber RS. Complications of surgery on the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993;73:307-17.
9. Wihlborg O, Bergljung L, Martensson H. To drain or not to drain in thyroid surgery: a controlled clinical study. *Arch Surg* 1988;123:40-51.
10. Kristoffersson A, Sandzen B, Jarhult J. Drainage in uncomplicated thyroid and parathyroid surgery. *Br J Surg* 1986;73:121-5.
11. Peix JL, Teboul F, Feldman H, Massard JL. Drainage after thyroidectomy: a randomized clinical trial. *Int Surg* 1992;77:122-4.
12. Edis AJ. Prevention and management of complications associated with thyroid and parathyroid surgery. *Surg Clin North Am* 1979; 59:83-9.
13. Matory YL, Spiro RH. Wound bleeding after head and neck surgery. *J Surg Oncol* 1993; 53:17-24.
14. Tabet J, Johnson JT. Wound infection in head and neck surgery: prophylaxis, etiology and management. *J Otolaryngol* 1990;19:197-204.
15. Rahim AA, Ahmed ME, Hassan MA. Respiratory complications after thyroidectomy and the need for tracheostomy in patients with a large goitre. *Br J Surg* 1999;86:88-96.
16. Gökcan MK. İntraoperatif rekürren laringeal sinir monitörizasyonu. *Türkiye Klinikleri J ENT-Special Topics* 2009;2:68-73.
17. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:189-206.
18. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch Surg* 2000;135:204-7.
19. Lahey FH. Routine dissection and demonstration of the recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1938;66:775-7.
20. Lahey FH. Exposure of the recurrent laryngeal nerves in thyroid operations. Further experiences. *Surg Gynecol Obstet* 1944;194:239-44.
21. Miller MC, Spiegel JR. Identification and monitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 2008;17:121-44.
22. Randolph GW. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders, 2003. Section V, Chapter 25, p. 300-43.



23. Affleck BD, Swartz K, Brennan J. Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:159-87.
24. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1310-22.
25. Sulica L, Blitzer A. Decision points in the management of vocal fold paralysis. In: Sulica L, Blitzer A, editors. *Vocal Fold Paralysis*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. Part II, Chapter 6, p. 77-83.
26. Brunings W. Über eine neue Behandlungsmethode der Rekurrenslähmung. *Verh Verh Dtsch Laryngol* 1911;18:93-9.
27. Arnold GE. Vocal rehabilitation of paralytic dysphonia. *Arch Otolaryngol* 1962;76:358-65.
28. Isshiki N, Morita H, Okamura H. Thyroplasty as a new phonosurgical technique. *Acta Otolaryngol* 1974;78:451-9.
29. Dursun G, Gökcan MK. Larengoloji ve lazer. In: Dursun G, Gökcan MK, editors. *KBB ve Lazer*. Ankara: Cantekin Matbaası; 2006. Chapter 10, p. 77-95.
30. Dursun G, Gokcan MK. Aerodynamic, acoustic and functional results of posterior transverse laser cordotomy for bilateral abductor vocal fold paralysis. *J Laryngol Otol* 2006;120:282-8.
31. Shaha AR. Safe ligation of superior thyroid vessels. *J Surg Oncol* 1993;53:208-11.
32. Cernea CR, Nishio S, Hojaij FC. Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve in large goiters. *Am J Otolaryngol* 1995;16:307-11.
33. Dursun G, Sataloff RT, Spiegel JR, Mandel S, Heuer RJ, Rosen DC. Superior laryngeal nerve paresis and paralysis. *J Voice* 1996;10:206-11.
34. Shaha AR, Jaffe BM. Parathyroid preservation during thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 1998;19:113-8.
35. Lo C, Lam K. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery* 1998;124:1081-8.
36. Moore FD Jr. Oral calcium supplements to enhance early hospital discharge after bilateral surgical treatment of the thyroid gland or exploration of the parathyroid glands. *J Am Coll Surg* 1994;178:11-7.
37. Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope* 1998;108:1829-31.

# Tiroidektomi Sonrası Laringeal Sinir Hasarı ve Tedavisi

Ferhan Öz, Gediz Murat Serin

Tiroidektomi tüm dünyada yaygın olarak uygulanmakta olan ve mortalitesi düşük cerrahi girişimlerden biridir.<sup>1</sup> Bununla birlikte, uygulanan cerrahi tekniğe ve cerrahın deneyimine bağlı olarak morbiditesi değişmektedir.<sup>2</sup> Tiroidektomi sırasında tiroid bezi ile birlikte komşu anatomik yapıların (paratiroid bezleri ve laringeal sinirler) bir bütün halinde kabul edilmeleri ve diseksiyonun buna göre planlanması cerrahi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.<sup>3</sup>

Tiroid bezi, inferior laringeal sinir (rekürren laringeal sinir, RLS) ve superior laringeal sinir (SLS) ile yakın komşuluktadır.<sup>2</sup> Tiroidektomi sırasında laringeal sinir hasarları sonucu yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilen ve kalıcı olabilen komplikasyonlar oluşmaktadır.<sup>3</sup> Sıklıkları alta yatan tiroid bezi hastalığına, rezeksiyonun genişliğine, cerrahın deneyimine, laringeal sinirin anatomik identifikasyonuna göre değişebilmektedir.<sup>1,3</sup>

Tiroidektomi sırasında laringeal sinirlerin monitörizasyonu birçok durumda oldukça yararlıdır. Geçirilmiş boyun cerrahisi, daha önce boyuna radyoterapi uygulanmış olması, malignite veya nüks tümör nedeniyle operasyon, büyük guatr ve sinirin identifikasyonunun zor olabileceği anatomik varyasyonlar laringeal sinirlerin monitörizasyonu uygulanmasının endikasyonları arasında sayılabilir. Laringeal sinirlerin intraoperatif monitörizasyonu, operasyon sırasında sinirlerin ayırt edilmesine olanak sağlaması ve ameliyat sonunda sinir bütünlüğünün korunmasına imkan vermektedir.<sup>1,2</sup>

SLS hasarı tiroidektomi esnasında sıklıkla göz ardı edilebilen bir komplikasyondur. SLS'in eksternal dalının (motor innervasyon) cerrahi sırasında tanımlanması ve sinirin hasarlanma riski oldukça değişkendir. SLS'in eksternal dalı, özellikle tiroid operasyonlarında üst polün diseksiyonu ve bağlanması esnasında risk altındadır. Genelde üst polün bağlanmasından önce SLS'in eksternal dalının belirlenmesi önerilmektedir. Tiroid üst pol damarlarının tek tek bağlanarak tiroid bezinin larinksten ayrılması sinir görülmesi bile zedelenmesini önleyecektir. Krikotiroid kası innerve eden bu sinirin paralizisinin tanısını koymak güçtür. Tiroidektomi sonrasında boğuk ses, seste zayıflama ve yorulma, ses volümünde azalma gibi semp-

tomları olan hastalarda şüphe edilmelidir. En sık semptom özellikle ince seslilerde ve profesyonel ses sanatçılarında ortaya çıkan ve her iki vokal kordun senkron titreşim göstermemesine bağlı olan diplofonidir. İndirek laringoskopik muayenede, istirahat halinde iken sıklıkla vokal kordlar normal görülür. Konuşma sırasında, larinkste asimetrik itilme ve çekilmeler, ipsilateral vokal kordda hafifçe eğilme ve gerginliğin kaybolması görülebilir. Yine, krikotiroid kas fonksiyonu bozulan vokal kord daha uzun izlenebilir. Bilateral paralizi ise son derece nadir olarak teşhis edilir. Kesin tanı EMG yardımı ile konulmaktadır. Vakaların çoğunda 1 yıl içinde tedavisiz düzelmeye görülür. Geri kalanların çoğunda da az ya da çok kompensasyon gelişir ve bu hastaların tedavisinde ses terapisi oldukça yararlıdır.<sup>4,6</sup>

SLS'in internal dalının yaralanması sıklıkla tiroid bezinin aşırı traksiyona bağlı olarak sinirin aşırı gerilmesi sonucunda oluşabilir ve bu durumda yaralanmanın olduğu tarafta larinks mukozasında duyu kaybı gelişir ve yutma sırasında aspirasyona neden olabilir. Tedavide sıklıkla uygulanmaz ama aspirasyon gelişen olgularda yutma terapisi ile rehabilitasyon faydalı olmaktadır.<sup>6,7</sup>

RLS hasarı tiroidektominin en korkulan komplikasyonlarından biridir. Anatomik seyirinin ve aranması gereken cerrahi noktaların bilinmesi RLS hasarlanma riskini azaltacaktır. Yine RLS'in anatomik seyri boyunca sık varyasyonu olduğu da akılda tutulmalıdır. RLS'in cerrahi sırasında diseke edilerek trasesinin ortaya konulması geçici hasar oranını arttırabilir ancak kalıcı hasar oranını ise oldukça azalmaktadır. Postoperatif dönemde RLS hasarlanmalarının tek ya da çift taraflı oluşuna göre değişik semptomlarla karşılaşılır. Tek taraflı yaralanmalarda ilk birkaç gün içinde beliren ünilateral vokal kord paralizi (UVKP) sıklıkla ödem nedeni ile gelişen sinir disfonksiyonuna bağlı olabilmektedir ve sıklıkla 6-8 haftada düzelmektedir. Altı aya kadar uzayan UVKP'de ise kalıcı RLS hasarından şüphelenilmelidir. Burada sinirin tam kesisi şart değildir. Sinirin klemp ile ezilmesi, sütür içine alınması, aşırı traksiyona uğratılması, diseksiyon sırasında aşırı devaskülarize edilmesi sonucunda aksonlarda oluşabilecek hasara bağlı gelişebilir.<sup>1,3,5,8-10</sup>

UVKP kısık ses ve nefesli konuşma ile karakterize yetersiz bir fonasyonu sebep olmaktadır. Buna ek olarak vokal kord paralizine bağlı glottik açıklık yeterli havayolu koruması sağlayamaz ve aspirasyona neden olabilir. Sonuç olarak afoni veya disfoni ile birlikte aspirasyon iki majör bulgu olarak UVKP'de görülebilmektedir.<sup>11</sup>

UVKP görülen bazı hastalarda vokal kord median pozisyonda paralitiktir ve ek bir müdahale gerektirmeyebilir. Başlangıçta fazla olmayan bir ses kısıklığı görülebilir ve sağlam vokal kord "over-addüksiyon" ile kompensasyon sağlayınca bu da kaybolur. İrregüler üçgen biçimli glottik açıklık olguların çoğunda normal respirasyon için yeterlidir, sadece zorlu egzersiz sırasında dispne ortaya çıkabilir. Ses terapisi tedavide ilk seçenektir.<sup>11-13</sup>

Vokal kordların addüktörleri olan lateral krikoaritenoid kas, interaritenoid kas ve tiroaritenoid kasın eksternal ve lateral kısımlarının tek taraflı paralizisinde vokal kord sıklıkla lateral pozisyonundadır ve çoğu zaman güçlü olmayan, zayıf bir ses söz konusudur. İlâveten, laringeal sfinkter yetmezliği de mevcuttur dolayısıyla aspirasyon da görülebilir.<sup>12</sup>

UVKP'de ses terapisi tedavide öncelikli seçenek olmalıdır ve erken dönemde bir kontraendikasyon oluşturmaz.<sup>13</sup> Eğer ses terapisi sonrası başarı sağlanmazsa cerrahi tedavi uygulanabilir. UVKP tedavisinde asıl amaç paralizisi olmuş vokal kordun medializasyonu ve glottik açıklığın kapatılmasıdır. UVKP tedavisinde laringeal iskelet cerrahisi veya enjeksiyon laringoplasti gibi çeşitli teknikler bu amaçla uygulanabilir.<sup>14-16</sup> Bunların dışında re-innervasyon cerrahisi de UVKP'de uygulanabilen bir cerrahi tedavidir.<sup>17</sup>

Aritenoid addüksiyonu ile birlikte veya birlikte olmayan ve değişik materyaller kullanarak uygulanan tiroplastik tip I, Isshiki tarafından 1974 yılında tanımlandığından beri, UVKP için uzun dönem ses hastalıkları tedavisinde etkili ve güvenilir bir cerrahi teknik olarak ün kazanmıştır. Larinks iskeletini değiştirerek vokal kord pozisyon ve fonksiyonlarını etkilemeyi amaçlayan girişimlerdir. Vokal kordun cerrahi medializasyonu, 6-12 aylık izlem süresi sonrasında düzelme gözlenmeyen ve glottisin tam kapanmadığı UVKP'de endikedir. Isshiki tip I tiroplastide tiroid kartilaj ipsilateral larninasında bir pencere açılarak buradan paralize kordu medialize edecek bir madde (silikon, Gore-Tex, titanyum, kartilaj vb.) yerleştirilir. Lokal anestezinin hastaya yaşattığı olumsuz koşullar, cilt insizyonunun varlığı, uzun operasyon süresi ve cerrahi deneyim gerekliliği laringeal çatı cerrahisinin olumsuzlukları olmasına rağmen elde edilen sonuçlar oldukça tatmin edici düzeydedir.<sup>12,14,15</sup>

Geniş posterior laringeal açıklığın mevcut olduğu durumlarda medializasyon laringoplasti gerekli glottik kapanmayı sağlamada başarısız olabilmektedir. Bu durumda seçilecek cerrahi tedavi aritenoid addüksiyonudur. İşlemin temeli aritenoid kıkırdağın musküler prosesini anterior sütür traksiyonu ile çekmek, bu şekilde tiroaritenoid ve krikoaritenoid kasların aktiviteilerini taklit etmesini sağlayarak, vokal kordun inferomediale yer değiştirmesine yol açmaktır. Operasyon vokal kordun medialize edilmesinde tiroplastik tip I'den daha etkilidir. Ancak uygulanması daha zordur. Medializasyon laringoplasti ile kombine edilebilir.<sup>12-14</sup>

Son yıllarda, UVKP yönetimi için enjeksiyon laringoplasti tekniklerinin uygulanması popülerlik kazanmıştır. Sıklıkla kullanılan yağ dokusu, gelfoam, kollojen, aselüler dermis ve hyalüronik asit gibi geçici veya teflon, son zamanlarda kullanılmaya başlayan hidroksilapatit ve silikon gibi kalıcı/yarı kalıcı dolgu maddeleri mevcuttur. Her materyalin mevcut avantaj ve dezavantajından dolayı ideal bir dolgu maddesi günümüzde tanımlanmamıştır. İdeal enjeksiyon laringoplasti materyalleri; biyolojik olarak uyumlu, kolay bir şekilde enjekte edilebilmeli, kısa zamanda hazırlanabil-

meli ve muayenehane ortamında da kolayca uygulanabilir olmalı, rezorpsiyon ve migrasyona dayanıklı olmalı ve revizyon cerrahisi durumunda kolaylıkla çıkarılabilir olmalıdır.<sup>15,16</sup> Enjeksiyon laringoplasti rutinde yine en az 6 aylık izlem sonrası kalıcı paralizelerde endike iken sesini aktif kullanması gereken insanlarda (öğretmen, doktor, avukat vb) paralizisi geliştikten hemen sonra uygulanabilir.

Bilateral abdüktör vokal kord paralizisi (BAVKP) hemen daima tiroid cerrahisi sırasında her iki RLS'in hasarlanması ile ortaya çıkar. Her iki vokal kord paramedian pozisyonundadır. Paralize olmayan krikotiroid kasların (SLS ile innerve edilir) addüktör etkisiyle vokal kordlar progresif olarak birbirlerine yaklaşır; başlangıçta ortaya çıkabilen boğuk seslilik giderek düzelir ve havayolu giderek tıkanır. İnspirasyonda vokal kordlar abdükte olamazlar ve dispne ortaya çıkar: fonasyonda ise vokal kordlar orta hatta olduklarından dolayı normale yakın ses mevcuttur. Akut safhada dispne hayatı tehdit edici boyutta olabilir. Bununla birlikte lezyon yavaş geliyor ve hasta efor sarfetmiyorsa dispne hiç görülmeyebilir veya çok az olabilir. Eğer paralizisi tiroidektomiden hemen sonra ortaya çıkmışsa hasta hemen tekrar ameliyata alınmalıdır. Bu sadece iyi sonuçları olmayan sinir re-anastomozu dışında yanlışlıkla sütüre edilmiş sinirleri bulmak için gereklidir.<sup>10-12</sup>

BAVKP tedavisinde başlıca amaç hava yolu obstrüksiyonun giderilmesi, sesin korunması ve tedavi sonrası aspirasyona yol açmamaktır. Hangi cerrahi yöntem kullanılırsa kullanılsın postoperatif glottik mesafe 4 mm'den dar, 6 mm'den geniş olmamalıdır. BAVKP tedavisi için yapılan cerrahi müdahaleler esas olarak üç grup altında toplanır: Trakeotomi, vokal kord lateralizasyonu ve vokal kord re-innervasyonu. Trakeotomi sıklıkla, en azından başlangıç tedavisinde güvenli bir havayolu oluşturmak için sıklıkla da acil olarak gerçekleştirilmesi gereken bir girişimdir. Trakeotomi haricinde güvenli ve yeterli hava yolu açıklığı sağlayan çeşitli cerrahi teknikler de mevcuttur. Trakeotomi harici diğer cerrahi girişimlerde zamanlama önemlidir. Kalıcı cerrahi girişimler için en az 6 ay beklemek gereklidir. Vokal kord lateralizasyonu BAVKP'de en çok uygulanan ameliyatları içinde toplayan grup olmuştur. Bugüne kadar bu konuda pek çok ameliyat tekniği tarif edilmiştir, hem endoskopi hem de eksternal yolla yapılan ameliyatlar vardır. Vokal kordu lateralize etmek için; aritenoidopeksi, aritenoidektomi ve kordektomi yapılabilir.

Chevalier Jackson, vokal kord ve ventrikülün tamamını (ventrikülokordektomi) çıkarırken, Woodman'ın eksternal yaklaşımla aritenoidektomi yöntemi uzun yıllar kabul görmüştür. Thornell ise aritenoidektomiyi endolaringeal yöntemle uygulamıştır. Ossoff ve ark., endoskopik endolaringeal aritenoidektomide ilk olarak lazer kullanmışlardır. Lichtenberger ve ark.'nın tanımladığı vokal kord lateralizasyon endo-ekstralaringeal sütür tekniği, Kirchner'in tarif ettiği tek vokal kordun sütürler yardımıyla lateralize edildiği teknikler de uzun süre uygulanmıştır. Kordotomi, ilk olarak 1989 yılında Kashima tarafından uygulanmıştır. Vokal kordun; arite-



noidin vokal prosesinin hemen önünden, ventrikül tabanını da içerecek şekilde tiroid kartilajın perikondriumuna kadar endoskopik olarak çıkarıldığı bir tekniktir. Sık uygulanan tekniklerden bir tanesi ise Prasad'ın tanımladığı ve günümüzde sık olarak uygulanmakta olan endolaringeal posterior kordektomidir.<sup>18-26</sup>

### Kaynaklar

1. Cernea CR, Brandão LG, Hojaj FC, et al. How to minimize complications in thyroid surgery? *Auris Nasus Larynx* 2010;37:1-5
2. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:221-7, vii.
3. Kahky MP, Weber RS. Complications of surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993;73:307-21.
4. Friedman M, LoSavio P, Ibrahim H. Superior laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:296-303.
5. Meek P, Carding PN, Howard DH, Lennard TW. Voice change following thyroid and parathyroid surgery. *J Voice* 2008;22:765-72.
6. Lombardi CP, Raffaelli M, D'Alatri L, Marchese MR, Rigante M, Paludetti G, Bellantone R. Voice and swallowing changes after thyroidectomy in patients without inferior laryngeal nerve injuries. *Surgery* 2006;140:1026-32; discussion 1032-4.
7. Wasserman JM, Sundaram K, Alfonso AE, Rosenfeld RM, Har-El G. Determination of the function of the internal branch of the superior laryngeal nerve after thyroidectomy. *Head Neck* 2008;30:21-7.
8. Ardito G, Revelli L, D'Alatri L, Lerro V, Guidi ML, Ardito F. Revisited anatomy of the recurrent laryngeal nerves. *Am J Surg* 2004;187:249-53.
9. Sturmiolo G, D'Alia C, Tonante A, Gagliano E, Taranto F, Lo Schiavo MG. The recurrent laryngeal nerve related to thyroid surgery. *Am J Surg* 1999;177:485-8.
10. 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;137:342-7.
11. Grundfast KM, Harley E. Vocal cord paralysis. *Otolaryngol Clin North Am* 1989;22:569-97.
12. Rubin AD, Sataloff RT. Vocal fold paresis and paralysis. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:1109-31, viii-ix.
13. Miller S. Voice therapy for vocal fold paralysis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:105-19.
14. Isshiki N, Morita H, Okamura H, Hiramoto M. Thyroplasty as a new phonosurgical technique. *Acta Otolaryngol* 1974;78:451-7.
15. O'Leary MA, Grillone GA. Injection laryngoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39:43-54.
16. Kwon TK, Buckmire R. Injection laryngoplasty for management of unilateral vocal fold paralysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:538-42.
17. Rice DH. Laryngeal reinnervation. *Laryngoscope* 1982;92(9 Pt 1):1049-59.

18. Prasad U. CO2 surgical laser in the management of bilateral vocal cord paralysis. *J Laryngol Otol* 1985;99:891-4.
19. Jackson C. Ventriculocordectomy. A new operation for the cure of goitrous glottic stenosis. *Arch Surg* 1922;4:257-61.
20. Woodman DG, De Graaf J. A modification of the extralaryngeal approach to arytenoidectomy for bilateral abductor paralysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1946;43:63-5.
21. Thornell W. Intralaryngeal approach for arytenoidectomy in bilateral abductor paralysis of the vocal cord, preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1948;47:505-8.
22. Ossof RH, Sisson GA, Duncavage JA, et al. Endoscopic laser arytenoidectomy for the treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 1984;94:1293-7.
23. Lichtenberger G, Toohill RJ. Technique of endoextralaryngeal suture lateralization for bilateral abductor vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 1997;107:1281-3.
24. Kirchner F. Endoscopic lateralization of the vocal cord in abductor paralysis of the larynx. *Laryngoscope* 1979;89:1779-82.
25. Tucker HM. Human laryngeal reinnervation. *Laryngoscope* 1976;86:769-79.
26. Dennis DP, Kashima H. Carbon dioxide laser posterior cordectomy for treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;96:930-4.