

TC
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI


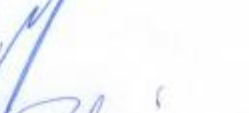

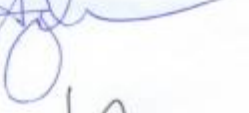

**TOTAL TİROİDEKTOMİ PLANLANAN HASTALARDA,
STANDART BİLATERAL SUBTOTAL TİROİDEKTOMİ
YAPILMASI HALİNDE GERİDE BIRAKILACAK TİROİT
DOKUSUNDA, REKÜRREN TİROİT HASTALIĞI İLE
İLİŞKİLİ OLABİLECEK PROLİFERASYON
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. SEVDA YILMAZ
DOÇ. DR. KORAY TEKİN**

DENİZLİ-2008

İş bu çalışma jürimiz GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan	Prof.Dr. Ergün ERDEM	
Üye	Prof.Dr. Uğur SUNGURTEKİN	
Üye	Doç.Dr. Koray TEKİN	
Üye	Doç.Dr. H. Çağatay AYDIN	
Üye	Doç.Dr. Burhan KABAY	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.


...../2008

DEKAN
Prof.Dr.Zafer AYBEK
Dekan

TEŐEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkı ve emekleri geçen, değerli hocalarım ve bana destek sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma anabilim dalı başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Ergün Erdem'in kişiliğinde ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin tüm aşamalarında genel cerrahi ile ilgili değerli bilgilerini bana aktaran ve daima teşvik gördüğüm sayın hocam Doç. Dr. Koray Tekin'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Sevda Yılmaz

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
TİROİT ANATOMİSİ	3
BENİGN TİROİT HASTALIKLARINDA CERRAHİ YAKLAŞIM	6
HÜCRE SİKLUSU ve Ki-67	12
GEREÇ ve YÖNTEM	14
BULGULAR	16
TARTIŞMA	21
SONUÇ	25
ÖZET	26
YABANCI DİLDE ÖZET	28
KAYNAKLAR	30

TABLolar ÇİZELGESİ

SAYFA NO

Tablo 1. Ki-67 proliferasyon indeksleri.

20

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

SAYFA NO

Şekil 1: Ameliyathanede rezidü tiroit dokusu eksize edilmiş tiroidektomi spesmeni	15
Şekil 2: Rezidü dokuda tespit edilen mikropapiller karsinom (H&E x40)	17
Şekil 3: Rezidü dokuda tespit edilen mikropapiller karsinom (H&E x200)	17
Şekil 4: Rezidü tiroit dokusunda gözlenen mikronodül oluşumu (Ki-67 İmmunhistokimya boyası x100)	17
Şekil 5: Rezidü dokuda mikronodül içi alan (Ki-67 İmmunhistokimya boyası x200)	18
Şekil 6: Rezidü dokuda mikronodül dışı normale yakın alan (Ki-67 İmmunhistokimya boyası x200)	18
Şekil 7: Ana dokuda nodül içi alan (Ki-67 İmmunhistokimya boyası x200)	19
Şekil 8: Ana dokuda nodül dışı normale yakın alan (Ki-67 İmmunhistokimya boyası x200)	19
Şekil 9: Gruplarda ortalama Ki-67 proliferasyon indeksleri.	19

GİRİŞ

Hastalıklı tiroit bezinin kısmen veya tamamen çıkarılması anlamına gelen tiroidektomi, genel cerrahi ve endokrin cerrahisi kliniklerinde halen en sık uygulanan cerrahi girişimler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bununla birlikte, doğru endikasyon ve uygun cerrahi yöntemin seçimi ile cerrahiye bağlı gelişebilecek komplikasyonların en az düzeyde tutulması esas amaçtır (1).

Uygulanan cerrahi teknikler total, totale yakın ve subtotal tiroidektomi şeklinde sıralanabilir. Benign tiroit hastalıklarında total tiroidektomi yapılması ilk kez Kocher tarafından geride potansiyel bir tekrarlayan hastalık kaynağı olabilecek anormal tiroit dokusu bırakmayı önleme amacıyla tavsiye edilmiş olmasına rağmen, günümüzde diferansiye tiroit karsinomunda bile total tiroidektomi yapılması tartışmalıdır (2). Fakat daha da tartışmalı olanı benign tiroit hastalığında total tiroidektominin yapılmasıdır (3-5).

Normal tiroit dokusunda, proliferasyon çok azdır (6). Bunun aksine, tiroit epitelyal hücre bölünmesinde fokal bir artış, tiroit nodüllerinin gelişmesine sebep olur (7). Benign folliküler tiroit tümörlerinde büyüme potansiyelini incelemek üzere, nodüllerde ve çevre normal tiroit dokusunda iki proliferasyon belirteci *Proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) ve Ki-67 epitopu çalışılmaktadır (8).

Ki-67 antijeni, proliferasyon gösteren tüm hücrelerin nukleusunda eksprese edilir ve monoklonal antikor [*Molecular Immunology Borstel* (MIB-1)] ile tespit edilebilir. Mitoz sonrası, antijen hızla parçalanır, bu yüzden Ki-67 bölünmeyen hücrelerde tespit edilemez (9). MIB-1 indeksi olarak ifade edilebilen proliferatif aktivitenin derecesinin, tiroit karsinomları gibi değişik tümör tiplerinde klinik agresiviteyle ilişkili olduğu tahmin edilmiştir (10).

Bu çalışmanın amacı, total tiroidektomi planlanan hastalarda, standart bilateral subtotal tiroidektomi yapılsaydı geride bırakılacak tiroit dokusunda, rekürren tiroit hastalığı ve tiroit karsinomları ile ilişkili olabilecek proliferatif aktiviteyi araştırmak ve benign tiroit hastalıklarında total tiroidektomi yapılması konusundaki süregelen tartışmalara ışık tutmaktır.

GENEL BİLGİLER

TİROİT ANATOMİSİ

Normal erişkin tiroit bezi, açık kahverengi, sert, 15-20 gram ağırlığındadır. Bez, ortada istmus ile birleşen ve üstte tiroit kıkırdağına kadar uzanan iki lobdan oluşur. İnsanların % 80'inde bu yapılara ek olarak; genellikle orta hattın biraz solunda istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (12, 13).

Tiroit kıkırdağın ortası ile 6. trakeal halka arasında uzanan tiroit bezinin her bir lobunun yaklaşık olarak boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı ise 2-4 cm'dir. Genelde 1. ile 4. trakeal halkalar üzerine yerleşim gösteren istmusun kalınlığı ve genişliği, insandan insana göre değişir ve ortalama olarak 1-1,5 cm genişliğinde, 2-6 mm kalınlığındadır. İstmus, zayıf insanlarda krikoid kıkırdak ile sternal çentik arasında kalan bölgede, krikoid kıkırdağın 1-1,5 cm altında palpe edilebilir (14).

Sağ ve sol tiroit lobları trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Tiroit bezi yüzeyden derine doğru; deri, süperfisyal fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları (strap kasları) tarafından örtülür. Arka medialde özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroit, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır ve rekürren laringeal sinirin en çok bu bölgede hasara uğradığı unutulmamalıdır (15, 16).

Tiroidin dört ana arter tarafından sağlanan iyi bir kanlanması vardır. Süperior tiroit arter, karotis bifurkasyonu düzeyinde eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Bu bölgede süperior laringeal sinir artere paralel seyrederek. Süperior laringeal sinir, genellikle üst polün yaklaşık 1 cm üstünde, süperior tiroit arterinden iç tarafa doğru dönüş yapar. Ancak arterin dallarına sarılabilir. Süperior tiroit arterin klempenmesi sırasında bu sinir travmaya maruz

kalabilir. Üst polde süperior tiroit arter anterior ve posterior dallara ayrılır. Ancak bazen lateral dalı da görülebilir. Posterior daldan çıkan küçük bir arter üst paratiroidi besler (12, 13 ,17).

İnferior tiroit arter subklavyen arterin tiroservikal trunkusundan çıkar; iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. Rekürren laringeal sinir, inferior tiroit arterin anteriorundan, posteriorundan ya da dalları arasından geçebilir. Daha altta olan daldan alt paratiroidi besleyen küçük bir arter ayrılır. Bazen beşinci arter olarak arkus aortadan veya innominat arterden köken alıp, trakeanın önünden yukarı çıkan arteria tiroidea ima bulunur (12, 13, 17).

Tiroit kapsülünün altında zengin bir venöz ağ vardır. Tiroidin venöz dönüşü; her iki yanda, üstte süperior tiroit venleri ve bez lateralinde median tiroit venleri aracılığıyla internal juguler venlere olur. İnfierior tiroit venleri ise, lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene dökülür (12, 13, 17).

Intraglandüler lenfatik kapillerler, önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra istmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüler lenf kanallarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroidi terk ettikten sonra direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (santral grup), direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincirine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (12, 17, 18).

Tiroidin üst kutup lenfatik dolaşımı prelaringeal lenf düğümlerine doğrudur. Bu dolaşım, aynı zamanda direkt olarak üst internal juguler lenf düğümlerine olabilir. İstmus ile üst anteromedial tiroidin lenfatığı prelaringeal lenf düğümlerine; istmus ile alt anteromedial tiroidin lenfatığı pretrakeal lenf düğümlerine drene olur. Posterolateral tiroidin lenfatik drenajı paratrakeal (rekürren laringeal zincir) lenf düğümlerine doğrudur (12, 18). Sonuç olarak; üst kutup hariç tiroidin lenfatik drenajı esas olarak santral gruba doğrudur denebilir. Lateral boyun lenf zinciri tiroit lenfatığının drene olduğu ikincil bölgedir. Santral bölgenin lenfatik drenajında obstrüksiyon olursa, retrograd yolla lateral boyun lenfatik sistemine yayılma olabilir. Üst kutup, primer olarak internal juguler lenf nodlarına drene olur. Üst pol ve medial

istmus, internal juguler lenf nodlarının süperior grubuna drene olur. Lobun alt kısımları pretrakeal ve paratrakeal nodlara drene olur (12, 13, 17).

Tiroidi üst ve orta servikal sempatik ganglionlardan gelen sempatik lifler innerve eder. Bu lifler kan damarlarına girer ve vazomotor etkilidir. Parasempatik lifler vagustan köken alır ve beze laringeal sinirler içinde gelir (13).

Mikroskopik olarak tiroit 20-40 folikül içeren lobüllere bölünmüştür. Erişkin erkek tiroit bezinde yaklaşık olarak 3×10^6 folikül vardır. Foliküller küresel şekillidir ve ortalama 30 µm çapındadır. Her bir folikül, küboidal epitel ile çevrilidir ve merkezinde epitelyal hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitelyal hücreler, hipofizer kaynaklı tiroit stimulan hormon (TSH) etkisi altında salgılama yaparlar. Tiroidin ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir. Bu hücreler kalsitonin içerirler ve salgırlar. Foliküller arasındaki stromada tek tek veya küçük gruplar halinde bulunurlar. Tiroit loblarının üst pollerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler. Ultimobrankial gövdeden orijin alır ve Pearse tarafından tarif edilen *Amine containing precursor uptake decarboxylase* (APUD) sisteminin bir parçasıdır (13).

Tiroit bezi ile rekürren laringeal sinir arasında yakın bir ilişki vardır. Rekürren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekürren laringeal sinir, larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve eğer bir taraf hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizisine neden olur. Benzer olarak; süperior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroit kası innerve eder; bu da tiroit cerrahisi sırasında risk altındadır. Sinirin zarar görmesi ile fonasyonda zorluk çıkar (12, 13, 17).

Rekürren laringeal sinir vagustan orijini alır. Sağ rekürren sinir vagusun subklavyan arterin ilk kısmını çaprazladığı yerden çıkar. Sinir subklavyan arterin altından dolanır ve krikotiroit kasa posteriordan ve larinkse krikoid kartilaj seviyesinden girmek üzere hafif oblik olarak yukarı çıkar. Sol rekürren sinir vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosusun arkasından dolanır, medialde trakeoözefageal aralıktan yukarı çıkar ve larinkse girer (12, 13, 17).

İnferior laringeal sinir her zaman rekürren değildir, insanların %1'inde sinir non rekürren olabilir. Bu durum özellikle sağ subklavyan arter anomalisi ile birlikte görülür. Nadiren de sol tarafta deksrokardi veya situs inversus ile beraber görülür. Non rekürren sinirler vagustan ayrıldıktan hemen sonra larinkse girer, sıklıkla süperior arterlerine yakın seyrettikleri için, bu damarların bağlanması sırasında risk altında olabilirler (12, 13).

Süperior laringeal sinir kafa tabanına yakın bir yerde vagustan ayrılır ve karotisin medialinde aşağı doğru iner. Hyoid kemik hizasında iki dala ayrılır. Bir tanesi duyuşsal olan internal dal, diğeri motor olan eksternal daldır. Eksternal dali inferior konstriktör kasın lateralinde seyreder ve krikotiroit kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas, vokal kord gerilimini düzenler ve sesin seviyesini ayarlar. İnsanların % 21'inde üst pol damarlarına yakın komşulukta seyreder ve operasyon sırasında ortaya çıkartılamazsa önemli derecede yaralanma riski vardır. Yaralanmayı önlemek için, üst pol damarları tek tek tiroit bezi üzerinde bağlanmalı ve krikotiroit kasın lateraline doğru diseke edilmelidir (5, 12, 18).

BENİGN TİROİT HASTALIKLARINDA CERRAHİ YAKLAŞIM

Benign tiroit hastalıklarının tedavi algoritması halen tartışmalıdır. Benign veya malign tanımı ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile konulur (19). Benign sitopatoloji saptanan olguların bir kısmında, postoperatif parafin kesitlerinin incelenmesi sonucu % 26 gibi yüksek bir oranda malignite olabileceği belirlenmiştir (20). Ancak benign sitopatolojiye karşın bu olguların ameliyat edilme nedenleri diğerklinik risk faktörlerinin varlığıdır (21).

Multinodüler guatrlarda (MNG) kötü kozmetik görünüm, hava yolu tıkanıklığı, malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi önerilmektedir. Baş ve boyuna radyasyon almış veya ailede tiroit kanseri öyküsü olan multinodüler guatrlı hastalarda kanser riski %40'tır. Ayrıca, bu hastaların yarısında kanser dominant nodül dışındaki bir bölgede yerleşmiştir. Bu hastalarda da cerrahi tedavi endikedir. Küçük asemptomatik MNG'de ultrasonografi ile izlem yapılabilir. Büyüyen nodüller ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite gelişimi açısından izlenebilirler (22).

Soliter nodüler guatlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilen 1.5 cm'nin altındaki nodüllerde hem klinik hem de sitopatolojik malignite kriterleri yoksa medikal tedavi ile izlem yapılabilir. Diffüz ve ötiroid guatlarda supresyon tedavisinin yararı olmakla birlikte, özellikle soliter nodüllerde bu tedavinin yararı sınırlıdır. Supresyon uygulanan hastalar yakından izlenmeli, her yıl ultrasonografi ile nodülün büyüüp büyümediği belirlenmeli ve sitopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Tedavi altında iken büyüyen nodülde tek tedavi cerrahidir (13, 24, 25).

MNG tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemleri bilateral subtotal tiroidektomi (BST), totale yakın tiroidektomi (TYT) ve total tiroidektomidir (TT). Bu hastalarda uygulanacak en uygun cerrahi seçeneği halen tartışmalıdır. Cerrahi seçeneğin faydaları ve komplikasyonları her hastaya göre ayrı ayrı değerlendirilmelidir (26).

Benign tiroit hastalıklarında total tiroidektomi yapılması ilk kez Kocher tarafından geride potansiyel bir rekürren hastalık kaynağı olabilecek anormal tiroit dokusu bırakmayı önlemek amacıyla önerilmiştir (2). Bilateral subtotal tiroidektominin postoperatif komplikasyon riski (rekürren sinir felci, hipoparatiroidizm) düşük olmakla birlikte, % 9-43 oranında tekrarlama olasılığı bulunmaktadır. Yeni bir girişim ise artmış cerrahi morbidite ile sonuçlanır (26) .

Tiroit hastalıklarının cerrahi tedavisinde ana prensiplerden biri de, gerekli ve yeterli girişimin ilk operasyonda yapılmasıdır. Tiroidin yer aldığı bölgenin topografik anatomik özellikleri, etrafında yer alan önemli oluşumlar ve birincil girişim sonrası gelişen granülasyon dokusu ve rekürrens olguların tedavisinde sorunlara neden olur. Tiroit cerrahisinde birincil girişimlerde morbidite % 0.4-1 ve mortalite sıfır dolaylarında iken, bu oranlar rekürrens nedeniyle yapılan ameliyatlardan sonra 3-4 kat artış gösterir. İkincil tiroit girişiminden sonra en sık rastlanan komplikasyon % 3-13 oranında görülen rekürren laringeal sinir yaralanması olup, bunu % 1.2-3 oranında görülen kalıcı hipoparatiroidizm izler. Trakea ve özefagus yaralanmaları, kanama, enfeksiyon az sayıda görülen komplikasyonlardır (30, 31).

Cerrahi Teknik

Hastalıklı tiroidin kısmen veya tamamen çıkarılması anlamına gelen tiroidektomi, en sık uygulanan cerrahi girişimler arasında yer almaktadır (27).

Tiroit bezi, ilk kez Rönesans devrinde tanınmıştır. Buna karşın tiroide ait büyümenin M.Ö. 3000 yıllarında tanımlandığı ve tiroide yönelik ilk cerrahi girişimin ise M.S. 500 yılında yapıldığı varolan bilgiler arasındadır (27). Hipertiroidi veya ekzoftalmik guatr ilk kez 1825'de Parry, daha sonra 1835'de Graves ve 1840'da von Basedow tarafından tanımlanmıştır. Hipotiroidi veya miksödem 1850'de Curling ve 1875'de Gull tarafından tanımlanmış, 1882'de Reverdin total veya parsiyel tiroidektomi yaparak miksödem meydana getirmiş, Murray ve Flowitz 1890'da tiroit ekstreleri ile miksödem tedavi etmişlerdir (28).

İnsanda ilk başarılı tiroidektomi ameliyatı Bağdat'lı cerrah Ebu El Kasım Halefi bin Abbas El Zehravi (963-1013) tarafından yapılmış ve belgelenmiştir. Avrupa kaynaklarında adı sürekli değiştirildiği için en sık Albucasis ve Elzahawi olarak isimlendirilmiştir (28).

Tiroit cerrahisi 19. yüzyıl ortalarına dek genel anestezi (1840), antisepsi (1860), asepsi (1883) ve hemostazdaki (1888) gelişmelere kadar % 40'dan fazla mortalite oranları ile tehlikeli olmaya devam etmiştir. Theodor Billroth (1829-1894) ve Emil Theodor Kocher (1841-1917) başarı oranı belirgin olarak yüksek, binlerce tiroidektomi yapmışlardır (13). Kocher'in dokuyu koruyarak travmadan kaçınması, temiz ve titiz çalışma özelliği onun operatif teknikte bir lider olmasını sağlamıştır. Kocher'in titiz ve dikkatli bir şekilde yaptığı diseksiyon yöntem olarak kabul edilmiş ve ayrıntılı bir şekilde yayınlanmıştır. Kocher yaptığı total tiroidektomilerden sonra miksödemin geliştiğini saptamış ve bu tabloya *cachexia strumipriva* adını vermiştir. Ancak bunun nedenini yanlış olarak ameliyat sırasında gelişen trakeal travmaya bağlamış ve hastanın uzun süreli solunum sıkıntısında kalmasıyla açıklamıştır. Miksödemin total tiroidektomi sonrasında tiroit fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ilk vurgulayan Felix Semon'dur. Kocher'in ameliyatlarından sonra miksödem gelişmesine rağmen, uyguladığı ameliyat yöntemi ile hipoparatiroidi ve

rekürren laringeal sinir paralizisi az görülmüştür. Kocher ilk tiroidektomi 1878' de yapmış ve bunu yayınlamıştır. Theodor Kocher tiroit bezinin patolojisine, fizyolojisine ve cerrahisine olan katkılarından dolayı 1909 yılında Nobel tıp ödülünü kazanmıştır (13, 27).

George Murray 1891'de koyun tiroidinden hazırlanan ekstreleri kullanmış , bundan 30 yıl sonra Kendall tiroksini izole etmiştir. 1930'da ise Berger'in tiroksini sentezlemesi ve tiroksinin tedaviye girmesi ile total tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm büyük ölçüde sorun olmaktan çıkmıştır (13, 27) .

Amerika'da tiroit cerrahisindeki gelişmeler Avrupa'dan dönen William Stewart Halsted'le başlamıştır (13, 27). Halsted, 1888'de kanamayı kontrol eden hemostatları geliştirmiştir. Böylece ameliyatlar daha az kanlı bir ortamda yapılmaya başlanmıştır. Halsted' in en önemli özelliklerinden birisi, tiroit cerrahisi ile ilgili ilk kitap yazan yazar olmasıdır (27).

Tiroit bezinin tamamının çıkartılmasının tetaniye sebep olduğunu ortaya çıkaran Weiss'ten sonra von Eiselsberg, bu olayın paratiroid bezlerinin çıkartılması sonucu geliştiğini bildirmiştir (27).

Mayo kardeşler aynı yıllarda ABD'de tiroit cerrahisinin gelişmesine katkıda bulunmuşlardır. Charles Mayo 1912'ye kadar 278 ekzoftalmuslu ve hipertiroidik guatrılı hastayı mortalitesiz ameliyat etmiş ve tiroit önü kaslarının kesilmesi ile tiroide daha kolay ulaşılabilceğini göstermiştir (27) .

Amerikalı George Washington Crile 1932 yılına kadar yarısı tirotoksikozlu olan 22000 civarındaki hastaya tiroidektomi yapmış ve mortalite oranını yaklaşık % 1 olarak saptamıştır. 1953 yılında tiroit kanserlerinde radikal boyun diseksiyonlarının önemini belirtmiştir (27).

Günümüzde uygulanan modern cerrahi prensipler büyük uğraşlar sonucu ortaya çıkmıştır. Günümüzde tiroidektomi ameliyatları dikkatli teknik ve cerrahide

eğitimnin gelişmesi ile düşük morbidite ve mortalite oranları ile başarıyla uygulanmaktadır.

Ses değişikliği olan veya daha önceden boyun cerrahisi geçirmiş olan hastaların ameliyattan önce direkt ya da indirekt laringoskop ile vokal kordlarının görüntülenmesi gerekir. Hastalar operasyon sırasında ötiroid olmalıdırlar. Genel anestezi indüksiyonundan sonra, skapulaları yalnızca omuzlar geriye düşecek biçimde kaldıran, ince kenarı kaudale gelen kama şeklindeki bir yastık skapulalar arasına yerleştirilir. Her iki kol ya da kollardan birisi hastanın yanında olmalıdır. Her iki kolün abdüksiyonda olması ve hastanın omuzlarının yükseltilmesi, brakial plevsus incinmelerine ve kolda paralizilere yol açar. Baş bir halka tarafından desteklenmeli ve boyun ekstansiyona getirilmelidir (13, 27, 29).

Krikoid kartilajın 1 cm altından, cilt çizgilerine uygun Kocher'in transvers kolye insizyonu yapılır ve platisma kasına kadar devam edilir. İnsizyon boyu değişkendir, tipik olarak ortalama 5 cm kadardır ve simetrik olmalıdır. Daha büyük insizyonlar büyük tümörlerde, kısa şişman boyunlularda veya boynu açılmayanlarda ve tiroit bezinin aşağıya uzadığı hastalarda tercih edilir. Platismaya geçtikten sonra platisma üstte anterior tiroit venler altta kalacak biçimde, tiroit kırırdağı düzeyine kadar üst flep disseksiyonu ve aynı biçimde supresternal çentiğe kadar alt flep disseksiyonu yapılır (13, 29).

Tiroidektomi hemostaza dikkat edilerek yapılırsa paratiroidlerin ve rekürren laringeal sinirin tanınması ve korunması kolaylaşır (13). Derin servikal fasyanın yüzeysel tabakası sternohyoid ve sternotiroit kaslar arasında orta hattan açılarak tiroide ulaşılır. Tiroit yüzeyindeki venlerin hasar görmemesi için özen gösterilmelidir (13).

İlk diseke edilecek tarafta yüzeysel olan sternohyoid kası ile daha derinde olan sternotiroit kas künt disseksiyon ile ayrılır. Disseksiyon laterale doğru uzatılarak sternohyoid kasın lateral kenarında ansa servikalis ve internal juguler venin medial kenarı görünene kadar devam edilir. Sternotiroit kas tiroitten, orta tiroit ven veya venleri açıkta bırakacak şekilde künt ve keskin disseksiyon ile ayrılır (13). Tiroit

parmakla anteromediale çekilir ve lateral dokular ekartör ile posterolaterale çekilir. Orta tiroit ven bağlanır ve kesilir. Nadiren strep kaslar, büyük tiroit tümörlerinde iyi bir görüş için, kesilebilir. Strep kaslar yüksek seviyeden kesilmelidir ki, ansa hipoglossustan innervasyonu korunabilsin (13).

Tiroit aşağı ve mediale çekilerek üst kutuplar açığa çıkartılır. Tiroit üst kutbunun lateralinde ve karotis kılıfının medialinde kalan dokular künt diseksiyon ile sıyrılabilir, çünkü bu bölgede sinir yoktur. Daha sonra üst kutup kaudale ve laterale çekilir. Süperior laringeal sinirin eksternal dalını zedelememek için diseksiyon tiroide yakın olarak sürdürülmelidir. Krikotiroit kası innerve eden eksternal laringeal sinir dalının bulunup korunması için çaba gösterilmelidir. Hastaların % 80'inde eksternal dal krikotiroit kasın üzerinde görülebilir. Üst kutup damarları tek tek açığa çıkarılır, izole edilir ve tiroide yakın olarak bağlanır (13, 27). Üst kutup damarları bağlanıp kesilince üst kutup posteromedialindeki dokular tiroit bezinden sıyrılabilir, böylece üst paratiroidlerin damarlarının zedelenme riski azalır. Rekürren laringeal sinir Berry ligamanının altından veya içinden geçtikten sonra krikoid kıkırdak düzeyinde krikotiroit kasın altından larinkse girer (13). Bu noktada, üst paratiroid bez görülebilir. Üst paratiroid bez sıklıkla krikoid kıkırdak seviyesindedir. Alt paratiroid bez ise en çok inferior tiroit arterin rekürren laringeal sinirle çaprazlaştığı yerin hemen altında bulunur. Hastaların % 80'inde bezler arterin 1 cm civarında bulunur. Alt paratiroid bez genellikle rekürren sinirin önündedir. Burada olmadığında timus veya paratimik yağ içinde olabilir (13, 27, 29). Tiroidin posterolateral sınırındaki tüm dokular, nazikçe dorsale doğru çekilerek tiroit tamamen mobilize edilebilir. Paratiroidlerin kanlanması bozulmaması için tüm damarlar tiroit kapsülüne girdikleri noktada bağlanır ve kesilir. Rekürren laringeal sinir içerebilecek hiçbir doku kesilmemeli veya klempe edilmemelidir (13, 27, 29). Operasyonun en zor kısmı, rekürren sinirin Berry ligamanından geçtiği yerdeki diseksiyondur. Bu noktada, sinir tiroit dokusuna çok yakındır. Sinirdeki yaralanmalar genellikle bu noktada oluşur. Bu noktada oluşan kanamalarda, yaralanmayı önlemek için nazikçe baskı uygulanarak kanama durduktan sonra kanayan damar bağlanmalıdır. Kanamanın kontrolünde elektrokoter kullanmaktan kaçınılmalıdır (13, 29).

Hastaların % 80'inde piramidal lob bulunmaktadır. Piramidal lob tiroit kartilaj seviyesi veya daha üstüne kadar serbestleştirilmeli ve tiroit lobu ile veya istmus ile birlikte çıkartılmalıdır (13).

Lobektomi yapıldığında istmusun kesilen ucu kendi üzerine dikilmelidir. Total tiroidektomi uygulandığında, karşı tarafa da aynı prosedür izlenir. Subtotal tiroidektomide, üst kutupta damarlar bağlandıktan sonra, lob boyunca inferior tiroit arterin giriş yerinin anterioruna kadar klempler yerleştirilir ve yaklaşık 4-8 g tiroit dokusu bırakılacak şekilde eksizyon yapılır. Geride kalan doku hemostazın sağlanması için lateral trakeal fasyaya dikilir (13). Dren koymak nadiren gerekir. Strep kaslar ve platizma emilebilir iplikler ile yaklaştırılır. Cilt subkutan dikişler veya klipler ile dikilir (13. 29).

HÜCRE SIKLUSU VE Ki-67

Normal hücre siklusu temelde mitoz (M) fazı ve interfaz olarak ikiye ayrılmaktadır. Mitoz fazı yaklaşık bir saat sürmektedir. Hücrenin yaşam siklusunun büyük bir kısmını oluşturan interfazın farklı süreçlerden oluştuğu görülmüştür. İnterfazın, aktif hücre bölünmesini içermeyen, birbirini izleyen G1, S ve G2 fazlarından oluştuğu kabul edilmektedir. S (sentez) fazı, mitoz öncesinde DNA'nın replike olduğu sentez fazıdır. Bu fazın süresi 6-24 saat arasında değişmektedir. S fazı ile interfaz arasında üç faza bölünmektedir. M fazı ile S fazının başlangıcı arasında yer alan G1 (gap) fazı genellikle hücre siklusunun diğer fazlarından daha uzundur ve bu süre içerisinde hücre normal gelişimini ve özelleşmiş işlevlerini sürdürür. Bu fazın süresi, hücre tipine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bazı hücrelerde birkaç gün ya da daha uzun sürebilir. S fazının sonu ile M fazının başlangıcı arasında bulunan G2 fazı ise nispeten kısa sürelidir ve hücrelerin bölünmeye hazırlık yaptıkları dönemdir. Çoğu hücre tipinde bu döngü sürekli olarak yinelenmektedir. Ancak sinir hücresi gibi stabil hücreler, mitotik bölünme yeteneklerini kaybederler ve M fazından sonra hücre siklusundan ayrılırlar. G0 fazı olarak tanımlanan uzamış bir fonksiyonel evreye girerler. G0 fazı stabil hücre tipleri için tanımlanmış olmakla birlikte diğer hücre tipleri de G0 fazına girebilmektedir. Ancak; bu hücreler uygun biçimde uyandıklarında yeniden hücre siklusuna girmektedirler. Hücre siklusunu kontrol eden

birçok faktör bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda proliferen hücre topluluklarında, hücre siklusu sırasında düzeyi veya aktivitesi artan bazı moleküllerin ya da proteinlerin varlığı ortaya konmuştur. Bu moleküller ve proteinler kullanılarak normal dokulara ait hücrelerde, özellikle de tümör hücrelerinde proliferasyonu ve proliferasyon indeksini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır (32, 33).

1983’de Gerdes ve arkadaşları G0 hariç tüm siklus boyunca nükleusta mevcut bir nükleer antijene karşı monoklonal Ki-67 antikorunu geliştirmişlerdir. İnsan genomunda 30 000 baz çifti tarafından kodlanan 395 ve 345 k Da ağırlığında non-histon bir proteindir (9).

Ki-67, tümör içerisindeki proliferen hücreleri gösterme yetisine sahip bir antikordur. DNA içeriğine bakılmaksızın siklusun herhangi bir fazında bulunan tüm hücreler G0 fazına girebildiği için, Ki-67 fraksiyon tayinlerinin bir tümörün proliferen hücre komponenti ile ilgili en anlamlı bilgiler verdiği söylenebilir. İmmunohistokimyasal olarak Ki-67 büyüme fraksiyonu, tümörde pozitif boyanan hücrelerin oranını gösterir (34).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2005- Haziran 2007 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne benign nodüler tiroit hastalığı tanısı ile başvuran ve total tiroidektomi uygulanan hastalar dahil edildi. Hastaların yaş, cins, şikayet, fizik muayene bulguları, eşlik eden kronik hastalıkları, preoperatif ve postoperatif kan kalsiyum düzeyleri, hormon değerleri, ultrason sonuçları, tanıları, operasyon öncesi ASA skorları, operasyon süreleri ve patolojik tanıları takip formlarına kaydedildi.

Total tiroidektomi yapılan tüm hastaların tiroit dokusu ameliyathanede alınıp, tiroit loblarından standart 2'şer gram doku (subtotal rezeksiyon yapılsaydı kalacak doku) eksize edilerek hassas terazide tartıldı (Şekil 1). Daha sonra eksize edilen ve çalışmamızda "rezidü tiroit dokusu" olarak adlandırdığımız doku ve ana spesimen hemen patolojiye gönderildi. Her iki doku seri kesitlerle ayrılarak makroskobik olarak incelendi. %10 tamponize edilmiş formalin solüsyonunda fiske edildikten sonra tiroidektomi materyallerinden ana spesimende lezyonlu alan ve lezyonlu alan dışındaki alanlar örneklendi. Doku takip cihazına (Shandom – Pathcenter) konuldu. Rezidü tiroit dokusunun tümü takibe alındı. Doku takip işleminden geçtikten sonra parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan 4 mikronluk kesitler hazırlanarak Hematoksilen Eozin ile boyandı. Rutin kesitleri değerlendirildi. Lezyonlu alandan seçilen preparatlar ile rezidü dokudan seçilen preparatlar immünohistokimyasal olarak Ki-67 (Neo marker, Clone SP6) 1/300 dilüsyon ile Ventana Benchmark LT otomatik makine ile boyandı. Ki-67 immünohistokimyasal boyası mikroskopun 400x'lük büyütme alanında 1000 hücre sayılarak Ki-67 ile boyalı alanlar saptandı ve Ki-67 proliferasyon indeksi belirlendi. Nodül içi alan ile nodül dışı alan karşılaştırıldı. Ayrıca rezidü tiroit dokusunda mikronodül oluşumları ve diğer alanlarda Ki-67 proliferasyonu değerlendirildi.

İstatistik

Tüm veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Gruplar arası farklar Kruskal Wallis testi, ikili gruplar arası farklar ise Mann whitney U testi ile analiz edildi. İstatistik analizler SPSS 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc.,

Chicago, IL). Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



Şekil 1. Ameliyathanede rezidü tiroid dokusu eksize edilmiş tiroidektomi spesmeni

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 34 hastanın, 25 tanesi (% 73,5) kadın, 9'u (% 26,5) erkekti ve ortalama yaşları $49,38 \pm 12,38$ yıl olarak saptandı. Hastaların ortalama boyları $162,23 \pm 7,56$ cm, ağırlıkları ise $68,32 \pm 13,2$ kg idi.

Hastaların 13'ünde (%38,2) boyunda şişlik, 3'ünde (%8,8) ise yutma güçlüğü şikâyeti vardı. Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde 3 hastada (%8,8) diabetes mellitus, 8 hastada (%23,5) hipertansiyon, 2 hastada (%5,9) astım saptandı.

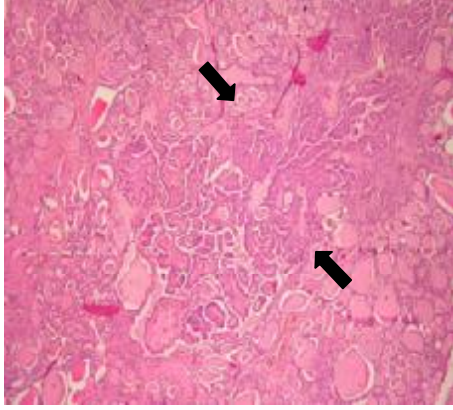
Fizik muayenede 22 hastada (%64,7) boyunda nodül tespit edildi.

Hastalara tanısal amaçlı kan hormon ve tiroit antikor düzeyleri, boyun ultrasonografisi ve İİAB yapıldı. Hastaların 29'una (%85,3) multinodüler guatr (MNG), 5'ine (%14,7) ise soliter nodüler guatr tanısı konuldu.

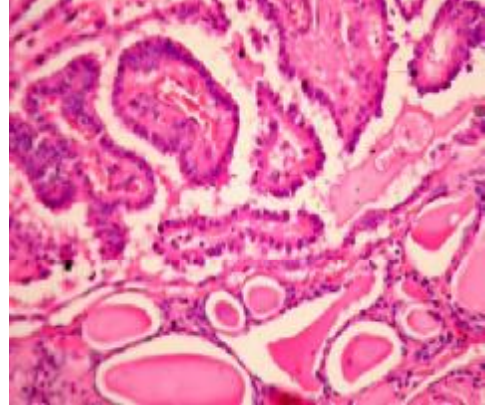
Hastaların ortalama operasyon süreleri $130,88 \pm 31,39$ dakika olarak bulundu. Amerikan Anestezi Topluluğu Skoru (ASA) 1,2,3 olan vaka sayıları sırasıyla 14, 15, 5 olarak saptandı.

Histopatolojik inceleme sonucunda 24 hastaya MNG, 4 hastaya soliter nodüler guatr, 4 hastaya MNG'e eşlik eden mikropapiller karsinom, 2 hastaya da foliküler adenom tanısı konuldu. Mikropapiller karsinom tespit edilen 4 hastadan 3'ünde ana spesimende mikropapiller karsinom mevcut iken, 1 hastada rezidü tiroit dokusunda mikropapiller karsinom tespit edildi (Şekil 2, 3)

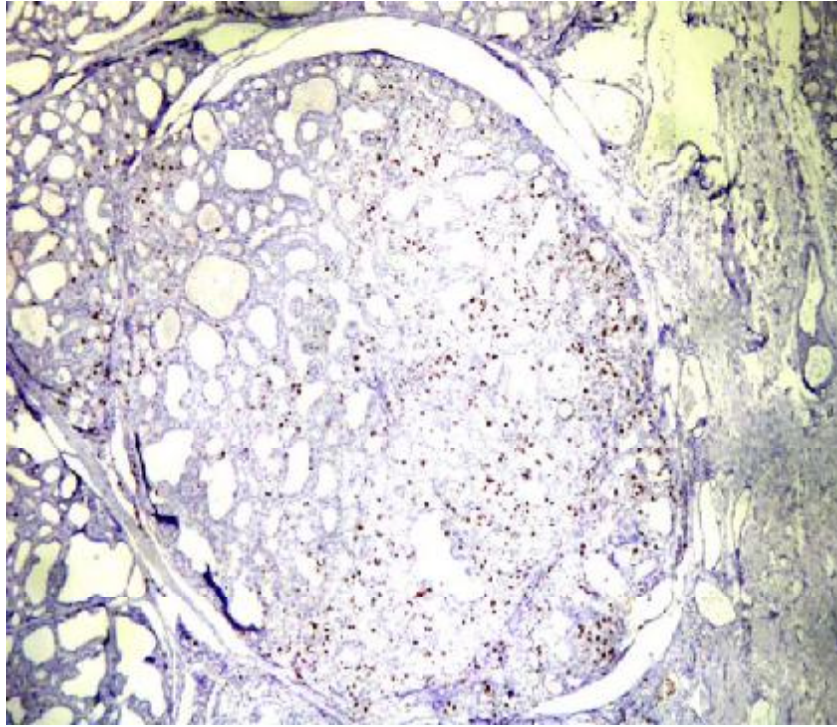
Rezidü tiroid dokularında %38,2 oranında makroskopik nodül saptanırken, aynı dokuların mikroskopisinde ise %73,5 mikronodül oluşumu bulundu (Şekil 4)



Şekil 2. Rezidü dokuda tespit edilen mikropapiller karsinom (H&E x40)

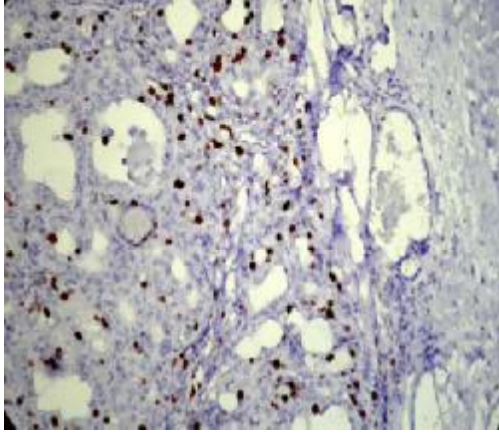


Şekil 3. Rezidü dokuda tespit edilen mikropapiller karsinom (H&E x200)

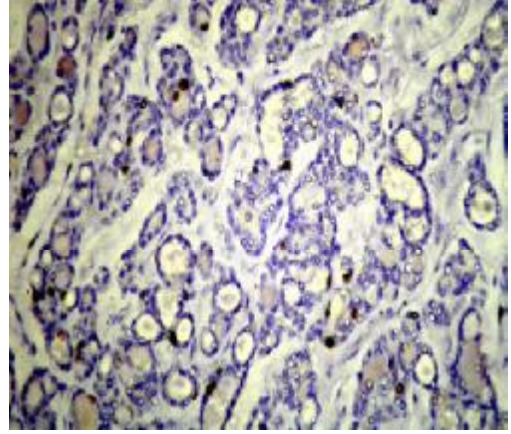


Şekil 4. Rezidü tiroid dokusunda gözlenen mikronodül oluşumu (Ki-67 İmmunhistokimyaboyası x100)

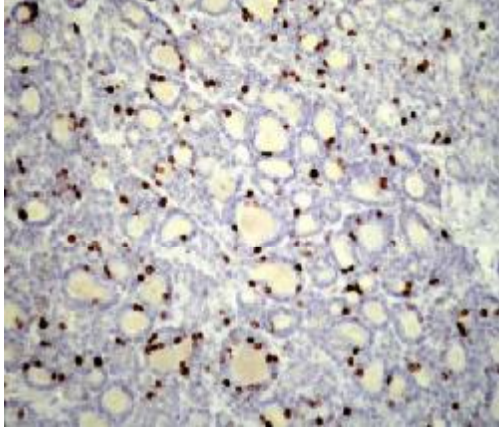
Proliferasyon indeksi olarak, Ki-67 proliferasyon indeksi, rezidü tiroit dokusunda, hem mikronodül formasyonları içinde hem de nodül dışı normale yakın alanlarda ayrı ayrı hesaplandı (Şekil 5-6). Benzer şekilde ana spesimende hem nodül içi hem nodül dışı normale yakın alanlarda Ki-67 proliferasyon indeksi hesaplandı (Şekil 7-8). Rezidü tiroit dokularında mikronodül içi Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %4,65 saptanırken, nodül dışı normale yakın alanlarda bu oran ortalama %1,91 olarak bulundu. Ana spesimenlerde nodül içi Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %5,42, nodül dışı normale yakın alanların Ki-67 proliferasyon indeksi ise ortalama %2,84 olarak hesaplandı (Tablo 1). Dikkate değer bir şekilde hem ana spesimen hem de geride bırakılabilecek olan rezidü dokulardaki nodül formasyonlarında Ki-67 proliferasyon indeksi normal dokuya göre oldukça yüksek saptandı (Şekil 9).



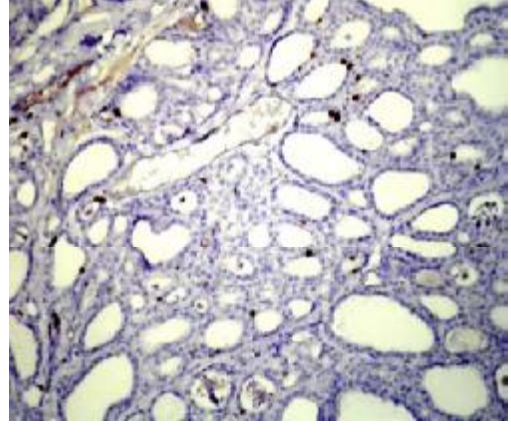
Şekil 5. Rezidü tiroid dokusunda mikronodül içi alan Ki-67 immunhistokimya boyası (x200)



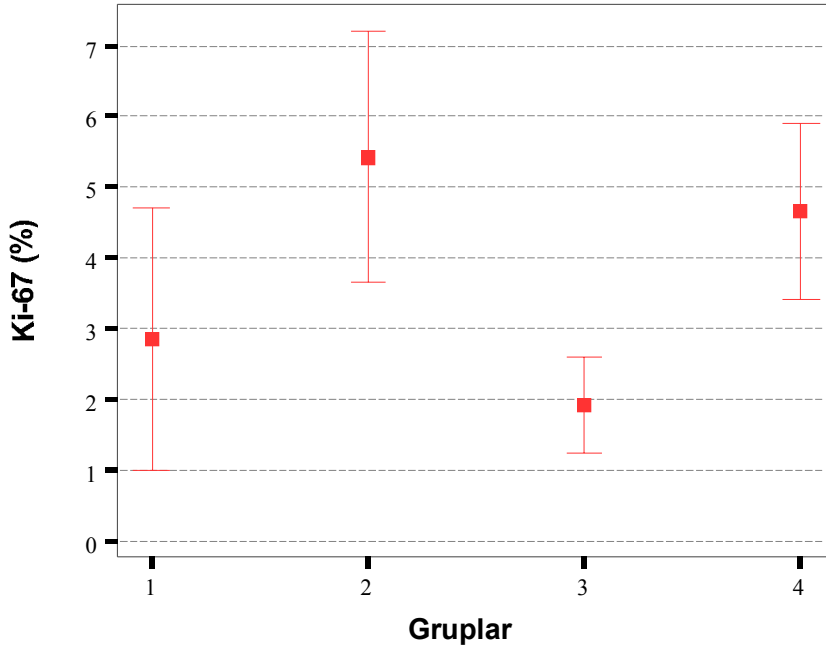
Şekil 6. Rezidü tiroid dokusunda mikronodül dışı normale yakın alan Ki-67 immunhistokimya boyası (x200)



Şekil 7. Ana dokuda nodül içi alan
Ki-67 immunhistokimya boyası
(x200)



Şekil 8. Ana dokuda nodül dışı
normale yakın alan
Ki-67 immunhistokimya boyası (x200)



Şekil 9. Gruplarda ortalama Ki-67 proliferasyon indeksleri. Grup 1:ana spesimen normale yakın alanlar; grup 2:ana spesimen nodül; grup 3:rezidü doku normale yakın alanlar; grup 4:rezidü doku nodül. Grup 2 ve 4'te grup 1 ve 3'e oranla proliferasyon indeksi anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0.05$).

Tablo 1. Ki-67 proliferasyon indeksleri

	N	Ortalama	Standard deviasyon	%95 Güven aralığı		Minimum	Maksimum
Ana spesimen normal doku	34	2,8412	5,31653	,9862	4,6962	,30	30,00
Ana spesimen Nodül	34	5,4267	4,76141	3,6487	7,2046	1,60	20,00
Rezidü doku normal alanlar	34	1,9147	1,90679	1,2494	2,5800	,20	7,50
Rezidü doku Nodül	25	4,6520	3,02133	3,4049	5,8991	,50	12,00
Total	123	3,5837	4,22053	2,8304	4,3371	,20	30,00

TARTIŞMA

MNG tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemleri bilateral subtotal tiroidektomi, totale yakın tiroidektomi ve total tiroidektomidir. Benign tiroid hastalıklarının cerrahi tedavisinde total tiroidektomi, postoperatif nüksleri engelleme ya da azaltma amacı ile tercih edilmesi gereken yöntem olarak birçok yazar tarafından önerilmektedir (26, 35-39). Total tiroidektomi ile kalıcı ya da geçici hipoparatroidi ve rekürren sinir yaralanması (RSY) riskinin artabileceği görüşü son çalışmalarda desteklenmemektedir (40-47). Bununla birlikte, subtotal ya da totale yakın tiroidektomi yapılmasını önerenler de vardır (48). Bu tartışmalar cerrahi tekniğe bağlı komplikasyonlar ile cerrahi sonrası hastalığın tekrarlaması konuları etrafında süregelmektedir. Bu çalışmamızda, tartışmalı bu konuya daha farklı bir açıdan yaklaşmayı amaçladık. Daha önceki çalışmaların çoğunda total tiroidektomi ya da daha kısıtlı tiroidektomiler zorunlu olarak farklı hasta gruplarında birbiriyle kıyaslanmıştır. İlginç olarak, aynı hastada farklı teknikleri aynı zamanda kıyaslamak da imkânsız olacağı için, sadece total tiroidektomi yapılan hastalarda, eğer subtotal tiroidektomi yapılsaydı, hastada kalacak olan dokuda geride histopatolojik olarak nelerin bırakılacağı sorusuna yanıt aradık. Dolayısı ile cerrahi tekniğe bağlı komplikasyonlara bakmaksızın, geride bırakılacak olan tiroit dokusunda rekürren tiroit hastalığı ve tiroid karsinomları ile ilişkili olabilecek proliferatif aktiviteyi immünohistokimyasal yöntemler ile inceledik.

Vaiman ve arkadaşlarının benign tiroid hastalıklarında total tiroidektomi, totale yakın tiroidektomi ve subtotal tiroidektomiyi karşılaştırdıkları çok merkezli bir çalışmada, subtotal tiroidektomi sonrası rekürrens oranı %21,5, totale yakın tiroidektomi sonrası %5,9, total tiroidektomi sonrası %0 saptanmıştır. Bu çalışmada MNG tanısı ile opere edilen hastalarda ilk tiroidektomi sonrası patolojik incelemede 35 vakada (% 0,53) insidental karsinom saptanmıştır, bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların ikinci operasyonlarından sonra malign transformasyon gösteren rekürren tiroit patolojisi 28 hastada gözlenmiş, bunların 27 tanesi (% 1,2) subtotal tiroidektomi sonrası, 1 tanesi (% 0,66) totale yakın tiroidektomi sonrası bulunmuştur(49). Pappalardo ve arkadaşlarının MNG’da total ve subtotal tiroidektomiyi karşılaştırdıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada guatr

rekürrens oranı subtotal tiroidektomi sonrası %14, total tiroidektomi sonrası %0 olarak saptanmıştır (46). Date ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 13 yıl süresince 45 hasta izlemişler ve 45 hastanın altısında (% 15,4) 7 ila 10 yılda, beş hastada (% 12,8) 10 ila 13 yılda rekürrens geliştiğini saptamışlardır(50). İsrail'den Cohen-Kerem ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bilateral subtotal tiroidektomi sonrası rekürrens oranı % 32,1 (9/28) olarak bulunmuştur (37). Lefevre ve arkadaşları benign rekürren nodüler hastalık nedeni ile tamamlayıcı tiroid cerrahisi yapılan 418 vakayı inceledikleri bir çalışmada 42 hastada (% 10) insidental karsinom saptamışlardır. (51) Biz de çalışmamızda 4 (% 11,7) olguda insidental karsinoma tespit ettik. Bunlardan 3'ü ana spesimende yer alırken, ilginç olarak 1 (% 2,9) olguda eğer subtotal tiroidektomi yapılsaydı geride kalacak olan rezidü tiroit dokusunda mikrokarsinom tespit ettik.

Yukarıdaki paragrafta bahsedilen çalışmalarda hastalık nüksü tamamen subtotal rezeksiyonlar ile birlikte olmuştur. Bu aynı zamanda yetersiz başlangıç cerrahisi olarak da adlandırılmaktadır. Tiroit dokusundaki özellikle mikronodüllerin USG'de tespit edilmesi kullanıcı bağımlı olup tecrübe ile direkt orantılıdır (38, 52). Bizim çalışmamızda 34 hastanın 25'inde (% 73,5) rezidü dokuda mikronodül formasyonu histopatolojik olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda bu konuya ait veri olmamasına rağmen, bu yüksek orandaki nodül formasyonu ileride olabilecek rekürren nodüler hastalık için bir gösterge olabilir. Gibelin ve arkadaşlarının çalışmalarında, MNG için yapılan subtotal rezeksiyonlar sonrası nüks hastalık gelişmesindeki risk faktörlerini ortaya koymaya yönelik iki grup olgu karşılaştırılmıştır (38). Birinci grup subtotal rezeksiyon sonrası rekürrens olan 122 hasta, aynı zamanda ameliyat olan ve randomize olarak seçilen diğer 122 hasta ile (kontrol grubu) kıyaslandığında genç yaş ve MNG oranının yüksekliği rekürrens için etkili risk faktörleri olarak belirlenmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları ve bizim çalışmamızdaki rezidü dokuda yüksek orandaki mikronodül formasyonu göz önüne alındığında subtotal rezeksiyonların hastalık rekürrensinde en önemli faktör olduğu söylenebilir.

Diğer bir yandan, ayrıca eğer tanı konulamamış bir malignite söz konusu ise, BST yetersiz cerrahi girişim olmaktadır. Okült malignite oranının % 7-10 olduğu düşünülmektedir (3, 41). Okült kalan malignite genellikle papiller veya foliküler

nitelikte olmaktadır (26, 53, 54). Özbaş ve ark. yaptıkları bir çalışmada okült malignite oranını 750 hastada 58 yani % 7,7 saptamışlardır (26). Yapılan farklı çalışmalarda kalan tiroit dokusunda malign transformasyon riski % 4-7 arasında değişmektedir (53, 55). Daha önce bahsettiğimiz gibi, bizim olgularımızdan birinde (% 2,9) rezidü tiroit dokusunda mikropapiller karsinom tespit edilmişti. Bu olguda ameliyat öncesi değerlendirmede rezidü tiroid dokusunda nodül formasyonu tespit edilmemişti.

Tiroit epitel hücre proliferasyonu guatr oluşumuna neden olur, buna karşın tiroit epitelyal hücre bölünmesinde fokal bir artış, tiroit nodüllerinin gelişmesine sebep olur (7). Ki -67 antijeni tüm proliferen hücrelerin nükleuslarında ekspres edilir ve monoklonal antikor (MIB-1) sayesinde tanınır (10). Tiroit tümörlerinin hem nonneoplastik hem de diferansiye neoplastik olanlarında; prostat, meme ve diğer organ tümörlerine göre düşük proliferasyon gözlenir (56, 57). Ancak bölünmeyen hücrelerde Ki-67 tespit edilemez, yani proliferasyon indeksi % 0 olarak saptanır (9). Proliferasyon aktivitesinin derecesi, Ki-67 antijenine karşı oluşan MIB-1 antikorları sayesinde MIB-1 indeksi olarak tanımlanan bir yöntem ile indirek olarak ölçülebilir. Tiroit tümörlerinin farklı tiplerinde MIB-1 indeksi klinik agresivite ile ilişkilidir. Örneğin anaplastik tiroit karsinomları hızlı büyüyen, erken yayılabilen ve kısa surveye sahip tümörler olup, önemli oranda yüksek MIB-1 aktivitesine sahiptir. Kjelmann ve arkadaşları foliküler tiroid adenomları ile tiroid karsinomları arasındaki MIB indeksini karşılaştırmışlardır. Foliküler tiroit adenomu olan hastalar en düşük MIB-1 indeksine sahipken, anaplastik tiroit karsinomları olan hastalarda en yüksek MIB-1 indeksi bulunmuştur (58). Saiz ve arkadaşları ise benign ve malign tiroit lezyonlarında Ki-67'yi karşılaştırdıkları bir çalışmada, normal tiroid dokusunda Ki-67 negatif olarak saptanırken; hiperplastik nodüllerde ve folliküler adenomlarda Ki-67 % 1-10 , foliküler karsinomlarda % 1-25, papiller karsinomlarda % 1-50 olarak saptamışlardır. (59). İlginç olarak, Khron ve arkadaşları tiroit dokusunda soğuk nodüllerdeki Ki-67 indeksi ile çevresindeki normal doku Ki-67 indeks değerlerinin karşılaştırmış ve soğuk tiroit nodüllerinde proliferasyon göstergelerinde, çevre normal dokuya göre 10-20 kat artış saptamışlardır (60). Biz de çalışmamızda multinodüler guatr ve soliter nodüler guatr hastalığında nodüllerde Ki-67 proliferasyon indeksini (MIB-1) normal dokuya göre istatistiksel olarak artmış saptadık ($P<0.05$).

Çalışmamızda, ana spesimen ve rezidü troid dokusundaki troid nodüllerinde Ki-67 ekspresyonları arasında anlamlı fark yoktu. Bu bulgular, tiroit bezindeki patalojinin hemen hemen homojen olarak tüm glandı tuttuğunu düşündürmektedir. Aynı şekilde serimizdeki 34 hastanın 25'inde rezidü dokuda Ki-67 ekspresyonu normal dokuya göre yüksek olan mikrodüllerin tespit edilmesi bu düşünceyi desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda aynı olgularda teorik olarak total ve subtotal rezeksiyonları histopatolojik açıdan kıyaslama şansımız oldu. Bu konuda literatürde bildiğimiz kadarı ile benzer çalışma bulunmamaktadır. Benign nodüler tiroit hastalığındaki cerrahi rezeksiyonun sınırları hakkında özellikle tekniğe ait komplikasyonlar etrafında odaklanan literatürdeki tartışmalara, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularla desteklenen yeni bir bakış açısı ile katılmış olduk. Çıkarılan ana spesimen ile aynı oranda proliferatif aktivite gösteren mikronodüllerin yüksek oranda eğer subtotal rezeksiyon yapılsaydı geride kalacak olan rezidü tiroit dokusunda da varlığının, birçok güncel çalışmayla da desteklenen rekürren hastalığın en önemli sebebi olabileceğine işaret etmektedir. Dahası, bir olgumuzda rezidü dokuda mikropapiller karsinom tespit ederek, subtotal rezeksiyon ile ileride olacak malign rekürrensin kaçınılmaz olacağını göstermiş olduk. Rekürrens riskinin en az orana indirilmesi ve daha önemlisi ileride olabilecek malign transformasyon ya da rekürrensin önlenmesi amacı ile benign nodüler tiroit hastalığında total tiroidektomi en güvenli ve uygun seçenek olarak gözükmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada, nodüler tiroid hastalığı nedeni ile total tiroidektomi yapılan 34 olguda proliferasyon markırı olan Ki-67'yi histopatolojik bulgular ile birlikte değerlendirdik. “ Total tiroidektomi planlanlanan hastalarda standart bilateral subtotal tiroidektomi yapılması halinde geride bırakılabilecek dokunun proliferatif aktivitesi; rekürren tiroid hastalığı ve malign rekürrenslerin bir nedeni midir?” sorusuna yanıt aradık ve şu sonuçları elde ettik:

1.Rezidü tiroit dokularında mikronodül içi Ki 67 proliferasyon indeksi ortalama % 4,65 saptanırken, nodül dışı normale yakın alanlarda bu oran ortalama % 1,91 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

2. Ana spesimenlerde nodül içi Ki 67 proliferasyon indeksi ortalama % 5,42, nodül dışı normale yakın alanların Ki 67 proliferasyon indeksi ise ortalama % 2,84 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

3.Rezidü tiroit dokusunun histopatolojik incelemesinde 34 olgudan bir tanesinde (% 2,94) mikropapiller karsinom saptandı.

4. Rezidü tiroit dokularında % 73,5 mikronodül oluşumu bulundu.

ÖZET

Benign nodüler tiroit hastalığında mevcut çok sayıda çalışmaya rağmen hala uygulanacak cerrahi tedavi yöntemi hakkında tartışmalar devam etmektedir. Biz bu çalışmamızda, total tiroidektomi planlanan hastalarda, standart bilateral subtotal tiroidektomi yapılırsa geride bırakılabilecek tiroit dokusunda, rekürren tiroit hastalığı ve tiroit karsinomları ile ilişkili olabilecek proliferatif aktiviteyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Ekim 2005- Haziran 2007 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne benign nodüler tiroit hastalığı tanısı ile başvuran ve total tiroidektomi uygulanan hastalar dahil edildi. Tiroit dokusu ameliyathanede alınıp, tiroit loblarından subtotal rezeksiyon yapılırsa geride bırakılacak olan standart 2'şer gram doku eksize edilerek hassas terazide tartıldı. Daha sonra eksize edilen rezidü tiroit dokusu ve ana spesimendeki lezyonlu ve normal görünümlü alanlar Ki-67 ile boyanarak 400x'lük büyütme alanında 1000 hücre sayılarak proliferasyon indeksi belirlendi. Nodül içi ile nodül dışı alan karşılaştırıldı.

Hastaların 25'i (% 73,5) kadın, 9'u (% 26,5) erkekti. Ultrasonografi ve İİAB ile % 85,3'üne multinodüler guatr (MNG), % 14,7'e soliter nodüler guatr tanısı konuldu. Histopatolojik incelemede 24 hastaya MNG, 4 hastaya soliter nodüler guatr, 4 hastaya MNG'e eşlik eden mikropapiller karsinom, 2 hastaya da foliküler adenom tanısı konuldu. Mikropapiller karsinom tespit edilen 4 hastadan 3'ünde lezyon ana spesimende iken, 1 olguda ise mikropapiller karsinom rezidü tiroit dokusunda idi. Rezidü tiroit dokularında % 73,5 mikronodül oluşumu gözlemlendi. Rezidü tiroit dokularında mikronodül içi Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama % 4,65 saptanırken, normale yakın alanlarda bu oran ortalama % 1,91 olarak bulundu ($P<0.05$). Ana spesimenlerde nodül içi Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama % 5,42 iken, normale yakın alanlarda ise ortalama % 2,84 idi ($P<0.05$).

Sonuç olarak, çalışmamızda aynı olgularda total ve subtotal rezeksiyonları kıyaslama şansımız oldu. Rezidü tiroit dokusunda çıkarılan ana spesimen ile yakın oranda proliferatif aktivite gösteren mikronodüllerin mevcudiyeti, rekürren hastalığın en önemli sebebi olabilir. Bir olgumuzda rezidü dokuda mikropapiller karsinom tespit ederek, subtotal rezeksiyon ile ileride olacak malign rekürrensin kaçınılmaz olacağını göstermiş olduk. Rekürrens riskinin en az orana indirilmesi ve daha önemlisi ileride olabilecek malign dönüşüm ya da rekürrensin önlenmesi amacı ile benign nodüler tiroit hastalığında total tiroidektomi en uygun seçenek olarak gözükmektedir.

SUMMARY

The choice between subtotal and total thyroidectomy for benign multinodular goiter remains controversial despite several studies. In the present study, we aim to evaluate proliferative activity as a possible cause for benign or even malign recurrence in thyroid tissue which would have been left behind if subtotal thyroidectomy were performed instead of total thyroidectomy in patients with benign multinodular goiter.

Thyroid tissue samples of all patients who had undergone total thyroidectomy for benign nodular disease in our clinic from October 2005 to June 2007 were evaluated. Bilateral thyroid tissue weighting approximately 2 gr each were separated from the main total thyroidectomy specimen to simulate the tissue which would be left behind if the standard subtotal resection were performed instead of total resection. These residual tissues and main specimen were marked and sent for histopathologic evaluation. Immunohistochemical staining was performed for Ki-67 expression in both nodular and normal appearing glandular areas in all specimens. Proliferative activity index were determined by counting 1000 cells in each magnified microscopic area (400x). Proliferative activities in nodular and extranodular areas were compared.

Among the 34 patients who underwent total thyroidectomy, 9 (26,5) were men and 25 (73,5 %) were women. Patients were diagnosed as having multinodular (85.3 %) or solitary nodular (14.7 %) disease by fine needle aspiration biopsy and ultrasonography. Histopathologic investigation has revealed micropapillary carcinoma in four and follicular adenoma in two patients. While three microcarcinomas have been found in main specimens, interestingly one micropapillary carcinoma has been found in residual thyroid specimen. At the same time, there were 73.5 % micronodule formations in residual thyroid specimens. While Ki-67 index of residual thyroid tissues was 4.65 % in nodules, it was 1.91 % in normal appearing areas ($P<0.05$). As for the main specimens, Ki-67 indexes were 5.42 % and 2.84 % respectively for nodular and normal appearing areas ($P<0.05$).

In conclusion, we had the chance to compare the histopathologic results of total and subtotal resection techniques in same group of patients. The existence of micronodules in residual thyroid tissues with similar proliferative activity as it was in main specimens may be the main cause for recurrent disease. We also showed that if subtotal resection had been performed, malign recurrence would have been inevitable in one case that has micropapillary carcinoma in residual thyroid tissue. In order to get lowest risk rate of recurrence and more importantly, to prevent malign recurrence or transformation, total thyroidectomy seems to be most appropriate choice for benign nodular thyroid disease.

KAYNAKLAR

1-Stephenson BM, Wheeler MH, Clark OH. The role of total thyroidectomy in the management differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Gen Surg* 1994; 53- 59.

2-Kocher T. *Textbook of Operative Surgery*, 4 th edition. Stiles HJ translator. London A & C. Black, 1903: 535- 539.

3-Wheeler MH. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Lancet* 1998; May 23 351: 1526- 1527.

4-Winsa B, Rastad J, Akerström G, Johansson H, Westermark K, Karlsson FA. Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 406- 412

5-Khadra M, Delbirdge L, Reeve TS, Poole AG, Crummer P. Total thyroidectomy: its role in the management of thyroid disease. *Aust N Z J Surg* 1992; 62: 87- 9.

6-Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev* 1992; 72: 667- 697.

7-Krohn K, Emmrich P, Ott N, Paschke R. Increased thyroid epithelial cell proliferation in toxic thyroid nodules. *Thyroid* 1999; 9: 241- 246.

8-Krohn K, Reske A, Ackermann F, Müller A, Paschke R. Ras mutations are rare in solitary cold and toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 241- 248.

9-Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *Immunol* 1984; 133: 1710- 1715.

10-Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schlüter C, Galle J, Gerdes J. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. J Pathol 1992 ;168: 357- 363.

11-Rickert D, Mittermayer C, Lindenfelser R, Biesterfeld S. MIB-1 immunohistometry of follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid gland. Anal Quant Cytol Histol 2000; 22: 229- 234

12-Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1st ed. New York: Springer – Verlag; 1995. 31- 44.

13-Sadler GP. Çeviri:Koçak S. Tiroid ve Paratiroid. Schwartz SI, Shires T, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Principles of Surgery Seventh Edition, İ. Ethem Geçim, Cerrahinin İlkeleri McGraw-Hill AntipA.Ş. 1999: 1687- 1719

14-İşgör A. Cerrahi Anatomi. İşgör Adnan, Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.Avrupa Tıp Kitapçılık.İstanbul.2000; bölüm 10: 515- 540

15-Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi 1990; 497- 502

16-Hansen JT. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. Faik SA (ed). Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publisher; 1997. 15- 27

17-Thompson NW. Thyroid Gland. Greenfield L.J (ed). Surgery, scientific principles and practice. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers; 1997. 1283 - 1308.

18-Kuran O. Tiroid Anatomisi. Kuran O (ed). Sistemantik anatomi. 3. baskı. İstanbul: Filiz kitabevi; 1993. 631-632.

19-İşgör A. Tiroid Hastalıklarının Tanısında Algoritm . İşgör Adnan(ed), Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; bölüm 3: 199- 212.

20-Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. Head and Neck Surgery 1981; 3:297-322.

21-İşgör A, İnce Ü. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi İşgör Adnan(ed), Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; bölüm 3:187- 198

22-İşgör A. Multinodüler Guatr . İşgör Adnan(ed), Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; bölüm 4:233- 238

23-Day AT, Chu A, Hoang HG. Multinodular Goiter. Otolaryng Cli N Am 2003; 36: 35- 54.

24-Gharib J, James EM, Charboneau JW. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. N Eng J Med 1987; 317: 70.

25-Molitch ME, Beck JR, Deisman M. The cold thyroid nodule: analysis of diagnostic and therapeutic options. Endocr Rev 1984; 5: 184.

26-Ozbas S, Kocak S. Comparison of the Complications of Subtotal, Near Total and Total Thyroidectomy in the Surgical Management of Multinodular Goitre. Endocrine Journal 2005, 52; 199-205.

27-İşgör A. Tiroidektomi. İşgör Adnan(ed), Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; bölüm 10: 551- 581

28-Değerli Ü. Tiroid Hastalıkları. Değerli Ünal(ed), Genel Cerrahi, İstanbul, Güneş Tıp Kitapevi; 2.baskı. 1996 s: 5- 25, 1538-1547.

29-Altaca G, Onat D. Tiroidektomi ve komplikasyonları. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 1621 – 1630.

30-Sitrek-Serra A, Saucedo J. Surgical Management of Recurrent and Intrathoracic Goitre. Clark OH. Textbook of Endocrin Surgery. WB. Saunders Comp. 1997. 262-274.

31-Özarman S, Bozbora A. Benign Multinodüler Guatrlerde Postoperatif Rekürrens Sorunu. İşgör Adnan(ed), Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul.2000; bölüm 4: 247-249.

32-Hall P, Levison DA. Review: Assessment of cell proliferation in histological material. J Clin Pathol 1990; 43: 184-192.

33-Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Elsevier Saunders 2005. 269-339

34-Brown DC, Gatter KC. Ki-67 protein: the immaculate deception?. Histopathology 2002; 40: 2- 11.

35-Moalem J, Suh I, Duh Q-Y. Treatment and Prevention of Recurrence of Multinodular Goiter: An Evidence-based Review of the Literature. World Journal of Surgery DOI 10.1007/s00268-008-9477-0

36-Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. Surgery 1998; 123: 2- 7.

37-Cohen-Kerem R, Schachter P, Sheinfeld M, Baron E, Cohen O. Multinodular goiter: The surgical procedure of choice. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122: 848- 50.

38-Gibelin H, Sierra M, Mothes D, Ingrand P, Lavillain P, Jones C, Hadjadj S, Torremocha F, Marechaud R, Barbier J, Kraimps J-L. Risk Factors for Recurrent

Nodular Goiter after Thyroidectomy for Benign Disease: Case-control Study of 244 Patients. *World Journal of Surgery* 2004; 28, 1079- 1082.

39-Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Boscherini M, De Crea C, Alesina P, Traini E, Princi P, Refaelli M. Total Thyroidectomy for Management of Benign Thyroid Disease: Review of 526 Cases. *World Journal of Surgery* 2002; 26, 1468-1471.

40-Colak T, Akca T, Kanik A, Yapici D, Aydin S. Total versus subtotal thyroidectomy for the management of benign multinodular goiter in an endemic region. *ANZ J Surg* 2004; 74: 974–978.

41-Delbridge L, Guinea AL, Reeve TS. Total Thyroidectomy for Bilateral Benign Multinodular Goiter: Effect of Channing Practice. *Arch Surg* 1999; 134:1389-1393.

42-Erbil Y, Barbaros U, Salmaslioglu A, Yanik BT, Bozbora A, Özarmağan S. The advantage of near-total thyroidectomy to avoid postoperative hypoparathyroidism in benign multinodular goiter. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391:567–573.

43-Friguglietti CU, Lin CS, Kulcsar MA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope* 2003; 113: 1820–1826.

44-Karanikolic A, Pesic M, Djordevic N. Optimal surgical treatment for bilateral multinodular goitre. *Surg Prac* 2007; 11:12–16.

45-Marchesi M, Biffoni M, Faloci C, Biancari F, Campana FP. High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule. *Eur J Surg* 2002; 168: 397–400.

46-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– 506.

47-Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crummer P. Total thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg* 1987; 206: 782–7 86.

48-Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg* 1994; 31: 933- 1012.

49-Vaiman M, Nagibin A, Hagag P, Buyankin A, Olevson J, Shlamkovich N. Subtotal and Near Total Versus Total Thyroidectomy for the Management of Multinodular Goiter. *World Journal of Surgery* s00268-008-9487.

50-Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Hegedus L, Graversen LP. Long-Term Observation of Serum Thyroglobulin after Resection of Nontoxic Goiter and Relation to Ultrasonographically Demonstrated Relapse. *World Journal of Surgery* 1996; 20: 351– 357.

51-Lefevre JH, Tresallet C, Leenhardt L, Jublanc C, Chigot JP, Menegaux F. Reoperative surgery for thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 92: 685– 691.

52-Barbier J, Kraimps JL, Sudre Y, Carretier M, Jardel P. Nodular Recurrence After Thyroid Surgery, Excluding Cancer. *Chirurgie* 1985; 111: 119- 123.

53-Koh KBH, Chang KW. Carcinoma in Multinodular Goitre. *British J Surgery* 1992; 79: 266- 267.

54-Lawal O, Agbakwuru A, Olayinka OS, Adelusola K. Thyroid Malignancy in Endemic Nodular Goitres: Prevalence, Pattern and Treatment. *Eur J Surg* 2001; 27: 157- 161.

55-Hisham AN, Azlina AF, Aina EN, Sarojah A. Total Thyroidectomy: The Procedure of Choice for Multinodular Goitre. *Eur J Surg* 2001; 167: 403-405.

56-Wallin G, Backdahl M, Christensson B, Grimelius L, Auer G. Nuclear Protein Content and Ki-67 Immunoreactivity in Nonneoplastic Thyroid Cells. *Anal Quant Cytol Histol* 1992; 14: 296- 303.

57-Rickert D, Mittermayer C, Lindenfelser R, Biesterfeld S. MIB Immunohistometry of Follicular Adenoma and Follicular Carcinoma of the Thyroid Gland. *Anal Quant Cytol Histol* 2000; 22: 229- 234.

58-Kjelman P, Wallin G, Höög A, Auer G, Larsson C, Zedenius J. MIB-1 Index in Thyroid Tumours: A Predictor of the Clinical in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2003; 13: 371- 380.

59-Saiz AD, Olvera M, Rezk S, Florentine BA, McCourty A, Brynes RK. Immunohistochemical Expression of Cyclin D1, E2F-1 and Ki-67 Benign and Malign Thyroid Lesion. *Journal of Pathology* 2002; 198: 157-162.

60-Krohn K, Stricker I, Emmrich P, Paschke R. Cold Thyroid Nodules Show a Marked Increased in Proliferation Markers. *Thyroid* 2003; 13: 569- 575.