

Graves Oftalmopatisinin Tedavisinde Erken Cerrahi Girişimin ve Total Tiroidektominin Rolü

The Role of Early Surgical Intervention and Total Thyroidectomy in the Treatment of Graves' Ophthalmopathy

Dr. Oktay BÜYÜKAŞIK,^a
Dr. A. Oğuz HASDEMİR,^b
Dr. Bilal ARIKAN,^c
Dr. Hülagü KARGICI^c

^aGenel Cerrahi AD,
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Bolu

^b1. Genel Cerrahi Kliniği,

². Genel Cerrahi Kliniği,
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.12.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Oktay BÜYÜKAŞIK
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD, Bolu,
TÜRKİYE/TURKEY
oktaybuyukasik@gmail.com

ÖZET Amaç: Graves hastalarının %90'ında göz bulguları saptanmaktadır. Göz tutulumu eksoftalmus gibi kozmetik sorunlara, diplopiye ve ileri dönemde optik nöropatiye yol açabilmektedir. Bu çalışmada amaç, hipertiroidi süresi farklı olan hastalarda total veya subtotal tiroidektominin göz bulgularına ve otoantikör düzeylerine etkisinin incelenmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma Graves oftalmopati nedeni ile opere edilen toplam 48 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların hipertiroidi süreleri kaydedildi. Ağır hipertiroidisi ($FT_3 \geq 10$ IU/mL) olan 24 hastaya total tiroidektomi (grup I), ılımlı hipertiroidisi olan diğer 24 hastaya subtotal tiroidektomi (grup II) uygulandı. Hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde serum TSH, FT_3 , FT_4 , anti tiroglobulin (anti-T), antitiroid peroksidaz (anti-M) düzeyleri çalışıldı. Tüm hastaların göz muayeneleri ve hertel oftalmometrik (HeO) ölçümleri yapıldı ve gruplar arası oftalmopatikteki regresyon durumu araştırıldı. **Bulgular:** Grup I'de hipertiroidi süresi 10 aydan kısa olan 11 hastanın 8 (%72.7)'inde, 10 aydan uzun olan 13 hastanın 4 (%15.3)'ünde oftalmopati bulgularında gerileme olduğu saptandı. Grup II'de hipertiroidi süresi 10 aydan kısa olan 13 hastanın 3 (%23)'ünde gerileme gözlenirken, 10 aydan uzun olan 10 hastanın hiçbirinde oftalmopati bulgularında gerileme gözlenmedi. Hipertiroidi süresi 10 aydan az olan olgularda grup II'ye göre grup I'de regresyon oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.015$). Her iki grupta da cerrahi girişime kadar geçen süre arttıkça HeO'daki gerileme istatistiksel olarak azalmakta idi ($p=0.006$). Grup I'de grup II'ye göre postoperatif 12. ayda ölçülen anti-T ve anti-M düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p=0.004$ ve $p=0.016$). **Sonuç:** Hipertiroidi süresi 10 ayın altında olan Graves hastalarında bilateral total tiroidektomi uygulaması hipertiroidizmin hızlı ve kalıcı kontrolünü sağlamakta, gözdeki inflamasyon bulgularını düzeltmekte ve propitozis ile ilerlemesini durdurabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Graves oftalmopatisi, eksoftalmus, tiroidektomi

ABSTRACT Objective: 90% of Graves' patients are diagnosed with eye disorders. The disease leads to certain cosmetic problems such as decreased ocular motility, exophthalmos as well as to diplopia and optic neuropathy in its later stages. In this study, our aim is to analyze and evaluate the effects of total or subtotal thyroidectomy on eye-related symptoms and autoantibody levels in patients with different durations of hyperthyroidism. **Material and Methods:** This study was carried out on 48 patients operated due to Graves' ophthalmopathy. The hyperthyroidism durations of the patients were recorded. Total thyroidectomy (group I) was performed on 24 patients with serious hyperthyroidism ($FT_3 \geq 10$ IU/mL) while subtotal thyroidectomy (group II) was performed on the other 24 patients with mild hyperthyroidism. We carried out pre and postoperative serum TSH, FT_3 , FT_4 , anti-thyroglobuline (anti-T), anti-thyroid peroxidase (anti M) tests. All patients went through eye examinations and their hertel ophthalmometric (HeO) measurements were done. Following this, the regression in ophthalmopathy between the groups was investigated. **Results:** In group I, regression was observed in the ophthalmopathy findings of 8 (72.7%) of the 11 patients with hyperthyroidism of shorter than 10 months duration and 4 (15.3%) of the 13 patients with hyperthyroidism of longer than 10 months duration. In group II, regression in ophthalmopathy findings was observed in 3 (23%) of the 13 patients with hyperthyroidism of shorter than 10 months duration, whereas no regression was observed in ophthalmopathy findings of any of the 10 patients with a duration longer than 10 months. Among cases with hyperthyroidism of shorter than 10 months, regression rate was significantly higher in group I than in group II ($p=0.015$). In both groups, as the time interval until the surgical procedure increased, the regression in HeO decreased statistically ($p=0.006$). A significant decrease was observed in anti-T and anti-M levels measured in the 12th month postoperatively and the decrease was higher in group I than in group II ($p=0.004$ and $p=0.016$). **Conclusion:** Bilateral total thyroidectomy application helps fast and permanent control of hyperthyroidism, eliminates the eye inflammation findings and stops the proceeding of proptosis in Graves' patients.

Key Words: Graves' ophthalmopathy, exophthalmos, thyroidectomy

Graves hastalığı, V. yüzyılda Aristotle ve Xenophon tarafından guatr ve eksoftalmus olarak tarif edilmiştir.¹ Patofizyolojisi ise 1958 yılında McKenzie'nin "a long-acting thyroid stimulator" olarak adlandırdığı ve 1965 yılında Adams'ın "an antibody against a thyroid-gland component" diye isimlendirdiği otoantikörlerin saptanmasıyla açıklanmıştır.²

Graves oftalmopati (GO) ise tiroid dokusuna karşı gelişen otoantikörlerin orbital dokuya karşı çapraz reaksiyon göstermesi sonucu oluşmaktadır. Bu inflamasyondan özellikle tiroidi stimüle eden hormon (TSH) reseptörlerine karşı gelişen antikörler sorumlu tutulmaktadır.^{3,4} Aktive olan T hücreleri orbital dokuda özellikle tümör nekroz faktör ve interferon gama gibi sitokinler salgırlar. Sitokinler hücre çoğalmasına, fibroblastlardan özellikle hiyaluridik asit ve kondrotin sülfat gibi hidrofilik glikozaminoglikan (GAG) ve kollojen sentezine neden olurlar. GAG ve kollojen birikimi ödeme, kas ve bağ dokusunda şişmeye yol açar. Bu durum ekstraoküler kaslarda ve retroorbital bağ dokusunda genişlemeye ve basınç artışına yol açar.^{3,4} Orbitanın venöz drenajı bozulur. Sonuçta göz dışarı itilir ve propitozis oluşur. Orbitadaki bu inflamasyon bazı hastalarda ekstra oküler kaslarda ve orbita arkası bağ dokusunda yaygın fibrozise yol açarak oküler motilite bozukluğuna, korneal tutulumu ve optik sinir hasarına kadar ilerleyebilir.⁵

Tüm hipertiroidi olgularının %60-80'ini Graves hastaları oluşturur.³ Graves hastalarının önemli bir kısmında göz ile ilgili belirtiler gelişmektedir. Bir çalışmada Graves hastalarının %90'ında göz kapağında retraksiyon, %62'sinde eksoftalmus, %43'ünde restrüktif ekstraoküler miyopati ve %6'sında optik sinir disfonksiyonu saptanmıştır.⁶ Çoğu hasta göz bulgularının şiddetini gösteren NOSPECS sınıflamasına göre I-III kategorisinde bir göz tutulumuna maruz kalmakta, daha az sayıda hastada ise NOSPECS sınıflamasına göre III-VI kategorisinde daha ağır bir göz tutulumu görülmektedir.^{6,7} İmmünolojik reaksiyonun başlaması hipertiroidi ile kendisini göstermektedir. Dolayısıyla hipertiroidi süresi bize inflamasyon süresini verebilmektedir. Bu çalışmada amaç cerrahi müdahaleye kadar geçen zaman açısından hipertiroidili

kalma süreleri farklı olan hastalarda tiroid dokusunun tamamen veya kısmen ortadan kaldırılmasının göz bulgularına ve otoantikör titrelerine etkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışma Ocak 2000-Haziran 2006 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde Graves oftalmopati nedeni ile ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu alınarak opere edilen 50 hasta üzerinde yapıldı. Postoperatif patoloji değerlendirmelerinde toplam 2 hastada insidental papiller kanser saptandı. Bu 2 hasta postoperatif dönemde alacağı radyoaktif iyot tedavisi nedeni ile göz bulgularının etkilenmemesi adına çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 48 hasta üzerinde yürütüldü.

Tüm hastaların cerrahi müdahaleye dek maruz kaldıkları hipertiroidi süreleri sorgulandı ve kaydedildi. Tüm hastalara tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi yaptırıldı ve serum TSH, fT₃, fT₄, anti tiroglobulin (anti-T) ve antitiroid peroksidaz (anti-M) düzeyleri ölçüldü. Cerrahi girişim öncesi bir göz hekimi tarafından hastaların göz muayeneleri ve Hertel oftalmometrik (HeO) testleri yapıldı. Oftalmopati dereceleri Klinik aktivite skoru ile NOSPECS Sınıflaması kullanılarak sınıflandırıldı.⁷

Hastalar hastaneye başvurdukları ilk sıradaki serum serbest T₃ düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. fT₃ düzeyi 10 IU/mL'nin altında olan hastalar "ılımlı hipertiroidi", 10 IU/mL'nin üstünde olan hastalar "ağır hipertiroidi" olarak kabul edildi. Ağır hipertiroidisi olan 24 hasta **grup I**, ılımlı hipertiroidisi olan 24 hasta **grup II** olarak çalışmaya alındı. Hastalar anti-tiroid tedavi (Propiltiyourasil veya tiromazol + β-bloker) verilerek ötiroid hale getirilerek; grup I'deki hastalara **total tiroidektomi (TT)**, grup II'deki hastalara **subtotal tiroidektomi (STT)** uygulandı. STT, peroperatif olarak 1cm³ tiroid dokusu ağırlığı 1 g kabul edilerek, yaklaşık her iki tarafta 3 g tiroid dokusu kalacak şekilde uygulandı. TT bir cerrah, STT üç farklı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Cerrahi girişimler hastalar en az bir ay ötiroid halde tutulduktan sonra gerçekleştirildi. Hastalar 1., 3., 6. ve 12. aylarda serum tiroid hormon, anti-T ve anti-M düzeyleri ile izlendi. Hasta-

ların postoperatif 6. ve 12. aylarda yine bir göz he-kimi tarafından göz muayeneleri ve Hertel oftal-mometrik ölçümleri yapıldı ve oftalmopatideki regresyon durumu araştırıldı. Grup II'deki bir has-taya 6. ay kontrolünde göz bulgularının hızla iler-lemesi nedeni ile tamamlayıcı tiroidektomi uygulandı ve 12. aydaki HeO değerlendirmesine alınmadı. Grup II, postoperatif 12. aydaki HeO muayenesinde 23 hasta üzerinden değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 11.5 programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ölçülebilen değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için ise % şeklinde gösterildi. Gruplar arasındaki farklar ölçülebilen değişkenler için Mann-Whitney U testi ile incelendi. Gruplar arasındaki tekrarlan-an anti T ve Anti M ölçümleri arasında farklılık Friedman testi ile araştırıldı. Friedman testinde anlamlı fark görülmesi halinde, farka neden olan ölçüm zamanlarını belirlemek amacıyla Friedman çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Gruplar içinde hipertiroidi süresi ile HeO'daki değişim arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler için karşılaştırmalarda ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel ola-rak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların 15 (%31.2)'i erkek, 33 (%68.8)'ü kadındı. En genç hasta 25, en yaşlı hasta 57 yaşında olup, yaş ortalaması 40.6 idi. Hipertiroidi saptanması ile cerrahi girişim arasında geçen süre 3-36 ay arasında değişiyordu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve hi-pertiroidi saptanması ile cerrahi girişim arasında geçen süre yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.308$, $p = 0.765$, $p = 0.573$) (Tablo 1).

Hastaların tümünde gözlerde aşırı sulanma ve batma hissi olduğu, okuma sırasında retrobul-ber çekilme hissi yaşandığı, grup I'de 4, grup II'de 3 hasta olmak üzere toplam 7 hastada odaklama sırasında güçlük olduğu, ama akomodasyonun sağlanabildiği saptandı. Tümünde üst göz kapağı retraksiyonunun olduğu, göz hareketlerini kısıt-layacak denli kas tutulumu, kornea ve görme kay-bına neden olabilecek optik sinir tutulumu

TABLO 1: Yaş, cinsiyet ve hipertiroidi sürelerinin gruplar arası dağılımı.

	Grup I (n= 24)	Grup II (n= 24)	p (*)
Yaş	40.2 \pm 8.82	42.7 \pm 8.37	0.308
Cinsiyet E/K	7/17	8/16	0.765
Hipertiroidi süresi (ay)	9.6 \pm 7.49	10.7 \pm 7.76	0.573

(*)Mann Whitney U testi.

olmadığı saptandı. Grup I'deki hastaların 12 (%50)'sinde ve grup II'deki hastaların 5 (%20.8)'inde iki göz arasında 1 mm'nin üzerinde fark yaratan propitozis olduğu, grup I'deki hastala-rın 4 (%16.6)'ünde ve grup II'deki hastaların 4 (%16.6)'ünde bu farkın 2 mm üzerinde olduğu göz-lendi. Klinik aktivite skoruna göre grup I'deki 3 hasta üç, 1 hasta dört aktivasyon kriteri gösterir-ken, grup II'deki 1 hasta üç aktivasyon kriteri gös-teriyordu. NOSPECS sınıflamasına göre hastaların tümü sınıf 3 grubunda idi. Gruplara göre hastala-rın cerrahi girişim öncesindeki göz bulguları Tablo 2'de görülmektedir.

Hastalar postoperatif komplikasyonlar açısın-dan değerlendirildiğinde; grup I'de 3 (%12.5) has-tada geçici hipokalsemi ve 1 hastada geçici ses kısıklığı gelişti. Grup II'de hipokalsemi veya ses kısıklığı saptanmadı. Bir hasta postoperatif 10. saatte kanama nedeni ile reopere edildi ve hemostaz sağ-landı.

Bir yıllık izlem süresinde grup II'de 3 (%12.5) hastada nüks hipertiroidi saptandı. Bu hastalardan göz bulguları belirgin progresyon gösteren 1 olguya 7. ayda tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı. Bu has-tanın 12. ayda yapılan tetkiklerinde göz bulgula-rında belirgin gerileme oldu. Diğer 2 hasta, cerrahi girişim teklifini kabul etmedikleri için, antitiroid ilaç tedavisiyle izlenmektedir. Bu hastalarda göz bulguları stabil olarak seyretmektedir.

Grup I'de postoperatif 1. aydan sonra tüm hastalarda hipotiroidi gelişti. Grup II'de ise 6. ay kontrollerinde 6 (%25) hastada, birinci yıl kont-rollerinde 9 (%37.5) hastada hipotiroidi gelişti. Bu hastalara tiroid hormon replasman tedavisi baş-landı.

TABLO 2: Gruplara göre hastaların preoperatif dönemdeki göz bulguları.

	Grup I (n= 24)	Grup II (n= 24)
Yakınmalar		
Aşırı sulanma ve batma	24	24
Göz kapağı retraksiyonu	24	24
Retrobülber çekilme	24	24
Odaklama sırasında güçlük	4	3
Fizik muayene		
Asimetrik eksoftalmus	4	3
Hertel oftalmometri		
Sağ göz	21.7 ± 1.12	22.7 ± 0.99
Sol göz	22.4 ± 1.5	22.48 ± 1.63
İki göz arasındaki fark		
≤ 1 mm	12	19
1-2 mm	8	1
≥ 2 mm	4	4
Klinik aktivite skoru		
İnaktif oftalmopati	20	23
Aktif oftalmopati	4	1
NOSPECS sınıflaması		
Sınıf 3	24	24
3a (21-23 mm)	12	12
3b (24-27 mm)	12	12
3c (≥ 28 mm)	0	0

Her iki grup arasında preoperatif dönemle postoperatif 6. ve 12. aydaki anti-T düzeyleri karşılaştırıldığında grup II'de hafif bir artış olduğu, grup I'de ise sırasıyla %6.7 ve %11.7 düzeyinde azalma olduğu gözlemlendi. Grup I'de grup II'ye göre anti-T düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p < 0.001$ ve $p = 0.004$). Preoperatif döneme göre postoperatif 6. ve 12. aylardaki anti-M düzeyi karşılaştırıldığında grup II'de hafif bir artış, grup I'de ise sırasıyla %1.2 ve %5.5 düzeyinde azalma gözlemlendi. Gruplar arasında 6. aydaki anti-M düzeylerindeki değişimlerde istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($p = 0.204$). Postoperatif 12. ayda ise grup I'de grup II'ye göre anti-M düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p = 0.016$) (Tablo 3).

Her iki grup arasında operasyona kadar geçen hipertiroidili kalma süresi arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p = 0.573$, $p > 0.005$). Hipertiroidi

süresi önemsenmeksizin postoperatif 6. ayda yapılan HeO ölçümlerine göre grup I'de oftalmopati bulgularının 10 (%41.6) hastada değişmediği, 12 (%50) hastada gerilediği ve 2 (%8.3) hastada ilerleme gösterdiği saptandı. Grup II'de ise oftalmopati bulgularının 10 (%41.6) hastada ilerleme gösterdiği, 11 (%45.8) hastada değişmediği ve 3 (%12.5) hastada gerileme gösterdiği saptandı. Grup I'deki hastaların %91.6 (22/24)'sında ve grup II'deki hastaların %58.3 (14/24)'ünde göz bulgularının ilerleme göstermediği ya da gerilediği gözlemlendi. İstatistiksel açıdan grup I'deki regresyon oranı grup II'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 4). Postoperatif 12. aydaki hastaların HeO ölçümleri yapıldı ve gruplar hipertiroidi süreleri açısından 10 aydan kısa ve uzun olarak değerlendirildi. Grup I'de hipertiroidi süresi 10 aydan kısa olan 11 hastanın 8 (%72.7)'inde oftalmopati bulgularında gerileme olduğu, 3 (%27.7)'ünde stabil kaldığı saptandı. On aydan uzun olan 13 hasta-

TABLO 3: Gruplar arasında preoperatif-postoperatif 6.ve 12. ay anti-T ve anti-M düzeyleri.

	Grup I	Grup II	p (*)
Preoperatif-postoperatif 6. ay			
Anti-T	-6.7 ± 9.25	0.3 ± 4.64	< 0.001
Anti-M	-1.2 ± 3.43	0.2 ± 2.84	0.204
Preoperatif-postoperatif 12. ay			
Anti-T	-11.7 ± 18.33	0.3 ± 7.54	0.004
Anti-M	-5.5 ± 11.45	1.1 ± 4.23	0.016

(*) Friedman testi.

TABLO 4: Muayene ve HeO bulgularına göre postoperatif 6. aydaki göz bulgularının değerlendirilmesi (Ölçüm hatası olabilecek ± 0.1 mm değişim gösteren olgular stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir).

	Grup I (n= 24) ± 0.1 mm	Grup II (n= 24) ± 0.1 mm	p
Progresyon	2 (%8.30)	10 (%41.6)	0.005†
Stabil	10 (%41.6)	11 (%45.8)	
Regresyon	12 (%50.0)	3 (%12.5)	
HeO'daki değişim	-0.240 ± 0.493	0.257 ± 0.496	< 0.001‡

† Pearson ki-kare testi, ‡ Bağımlı t-testi

TABLO 5: Hipertiroidi süresi 10 ayın altında ve üstünde olan hastalarda postoperatif 12. aydaki göz bulgularının HeO bulgularına göre değerlendirilmesi.

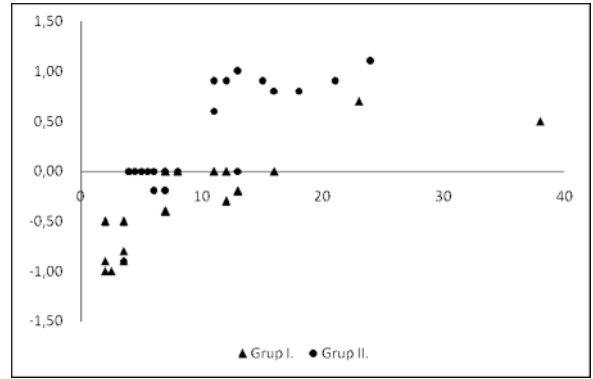
Hipertiroidi süresi	10 ayın altında		10 ayın üstünde	
	Grup I (n= 11)	Grup II (n= 13)*	Grup I (n= 13)	Grup II (n= 10)*
Progresyon	0 (%0.0)	5 (%38.4)	2 (%15.3)	5 (%50)
Stabil	3 (%27.2)	5 (%38.4)	7 (%53.8)	5 (%50)
Regresyon	8 (%72.7)	3 (%23.0)	4 (%30.7)	0 (%0.0)
P	p= 0.015		p= 0.104	

(*) Grup II'deki 1 hastaya 6. ay kontrolünde göz bulgularının hızla ilerlemesi nedeni ile tamamlayıcı tiroidektomi uygulandı ve 12. aydaki HeO değerlendirmesine alınmadı. Bu nedenle grup II, 23 hasta üzerinden değerlendirildi.

nın 4 (%30.7)'ünde gerileme, 2 (%15.3)'sinde ilerleme olduğu ve 7 (%53.8) hastada stabil kaldığı saptandı. Grup II'de cerrahi girişime kadar geçen süre 10 aydan kısa olan 13 hastanın göz bulgularında 3 (%23)'ünde gerileme, 5 (%38.4)'ünde ilerleme gözlenirken, 5 (%38.4) hastada stabil kaldı. Aynı grupta hipertiroidi süresi 10 aydan uzun olan 10 hastanın 5 (%50)'ünün göz bulgularında ilerleme saptandı ve 5 (%50) hastada stabil kaldı. Buna göre hipertiroidi süresi 10 aydan az olan olgularda grup II'ye göre grup I'de regresyon oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p= 0.015$). Hipertiroidi süresi 10 aydan fazla olan olgularda grup II'ye göre grup I'de regresyon oranı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p= 0.104$). Grup I içerisinde hipertiroidi süresi 10 aydan az olan grupta hipertiroidi süresi 10 aydan fazla olan gruba göre regresyon oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p= 0.041$). Grup II içerisinde hipertiroidi süresi 10 aydan az olan grupta hipertiroidi süresi 10 aydan fazla olan gruba göre regresyon oranı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p= 0.229$) (Tablo 5). Hipertiroidi tanısı ile cerrahi girişim arasında geçen süre ile Hertel ölçümündeki değişim arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği Şekil 1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Graves hastalığının tedavisinde antitiroid ilaçlar (ATD), radyoaktif iyot (RAI) ile tiroid dokusunun ablasyonu ve cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir. Cerrahi teknik olarak STT, totale yakın tiroidektomi (TYT) veya TT yapılabilir. STT yaklaşık



ŞEKİL 1: Hipertiroidi tanısı ile cerrahi girişim arasında geçen süre (ay) ile postoperatif HeO ölçümündeki değişim arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği (± 0.1 mm değişim olan hastalar "0" a eşitlenmiştir).

2-6 g, TYT ise 1-2 g bakiye tiroid dokusu kalacak şekilde uygulanmaktadır.^{8,9} Değişik oranlarda hipotiroidi, hipoparatiroidi, nöks paralizisi ve hipertiroidi relapsı bildirilmiştir. Genel olarak rezeksiyon tipi totale yaklaştıkça hipertiroidi eradikasyonunda başarı ve komplikasyon oranlarında artış olmaktadır.⁸⁻¹²

Graves oftalmopatiye ise tedavi hem tiroid hormonlarının kontrol altına alınmasını hem de göz bulgularının düzeltilmesini gerektirir. Tiroid dokusunun RAI veya cerrahi ile ortadan kaldırılması hipertiroidinin kontrol altına alınması için yeterli olabilir, ancak oftalmopatiye yeterli düzelmeye sağlamayabilir, hatta oftalmopatiyi kötüleştirir. Örneğin; RAI tedavisinden sonra lenfositik infiltrasyon ve doku destrüksiyonu sonucu sonraki her yıl için %2-3 hastada, 10 yılda ise %50'den fazla hastada hipotiroidi gelişmektedir.¹³ Bazı olgularda ise geçici tirotoksikoz ataklarına ve radyasyon ti-

roiditlerine yol açabilmektedir. Bazı çalışmalarda RAI tedavisinin var olan oftalmopatiyi %5-56 oranında kötüleştirdiği bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁸ Bu kötüleşmenin geçici olduğu ve kortikosteroid uygulanması ile engellenebildiği bildirilmişse de,^{17,18} aktif oftalmopatisi olan olgularda kullanımı halen tartışmalıdır.

Tiroide yönelik tek tip cerrahi uygulamasının oftalmopatinin geriletilmesindeki etkinliği araştırılmıştır. STT yapılan 19 GO'lu hastanın oftalmopati bulgularında 6 (%30.5) olguda ilerleme, 6 (%30.5) olguda gerileme ve 7 (%39) olguda ise değişiklik olmadığı bildirilmiştir.¹⁹ TYT'nin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada ise hem NOSPECS hem de Hertel oftalmometrik incelemelerde GO'da %55 gerileme, %20 ilerleme saptanmış ve %25 olguda değişiklik olmadığı bildirilmiştir.²⁰

GO'da farklı cerrahi yöntemlerin hem oftalmopatideki regresyona hem de immünolojik yanıtta olan etkisinin incelendiği çalışmalarda sonuçlar farklıdır. Bir çalışmada TT ile STT uygulanan gruplar arasında 6 aylık takip sonucunda oftalmopatide %71-74 oranında benzer oranda düzelme saptanmıştır. Postoperatif TSH-R Ab titrasyonunda da benzer azalmalar saptanmıştır.²¹

Winsa ve ark. nın çalışmasında propitoziste STT grubunda %39, TT grubunda %6 oranında kötüleşme, STT grubunda %51 gerileme veya stabil kalmaya karşılık; TT grubunda %94 gerileme veya stabil kalma oranı saptanmıştır. Preoperatif yüksek saptanan TSH-R Ab titrelerinde postoperatif dönemde STT'de %32, TT'de %88 oranında normale yakın değerler saptanmıştır. Araştırmacılar immünolojik remisyonun oftalmopatideki düzelmeye doğru orantılı olduğunu ve bunun da rezeksiyon sonrası kalan doku miktarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.²²

Benzer bir çalışmada TT ve STT grupları arasında cerrahi sonrası propitoziste gerileme ve TSH-R Ab, anti-T ve anti-M düzeyleri karşılaştırılmış ve TT grubunda hem propitoziste hem de antikor titrelerinde istatistiksel anlamlılığı olan gerileme saptanmıştır. Buna göre TT ve STT gruplarında anti T'de 1'e karşılık 21 hastada, anti-M'de 0'a karşılık 21 hastada ve anti TSH-R'de 2'ye karşılık 6 hastada

titrasyon pozitifliği saptanmıştır. Araştırmacı postoperatif dönemde bu antikorlarda saptanan titrasyon azalmasının oftalmopatinin gerilemesinde etkili olduğunu belirtmiştir.²³

Ancak Jarhult ve ark.nın prospektif randomize çalışmasında TSH-R Ab titrelerinde postoperatif erken dönemde TT grubunda STT'ye göre keskin bir düşüş saptandığı ve 36. ay civarında bu düşüşün her iki grup arasında eşitlendiği saptanmıştır. Yine her iki grup arasında 3. yıldaki değerlendirmede göz bulgularının subjektif ve objektif skorlarında benzer sonuçlar saptanmıştır. Araştırmacılar postoperatif komplikasyon oranlarının da yüksekliği nedeni ile TT yerine 2 g altı rezidü doku bırakan STT'yi önermişlerdir.⁸

Sunulan seride preoperatif dönemle postoperatif 6. ve 12. aydaki anti T düzeylerinde grup I'deki azalma grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı idi. Altıncı aydaki anti M düzeyindeki değişimlerde ise gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi. On ikinci ayda ise grup I'de grup II'ye göre anti-M düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü. Ancak postoperatif 1. yıldaki bu antikor titrelerindeki azalma %1.2-11.7 aralığında olup, oldukça düşüktür.

Çalışmamızda hipertiroidi süresi ile cerrahi girişim arasında geçen sürenin ve cerrahi yöntemin oftalmopati üzerine etkili olabileceği ortaya çıkmıştır. Grup I'de hipertiroidi süresi 10 aydan kısa olan 11 hastanın 8 (%72.7)'inde oftalmopati bulgularında gerileme olduğu, 3 (%27.7)'ünde stabil kaldığı saptandı. Grup II'de cerrahi girişime kadar geçen süresi 10 aydan kısa olan 14 hastanın 3 (%21.4)'ünde gerileme, 5 (%35.7)'inde ilerleme gözlenirken, 6 (%42.8) hastanın göz bulguları stabil kaldı. Buna göre hipertiroidi süresi 10 aydan az olan olgularda grup II'ye göre grup I'de regresyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.015$). Yine Grup I'in kendi içerisinde hipertiroidi süresi 10 aydan az olan grupta hipertiroidi süresi 10 aydan fazla olan gruba göre regresyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.041$). Hipertiroidi süresi 10 aydan uzun olan olgularda ise grup I'de, grup II'ye göre regresyon oranı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.104$) (Tablo 5).

Bu bulgular GO'lu hastalarda erken yapılan total tiroidektominin propitozisin ilerlemesini durdurabileceğini ve inflamasyon bulgularını düzeltebileceğini göstermektedir. Ancak propitozisteki gerilemeler kozmetik açıdan çok tatmin etmeyen milimetrik regresyonlar şeklinde olmaktadır. Özellikle kozmetik açıdan daha sorunlu olan unilateral eksoftalmus olgularında ve optik sinirin orbita apeksindeki artan kas kitlesi nedeni ile risk altında olduğu olgularda dekompressif cerrahi tedavi olumlu sonuçlarından dolayı mutlaka düşünülmelidir.²⁴ İnflamasyonu süren STT'li olgularda tamamlayıcı tiroidektomi de bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Literatürde hipertiroidi süresi ile cerrahi girişim arasında geçen sürenin oftalmopati üzerine etkinliğinin incelendiği başka çalışma saptanmamıştır. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Graves hastalarında tiroid kanseri prevalansı %2-12 arasında bildirilmektedir.²⁵⁻²⁷ Sunulan seride 2 (%4) olguda papiller kanser saptanmıştır. TT,

kanserli olguların küratif tedavisini de sağlaması nedeni ile önemli avantajlar sunmaktadır. Graves olgularında TT sonrası en önemli morbidite nedenlerinden biri geçici hipokalsemidir. Bir meta-analiz çalışmasında bu oran %9.6 civarında bulunmuştur.²⁸ Ancak bu oran değişik çalışmalarda %0-43.6 olarak bildirilmektedir.^{11,21,29} Serimizde bu oran %12'dir. Bu komplikasyonun azaltılması için hastaların ötiroid hale geldikten en az bir ay sonra opere edilmeleri doğru bir yaklaşım olabilir. Bu sayede aç kemik sendromu gelişmesi en aza inecektir.

SONUÇ

Hipertiroidi süresi 10 ayın altında olan GO hastalarında total tiroidektomi, hipertiroidizmin hızlı ve kalıcı kontrolünü sağlamakta, gözdeki inflamasyon bulgularını düzeltmekte ve propitozisin ilerlemesini durdurabilmektedir. Bu nedenle GO hastalarının bu süreyi geçirmeden opere edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sawin CT. Theories of causation of Graves' disease. A historical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(1):63-72.
2. McKenzie J. Delayed thyroid response to serum from thyrotoxic patients. *Endocrinology* 1958;62(3):865-8.
3. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362(8):726-38.
4. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000;343(17):1236-48.
5. Bothun ED, Scheurer RA, Harrison AR, Lee MS. Update on thyroid eye disease and management. *Clin Ophthalmol* 2009;3:543-51.
6. Bartley GB, Fatourech V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(3):284-90.
7. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(1):9-14.
8. Järhult J, Rudberg C, Larsson E, Selvander H, Sjövall K, Winsa B, et al; TEO Study Group. Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy-long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. *Thyroid* 2005; 15(10):1157-64.
9. Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Surgical treatment of graves' disease: Subtotal or total thyroidectomy? *Surgery* 1996;120(6):1020-5.
10. Stalberg P, Svensson A, Hessman O, Akerström G, Hellman P. Surgical treatment of graves' disease: Evidence-based approach. *World J Surg* 2008;32(7):1269-77.
11. Koyuncu A, Aydin C, Topçu O, Gökçe ON, Elagöz S, Dökmetaş HS. Could total thyroidectomy become the standart treatment for graves disease? *Surg Today* 2010;40(1):22-5.
12. Hoffmann R. Thyroidectomy in graves disease: Subtotal, near total or total? *Orbit* 2009;28(4):241-4.
13. Farrar JJ, Toft AD. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol* 1991;35(3):426-32.
14. Kung AWC, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease:prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:542-6.
15. Hamilton RD, Mayberry VE, McConahey WM, Hanson KC. Ophthalmopathy of Graves' disease: A comparison between patients treated surgically and patients treated with radioiodine. *Mayo Clin Proc* 1967;42(12):812-8.
16. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(26):1733-8.
17. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338(2):73-8.
18. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1989;321(20): 1349-52.
19. Levitt MD, Edis AJ, Agnello R, McCormick CC. The effect of subtotal thyroidectomy on Graves' ophthalmopathy. *World J Surg* 1988;12(5):593-7.
20. Elsayed YA, Abdul-Latif AM, Abu-Alhuda MF, Halim HA. Effect of near-total thyroidectomy on thyroid orbitopathy due to toxic goiter. *World J Surg* 2009;33(4):758-66.

21. Witte J, Goretzki PE, Dotzenrath C, Simon D, Felis P, Neubauer M, et al. Surgery for graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy- results of a prospective randomised trial. *World J Surg* 2000;24(11):1303-11.
22. 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(4):406-12.
23. Kurihara H. Total thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(3):265-7.
24. Şener EC, Dayanır V, Oruç S, Sanaç AŞ, Akalın S, Turan E. [Treatment of thyroid ophthalmopathy]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1994;3(4):260-7.
25. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg* 2008;195(3):292-7.
26. Erbil Y, Barbaros U, Ozbey N, Kapran Y, Tükenmez M, Bozboru A, et al. Graves' disease, with and without nodules, and risk of thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol* 2008;122(3): 291-5.
27. Chao TC, Lin JD, Chen MF. Surgical treatment of thyroid cancers with concurrent Graves' disease. *Ann Surg Oncol* 2004;11(4):407-12.
28. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000;90(2):161-5.
29. Kocaturk S, Beriat GK. [Connected thyroidectomy hypoparathyroidism]. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2009;2(1):32-41.