



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN
CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

TOTAL TİROİDEKTOMİ YAPILAN TAVŞANLARDA
TİROİD DOKUSU OTOTRANSPLANTASYONU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HACI OKUDUCU

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından TSU-11-3474 proje kodu ile desteklenmiştir.

KAYSERİ 2011

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANA
BİLİM DALI

TOTAL TİROİDEKTOMİ YAPILAN TAVŞANLARDA TİROİD
DOKUSU OTOTRANSPLANTASYONU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HACI OKUDUCU

DANIŞMAN
PROF. DR. ERCİHAN GÜNEY

KAYSERİ 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgilerini, yardımlarını, tecrübelerini esirgemeyen ve samimiyetlerini daima hissettiren çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ercihan Güney'e, Prof. Dr. Mustafa Erkan'a, Prof. Dr. Yaşar Ünlü'ye, Prof. Dr. İsmail Külahlı'ya, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Ketenci'ye, Doç. Dr. Sedat Çağlı'ya, Doç. Dr. İmdat Yüce'ye ve Doç. Dr. Mehmet Akif Somdaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım ve tez çalışmam boyunca dostluk ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarımın her birine, çalışma süresince yardım eden DEKAM çalışanlarına, Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Dr. Ümmühan Abdülrezzak'a ve tüm nükleer tıp çalışanlarına, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Figen Öztürk'e ve tüm patoloji çalışanlarına ve tüm Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim sevgili eşime ve beni yetiştiren aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
1.TARİHÇE.....	3
2.EMBRYOLOJİ.....	4
3.HİSTOLOJİ	5
4.TİROİD FİZYOLOJİSİ VE TİROİD HORMONLARI.....	6
5.TİROİDEKTOMİ TİPLERİ	7
6.HİPOTİROİDİ	8
6.1.TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	8
6.2.ETİYOLOJİ.....	8
6.3.KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	9
6.4.LABORATUVAR BULGULARI VE TANI	11
6.5.RADYONÜKLİT ÇALIŞMALARI	11
6.6.TEDAVİ.....	11
7.TRANSPLANTASYON VE DOKU SAKLANMASI.....	12
GEREÇ VE YÖNTEM	15
KAN ALMA	16
HORMON ÖLÇÜMÜ	16
ANESTEZİ	17

TOTAL TİROİDEKTOMİ TEKNİĞİ	17
TRANSPLANTASYON HAZIRLIĞI.....	20
TİROİD OTOGREFT TRANSPLANTASYONU.....	20
DONDURMA ÇÖZELTİSİNİN HAZIRLANMASI.....	21
DONDURMA SÜRECİ.....	21
ÇÖZDÜRME İŞLEMİ.....	21
SİNTİGRAFI ÇEKİMİ.....	21
PATOLOJİK İNCELEME	22
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	22
BULGULAR	23
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	23
BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	24
SİNTİGRAFİK İNCELEME BULGULARI	30
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR.....	41
TEZ ONAY SAYFASI.....	48

KISALTMALAR

DMSO	: Dimetilsülfoksit
HRT	: Hormon replasman tedavisi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
RLS	: Reküren laringeal sinir
RPMI	: Roswell Park Memorial İnstitute
Tc99m	: Teknesyum 99m
TRH	: Tirotropin salıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Tiroid bezde uygulanan cerrahi girişimler	7
Tablo 2: Hipotiroidizm nedenleri	9
Tablo 3: Hipotiroidizm semptom ve bulguları	10
Tablo 4: Grup I ve transplantasyon öncesi Grup II haftalık serbest T3 ve T4 değerleri	27
Tablo 5: Grup I ve transplantasyon sonrası Grup II haftalık serbest T3 ve T4 değerlerinin karşılaştırılması.....	30

THYROID AUTOTRANSPLANTATION IN RABBITS THAT UNDERWENT TOTAL THYROIDECTOMY

ABSTRACT

Aim: To investigate the functionality of the autotransplanted thyroid tissues either in the same session or after cryopreservation in rabbits which underwent total thyroidectomy

Materials and Methods: The study was performed with 16 rabbits which were randomized in two groups, 8 in each. After death of 2 rabbits in each separate groups, the study was completed with 12 rabbits. Thyroid and whole body scintigraphies were performed in all subjects. The rabbits in the first group were performed total thyroidectomy and in the same session thyroid autotransplantation into the quadriceps muscle. The rabbits in the second group also underwent thyroidectomy but the thyroid glands of these were cryopreserved. The free T3 and T4 levels were measured preoperatively and once in the following 8 weeks in all subjects. At the end of the 8th week, scintigraphy was performed to the first group and the cryopreserved thyroid tissues were autotransplanted into the quadriceps muscles of the subjects of the second group. In the following 8 weeks, the free T3 and T4 levels of the second group were measured once in a week. Scintigraphies of the second group were also performed as the last step of the study.

Results: The free T3 and T4 levels in the first group showed a significant decrease in the first week and following the second week the levels increased and reached the preoperative measures. In the second group, free T3 decreased till the 3rd week and free T4 in the 1st week and no change was observed from those weeks. An increase of free T3 and T4 levels were observed in the second group after autotransplantation and this increase was present till the last measure. With scintigraphy, 5 of the autotransplanted tissues in the first and 1 in the second group were observed.

Conclusion: The biochemical and scintigraphical functionality of the thyroid tissues which were autotransplanted in the same session was observed. In the group of

criopreservation, the thyroid tissue was biochemically functional but not scintigraphically. In the appropriate cases, thyroid autotransplantation might be performed in order to avoid postoperative hypothyroidism.

Key words: Criopreservation, hypothyroidism, autotransplantation, thyroid, thyroidectomy

THYROID AUTOTRANSPLANTATION IN RABBITS THAT UNDERWENT TOTAL THYROIDECTOMY

ABSTRACT

Aim: To investigate the functionality of the autotransplanted thyroid tissues either in the same session or after cryopreservation in rabbits which underwent total thyroidectomy

Materials and Methods: The study was performed with 16 rabbits which were randomized in two groups, 8 in each. After death of 2 rabbits in each separate groups, the study was completed with 12 rabbits. Thyroid and whole body scintigraphies were performed in all subjects. The rabbits in the first group were performed total thyroidectomy and in the same session thyroid autotransplantation into the quadriceps muscle. The rabbits in the second group also underwent thyroidectomy but the thyroid glands of these were cryopreserved. The free T3 and T4 levels were measured preoperatively and once in the following 8 weeks in all subjects. At the end of the 8th week, scintigraphy was performed to the first group and the cryopreserved thyroid tissues were autotransplanted into the quadriceps muscles of the subjects of the second group. In the following 8 weeks, the free T3 and T4 levels of the second group were measured once in a week. Scintigraphies of the second group were also performed as the last step of the study.

Results: The free T3 and T4 levels in the first group showed a significant decrease in the first week and following the second week the levels increased and reached the preoperative measures. In the second group, free T3 decreased till the 3rd week and free T4 in the 1st week and no change was observed from those weeks. An increase of free T3 and T4 levels were observed in the second group after autotransplantation and this increase was present till the last measure. With scintigraphy, 5 of the autotransplanted tissues in the first and 1 in the second group were observed.

Conclusion: The biochemical and scintigraphical functionality of the thyroid tissues which were autotransplanted in the same session was observed. In the group of

criopreservation, the thyroid tissue was biochemically functional but not scintigraphically. In the appropriate cases, thyroid autotransplantation might be performed in order to avoid postoperative hypothyroidism.

Key words: Criopreservation, hypothyroidism, autotransplantation, thyroid, thyroidectomy

GİRİŞ

Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık karşılaşılan bir sağlık problemidir. Dünya sağlık örgütü, dünya nüfusunun % 5'inin guatr hastası olduğunu ve bu hastaların % 75'inin iyot eksikliği olan bölgelerde yaşadığını bildirmektedir. Türkiye'de bu oranın % 30 olduğu tahmin edilmektedir (1). Özellikle ülkemiz gibi iyot eksikliği olan bölgelerde multinodüler guatr yaygın olarak görülmektedir.

Enflamatuvar, fonksiyonel, tümöral veya kozmetik nedenlerle tiroid bezinin bir bölümünün ya da tamamının çıkartılması anlamına gelen tiroidektomi, baş boyun ve genel cerrahinin halen en sık yaptıkları ameliyatlarda yer almaktadır. Benign ya da malign bir hastalık nedeni ile tiroid cerrahisi uygulanan hastaların büyük bir kısmında hipotiroidi, komplikasyondan ziyade beklenen bir sonuçtur. Total tiroidektomi veya tamamlayıcı tiroidektomi yapılan her hastada kalıcı hipotiroidi olabileceği öngörülmelidir. Subtotal tiroidektomilerde de bırakılan tiroid dokusu hacmine bağlı olarak hipotiroidi gelişebilecektir. Hipotiroidizm vücutta tüm sistemleri etkileyebilir (2). Erişkinde çok yavaş ve sinsi gelişen hipotiroidi, tiroid bezi cerrahi olarak alınırda hızlı gelişir. Hafif belirtiler 6 haftada oluşur ve 3 ayda da miksödem tablosu gelişir.

Postoperatif hipotiroidi gelişen hastalar yaşamlarının geri kalan kısmında sürekli olarak tiroid hormon replasman tedavisi (HRT) almak zorundadırlar. Bu da tiroksinin günlük alımını ve belli aralıklarla doktor kontrolü ile laboratuvar tahlillerini gerektirmektedir. Bu süreç kolay gibi görünmesine rağmen bazı hastalarda alınan ilaca bağlı ciddi yan etkiler gelişebilmekte (3), yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilmekte ve ayrıca ülke ekonomisine de yük getirmektedir. Hasta ve hekim için sıkıntı sayılabilecek bu ve benzer nedenler, hastayı HRT'ye bağımlı olmaktan

uzaklaştıracak yeni bir yöntem arayışını elzem kılmıştır. Paratiroid cerrahisinde rutin uygulamaya giren paratiroid ototransplantasyonu tekniği, yine bir endokrin organ olan tiroid dokusunun da ototransplante edilebileceği fikrine yol gösterici olmuştur. Benign tiroid hastalıklarında (multinodüler guatr, Graves vb.), ektopik tiroidlerde ve çocuk yaşlarda tiroid patolojisi dışı nedenlerle boyun bölgesine radyoterapi alacak hastaların ileriki yaşamlarında tiroid malignansi gelişme ihtimali nedeni ile yapılacak olan subtotal veya total tiroidektomiler sonrası kalıcı hipotiroidi gelişebilmektedir. Bu çalışma onkolojik açıdan riskli olacağı için malign neoplastik patolojilerde uygulanması sakıncalı olmakla birlikte yukarıda belirtilen hastalara tiroidektomi ile beraber tiroid ototransplantasyonu yapılması ve transplante edilen tiroid dokusunun normal fonksiyon görebileceği öngörülebilir. Çalışma bu ön görüş doğrultusunda başlatılmış ve hastaların ömür boyu HRT'den kurtarılmasına yön verecek deneysel çalışma planlanmıştır. Çalışmada diğer bir amaç da benign tiroid hastalıkları sonucu subtotal tiroidektomi yapılan hastalarda, cerrahi sonrası gelişebilecek geç hipotiroidinin önüne geçmek için cerrahi olarak çıkarılan tiroid dokusunun dondurarak saklanması (kriyoprezervasyon) ve bu saklanan dokunun ihtiyaç halinde transplantasyonu ile hastanın hipotiroidi ve etkilerinden kurtarılmasına ışık tutmaktır.

GENEL BİLGİLER

1. TARİHÇE

Tiroid terimi Yunancada kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. Tiroid büyümesine ilişkin ilk gözlemler M.Ö 2700'lere dayanmaktadır. Tiroid bezi ilk kez Rönesans devrinde İtalyanlar tarafından tanımlanmıştır. 1500'lü yıllarda Leonardo da Vinci, çizimlerinde tiroidi, larinksin her iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Bin beş yüz kırk üç yılında Vesalius'un "Laringeal bez" olarak tanımladığı yapının tiroid bez olduğu kabul edilmektedir. Anatomik tanımlamalar 16. ve 17. yüzyılda yapılmış olmasına rağmen, uzun yıllar tiroid fonksiyonları aydınlatılamamış olup kadınların boynunu güzelleştiren bir yapı olduğu ileri sürülmüştür. Tiroid bez terimi ilk kez 1656 yılında kalkana benzer şekli ve larinksin tiroid kıkırdağına olan yakınlığı dikkate alınarak Thomas Wharton tarafından kullanılmıştır (4).

İnsanda ilk başarılı tiroidektomi ameliyatının, İspanya'da 936-1013 yıllarında yaşamış Bağdatlı cerrah Ebu El Kasım Halefi bin Abbas El Zehravi tarafından yapıldığı bildirilmektedir. El Zehravi, zamanının en iyi hekimlerinden biri olarak bilinmiş ve batılılar tarafından Abulcasis olarak isimlendirilmiştir. Ancak çalışmaları daha sonra unutulmuş ve yüzyıllarca tiroid cerrahisinde bir ilerleme olmamıştır (5). On dokuzuncu yüzyılın ortalarına kadar tiroid cerrahisi, nodüllerin basit enükleasyonu, kısmi rezeksiyonlar ve arter bağlanmaları şeklinde yapılmakta olup, mortalite oranı % 50'lerde idi. Fransız Tıp Akademisi 1850'li yıllara kadar tiroidin

cerrahi olarak çıkartılmasını yasaklamıştı. Cerrahide yeni gelişmelerin oluşması; eter anestezisi, antisepsi kavramı ve cerrahi aletlerin, özellikle hemostatların tarif edilmesi ile on dokuzuncu yüzyılın son çeyreğinde mümkün olabilmektedir. Viyana’da Billroth’un katkısı ile mortalite oranı % 8’lere düşmüştür. Billroth, reküren laringeal sinirin (RLS) belirlenmesi, korunması ve yaralanmaması gerektiğini çok kesin bir şekilde ifade etmiş, bezin total olarak çıkartılmasının tetaniye yol açacağını vurgulamıştır (5). Tiroid bezinin tamamının çıkartılmasının tetaniye sebep olduğunu ortaya çıkaran Weiss’ten sonra, Von Eiseler bu olayın paratiroid bezlerinin çıkartılması sonucu geliştiğini bildirmiştir. Angon Wölfer 1879’da sonradan gelişen tetani ile total tiroidektomi arasındaki ilişkiyi ilk kez belgelemiştir (6). Tiroid cerrahisine en büyük katkı İsviçre Bern’den Theodor Kocher’den gelmiştir. Kocher’in çabaları ile mortalite oranı 1889’larda % 2,4’e, 19.yüzyılın sonunda da % 0,18’lere düşmüştür. Kocher, total tiroidektominin miksödem olarak adlandırılan ve ölümcül seyredebilen bir tabloya neden olduğunu ve bu nedenle guatr tedavisinde subtotal tiroidektomi yapılması gerektiğini bildirmiş ve bundan dolayı 1909 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür. Bu iki büyük cerrahın öğrencilerinden Amerikalı Halsted, John Hopkins hastanesinde kendi tekniğini geliştirdi. Daha sonraları Minnesota’dan Charles Mayo ve Cleveland-Ohio’dan George Crile esas olarak tiroid hastalıklarını tedavi için enstitüler kurdular (7).

Miksödem total tiroidektomi sonrasında tiroid fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ilk vurgulayan Felix Semon olmuştur (6). George Murray 1891 yılında koyun tiroidinden hazırlanan ekstreleri kullanmıştır. Berger’in 1930 yılında tiroksini sentezlemesi ve tiroksinin tedaviye girmesi ile total tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm büyük ölçüde sorun olmaktan çıkmıştır (6).

Yirminci yüzyılın başlarından itibaren benign tiroid hastalıklarında bilateral subtotal tiroidektomi dünyada uygulanan standart prosedür haline gelmiş ve 1980’li yıllara kadar uygulanmıştır (8). Bu dönemden sonra nüks tiroid patolojilerinin sayısının artması ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda, benign tiroid hastalıklarında total tiroidektomiler gündeme gelmiştir (8,9).

Günümüzde tiroidektomi ameliyatları dikkatli teknik ve cerrahide eğitimin gelişmesi ile düşük morbidite ve mortalite oranları ile başarıyla uygulanmaktadır.

2. EMBRİYOLOJİ

Tiroid bez gelişimine, gebeliğin dördüncü haftasının sonunda birinci ve ikinci poşlar arasında, dil kökünde ve orta hatta endodermden kaynaklanan bir divertikül şeklinde

başlar ve öne doğru büyür. İnsan embriyosunda ilk ortaya çıkan endokrin bezdir (10). Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve foramen çekum adını alır. Tiroid bezin primitif farinks (median taslak) ve nöral krest (lateral taslak) olmak üzere iki kaynağı vardır. Tiroid bezin esas gövdesi primitif farinksin endoderminin epitel hücrelerinden oluşur. Median tiroid divertikülü zamanla büyür ve tiroglossal kanal olarak adlandırılan ve aşağıya doğru uzanan içi boş bir tüp şeklini alır. Bu kanal dil kökündeki foramen çekumdan doğar, aşağıda hyoid kemik tarafından sarılır ve daha sonra öne doğru yön değiştirir. Normal olarak tiroglossal kanal 5. haftanın sonunda atrofiye uğrayarak kapanır ve bez aşağıya doğru olan göçüne devam eder. Bazen tiroglossal kanalın epiteli atrofiye olmaz ve kanal açık olarak kalır ve böylece tiroglossal kistler oluşur. Nöral krest dördüncü ve beşinci faringeal poşların uç kısımlarından gelişir. Nöral krestten köken alan lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan parafoliküler veya C hücrelerinin kaynağıdır. Embriyolojik gelişmenin yedinci haftasının sonunda tiroid bez, normal bir yetişkinde olduğu şekilde, gelişmekte olan trakea önündeki yerine ulaşır (11). Bazı olgularda tiroid bu göçünü normal olarak sürdüremez ve dil kökü ile normal yerleşim yeri arasındaki bir lokalizasyonda kalabilir. Bu türlü anormal yerleşmiş bezler ektopik tiroid olarak adlandırılır. Gebeliğin 10. haftasının sonunda tiroid folikülleri oluşur, 12. haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. On üçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Tiroid hormonları doğumdan birkaç hafta sonra erişkindeki normal düzeye ulaşır.

3. HİSTOLOJİ

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsülden bez içine, parankime uzanan destek dokusu lifleri bezde lobüllerin oluşmasına neden olur. Bu lobüllerden her biri, tiroidin temel yapısı olan 20 ile 40 arasında foliküllerden oluşur (12). Her bir folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboid epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Folikül hücresine tirosit adı da verilir. Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Folikül hücresi (tirosit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH etkisi altındadır. Bu hücrelerin çekirdeği yuvarlak-ovoid, ortada yerleşmiş olup hücre çapının yaklaşık üçte biri büyüklüğündedir. Oksifil hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) folikül hücrelerinin değişim göstermesi ile oluşur. Büyük çekirdekli, sitoplazmaları şişmiş mitokondriler ve dağınık organellerden oluşan hücrelerdir (13). TSH reseptörü

içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) foliküler hücrelerin yanında olmak üzere tiroidin orta ve üst kısımlarında yer alır ve tüm tiroid bez hacminin % 10'luk kısmını tutar (14).

4. TİROİD FİZYOLOJİSİ VE TİROİD HORMONLARI

Tiroid, iki farklı hormon salgılayan endokrin bir bezdir. Foliküler hücreler tiroid hormonlarını salgılar. C hücreleri ise esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nin kontrolünde değildir. Foliküler hücre membranlarında tiroid bezini kontrol eden özel hormonları bağlayan özel proteinler (reseptörler) vardır. Bu hormonlardan birisi TSH olup membranda TSH reseptörüne bağlanır (10). TSH reseptör uyarısı, tiroglobulin yapımını kontrol eden genleri de harekete geçirir. Tiroglobulin bir protein olup tiroid hormonlarının erken formudur.

Tiroid folikülleri tiroid hormon yapımında hem fabrika hem de depo olarak görev yapar. Tiroid hormon sentezinde iki temel materyalden biri tirozin diğeri iyottur. Bir tiroglobulin molekülü 134 tirozin içerir, ancak bu tirozinlerin az bir kısmı tiroid hormon sentezi için kullanılır. İyot, tiroid epitel hücreleri tarafından dolaşımdan sürekli bir şekilde alınır ve hücre içerisindeki folikül lümenine geçirilir (10).

Hücre içine alınan iyodun tirozin ile etkileşime girebilmesi için önce bir membran protein olan peroksidaz enzimi (tiroid peroksidaz-TPO) ile katalize edilen bir reaksiyon ile iyodun organifikasyonu olarak da bilinen tirozinlerin iyodinasyonu gerekmektedir. Her bir tirozinin iyodinasyonu ile monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşur. İki diiyodotirozin molekülü birleşerek tiroksini (T4), bir molekül monoiyodotirozin ile bir ünite diiyodotirozin birleşerek triiodotironini (T3) oluşturur. Tiroid hormonları, tiroid epitel hücreleri yüzeyinde kolloid içerisinde tiroglobulin iskeletine bağlı olarak depo edilirler. Tiroid hormonları, tiroglobulinden proteaz ve peptidaz enzimleri ile serbestleşerek kana karışır ve taşıyıcı proteinlere bağlanarak hedef hücrelere taşınırlar (10). Tiroid hormon yapımı ve salınımı ile ilgili tüm bu işlemler ön hipofizden salgılanan TSH ile düzenlenir. TSH, hipotalamustan salgılanan tirotropin salıcı hormon (TRH) tarafından kontrol edilir. Bir başka deyişle, tiroid bezi hipotalamus-hipofiz-tiroid üçgeninin bir parçası olup, tiroid hormon salgılanmasının kontrolü negatif feedback ile sağlanır. Tiroid hormon düzeylerinin kandaki artışı, TSH ve TRH'yı baskılamakta böylece hormon yapımı durmaktadır (10).

T3'ün metabolik gücü, T4'ten 3-4 kat daha fazladır. Dolaşımdaki T3'ün sadece % 20'si tiroid tarafından üretilmekte, kalan kısmı karaciğer, böbrek ve diğer dokularda T4'ten deiyodinaz enzimi aracılığı ile oluşur. Fizyolojik olarak aktif olan hormon T3 hormonudur.

Tiroid hormonları hücre çekirdeğinde bulunan reseptörlerini etkileyerek gen aktivasyonu sağlar ve belirli enzimleri, glikoz taşıyıcılarını ve mitokondriyal proteinleri doğrudan etkilemek üzere iki şekilde etkilerini gösterirler.

Tiroid hormonlarının metabolizma, gelişme ve büyüme gibi fizyolojik olaylar üzerinde önemli etkileri vardır (10).

Tiroid hormonları; fizyolojik olarak dokuların büyümesinde ve farklılaşmasında, olgunlaşmasında, oksijen kullanımı ve ısı üretiminde görevlidir. Ayrıca β reseptörler üzerinden sempatik aktivasyon ile dolaşım ve solunum fonksiyonlarının düzenlenmesi, mental fonksiyonların devamı, gastrointestinal motilite, kemik gelişimi ve üreme gibi birçok hayati olayda önemli rol almaktadır (10). Bununla beraber hücre içine glikozun insülin bağımlı girişini artırarak glikoz üretimini uyarır. Yağ asitlerinin oksidasyonunu ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörü ekspresyonunu arttırarak LDL kolesterol yıkımını artırır (10).

Kalsitonin, kalsiyum ve fosfor metabolizması ile ilişkili bir hormondur. Tiroid bez dışında akciğer ve intestinal trakta da sentez edilebilmektedir. Osteoklastik aktiviteyi baskılayarak serum kalsiyum düzeyini düşürür (10).

5. TİROİDEKTOMİ TİPLERİ

Tiroid bez hastalıklarının tedavisinde uygulama alanı bulmuş olan cerrahi işlemler çeşitlilik göstermektedir. Bunlar Tablo 1'de (5) gösterilmiştir.

Tablo 1. Tiroid bezde uygulanan cerrahi girişimler

Lumpektomi	Nodülün minimal çevre dokusu ile birlikte çıkartılmasıdır
İstmusektomi	Sadece istmusun çıkartılmasıdır
Parsiyel tiroidektomi	Nodülün geniş bir sınır ile daha büyük tiroid dokusu ile birlikte çıkartılmasıdır
Total lobektomi	Bir tiroid lobunun, gerçek kapsülü ile birlikte çıkartılmasıdır
Total lobektomi + istmusektomi	Tiroidin bir lobunun istmus ile beraber tamamen çıkartılmasıdır (hemitiroidektomi)
Subtotal tiroidektomi	Tiroid bezinin bir veya her iki lobunun yarıdan fazlasının, istmus ile birlikte çıkartılmasıdır
Total tiroidektomi	Tiroid dokusunun tamamının, istmus da dahil olmak üzere çıkartılmasıdır

Tiroid cerrahisinde; malignansi veya birden fazla nodül olasılığı, bazen frozen ile tanı konulamaması ve yeniden operasyonda artan komplikasyon riski göz önüne alındığında yapılacak en küçük cerrahi girişimin ipsilateral total lobektomi + istmusektomi olması gerektiği görülecektir. Bu girişim totale yakın ve total tiroidektominin de temelini oluşturur. Bir taraf lobun tamamının istmusun ortadan kesilerek birlikte çıkartılması işlemi hemitiroidektomi olarak adlandırılır. Ancak uygun yaklaşım, istmusun tamamını içerecek şekilde bu işlemin yapılmasıdır (5).

Tiroid bezde uygulanan çeşitli cerrahi girişimler sonucunda, kalsitonin ile ilgili değişikliğe rastlanmazken (15) en sık görülen komplikasyon hipotiroididir. Aslında hipotiroidi komplikasyondan ziyade beklenen bir sonuçtur.

6. HIPOTİROİDİ

6.1. Tanım ve epidemiyoloji

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun eksikliği veya etkisizliği sonucu meydana gelir. Guatr iyot eksikliği olan bölgelerde cerrahi tedavi gerektiren en sık endokrin hastalıktır. Dünya sağlık örgütü dünya nüfusunun % 5'inin guatr hastası olduğunu ve bu hastaların % 75'inin iyot eksikliği olan bölgelerde yaşadığını bildirmektedir. Türkiye'de bu oranın % 30 olduğu tahmin edilmektedir (1). Özellikle ülkemiz gibi iyot eksikliği olan bölgelerde multinodüler guatr yaygın olarak görülmektedir.

6.2. Etiyoloji

Primer hipotiroidizm tüm vakaların % 90-95'ini oluştururken, geriye kalanları; hipofizer, hipotalamik ve tiroid hormonuna periferik direnç sonucu gelişen hipotiroidizm vakaları oluşturmaktadır. Erişkinlerde hipotiroidizmin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir.

Benign ya da malign bir hastalık nedeni ile tiroid cerrahisi uygulanan hastaların büyük bir kısmında hipotiroidi, komplikasyondan ziyade beklenen bir sonuçtur (2). Hipotiroidizm, tiroidektominin en sık görülen, tedavisi ve kontrolü en kolay komplikasyonu olarak kabul edilebilir. Hipotiroidi total tiroidektomilerden sonra subtotal yapılanlara oranla fazla görülebilen bir tablo olup geride bırakılan tiroid artığının büyüklüğü ile ters orantılı olarak görülür. Hipotiroidizm nedenleri Tablo 2'de (16,17) özetlenmiştir.

Tablo 2. Hipotiroidizm nedenleri

Primer hipotiroidi • Hashimoto tiroiditi (Guatrli tiroidit veya otoimmün tiroid hastalığının son dönemi olan idiyopatik tiroid atrofi) • Fazla miktarda iyot tüketimi (yüksek miktarda iyot içeren gıdaların tüketimi, radyo kontrast maddelere maruziyet) • İyot eksikliği • Radyoaktif iyot tedavisine bağlı (örn: Graves hastalığı tedavisi sonrası) • Subakut tiroidit (genellikle geçici) • Subtotal tiroidektomi sonrası (graves hastalığı, nodüler guatr veya tiroid kanseri sonrası) • Tiroidin infiltratif hastalıkları (amiloidoz, hemokromatozis, sarkoidoz) • Neonatal hipotiroidizm (Plasental TSH reseptör blokan antikor geçişine bağlı) • Tiroid bezinin doğuştan gelişim bozukluğu ve enzim defektleri • İlaçlar (tionamidler, lityum, aminoglutetimid, interferon alfa, amiodaron)
Sekonder hipotiroidi • Hipofiz adenomu, hipofize yönelik ablatif tedavi veya hipofizer destrüksiyona bağlı gelişen hipofizer yetersizlik
Tersiyer hipotiroidi • Hipotalamik yetersizlik
Tiroid hormon etkisine periferik direnç

6.3. Klinik belirti ve bulgular

Hipotiroidi bulgu ve belirtileri tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler belirgin olmayıp yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi nonspesifiktir ve iyi tolere edilirler. Buna karşılık tiroidektomi sonrası veya tiroidektomi sonrası tiroid hormon replasmanı alan hastalarda, tetkik veya I-131 ablasyon tedavisi gibi ilacın kesilmesinin gerektiği durumlarda akut hipotiroidi gelişir; bu durumda şikayetler aşıkardır ve daha az tolere edilir. Tiroid hormon eksikliği vücutta pek çok organ ve sistemi etkileyebilir. Hipotiroidizm semptom ve bulguları Tablo 3'te (16,17) özetlenmiştir.

Tablo 3. Hipotiroidizm semptom ve bulguları

Yeni doğan (kretenizm) • Zeka geriliği • Kısa boy • Nörolojik bulgular (piramidal ve ekstrapiramidal bozukluklar)
Erişkinler • Kardiyovasküler sistem: Ventriküler kontraksiyonda bozulma, bradikardi, artmış periferik vasküler direnç, perikardiyal efüzyon, EKG’de düşük voltaj, diyastolik hipertansiyon, ödem • Sinir sistemi: Unutkanlık, mental yavaşlama, parestezi, karpal tünel sendromu • Gastrointestinal sistem: Kabızlık, iştah azalması, asit • Solunum sistemi: Hipoksi ve hiperkapniye ventilasyon cevabında azalma, plevral efüzyon • Kas- iskelet sistemi: Artralji, eklemlerde efüzyon, kas krampı • Hematopoez: Anemi • Cilt: Kuru ve soğuk deri, kaba yüz ve ödem, saç, vücut kılları ve kaşlarda dökülme • Üreme sistemi: Menoraji, amenore • Renal: Dilüsyonel hiponatremi, renal kan akımında azalma • Diğer: Halsizlik, yorgunluk, hipotermi, soğuk intoleransı, serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış, ses kalınlaşması

Ayrıca bunlara ek olarak şu belirtiler de olabilmektedir: Büyüme hormonu yetersizliğine ve sonrasında çocukta büyüme ve gelişmede gecikmeye neden olabilir (2). Ciddi vakalarda hipotermi ve soğuğa tahammülsüzlük sık görülür ve ayrıca yağ metabolizma bozukluğuna bağlı serum kolesterol ve trigliseridlerinde artma ve iştah azalmasına rağmen kilo artışı görülür (18). Uzun süre tedavi edilmemiş hipotiroidilerde hipofizde tirotrofik hücre hiperplazisi hatta adenom gelişebilir, adrenal fonksiyonlar azalır, prolaktin seviyeleri artabilir ve büyüme hormonuna cevap azalabilir (19). Tiroid hastalıklarında subklinik laboratuvar anormalliklerden klinik olarak önemli hemostaz bozuklukları ve nadir olarak da majör kanama ve tromboemboliye kadar değişebilen çok çeşitli hemostaz bozuklukları oluşabilir (20).

6.4. Laboratuvar bulguları ve tanı

Tiroidektomi geçirmiş hastaların periyodik olarak izlenmesi, hipotiroidinin erken teşhis edilmesi için son derecede önemlidir. Tanı için en iyi testler serumda serbest T4 ile TSH düzeyidir. En duyarlı test serum TSH seviyesinde artışın tespit edilmesidir. Serum T4 seviyeleri normal olsa bile küçük değişiklikler TSH ölçümü ile tespit edilebilir. Serbest T4 subklinik hastalıkta normal seviyelerdedir, tablo klinik hipotiroidizme ilerledikçe T4 seviyeleri de düşer. Serum T3 ölçümünün tiroid dışı birçok hastalıktan da etkilendiği için sınırlı bir yeri vardır (2). Tiroglobulin düzeyi, tiroid karsinomlarında en fazla olmak üzere TSH uyarımı ile otoimmün tiroidit hastalıklarında ve endemik guatrda serumda artar. TSH'nın baskılandığı durumlarda ve tiroid agenezisi olan yeni doğanlarda tiroglobulin düzeyleri önemli düzeyde düşer veya ölçülemez (21).

6.5. Radyonüklit çalışmaları

Tiroid fonksiyon testlerinin geliştirilmesi ile radyoyodin uptake çalışmaları daha az önemli hale gelmiştir. İyot (I) alımı ve konsantrasyon yeteneği radyoaktif iyot izotoplarının uptake ölçümleri (I-123, I-131) ile değerlendirilebilmektedir. Teknesyum 99m (Tc99m) perteknetat radyoaktif iyoda göre 6 saat gibi çok daha kısa yarılanma ömrü ve tiroid dokusunda iyot gibi organifiye edilmemesi nedeniyle kullanılan diğer bir radyoizotoptur. Tiroid radyonüklit çalışmaları tiroid agenezi şüphesinde, ektopik tiroid dokusunun tespiti için ve olası sıcak tiroid nodülleri için yapılabilir.

6.6. Tedavi

Hipotiroidizm ciddi morbiditelere neden olabilmesine karşılık tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tedavi tiroid hormon replasmanı ile yapılır ve en fazla tercih edilen sentetik tiroksin preparatıdır. Tedavide amaç hastayı ötiroid duruma getirmek ve hormon değerlerini kabul edilebilir sınırlar içinde tutmaktır. Tedavi dozunu belirlerken yaş, koroner arter hastalığı ve kardiyak aritmilerin varlığı göz önünde bulundurulur (22).

Tedavide kullanılan iki önemli ilaç sodyum levotiroksin ve sentetik T3 preparatlarıdır (23). Sentetik sodyum levotiroksin en fazla tercih edilen preparattır. Hem T4 hem de T3 seviyelerini dengede tutar, % 75'i emilir. Sentetik T3'ün (liotironin) kronik tedavide yeri yoktur, tanı testleri sırasında kullanılır ve % 90'ı

emilir. Liotironin 5-7 gün içerisinde etki gösterirken tiroksin için 4 hafta gereklidir (24,25).

Hormon replasman tedavisinin en önemli yan etkisi yüksek doza bağlı hipertiroidizmdir. Belli aralıklarla serum değerleri kontrol edilerek bunun önüne geçilebilir. Bazı hastalarda agranülositozis, ilaca bağlı hepatit, artrit ve cilt döküntüleri gibi ciddi yan etkilere de neden olabilir (3).

7. TRANSPLANTASYON VE DOKU SAKLANMASI

Transplantasyonlarla ilgili genel kavramlar şöyledir; bir canlı dokunun veya hücrenin bir insan veya hayvandan alınarak, alındığı bireye veya başka bir bireye nakledilmesi olayına transplantasyon denir. Çeşitli transplantasyon türleri vardır.

Alıcı ile verici arasındaki ilişkiye göre; alıcı ile verici aynı birey ise otogreft, alıcı ile verici aynı türden fakat genetik olarak farklı bireyler ise allogreft ve alıcı ile verici farklı türden bireyler ise de heterogreft olarak adlandırılır.

Transplantasyonun yerine göre; greft aynı tip dokuların arasına veya vücuttaki yerine transplante edilmiş ise ortotopik, greft vücuttaki anatomik yerden farklı bir yere konulmuşsa da heterotopik olarak adlandırılır.

Endokrin bezlerin totale yakın veya total olarak çıkarılması sonucunda ortaya çıkacak olan postoperatif fonksiyonel yetmezliği önlemek için ilk kez 1909 yılında Halsted tarafından ototransplantasyon önerilmiştir ve Halsted (26) deneysel olarak paratiroid ototransplantasyon sonuçlarını yayınlamıştır. İnsanda ilk başarılı paratiroid ototransplantasyonunu 1926'da Lahey gerçekleştirmiştir (27). Yıllar boyunca paratiroid ve pankreas bezi ototransplantasyonu başarılı bir şekilde uygulanmıştır (28,29). Fakat sürrenal bez, testis ve ovaryum için benzer başarılı sonuçlar alınamamıştır (30,31). Tiroid ototransplantasyonu 1940'lı yılların sonlarından 1950'li yılların ortalarına kadar Amerika'da ve Avrupa'da özellikle de Fransa'da denenmiş ve başarılı sonuçların elde edildiği de olmuştur. Fakat bu girişimler, transplantasyon ile yeterli tiroid fonksiyonlarını elde etme ve devam ettirilme güçlülüğünden dolayı ve buna karşılık dışarıdan tiroid hormon replasmanı ile tedavinin nispeten daha kolay olmasından sonra terk edilmiştir (3).

Dondurarak saklama, düşük sıcaklıklar kullanılarak canlı hücre veya dokuların yapısal olarak bozulmamış bir şekilde korunmasını sağlar. Dondurarak saklanmış

paratiroid dokularının hayvanlarda ilk kez başarılı bir şekilde transplantasyonunu Russell ve arkadaşları (32) 1961 yılında rapor etmişlerdir. İnsan paratiroid dokusunun soğukta saklanması ise Wells ve arkadaşları (33) tarafından ilk kez tarif edilmiştir. Dondurarak saklanmış değişik organların allo veya ototransplantasyonunu içeren pek çok hayvan çalışması klinik uygulamalara öncülük etmiştir. Bu çalışmalarda ovaryum (34,35), trakea (36,37), arter (38) ve tiroid bez (39,40) kullanılmıştır ve dondurma ve çözme için en uygun şartlar tartışılmıştır (34,41). Ayrıca dondurarak saklanmış kemik iliği otolog transplantasyonu klinikte uygulanmaktadır (42).

Dondurarak saklamanın genel prensibi; dondurulacak materyalin çözeltilerle (kriyoprotektanlarla) dengelendikten sonra soğutulması, sıvı nitrojen içinde değişik derecelerde depolanması ve çözülürken de çözeltilerden uzaklaştırılarak dondurulan materyalin canlılığını sürdürebileceği fizyolojik ortamlara geçirilmesidir (43). Greftin fonksiyonelliğini sürdürebilmesi için dondurma işlemi önem arz etmektedir. Bu işlemdeki en önemli unsur dondurma işleminde kullanılacak çözeltilerdir (44). Tipik dondurma çözeltisi en sık Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 kültür solüsyonunu içermektedir (27,45-50). Pek çok yayında % 80'lik RPMI 1640 solüsyonu kullanılmıştır (45,46,48,49). Nadiren de RPMI 1640 solüsyonu % 60'lık olarak da kullanılmıştır (27).

Ek olarak RPMI 1640 solüsyonuna 2mM glutamin (50,51) ve antibiyotik ekleyen yayınlar mevcuttur. Antibiyotik olarak 5 µg/ml penisilin-streptomisin (50) ya da 50 µg/ml gentamisin (51) kullanılabilir. Sitoplazma sabitleyici olarak çözeltiye % 10 konsantrasyonunda (27,45,46,48,51) dimetilsülfoksit (DMSO) eklenmektedir. Bazı yayınlarda % 7,5 ila % 20'lik konsantrasyonlarda DMSO kullanılmıştır (50,52). Son olarak da dondurma çözeltisine ya % 10-30'luk otolog serum (27,45,48,50,51) ya da % 10-20'lik fetal bovin serum (46,51) eklenmelidir. RPMI 1640 solüsyonu mevcut değil ise % 90'lık fetal bovin serum kullanılır (53).

Dondurma işleminin amacı sıcaklık değişikliği süresince hücre bütünlüğü ile hücresel fonksiyonları koruyup saklamaktır. Bu amaç için saklanacak çözeltiyi, uzun süre saklanacağı ortama götürmeden önce yavaşça soğutmak gerekir. Mayo kliniği, dakikada -1°C soğutarak 1 saatte -55°C ila -60°C olacak şekilde kuru buz ile dolu bir kap şeklinde bir soğutma tekniği geliştirmiştir (51). Bazı yazarlar da -60°C'lik etil alkol havuzu (48) veya ya -70°C (27) ya da -80°C'de (53) bir gece soğutmayı tavsiye

etmişlerdir. Ayrıca -80°C 'ye ulaşacak bir sıcaklığa kadar dakikada -1°C soğuyan bir program ile ayarlanmış bir yere de konulabilir (50). Çözelti soğuduğunda, -80°C (52), -170°C (27,50), -180°C (46,53), -190°C (48) veya -196°C (45)'lük değişik sıcaklıklarda sıvı nitrojen ile dolu tanklara uzun süre saklamak için taşınır (44). Böylece istenildiği kadar süre ile buralarda saklanmaya bırakılır.

Çözme işlemi esnasında dokunun transplantasyonu gerektiği durumda, çözelti sıvı nitrojen tankından çıkartılıp sıcak su havuzuna bırakılır. Böylece çabucak ısınması sağlanır. Tiroid doku parçalarının buzları eriyinceye kadar çözelti 37°C (51,53) ile 42°C 'de (48) çalkalanır. Ardından çözültiden sıvı kısmı uzaklaştırılarak tiroid doku parçaları ayrı bir yere alınır ve 37°C 'de RPMI 1640 solüsyonu ile 3 kez yıkanır (48,51). Bazı yazarlar da 1 ml RPMI 1640 solüsyonu ile % 20'lik otolojik serum 5 kez durulamayı önermektedirler (45). RPMI ile yıkama oda sıcaklığında hücrelere toksik etkisi bulunan DMSO'yu uzaklaştırma işlemidir (44). Böylece doku transplantasyona hazır hale gelmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TSU-11-3474 proje kodu ile desteklenmiş ve 10/48 no'lu etik kurul onayı alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM) laboratuvarında yürütülmüştür. Çalışmada ortalama 2,25 kg (1,6-3,0 kg) ağırlığında olan, ortalama 4,2 aylık (4-5 ay) eşit şartlarda ve standart diyetle yetiştirilmiş, 5'i erkek ve 11'i dişi olan 16 adet Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı. Tüm girişimler ve takip prensipleri Helsinki deklarasyonu ve uluslararası hayvan araştırmaları ilkeleri rehberine uygun olarak yapılmıştır.

Çalışma iki grup arasında yapıldı ve gruplar rastgele belirlendi. Birinci grupta 8 tavşan (n= 8) vardı ve bunların 3'ü erkek, 5'i dişi idi. İkinci grupta da 8 tavşan (n= 8) vardı ve bunların 2'si erkek, 6'sı dişi idi.

Her iki gruptaki tavşanlardan çalışmanın başında (ameliyat öncesi) kulak veninden kan alınarak serbest T3, serbest T4, TSH ve seviyelerinin ölçümü yapıldı. Ardından her iki gruptaki tavşanlara sedasyon altında tiroid ve tüm vücut tarama sintigrafileri çekildi. Sedasyon altında I. gruptaki tavşanlara total tiroidektomi ameliyatı ve aynı seansta sol uyluk kuadriseps femoris kası içine tiroid transplantasyonu uygulandı. Çıkarılan tiroid dokusunun bir kısmı histopatolojik olarak incelendi ve dokunun tiroid dokusu olduğu teyit edildi. Birinci gruptaki tavşanlarda venöz kandan ameliyat sonrası birinci haftadan itibaren 8 hafta boyunca haftada bir kez serbest T3, serbest T4 ve TSH ölçüldü. Sekiz haftanın sonunda, I. gruba hem boyun hem de

transplantasyon yapılan sol uyluk bölgesinin sintigrafisi çekildi ve I. grubun çalışması tamamlanmış oldu.

İkinci gruptaki tavşanlara ise sadece total tiroidektomi ameliyatı yapıldı, transplantasyon yapılmadı. Çıkarılan tiroid dokusunun bir kısmı histopatolojik olarak incelendi ve dokunun tiroid dokusu olduğu teyit edildi. Çıkarılan tiroid dokusunun büyük bir kısmı dondurarak saklandı. İkinci gruptaki tavşanlardan ameliyat sonrası birinci haftadan itibaren 8 hafta boyunca haftada bir kez serbest T3, serbest T4 ve TSH ölçüldü. Bu 8 haftanın sonunda II. gruptaki tavşanlara dondurarak saklanılmış olan tiroid dokuları hazırlanarak sedasyon altında sol kuadriseps femoris kası içine transplante edildi. Transplantasyon sonrası 1. haftadan itibaren 8 hafta boyunca haftada bir kez serbest T3, serbest T4 ve TSH değerleri ölçüldü. Toplamda 16. haftanın sonunda II. gruba hem boyun hem de transplantasyon yapılan sol uyluk bölgesinin sintigrafisi çekildi ve II. grubun çalışması da tamamlanmış oldu.

Kan alma: Tavşan restrainer (hayvan tutucu, sıkıştırıcı alet) içine alındıktan sonra (Şekil 1A) kulak tüyleri tıraş edildi. Ardından kulak veninden insülin enjektörü ile 1 ml kan alındı.



A



B

Şekil 1. A. Tavşanın sıkıştırıcı alet içindeki görünümü **B.** Sağ kulak venine damar yolu takılması

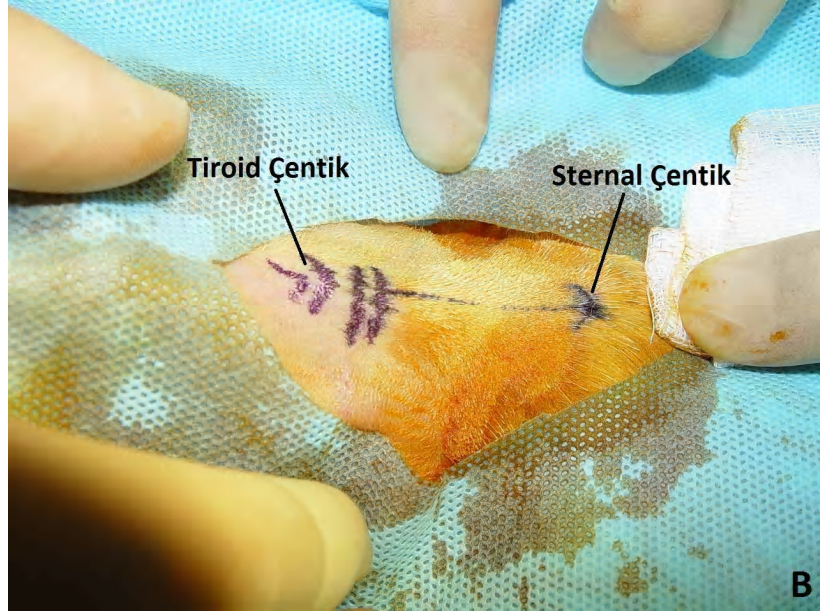
Hormon ölçümü: Kan örnekleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Hormon Laboratuvarında değerlendirildi. Serbest T3, Serbest T4 ve TSH ölçümleri immünoassay yöntemi ile Siemens Advia Centaur XP cihazında çalışıldı.

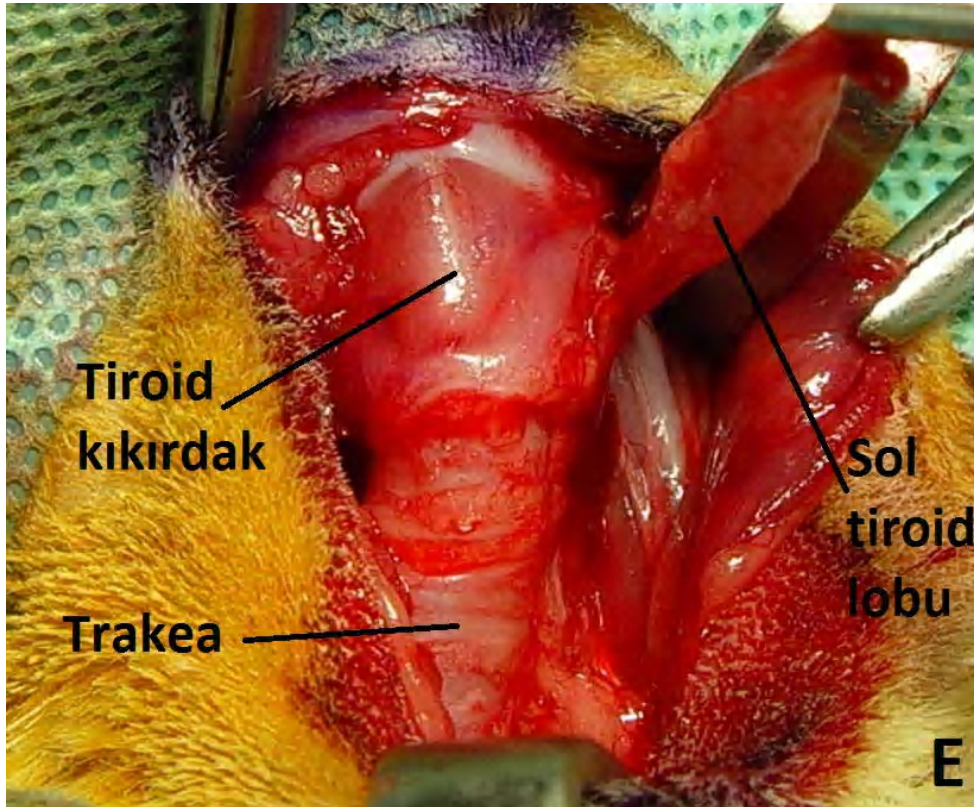
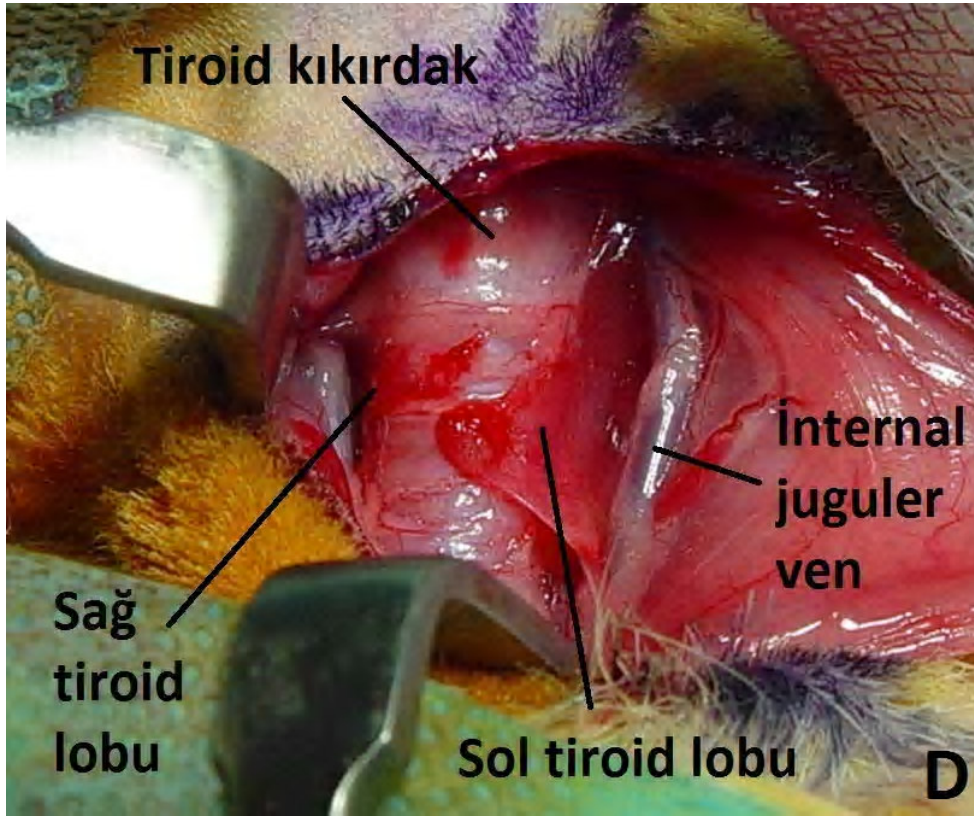
Anestezi: Tavşanlara, kulak veninden 24 gauge kalınlıkta (sarı renkli) intraket ile damar yolu açılıp buradan 3 mg/kg Xylazine (Rompun) intravenöz ve 2 dakika sonra da 10 mg/kg Ketamine (Ketalar) intravenöz enjekte edilerek ortalama 25 dakikalık sedasyon sağlandı (Şekil 1B). Ayrıca, kullanılmayacak bacadan, önce 10 mg/kg Xylazine (Rompun) intramüsküler ve 5 dakika sonra da 50 mg/kg Ketamine (Ketalar) intramüsküler enjekte edilerek ortalama 40 dakikalık sedasyon sağlandı (Şekil 2).



Şekil 2. Tavşana intramüsküler anestetik uygulanması

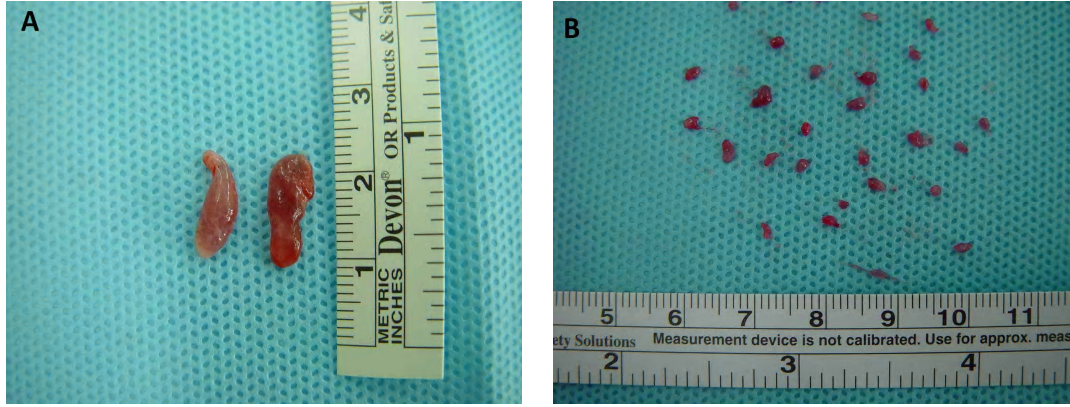
Total tiroidektomi tekniği: Tavşanlara sedasyon ve 150 mg/kg Duocid (ampisilin+sulbaktam) intramüsküler antibiyotik profilaksisi verildikten sonra boynun ön tarafı tıraş edildi ve masaya alınarak sabitlendi. Cerrahi alan povidon iyot ile temizlendi. Steril şartlar altında boyun orta hatta tiroid kıkırdak ile sternal çentik arasında vertikal uzanan yaklaşık 4 cm'lik insizyon ile cilt ve cilt altı geçildi. Platizma aralanarak infrahyoid kaslar laterale ekarte edildi. İnsandaki lokalizasyonu gibi trakea ve tiroid bezi görüldü. Önce bir taraf tiroid lobu çevre yapılardan serbestleştirildi. Ardından üst ve alt tiroid damarlar ortaya konuldu ve 5/0 vikril ile bağlandı. Aynı taraf tiroid lobu trakea üzerinden diseksiyon ile serbestleştirildi ve sonra aynı işlem diğer loba da uygulanarak total tiroidektomi işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3). Cilt altı ve cilt ayrı ayrı 4/0 vikril ile kapatıldı.





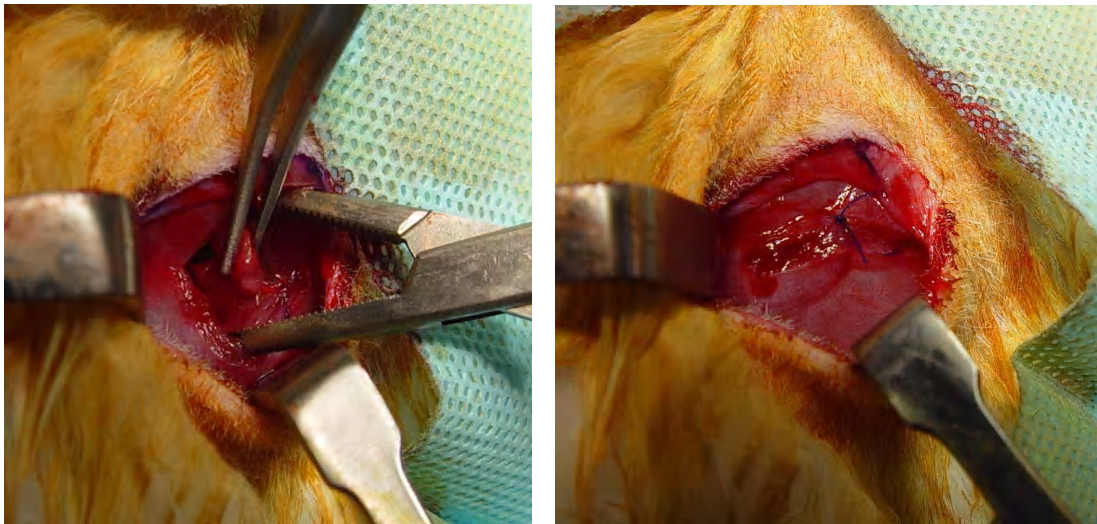
Şekil 3. A. Boyun ve sol uyluk bölgesinin ameliyat öncesi povidon iyot çözeltisi ile boyanması. B. Planlanan insizyon yerinin işaretlenmesi. C. Vertikal insizyon. D. Tiroid bezin ve trakeanın ortaya konulması. E. Tiroid lobunun diseksiyonu.

Transplantasyon hazırlığı: Çıkarılan total tiroidektomi materyali patolojik inceleme için az bir doku örneği alındıktan sonra serum fizyolojik içerisinde bekletildi. Steril ortamda geriye kalan total tiroidektomi materyali, çevre yağ ve fibröz dokulardan temizlendi. Ardından yaklaşık olarak 1x1 mm'lik parçalara bölündü (Şekil 4). Birinci grupta normal serum ile ıslatılmış gazlı bez içerisinde transplantasyon için hazır bekletildi. İkinci grupta ise 2 ay saklanmak üzere donduruldu.



Şekil 4. A. Total tiroidektomi materyali **B.** Tiroid dokusunun transplantasyon için parçalara ayrılması

Tiroid otogreft transplantasyonu: Sedasyon altında, öncelikle tıraş edilmiş sol uyluk dış yüzü povidon iyot ile temizlendi. Yaklaşık 2 cm'lik cilt insizyonu ile başlandı. Diseksiyon ile kuadriseps kas fasyası geçilerek kas lifleri arasında cep hazırlandı. Bu cep içerisine gazlı bez içerisinde bekletilen hazır tiroid dokusu bırakılarak transplante edildi. Kasın fasyası emilmeyen 4/0 sütür ile ve ardından cilt 4/0 vikril ile dikildi (Şekil 5).



Şekil 5. Tiroid dokusunun uyluk bölgesine ototransplantasyonu

Dondurma çözeltisinin hazırlanması: Mevcut çalışmada çözelti şu şekilde hazırlandı: Steril şartlar altında 80 ml RPMI 1640 solüsyonu üzerine 20 ml fetal bovin serumu eklendi. Bu solüsyona da 1 ml penisilin- streptomisin ilave edildi. Oluşan çözeltide RPMI 1640 ve fetal bovin serum konsantrasyonları sırası ile yaklaşık olarak % 80 ve % 20 idi. Glutamin ticari olarak RPMI 1640 solüsyonu içerisinde mevcuttu. Oluşan 101 ml'lik solüsyonun 11 ml'si çekilerek yerine 10 ml DMSO eklendi. Bu sayede çözelti içerisindeki DMSO konsantrasyonunun % 10 olması sağlandı (44,54).

Dondurma süreci: Transplantasyon için hazırlanmış otogreft tiroid dokusu steril tüpler içerisindeki 10ml'lik dondurma çözeltisine konuldu (Şekil 6). Herhangi bir karışıklığa yol açmaması için steril tüpler tavşanlar ile aynı numara ve gruba göre etiketlendi. Dondurma işleminde greftin



Şekil 6. Tiroid dokusunun dondurarak saklamaya hazır görünümü

bir anda soğutulmaması gerektiğinden greft önce -20°C'de 1 saat bekletildi. Daha sonra -80°C'ye alındı ve bir gece burada bekletildi. Ardından uzun süre saklanması amacı ile -170°C'lik sıvı azot tankına koyuldu (27,50).

Çözdürme işlemi: 8 hafta boyunca -170°C'lik sıvı azot tankında bekletilen tiroid otogrefti buradan çıkarılarak 37°C'lik etüve konuldu. DMSO'nun oda ısısında hücrelere toksik etki göstereceğinden ve DMSO'nun toksik etkilerinden kurtulmak için tüp içerisindeki sıvı kısım uzaklaştırılarak otogreft RPMI 1640 solüsyonu ile 3 defa yıkandı. Ardından tiroid otogreftleri hazırlanan sol kuadriseps kası içine transplante edildi.

Sintigrafi çekimi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda, 1-1,5 mCi Tc99m Perteknetat intravenöz verildikten 20 dakika sonra, aynı damar yolu kullanılarak sedasyon altında, tiroid ve tüm vücut tarama sintigrafileri Toshiba gama kamera (tek başlıklı) ile çekildi (Şekil 7).



Şekil 7. Tavşana operasyon öncesi sintigrafi çekimi

Patolojik inceleme: Total tiroidektomi ile çıkarılan doku örnekleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda incelenmeye alındı. Hematoksilen-Eozin ile boyanarak kesitler hazırlandı.

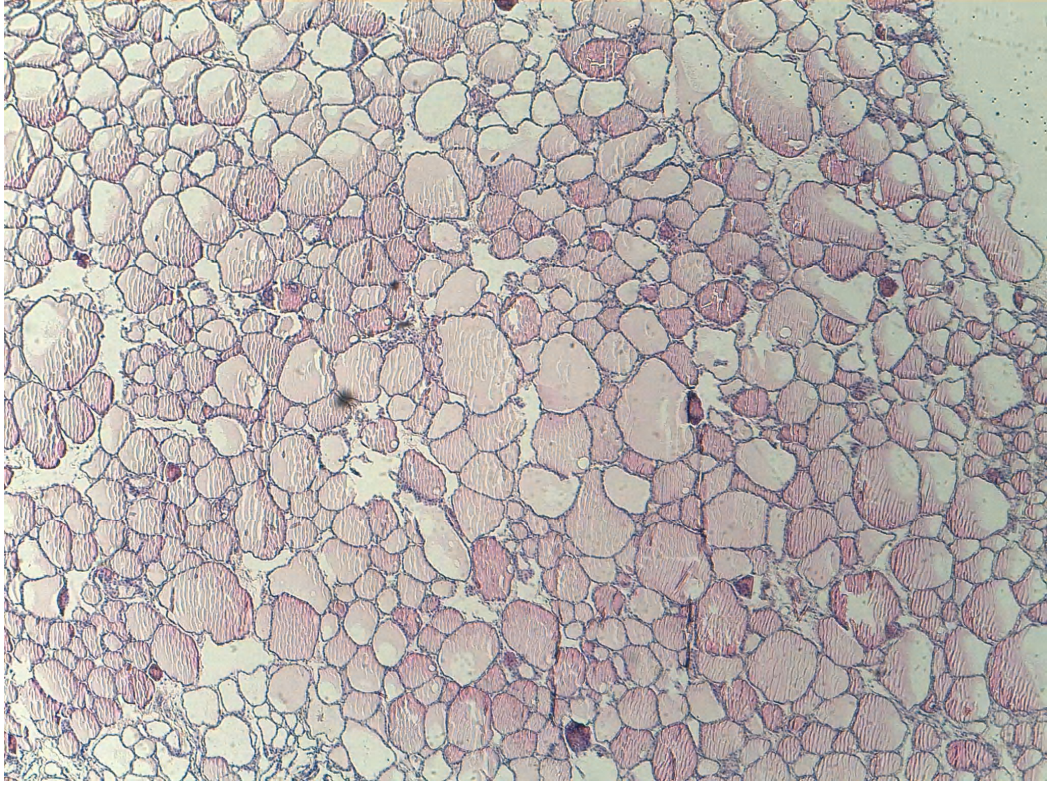
İstatistiksel değerlendirme: Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 yazılımı ile yapıldı (SPSS, Inc. Chicago, Illinois). Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumunu test etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Sürekli değişkenler normal dağılıma uyup uymamasına göre Student-t test ya da Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca iki farklı grubun sürekli değişkenlerini karşılaştırmak amacıyla Paired-t test kullanıldı. Sonuçlar ortalama ve standart sapma şeklinde yazıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

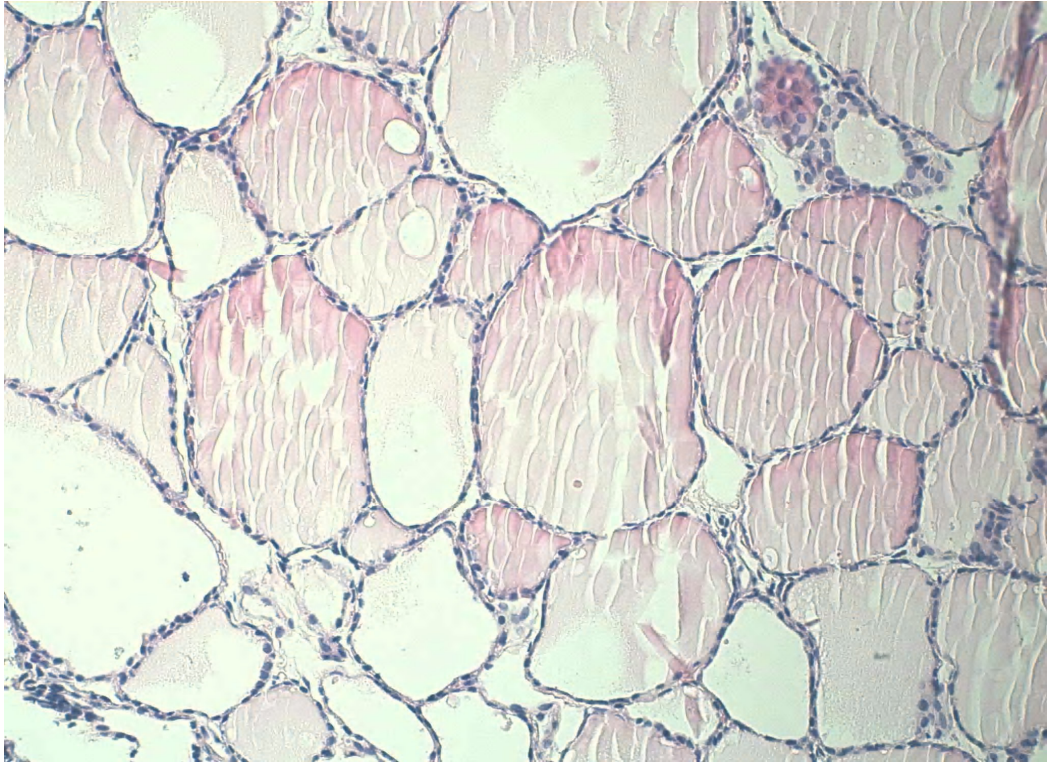
Çalışmaya alınan her bir gruptan 2'ser olmak üzere 16 tavşandan 4'ü öldü (hayatta kalma oranı % 75). Ameliyat süresince hiç bir denekte belirgin bir komplikasyon gelişmedi. Bu çalışmayı tamamlayamayan 4 tavşanın 2'si I. grup, diğer 2'si ise II. grupta idi. Birinci gruptaki iki tavşan sırasıyla 5. ve 6. haftanın sonunda ölü olarak bulundu, belirgin bir ölüm sebebi bulunamadı. İkinci grupta ölen tavşanlardan birincisi, total tiroidektomi sonrası birinci günde ölü olarak bulundu, bu tavşanda ameliyat sonrası belirgin stridor ve solunum sıkıntısı ortaya çıktı. Bilateral RLS kesisine bağlı vokal kord paralizisinin olduğu ve bunun da solunum sıkıntısına ve ölüme yol açtığı düşünüldü. Diğer tavşan ise total tiroidektomi sonrası 3. haftanın sonunda öldü, belirgin bir ölüm nedeni bulunamadı.

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Tavşanların tamamında, cerrahi sonrası yapılan patolojik incelemede, tek sıralı kübik epitel ile döşeli ve içlerinde eozinofilik boyanan kolloid materyali bulunan tiroid folikül yapıları görüldü (Şekil 8A ve 8B).



Şekil 8A. Tavşan Tiroid Dokusu, (H&E X40)



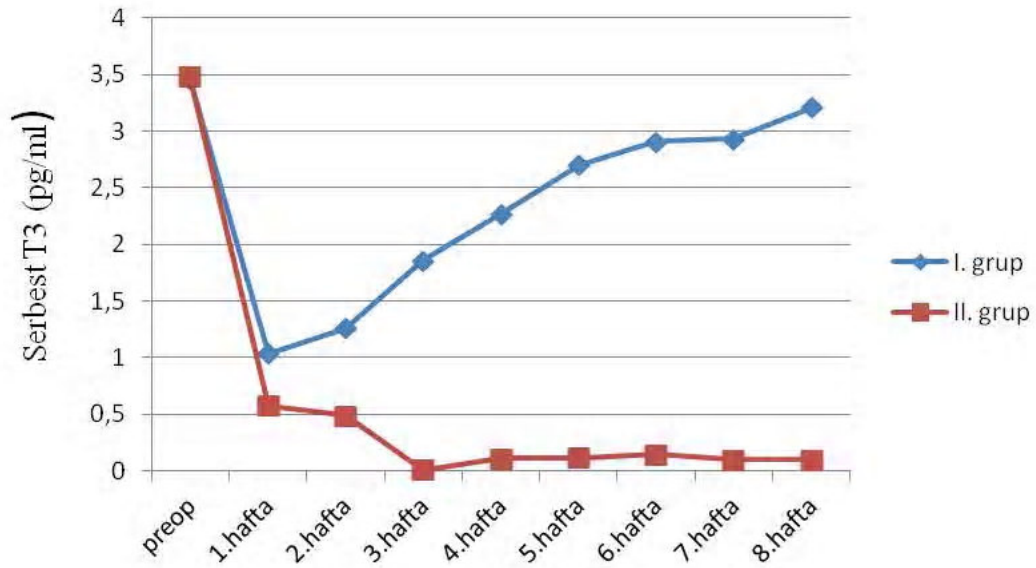
Şekil 8B. Tavşan Tiroid Dokusu (H&E X200)

BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Her iki grupta da tiroid hormon seviyelerinde total tiroidektomiden sonraki birinci haftanın sonunda belirgin bir düşüş oldu ve ameliyat öncesi değerlerle

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (I. grup: $T_3 = 3,46 \pm 0,65$ pg/ml ve $1,04 \pm 0,57$ pg/ml, $p < 0,001$, $T_4 = 1,41 \pm 0,32$ ng/ml ve $0,16 \pm 0,08$ ng/ml, $p < 0,001$) (II. grup: $T_3 = 3,48 \pm 0,77$ pg/ml ve $0,58 \pm 0,12$ pg/ml, $p < 0,001$, $T_4 = 1,54 \pm 0,28$ ng/ml ve $0,01 \pm 0,02$ ng/ml, $p < 0,001$) (Tablo 4).

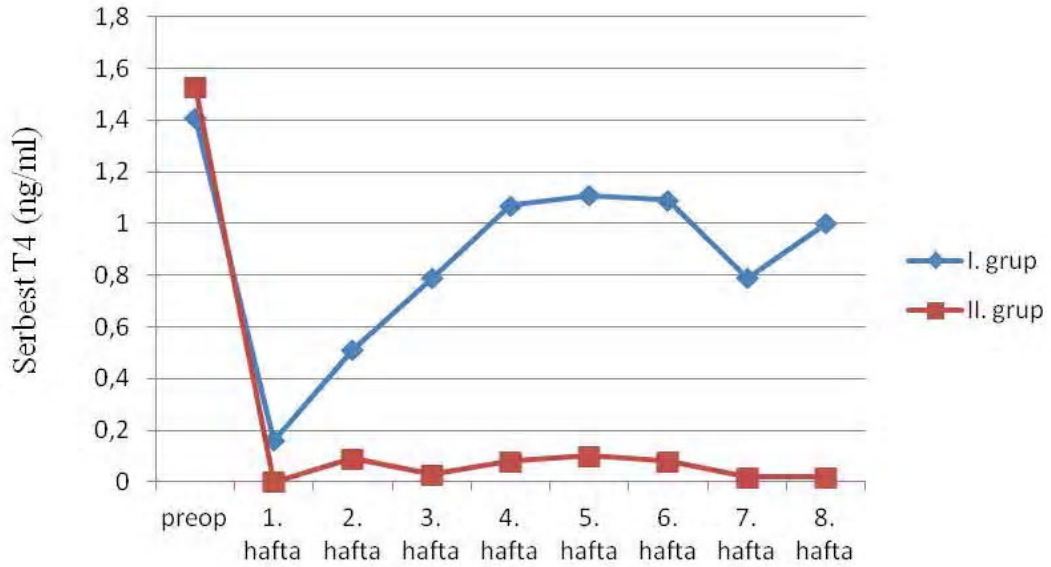
Birinci grupta ameliyat sonrası serum serbest T_3 değeri birinci haftanın sonunda belirgin olarak düştü, daha sonraları belirli bir artış ile sürekli olarak yükseldi, 6. haftada ameliyat öncesi seviyeye ulaştı. Serum serbest T_3 değeri en düşük değerine 1. haftanın sonunda ulaştı ($1,04 \pm 0,57$ pg/ml) ve en yüksek değerine 8. haftanın sonunda ulaştı. Sekizinci haftanın sonunda serum serbest $T_3 = 3,21 \pm 0,97$ pg/ml olarak ölçüldü. Birinci grupta 8. haftanın sonu ile ameliyat öncesi serbest T_3 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 9) (Tablo 4).



Şekil 9. Serum serbest T_3 değerlerinde I. grup ve transplantasyon öncesi II. gruptaki değişiklikler

İkinci grupta total tiroidektomi sonrası ilk haftanın sonunda serum serbest T_3 değeri belirgin olarak düştü. 1-2. haftalar arasında belirgin bir değişiklik olmadı, sonrasında yine bir düşüş oldu ve nihayet 3. haftanın sonunda serbest T_3 değeri 0 olarak ölçüldü. Üçüncü haftadan sonra minimal değişiklikler olacak şekilde 8. haftanın sonunda serbest T_3 : $0,10 \pm 0,15$ pg/ml değerinde ölçüldü. İkinci grupta 8. haftanın sonu ile ameliyat öncesi serbest T_3 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$) (Şekil 9) (Tablo 4).

Birinci grupta ameliyat sonrası serum serbest T4 değeri birinci haftanın sonunda belirgin olarak düştü, sonrasında belirli bir artış ile yükseldi. Dördüncü haftanın sonunda ameliyat öncesi seviyeye ulaştı. Beşinci ve altıncı haftalarda ameliyat öncesi seviyede bir plato çizdi ve 6. hafta bitiminden 7. hafta bitimine kadar bir düşüş yaşandı ve ardından yeniden bir artış görüldü. Sekizinci haftanın sonunda serum serbest T4= $1,00 \pm 0,24$ ng/ml olarak ölçüldü ve ameliyat öncesi seviyenin hafif altında kaldı. Serum serbest T4 değeri en düşük değerine 1. haftanın sonunda ulaştı ($T4=0,16 \pm 0,08$ ng/ml) ve en yüksek değerine de 5. haftada ulaştı ($T4= 1,11 \pm 0,29$ ng/ml). Birinci grupta 8. haftanın sonu ile ameliyat öncesi serbest T4 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Şekil 10) (Tablo 4).



Şekil 10. Serum serbest T4 değerlerinde I. grup ve transplantasyon öncesi II. gruptaki değişiklikler

İkinci grupta total tiroidektomi sonrası ilk haftanın sonunda serum serbest T4 değeri belirgin olarak düştü ve sıfır olarak ölçüldü. Birinci haftadan sonra minimal değişiklikler olacak şekilde 8. haftanın sonunda serbest T4: $0,20 \pm 0,01$ ng/ml ölçüldü. İkinci grupta 8. haftanın sonu ile ameliyat öncesi serbest T4 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$) (Şekil 10) (Tablo 4).

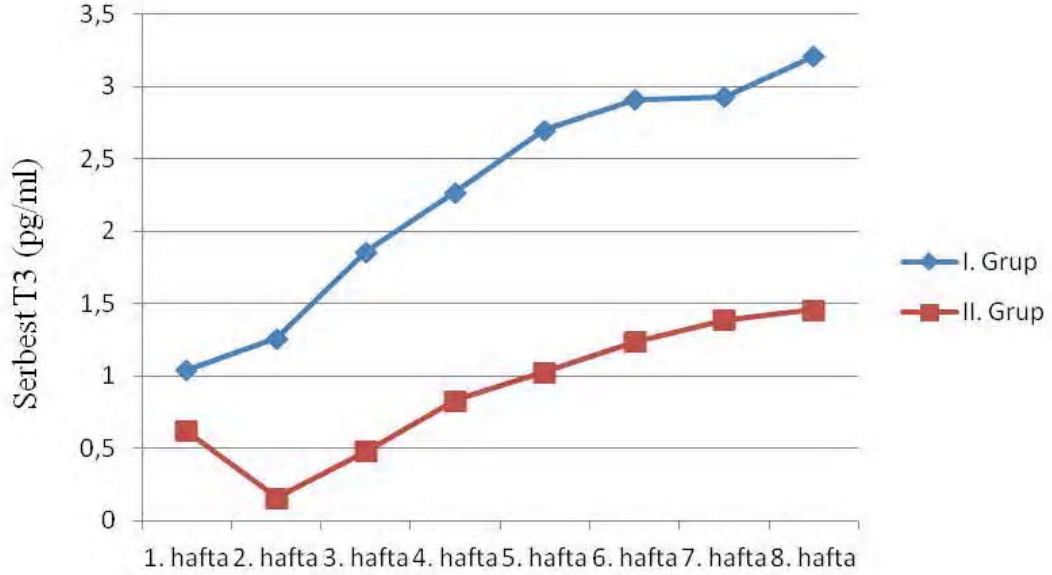
Tablo 4. Grup I ve transplantasyon öncesi Grup II haftalık serbest T3 ve T4 değerleri (SD: Standart deviasyon)

		I. Grup (Mean $\pm$ SD)	II. Grup Transplantasyon öncesi (Mean $\pm$ SD)	p değeri
Preop	T3	3,46 $\pm$ 0,65	3,48 $\pm$ 0,77	0,935
	T4	1,41 $\pm$ 0,32	1,54 $\pm$ 0,28	0,367
Postop 1. hafta	T3	1,04 $\pm$ 0,57	0,58 $\pm$ 0,12	0,081
	T4	0,16 $\pm$ 0,08	0,01 $\pm$ 0,02	0,004
Postop 2. hafta	T3	1,26 $\pm$ 0,76	0,49 $\pm$ 0,09	0,034
	T4	0,51 $\pm$ 0,33	0,09 $\pm$ 0,04	0,012
Postop 3. hafta	T3	1,86 $\pm$ 1,37	0,02 $\pm$ 0,03	0,009
	T4	0,79 $\pm$ 0,22	0,03 $\pm$ 0,06	<0,001
Postop 4. hafta	T3	2,27 $\pm$ 1,15	0,11 $\pm$ 0,10	0,002
	T4	1,08 $\pm$ 0,25	0,08 $\pm$ 0,09	<0,001
Postop 5. hafta	T3	2,71 $\pm$ 1,08	0,12 $\pm$ 0,21	0,001
	T4	1,11 $\pm$ 0,29	0,10 $\pm$ 0,10	<0,001
Postop 6. hafta	T3	2,91 $\pm$ 1,34	0,15 $\pm$ 0,27	0,003
	T4	1,09 $\pm$ 0,26	0,08 $\pm$ 0,06	0,001
Postop 7. hafta	T3	2,9 $\pm$ 1,12	0,10 $\pm$ 0,16	0,003
	T4	0,79 $\pm$ 0,26	0,03 $\pm$ 0,04	0,015
Postop 8. hafta	T3	3,21 $\pm$ 0,97	0,10 $\pm$ 0,15	0,001
	T4	1 $\pm$ 0,24	0,02 $\pm$ 0,01	0,005

İkinci gruptaki tavşanlara 8 hafta sonunda, daha önce dondurarak saklanılmış tiroid otogreftleri transplante edildikten sonra huzursuzluk, yara yerinde renk değişikliği ve akıntı gibi herhangi bir enfeksiyon belirtisine rastlanmadı.

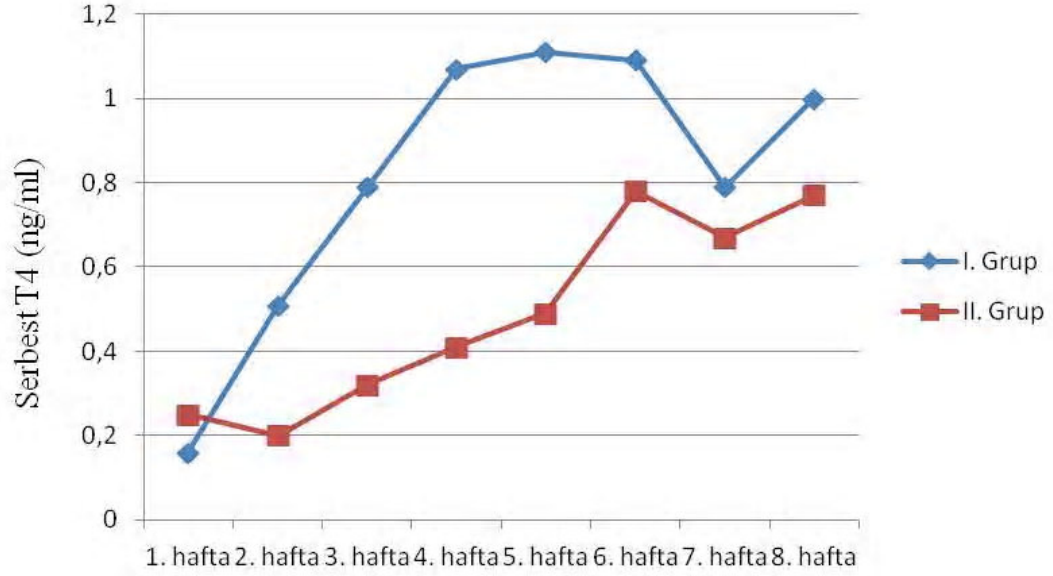
Dondurarak saklanılmış olan II. grubun tiroid dokuları transplante edildikten sonra serum serbest T3 değeri ilk bir haftada biraz arttı, 2. haftada düştü. Üçüncü haftadan itibaren sürekli ama küçük bir artış ile 8. haftanın sonuna kadar yükseldi. En düşük değerine 2. hafta sonunda (0,16 $\pm$ 0,22 pg/ml), en yüksek değerine 8. haftanın sonunda (1,46 $\pm$ 0,50 pg/ml) ulaştı ama hala ameliyat öncesi seviyeye ulaşamadı (Şekil 11) (Tablo 5). Bu ototransplantasyonun 8. haftasının sonundaki serum serbest T3 değeri ile çalışmanın başındaki ameliyat öncesi değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Birinci grupta serum serbest T3 değeri birinci haftanın sonundan itibaren sürekli belirgin yükselirken, II. grupta soğukta

saklanılmış tiroid transplantasyonundan sonra, ilk bir hafta içerisinde biraz artış sonrasında 2. haftada azalış ve 3. hafta başından itibaren bir yükseliş görüldü. Ancak bu yükselişin I. gruptaki kadar olmadığı görüldü. İki grup arasında transplantasyon sonrası 8. haftanın sonunda serum serbest T3 değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Şekil 11, 13).

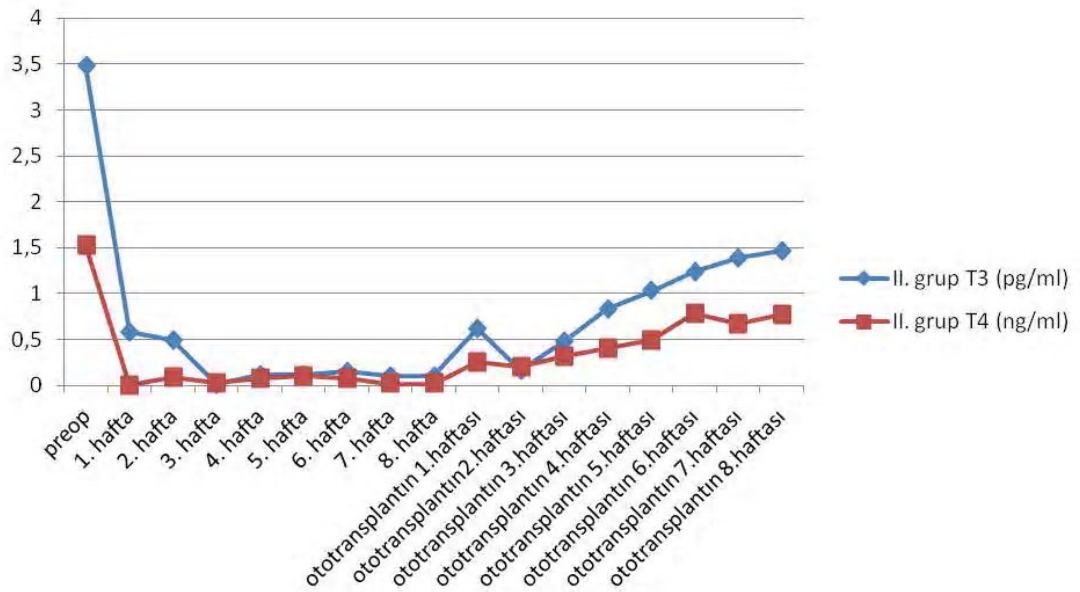


Şekil 11. Serum serbest T3 değerlerinin I. grup ve transplantasyon sonrası II. grupta haftalara göre değişiklikleri

Dondurarak saklanılmış olan II. grubun tiroid dokuları transplante edildikten sonra serum serbest T4 değeri ise ilk bir haftada biraz arttı, 2. haftada hafif düştü. Üçüncü hafta başından başlayarak sürekli ama küçük bir artış ile 6. haftanın sonuna kadar yükseldi. Yedinci hafta süresince T4 değerinde hafif bir düşüş oldu ve 8. haftada tekrar artmaya başladı. En düşük değerine 2. hafta sonunda ($0,21\pm0,13$ ng/ml), en yüksek değerine 6. haftanın sonunda ($0,78\pm0,18$ ng/ml) ulaştı ama hala ameliyat öncesi seviyeye ulaşamadı (Şekil 12, 13) (Tablo 5). Bu transplantasyonun 8. haftasının sonundaki serum serbest T4 değeri ile çalışmanın başındaki ameliyat öncesi değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Birinci grupta serum serbest T4 değerinde 5-6. haftalarda bir plato görülürken II. grupta plato yerine artış görüldü. Her iki grupta da 7. haftada düşüş ve 8. haftada artış görüldü. İkinci gruptaki T4'te yükselme T3'te olduğu gibi I. gruptakiler kadar olmadı. İki grup arasında transplantasyon sonrası 8. haftanın sonunda serum serbest T4 değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 12, 13).



Şekil 12. Serum serbest T4 değerlerinin I. grup ve transplantasyon sonrası II. grupta haftalara göre değişiklikleri



Şekil 13. İkinci grupta serum serbest T3 ve serbest T4 değerlerindeki değişiklikler

İntraoperatif transplantasyon uygulanan grup I ile grup II'nin transplantasyon öncesi T3 ve T4 değerleri karşılaştırıldığında grup I'de elde edilen T3 ve T4 değerlerinin 2. haftadan itibaren 8. haftaya kadar anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4). Buna karşılık grup I ve grup II transplantasyon sonrası T3 ve T4 değerleri karşılaştırıldığında grup I'in 2, 3, 5-8. haftadaki T3 değerleri anlamlı olarak yüksek

bulunur iken ($p<0,05$) (Tablo 5), grup I'in T4 değerlerinde 6-8. haftada anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Grup I ve transplantasyon sonrası Grup II haftalık serbest T3 ve T4 değerlerinin karşılaştırılması (SD: Standart deviasyon)

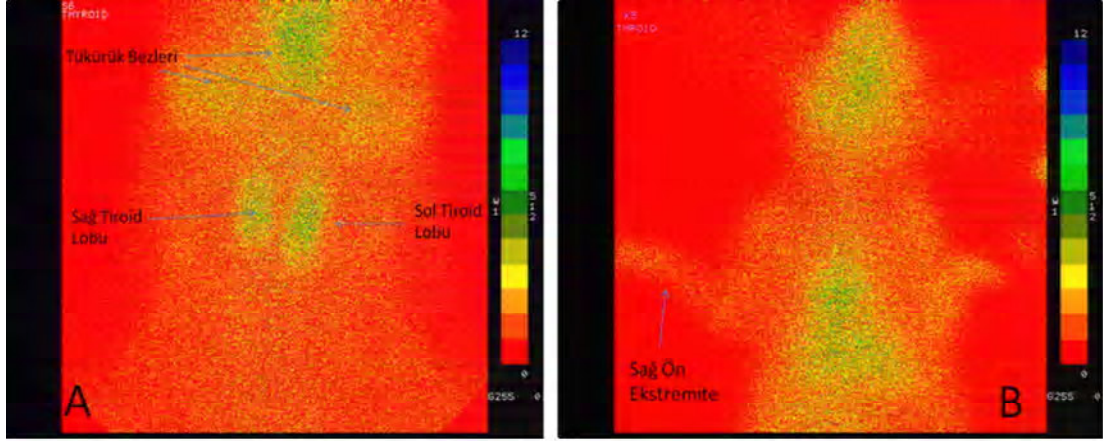
		I. Grup (Mean $\pm$ SD)	II. Grup Transplantasyon sonrası (Mean $\pm$ SD)	p değeri
Preop	T3	3,46 $\pm$ 0,65	0,10 $\pm$ 0,15	<0,001
	T4	1,41 $\pm$ 0,32	0,02 $\pm$ 0,01	<0,001
Postop 1. hafta	T3	1,04 $\pm$ 0,57	0,62 $\pm$ 0,29	0,152
	T4	0,16 $\pm$ 0,08	0,25 $\pm$ 0,11	0,04
Postop 2. hafta	T3	1,26 $\pm$ 0,76	0,16 $\pm$ 0,22	0,013
	T4	0,51 $\pm$ 0,33	0,21 $\pm$ 0,13	0,076
Postop 3. hafta	T3	1,86 $\pm$ 1,37	0,48 $\pm$ 0,44	0,043
	T4	0,79 $\pm$ 0,22	0,32 $\pm$ 0,16	0,002
Postop 4. hafta	T3	2,27 $\pm$ 1,15	0,88 $\pm$ 0,37	0,151
	T4	1,08 $\pm$ 0,25	0,41 $\pm$ 0,17	0,015
Postop 5. hafta	T3	2,71 $\pm$ 1,08	1,03 $\pm$ 0,54	0,01
	T4	1,11 $\pm$ 0,29	0,49 $\pm$ 0,17	0,001
Postop 6. hafta	T3	2,91 $\pm$ 1,34	1,24 $\pm$ 0,64	0,044
	T4	1,09 $\pm$ 0,26	0,78 $\pm$ 0,18	0,095
Postop 7. hafta	T3	2,9 $\pm$ 1,12	1,39 $\pm$ 0,60	0,04
	T4	0,79 $\pm$ 0,26	0,67 $\pm$ 0,22	0,132
Postop 8. hafta	T3	3,21 $\pm$ 0,97	1,46 $\pm$ 0,50	0,021
	T4	1 $\pm$ 0,24	0,77 $\pm$ 0,22	0,173

Her iki gruptaki tavşanların tamamında TSH ölçümlerinde sağlıklı olmayan genel olarak 0,003-0,013 düzeylerinde olan ölçümler yapılmıştır. Tiroidektomi sonrası T3'ün ve T4'ün 0 olarak ölçüldüğü deneklerde bile çok düşük TSH ölçümleri yapılmış olması testin güvenilirliği konusunda tereddüt yaratmış ve bu nedenle istatistiksel analize alınmamıştır.

SİNTİGRAFİK İNCELEME BULGULARI

Çalışmanın başında tavşanların tamamına çekilen tiroid ve tüm vücut tarama sintigrafilerinde, tüm tavşanlarda tiroid bezinin normal yerleşim yerinde ve her iki

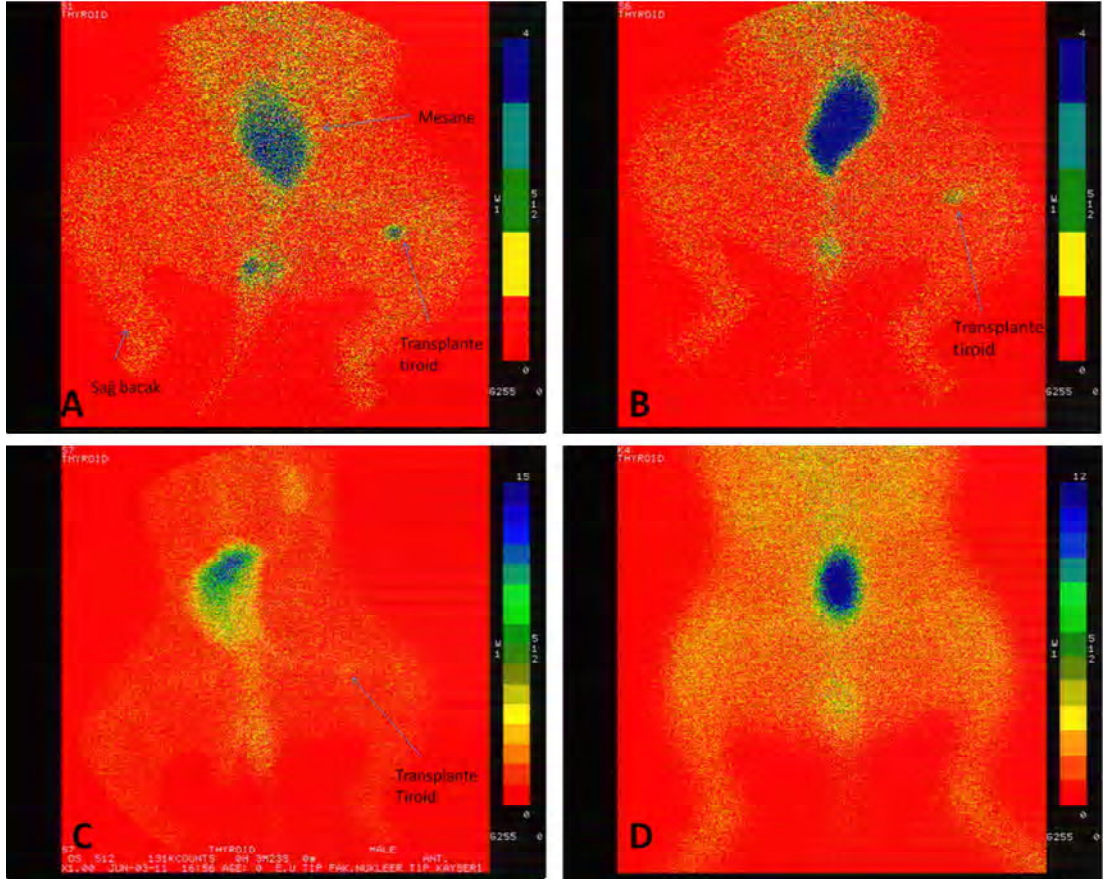
tiroid lobunun izlendiği (Şekil 14 A) ve total tiroidektomi sonrası hiçbirinde lokal tutulum olmadığı görüldü (Şekil 14 B). Ayrıca tavşanların hiçbirinde ektopik tiroid saptanmadı.



Şekil 14. A. Tavşanda tiroid bezin normal lokalizasyonunda sintigrafik görüntüsü

B. Ameliyat sonrası rezidü tiroid dokusu kalmadığını gösteren sintigrafik tutulumun olmadığı görünüm

Birinci grupta çalışmayı tamamlayan 6 tavşanın tamamında total tiroidektomi ile uyumlu tiroid bezinin izlenmediği sintigrafi ile teyit edildi (Şekil 14 B). Altı tavşanın 5'inde uyluk bölgesine ekilen tiroid dokusu da yine sintigrafik olarak tespit edildi. Bu gruptaki 3 tavşanda (1, 2 ve 8 no'lu) bacak medialinde çok iyi (+++) şekilde fokal artmış tutulum görüldü (Şekil 15 A). Aynı deneklerin tiroid fonksiyonları ameliyat öncesi seviyede ve T3 değerleri sırasıyla (pg/ml); 3,18, 2,77 ve 4,24, T4 değerleri (ng/ml) ise; 1,46, 0,76 ve 0,95 idi. Ayrıca bu gruptaki bir tavşanda (6 no'lu) orta (++) düzeyde (Şekil 15 B), diğer bir tavşanda (7 no'lu) hafif düzeyde (+) (Şekil 15 C) fokal artmış tutulum görüldü. Bu iki denek (7 ve 6 no'lu) ameliyat öncesi seviyede ve sırasıyla T3 değerleri (pg/ml); 3,98 ve 3,54, T4 değerleri (ng/ml) ise; 1,01 ve 0,81 idi. Bu grupta bacakta tutulumun izlenmediği denekte (3 no'lu) (Şekil 15 D) hipotiroidi mevcuttu ve sırasıyla T3 değeri (pg/ml); 1,55 ve T4 değeri (ng/ml) ise; 1,01 idi. Birinci grupta sintigrafi tutulumu ile tiroid fonksiyonları karşılaştırıldığında, sintigrafide çok iyi, orta ve hafif tutulum gösteren denekler arasında tiroid fonksiyonlarında belirgin bir fark görülmedi. Tutulumun olmadığı denekte, tutulum olan deneklere göre T4 değeri arasında belirgin fark olmamasına rağmen tutulumun olmadığı denekte T3 değeri diğerlerine göre düşüktü.



Şekil 15. Transplantasyon sonrası tavşanın uyluk bölgesinde transplante edilen tiroid dokusunun görünümü. **A.** Çok iyi tutulum **B.** Orta düzeyde tutulum **C.** Hafif tutulum **D.** Tutulum yok

İkinci grupta, sintigrafi ile çalışmayı tamamlayan 6 tavşanın tamamında total tiroidektomi ile uyumlu olarak tiroid bezinin izlenmediği görüldü. Altı tavşanın sadece birinde (6 no'lu) bacak medialinde asimetrik şüpheli tutulum görüldü. Diğer 5 tavşanda ise uyluk bölgesine ekilen tiroid dokusuna ait herhangi bir tutulum görülmedi. İkinci gruptaki deneklerin tamamında hipotiroidi mevcuttu ve şüpheli tutulum olan deneğin T3 ve T4 seviyeleri aynı gruptaki diğer 2 denekten düşük, 3 denekten de yüksekti.

TARTIŞMA

Enflamatuar, fonksiyonel, tümöral veya kozmetik nedenlerle tiroid bezinin bir bölümünün ya da tamamının çıkartılması anlamına gelen tiroidektomi, halen en sık yapılan ameliyatlarda yer almaktadır.

Benign ya da malign bir hastalık nedeni ile tiroid cerrahisi uygulanan hastaların büyük bir kısmında hipotiroidi komplikasyondan ziyade beklenen bir sonuçtur. Total tiroidektomi veya tamamlayıcı tiroidektomi yapılan her hastada kalıcı hipotiroidi olabileceği öngörülmelidir. Subtotal tiroidektomilerde de bırakılan tiroid doku miktarına bağlı olarak hipotiroidi gelişebilmekte ve bu hastaların yarısından çoğu tiroksin replasmanına ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca tiroksin ile supresyon tedavisi geride bırakılan tiroid dokusunun tekrar büyümesini ve nüks oluşumunu önlemede başarısız olmakta, tiroksin tedavisine rağmen nüksler sık görülmektedir (55). Pappalardo ve arkadaşlarının (56) çalışmasında subtotal rezeksiyon sonrası tiroksin profilaksisi uygulanan hastalarda % 14,5, uygulanmayan hastalarda % 43 oranında nüks bildirilmiştir. Rojdmarm ve Jarhult (57) multinodüler guatr nedeniyle subtotal rezeksiyon yapılan hastaların 30 yıllık takibi sonrası % 42 nüks oranı bildirmişlerdir. Rekürens riski geride bırakılan doku miktarı arttıkça artar. Bu yüzden hipertiroidizmi olan bir hastanın tedavisinde belirsizlik bulunan subtotal yaklaşım yerine aynı güvenlikle yapılabilecek ve reküren hipertiroidizme neden olmayacak total tiroidektomi önerilmektedir (58). Graves'li hastalarda eşlik eden tiroid kanser riski % 17 olarak bildirilmiş olup tedavide total tiroidektominin tercih edilmesini teyit etmektedir (59). Benzer şekilde opere edilen multinodüler guatr hastalarının %

13,7'sinde eş zamanlı tiroid kanserine rastlanması sonucunda da ulaşılmıştır (60). Tiroid kanserlerinde tam bir fikir birliği olmamasına karşın en çok tercih edilen, önerilen ya da yapılan cerrahi işlem total tiroidektomi veya seçilmiş olgularda hemitiroidektomi ve endikasyonu durumunda selektif lenf nodu diseksiyonudur (61).

Sonuç olarak günümüzde ister benign (62), ister malign nedenli olsun tiroid patolojilerinde seçilecek yaklaşımın total tiroidektomi olması yönünde genel bir eğilim vardır (63). Bu da daha fazla hipotiroidi olgusu göreceğimizi ve tedavisini planlamak zorunda kalacağımızı göstermektedir (2). Hipotiroidizmde hafif dereceden ağır bir şekle kadar değişiklik gösteren letarji, reflekslerin azalması, soğuk intoleransı, kilo alınması ve miksödem gibi hayatı tehdit eden klinik semptom ve bulgular gözlemlenebilir. Tedavi T4 ve T3 replasmanını kapsar (23). Böylece bu hastalar ömür boyu ilaç kullanmak ve periyodik olarak takip edilmek zorunda kalacaklardır. Bu da daha fazla hasta viziti ve iş gücü kaybına neden olacaktır.

Total veya subtotal tiroidektomiden sonra tiroid doku ototransplantasyonu, ameliyattan sonra tiroid fonksiyonlarını korumayı ve yaşam boyu dışarıdan oral tiroid hormon replasman tedavisinden kaçınmayı amaçlar. Başka bir avantajı da insan vücudunun ihtiyacına göre, tiroid hormon üretimde kendi iç otokontrol mekanizmasını koruyabilmesidir (64).

Endokrin bezlerin ototransplantasyonu ilk kez 1909 yılında Halsted (26) önermiş ve deneysel olarak paratiroid ototransplantasyon sonuçlarını yayınlamıştır. Tiroid ototransplantasyonu 1940'lı yılların sonlarından 1950'li yılların ortalarına kadar Amerika'da ve Avrupa'da özellikle de Fransa'da denenmiş ve başarılı sonuçların elde edildiği de olmuştur (3).

Bu konuda çok az sayıdaki literatürde, olgu bildirimi şeklinde başarılı sonuçlar alınabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (65,66). Tiroid ototransplantasyonu başarılılabildiği takdirde normal yerleşim yeri dışında bulunan fonksiyonel ve kozmetik bozukluklara yol açabilecek ektopik tiroid bezlerin eksizyonu da emniyetle yapılabilinecektir.

Tsarikovskoji ve Tkatsov (64) 1975 yılında bir adölesan çocuğa subtotal tiroidektomiden sonra tiroid dokusunun intraoperatif ototransplantasyonunu uygulamışlardır. Yazarlar, postoperatif takipte hastada hipotiroidi gelişmesine

rağmen, çocuklarda total veya subtotal tiroidektomi esnasında ototransplantasyon yapılmasını önermişlerdir.

Eickhoff ve arkadaşları (67) total tiroidektomiden sonra boyunda cilt altında tiroid nodülü gelişen iki olguya, Harach ve arkadaşları (68) ise lobektomi veya subtotal tiroidektomi sonrası 8 olguda boyunda yumuşak doku içerisinde tiroid nodülü geliştiğine dikkat çekmişlerdir. Yazarlar bunun cerrahi işlem sırasında yapılan manipülasyonlara bağlı tiroid hücre ekimi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Cerrahi işlem sırasında, farkında olmadan etrafa dökülen tiroid hücrelerinin gelişimine devam etmesi tiroid dokusunun transplante edilebileceği tezini kuvvetlendiren bir bulgudur.

Konu ile ilgili olgu takdimleri şeklindeki çalışmalar dışında ki klinik araştırmalarda genellikle subtotal tiroidektomi uygulanmış hastaların araştırıldığı görülmektedir.

Okamoto ve arkadaşları (69) Graves hastalığı olan 5 hastaya subtotal tiroidektomi yapmışlar. Bu hastalarda bırakılan tiroid doku miktarı çok az olduğu için hipotiroidi gelişeceğini düşünmüşler ve sternokleidomastoid kas içine tiroid dokusunu transplante etmişler. Hastaları 2 ila 7 yıl arasında değişen sürelerde takip etmişler ve ötiroidi açısından yeterli sonuçlar elde etmişler. Ayrıca hastaların hiçbirinde hipotiroidinin klinik semptomlarına rastlamamışlar.

Sheverdin (70) 1992 yılında benign tiroid patolojisi nedeniyle subtotal tiroidektomi uygulanan yetişkin hastalarda aynı zamanda yapılan tiroid ototransplantasyonu sonuçlarını yayınlamıştır. Ameliyat sonrası hipotiroidizm oranı % 3,2 olarak rapor edildiği çalışmada subtotal tiroidektomiden sonra bırakılan bakiye tiroid doku miktarı ile ilgili bilgi olmaması önemli bir eksiklik olarak görülmüştür (64).

P.G. Roy ve arkadaşları (71) 7'si Graves hastalığı ve 8'i de MNG'li olan 15 hastaya subtotal tiroidektomi ile tiroid doku transplantasyonu yapmışlar ve 10 hastada fonksiyon görmüşler. Transplantasyon yapılan hastalarda biyokimyasal ve sintigrafik fonksiyonlar transplantasyon sonrası 6 haftada başlamış ve çalışma sonuna kadar devam etmiştir. Bu 6 haftada fonksiyon göstermeyen dokular geç dönemde de fonksiyon göstermemişlerdir.

Bu konu da kesin bir sonuca varılabilinmesi için total tiroidektomili olgularda ototransplantasyon sonuçlarının değerlendirilmesi gerekir. Subtotal tiroidektomi

yapılmış olgularda ötiroid tablonun geride bırakılan tiroid dokusunun fonksiyonu ile mi yoksa ototransplante edilen tiroid dokusu tarafından mı sağlandığı tartışması gündeme gelebilir.

Yapılan literatür taramasında total tiroidektomi ile birlikte eş zamanlı tiroid ototransplantasyonu sonuçlarını araştıran klinik çalışmaya rastlanmadı. Konu ile ilgili yapılan üç deneysel çalışmanın birinde Papaziogas ve arkadaşları (64) total tiroidektomi sonrası tiroid ototransplantasyonunu uyguladıkları tavşanlarda 8 hafta sonunda ötiroid seviyeyi elde etmişler ve transplante edilmiş dokuları sintigrafi ile göstermişlerdir. Diğer çalışmada, Dobrinja ve arkadaşları (72) ratlarda total tiroidektomi sonrası tiroid ototransplantasyonu ile % 70 oranında başarılı sonuç elde etmişlerdir. Son olarak Karaman ve arkadaşları (73) kobaylarda yaptıkları çalışmada total tiroidektomi sonrası tiroid ototransplantasyonunu takiben benzer şekilde ötiroid sonuçlara ulaşmışlardır. Papaziogas ve arkadaşları (64) ile Karaman ve arkadaşlarının (73) çalışmaları 8 haftalık bir gözlem ve incelemeyi kapsar iken Dobrinja ve arkadaşlarının (72) çalışması 30 gün ile sınırlandırılmıştır.

Total tiroidektomi sonrası hipotiroidinin ne zaman oluştuğu, ototransplante edilen dokuda ne zaman fonksiyonlarının başladığı ve yeterli seviyeye ulaştığını gözlemlemek için mevcut çalışmada da 8 haftalık bir süre esas alınmıştır.

Mevcut çalışmada total tiroidektomi ile eş zamanlı tiroid ototransplantasyonu yapılan I. gruptaki deneklerde 8. haftanın sonunda T3 değerinin ameliyat öncesi değer ile benzer olduğu fakat T4 değeri ise ameliyat öncesi değere göre biraz düşük olduğu görüldü. Papaziogas ve arkadaşlarının (64) çalışmasında ototransplantasyondan sonra en düşük T4 değeri 3. haftada, T3 değeri ise 4. haftada ölçülmüştür. Karaman ve arkadaşlarının (73) çalışmalarında ise en düşük T3 ve T4 değerleri 4. haftada kaydedilmiştir. Sunulan çalışmada I. grupta en düşük T3 ve T4 değerleri 1. haftada ölçüldü. Bu iki çalışma da olduğu gibi mevcut çalışma da 8 hafta sürdü. Yukarıdaki iki çalışmada da kontrol grubunda T3 ve T4 değerlerinin 3-4. haftanın sonunda ölçülemeyecek seviyede azaldığı ve sonrasında sıfırlandığı kaydedilmiştir. Mevcut çalışmada ise II. grupta ototransplantasyon öncesi T4'ün 1. haftanın sonunda, T3'ün 3. haftanın sonunda sıfırlandığı ve sonrasında küçük değişikliklerle seyrettiği görüldü. T4'teki kaybolma periferde T4'ün tamamının deiyonize olarak T3'e dönüştüğünü düşündürebilir.

Birinci grupta 8 haftanın sonunda 6 deneğin 5'inde tiroid fonksiyonlarının ameliyat öncesi değerlere ulaştığı saptandı ve bu deneklerde transplante edilen tiroid dokusu sintigrafik olarak gösterildi. Bu bulgular transplante edilen tiroid dokularının fonksiyon gördüğüne işaret etmektedir. Tiroid fonksiyonları ameliyat öncesi değere ulaşmayan ve ototransplante edilen tiroid dokusunun sintigrafik olarak gösterilemediği denekte giderek artan tiroid fonksiyonları bu denekte de 8. haftadan sonra fonksiyonel bir tiroid dokusu oluşabileceğini düşündürmüştür.

Endokrin bezlerin dondurarak saklanması ve gerektiğinde ototransplantasyonu ilk kez paratiroid bezde uygulanmıştır. Dondurarak saklanmış paratiroid dokularının transplantasyonunu hayvanlarda ilk kez başarılı bir şekilde Russell ve arkadaşları (32) 1961 yılında, insan paratiroid dokusunun dondurarak saklanması ise Wells ve arkadaşları (33) tarafından ilk kez tarif edilmiştir. Dondurarak saklanmış tiroid doku ototransplantasyonu ameliyat sonrası hipotiroidi gelişen ve ömür boyu tiroid replasman tedavisi alması gereken hastaları kurtaracak ümit verici bir yöntemdir. Özellikle subtotal tiroidektomi yapılan hastalarda hemen transplantasyon yerine dokunun dondurarak saklanması, geride kalan dokunun durumuna göre ilerleyen zamanlarda cerraha uygun karar vermeyi sağlayacak ve gereksiz erken transplantasyonu önleyecektir. Ayrıca aynı seansta transplantasyon yapılmış olsa da bu transplante dokunun fonksiyon görmediği durumlarda da dondurarak saklanan doku tekrar transplantasyon için hastaya ve cerraha bir şans daha sunar.

Yapılan literatür taramasında tiroid bezin dondurarak saklanması ile ilgili pek az çalışmaya rastlanmıştır. Konu ile ilgili klinik araştırmalarda genellikle subtotal tiroidektomi uygulanmış hastaların araştırıldığı görülmektedir.

Kitamura ve arkadaşları (74) tiroid doku parçalarının dondurarak saklanması için en uygun şartları araştırmışlardır. Shimizu ve arkadaşları (3) ise Graves hastalığı bulunan ve subtotal tiroidektomi sonrası hipotiroidi gelişen 4 hastaya dondurarak saklanmış olan tiroid dokularını ön kola transplante etmişlerdir. Bu hastaların birinde ilk 6 ayda ötiroidi tablosu sağlanmış olmasına rağmen daha sonra TSH seviyesinde artış olmuş ve hipotiroidi gelişmiştir. Diğer 3 hastada biyolojik ve klinik düzelme görülmüştür. Yazarlar transplantasyon sonrası gelişen hipotiroidinin pek çok sebebi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Transplante edilen dokudan tiroidit gelişebileceği, transplantasyon sonrası dönemde TSH bloke edici antikorun oluşabileceği veya ikisinin beraber olabileceği belirtmişlerdir. Transplantasyon sonrasında tiroid

fonksiyonlarında düzelme genellikle 6 ila 12 haftada başladığı görülmüştür. Dondurarak saklanmış tiroid dokularını transplante ettikten 1 yıl sonra sadece 2 hastada yapılan I-131 sintigrafisi ile bu transplante dokular gösterilmiştir.

Dondurarak saklanmış tiroid transplantasyonu konusun da kesin bir sonuca varılabilinmesi için total tiroidektomili olgularda ototransplantasyon sonuçlarının değerlendirilmesi gerekir.

Konu ile ilgili bir diğer çalışma Gal ve arkadaşları (75) tarafından köpeklerde yapılmıştır. Çalışmada total tiroidektomi sonrasında dondurarak saklanmış ve daha sonra ototransplante edilen tiroid dokularının 3-4. haftada fonksiyonel olarak çalıştığı ve tiroid hormonlarının başlangıç düzeyine ulaştığı saptanmıştır.

Mevcut çalışmada iki ay süre ile dondurarak saklanmış olan II. grubun tiroid dokuları transplante edildikten sonra serum serbest T3 ve serbest T4 değerleri üçüncü haftadan itibaren sürekli ama küçük bir artış ile 8. haftanın sonuna kadar yükseldi. Buna karşılık tiroid hormon seviyelerinin 8. hafta sonunda hala ameliyat öncesi seviyeye ulaşmadığı ve Tc99m Perteknetat sintigrafisi ile sadece bir denekte şüpheli tutulum olduğu görüldü. Bir önceki haftaya göre tiroid hormon seviyelerindeki artışa bakılarak uzun vadede deneklerde tiroid hormon düzeyinin ameliyat öncesi seviyeye gelebileceği ve sintigrafi ile transplante edilen tiroid dokularının gösterilebileceği düşünülmüştür. Gal ve arkadaşlarının (75) çalışmasından farklı olarak mevcut çalışma dondurarak transplante edilen ve aynı seansta transplante edilen grupları karşılaştırma imkanı vermiştir.

Günümüzde genel kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılan paratiroid ototransplantasyonları ile ilgili olarak dondurarak saklanmış paratiroid otogreftlerin fonksiyon görüp görmediğini araştırmak üzere hepsi de konu ile ilgili deneyimli kliniklerde farklı sonuçlar bulunmuştur (52). Dondurarak saklanmış greftlerin, hemen intraoperatif transplante edilen greftlerle karşılaştırıldığında fonksiyonları daha düşüktür (51). Taze greftler de fonksiyon % 90'ın üzerindeyken bu oran dondurarak saklananlarda % 70'in altındadır (27,45).

Mevcut çalışmada gözlemlendiği gibi intraoperatif ototransplantasyondan sonra ilk haftalarda tiroid hormon seviyelerinde belirgin bir azalış olması otogreftin transplantasyonundan sonra fonksiyon gösterebilmesi için belli bir sürenin geçmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bu sürede otogreft çevre dokulardan gerekli vasküler

desteği elde edebilecektir (64,69,73,74,76,77). Bu sürenin dondurarak saklanılmış otogreftler için daha uzun olacağı öngörülebilir.

Günümüzde transplante edilen tiroid dokusuna immünolojik yanıtın nasıl olduğu hala belli değildir. Çeşitli otoantikörlerin seviyesi, hipotalamus, hipofiz ve geride kalan tiroid dokusu arasındaki feedback mekanizması veya hangi durumlarda tiroid dokusunun nasıl etkilendiği gibi konular özölememiştir. Transplantasyon tekniklerinde transplante edilecek doku miktarı, yeri ve prosedürler hala optimize edilmeye çalışılmaktadır. Lenfosit infiltrasyon derecesi gibi patolojik bulgular ve TSH reseptör antikörleri, TSH uyarıcı veya inhibe edici antikörlerden oluşan otoantikörlerin titreleri gibi immünolojik bulgular göz önüne alınarak hangi hastalarda hangi transplantasyonun uygun olduğu ortaya konulabilir (3).

Bir taraftan ilgili literatür diğer taraftan mevcut çalışma da elde edilen bulgular ışığında Graves, multinodüler guatr gibi benign tiroid patolojilerinde, ektopik tiroidlerde ve hatta ocuk yaşlarda tiroid patolojisi dışı nedenlerle boyun bölgesine radyoterapi alacak hastaların ileriki yaşamlarında tiroid malignansi gelişme ihtimali nedeni ile yapılacak tiroid cerrahisinden sonra tiroid ototransplantasyonu uygulanabilir bir yöntem olduğu kanaati oluşmuştur.

Sonuç olarak tiroid ototransplantasyonunun uygulanabilir olacağı, intraoperatif ototransplantasyonun dondurarak saklanılmış olan ototransplantasyona göre daha erken ve daha başarılı bir şekilde fonksiyon görebileceği kanaatine varılmıştır. Dondurarak saklanılmış otogreft hakkında kesin bir yargıya varabilmek için çalışmaların daha uzun takip süreleri dikkate alınarak tekrarlanmasıının yararlı olacağı düşünölmüştür.

SONUÇLAR

1. Mevcut çalışma göstermiştir ki, tiroid ototransplantasyonu ve tiroidin dondurarak uzun süre saklanması sonrası transplantasyonu ile tiroid dokusunun canlılığı ve endokrin fonksiyonu sürdürülebilmektedir.
2. Dondurarak saklanıp transplante edilen dokunun intraoperatif transplantasyona göre daha geç fonksiyone hale geçtiği de tespit edilmiştir.
3. Dondurarak saklamanın avantajı çıkarılan tüm dokunun incelenme imkanının olmasıdır. Özellikle malignite şüphesi olan dokularda bu yaklaşım daha emniyetli olabilir.
4. Tiroid ototransplantasyonu, transplante edilen dokunun fonksiyonunun devamı neticesinde total tiroidektomili hastaları dışarıdan tiroid hormon alımına bağımlı olmanın önüne geçirebilir.

KAYNAKLAR

1. Erdogan G, Erdogan MF, Delange F, et al. Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goitre areas from the Black Sea region and the capital of Turkey. *Eur J Epidemiol* 2000;16:1131-4.
2. Çağlı S, Yüce İ. Tiroidektomi sonrası hipotiroidi. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2009;2:54-8.
3. Shimizu K, Kumita S, Kitamura Y, et al. Trial of autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue for postoperative hypothyroidism in patients with Graves' disease. *J Am Coll Surg* 2002;194:14-22.
4. Sawin CT. The heritage of the thyroid: A brief history. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), *Werner and Ingbar's The Thyroid* (9th ed) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, New York 2005, pp. 1-11.
5. Güney E. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. In: Güney E (eds), *Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları* (1st ed) İyışler Matbaacılık, İstanbul 2008, pp. 177-212.
6. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal In: Schwartz SI (eds), *Principles of surgery* (8th ed) F. C. Brunicaudi - Hill Book Comp., New York 2005, pp. 1395-470.
7. Norton JA. *History of Endocrine Surgery* (1 ed). Springer-Verlag, New York 2001.
8. Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *ANZ J Surg* 2003;73:761-8.
9. Bender Ö, Yüney E, Çapar H, et al. Total tiroidektomi deneyimlerimiz. *Endokrin diyalog* 2004;1:15-8.
10. Güney E. Kısa Tarihçe ve Giriş. In: Güney E (eds), *Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi hastalıkları* (1st ed) İyışler Matbaacılık, İstanbul 2008, pp. 1-10.
11. Hansen JT. Embryology and Syrgical Anatomy of the Lower Neck and Superior Mediastinum. In: Falk SA (eds), *Thyroid Disease* (2nd ed) Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 1997, pp. 15-27.

12. Klinck GH. Structure of the thyroid. In: Hazard JB, Smith DE (eds), The Thyroid (1st ed) Williams & Wilkins, Baltimore 1964, pp. 1.
13. Flint A, Davenport RD, Lloyd RV, Beckwith AL, Thompson NW. Cytophotometric measurements of Hurthle cell tumors of the thyroid gland. Correlation with pathologic features and clinical behavior. Cancer 1988;61:110-3.
14. Komorowski RA, Hanson GA. Occult thyroid pathology in the young adult: an autopsy study of 138 patients without clinical thyroid disease. Hum Pathol 1988;19:689-96.
15. Tunca F, Senyurek YG, Terzioglu T, Tanakol R, Tezelman S. Impact of total versus subtotal thyroidectomy on calcium metabolism and bone mineral density in premenopausal women. J Laryngol Otol 2009;123:434-8.
16. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. Tiroid Bezi (8 ed). Günes Tıp Kitapevleri, 2009.
17. Ladenson P, Kim M. Thyroid. In: Goldman L, Ausiello DA (eds), Cecil textbook of medicine (23rd ed) Saunders Elsevier, Philadelphia 2008, pp. 1698-713.
18. GEDİK VT. Hipotiroidi. Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology 2004;2:40-4.
19. Balkman C, Ojamaa K, Klein I. Time course of the in vivo effects of thyroid hormone on cardiac gene expression. Endocrinology 1992;130:2001-6.
20. Erem C, Üçüncü Ö. Tiroid Disfonksiyonunda Koagülasyon ve Fibrinoliz. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2008;1:84-91.
21. LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Richard E, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed) WB Saunders, Philadelphia 2004, pp. 1870-7.
22. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. N Engl J Med 1987;316:764-70.
23. Yüce İ, Güney E. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahisi Komplikasyonları. In: Güney E (eds), Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları (1st ed) İyışler Matbaacılık, İstanbul 2008, pp. 245-76.

24. Netterville JL, Aly A, Ossoff RH. Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:529-52.
25. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:189-206.
26. Halsted WS. Auto- and Isotransplantation, in Dogs, of the Parathyroid Glandules. *J Exp Med* 1909;11:175-99.
27. Cohen MS, Dilley WG, Wells SA, Jr., et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery* 2005;138:1033-40; discussion 40-1.
28. Walker RP, Paloyan E, Kelley TF, Gopalsami C, Jarosz H. Parathyroid autotransplantation in patients undergoing a total thyroidectomy: a review of 261 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:258-64.
29. Rabkin JM, Olyaei AJ, Orloff SL, et al. Distant processing of pancreas islets for autotransplantation following total pancreatectomy. *Am J Surg* 1999;177:423-7.
30. Nabishah BM, Khalid BA, Morat PB, Zanariyah A. Regeneration of adrenal cortical tissue after adrenal autotransplantation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:419-24.
31. Callejo J, Jauregui MT, Valls C, et al. Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats: six-month control of estradiol and follicle-stimulating hormone concentrations after intraperitoneal and subcutaneous implants. *Fertil Steril* 1999;72:513-7.
32. Russell PS, Wood ML, Gittes RF. Preservation of living tissue in the frozen state. A study using parathyroid tissue. *J Surg Res* 1961;1:23-31.
33. Wells SA, Jr., Christiansen C. The transplanted parathyroid gland: evaluation of cryopreservation and other environmental factors which affect its function. *Surgery* 1974;75:49-55.
34. Salle B, Lornage J, Franck M, et al. Freezing, thawing, and autograft of ovarian fragments in sheep: preliminary experiments and histologic assessment. *Fertil Steril* 1998;70:124-8.
35. Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C. *Endocrinology* 1999;140:462-71.

36. Tojo T, Niwaya K, Sawabata N, et al. Tracheal replacement with cryopreserved tracheal allograft: experiment in dogs. *Ann Thorac Surg* 1998;66:209-13.
37. Moriyama H, Sasajima T, Hirata S, et al. Revascularization of canine cryopreserved tracheal allografts. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1701-6.
38. Eskew TD, Ollerenshaw JD, Philpott JM, et al. Successful small diameter arterial grafting using cryopreserved allograft arteries. *ASAIO J* 1997;43:M522-6.
39. Molne J, Jortso E, Smeds S, Ericson LE. Vascularization of normal human thyroid tissue transplanted to nude mice. *Exp Cell Biol* 1987;55:104-14.
40. Yoshizaki T, Furukawa M, Sato H. Thyroid allograft after total thyroidectomy in a rat model. *Auris Nasus Larynx* 1994;21:237-42.
41. Salle B, Lornage J, Demirci B, et al. Restoration of ovarian steroid secretion and histologic assessment after freezing, thawing, and autograft of a hemi-ovary in sheep. *Fertil Steril* 1999;72:366-70.
42. Re A, Vijayaraghavan K, Basade MM, He S, Gulati SC. Long-term cryopreservation: successful trilineage engraftment after autologous bone marrow transplantation with bone marrow cryopreserved for seven years. *J Hematother* 1998;7:185-8.
43. Schroeder AC, Champlin AK, Mobraaten LE, Eppig JJ. Developmental capacity of mouse oocytes cryopreserved before and after maturation in vitro. *J Reprod Fertil* 1990;89:43-50.
44. Guerrero MA. Cryopreservation of parathyroid glands. *Int J Endocrinol* 2010;2010:829540.
45. Wagner PK, Seesko HG, Rothmund M. Replantation of cryopreserved human parathyroid tissue. *World J Surg* 1991;15:751-5.
46. McHenry CR, Stenger DB, Calandro NK. The effect of cryopreservation on parathyroid cell viability and function. *Am J Surg* 1997;174:481-4.
47. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, et al. The effect of cryopreservation on cell viability and hormone secretion in human parathyroid tissue. *Surgery* 1992;112:1096-101; discussion 101-2.
48. Saxe AW, Spiegel AM, Marx SJ, Brennan MF. Deferred parathyroid autografts with cryopreserved tissue after reoperative parathyroid surgery. *Arch Surg* 1982;117:538-43.

49. Wells SA, Jr., Gunnells JC, Gutman RA, et al. The successful transplantation of frozen parathyroid tissue in man. *Surgery* 1977;81:86-90.
50. Brennan MF, Brown EM, Sears HF, Aurbach GD. Human parathyroid cryopreservation: in vitro testing of function by parathyroid hormone release. *Ann Surg* 1978;187:87-90.
51. Herrera M, Grant C, van Heerden JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid autotransplantation. *Arch Surg* 1992;127:825-9; discussion 9-30.
52. Borot S, Lapierre V, Carnaille B, Goudet P, Penfornis A. Results of cryopreserved parathyroid autografts: a retrospective multicenter study. *Surgery* 2010;147:529-35.
53. Guerrero MA, Evans DB, Lee JE, et al. Viability of cryopreserved parathyroid tissue: when is continued storage versus disposal indicated? *World J Surg* 2008;32:836-9.
54. Moffett JM, Suliburk J. Parathyroid autotransplantation. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 1:83-9.
55. Koyuncu A, Dokmetas HS, Turan M, et al. Comparison of different thyroidectomy techniques for benign thyroid disease. *Endocr J* 2003;50:723-7.
56. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg* 1998;164:501-6.
57. Rojdmarm J, Jarhult J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goitre. *Eur J Surg* 1995;161:725-7.
58. Barakate MS, Agarwal G, Reeve TS, et al. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. *ANZ J Surg* 2002;72:321-4.
59. Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinz RA. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *Am J Surg* 2006;191:400-5.
60. Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, et al. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed* 2004;75:114-7.

61. Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28:1187-98.
62. Güney E. Guatr ve Troiditler. In: Güney E (eds), *Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları* (1st ed) İyışler Matbaacılık, İstanbul 2008, pp. 53-65.
63. Güney E. Diferansiye Tiroid Kanseri. In: Güney E (eds), *Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları* (1st ed) İyışler Matbaacılık, İstanbul 2008, pp. 105-30.
64. Papaziogas B, Antoniadis A, Lazaridis C, et al. Functional capacity of the thyroid autograft: an experimental study. *J Surg Res* 2002;103:223-7.
65. Jones P. Autotransplantation in lingual ectopia of the thyroid gland. Review of the literature and report on a successful case. *Arch Dis Child* 1961;36:164-70.
66. Al-Samarrai AY, Crankson SJ, Al-Jobori A. Autotransplantation of lingual thyroid into the neck. *Br J Surg* 1988;75:287.
67. Eickhoff U, Schafer K, Zumtobel V, Reitemeyer E. Subcutaneous struma recurrence as a sequela of autologous thyrocyte implantation. *Chirurg* 1994;65:223-4.
68. Harach HR, Cabrera JA, Williams ED. Thyroid implants after surgery and blunt trauma. *Ann Diagn Pathol* 2004;8:61-8.
69. Okamoto T, Fujimoto Y, Obara T, et al. Trial of thyroid autotransplantation in patients with Graves' disease whose remnant thyroid has unintentionally been made too small at subtotal thyroidectomy. *Endocrinol Jpn* 1990;37:95-101.
70. Sheverdin Iu P. The results of a 15-year observation of patients with an autotransplant of thyroid gland fragments performed to prevent postoperative hypothyroidism. *Vestn Khir Im I I Grek* 1992;148:152-6.
71. Roy PG, Saund MS, Thusoo TK, Roy D, Sankar R. Fate of human thyroid tissue autotransplants. *Surg Today* 2003;33:571-6.
72. Dobrinja C, Trevisan R, Trevisan G, Liguori G. Autotransplantation of thyroid tissue in rats. An experimental study. *Ann Ital Chir* 2008;79:389-95.

73. Karaman M, Tuncel A, Sheidaei S, Karabulut MH, Tatlipinar A. Functional capacity of the thyroid autograft and heterograft: An experimental study. *Head Neck* 2011;
74. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Shoji T. Cryopreservation of thyroid pieces optimal freezing condition and recovery. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1994;95:14-20.
75. Gal I, Miko I, Furka I, Nagy D. Autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue in dogs. *Magy Seb* 2005;58:93-9.
76. Pushkar NS, Makedonskaia VA, Utevkii AM, Chuiko VA, Karpenko LG. Autoimplantation of cryopreserved (- 196 degrees C) thyroid gland parenchyma as a treatment method in postoperative hypothyroidism. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1984;30:42-6.
77. Iwai H, Yamashita T, Kubo N, et al. Thyroid follicle transplantation by percutaneous injection. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;500:135-7.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

..... Dr. Hacı OKUDIRLI ait "Tefal Tiroidektomi"
..... Yapılan Tiroidektomi Operasyonu adlı çalışma, jürimiz
tarafından Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi
Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 02.11.2011

İmza

Başkan Prof. Dr. Ferihan GÖNEY İmza

Üye Prof. Dr. Yasar Ünlü İmza

Üye Prof. Dr. Mustafa ERKAN İmza

Üye Prof. Dr. İsmail KÜLAHLI İmza

Üye Prof. Dr. Ayhan KARAYOL AKIN İmza