

Basedow-Graves hastalığında cerrahi tedavi ve radyoaktif iyod tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması

Levent Can (*), Öner Mentеш (*), Orhan Kozak (*), Taner Yiğit (*), Ali İhsan Uzar (*), C. Turgut Tufan (*)

ÖZET

Basedow-Graves hastalığının tedavi modalitelerinden olan cerrahi ve radyoaktif iyod tedavisinin etkinlikleri ve komplikasyonları, Ocak 2004 ile Temmuz 2005 tarihleri arasında Basedow-Graves hastalığı tanısı ile tiroidektomi ameliyatı yapılan 24 hasta ile radyoaktif iyod tedavisi alan 15 hasta retrospektif olarak karşılaştırılarak araştırılmıştır. Cerrahi tedavi grubunda en çok yapılan ameliyat total tiroidektomi olmuştur (11 hasta). Radyoaktif iyod tedavi grubunda ise hastalara ortalama 15.67 ± 5.30 mCi (ortanca 15.00) dozunda I^{131} uygulanmıştır. Cerrahi tedavi grubunda ameliyat sonrası ötiroid hale geliş süresi ortalama 2.33 ± 0.97 ay olurken, radyoaktif iyod tedavi grubunda bu süre ortalama 4.28 ± 1.54 ay olarak gerçekleşmiştir ($p < 0.05$). Hipotiroidizm açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Radyoaktif iyod tedavisi uygulama kolaylığı ve maliyet düşüklüğü nedeniyle bugün Basedow-Graves hastalığının tedavisinde en çok tercih edilen tedavi şeklidir, fakat gebelik ve laktasyonda kullanılamaz ve çocuklarda kullanımı tartışmalıdır. Cerrahi tedavi seçilmiş vakalarda en iyi tedavi seçeneği olup, komplikasyon ve rekürrens riski az olan bir tedavidir.

Anhtar kelimeler: *Basedow-Graves, cerrahi, radyoaktif iyod tedavisi*

SUMMARY

Comparison of the effectiveness of surgery and radioactive iodine therapy in Basedow-Graves disease

The effectiveness and complications of surgery and radioactive iodine therapy, which have been two treatment modalities in Basedow-Graves disease were investigated retrospectively by comparing 24 patients who were performed thyroidectomy and 15 patients who received radioactive iodine therapy for Basedow-Graves disease between January 2004 and July 2005. Of the most commonly performed surgical procedures in the surgery group, total thyroidectomy was performed in 11 patients. I^{131} treatment with a mean dose of 15.67 ± 5.30 mCi (median 15.00) was administered in the radioactive iodine therapy group. The mean period of reaching euthyroid state after surgery was 2.33 ± 0.97 months, whereas it was 4.28 ± 1.54 months in the radioactive iodine therapy group ($p < 0.05$). There was not a statistically significant difference between the two groups with respect to hypothyroidism. Radioactive iodine treatment is currently the most preferred method in the treatment of Basedow-Graves disease because of its ease of administration and cost, however it cannot be used in pregnancy and lactation, and use of it in children is under debate. Surgery is the best treatment modality in selected patients with minimal complications and recurrence risk.

Key words: *Basedow-Graves, surgery, radioactive iodine therapy*

Giriş

Robert Graves tarafından 1835 yılında üç ayrı kadında guatr, çarpıntı hissi, kuvvetli kalp atımı ve taşikardi ile hastalığın tanımlanmasından beri Basedow-Graves hastalığının tedavisinde yıllar içerisinde değişimler olmuştur (1).

Basedow-Graves hastalığının kesin nedeni bilinmediğinden tedavi regülasyon bozukluğu olan immün sistemden ziyade tiroid glandına yönelmiştir. Bugün kullanılan üç ana tedavi, cerrahi, radyoaktif iyod (RAİ) ve antitiroid ilaçlardır. Moleküler düzeyde Basedow-Graves hastalığının anlaşılmasında birçok ilerleme kaydedilmesine rağmen, tedavide çok az şey değişmiştir. Tedavi seçenekleri başlıca son organ tiroid bezini hedef alır. Bununla birlikte tedavi seçenekleri ülkeden ülkeye değişiklikler gösterir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde endokrinologların %70'i RAİ tedavisini önerirken, Avrupa'da endokrinologların %77'si antitiroid ilaç tedavisini kullanır. Cerrahi önerenlerin oranı ise sadece %1'dir (3,4). Japonya'da da yaklaşım Avrupa'dakine benzerdir. Japon endokrinologların %88'i antitiroid ilaçları önerirken, %11'i RAİ tedavisini önermektedir. Büyük guatrlı hastalarda Avrupalı endokrinologların %51'i cerrahi önerirken, buna karşılık ABD'de bu oran %7'dir ve bunların %75'i RAİ tedavisini önermektedir (4,5).

RAİ tedavisi ABD'de genellikle tercih edilen tedavi iken (4), antitiroid tedavi Avrupa'nın genelinde ve Japonya'da ilk tercih edilen tedavidir (5). Basedow-Graves hastalığının tedavisindeki üç modalite göz önüne alındığında hiçbirisinin mükemmel olmadığı açıktır ve her bir tedavi yönteminin avantaj, dezavantaj, riskleri ve yararları değerlendirilmelidir. Her üç tedavi de hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesindeki gelişmeler bakımından birbirine benzerdir (6,7).

Bu çalışmada Basedow-Graves hastalığının tedavi modalitelerinden olan cerrahi tedavi ve RAİ tedavisinin etkinlikleri ve komplikasyonları karşılaştırılmıştır.

* GATF Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Ayrı basım isteği: Dr. Öner Mentеш, GATF Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Etlik-06018, Ankara

E-mail: onermentes@yahoo.com

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak Ocak 2004 ile Temmuz 2005 tarihleri arasında Basedow-Graves hastalığı tanısı ile tiroidektomi ameliyatı uygulanan 24 hasta ve yine aynı tanı ile RAİ tedavisi alan 15 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

RAİ tedavi grubunda takipleri yapılamayan ve kendilerine ulaşılamayan 8 hasta çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar uygulanan tedaviyi takiben ilki 1. ayda, takiben 3. ayda olmak üzere ilk yıl 3 ayda bir, birinci yıldan sonra da 6 ayda bir kontrollere çağırılmıştır.

Ameliyat edilen 2 hastaya okült differansiye tiroid karsinomu tanısı nedeniyle RAİ tedavisi uygulanmıştır. Yine cerrahi tedavi grubunda bir hasta ameliyat sonrası hipertiroidizm tablosunun devam etmesi üzerine postoperatif 6. ayda RAİ tedavisi almıştır. RAİ tedavi grubundaki bir hastaya tedavi sonrası oftalmopatisinin ilerlemesi nedeni ile tedaviyi takip eden 6. ayda tiroidektomi ameliyatı uygulanmıştır. Bu hastaların takip sonuçları buldukları grupların içerisine dahil edilmemiştir.

Cerrahi tedavi grubundaki hastalar yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi bulgular, takip süresi, patolojik tanı, ötiroidiye giriş süresi ve gelişen komplikasyonlar yönünden değerlendirilmiştir. RAİ tedavi grubundaki hastalar yaş, cinsiyet, tedavi öncesi bulgular, uygulanan RAİ dozu, takip süresi, ötiroidiye giriş süresi ve gelişen komplikasyonlar yönünden değerlendirilmiştir. Cerrahi tedavi grubundaki hastalar ameliyat öncesinde antiroid ilaç ve beta bloker preparatları ile ötiroid duruma getirilmiş ve tiroidin vaskülaritesini azaltmak amacıyla ameliyat öncesi 10 gün süreyle Lugol solüsyonu kullanılmıştır.

Hastaların tedavi sonrası takiplerinde fizik muayeneleri yapılarak tiroid stimülan hormon (TSH), T₃, T₄, antitiroid peroksidaz antikor (aTPO) ve tiroglobülin antikor (aTG) laboratuvar testleri çalışılmıştır. Oftalmopatisi olan hastaların muayeneleri yapılarak egzoftalmometrik ölçümleri yapılmıştır.

Verilerin analizinde SPSS 10.0 paket programı kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler Mann-Whitney U ve Student-t testi ile, kesikli değişkenler ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Cerrahi tedavi grubundaki 24 hastanın yaş ortalaması 28.29±8.64 (ortanca 24.00) yıl olup, en genç hasta 20, en yaşlı hasta 52 yaşındadır. Hastaların 17'si erkek (%70.8), 7'si ise kadındır (%29.2). RAİ tedavi grubundaki 15 hastanın yaş ortalaması 32.47±13.38

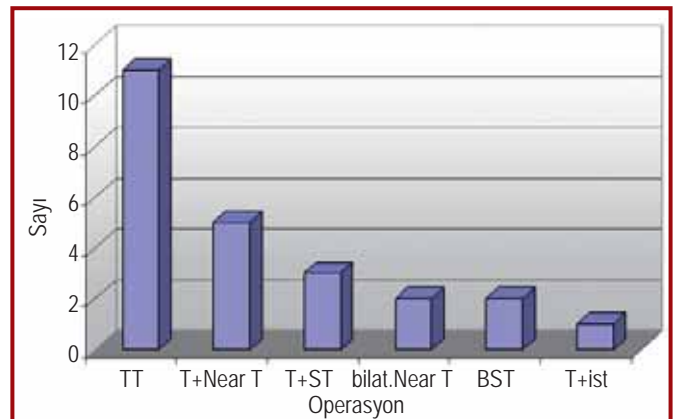
(ortanca 28.00) yıl olup, en genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 65 yaşındadır. Hastaların 12'si erkek (%80), 3'ü ise kadındır (%20). Her iki grubun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesindeki bulguları 4 ayrı grupta sınıflandırılmıştır. Bunlar kardiyovasküler sistem şikâyetleri (çarpıntı hissi, taşikardi, dispne), bası bulguları (nefes darlığı, yutma güçlüğü, ses boğukluğu, ses kısıklığı), göz bulguları (egzoftalmus) ve diğer (sinirlilik, terleme, sıcağa tahammülsüzlük, kilo kaybı, kilo alamama, tremor) olarak gruplandırılmıştır.

Cerrahi tedavi grubunda ameliyat öncesi kardiyovasküler sistem belirtilerinin sıklığı %79.2, bası bulguları %75.0, göz bulguları %62.5 olarak tespit edilmiştir. RAİ tedavi grubundaki hastaların ise kardiyovasküler sistem bulguları %60, bası bulguları %53.3, göz bulguları %26.7 olarak tespit edilmiştir. Diğer semptomların en az biri tüm hastalarda gözlenmiştir. Gruplar arasında kardiyovasküler sistem bulguları, bası bulguları ve diğer bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

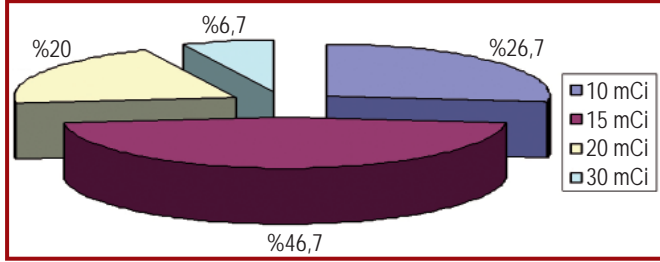
Cerrahi tedavi grubunda yapılan ameliyat olarak en çok total tiroidektomi (TT) yöntemi kullanılmıştır (11 hasta=%45.83). Tek tarafa total, karşı tarafa totale yakın (T+Near T) tiroidektomi ameliyatı 5 hastaya (%20.83), tek tarafa total, karşı tarafa subtotal (ST) tiroidektomi 3 hastaya (%12.5), bilateral totale yakın (bilat.near T) tiroidektomi 2 hastaya (%8.33), bilateral subtotal tiroidektomi (BST) ameliyatı 2 hastaya (%8.33) ve tek taraf total+isthmektomi ameliyatı bir hastaya (%4.17) uygulanmıştır (Şekil 1).

Cerrahi tedavi grubunda iki hastada (%8.33) okült differansiye tiroid karsinomu tespit edilmiştir. Her ikisi de total tiroidektomi ameliyatı yapılan hastalara takiben RAİ ablasyon tedavisi yapılmıştır. Altı hastanın (%25) patolojik tanısı Hashimoto tiroiditi, 16 hastanın ise diffüz hiperplazi olarak raporlanmıştır (%66.67).



Şekil 1. Cerrahi tedavi grubunda uygulanan ameliyat tipleri

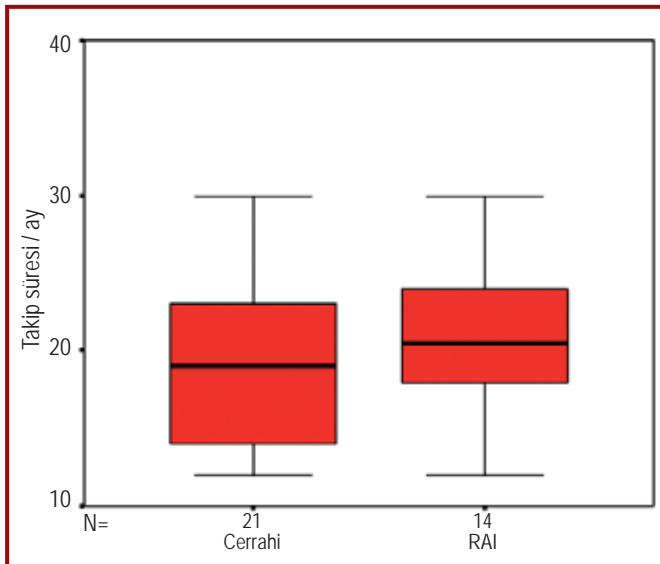
RAİ tedavi grubundaki hastalara ortalama 15.67 ± 5.30 (ortanca 15.00) mCi dozunda I^{131} uygulanmıştır. RAİ tedavi grubu incelendiğinde 4 hastaya (%26.7) 10 mCi, 7 hastaya (%46.7) 15 mCi, 3 hastaya (%20) 20 mCi ve 1 hastaya da (%6.7) 30 mCi dozunda RAİ tedavisi uygulanmıştır (Şekil 2).



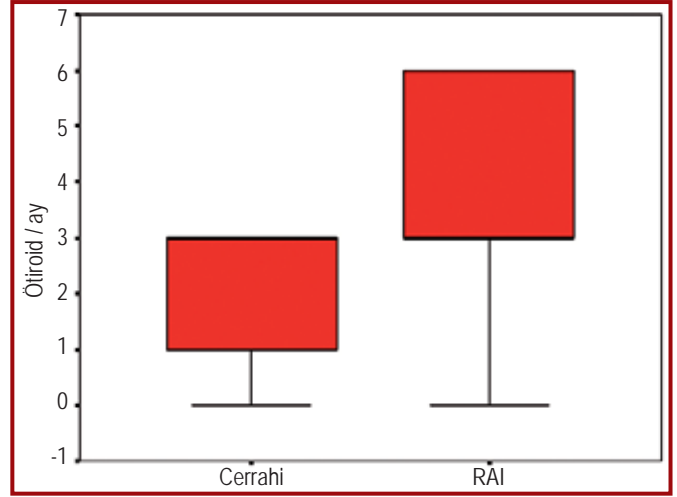
Şekil 2. Radyoaktif iyod tedavi grubunda uygulanan I^{131} doz dağılımı

Cerrahi tedavi grubundaki hastaların ortalama takip süresi 18.95 ± 5.34 (ortanca 19.00) ay olarak tespit edilmiştir. En kısa takip süresi 12 ay, en uzun ise 30 ay olarak gerçekleşmiştir. RAİ tedavi grubundaki hastaların ortalama takip süresi 21.07 ± 4.94 (ortanca 20.50) ay olarak tespit edilmiş, bu grupta da takip süreleri en az 12, en çok 30 ay olmuştur. Her iki grup arasında takip süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 3).

Cerrahi tedavi grubunda ameliyat sonrası ötiroid hale geliş süresi ortalama 2.33 ± 0.97 ay olarak gerçekleşmiştir. Bu grupta 7 hasta (%33.3) 1. ayında, 14 hasta (%66.7) ise 3. ayında ötiroid hale geldi. RAİ tedavi grubunda ise ötiroid hale geliş süresi ortalama 4.28 ± 1.54 ay olarak gerçekleşti. Bu gruptaki 8 hasta (%57.1) 3. ayında, 6 hasta (%42.9) ise 6. ayında ötiroid hale geldi. İki grup ötiroid hale geliş süresi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$) (Şekil 4).



Şekil 3. Gruplara göre takip sürelerinin dağılımı ($p > 0.05$)

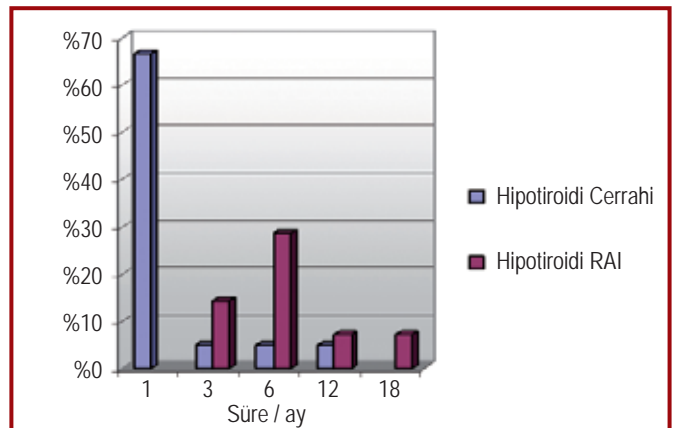


Şekil 4. Gruplara göre hastaların ötiroid hale geliş dağılımı ($p < 0.05$)

Cerrahi tedavi grubundaki hastaların ameliyat sonrası yapılan takiplerinde 14 hasta (%66.7) 1. ay takibinde, 1 hasta (%4.8) 3. ay takibinde, 1 hasta (%4.8) 6. ay takibinde ve 1 hasta (%4.8) da 12. ay takibinde yapılan tiroid fonksiyon testleri sonucu hipotiroidi ile uyumlu bulunmuştur. Bu gruptaki diğer 4 hasta (%19) ötiroid olarak takip edilmiştir.

RAİ tedavi grubundaki hastaların tedavi sonrası yapılan takiplerinde 2 hastanın (%14.3) 3. ay takibinde, 4 hastanın (%28.6) 6. ay takibinde, 1 hastanın (%7.1) 12. ay takibinde ve 1 hastanın (%7.1) da 18. ay takibinde tiroid fonksiyon testleri hipotiroidi ile uyumlu olarak tespit edilmiştir. Bu gruptaki diğer 6 hasta (%42.9) ötiroid olarak takip edilmiştir. Her iki grup hipotiroidi gelişimi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (Şekil 5).

Cerrahi tedavi grubunda bir hastada (%4.7) ameliyat sonrası 12. ayda, bir hastada (%4.7) da 24. ay takibinde yapılan tiroid fonksiyon testlerinde hipertiroidi saptanmıştır. BST ameliyatı sonrası hipertiroidizmi klinik ve laboratuvar olarak devam eden bir hasta (%4.7) ise ameliyat sonrası 6. ayda RAİ tedavisi



Şekil 5. Her iki grupta hipotiroidi gelişiminin dağılımı

almıştır. RAİ tedavi grubunda ise 1 hastada (%7.1) 3. ayda, 1 hastada (%7.1) ise 18. ay takibinde hipertiroidi tespit edilmiştir. Bu grupta bir hasta (%7.1) tedavi sonrası oftalmopatisinin kötüleşmesi nedeniyle takip eden 3. ayda yüksek doz steroid tedavisi almış, ancak şikâyetlerinin gerilememesi üzerine 6. ayda total tiroidektomi ameliyatı geçirmiştir.

Tek taraf total+karşı taraf totale yakın tiroidektomi ameliyatı uygulanan bir hasta (%4.7) operasyonu takiben 3. saatte kanama nedeniyle tekrar ameliyat edilmiştir. Bu grupta geçici/kalıcı n.laringeus rekürrens paralizisi, kalıcı hipoparatiroidizm, yara enfeksiyonu gibi komplikasyonlara rastlanmamıştır.

RAİ tedavi grubunda 2 hastada (%14.2) tedavi sonrası akut dönemde tiroidit komplikasyonu gelişmiş, hastalar nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisi ile kontrol altına alınmıştır. Bu grupta tirotoksik krize rastlanmamıştır.

Cerrahi tedavi grubunda aTPO yüksekliği 20 hastada (%83), aTG yüksekliği ise 14 hastada (%58) saptanmamıştır. RAİ tedavi grubunda ise 12 hastada (%80) aTPO, 9 hastada (%60) ise aTG yüksekliği saptandı. Tedavi sonrası takiplerde cerrahi tedavi grubundaki hastalarda aTPO'un %74.8, aTG'in ise %38.5 oranında azaldığı tespit edildi. RAİ tedavi grubunda bu oranlar sırasıyla %47.8 ve %23.3 olarak saptandı.

Cerrahi tedavi grubunda 13 hastada (%54.2) bilateral oftalmopati, 2 hastada (%8.3) ise tek taraflı oftalmopati, RAİ tedavi grubunda 4 hastada (%26.7) bilateral oftalmopati mevcuttu. Oftalmopatiler hafif ve orta derecede değişmekteydi. Cerrahi tedavi grubundaki hastalarda operasyon sonrası takip süresi içerisinde oftalmopatide kötüleşme saptanmadı. RAİ tedavi grubunda ise bir hastada (%6.7) tedavi sonrasında oftalmopatide kötüleşme saptandı ve hasta tedavi sonrası 3. ayda yüksek doz kortikosteroid tedavisi aldı. Ancak hastanın oftalmopatisinde gerileme olmaması üzerine 6. ayda total tiroidektomi ameliyatı yapıldı.

Tartışma

Basedow-Graves hastalığının neden olduğu hipertiroidizmin tedavisinin amacı tiroid hormon sentezini kalıcı olarak azaltmak ve belirtileri hızlı bir şekilde kontrol etmektir. Basedow-Graves hastalığının tedavisindeki üç modalite göz önüne alındığında hiçbirisinin mükemmel olmadığı açıktır ve her bir tedavi modalitesinin avantaj ve dezavantajları vardır. Cerrahi endikasyonu malignite yönünden şüpheli nodül, bası bulgularına yol açan büyük guatr, hızlı kontrol gerektiği durumlar, gebelik planlaması, radyoaktif tedavi korkusu ve sıklıkla antitiroid ilaç tedavisi sonrası geli-

şen rekürrens veya yan etki nedeniyle tedaviye uyum eksikliğinde ön plana çıkmaktadır (8).

Ablatif tedavi yöntemleri tiroid foliküllerinin sayısını azaltarak veya folikül hücrelerini tahrip ederek doğrudan doğruya tiroid hormonlarının aşırı yapım ve sekresyonunu kontrol eder. Bununla beraber cerrahi tedavi ile RAİ tedavisi arasında önemli bir farklılık vardır. Cerrahi tedavi uygulanmış hastalarda geride kalan hücreler sağlamdır, buna karşılık RAİ tedavisi alan hastalarda geride kalan hücreler hasar görmüş hücrelerdir (9).

Törring ve ark. tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada antitiroid ilaçlar, RAİ ve cerrahi tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmada 179 hastanın 60'ı 18 ay süreyle antitiroid ilaç tedavisi almış veya subtotal tiroidektomi uygulanmış, diğer 119 hastaya ise medikal, cerrahi ya da RAİ tedavisi verilmiştir. Medikal, RAİ ve cerrahi tedavi 6 haftada tiroid hormon düzeyini düzeltmiştir. Relaps riski, en yüksek olarak medikal tedavi alan grupta, daha sonra I¹³¹ ile tedavi grubunda ve en az da cerrahi tedavi alan genç ve erişkin hasta grubunda olmuştur. Medikal tedavi sonrası yüksek TSH reseptör antikoru veya medikal ve cerrahi tedavi sonrası TSH reseptör antikoru artışı, relaps riskini artırmaktadır (7).

Hipertiroidinin tedavisinde RAİ ile ilgili Allahabadi ve ark.nın çalışmasında hastalara 185 ve 375 megabequerels (mBq) radyoaktif iyod verilmiştir (10). Çalışmada tek doz RAİ ile ve 6 ay süreyle ötiroidi kür sayılmıştır ve 443 hastaya 185 mBq, 370 hastaya 370 mBq RAİ verilmiş, düşük doz verilenlerde %66, yüksek doz verilenlerde %84.6 yanıt alınmıştır (p<0.001). Ancak bu oran bir yıl sonunda birinci grupta %60, ikinci grupta %41 düzeyinde bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmada ağır hipertiroidi, orta ve büyük guatr varlığı ve erkek cinsiyette tek doz RAİ tedavisine yanıtın az olduğu saptanmıştır.

Erem ve ark.nın Basedow-Graves hastalığında RAİ tedavisinin sonuçları ile ilgili çalışmasında 48 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve 20 mCi altında RAİ tedavisi alan 20 hastada hipotiroidi gelişme oranı %65, 20 mCi RAİ tedavisi alan 28 hastada ise %71.4 olarak bulunmuş, buna karşılık ötiroid kalma oranı ise %20 ve %21 olarak saptanmıştır. Yirmi mCi altında tedavi alan hastaların %15'inde, 20 mCi üzerinde tedavi alanların ise %7'sinde hipertiroidinin devam ettiği saptanmış, 20 mCi RAİ alan hastaların %42.8'inde oftalmopatide daha kötüye gidiş görülmüş, bu grupta bir hastada tiroid krizi ortaya çıkmış ve medikal tedavi ile düzelmiştir (11). Çalışmamızda en az 10 mCi, en çok 30 mCi dozunda (ortalama 15.67±5.30) RAİ uygulanmış, relaps ise iki hastada görülmüştür (%14.2).

Subtotal tiroidektominin Basedow-Graves hastalığı için cerrahi tedavi gereken hastalarda altın standart olduğuna ve bırakılan küçük bir fonksiyonel tiroid dokusunun ömür boyu tiroksin replasmanına gerek kalmaksızın ötiroidizmi sağlayacağına inanılırken, Basedow-Graves hastalığının cerrahi tedavi seçiminde total tiroidektomiye benimseyenlerin artan sayısı ve alınan başarılı sonuçlar bu genel düşünceyi total tiroidektomi yönünde artırmıştır (12-14).

Palit ve ark.nın TT veya STT sonuçlarını karşılaştırdıkları meta-analizde, iki majör komplikasyon hipoparatiroidizm ve rekürren laringeal sinir paralizisi açısından her iki cerrahi tedavi arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (15).

Ayrıca STT sonrası uzun dönem takiplerde hastalar farklı oranlarda hipotiroid olmakta ve postoperatif hipotiroidizm oranları çeşitli serilerde %4'den %75'e kadar değişmektedir (15-17). Ayrıca STT sonrası rekürren hipertiroidizm ortaya çıkması nadir değildir ve uzun dönem takipler esnasında %20'ye varan oranlarda rekürrens geliştiği bildirilmektedir (18).

STT'de bırakılacak bakiye dokunun büyüklüğü halen tartışmalıdır (19). Ameliyat sırasında bırakılan bakiye doku miktarının doğru ölçümü oldukça zordur ve ayrıca bakiye dokunun aktivitesi önemlidir. Küçük bez bazen büyük bir bezden daha çok aktivite gösterebilmektedir. İmmünolojik faktörler, ameliyat öncesi antimikrozomal antikor seviyesi yüksek olan hastalarda ameliyat sonrası artmış hipotiroidizm insidansı gibi etkilerle postoperatif tiroid fonksiyonlarında rol oynayabilir (15). Ayrıca antitiroid ilaç tedavisi sonrası TSH reseptör antikor seviyelerinde düşüşün olmaması rekürrens için yüksek risk olarak gösterilebilir (20).

Bakiye tiroid dokusunun büyüklüğü ve dokusundaki lenfoid infiltrasyonun derecesi, antimikrozomal antikor veya antitiroglobülin antikor, TSH binding inhibitör globülin varlığı gibi cerrahi sonrası tiroid fonksiyonlarını tahmin etmek için fikir verir. Bakiye tiroid dokusunun büyüklüğü rekürren hipertiroidizm ve hipotiroidizm açısından postoperatif tiroid fonksiyonları için en tutarlı göstergedir (13,17). Palit ve ark.nın meta-analizinde hipotiroidizmle bakiye doku arasındaki negatif korelasyon gösterilmiş ve kalan her bir gram bakiye tiroid dokusuna karşın hipotiroidizmde %8.9'luk azalma olduğu bildirilmiştir (15). Ötiroidizm ile bakiye doku arasında pozitif ve anlamlı korelasyon olduğu ve kalan doku başına hipertiroidizmin %6.9 oranında arttığı belirtilmektedir. Hipotiroidizm şansı, kalan dokunun ardından daha da azalırken rekürren hipertiroidizm riski artmaktadır. Ne kadar tiroid dokusunun bırakılacağı ve STT sonrası postoperatif tiroid fonksiyonu değişiminin yansımalarının ne olacağı konusunda fikir birliği yoktur.

Törring ve ark. her bir tarafta bir gramdan daha az kalacak şekilde uygulanan STT sonrası relaps oranını %6 olarak bulmuşlardır. Diğer çalışmalarda tiroidektominin genişliğine bağlı olarak relaps oranlarının %1 ile %28 arasında değiştiği görülmüştür (7).

STT'nin morbiditesi ve başlıca muhtemel komplikasyonları; hipotiroidizm, rekürren hipertiroidizm, kalıcı rekürren sinir hasarı ve kalıcı hipotiroidizmdir. Hipotiroidizm RAİ tedavisinin genel bir sonucudur (21) ve ilk yıl hastaların %20'sinde ortaya çıkar, takip eden her yıl için de %3-5 oranında artış görülmektedir (22). STT sonrası hipotiroidizm riski geride bırakılan dokunun miktarına bağlı olarak değişir, fakat olguların %60'ına yakın kısmında ortaya çıkmaktadır (2,23-25). Bu nedenle hipotiroidizm riski Basedow-Graves hastalığının her iki yöntemle tedavisine karar vermede önemli bir rol oynamamalıdır. Çünkü hipotiroidizm benign bir durumdur, kolay tedavi edilebilir ve RAİ tedavisi ve tiroidektominin her ikisinde de neredeyse kaçınılmaz bir sonuçtur.

Rekürren hipertiroidizm RAİ tedavisi ve tiroidektominin her ikisinden sonra da ortaya çıkabilir. İnsidans her iki tedavi modalitesinde de benzerdir ve cerrahi sonrası %9.8'e kadar oranlar raporlanmıştır (2,23,26).

Tiroidektomi sonrası bakiye doku miktarı rekürren hipertiroidizm insidansı ile doğru orantılıdır (27). Buna rağmen her çalışmada muhtemelen eksiksiz ölçümlerin zorluğundan dolayı bu ilişki bulunamamıştır. Retrospektif çalışmalar 8 gramın üzerinde tiroid dokusu kalmasının rekürren hipertiroidizm insidansının yüksekliği ile korelasyon gösterdiğini, fakat hipotiroidizm riskinin azaldığını göstermiştir. Tersine bakiye dokunun 4 gramdan daha az olması yüksek hipotiroidizm insidansı, düşük rekürrens oranları ile sonuçlanmaktadır (22,27). Rekürrens riskinin total tiroidektomi ile ortadan kaldırılacağı ve bunun subtotal tiroidektomi kadar güvenli olduğu yapılan bir meta-analizde belirtilmiştir (15).

Radyoaktif iyod tedavisi, tiroidektominin aksine Basedow-Graves oftalmopatisinin kötüleşme riskini artırabilir ve şiddetli oftalmopati tiroidektomi için relatif endikasyon olarak gösterilmektedir (22).

Ameliyatın asıl amacı hipertiroidizmde rekürrensi önlemektir. Bunu başarmak için de en iyi yöntem tüm tiroid dokusunun kaldırılmasıdır. Benzer diğer araştırmacılar da hipotiroidizmin komplikasyon olmadığına ve tiroid hormon replasman tedavisi ile kolayca tedavi edilebileceğine inanmaktadır (27). Rekürren Basedow-Graves hastalığının tedavisi anti-tiroid ilaçlar ve RAİ ile zor olabilir. Reoperasyon kesinlikle daha zordur ve önceki diseksiyona bağlı skar

dokusu nedeniyle yüksek komplikasyon riski taşımaktadır (17,18,28).

Basedow-Graves hastalarında tiroid nodülü görülme insidansının genel popülasyona göre %3.2-%4.7 ve tiroid kanser insidansının da %1.1-%3.9 arttığı gösterilmiştir (29). Palpabl tiroid nodüllerinde malignite oranı genel popülasyonda yaklaşık %5 veya daha azdır, Basedow-Graves hastalığında ise bu oran %2.3-%45.8'dir (30). Çalışmamızda cerrahi tedavi grubundaki 2 hastada (%8.3) ameliyat öncesi herhangi bir nodül formasyonu olmamasına rağmen, ameliyat sonrası patoloji piyesinde okkült diferansiye tiroid karsinomu saptanmıştır. Her ikisine de total tiroidektomi uygulanmış olan hastalar ek bir operasyona gerek kalmadan RAİ ablasyon tedavisi sonrası normal takibe alınmıştır.

Basedow-Graves hastalığında klinik olarak belirgin oftalmopati insidansı %50'dir (31). Oftalmopatinin başlangıç ve seyrini, seçilen tedavi seçeneği etkilemektedir. Tallstedt ve ark.nın randomize çalışmasında antitiroid tedavi ve STT'nin göz hastalığı üzerine negatif etkisinin olmadığı görülmüştür (32). Diğer tedavi yöntemi olan RAİ; oftalmopatinin ortaya çıkması veya kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuştur. Bartalena ve ark. RAİ alan hastaların %15 kadarında göz bulgularında kötüleşme veya oftalmopatinin geliştiğini göstermişlerdir (33). Buna karşın bazı çalışmalar da total tiroidektominin var olan oftalmopatiyi iyileştirebildiğini göstermektedir (34). Tabii ki hastaların çoğunluğu göz semptomlarının gerilemesini veya iyileşmesini istemektedirler. Artmış TSH reseptör antikoru seviyesi RAİ tedavisi sonrası görülürken, medikal veya cerrahi tedavi sonrasında görülmez (7). RAİ sonrası oftalmopatideki ilerleme bu tiroid otoantijenlerinin serbestlenmesi sonucu olabilir. Antikor üretimindeki artış regülatuar T hücreleri üzerine intratiroidal iradyasyon etkisi sonucunda immün cevabın eksikliğine sekonder olabilir ve radyoaktif iyodun gözle ilişkili uygunsuz yanıtının sebebini açıklamaktadır (35).

Çalışmamızda cerrahi tedavi grubunda 13 hastada (%54.2) bilateral oftalmopati, 2 hastada (%8.3) ise tek taraflı oftalmopati, RAİ tedavi grubunda 4 hastada (%26.7) bilateral oftalmopati saptanmıştı. Her iki grup göz bulgularının varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.05$). Biz bunun RAİ tedavisi sonrası oftalmopatinin kötüleşmesi riski nedeniyle bu hastaların cerrahi tedaviye yönlendirilmelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Cerrahi tedavi grubunda ameliyat sonrası takip süresi içinde oftalmopatide kötüleşme saptanmazken, RAİ tedavi grubunda bir hastada (%6.7) tedavi sonrası oftalmopatinin ilerlemesi nedeniyle 3. ayda yüksek doz kortikosteroid tedavisine başlanmış,

ancak hastanın semptomlarının gerilememesi nedeniyle 6. ayda total tiroidektomi ameliyatı yapılmıştır.

Çalışmamızda bilateral STT ameliyatı sadece 2 hastaya uygulanmıştır (%8.3). Genel eğilimin TT yönünde olduğu görülmektedir (11 hasta; %45.8). Bunun yanında ağırlıklı olarak diğer tedavilerin de tek taraf total, karşı taraf ise totale yakın veya STT olduğu görülmektedir (T+Near T; 5 hasta %20.83, T+ST; 3 hasta %12.5, bilat.Near T; 2 hasta %8.33)

Çalışmamızda cerrahi tedavi grubunda ameliyat sonrası ötiroid hale geliş süresi ortalama 2.33 ± 0.97 ay olarak gerçekleşmiştir. Bu grupta 7 hasta (%33.3) birinci ayında, 14 hasta (%66.7) ise 3. ayında ötiroid hale gelmişlerdir. RAİ tedavi grubunda ise ötiroid hale geliş süresi ortalama 4.28 ± 1.54 ay olarak gerçekleşmiştir. Bu gruptaki 8 hasta (%57.1) 3. ayında, 6 hasta (%42.9) ise 6. ayında ötiroid hale gelmiştir. İki grup, ötiroid hale geliş süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu farkın cerrahi tedavi grubunda uygulanan ağırlıklı tedavinin total veya geride çok az doku bırakacak şekilde yapılan modifikasyonları sonucu tiroid dokusunun tamamen ya da tamamına yakının uzaklaştırılması ve ameliyat sonrası 1.-2. haftada başlanan tiroid replasman tedavisine bağlı olduğuna inanıyoruz.

Cerrahi tedavi grubundaki hastaların ameliyat sonrası yapılan takiplerinde 14 hasta (%66.7) 1. ay takibinde, bir hasta (%4.8) 3. ay takibinde, 1 hasta (%4.8) 6. ay takibinde ve bir hasta (%4.8) da 12. ay takibinde yapılan tiroid fonksiyon testleri sonucu hipotirodi ile uyumlu bulunmuştur. Bu gruptaki diğer 4 hasta (%19) ötiroid olarak takip edilmiştir.

RAİ tedavi grubundaki hastaların tedavi sonrası yapılan takiplerinde 2 hastanın (%14.3) 3. ay takibinde, 4 hastanın (%28.6) 6. ay takibinde, 1 hastanın (%7.1) 12. ay takibinde ve bir hastanın (%7.1) da 18. ay takibinde tiroid fonksiyon testleri hipotiroidi ile uyumlu olarak tespit edilmiştir. Bu gruptaki diğer 6 hasta (%42.9) ötiroid olarak takip edilmiştir. Her iki grup hipotiroidi gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Çalışmamızda cerrahi tedavi grubunda BST operasyonu uygulanan bir hastada hipertiroidizmin devam etmesi nedeniyle ameliyat sonrası 6. ayda RAİ tedavisi uygulanmıştır. Cerrahi tedavi grubunda bir hastada ameliyat sonrası 12. ayda, bir hastada da ameliyat sonrası 24. aydaki takiplerindeki tiroid fonksiyon testlerinde hipertiroidi saptanmış, hastaların tiroid replasman tedavileri yeniden düzenlenmiş, ek tedaviye gerek kalmamıştır. RAİ tedavi grubunda da hipertiroidizm rekürrensi 2 hastada tespit edilmiş,

medikal tedavi sonrası takiplerde herhangi bir problem saptanmamış, ikinci bir doz RAİ tedavisine gerek duyulmamıştır.

RAİ tedavi grubunda 2 hastada (%14.2) tedavi sonrası akut dönemde tiroidit komplikasyonu gelişmiş, hastalar nonsteroid antiinflatuvar ilaç tedavisi ile kontrol altına alınmıştır. Bu grupta tirotoksik krize rastlanmamıştır.

Cerrahi tedavi planı olarak total veya STT yapılması konusu hala tartışmalıdır. Basedow-Graves hastalığının tedavisinde komplikasyon oranları arasında farklılık görülmezken STT'nin tersine total tiroidektomide rekürrens oranları sıfırdır. Bu nedenle TT Basedow-Graves hastalığının cerrahi tedavisinde tercih edilecek ameliyat şekli olmalıdır.

Sonuç olarak, tıbbi tedavi Avrupa'da tercih edilen tedavi şeklidir ve tiroid hormon seviyelerinde minimal düzensizlik olan, küçük guatrlı hastalarda yeterlidir. RAİ tedavisi ise ABD'de ilk tercih edilen tedavidir, fakat gebelik ve laktasyonda kullanılamaz ve çocuklarda kullanımı hala tartışmalıdır. Basedow-Graves hastalığı için cerrahi tedavi; malignite yönünden şüpheli nodül, bası bulgularına yol açan büyük guatr, hızlı kontrol gerektiği durumlar, gebelik planlaması, radyoaktif tedavi korkusu ve sıklıkla antitiroid ilaç tedavisi sonrası gelişen rekürrens veya yan etki nedeniyle tedaviye uyum eksikliği durumlarında endikedir ve TT üstün bir tedavi seçeneğidir. Basedow-Graves hastalığında TT, oftalmopati hastaların çoğunda hafif veya şiddetli formların her ikisini de dengeler veya oftalmopatinin derecesini geriletebilmektedir.

Kaynaklar

1. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology. VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. JAMA 1946; 131: 81.
2. Palestini N, Grivon N, Durando R, Freddi M, Odasso C, Robecchi A. Thyroidectomy for Graves' hyperthyroidism. Retrospective study of patients' appreciation. Ann Ital Chir 2007; 78: 405-412.
3. Glinioer D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. Acta Endocrinol Suppl (Copenh) 1987; 285: 3-23.
4. Ku CF, Lo CY, Chan WF, Kung AW, Lam KS. Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' disease. ANZ J Surg 2005; 75: 528-531.
5. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. Thyroid 1991; 1: 129-135.
6. Ljunggren J-G, Törring O, Wallin G. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with anti thyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. Thyroid 1998; 8: 653-659.

7. Törring O, Tallstedt L, Wallin G. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective randomized study. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2986-2993.
8. Roe SM. What's new in endocrine surgery. J Am Coll Surg 2001; 193: 202-205.
9. Ünal G. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2000: 238-252.
10. Allahabadia A, Daykin J, Shippard M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3611-3617.
11. Erem C, Algün E, Özben N ve ark. Basedow-Graves hastalığında radyoaktif iyot tedavisinin sonuçları. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 2000; 63: 42-47.
12. Barakate MS, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough B, Robinson B, Delbridge L. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. ANZ J Surg 2002; 72: 321-324.
13. Witte J, Goretzki PE, Dotzenrath C, et al. Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy-results of a prospective randomized trial. World J Surg 2000; 24: 1303-1311.
14. Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Duh OY, Clark OH. Should total thyroidectomy become preferred procedure for surgical treatment of Graves' disease? Thyroid 2005; 15: 569-574.
15. Palit TK, Miller CC III, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. J Surg Res 2000; 90: 161-165.
16. Dominello A, Guinea A, Reeve TS, Robinson B, Delbridge L. Progressive increase in thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. Asian J Surg 2000; 23: 131-135.
17. Gaujoux S, Leenhardt, Tresallet C, et al. Extensive thyroidectomy in Graves' disease. J Am Coll Surg 2006; 202: 868-873.
18. Werga-Kjellman P, Zedenius J, Tallstedt L. Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten year experience. Thyroid 2001; 11: 187-192.
19. Chi SY, Hsei KC, Sheen-Chen SM. A prospective randomized comparison of bilateral subtotal thyroidectomy versus unilateral total and contralateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. World J Surg 2005; 29: 160-163.
20. Sugino K, Minura T, Ozaki O. Preoperative change of thyroid stimulating hormone receptor antibody level: possible marker for predicting recurrent hyperthyroidism in patients with Graves' disease after subtotal thyroidectomy. World J Surg 1996; 20: 801-806.
21. Levetan CWL. A clinical guide to the management of Graves' disease with radioactive iodine. Endocrine Practice 1995; 1: 205-212.
22. Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 321-337.
23. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H. Surgical management of Graves' disease-10-year prospective trial at a single institution. 2008; 55: 161-167.

24. Pradeep PV, Agarwal A, Baxi M, Agarwal G, Gupta SK, Mishra SK. Safety and efficacy of surgical management of hyperthyroidism: 15-year experience from a territorial care center in a developing country. *World J Surg* 2007; 31: 306-312.
25. Moreno P, Gomez JM, Gomez N, et al. Subtotal thyroidectomy: a reliable method to achieve euthyroidism in Graves' disease. Prognostic factors. *World J Surg* 2006; 30: 1950-1956.
26. Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinz RA. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *Am J Surg* 2006; 193: 400-405.
27. Gough I, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J Surg* 2000; 24: 962-965.
28. Hermann M, Roka R, Richter B. Reoperation as treatment of relapse after subtotal thyroidectomy in Graves' disease. *Surgery* 1999; 25: 522-528.
29. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2805-2809.
30. Belfiore A, Russo D, Vigneri R. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 711-718.
31. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 855-860.
32. Kobe C, Weber I, Eschner W, et al. Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the choice of thyreostatic medication? *Nuklearmedizin* 2008; 47: 153-156.
33. Yin X, Latif R, Bahn R, Tomer Y, Davies TF. Influence of the TSH receptor gene on susceptibility to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2008; 16: 1048-1051.
34. Antonelli A, Fallahi P, Tolari S, Ferrai SM, Ferrannini E. Thyroid-associated ophthalmopathy and TSH receptor antibodies in nonmetastatic thyroid cancer after total thyroidectomy. *Am J Med Sci* 2008; 336: 288-290.
35. El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Int Med J* 2004; 34: 482-491.