

Guatrlı Hastalarda Düşük TSH Değerleriyle Yapılan Operasyonların Sonuçları

THE RESULTS OF TYROIDECTOMY IN GOITER PATIENTS WITH SUPPRESSED TSH LEVELS

Dr. Necmi KURT, Dr. Mustafa ÖNCEL, Dr. Selçuk GÜLMEZ,
Dr. Yunus E. ALTINTAŞ, Dr. H. Fehmi KÜÇÜK, Dr. Ayhan ERDEMİR

* Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Klinikleri, İSTANBUL

ÖZET:

Amaç: Guatr nedeniyle opere edilecek T3 ve T4 değerleri normal ancak TSH değeri düşük hastaların postoperative mortalite ve morbiditesini incelemek

Durum değerlendirilmesi: Bu grup genellikle ya subklinik hipertiroidik veya antitiroid tedavinin T3 ve T4'ü düşürdüğü ancak henüz TSH'yı düşüremediği, ilaç kullanımına kısa süre önce başlamış hastaları içerir.. Her iki durumda da yapılacak tiroidektomi operasyonun riskinin artıp artmadığını saptamak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Yöntem: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1.7.2000 ve 1.7.2001 tarihleri arasında guatr operasyonu geçiren 90 ardışık hasta TSH'sı normal olanlar (grup 1, n=61) veya düşük olanlar (grup 2, n=29) olarak retrospektif olarak iki grupta değerlendirildi. Hastalar dosya tarama yöntemiyle demografi, patoloji, hospitalizasyon süresi, mortalitenin yanı sıra peroperatuar ve postoperatuar cerrahi ve endokrinolojik problemler açısından araştırıldı.

Çıkarımlar: Her iki grupta da belirgin bir kadın cinsiyeti üstünlüğü varken ($p<0.05$), gruplar arasında cinsiyet farkı yoktu ($p>0.05$). Cerrahi ve endokrinolojik problemler, patoloji sonuçları, hospitalizasyon süresi ve mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuçlar: T3 ve T4 değerleri normal olan hastalarda TSH baskılanmış olsa bile tiroidektomi operasyonu ciddi bir cerrahi veya endokrinolojik probleme yol açmadan ve hastanede kalış süresini uzatmadan güvenle yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Troidektomi, T3, T4, TSH

SUMMARY:

The situation of normal T3 and T4 levels and a suppressed TSH level consists of the patients with subclinical hyperthyroidism or who have recently begun anti-thyroid therapy that normalized T3 and T4 but not TSH. To evaluate whether or not thyroidectomy is risky for these cases, patients were operated in our hospital, were divided into 2 groups according to their TSH levels (if normal, group 1, n=61; if suppressed, group 2, n=29). There was a homogeneous female dominance in the groups. Group 1 patients were younger than group 2 ($p<0.05$). No statistical difference was observed in complications rates and hospitalization periods between the groups ($p>0.05$). No mortality or severe surgical or endocrinological complications were observed in the study patients. As a conclusion, the thyroidectomy is a safe operation in patients with normal T3 and T4 levels, and suppressed TSH levels.

Keywords: Troidektomi, T3, T4, TSH

Tiroid fonksiyon testleri gerek hipotiroidi ve gerekse hipertiroidi tanısında tiroidin fonksiyonlarını anlamada önemli göstergelerdir (1). Salınımı tiroid hormonları tarafından inhibe edilmesi sebebiyle serum TSH düzeyleri tiroid hastalıklarında tanı koydurur (2). Serum TSH konsantrasyonu ölçümü hipotiroidi ve tirotoksikoz teşhis ve tedavi takibinde çok değerli bilgiler verir. İmmunometrik TSH ölçümü TSH molekülüne bağlanan tanınabilir bir markerın sayılmasıyla gerçekleştirilir (3). Birçok patolojik duruma sekonder olarak TSH düşük saptanabilir. Bunun en başta gelen sebebi artmış endojen tiroid hormon yapımı yani hipertiroididir (4).

TSH değeri düşük iken T3 ve T4 değerleri normal saptanan hastalar ise ya subklinik hipertiroidiktir veya antitiroid ilaç kullanmaya yeni başlamış T3 ve T4'ü normale dönmüş, ancak henüz TSH'sı normalleşmemiş hastalardır. Tiroid hormon üretimi çok az artmış henüz klinik olarak ötiroidi olan hastalarda serum T3 ve T4 değerleri henüz değişmeden TSH düzeyi baskılanabilir (5). Bu hastalarda klinik özellikler silik veya yoktur, ayrıca T3 ve T4 değerleri de normal sınırlar içerisinde yer alabilir. Bu tür minimal değişiklikler Graves hastalığında, otonom tiroid hormonu üreten adenomda, multinodüler guatrda ve tiroititlerde görülür ancak hastalar klinik olarak ötiroiddir. Tirotoksikoz sebebiyle tedavi gören hastaların tedavilerinin erken dönemleri de benzer laboratuvar değerleriyle seyrederek, çünkü TSH üretimi tirotoksikoz durumun tamamen düzelmesinden birkaç ay sonra normale döner (6). Bu dönemdeki hastalar için hastanın hormonal değerini göstermede en önemli test T4'tür ve eğer T4 normal ise bu hastalar aslında ötiroid olarak kabul edilmelidirler. Zaman içinde TSH feed-back mekanizması çalışır ve hormonal replasman yapıp yapılmayacağına en iyi göstergesi olur.

Bu iki grup hastada operasyonun zamanlanması oldukça önemlidir. Hastanın TSH değerini normalleşmesi amacıyla uygulanılmaya başlanan veya uygulanma süresi uzatılan antitiroid ilaçların getireceği olumsuz etkiler olabilir. Bu ilaçlara bağlı yan etkiler, maliyet gibi problemlerin yanı sıra hastanın takipten çıkması özellikle ülkemizde sıkça görülen bir sorundur. Buna karşılık bu hastalarda tiroidektomi uygulanmasının TSH'sı normal olan hastalara göre daha sık morbiditeye neden olacağına dair bir düşünce de literatürle desteklenmiş değildir. Bu nedenle bu hastaların hemen cerrahi tedavi mi alması gerektiği yoksa antitiroid ilaçların hatanın TSH değerinin normale

dönünceye kadar kullanılmasının mı uygun olacağı konusu henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Bu çalışmanın amacı T3 ve T4 değerleri normal ancak TSH değeri düşük olan hastalara uygulanacak tiroidektomi operasyonlarının ne kadar güvenli olduğunu araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1.7.2000 ve 1.7.2001 tarihleri arasında guatr operasyonu geçiren 90 ardışık hasta retrospektif olarak dosya tarama yöntemiyle değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre hastalar operasyon öncesinde TSH değerleri normal olanlar (grup 1, n=61) ve TSH değerleri düşük olanlar (grup 2, n=29) olarak iki grupta incelendi. Hastaların diğer biyokimya tetkiklerinin yanı sıra hormon değerleri ölçümü de hastanemizin biyokimya laboratuvarında Roche Elecsys 1010 veya 2010 immunoassay analizör (Roche, Mannheim, Almanya) ile yapıldı.

Hastaların demografik özellikleri, patolojik tanıları, preoperatif dönemdeki son TSH değerleri temel veriler olarak irdelendi. Sonuçlar (end-points) açısından per-operatuar ve postoperatuar karşılaştırılması muhtemel cerrahi ve endokrin problemler (geçici/kalıcı ses kısıklığı, rekürren sinir hasarı, kanama/hematoma, erken/geç hipokalsemi, per-operatif problemler ve buna bağlı ilaç kullanıma gereksinimi, hipertiroidi krizi), toplam hospitalizasyon süresi ve mortalite incelendi. Eğer hastaların birden fazla TSH değeri varsa, operasyondan önceki en son sonuçları değerlendirildi.

Hastaların hepsinde operasyonda çıkarılan piyes hastanemizin Patoloji Bölümünde analiz edilmişti, dosya incelemesi sırasında bu patoloji raporlarına bağlı kalınarak hastaların nihai patolojilerine karar verildi. Hastaların patolojik tanıları üç ana başlık altında irdelendi. Multinodüler guatr (MNG) gerek toksik gerekse toksik olmayan ve birden fazla nodül saptanan tüm hastaları içeriyordu. Soliter nodül tanısı alan hastalarda da toksik olsun veya olmasın tek nodülü olan hastalar bulunmaktaydı. Graves hastalığı grubu ise patolojik olarak tanısı Graves hastalığı olarak konmuş hastaları içermektedir.

Çalışmamızda geçen problemlerin tanımı çalışmaya başlamadan önce şu şekilde yapılmıştır: Geçici ses kısıklığı, hastalarda ilk haftada görülen sonra tedaviyle veya tedavisiz olarak düzelen hastanın kendisinin, yakınlarının veya hekimin

TABLO 1: HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE PATOLOJİK TANILARI

	Grup 1 (n= 61) (%)	Grup 2 (n= 29) (%)	p
Yaş	43.3 ± 12.9	53.1 ± 14.8	0.004* (t= 3.56)
Cinsiyet			0.708 a.d. (ki kare = 0.141)
Erkek	8 (13.1)	3 (10.3)	
Kadın	53 (86.9)	26 (89.7)	
Patoloji			
MNG	57 (93.5)	25 (86.1)	0.266
Soliter nodül	3 (4.9)	1 (3.7)	1.000
Graves	1 (1.6)	3 (10.2)	0.090

* İstatistiki olarak anlamlı, a.d: istatistiki olarak anlamlı değil

hissedeceği oranda ses çatallaşması veya ses tonunda kalınlaşma veya konuşurken ses yorulması şikayetlerini içermektedir. Postoperatif beliren geçici ses kısıklığı operasyon alanında ortaya çıkan ödeme bağlı olabilir ki 6-8 haftada düzelmesi beklenir. 6 ay-1 yıl kadar süren ses kısıklıklarında kalıcı rekürren sinir hasarı olarak değerlendirilmelidir. Rekürren sinir hasarı, hastalarda direkt görüş altında vokal kortların gevşekliği olarak tanımlanmıştır. Kanama/hematom, post-operatif dönemde kesi hattı ve operasyon bölgesinde belirgin şişlikle ortaya çıkan ve iğne aspirasyonu ile birikimin kan olduğu ispatlanan durum için kullanılmıştır. Erken hipokalsemi, ilk 3 günde gözlenen kalsiyum düşüklüğüdür. Bu dönemi aşan hipokalsemiler geç hipokalsemi olarak nitelenmiştir. Hastaların dosyalarında yer alan anestezi takip formlarından per-operatuar fonksiyonlarda bir bozukluk olup olmadığı (önlenemeyen ve tedavi gerektiren taşikardi, hipertermi, terleme) ve bunun nedenle bir tedavi uygulanıp uygulanmadığı irdelenmiştir. Hastalar özellikle post-operatif ilk 24 saatte kliniğimizde rutin olarak hemşire ve asistan hekim tarafından uygulanan yoğun gözlem altında tutulmakta ve olası bir tiroid krizi ve tedavisi hasta dosyalarına kaydedilmektedir. Dosya taramaları sırasında bu kayıtlar da araştırılmıştır.

Çalışma protokolü Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim ve Planlama kurulunca onaylanmıştır. İstatistiki çalışmalarda niceliksel verilerin değerlendirilmesinde Student t testi, niteliksel verilerin değerlendirilmesinde ise ki-kare ve Fisher Exact ki-kare testi kullanılmıştır. Güvenlik intervali olarak %95 kabul edilmiş, istatistiki farklılık p değerinin 0.05'ten küçük olmasıyla sağlanmıştır.

BULGULAR

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1.7.2000 ve 1.7.2001 tarihleri arasında guatr operasyonu geçiren hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 90 hastanın 61'inin operasyon öncesindeki son sTSH değeri normaldi (Grup 1), 29 hastanın ise düşüktü (Grup 2).

Bu hastaların demografik özellikleri incelendiğinde gruplararası cinsiyet dağılımı açısından istatistiki bir farklılık olmadığı ($p > 0.05$). Her iki grubun yaşları incelendiğinde ise grup 1 hastaların grup 2 hastalara göre anlamlı derecede ileri yaşta oldukları tesbit edildi ($p < 0.05$) (Tablo-1).

Hastalarda en sık gözlenen patoloji multinodüler guatrdı ($n = 82$, %91.2). Graves ve soliter nodül ise 4'er hastada gözlemlendi (%4.4). Bu hastalıkların gruplara dağılımı homojendi ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Grup 1'de yer alan 61 hastadan 11'i (%18.0), grup 2'deki 29 hastadan ise 19'u (%65.5) antitiroid ilaç kullanmışlardı. Grup 1'de bulunan 50 (%82.0) ve grup 2'de bulunan 10 (%34.5) hasta herhangi bir hipertiroidi tedavisi almamışlardı.

Hastalarımızda yukarıda belirtilen problemlerden sadece üçü gözlemlendi. Bunlar erken hipokalsemi ($n = 8$, %8.8), hematoma/kanama ($n = 3$, %3.3) ve geçici ses kısıklığı ($n = 3$, %3.3) idi (Tablo 2). Bu komplikasyonların hiçbirinde gruplar arasında bir farklılık gözlenmedi (her biri için $p > 0.05$). Bunların dışında araştırılan diğer cerrahi ve endokrin problemler ve mortalite gerek grup 1 gerekse grup 2 hastalarımızda izlenmedi.

Her iki grubun hospitalizasyon süreleri kıyaslandığında gruplar arası bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

TABLO 2: TSH'SI DÜŞÜK VE NORMAL OLAN HASTALARIN POSTOPERATİF HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ VE KOMPLİKASYONLAR AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

İncelenen Sonuçlar	Grup 1 (n=61) (%)	Grup 2 (n=29) (%)	P
Hospitalizasyon	3.4 ± 2.0	2.7 ± 1.5	0.122 a.d., (t=1.85)
Komplikasyonlar			
Geçici Ses Kısıklığı	3 (4.9)	0 (0.0)	0.548 a.d., (Fisher)
Kalıcı Ses Kısıklığı	0 (0.0)	0 (0.0)	‡
Rekürren Sinir Hasarı	0 (0.0)	0 (0.0)	‡
Kanama-Hematom	1 (0.2)	2 (6.9)	0.242 a.d., (Fisher) 0.738 a.d.
Erken Hipokalsemi	5 (8.2)	3 (10.3)	(ki kare=0.112)
Geç Hipokalsemi	0 (0.0)	0 (0.0)	‡
Hipertiroidi Krizi	0 (0.0)	0 (0.0)	‡
Per-operatuar Problemler	0 (0.0)	0 (0.0)	‡
Toplam komplikasyon	9 (13.3)	5 (17.2)	0.656 a.d. (ki kare=0.198)
Mortalite	0 (0.0)	0 (0.0)	‡

(a.d.: İstatistiki olarak anlamlı değil, ‡ Veriler her iki grup için de 0 olduğu için istatistiki değerlendirme yapılamadı.)

TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları daha çok kadınlarda görülür. Bizim çalışmamızda da hastaların ancak %12.2'si (n=11) erkekti. Ancak TSH'sı düşük veya normal olan hastalar arasında cinsiyet olarak bir farklılık yoktu.

Grup 1 hastalardan 11'i (%18.0), grup 2 hastalardan ise 19'u (%65.5) operasyon öncesinde antitiroid ilaç kullanmışlardı. TSH'sı düşük olan hasta grubu (Grup 2) istatistiki olarak daha ileri yaşta idi (p<0.05; 43.3 ± 12.9 versus 53.1 ± 14.8). Grup 2'de yer alan hastaların daha fazla oranda antitiroid ilaç kullandıkları göz önüne alınırsa, yaşı daha ileri olan hastalarda antitiroid ilaç tedavisinin TSH değerini daha geç düşürdüğünü söylemek mümkün olabilir. Ancak bu gözlem sonucunun daha başka çalışmalarla ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir.

Tiroid cerrahisinde komplikasyonlar hiç de az değildir. Rekürren sinirin tek veya çift taraflı hasarı geçici veya kalıcı disfoniye veya trakeostomi gerektiren hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilir. Ancak tiroidektomi operasyonlarından sonra rastlanılan kısa süreli ses kısıklığı çoğunlukla operasyon bölgesinde olan ödeme bağlıdır ve genellikle birkaç günde düzeler. Serimizde grup 1 hastaların 3'ünde geçici ses kısıklığı gözlenmiş, ancak bu kısa sürede düzelmiştir. Kalıcı ses kısıklığı veya rekürren sinir hasarının neden olacağı solunum

güçlüğü hastalarımızda gözlenmemiştir. Kanama ve hematoma genelde ameliyat sonrası erken dönemde ortaya çıkar ve eğer ciddi boyutlarda olursa hayatı tehdit edebilir. Grup 1'de 1, grup 2'de 2 olmak üzere toplam 3 hastada kanama/hematoma problemiyle karşılaşmıştır. Bu hastaların hiçbirinde re-operasyon gerekmemiş, iğne ponksiyonları yapılarak hemolize olmuş kanın boşaltılması ile tedavi tamamlanmıştır. Operasyon sırasında paratiroid bezlerin beslenmesini bozacak ödem tiroidektomi operasyonlarından sonra izlenen en sık geçici hipokalsemiye nedenidir. Bu komplikasyon serimizde en sık rastlanılan problem olarak grup 1'de 5 ve grup 2'de 3 olmak üzere toplam 8 hastada (%8.8) gözlenmiştir. Bu hastalarda kısa süreli kalsiyum replasmanı ile tedavi tamamlanmış ve sürekli kalsiyum replasmanı hiçbir hastamızda gerekmemiştir. Paratiroid bezlerinin çıkarılması hipoparatiroidiye ve geçici veya kalıcı hipokalsemiye neden olabilir. Ancak bu probleme serimizde rastlanılmamıştır. Tiroid krizi ise hipertiroidili hastalarda tirotoksikozun ciddi alevlenmesiyle ortaya çıkan hayatı tehdit edici bir problemdir. Seyrek olarak görülen bu durum iyi hazırlanmamış hastalarda cerrahiye ikincil olarak da ortaya çıkabilir (7). Kliniğimizde hastalar operasyon sonrasında özellikle bu problem için uyarılmış asistan ve tecrübeli hemşireler tarafından 24 saat izlenmektedir. Kanımızca, özellikle grup 2 hastalarda tiroid krizi gözlenmemiş

olması, bu grup hastaların güvenle opere edilebileceğinin bir göstergesidir. Hastaların dosyaları incelenirken, per-operatuar anestezi notları da ayrıntılı olarak yeniden incelenmiştir. Özellikle operasyon sırasında gerçekleşmesi muhtemel tedavi gerektiren taşikardi, hipertermi, terleme gibi anestezi ekibinin gözlenmediği durumlar araştırılmıştır. Ancak her iki grupta yer alan hastalarda da bu tür bir gözlem notu bulunmamıştır. Bu durum özellikle TSH'sı baskılanmış olan grup 2 hastalar için önemlidir, çünkü tıpkı tiroid krizi gibi operasyon sırasında hastanın durumunu kritikleştirerek bir duruma rastlanılmaması bu hastalarda da tiroidektomi operasyonunun TSH'sı normal hastalardaki kadar güvenle yapılabileceğinin bir göstergesidir.

Yeniden cerrahi girişim gerektirecek kanama, trakeostomiye zorunlu kılacak bilateral sinir kesisi, uzun süreli kalsiyum replasmanı ihtiyacı ortaya çıkaracak kalıcı hipoparatiroidi gibi ciddi komplikasyonlar deneyimli merkezlerde %1'in altında görülür (8). Bizim olgu sayımız seyrek gözlenen böylesi problemleri değerlendirecek büyüklükte olmamasıyla birlikte, bu komplikasyonlardaki oranlarımız deneyimli merkezler seviyesindedir. Ancak grup 1'de 9 (%13.3), grup 2'de 5 (%17.2) olmak üzere toplam 14 hastada kalıcı olmayan komplikasyonlar izlenmiştir. Gruplar arasında komplikasyon oranları açısından farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Özellikle operasyona iyi hazırlanılmamış hipertiroidili hastalarda per-operatuar ve post-operatuar dönemlerde gözlenen taşikardi, hipertermi, kalp yetersizliği ve pulmoner ödemele ortaya çıkan tiroid krizi komplikasyonun çalışmamızdaki grup 2 hastalarda gözlenmemiş olması, kanaatimizce TSH'sı baskılanmış hastalarda T3 ve T4 normal ise tiroidektomi operasyonunun güvenle yapılabileceğinin göstergesidir. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastaların operasyon sırasındaki gidişatları hakkında ayrıntılı bilgi almak mümkün olmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda ortaya koyduğumuz bu önemli sonucun per-operatuar bulguların da ayrıntılı olarak irdelendiği prospektif, randomize, kör çalışmalara gereksinimi vardır.

Çalışmamızda gruplar arasında hospitalizasyon süresinin farklı olmadığını gözlemlenilmiştir. Bu kriter de aslında post-operatuar dönemin problemler açısından birbirinden farklı olmadığının önemli bir göstergesidir.

Sonuç olarak; gerek antitiroid tedavi almış T3 ve T4'ü normalleşmiş ancak TSH'sı hala düşük olan hastalarda, gerekse henüz tiroid hormon değerleri yükselmemiş subklinik hipertiroidili hastalarda T3 ve T4 normal sınırlarda iken TSH baskılanmış olsa bile uygulanacak tiroidektomi operasyonu oldukça güvenlidir. Bu hastalarda ve morbidite TSH seviyesi normal olan hastalarla istatistiki olarak aynıdır. Ayrıca bu grup hastalarda mortalite oranı ve hospitalizasyon süresi artmaz.. Tüm bu bilgiler ışığında sTSH'sı düşük olan hastalarda T3 ve T4 değerleri normal olduğu sürece tiroidektomi operasyonunun güvenli olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Helfand M, Carpo LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1990;112:840.
2. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology.* Philadelphia. WB Saunders Com. 1998;389-516.
3. Laurberg P. Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. *Thyroid* 1993;3:279-283.
4. Ree RN, Kourides AA, Ridgway EC, et al. The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:338.
5. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-1252.
6. Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM, et al. Anomalous plasma TSH levels in patients developing hypothyroidism in the early months after 131-I therapy for thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:607.
7. Nagesetty R, Kaplan EL. Hyperthyroidism. In: Cameron JL. *Current surgical therapy* (6th ed). St Louis. Mosby. 1998;599-603.
8. Yetkin E. Tiroidektomi komplikasyonları. İşgör A. *Tiroit hastalıkları ve cerrahisi.* İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık. 2000;583-594.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Necmi KURT
Kartal Dr.Lütfi Kırdar
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3.Genel Cerrahi Kliniği
Cevizli, İSTANBUL