

Hipertiroidizm Tedavisinde Cerrahinin Günümüzdeki Değeri

THE VALUE OF SURGERY IN THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM

Semih BAŞKAN*, Savaş KOÇAK**

* Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD,

** Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, ANKARA

ÖZET

Hipertiroidizm olgularında cerrahi tedavi endikasyonları son 20 yılda daralmıştır. Bunun nedeni büyük ölçüde diğer tedavi seçene/derindeki gelişmelerdir. Ancak, cerrahi tedavinin de diğer yöntemlere göre bazı üstünlükleri vardır. Deneyimli ellerde ve ameliyat öncesi iyi hazırlık yapılması koşuluyla son derece düşük risk taşıyan tiroidektomi, seçilmiş hipertiroidi olgularında en uygun tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm, Tedavi, Tiroidektomi

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15: 292-296

Hipertiroidizm olgularının %90'ını Graves hastaları oluşturur. İkinci sıklıkta rastlanan tirotoksikozis nedeni ise tiroitlerdir. Diğer az rastlanan nedenler ise toksik mültinodüler guatrler, toksik tek tiroid nodülleri ve dışarıdan aşırı iyot alınmasıdır. Tiroitler ve aşırı iyot alımına bağlı tirotoksikozislerin tedavisinde, cerrahi ya da radyoaktif iyot gibi ablasyon (tiroid dokusunun ortadan kaldırılması) tedavilerinin yeri yoktur. Graves hastalığı, toksik mültinodüler guatr ve toksik tek tiroid nodüllerinde cerrahi tedavinin yeri ise geçtiğimiz 20 yıl içinde oldukça daralmıştır. Bunun nedeni, doğrudan cerrahi tedavinin sakıncaları değil, büyük ölçüde diğer tedavi seçenekleri olan medikal tedavi (tionamidler, iyot, p-blo-körler) ve radyoaktif iyot (I^{131}) tedavisindeki gelişmelerdir. Ancak günümüzde de seçilmiş olgularda hipertiroidizmin ideal tedavisi tiroidektomidir.

Bu inceleme yazısında, Graves hastalığı, toksik mültinodüler guatr ve toksik tek tiroid nodüllerinde cerrahi tedavinin, diğer tedavi seçenekleri arasındaki yeri.

Geliş Tarihi: 30.11.1994

Yazışma Adresi: Savaş KOÇAK
10.Cadde TUSSO Sitesi
L-2 Blok No:30
06510 Emek, ANKARA

SUMMARY

The indications of surgical treatment of patients with hyperthyroidism have been narrowed since the last 20 years. This has resulted from the increased comfort with alternative treatment modes. However thyroidectomy also has certain advantages, and is still the treatment of choice in selected cases of hyperthyroidism. In experienced hands and with a proper preoperative preparation, surgery in hyperthyroidism has extremely low risk.

Key Words: Hyperthyroidism, Treatment, Thyroidectomy

T Klin J Med Sci 1995, 15: 292-296

endikasyonları, tekniği ve sonuçları ayrı ayrı tartışılacaktır.

GRAVES HASTALIĞI

Cerrahi tedavi Graves hastalığında hipertiroidizmin hızlı ve kalıcı biçimde kontrol edilmesini sağlar. Hastaların ameliyat öncesinde klinik ve laboratuvar olarak ötiroid hale getirilmesi için geçen 2-6 haftalık süre dışında zaman kaybedilmez. Tionamidlerle medikal tedavi uygulandığında da hipertiroidi aynı biçimde hızlı kontrol edilmekte, ancak tedavinin en az 6-12 ay sürdürülmesi gerekmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi ise kalıcı etkiye sahip olmakla birlikte, uygulandıktan ancak aylar sonra etkinliği ortaya çıkmaktadır (1,2).

Son yıllarda cerrahi tedavi uygulanan Graves olgularının uzun süreli izlem sonuçlarının yayınlandığı çalışmalarda, nüks hipertiroidi oranı %0-16.2 olarak bildirilmektedir (3-7). Cerrahi tedavi sonrasında nüks hipertiroidi riskini artıran faktörler geride bırakılan doku kitesinin fazla olması, hastanın genç (20 yaşın altında) olması, tiroid stimüle edici antikor (TSAb), tirotropin bağılayıcı inhibitör immünglobülin (TBI) ve antimikrozomal hemagglütinasyon antikor (MCHA) düzeylerinin ameliyat sonrasında yüksek seyretmesidir (5,7).

Aynı başarı oranı, doza bağımlı olmakla birlikte radyoaktif iyot tedavisi için de geçerlidir (8). Tionamidlerle medikal tedavide ise nüks en önemli sorundur. Seçici olmadan uygulanan tionamid tedavisinden sonra 5 yıl içinde ancak %25 olgu ötiroid kalmaktadır (9). Tiroid büyüklüğü normal veya çok küçük guatrlı olgular seçilerek medikal tedavi uygulandığında ise bu oran %76'ya çıkmaktadır (10). Büyük guatr dışında yüksek triiyodotironin (T3) düzeyi, yüksek triiyodotironin (T3)/tiroksin (T4) oranı ve hastanın çocuk ya da genç oluşu nüks riskini artıran faktörlerdir (11). Büyük guatrlı Graves olgularında hipertiroidiyi kontrol etmek için gereken radyoaktif iyot dozunun çok fazla olması, bu hastalarda cerrahi tedavinin değerini artırmaktadır.

Graves hastalığının tedavisinde cerrahiden kaçınılmasının en önemli nedeni vokal kord paralizisi ve hipoparatiroididen korkulmasıdır. Oysa değişik geniş serilerde bu komplikasyonların görülme oranı deneyimli ellerde son derece düşük (vokal kord paralizisi %0-0.8, hipoparatiroidi %0-1.3) bildirilmektedir (6,12,14).

Uzun süren tionamid tedavisinin tek önemli yan etkisi olan agranülositoz çok ender (%0.5) görülmekte, diğer yan etkiler ise çoğunlukla tedaviyi kesmeyi bile gerektirmemektedir. Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan Graves olgularının uzun süreli takip sonuçlarının bildirildiği çalışmalarda, bu tedavinin karsinojenik etkisinin olduğu varsayımı doğrulanmamıştır. Bu varsayımın nedeni olan düşük doz eksternal boyun radyasyonu, tiroid hücrelerinin neoplastik dönüşümüne neden olarak 20-30 yıllık izlemde %2-9 olguda tiroid kanserine yol açmaktadır. Radyoaktif iyotun ise ulaştığı tiroid hücrelerini tahrip ettiği ve tiroid kanserine yol açmadığı kabul edilmektedir. Radyoaktif iyot tedavisinden yıllar sonra lösemi ve mesane kanseri ortaya çıkması ise olgu sunumları düzeyinde kalmıştır. Ancak kesin kanıtlanmamış da olsa bu olası tehlikeler, çoğu klinisyenin çocuk ve genç erişkinlerde radyoaktif iyottan kaçınmasına yol açmaktadır (1,15).

Hipotiroidi, hipertiroidinin ablasyon yöntemleriyle tedavisinde ensık karşılaşılan komplikasyondur. Rezeksiyon boyutlarına bağlı olarak cerrahi tedavide (%19-59) ve doza bağlı olarak radyoaktif iyot tedavisinde (%25-70) ortaya çıkabilmekte, ancak kolaylıkla tanınıp tedavi edilebilmektedir. Ameliyat sonrası hipotiroidi gelişmesinde cerrahi rezeksiyon sınırları dışında faktörler de etkilidir. Bilindiği gibi Graves hastalarının uzun süreli medikal tedavi ile izleminde spontan ötiroidi veya hipotiroidi ortaya çıkabilmektedir. Aynı süreç ameliyat edilen olgularda da işleyebilmektedir. Diğer yandan, Graves'li tiroidlerde sık görülen Hashimoto tiroiditi ile birlikte olan veya olmayan lenfosit infiltrasyonu, geride kalan tiroid dokusunun fonksiyonel kapasitesini azaltmakta ve hipotiroidiye yol açmaktadır (1,5,7).

Cerrahi tedavinin diğer yöntemlere göre önemli bir avantajı, kanser kuşkusu olan olgularda histopatolojik tanı olanağı sağlamasıdır. Graves hastalığında Tiroid

kanseri hem normal popülasyondan daha sık görülür, hem de daha ağırsif seyrederek (16,17). Bunun nedeni tiroid stimüle edici antikorların, tıpkı TSH gibi tiroid kanserini de stimüle etmesidir. Graves'li hastaların serumlarından elde edilen tiroid stimüle edici antikorların, in vitro tiroid kanseri hücre kültürleri üzerinde stimulan etkisi saptanmıştır (18). Graves hastalarında supressif tedavinin denenmesinin olanaksız oluşu, bu olgularda soğuk tiroid nodüllerin ayırıcı tanısında cerrahi girişimin değerini artırmaktadır.

İnfiltratif oftalmopati, Graves hastalarının %50'sinde görülmekte ve %8'inde malign eksoftalmiye neden olmaktadır. Tiroid dokusunun, total tiroidektomi ile tamamen ortadan kaldırılmasının oftalmopatinin gerilemesini, en azından ilerleyişinin durmasını sağlayacağı öne sürülmektedir. Subtotal tiroidektomi ve radyoaktif iyot ise oftalmopatinin düzelmesinde daha sınırlı bir etkiye sahiptir (19-22).

Graves hastalığında cerrahi tedavinin diğer tedavi seçeneklerine göre dezavantajları da vardır. Öncelikle, cerrahi tedavi pahalıdır ve uzun işgücü kaybına yol açar. Cerrahi tedavi en az 48-72 saatlik hospitalizasyonu gerektirir ve 2-3 hafta işgücü kaybı yaratır. Başarılı olmak koşuluyla hem medikal, hem de radyoaktif iyot tedavileri işgücü kaybı açısından cerrahi tedaviye üstündür. Ancak medikal tedavi fazla uzun sürdüğü, hele de nüksle sonuçlandığı zaman maliyet ve işgücü kaybı açısından en kötü seçenek olmaktadır.

Cerrahi tedavinin en büyük dezavantajları ise kalıcı komplikasyonlarının olabilmesi ve kozmetik sorun yaratabilmesidir. Daha önce de belirtildiği gibi radyoaktif iyot tedavisinin kanserojenik etkisi yalnızca teorik düzeyde kalmakta, medikal tedaviye bağlı agranülositoz ise geçici olmaktadır. Sonuçta deneyimli ellerde hiç görülmesi, ya da yok kabul edilecek kadar az da olsa, kalıcı vokal kord paralizisi ve hipoparatiroidi, olası komplikasyonlar açısından cerrahi tedaviyi en kötü seçenek yapmaktadır.

Ameliyat Öncesi Hazırlık

Hipertiroid hastalara ameliyat öncesi uygulanan medikal tedavi hem ameliyat sırasında ve sonrasında tirotoksik kriz ortaya çıkma riskini, hem de tiroid dokusunun vaskülaritesini azaltmayı amaçlar. Günümüzde bu amaçla tionamidler (propylthiouracil, methimazole, carbimazole), p-blokörler ve iyot bileşikleri değişik kombinasyonlar halinde kullanılabilir. Uygun bir hazırlık yapıldığında tirotoksik kriz olasılığı yoktur (23,24).

Tionamidler tedavi başlangıcında yüksek dozda (propylthiouracil için 300-600 mg/gün) uygulanmaktadır. Sık laboratuvar kontrollerle hastanın ötiroid olduğu saptandığında ya doz azaltılarak, ya da tedaviye ağızdan T4 eklenerek ötiroidi sürdürülmelidir. Aksi takdirde ortaya çıkacak hipotiroidi, ameliyat riskini artıracak gibi, uzun sürerse yükselen TSH'ya bağlı olarak guatr da büyüyecektir. Tionamidler, p-blokörlerle kombine edil-

meden kullanıldığında ameliyata hazırlık için 6-8 haftalık bir süre gerekmede ve genellikle bu sürenin ameliyattan önceki son 10 gününde tedaviye iyot bileşikleri eklenmektedir (1,15,25).

1960'larda kullanıma girmiş olan β -blokörler hem hipertiroidin kardiyovasküler belirti ve komplikasyonlarını azaltmaları, hem de tedavi süresini kısaltmaları (ortalama 3 hafta) nedeniyle günümüzde ameliyata hazırlık tedavisinin neredeyse vazgeçilmez ögesi olmuştur, β -blokörler, tiroid hormonu ssHnımını etkilemeden, perilerde T4'ün Ts'e dönüşmesini azaltmakta ve kardiyovasküler belirtileri engellemekte, başka bir deyişle laboratuvar değil klinik ötiroidi sağlamaktadır. En yaygın biçimde kullanılan β -blokör olan propranololün normalde 3.2 saat olan yarı ömrü hipertiroid hastalarda daha da kısalmaktadır. Kısa süreli (tionamidlerle laboratuvar ötiroidi sağlanmadan) bir hazırlığı izleyen ameliyatlarda, hastanın ameliyat sabahı da dahil olmak üzere 8, hatta 6 saat arayla (nabız hızını 60-80 arasında tutacak biçimde 40-480 mg/gün) Propranolol alması, ameliyattan sonra da tedaviyi bir hafta kadar sürdürmesi gereklidir (1,15,25).

İyot bileşikleri ameliyattan 10-14 gün önce başlandıklarında, tiroid hormonu salınmasının inhibisyonunun yanısıra, tiroid vaskülaritesinin azalması ve doku sertliğinin artmasında etkilidirler. İyot bileşiklerinin tiroidden T3 ve T4 salınımını inhibe edici etkileri uygun dozda (günde 2-3 kez, 5-10 damla Lugol) ve sınırlı bir süre (24 saatte başlayıp, 2 hafta sürer) içinde ortaya çıkar. Fazla dozda ya da uzun süre verilen iyot, tiroid hormon sentezini kamçılıyarak hipertiroidiye (Jod-Baseadow fenomeni) neden olur (6,8,29).

Cerrahi Rezeksiyonun Sınırı ve Cerrahi Teknik

Graves hastalığının cerrahi tedavisinde amaç hastayı ötiroid hale getirmektir. Cerrahi tedavi seçenekleri total tiroidektomi, bilateral subtotal tiroidektomi (BST) ve bir tarafa total lobektomi, karşıya subtotal tiroidektomidir (TL+ST). Doğal olarak, cerrahi rezeksiyon ne kadar geniş olursa hipertiroidin nüks etme oranı o ölçüde azalmakta, buna karşın hipotiroidi riski artmaktadır. Sınırlı rezeksiyon ise nüks riski taşımaktadır. Bırakılan doku 2-4 gr gibi çok az boyutlarda bile olsa uzun süreli izlemde %7'ye varan nüksle karşılaşmaktadır. Ameliyat sonrası nüks hipertiroidilerin süre ile de ilişkisi vardır. Nükslerin ancak %57'si ilk 5 yılda, %43'ü ise sonraki yıllarda olmaktadır (26). Yani tedavi yöntemi ne olursa olsun, Graves hastalığı yaşam boyu sürebilmektedir.

Günümüzde geçerli olan tiroidektomi tekniği, rekürren laringeal sinirin toraks çıkışından krikotiroid membrana kadar boyundaki tüm trasesi boyunca izlenmesini gerektirir. Bu teknikte, rekürren sinirin görülmeden korunmaya çalışıldığı eski teknikten farklı olarak, total lobektomi bu sinirin zedelenme riskini artırmamaktadır.

Ancak, hangi nedene bağlı olursa olsun, tiroide yapılacak ikinci cerrahi girişimlerde rekürren laringeal sinirin zedelenme riski belirgin biçimde artmaktadır. Bu nedenle Graves olgularında geride bırakılacak tiroid dokusunun iki loba bölünmek (BST) yerine tek lobda olması (TL+ST), nüks nedeniyle yapılacak ikinci bir ameliyatta rekürren laringeal sinirin hiç değilse bir tarafta riske edilmemesini sağlar. İki yöntem arasındaki seçim, cerrahın tercihine ve olgunun özelliklerine (paratiroidlerin lokalize edilmesi ve vaskülaritelerinin korunmasının kolay ya da güç oluşu gibi) göre değişmektedir.

TOKSİK MÜLTİNODÜLER GUATR VE TEK TOKSİK TİROİD NODÜLÜ

Toksik mültinodüler guatr, genellikle TSH bağımlı nontoksik guatrın fonksiyonel otonomi kazanması ile ortaya çıkar. Olguların çoğunun 50 yaşın üzerinde olması kardiyak belirtilerin erken ortaya çıktığı, diğer belirtilerin gizli kaldığı bir hipertiroid! tablosuna yol açar.

Tek toksik tiroid nodüllerinin ise hemen tümü folliküler adenom, çok azı (%0-1.5) ise karsinomdur (27). Tek toksik nodüller de genellikle nontoksik tek sıcak nodüllerin büyümesi ve otonomi kazanması ile gelişmektedir. Çapı 3 cm'den büyük nontoksik tek sıcak nodüllerin %20'si toksik nodüle dönüşür (28).

Toksik mültinodüler guatr ve tek toksik tiroid nodüllerinde medikal tedavinin başarısı Graves hastalığından daha az olduğu için, daha yüksek oranda ablasyon tedavileri uygulanmaktadır (8,25). Ameliyat öncesinde uygulanacak medikal tedavi Graves hastalığındakine benzerdir. Ancak, bu olgularda tiroid dokusu diffüz biçimde hipervasküler olmadığından, iyot tedavisine gerek duyulmamaktadır (1,25).

Toksik mültinodüler guatrda tiroid dokusunun iyot afinitesi Graves hastalığındakinden daha az olduğundan, tiroid ablasyonu için çok yüksek dozda (>50 mCi) I¹³¹ uygulanması gerekir. Bu da, özellikle genç hastalarda tiroidektominin seçkin tedavi olmasına yol açmaktadır. Cerrahi girişimin sınırları konusunda, Graves hastalığında yaptığımız tartışmalar geçerlidir. Bu hastalarda geride 6-10 gr tiroid dokusu bırakılarak yapılan tiroidektomilerden sonra nüks hipertiroidi görülmemektedir.

Tek toksik tiroid nodüllerinde, hipertiroidiyi kontrol etmek için gereken radyoaktif iyot dozu nodul büyüklüğüne göre değişmektedir. Düşük doz (10-15 mCi) I¹³¹ ile bildirilen başarılı toksik adenom tedavileri, %70'e varan oranlarda hipertiroidi nüksü ile sonuçlanmaktadır (27). Tek toksik nodüllerin tedavisi için önerilen perkutan alkol enjeksiyonu ile tedavinin ise uzak sonuçları bilinmemektedir (29). Bu olgulara uygulanacak tek taraflı total veya subtotal tiroidektomi ise son derece düşük komplikasyon ve nüks oranlarına sahiptir. Bu nedenlerle tek toksik nodüllerin tedavisi için önerilen perkutan alkol enjeksiyonu ile tedavinin ise uzak sonuçları bilinmemektedir (29). Bu olgulara uygulanacak tek taraflı total veya subtotal tiroidektomi ise son derece düşük

komplikasyon ve nüks oranlarına sahiptir. 8u nedenlerle tek toksik nodüllerin seçkin tedavisi cerrahidir. Bu olgularda nodul eksizyonu ile başarılı hipertiroidi kontrolü bildirilmektedir. Ancak bu yöntem adenom ve karzinomların histopatolojik olarak ayırdedilmesinde çok önemli olan tümörün kapsül invazyonunun değerlendirilmesine olanak vermediği için uygulanmamalıdır **0. 15..**

Tek toksik nodüllü tiroidlerin histopatolojik incetemesinde %76'ya varan oranlarda sintigrafi ve makroskopik gözlemede farkedilmeyen mikronodüller saptanmaktadır (1). Bu olgularda ender olarak ortaya çıkan nüks hipertiroidi geride bırakılan dokudaki mikronodüllerin otonomi kazanmasına bağlıdır. Bu durum teorik olarak ikinci bir tiroidektomiye gerek olabileceğini düşündürmektedir. İkinci tiroidektomide olası komplikasyonları minimize indirmek için de ilk ameliyatta lezyon tarafına total tiroidektomi önerilmektedir.

SONUÇ

Hipertiroidizm tedavisinde uygulanan tüm yöntemlerin belirli avantaj ve dezavantajları vardır. Tedavi seçimi her olgu için kendi koşulları gözönüne alınarak yapılmalıdır. Cerrahi tedavi, deneyimli tiroid cerrahları tarafından uygulanması ve iyi ameliyat öncesi hazırlık yapılması koşuluyla son derece düşük risk taşır.

Nodüler (tek ya da multipl) hipertiroidide cerrahi tedavinin başarı şansı Graves hastalığından daha yüksektir. Ayrıca büyük guatrli, genç, medikal tedavi veya radyoaktif iyot uygulamasından sonra nükseden olgularda cerrahi tedavi öncelikli olarak düşünülmelidir.

Uygulanacak cerrahi teknik, ya da tiroidektominin sınırları cerrahın seçimine göre değişir. Günümüzde Graves olgularında bir tarafa total, karşıya subtotal lobektomi, toksik multinodüler guatrda bilateral subtotal tiroidektomi, tek toksik nodülide ise lezyon tarafına total tiroidektomi en çok kabul edilen tekniklerdir.

KAYNAKLAR

1. Faik SA. The management of hyperthyroidism: A surgeon's perspective. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23:361-79.
2. Soestbergen MJM, van der Vijver JCM, Graafland AD. *J Endocrinol Invest* 1992; 15:797-800.
3. Andaker L, Johansson K, Smeds S, Lennquist S. Surgery for hyperthyroidism: hemithyroidectomy plus contralateral resection or bilateral resection? A prospective randomized study of postoperative complications and long term results. *World J Surg* 1992; 16:765-9.
4. Melliere D, Etienne G, Becquemin JP. Operations for hyperthyroidism. *Am J Surg* 1988; 155:395-9.
5. Okamoto T, Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Aiba M. Retrospective analysis of prognostic factors affecting thyroid functional status after subtotal thyroidectomy for Grave's disease. *World J Surg* 1992; 16:690-6.

6. Patwardhan NA, Moront M, Rao S, Braverman LE. Surgery still has a role in Graves hyperthyroidism. *Surgery* 1993; 114:1108-13.
7. Sugino K, Mimura T, Toshima K, Iwabuchi H, Kitamura Y, Kawano M, Ozaki O, Ito K. Follow-up evaluation of patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy and risk factor analysis for postoperative thyroid dysfunction. *J Endoc Invest* 1993; 16:195-9.
8. Lease GP, Jung RT, Scott A, Waugh N, Browning MC. Long term follow-up of treated hyperthyroid and hypothyroid patients. *Health Bulletin* 1993; 51:177-83.
9. Bouma DJ, Kammer H, Greer MA. Follow-up comparison of short term versus 1 year antithyroid therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:1133.
10. Laurberg P, Bucholz-Hansen PE, Iverson A. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1986; 111:39.
11. Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16:365-89.
12. Clark OH, Siperstein AE. Commentary. In: Cady B, Rossi RL, eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1991:207-14.
13. Kahy MP, Weber RS. Complications of surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993; 73:307-21.
14. Rossi RL, Cady B. Surgery of thyroid gland. In: Cady B, Rossi RL, eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1991:187-206.
15. Wool MS. Hyperthyroidism. In: Cady B, Rossi RL, eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1991:121-30.
16. Behar R, Arganini M, Wu TC; McCormick M, Straus HF, DeGroot LJ, Kaplan EL. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986; 100:1121-6.
17. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' Disease. *World J Surg* 1990;14:437-40.
18. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985; 98:1148-52.
19. Frilling A, Goretzki PE, Grubendorf M, Erbsloh M, Roher HD. The influence of surgery on endocrine ophthalmopathy. *World J Surg* 1990; 14:442-5.
20. Levitt MD, Edis AJ, Agnello R, McCormick CC. The effect of subtotal thyroidectomy on Graves' ophthalmopathy. *World J Surg* 1988; 12:593-7.
21. Sowinsky J, Stajgis P, Ziemanski A, Drews M, Sosnowski P, Kadlubowska-Trzcinska M. Total thyroidectomy in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97:348-53.
22. Sridama V, DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 1989; 87:70-5.

23. Kasuga Y, Sugeno A, Kobayashi S, Kaneko G, Masuda H, Fujimoro M, Lida F. Clinical evaluation of the response to treatment of Graves' disease. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:327-33.
24. Mori Y, Matoba N, Miura S, Sakai N, Taira Y. Clinical course and thyroid stimulating hormone (TSH) antibodies during surgical treatment of Graves' disease. *World J Surg* 1992; 16:647-52.
25. Feliciano DV. Everything you want to know about Graves' disease. *Am J Surg* 1992; 164:404-11.
26. Sugrue DD, Durry MI, McEvoy M. Long term followUp of hyperthyroid patients treated by subtotal thyroidectomy. *Br J Surg* 1983; 70:408-11.
27. Eyre-Brook IA, Talbot CH. The treatment of autonomous functioning thyroid nodules. *Br J Surg* 1982; 69:577-9.
28. Hamburger JE. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:1089-93.
29. Goletti O, Monzani F, Caraccio N, Del Cuerra P, Lippolis PV, Pucciarelli M, Seccia M, Carmassi F, Cavina E, Baschiery L. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomously functioning single thyroid nodules: optimization of treatment and short term outcome. *World J Surg* 1992; 16:784-9.