

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**3.GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**Klinik Şefi: Doç. Dr. Faruk COŞKUN**

**TİROİD NODÜLLERİNDE KANSER İNSİDANSI**

**Dr.Özlem SUVAK**

**Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi**

**Ankara**

**2009**

## ÖNSÖZ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki ihtisas sürem içinde eğitimimde, özellikle tez çalışmam süresince destek olan 3.Genel Cerrahi klinik şefi Doç.Dr.Faruk Coşkun ve Op.Dr.Bariş Saylam'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Aile hekimliği koordinatörü ve Nefroloji klinik şefi Doç.Dr.Ali Rıza Odabaşı'na, eğitimime katkısının büyük olduğunu düşündüğüm Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği şefi Doç.Dr.Serdar Güler ve aynı klinikten Uzm.Dr.Dilek Berker ve Uzm.Dr.Yusuf AYDIN'a, Dr.Sami Ulus Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nden Uzm.Dr.Saliha Şenel'e, 3.Cerrahi kliniği asistan doktorları Dr.Bülent Çomçalı ve Dr.Tolga Dinç, Aile hekimliği asistan temsilcisi Dr.Fazilet Sivri'ye ve beraber mesai paylaştığım tüm doktor, hemşire ve yardımcı hastane personeline teşekkürü borç bilirim.

Son olarak asistanlık sürem ve özellikle tez sürecimde varlığından güç aldığım sevgili eşim Burak ve minik desteğim oğlum Ahmet Senih'e ve aileme teşekkür ederim.

Dr.Özlem SUVAK



<b>3.MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>47</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>49</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>57</b>
<b>6.KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Nodüler guatr normal tiroid dokusu içinde bir yada birkaç alanın yapısal yada fonksiyonel transformasyonu ve aşırı büyümesiyle karakterize tiroid bezinin klinik olarak teşhis edilebilen büyümesidir. Tiroid nodülleri klinikte hasta tarafından ele gelen kitle olarak veya rutin taramalar sırasında veya radyolojik incelemelerde veya karotid ultrasonografi veya boyun bilgisayarlı tomografisi sırasında insidental olarak bulunurlar. Yapılan birçok otopside hastaların %37-57 'sinde tiroid nodülü saptanmıştır(1,2) .Tiroid nodülleri klinikte yaygın olarak bulunur. Palpasyona bağlı prevelans %3-7 oranındadır (3). Geniş bir popülasyonla yapılan Framingham- Massachusetts çalışmasında kadınların %6.4 ve erkeklerin %1.5'unda tiroid nodülü görülür(4). Son 20 yılda boyun hastalıklarında ultrasonografinin yaygın kullanılmasıyla klinik olarak aşikar olmayan tiroid nodülünün tanısında ciddi artış olmuştur (popülasyonun %20-76'sında). Ayrıca tek palpabl nodülü olan hastaların %20-48'inde USG ile başka bir nodül daha saptanmış(5,6). Bu veriler gösteriyor ki, tiroid nodülü epidemisi ile karşı karşıyayız; otopsi datalarındaki yüksek insidanda nodül saptanması da bunun göstergesidir(7,8).Tiroid nodülleri erişkinlerde; özellikle de kadınlar, iyot defisiti olanlar ve radyasyona maruz kalma öyküsü olanlarda yaygın görülür.

Tiroid nodüllerinin önemi lokal bası semptomları ve tiroid hiperfonksiyonu olan hastaların yanında bir de tüm tiroid nodüllerinin %4-6.5'unun oluşturduğu tiroid kanserini dışlama ihtiyacı doğurmasındandır(3,5,9-11). Tiroid kanseri kadınların %2'si, erkeklerin %0.5'inde olmak üzere tüm kanserlerin %1'ini oluşturur (12,13). Tiroid nodüllerinin çoğu benigndir. Cerrahi serilerde, yatkınlığı olan tiroid nodüllerinin %20-40'ında malign potansiyel bulunmuş(258).

Nodülü olan hastalar içindeki kanserlilerin sayısını tam belirlemek için yapılan iki önemli çalışma vardır: Bunlardan Kuzey Karolina'da biyopsi yapılmadan refere edilen hastalarda kanser oranı %6.5 bulunmuş(9); Katania(İtalya)'da 2327 hastadan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi(TİİAB) ile cerrahi tedavi için seçilen 391 hastada nodüllerin 28 (%5)'inde kanser tespit edilmiş (10). Yeni tespit edilen vakaların %74'ü kadın olarak saptanmış ki, kadınlarda kanser sıklığında 7.sıradadır(14).

Aile hekimleri , ilk başvuru ve düşük prevelans hekimi olmalarından dolayı görece sık olan tiroid nodüllerine yaklaşımı iyi anlamalıdır ve kanser vakalarını ayırtılmasını iyi

yapmalıdırlar. Bu düşüncelerle çalışmamızdan yola çıkarak ülkemizdeki kanser sıklığını, hangi kişilerin daha çok risk altında olduğunu ve rol oynadığı düşünülen etkenlerin değıştirebilirliğini değerlendirmek istedik. En pratik, uygulanabilir ve ucuz tanı yöntemlerini gözden geçirildi ve tiroid nodülleri için tanısal olanların ortaya konması amaçlandı. Bu nedenle Ocak 1999 ile Ekim 2007 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniğinde tiroidektomi operasyonu uygulanan 384'ü kadın, 89'u erkek toplam 473 vaka retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, aile öyküsü, tiroid fonksiyon durumu, guatr derecesi, lenfadenopati varlığı, USG bulguları, bazı semptomlarının varlığı, hormon profili, tiroid bezi ölçüsü, TİİAB sitolojik sonucu parametrelerinin maligniteye etkisi ve ek olarak nodüler ve multinodüler guatrda bu faktörlerin demografik olarak ve malignite oluşturma açısından farkının anlamlı olup olmadığı araştırıldı.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.TARİHÇE**

Tiroid bezini ilk kez Rönesans döneminde İtalyanlar tanımlamıştır.1619'da Hieronymus Fabricius guatrın tiroid bezinden kaynaklandığını belirtmiştir(15-18). 1811'de Burn Isii primer tiroid kanserinin tanımını yapmıştır (12). İlk cerrahi girişimi Egina'lı Paulus gerçekleştirmiştir. 1878 yılında tiroid cerrahisi ile ilgili tıp literatürüne ilk büyük eser Theoder Kocher tarafından kazandırılmıştır. 1932'de soliter nodül ve tiroid kanseri ilişkisi ortaya konmuş ve sonra tümör çapı, lenf bezi metastazı ve uzak metastazı ortaya koyan TNM sınıflaması tiroid kanseri için de kullanılmaya başlamıştır(19). 1943'te tiroid hormon sekresyonunu inhibe eden tiyoüre ve tiyoursil kullanılmaya başlamış, bundan sonra çekinilerek yapılan tiroid cerrahisi güvenle gerçekleştirilmiştir (20,21).

### **2.2.EMBRYOLOJİ VE HİSTOLOJİ**

Tiroid bezi embriyonel hayatın 4. haftasında oluşmaya başlar, hyoid kemiğin ve tiroid kıkırdaklarının alt ve ön tarafına doğru göç eder. Bez, nöral krest ve primitif farenksin endoderm epitelyum hücrelerinden köken alır. Bunlar tiroid dokusunun folliküler yapılarını oluşturur. Tiroidin kalsitonin C hücrelerini oluşturan lateral tiroid ise nöroektodermal kökenli ultimobranşial cisimlerden oluşur ve tiroidin boyuna göçü sırasında primordiuma katılarak gövdeyi oluşturur. Daha sonra gelişimle beraber tiroglossal kanal ile ağız içine bağlanır. Bu göç sırasında oluşan problemler sonucu tiroglossal kanal kisti, lingual tiroid, ektopik tiroid, lateral aberran tiroid, piramidal lob oluşumu gibi gelişimsel anomaliler oluşur (22,23).

Tiroid dokusu, bezi septalarla lobüllere ayıran fibröz bir kapsülle çevrilidir. Her lobül 2-40 kadar follikülden oluşur. Her folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni saran tek sıralı küboidokolumnar epitelyumla döşelidir. Epitelyumu da bazal membran sarmıştır.

Hücrelerine tiroisit adı verilir. Bu hücreler üç tiptir; hem follikül lümeni hem de bazal membranla ilişkili follikül hücresi, oksifilik yada Hurtle hücreleri ve bazal membran çevresinde

olan parafoliküler hücreler(şekil 1).Bu hücreler sırasıyla A,B,C hücresi olarak da isimlendirilir. A hücresi (tirosit), TSH etkisinde tiroid hormon yapımı ve salınımından sorumludur. B hücresi (Hurtle hücresi), çok miktarda Serotonin ve TSH reseptörü içerir, tiroglobulin sentezi yapabilir ancak yine de fonksiyonu tam bilinmemektedir. C hücresi ise (Parafoliküler C hücresi) TSH dan bağımsız olarak tirokalsitonin hormon sentezi ve salınımını yapar . Aynı zamanda APUD (amin precursor uptake decarboxylase) sisteminin de bir parçasıdır(24).

### 2.3.ANATOMİ

Tiroid bezi erişkin vücutunda boyun lokalizasyonunda,15-20 gr ağırlığında , sert kıvamda, sağ ve solda olmak üzere iki lob ve ortada istmustan oluşan endokrin bir organdır. Ayrıca %50-80 oranında istmustan yukarı doğru uzanan ve tiroglossal kanal distalinden gelişen piramidal lob bulunmaktadır(25-27).

Tiroid lobları 1. ve 4. trakeal halka arasında yerleşen, krikoid kırırdağın inferiorunda istmusla birleşerek trakeayı sağ ve soldan kısmen sararak yerleşir. Posterior suspensor ligamen(Berry Ligamenti) ile krikoid kırırdağ ve üst trakeal halkalara yapışıktır. Komşuluklarında lateralde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kas, arka medialde trakea ve özefagus vardır. Bez yüzeyden derine doğru; deri, superfisyal fascia, derin boyun fasiaasının yüzeyel tabakası, sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları(strap kaslar) ile örtülüdür. Trakeaya yapışıktır ve yutkunma sırasında yukarı doğru hareket eder. Bu da fizik muayenede kolaylık sağlar. Bez bağ dokudan bir kapsülle septalara bölünür, tiroide sıkıca yapışan bu yapı gerçek kapsüldür. Bu kapsülün de üzerinde pretrakeal fascia tarafından oluşturulan yalancı bir kapsül daha vardır ki, buna da yalancı ya da cerrahi kapsül adı verilir. Tiroidektomi yapılırken disseksiyon bu kapsüller arasından yapılır. Lateral lobun arka üstünde superior, arka alt tarafında inferior paratiroid bezleri yerleşmiştir.

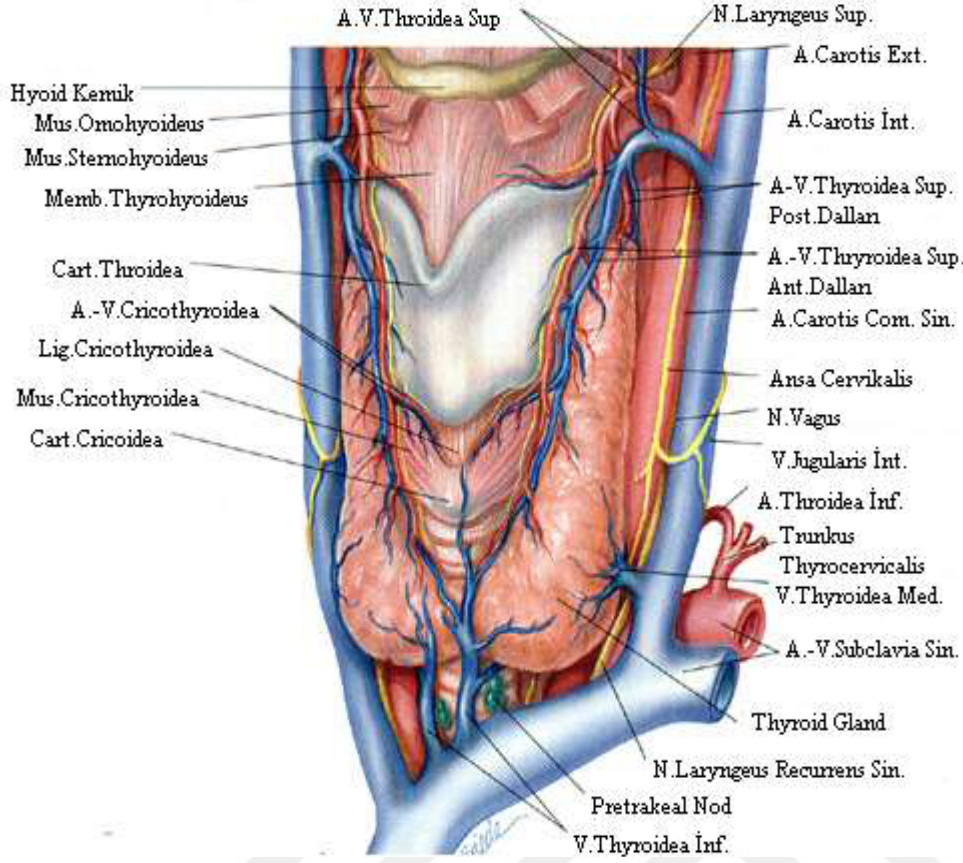
Tiroid bezinin arterleri; superior ve inferior tiroid arter olarak bir çifttir. Superior tiroid arter çift olarak eksternal karotid arterin ilk dalı olup bifurkasyon seviyesinde ayrılır, daha sonra aşağıya yönelir ve tiroide üst bölgesinden girer. Burada superior larengeal sinir artere paraleldir. Beze girdikten sonra anterior ve posterior dallara ayrılır. Posterior dal, üst

paratiroide bir dal verir. İnférieur arter çifti subclavian arterin truncus servicalis dalından veya nadir olarak da direkt olarak arterin kendinden ayrılır. Karotis kılıfının arkasından yukarı doğru seyredip iki dal olarak beze posteriolateralden girer. Rekürren larengeal sinir(RLN), bu iki dalı çaprazlar. Alttaki dal inferior paratiroide bir dal verir. Nadiren %1-4 oranında thyroidea ima adında bir dal arcus aortadan çıkar ve bezin orta hattından girerek beslenmesine katılır(25-28).

Tiroid bezinin venleri; superior, middle ve inferior olarak üç gruba ayrılan birçok küçük yüzeysel venlerden oluşur. Superior tiroid ven ve orta tiroid ven internal juguler vene, inferior tiroid brakiosefalik vene drene olur. Superior tiroid venler aynı isimli arterleriyle birlikte seyredir. Middle venlerin seyri ise tutarsızdır(29).

Tiroid bezinin lenfatikleri; subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine drene olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür(25) (Şekil 1).

Tiroid bezinin innervasyonu; üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve N.vagus'tan gelen laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler tarafından sağlanır. Sol RLN ligamentum arteriosum etrafında dönerek boynun ön tarafına gelir. Sağ RLN ise N.Vagus'tan ayrılıp sağ subclavian arteri çaprazlar. Sağ RLN, %0.5-1 oranında nonrekürendir ancak iki nonreküren sol RLN çok çok nadir olmasına rağmen bazen sağ çıkışlı aort veya situs inversus gibi damarsal anomaliler de eşlik eder. RLN boyundaki seyirinde dallanabilir ve cerrahlar bu küçük sinirlere karşı dikkatli olmalıdır. Sinirlerin son segmentleri bazen Zuckerland tuberkülünün aşağısında ve Berry ligamentine çok yakın seyredir. İnsanların %25'inde sinirin dalları ligamentin içinden geçer ve bu birleşme noktasında kolay yaralanabilir hale gelir. RLN'ler larinksin arkasında krikothyroid kasa dal vererek sonlanır. RLN'lar boyundaki seyirleri boyunca inferior tiroid arterle farklı varyasyonlarda ilişkileri vardır. RLN'ler larinksin krikothyroid hariç tüm intrinsik kaslarını innerve eder. Bu kası ise eksternal laringeal sinir innerve eder. RLN'lerden birinde yaralanma olduğunda ipsilateral vokal kord paralizisi olur. Paramedian konumdayken normal ama ince sese; abduksiyon konumundayken kısık ses ve inefektif öksürüğe neden olabilir. Bilateral yaralanma ise acil trakeostomi gerektiren havayolu obstruksiyonu ve ses kaybı yapar. İki vokal kord da abduksiyona giderse hava geçişi olabilir, öksürük ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu için risk faktörü oluşturur(29).



Şekil 1: Sobotta Atlas of Human Anatomy 1, 11th edition.

Paratiroid bezler: İnsanların çoğunda 4 adet paratiroid bez bulunur. Arteriyel beslenmesi inferior tiroid arterin dalları tarafından olur. Genelde paratiroid bezler inferior tiroid arter ve RLN birleşim bölgesinin 1 cm çevresinde bulunur. Üst bezler RLN'in arka tarafında, alt bezler ise çoğunlukla RLN'in ön tarafındadır(29).

## 2.4.FİZYOLOJİ

Tiroid bezinin başlıca fonksiyonu tiroksin hormonunun salgılanmasıdır. Günlük iyot gereksinimi 0.1 mg'dır. Yiyeceklerle alınan iyot mide ve jejunumda emilir ve renal ekskresyonla da plazmadan temizlenir. İyotun %90 'ı tiroid bezindedir. Tükürük bezleri, süt veren meme bezleri ve plasentada da düşük düzeyde bulunur. İyodür tuzlarının tiroid folliküllerinde yoğunlaşması için aktif ve enerjiye gereksinim gösteren bir transport sistemi kullanılır. Biyosentezde rol alan diğer proteinler Tiroid Peroksidaz(TPO) ve Tiroglobulin (Tg)' dir.

Tiroid hormon sentezinde 6 basamak vardır:

- 1) İyodürün aktif transportu ile bazal membrandan tiroid hücre içine geçmesi (iyodür yakalanması)
- 2) İyodürün oksitlenerek iyot molekülü oluşu ve tiroglobulin molekülünün 'tirozil' rezidülerinin iyotlanması
- 3) Tiroglobulin içinde iodotirozin moleküllerinin birleşmesi ile T3 ve T4 molekülleri oluşması
- 4) Tiroglobulinin'in proteoliz yoluyla serbest iodotironinleri ve iodotirozinleri ortama vermesi
- 5) İodotirozinlerin tiroid hücresi içinde deiodinasyona uğrayarak serbest kalan iyodun sonraki sentezler için tekrar kullanılması
- 6) Bazen tiroid içinde T4'ün T3' e dönüşümü (30-36).

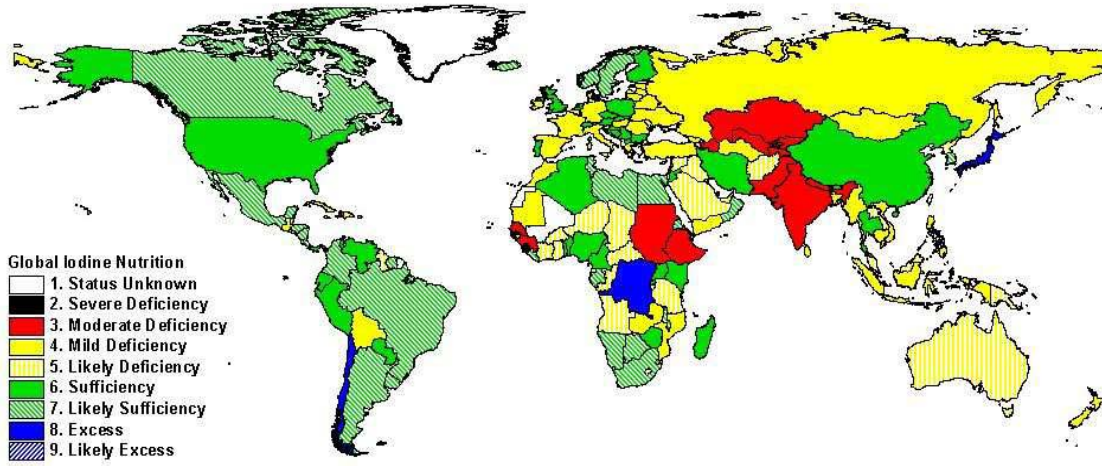
İyot metabolizması ve transportu:

İyot uptake'i tiroid hormon sentezinde kritik ilk basamaktır. Oral alınan iyot serum proteinlerine özellikle albumine bağlanır. Bağlanmayan iyot idrarla atılır. Tiroid bezi dolaşımdan oldukça etkili biçimde iyot alır. İyot tutulumu tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranda eksprese olan Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter(NIS) aracılığı ile olur. Tiroid bezinde NIS'inin selektif olarak olması, tiroid görüntülemesi, hipertiroidinin ve ve tiroid kanserinin ablasyon tedavisini mümkün kılmaktadır.

Relatif iyot eksikliği olan bölgelerde (şekil 2) guatr ve şiddetli eksiklikte hipotiroidizm ve kretenezim prevalansında artış vardır. İyotun önerilen günlük dozu yetişkinler için 150, çocuklar için 90-120, hamile kadınlar için 200 mcg /gündür(37).

Organifikasyon , Coupling, Depo, Sekresyon:

İyot tiroide girdikten sonra yakalanır, TPO ve Hidrojen peroksiti içeren bir organifikasyon reaksiyonunda okside edileceği yer olan tiroid follikül hücrelerinin apikal membranına taşınır. Reaktif iyot atomu Tiroglobulin içinde belirlenen tirozil rezidülerine eklenir. İodotirozinler Tg içinde TPO'n da katalizlediği bir reaksiyon sonucu eter bağları ile bağlanarak birleşirler. İodotirozindeki iyot atomlarının sayısına bağlı olarak bu reaksiyonla T3 veya T4 her ikisi de yapılabilir. Coupling(birleşme) sonrası Tg tiroid hücresi içine T4 ve T3 salınımı için işleneceği yer olan lizozomlara geri alınır. Birleşmeyen mono ve diiodotirozinler (MIT, DIT) dehalogenaz enzimi ile deiyonize edilir, böylelikle geri kazanılan her iyot tiroid hormonlarına dönüştürülmez.



Şekil 2: Dünya Sağlık Örgütü'nün iyot eksikliği için bildirdiği yayılım

Hormon sentez ve salınımının düzenlenmesi:

TSH bezin büyümesi ve fonksiyonunun en önemli düzenleyicisidir. TSH tiroid bezi fonksiyonunu bir yedi transmembran GPCR olan TSH reseptörü(TSH-R) ile düzenler. TSH-R uyarıcı G proteininin  $\alpha$  subuniti ile birleştirir ve adenilat siklazı aktive ederek siklik GMP(cGMP) yapımını artırır. TSH, fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfatidil inositol döngüsünü de uyarır.

Bez içinde etkili lokal büyüme faktörleri de vardır. İnsülin-like growth faktör(IGF-1), epidermal growth faktör(EGF), transforming growth faktör-beta(TGF-B), endotelinler ve çeşitli sitokinler fonksiyonları tam anlaşılmamakla beraber düzenleyici rol oynarlar. İyot önemli bir düzenleyici faktördür. İyot eksikliği tiroid kan akımını artırır ve NIS tarafından tutulumu uyarır. İyotun fazla olması ise Wolf-Chikoff etkisi denilen tiroidin iyot organifikasyonunun

geçici olarak bozulduğu bir fenomene neden olur. Altta yatan otoimmün tiroid hastalığı olan bireylerde yüksek dozdaki iyotun bu baskılayıcı etkisi kalıcı hale gelebilir(30-36).

Tiroid hormon transport ve metabolizması:

T4, tiroid bezinde T3'ten 20 kat daha fazla salınır. Her iki hormon tiroksin bağlayıcı protein (TBG), transtiretin(TTR), albumin gibi proteinlere bağlı olarak dolaşırlar. TBG'in konsantrasyonu düşük (1-2 mg/L) olduğu halde bağlı tiroid hormonlarına affinitesinin yüksek olmasından dolayı taşıma görevinin %80'ini üstlenir. Albumin ise düşük affinitesine rağmen yüksek konsantrasyonda olduğundan T4'ün %10'u, T3'ün %30'undan fazlasını taşır. TTR de T4'ün %10'unu taşır. Bu durumda T4'ün %99.98, T3'ün %99.7'si bağlı konumdadır. Hormonlardan T3, daha gevşek bağlı olduğundan T3'ün serbest miktarı T4'ten daha fazladır. (42). T4'ün yarılanma ömrü 4-5 gün, T3'ün ise 1 gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre nükleusundaki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. T4, T3'e deiyonize edilir ve tiroid hormon reseptörüne bağlandığı nükleusa aktif transportla girer. (38-40) .

Tiroid hormonunun etkileri:

Tiroid reseptör ekspresyonu tiroid hormonlarının periferik konsantrasyonuna ve merkezi sinir sisteminde bol miktarda bulunan alfa formu ve karaciğerde çoğunlukta bulunan beta formu gibi doku formlarının düzeyine bağlıdır. Tiroid hormonları insan vücudundaki hemen her sistemi etkiler. Fetal beyin gelişimi ve iskelet sisteminin maturasyonu için çok önemlidir. T3, dokulardaki Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz stimülasyonu ile oksijen tüketimini, bazal metabolik hız ve ısı üretimini artırır. Kalp üzerine sarkoplazmik retikulumdaki Ca<sup>+2</sup> ATPaz üzerinden ve beta adrenerjik reseptör düzeyini arttırarak ve G protein konsantrasyonunu arttırarak pozitif inotrop ve kronotropik etkisi vardır. Miyokardial alfa reseptör ve katekolamin aktivitesi artmıştır. Tiroid hormonları beyindeki solunum merkezinin normal hipoksik ve hiperkapnik durumunun korunmasından sorumludur. Ayrıca gastrointestinal motiliteyi arttırırlar. Hipertiroidi diare ile sonuçlanırken hipotiroidide konstipasyon görülebilir. Kemik ve protein döngüsünün, kas kontraksiyon ve relaksasyon hızını arttırırlar. Glikojenolizisi, hepatik glukoneogenezisi intestinal glikoz absorpsiyonunu, kolesterol sentez ve yıkımını arttırırlar(29).

## 2.5.TANI YÖNTEMLERİ

### 2.5.1.Laboratuar testleri:

#### a)Tiroid fonksiyon testleri:

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır(47). Tiroid fonksiyonlarını tek bir test ile ortaya koymak yeterli olmasa da serum TSH düzeyi serbest T3 ve T4 deki değişikliklere yanıt olarak dinamik olarak değiştiğinden hastanın ötiroid olup olmadığını anlayabilmek için en değerli ve ilk sırada yapılacak testtir. Serbest TSH ile belirlenen hipertiroidi ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir(29,37).

#### *Serum TSH:*

Normal düzeyi 0.5-5 mcg olan TSH ölçümü monoklonal TSH antikorlarının solid matriksle birleşme ve serum TSH'a bağlanma prensibi üzerinedir. İkinci bir monoklonal antikor TSH üzerinde farklı bir epitopa bağlanır ve radioizotop, enzim veya floresan belirteçle işaretlenir. Bu yüzden serum TSH'ının miktarı ikinci antikora orantılanır(imünometrik analiz). Aşırı hassas analizler TSH'ın >0.004 mU/L düzeylerini bile ölçebilmesine rağmen pratik olarak <0.01 mU/L değerini ölçen testler yeterlidir(37). sTSH, primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroid hormon replasman (hipotiroidizmde) ve süpresyon (benign guatr ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomunda) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Ancak serum TSH düzeyi her zaman tiroidin fonksiyonel durumunu doğru olarak yansıtmayabilir. Örneğin hipertiroidi yada hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri hızla değiştiğinden TSH'nın sT4 ile sabit bir dengeye ulaşması uzun sürer(bazen 6 aya kadar). Tiroid hormonlarına direnç varsa ve klinik ötiroid veya hipertiroidili hastalarda, FT3 konsantrasyonunun yükselmiş olmasına karşın TSH düzeyi normal ya da yüksektir(40,41). Ayrıca TSH salgılayan hipofiz tümörleri ve test artefaktları da TSH yüksekliği şeklinde görülebilir. Baskılanmış TSH düzeyi, gebeliğin ilk trimesterinde (hcG yüksekliği nedeniyle) ve yüksek doz glukokortikoid veya dopamin tedavisi sonrası da görülebilir. Sekonder hipotiroidili (hipotalamo-hipofizer aks bozukluğu) hastalarda düşük sT4 düzeyi ve uygunsuz TSH düzeyleri vardır.

*Total T4 (Tiroksin) ve T3(Triiyodotironin):*

Total T4 (55-150 nmol/L) ve Total T3(1.5-3.5 nmol/L) radioimmünoassay yöntemleriyle ölçülebilmektedir. Bunlar daha çok proteine bağlı haldedir ve hastalık, gebelik, östrojen-progesteron kullanımı gibi medikasyon ve genetik faktörler bağlanmayı etkiler. Bu nedenle serbest olan formların ölçümü daha anlamlıdır(29).

*ST4(sT4) ve serbest T3(sT3):*

Biyolojik olarak aktif olan bu formların ölçümünde iki direkt metod kullanılmaktadır; solid faz antikolarına bağlanmak için radyoaktif işaretli T4 veya bir analogu ile serbest tiroid hormon kompetisyonu ve ultrasantrifüj ve equilibrium dializ ile serbest hormon fraksiyonunun fiziksel olarak ayrılması. İndirekt olarak Total T4 veya T3'ten ve tiroid hormon bağlama oranından sT4 ve T3 indekslerinin hesaplanmasıdır(37). ST4 düzeyi tirotoksikozu göstermek için yeterlidir ancak hastaların %2-5'inde sadece yükselmiş T3 düzeyi vardır(T3 tirotoksikozu) veya erken hipotiroidide %25 oranında T3 yüksekliği görülebilir (29,37). Bunun gibi birçok faktör klinik ötiroid olan hastalar laboratuvar olarak hipotiroidi ve hipertiroidi şeklinde yanlış sonuçlanabilir.

*TRH(Thyrotropin-Releasing Hormon):*

Bu test hipofizer TSH sekresyonunu göstermek için yararlıdır ve 500 mcg TRH'ın intravenöz olarak verilmesinden 30 ve 60 dakika sonra TSH düzeyi ölçümüne dayanır. Normal durumda TSH düzeyinde en az 6 IU/mL artış olması beklenir. Bu test borderline hipertiroidizm hastalarını belirlemede önceden kullanılırdı ancak TSH analizi ile yer değiştirdi(29).

### **b)Tiroid otoantikoları:**

Otoimmün tiroid hastalığı en kolay şekilde TPO ve Tg'e karşı gelişmiş otoantikoların ölçümü ile saptanabilir. Ötiroid kadınların yaklaşık %5-15'i ve ötiroid erkeklerin %2'sinden fazlasında tiroid otoantikoları mevcuttur. Otoimmün tiroidit ve Graves' hastalığı olanların %80'den fazlasında TPO antikoları vardır ve genelde yüksek düzeydedir(37).

TSH reseptör antikorları ise Graves' hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilmiştir. Tiroid reseptör antikorlarının iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimulan immünglobulin (TSİ); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır.

Tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb) denilen başka bir otoantikor da Geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır(41).

### **c)Diğer yöntemler:**

#### *Tiroglobulin*

Normalde dolaşımda önemli miktarlarda olmaz ancak bazı destrüktif olayları, tiroidit veya Grave's hastalığı durumlarda çok yükselir. Tirotoksikozis factitia(eksojen tiroid hormonuna bağlı tirotoksikoz) dışındaki tüm tirotoksikoz tiplerinde serum Tg artmıştır. Esas kullanım yeri tiroid kanserli hastaların takibidir; total tiroidektomi veya radyoablasyon sonrası kalan doku taramasında kullanılır.

Bazal metabolik hız, tendon refleksi hızı veya serum kolesterol tayini gibi tiroid hormon fazlalığı veya azlığının son organ etkisine yönelik testler tiroid fonksiyonunun yararlı klinik belirleyicileri değildir(37).

### **2.5.2.Görüntüleme yöntemleri:**

#### **a)Ultrasonografi(USG):**

Fizik muayene bulgularının sınırlı olması ve sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılarak yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemi olan USG'nin kullanılmasıyla tiroid bezinin hastalıklarının özellikle de nodüler guatrın tanısının konulmasında çok önemli yere sahip oldu(37).

USG tiroidin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken; tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını; nodüllerin sayıları, boyutları, eko özelliklerini, çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi verir. 10-

MHz lik aletler sayesinde yaklaşık <3 mm' lik kistik veya nodüler lezyonlar bile ayırt edilebilir. Buna ek olarak nodüllerin takib edilmesi, tiroid kanserlerinin varlığı, varsa çevre dokulara invazyonu ve olası servikal lenf nodu metastazının tespit edilebilmesine, TİİAB(tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi) yapılabilmesi ve kistik lezyonların aspire edilebilmesine de olanak sağlar.

USG'de tespit edilen nodüller, eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik , kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve gerçek nodüller ile karıştırılabilirler(37,45). Ultrasonografi altın standart olmasa da bir nodülün boyutu, lokalizasyonu ve karakteri hakkında bilgi veren en pratik yöntemdir(Şekil 3).

USG ile araştırıldığında tek palpabl tiroid nodülü olan hastaların %20-48'inde eş zamanlı başka nodül tespit edilmiştir(5,6). Bu nodüller genelde palpe edilemeyecek kadar küçüktür. 1 cm üzerindeki nodüller ya da 1 cm'den küçük ve hipoekoik solid nodüllerin USG eşliğinde aspirasyonu tiroid kanserini saptamada gayet ucuz ve iyi sonuç veren bir yoldur(46).

Diagnostik görüntüleme yöntemleri içinde tiroid dokusu içindeki malign hücreleri belirlemede yüksek çözünürlüklü USG'nin doğruluğu en yüksektir. Kanser tanısını koymada elde edilen duyarlılık, mikrokalsifikasyonlar için %85.8-%95, irregüler mikrolobüler kenarlar için %83-85, nodül içi vasküler yapıların görüntüleri için %80.8'dir(47,48). Yine USG'de tespit edilen etraf dokulara bası veya invazyon yapan hipoekoik nodül malignensi için yüksek riski gösterir(47) . Yuvarlak şekil veya longitudinal çapı transvers çaptan geniş olan solid nodül de malign kabul edilir(49).



Şekil 3: Ultrasonografik tiroid nodülü görünümü

USG’de tiroid nodülünün benign veya malign düşündüren bulguları aşağıda özetlenmiştir:

*Benign düşündüren bulgular :*

- Sıvı komponenti fazla nodüller(kistik)
- Sınırlarının düzenli olması
- İnce hipoekoik tam halo içermesi
- İçinde mikropartiküller içermesi

*Malign düşündüren bulgular:*

- İrregüler hipoekoik lezyon
- Çevre dokulara invazyon
- Mikrokalsifikasyon
- Kaotik hipervaskülarizasyon
- Kistik değişiklikler gösteren büyük yuvarlak lenf nodları (45,50).

En az iki sonografik kriterin olması tiroid bezinin neoplastik lezyonlarını vakaların %87-93'ünde doğru olarak gösterir(5,6). Multinodüler tiroid bezinde dominant nodülden daha çok USG'de tespit edilen şüpheli özellikleri gösteren nodüllerden sitolojik örnekleme yapılması daha doğrudur(46).

#### **b)Renkli doppler:**

Doppler USG de ses dalgalarını kullanır, bununla birlikte damar içindeki eritrositlerin akımını, damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterleri de belirleyebilmektedir. Renkli Doppler USG ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülarite artışı Graves' hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini akla getirirken, psödonodüllerin ayırımında da yardımcı olur. Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir(45).

#### **c)Direkt grafi:**

Tanı amaçlı kullanılmaz ancak indirekt olarak yardımcıdır. Hava yolunda daralma ve trakeal deviasyonu gösterme, retrosternal guatrı düşündürme açısından yol göstericidir(45).

#### **d)Bilgisayarlı tomografi:**

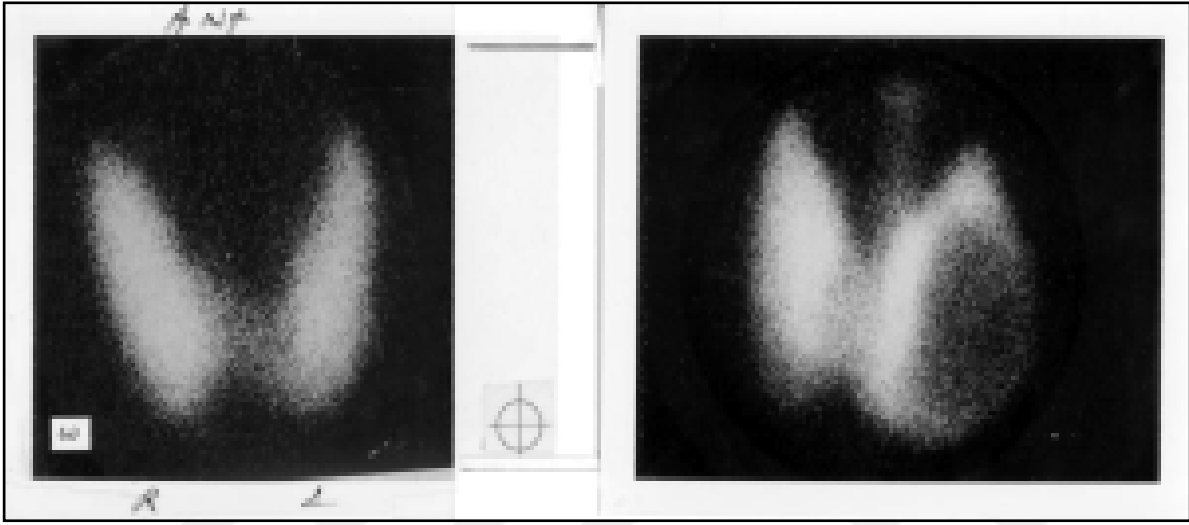
Rutin olarak kullanılmamaktadır. MRG'ye üstünlüğü yoktur. Kontrast madde olarak genelde iyot içerir ve daha sonra radyoaktif iyot tutulumunu azaltır(45).

#### **e)Sintigrafi ve radyoaktif iyot uptake:**

Sintigrafi, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Nükleer Tıp Merkezlerinde tiroid sintigrafisinde genelde Tc-99m, I-123 ve I-131 olarak üç madde kullanılmaktadır. Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır. Tiroidin görüntülenmesinde kullanılan en ideal madde I-123'tür. Ancak yarı ömrü kısadır ve depolanma sorunu vardır. I-131 ise hem tanı hem

de tedavide kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc-99m'dir. Tl-201 malign ve benign tiroid nodülü ayırımında yardımcı olabilir.

Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetrik olup, kelebek kanadı şeklinde görünüm verirler. Her iki lobun birleştiği kısım olan istmus sıklıkla görülmez. Yine normal sintigrafide tutulumda yer yer heterojeniteler izlenebilir(51,52)(şekil 4).



Şekil 4:Tiroid sintigrafisinde normal ve anormal bulgular

Tiroid sintigrafisi tiroidin bölgesel fonksiyonunu ve otonom olarak faaliyet gösteren tiroid alanlarını belirleyen yegane tekniktir. Diagnostik duyarlılık <1 cm'in altındaki lezyonlarda azalır. Tiroid lezyonlarının çoğu (%77-94) hipofonksiyonedir ve bunların az bir kısmı maligndir. Hipofonksiyone nodüllerin malignensi varlığını tahmin etmede prediktif değeri düşüktür(53,54).

Tiroid Sintigrafisi yapılma endikasyonları:

- Tek tiroid nodül veya multinodüler guatr ve suprese TSH düzeyi
- Geniş multinodüler guatr , özellikle substernal uzanım olduğunda.
- Ektopik guatr taramasında
- Subklinik hipertiroidide okkült hiperfonksiyone dokuyu belirlemek için

- Bazı araştırmacılar folliküler neoplazmda ( sellüler adenomun benign olabileceğine dayanarak ) değerlendirmede kullanılabileceğini öne sürür, ki bunların çoğu hipofonksiyonedir(55,56).

**Radyonüklid tarama;** nodüler guatrın topografik değerlendirmesinde sınırlı bir yeri varken, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde rolü yoktur. Ancak iyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde nodüllerin fonksiyonel karakterini ortaya koymada faydalıdır(57).

<i><b>Yüksek iyot uptake</b></i>	<i><b>Düşük iyot uptake</b></i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Graves' hastalığı</li> <li>• Toksik Adenom</li> <li>• Toksik MNG</li> <li>• Folliküler kanser</li> <li>• Mol hidatiform, trofoblastik tümörler</li> <li>• TSHoma</li> <li>• Tiroid hormon direnci</li> <li>• Amiodoran etkisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subakut tiroidit</li> <li>• Sessiz tiroidit</li> <li>• Postpartum tiroidit</li> <li>• Hashimoto tirotoksikozu</li> <li>• İyot basedow</li> <li>• Yüksek doz tiroid hormon ilacı kullanımı</li> <li>• Amiodoron etkisi</li> </ul>

Tablo 1: Radyoaktif iyot tutulumuna göre hastalıklar

#### **f)Magnetik rezonans görüntüleme:**

Tiroid görüntülemesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Çünkü özellikle nodüler guatrdaki malign lezyonları benignlerden ayırmada nadiren diagnostiktir. Nodül boyutunda karar verilemediğinde ve substernal guatr düşündüren klinik bulgular olduğunda tanıya yardımcıdır (58-60).

### 2.5.3.İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB):

Tiroid İİAB son zamanlarda tiroid nodülü değerlendirmesinin güvenilir, emin ve ayrılmaz bir parçası haline geldi (58-60). İnce iğne aspirasyon biyopsisinde amaç, 0,7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitledeki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını, iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölümünün ('hub') içine almaktır(61). Genelde 27 veya 25 gauge 1,5 inch(3, 8 cm) uzunluğunda iğne 10 mL lik şırıngaya takılarak istenen materyal aspire edilir. Bu şekilde alınan materyal lam üzerine yayılıp havada kurumaya bırakılır yada %96 lik etil alkol ile ıslak fikse edilir. Daha sonra patolojik olarak incelenmeye gönderilir. Genelde her nodülden farklı bölgelerden 2-4 aspirasyon yeterlidir. Toplam 8-10 preparat hazırlanır (58,62-64). Komplikasyonları arasında hematoma, trakeal ponksiyon hemorajisi ve rekürren sinir hasarı bulunmaktadır (65).

Sonuçların sitolojik değerlendirmesi malign, benign, şüpheli veya non diagnostik şeklinde yorumlanabilir. (tablo 2).(48-52)

<b>Diagnostik(%90)</b>	<b>Nondiagnostik(%10)</b>
Benign (%65)	Köpük hücreleri
Malign (%5)	Kist sıvısı
Şüpheli (%20)	Kan elemanları

Tablo 2:TİİAB sitolojik sonuçları

Sitolojik değerlendirme, nondiagnostik olarak yorumlandığında folliküler hücrelerin yetersiz olduğunu yada bazen folliküler neoplazm olduğunu gösterir. Benign lezyonlar genelde kistler, Hashimoto tiroiditi, tiroidit veya kolloid nodülleri gösterir. Bunların %3'ünde malignensi olması ihtimali vardır. Şüpheli olarak sonuçlananların ise %10-20'si maligndir. Bunlar da genelde folliküler neoplazm, Hurtle hücreli neoplazm yada atipik papiller tümörlerdir. Malign olarak sonuçlanan lezyonlar ise primer tiroid kanseri veya metastatik kanserlerdir(29,63,64,66-68) . Duyarlılık %68-98 ve spesifite %72-100 kadardır. 4 cm'den büyük ve 1 cm'den küçük nodüller için hatalı sonuçlar yüksektir ancak USG eşliğinde yapıldığında minimize edilir(69,70).

## 2.6.TİROİD BEZİNİN HASTALIKLARI

### A.HİPOTİROİDİ(MİKSÖDEM)

Dolaşımdaki tiroid hormon düzeyinin düşüklüğüdür. Genelde sT3 ve sT4 düşük, TSH yüksektir. Klinik belirtileri vücuttaki hemen tüm sistemleri etkiler ve değişkendir. İlk başlarda yorgunluk, kas krampları, iştah azlığına rağmen kilo alımı, soğuk intoleransı, kuru cilt, konstipasyon, menoraji ve libido azlığı görülürken; geç dönemde konuşmada yavaşlama, boğuk ses, galaktore, öğrenme güçlüğü, diffüz alopesi, bradikardi, hipotansiyon, diastolik hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde gecikme, psikoz, ataksi, depresyon, karpal tünel sendromu, anemi, hipotansiyon, genelde yetmezliğe neden olmayan kalp büyümesi, plevral ve perikardial efüzyon, hiponatremi, parestezi, işitme bozukluğu, infertilite, yaygın ödem nadiren ve miksödem koması görülür (37,71-75).

Hipotiroidi yaygındır (yaklaşık %1) ve 60 yaş üstünde %5'e kadar görülür. Hashimoto tiroiditi, iyot eksikliği, guatrojen ilaçlara bağlı hipotiroidide guatr da (tiroid bezinin patolojik büyümesi) görülür (75,76).

Subklinik hipotiroidi denilen durumda ise genelde semptom yoktur ve normal sT4 ve yüksek TSH düzeyi ile karşımıza çıkar. TSH>10 mU/L olan >65 yaş hastalar ve otoantikörleri pozitif olan hastalar otoimmün hipotiroidiye yönelir (77,78). Araştırmalar bu tür hastaların yüksek kardiyovasküler risk taşıdığını göstermiştir. Ayrıca TSH'ı normale getirilen hastaların serum total kolesterol ve LDL düzeylerinin de düştüğü gözlenmiştir (78-81).

Etiyolojisine göre sınıflaması:

*1.Konjenital Hipotiroidi(cretenizm):*Yaklaşık %85'i bezin disgenezisine, hormon sentez bozukluğuna ve annede oluşan TSH reseptör antikörleri yada ilaç kullanımı varsa oluşur. Çoğunlukla doğumda normaldir, %10 oranında uzamış sarılık, hipotoni, büyük dil, umbilikal herni gibi semptomları vardır. Tedavide geç kalındığında kemik gelişimi ve özellikle nörolojik gelişimde değişken derecede geriliğe neden olur. Tanısı genelde yenidoğan dönemde yapılan taramayla konur. sT4 normal yada düşük, TSH yüksektir. Tedavisi 10-15 mcg / kg / gün L-Tiroksinle replasmandır. Erken tedavi sekelsiz normal IQ sağlar (37,73,74).

*2.Otoimmün Hipotiroidi:* İyotun yeterli olduğu bölgelerde erişkindeki en sık hipotiroidi nedenidir. Genelde Hashimoto tiroiditi(Kronik Lenfositik Tiroidit) veya nadiren Atrofik tiroidit şeklinde görülür. Kadınlarda daha fazla olmak üzere daha çok 30-50 yaşta görülür. Kadın erkek oranı 10/1 dir. Burada tiroid dokusuna karşı gelişen otoantikorlar ve tiroidin lenfositik infiltrasyonu rol oynamaktadır(63,65-66). Antikorlar Tg(%60), TPO(%95) , TSH-R (%60) ve daha az oranında Na<sup>+</sup>/I simporter (%25) antijenlerine karşı oluşmuştur. Genelde genetik predispozisyon vardır. Hashimoto tiroiditi olan hastaların birinci derece yakınlarında. Antikor pozitifliği oranı artar. (29,82).

Klinik genelde sinsidir, hastalığın başında normal tiroid fonksiyonları TSH artışı ile devam ettirildiğinden subklinik hipotiroidi denilen kompensasyon fazı olur. Semptomatik hale geldiğinde yukarıda belirtilen semptomlardan daha çok hastalar guatr şikayeti ile başvurur. Tip 1 Diabet, Sjögren sendromu gibi diğer otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir. Hastalarda tiroid bezi genelde düzensiz ve serttir. Hiç palpe edilemeyebilir veya piramidal lob da palpe edilebilir. Nadiren bez ağrılı ve hassastır. Eşlik eden hastalıkların ek bulguları olabilir (29,77) Laboratuarda TSH yüksek, sT4 ve sT3 yüksektir. Subklinik hastalarda sT4 normaldir. %5 oranında hipertiroidi ile seyredebilir. Otoantikor pozitifliği tanıyı konfirme eder. Anti-TPO en sensitif olanıdır. İlimli hipotiroidisi olan ve gebe veya postpartum kadın hastalarda da otoantikorlara mutlaka bakılmalıdır. TİİAB, nodül varsa veya hızlı gelişen büyük guatr varsa yapılıır (83).

Tedavi, normal TSH düzeyleri yakalanıncaya kadar 50-100 mcg/gün den maksimum 1.6 mcg/kg/gün'e kadar dozlarda uygulanabilen levotiroksin sodyumla(L-tiroksin) replasmandır (29,84). Hastalar yeterli doza ulaşıncaya kadar 3-4 haftada bir kontrole çağrılır(75). TSH'ı >10 mU/L olan subklinik hipotiroidisi olan hastalar ve ötiroid olup büyük guatrı olan hastalara da replasman uygulanır (84-87). Malignensi riski olan ve kompresyon semptomları olan veya kozmetik problemi olan hastalarda cerrahi uygulanabilir(29). Tedavi sırasında dozlarla çok oynandığında komplikasyonlar meydana gelebilir(37,88). Normalde tiroid bezinde lenfoma çok nadir olmasına rağmen Hashimoto tiroiditi olanlarda kontrol grubuna göre prevalansı 80 kat daha fazladır. Hashimoto hastaları bu yönden de değerlendirilmelidir (83).

*3.İatrojenik Hipotiroidi:* Hipotiroidinin sık bir sebebidir. Radyoaktif iyot(RAI) tedavisinden sonraki ilk 3-4 ayda radyasyon hasarına bağlı geçici bir hipotiroidi oluşur. Hipertiroidi sırasında TSH baskılandığı için RAI tedavisi sonrasındaki aylarda sT4 düzeyi tiroid

fonksiyonlarını daha sağlıklı gösterir. Düşük doz tiroksinle tedavi edilir ve hormonlar normale döndüğünde kesilir(71,73,74). Kanser veya lenfoma nedeniyle baş-boyuna uygulanan radyasyon da hipotiroidiye neden olur (89).Total tiroidektomi sonrası kalıcı hipotiroidi olur. Ömür boyu replasman gerekir. Subtotal tiroidektomi sonrası gelişen hipotiroidizm ise bez kalıntılarının artmış TSH uyarımı sonucu birkaç ay içinde düzelir. Amiadaron, yüksek iyot içerdiğinden dolayı hastaların %8'inde klinik olarak önemli hipotiroidizme neden olur. Doza bağımlıdır, geri dönüşümlüdür ve semptomatik olursa tedavi edilir (81). Kronik Hepatit C'li hastalarda interferon alfa veya beta kullanımı sonrası da yaklaşık %6 oranında hipotiroidi olur. Tedavi kesildikten sonra %50'si ötiroidiye döner. Bir de Lenfositik tiroidite yatkınlığı olanların yüksek iyot alımı durumunda hipotiroidi gelişir (37,74).

*4.Sekonder (Santral) Hipotiroidi:* Hipotalamustan TRH üretimi ve bu şekilde başlatılan bozuk hipofizer TSH üretiminde olan aksaklıklar santral hipotiroidiye neden olur. En sık neden hipofiz adenomudur. Hipofiz adenomları için uygulanan radyoterapi ve cerrahi tedaviler de aynı sonuca neden olur (89,91,92).

#### *Özel durumlar*

*Gebelikte Hipotiroidi:*Fetal tiroid dokusu 18. haftada hormon sentezine başlasa da terme kadar gelişimini ancak tamamlar. Tiroksinin özellikle 2.trimesterde fetusun santral sinir sistemi gelişiminde çok önemli yeri vardır. Gebelikte hcG artışına bağlı ilk trimesterde fizyolojik TSH yüksekliği olur. Hipotiroidisi olan gebede ilk trimesterden sonra her 4-6 haftada bir TSH ve sT4 düzeyine bakılmalı ve gerektiğinde replase edilmelidir. Gebede artan östrojen seviyesi TBG düzeyini arttırarak sT4 seviyesini azaltır; plasental deiyonidaz T4 dönüşümünü arttırır; oral alınan demir, kalsiyum ve vitaminler oral T4'e bağlanabilir ve intestinal absorpsiyonunu bozabilir. Bu nedenle tiroksin verilecek kadın hastalarda gebelik durumunda doz %30 arttırılmalıdır . Postpartum, T4 ihtiyacı normale döner (93-96).

*Miksödem Koması:* Genelde yaşlı kadın hastalarda görülür. Hipotiroidinin en ciddi komplikasyonudur. Ek olarak refrakter hiponatremi, hipotermi, hipoventilasyon, hipoglisemi ve hipotansiyon görülür. Konvülsiyonlar ve anormal santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir. Genelde enfeksiyon, önemli sistemik hastalık veya ilaçlarla indüklenir. Prognozu çok kötüdür (75). Yüksek dozda intravenöz tiroksin (300-400gr) ve dikkatli monitorizasyonla acil tedavi gerektirir (29)

## **B.HİPERTİROİDİ:**

Tiroid hormonlarını kan dolaşımında yüksek olmasıdır.

Klinik belirtileri; terleme, nemli cilt, ince telli saç, iştahın iyi olmasına rağmen kilo kaybı, gevşek gayta, sıcak intoleransı, irritabilite, menstrual bozukluk, genç erkeklerde jinekomasti, ince tremor, hiperrefleksi, fasikülasyonsuz proksimal kas güçsüzlüğü, ürtiker, hiperpigmentasyon, akut psikiyatrik problemler, taşikardi, atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği gibi genel semptomlarla beraber tirotoksikozun nedeni olan hastalığa spesifik bulgular da vardır. Bunlar aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacaktır (29).

Erişkin toplumda tirotoksikoz sıklığı %0.5' tir(97). Görüldüğü yaş aralığı 30-60' tır. Prevelansı toplumlara göre değişmekle ve başlıca iyot alımına bağlı olmak üzere tirotoksikozun %60-80 nedeni Graves' hastalığıdır(76). İyot eksikliği olan bölgelerde toksik adenom ve multinodüler guatr (MNG) sıklığı Graves'ten daha fazladır (98). Tiroid hormon kullanan hastaların yaklaşık %20 sinde iatrojenik hipertiroidi vardır (97,99,100). Labotatuarda sT3 ve sT4 yüksek, TSH baskılıdır.

Subklinik hipertiroidi durumunda TSH suprese, sT4 ve sT3 normaldir. Hipertiroidinin klinik belirtileriyle başvuramazlar. Yine de kemik dansite kaybı riski bu hastalar için vardır. 60 yaş üstü hastalarda TSH<0.1(%3) veya 0.1-0.4(%9) mU/L olabilir. Çok düşük TSH düzeyleri varsa atrial fibrilasyon veya başka bulgular açısından yakın takip edilmelidir (101).

**1.Grave's hastalığı:** Hipertiroidinin en sık nedenidir. Kadınların %2.7'si, erkeklerin %0.2' sinde hastalık vardır veya geçirmiştir(102). Burada hastalığın nedeni anlaşılacakla birlikte TSH-R'lere etki eden tiroid spesifik immünglobulinlerle oluşur, bu Ig'lerin miktarıyla tiroid fonksiyon testleriyle arasında korelasyon yoktur (103,104).

Guatrla beraber göz dışı kaslar ve cilt altında glikozaminoglikan birikimine bağlı %50 oftalmopati, %5 dermopati ve %1'den az oranda akropati de görülür. Oftalmopatinin ilk belirtileri gözde kum atılmış hissi ve gözyaşı fazlalığıdır. Hastaların üçte birinde egzoftalmus vardır; ek olarak kemozis, periorbital ödem, skleral injeksiyon vardır. Klinik ilerledikçe diplopi, papil ödemi ve en son olarak kalıcı körlüğe neden olur (105). Dermopati hemen daima

orta-ciddi oftalmopati ile ilişkilidir. Özellikle tibia ön ve yan yüzünde travma sonrası belirginleşen, inflamasyon içermeyen , pembe-mor renkli, portakal kabuğu görünümü veren, endüre plak şeklinde cilt değişikliğidir. Dermopati ile direkt ilişkisi vardır ve eklemlerde subperiostal kemik oluşumuna bağlı çomaklaşma şeklinde görülür (73,103). Grave's hastalığında radyoaktif <sup>123</sup>I uptake(RAIU) artmıştır ve diffüz büyümüş bez görüntüsü tipiktir. ANA, Anti-TPO, Anti-Tg %75 hastada non spesifik olarak artmıştır. TSH-R ve Ts antikoru diagnostik artış %90 hastada gösterir. Hipertiroidiye ek olarak hiperkalsemi, Alkalen fosfataz yüksekliği, anemi ve granülosit düşmesi olur. Ayrıca peryodik paralizilere neden olan hipokalemi ve hipofosfatemi de görülebilir. (29,104-106).

Tedavide 3 seçenek vardır; antitiroid ilaç, radyoaktif <sup>131</sup>I tedavisi ve tiroidektomi(100). İlaç tedavisi genelde ilk tercihtir. Tedavi kararı hastanın yaşı, hastalığın ciddiyetine, bezin büyüklüğüne, ek patoloji varlığına, oftalmopati varlığına, hasta seçimi ve gebelik durumuna göre belirlenir (107).

#### **i)Antitiroid ilaçlar:**

**Propanolol:** Hipertiroidinin taşikardi, tremor, diaforez, periferik paralizi ve anksiyete gibi semptomlarının giderilmesine yardımcı olarak kullanılır. Ayrıca tiroid krizinde ilk seçenek ilaçtır. Periferik T4'ün T3'e dönüşümünü bloke eder. Günlük doz 20-40 mg /4 doz/gün şeklindedir.

**Tioüre ilaçları:** *Metimazol* (10-30 mg/3 doz/gün) ve *Propiltiourasil* (100-300mg/3 doz/gün) kullanılan ilaçlardır. İkisi de iyotun organifikasyon ve couplingi (TPO'nun aracılık ettiği) inhibe ederek etki eder. İlimli hipertiroidi ve guatr küçük olduğunda tercih edilen ilaçlardır. Ayrıca hastaları cerrahi veya RAI tedavisine hazırlamak için de kullanılır. PTU ayrıca periferik T4'ün T3'e dönüşümünü bloke eder; bu nedenle tiroid krizinde etkilidir. İki ilacın da transplental geçişi vardır ancak PTU daha düşük risklidir. Tioüre ilaçları kesildikten sonra hızlı bir şekilde hipertiroidiye tekrar döner(%50). İyi tolere edebilen hastalar tedaviye uzun süre devam etmelidir. 2 haftada hasta klinik olarak geriler, yaklaşık 6 haftada ötiroid olur. Bazı kaynaklar 6 hafta sonra hipotiroidiyi engellemek için 0.05-0.1 mg kadar tiroksin eklemeyi uygun bulur (108-110).

**ii)Radyoaktif iyot tedavisi:** Genelde yaşlı hastalar, büyük olmayan guatrı olanlar, diğer tedaviler sonrasında relaps olanlar, ilaç kullanamayan ve cerrahi uygulanamayacak olan hastalar için endikedir. Gebelik ve laktasyonda kontrendikedir. Ayrıca tedavi sonrası 1 yıl

gebe kalınmaması da önerilir. Uygulamadan yaklaşık 2 ay sonra hastalar ötiroid hale gelir. Ancak RAI tedavisinin ilerleyen yıllarda yaklaşık %70 oranlarına varan ve ömür boyu replasman gerektiren hipotiroidiye neden olması ve özellikle sigara içenlerde olmak üzere %33 oranında Grave's oftalmopatisini ilerletmesi gibi önemli yan etkileri vardır(110).

**iii)Cerrahi tedavi:** RAI tedavisinin kontrindike olduğu durumlarda ilk tercihtir. Bunlar 1)Kanser veya şüpheli nodül varlığında, 2)Genç veya çocuk hastada, 3)Gebe olan veya tedavi sonrası gebelik düşünen kadın hastalarda, 4)İlaç alerjisi olanlarda, 5)Bası semptomları olan büyük guatrli hastalarda ve 6)RAI tedavisi istemeyenlerde. Relatif kontrindikasyon durumunda (sigara içen, ilerlemiş oftalmopatisi olanlar, ilaç intoleransı olanlar ve hızlı ötiroid hale gelmek isteyen hastalar) da cerrahiye yönelinir. Hastalar operasyon öncesi mutlaka ilaçlarla ötiroid hale getirilmelidir ve cerrahi sonrası birkaç gün daha devam edilmelidir. Graves' hastalığında Hartley–Dunhill operasyonu(bir loba total rezeksiyon, diğerine subtotal rezeksiyonun uygulandığı) tercih edilir. Total tiroidektomi rekürren sinir zedelenmesi(vokal kord paralizisi) ve hipoparatiroidiye(hipokalsemi) neden olur(106,113). Prognoz; genelde Grave's hastalığında persiste etmekle beraber nadiren hipotiroidiye de dönebilmektedir.

**2.Toksik multinodüler guatr ve Toksik adenom(Plummer Hastalığı):**Toksik multinodüler guatr sıklıkla 50 yaş üstünde önceden toksik olamayan multinodüler guatrli olan kişilerde ortaya çıkar (114). Tiroid adenomu ise genç insanlarda olur (115). Nodül 3 cm olana kadar genelde hipertiroidi bulguları ortaya çıkmaz. Semptomlar genel hipertiroidi gibidir ancak göz, deri, eklem bulguları yoktur. Otoantikorlar negatiftir. RAI uptake nodüler bölgede artmıştır. Küçük nodüllere beta bloker ve supresyon tedavisi veya özellikle yaşlı hastalarda RAI tedavisi tercih edilir. İlaç tedavisi ile genelde tam remisyon sağlanmaz ve guatr büyümesini uyarabilir.Genç hastalar ve büyük nodül olması durumunda lobektomi uygulanır (29).

**3.Santral Hipertiroidi:**Hipertiroidinin nadir sebeplerindendir. TSH sekrete eden adenom ya da tiroid hormona santral rezistans vardır. Familial olabilir, uzun süre tedavi edilmeyen hipotiroidi de neden olabilir. sT3, sT4 ve TSH yüksektir(78).

**4.Tiroid Kanseri:** Hipertiroidiye nadiren neden olur. Kanser bölümünde anlatılacaktır.

#### **5.Tiroiditler:**

*Subakut tiroidit;*ilk önce hipertiroidi sonra hipotiroidi olur

*Hashimato tiroiditi:*Otoimmün hipotiroidi bölümünde anlatılmıştır.

## 6.Diğer nadir Hipertiroidi yapan sebebler:

*İyotun indüklediği hipertiroidi:* Dışardan alınan iyot kapılması, organifikasyonu ve tiroid hormonunun salınmasını engeller( Jod-Basedow etkisi) , geçicidir.

*İatrojenik Hipertiroidi:*Tiroksinle tedavi elden hastalarda sıktır. Tirotoksikozis Fastitia, dışarıdan yüksek doz tiroid hormonu alınmasına bağlı gelişen tirotoksikozistir.

*Amiadarunun indüklediği hipertiroidi :* Amiadaron kullanımının 2-39. haftalarında hastaların %6 sında hipotiroidi gelişir. 2 tip hastalık yapar. Tip 1'de iyot etkisi vardır; propitozis vardır ve otoantikolar pozitifdir. Tip 2'de bezin inflamasyonu söz konusudur ve IL-6 çok yüksektir. Medikal tedavi etkisiz kalırsa veya kardiyovasküler ve metabolik durumlarından dolayı cerrahi tedavi tercih edilir (75,90,116).

*Struma ovarii:*Ektopik tiroid dokusu içeren over teratomları ve folliküler tiroid karsinomu metastazına bağlı gelişen tirotoksikozdur (117).

*Özel durumlar:*

*Gebelikte Hipertiroidi:* Gebelikte artan hcG salınımına bağlı ilk trimesterde yükseklik söz konusudur. Grave's hastalığının gebeliğe olumlu etkisi olan bir durumdur. Yine de tiroid krizi , preeklamsi-eklamsi, konjestif kalp yetmezliği, prematurite ve abrazyo plasenta için risk artmıştır(118).

*Tiroid krizi:* Çok nadir görülür. Stres oluşturacak hastalık, cerrahi operasyon veya RAI uygulaması sonucu ortaya çıkan tirotoksikozdur. Yüksek ateş, delirium, ciddi taşikardi, kusma, daire, dehidratasyonla ortaya çıkar. Mortalite çok yüksektir(119). Tedavi medikaldir (120).

## C.TİROİDİTLER

Tiroid bezi enfeksiyona yapısı (fibröz kapsül, zengin damarsal ve lenfatik ağ, yüksek iyot içeriği) nedeniyle dirençli olmasına rağmen enfeksiyöz ajanlara şu yollarla maruz kalabilir: 1)Hematojen / lenfatik yol, 2)Persistan priform sinus fistülü veya tiroglossal kanal kisti,

3)Beze olan penetran travma, 4)immüsupresyon. Tiroidit genelde bu mekanizmalarla meydana gelen akut/subakut veya kronik inflamasyondur.

*1.Akut (Supuratif ) Tiroidit:* En sık etkenler Streptokok ve anaeroblar(%70) olmak üzere Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Eikenella corrodens, Corynebacterium, and Coccidiomycosis de üretilmektedir(121). Genelde çocuklarda ve üst solunum yolu ile kulak enfeksiyonuna sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Klinikte çene ve kulağa yayılan boyun ağrısı, disfaji, odinofaji ve ateş şeklinde görülür. Tedavi parenteral antibiyotik ve abse drenajından oluşur. Fistül traktının komplet rezeksiyonu da rekürrensi önlemek için gereklidir.

*2.Subakut Tiroidit:* Ağrılı veya ağrısız oluşabilir. Ağrılı tiroiditin patogeneğinde viral enfeksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Tiroid bezi büyük, ağrılı, yumuşaktır. Ağrılı hastalığın seyri tiroid hormon salınımına bağlı hipertiroidi, daha sonra ötiroidi, daha sonra %20-30'unda hipotiroidi ve tekrar rezulasyonla %90'ı ötiroid olmak üzere kademeli ilerler. Eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) çok yüksektir. Aspirin ve Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile semptomatik tedavi yeterlidir. Cerrahi yalnızca refrakter hastalık veya rekürrens durumunda seçenektir. Ağrısız formda(sessiz) ise otoimmünite rol oynar ve sporadiktir. Gebeliğin erken döneminde Anti-TPO yükselmesi ile postpartum aylarda ortaya çıkabilir. Bez ağrısız, az fiks ve orta sertliktedir. RAIU düşüktür ve ESR normaldir. Gidiş ve tedavi şekli ağrılı tiroidit ile aynıdır.

*3.Kronik Tiroidit:*

**a-Hashimoto tiroidit:** Otoimmün hipotiroidi bölümünde anlatılmıştır.

**b-Riedel Tiroiditi:** Hipotiroidinin nadir sebeplerindedir. Tiroid parankiminin çevre dokuları da etkileyen fibröz doku ile yerdeğiştirmesi nedeniyle invaziv fibröz tiroidit de denir. Lenfoid infiltrasyon içermesi ve steroide iyi cevap vermesi nedeniyle otoimmün tiroidit sayılmaktadır. Hipotiroidi ve hipoparatiroidi semptomları da eşlik edebilir. Fizik muayenede etrafa dallar vermiş, etraf dokuları da sarmış ve sert tiroid dokusu vardır. Tanıda fibröz ve sert yapı dolayısıyla mutlaka açık biyopsi gerekir. Cerrahi, tedavinin temelidir. Amaç trakeaya olan basıyı ortadan kaldırmak ve doku biyopsisi yapmak üzere wedge eksizyon yapmaktır (29,122).

*4.İlaça bağlı tiroidit:* Birçok ilaç ağrısız tiroidit ve tiroid disfonksiyonuna neden olur. IFN-alfa ve IL-2 hastaların %15'inde geçici tirotoksikozu ve sonrasında oluşan hipotiroidi yada persistan hipo/hipertiroidi yapabilir. Lityum otoimmün tiroidit yatkınlığı olan kişilerde hipotiroidi yapar. Nadiren farmakolojik dozlardaki iyot da geçici tiroidit yapabilir (77).

## **D.GUATR**

Tiroid bezinin diffüz yada nodüler büyümesi guatrdir. Yetersiz tiroid hormon sentezine bağlı TSH stimülasyonuna veya parankim büyüme faktörlerine sekonder büyür (123). Bazı hastayı ötiroid tutabilmek için aktivite ve kitlesini büyütür. Büyümüş tiroid (guatr) denebilmesi için Amerikan standartlarına göre kalınlığının 2 cm üzerinde, Avrupa standartlarına göre 1,7 cm'nin üzerinde olması gerekir. Basit nontoksik guatrda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür. Prevelansı diette alınan iyota göre değişmekle beraber toplumda %5'tir; bunun da %75'i iyot defisiti olan bölgelerdedir. Bu bölgelerde gebelik ve sigara kullanımı guatr riskini artırır. Diyetteki iyot eksikliği en önemli neden olmakla birlikte diette ve suda olan guatrojenlere (lahana, yosun, mısır, darı..) maruz kalanlarda, mineral eksikliğinde(selenyum, demir) de endemik guatr görülmüştür (124).

Çoğu olguda ise neden saptanamamıştır. Guatr hem hipotiroidi, hem ötiroidi hem de hipertiroidi ile beraber olabilir. Benign olduğu kadar malign olaylara da eşlik edebilir. Guatrın nontoksik nedenleri Tablo 3'de özetlenmiştir:

<i>Tablo 3:Nontoksik guatr nedenleri:</i>
Endemik: iyod defisiti, diyetle alınan guatrojen
Medikasyonlar: iyot, amiodarone, lityum
Tiroidit: subakut, kronik
Familyal: enzim defektine bağlı hormonal disgenез
Tiroid hormonuna rezistans
Neoplazm

Klinikte ses kısıklığı varsa genelde malign olaylara eşlik eder. Bası semptomları (dispne, disfaji, odinofaji..) görülür. Nodül veya kistin ani ağırlı büyümesi ise bez içine hemorajiyi düşündürür. Trakea deviasyonu da ortaya çıkabilir. Fizik muayene ile (125) boyutu değerlendirildikten sonra USG'de de değerlendirilir.

Dünya Sağlık Örgütünün fizik muayenede guatr derecelendirmesi(125):

- Grade 0 : Non palpable tiroid bezi
- Grade 1a: Baş ekstansiyodayken palpable tiroid bezi
- Grade 1b: Boyun ekstansiyonunda tiroid bezinin palpe edilmesi ve görülmesi
- Grade 2 : Baş normal pozisyondayken tiroid bezinin dışarıdan görülmesi
- Grade 3 : Uzaktan tiroid bezinin görülmesi (10m)

Tanıda tiroid hormonları genelde normaldir ve RAIU genelde sıcak-soğuk bölgeler şeklinde yamalı uptake gösterir. Dominant nodül, ağırlı yada hızlı büyüyen nodüller için TİİAB önerilir, çünkü multinodüler guatrda %5-10 oranında malignensi bildirilmiştir . BT retrosternal guatr ve havayolu daralmasına ait semtom olduğunda yol göstericidir.

Tedavi küçük, diffüz guatrı olan ötiroid hastalarda genelde gerekmez. Bazı klinisyenler büyük guatra eksojen tiroid hormonu vererek TSH stimülasyonunu engelleyip bezi küçültmeyi önermektedir. Endemik bölgelerde ise iyot verilebilir. Cerrahi seçenek şu durumlarda vardır:1)T4 supresyonuna rağmen büyüme, 2)Obstruktif semptomlar varsa, 3)Substernal uzanım varsa, 4)Malignensi şüphesi varsa veya TİİAB malign bulgular verdiyse, 5)Kozmetik açıdan sorun oluşturuyorsa. Subtotal tiroidektomi ise seçilen yöntemdir ve hastaların rekürrensi önlemek için ömür boyu T4 tedavisi kullanmaları gerekmektedir (29).

## **E.HASTA ÖTİROİD SENDROMU**

Herhangi bir akut ve şiddetli hastalık altta yatan tiroid hastalığı olmadığı halde dolaşan TSH ve tiroid hormon değerlerinde anormallik yapar, bu da ölçümleri yanıltır. Asıl neden sitokinlerin salınımıdır. Bu nedenle akut hastalık döneminde mümkünse tiroid hastalığı şiddetle

düşünülmüyorsa araştırılmamalıdır. En sık hormon paterni serbest ve total T3 hastalığın şiddeti oranında düşük, sT4 ve TSH normal şeklindedir. Diğer bir durum da prognozun daha kötü olduğu total T3 ve T4 düzeyinin düşük olmasıdır. TBG'e bağlanmadaki değişiklikten kaynaklanmaktadır. Tanıyı koymak çok zordur. Hastalık geçtikten sonra değerlerin normale dönmesi asıl tanıyı koydurur. Tedavisiz izlem genelde ortak kanaattir (37).

## **F. BENİGN NODÜLER TİROİD HASTALIKLARI**

Tiroid nodülleri klinikte hasta tarafından ele gelen kitle olarak veya rutin taramalar sırasında veya radyolojik incelemelerde veya karotid ultrasonografi veya boyun bilgisayarlı tomografisi sırasında insidental olarak bulunurlar. Yapılan birçok otopside hastaların %37-57 'sinde tiroid nodülü saptanmıştır(1,2). Tiroid nodülleri klinikte yaygın olarak bulunur. Palpasyona bağlı prevelans %3-7 oranındadır (3). Geniş bir popülasyonla yapılan Framingham-Massachusetts çalışmasında kadınların %6.4 ve erkeklerin %1.5'unda tiroid nodülü görülür (4). Son 20 yılda boyun hastalıklarında USG'nin yaygın kullanılmasıyla klinik olarak aşikar olmayan tiroid nodülünün tanısında ciddi artış olmuştur (popülasyonun %20-76'sında). Ayrıca tek palpabl nodülü olan hastaların %20-48'inde USG ile başka bir nodül daha saptanmış (5,6). Tiroid nodülleri erişkinlerde; özellikle de kadınlar, iyot defisiti olanlar ve radyasyona maruz kalma öyküsü olanlarda yaygın görülür. Tiroid nodüllerinin önemi lokal bası semptomları ve tiroid hiperfonksiyonu olan hastaların yanında bir de tüm tiroid nodüllerinin %4-6.5'unun oluşturduğu tiroid kanserini dışlama ihtiyacı doğurmasındandır (3,5,9-11).

*Tiroid nodüllerinin oluşumu:* Bazı fizyolojik ve patolojik stimullara karşı tiroid bezinde hipertrofi ( epitelyal hiperplazi) meydana gelir. Hiperplaziye yol açan stimulus ortadan kalktığı zaman veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman bezde involüsyon görülür. Eğer involüsyon bütün bezde aynı düzeyde meydana gelirse bez eski normal haline döner. İnvölüsyon bezde yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid follikülleri bulunursa, nodüler guatr meydana gelir. Bazen follikül epitel hücrelerinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla değişik tiplerde lokalize hiperplazi oluşabilir. Böylece adenomatöz hiperplaziler ve nodüller ortaya çıkar. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar (129). Eğer nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzerlik gösterirlerse, iyot transportu için yüksek kapasiteye

sahipse ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur (128,130).

Tiroid nodülleri ve guatr için diğer risk faktörleri:

- Sigara (özellikle de iyot defisiti olan bölgelerde) (131)
- Alkol tüketimi( özellikle kadınlarda guatrda etken)(132)
- IGF-1 düzeyleri (erkeklerde nodül , iki cinsiyette guatr ile ilişkili)(133)
- Uterusta fibroid doku(olan kadınlarda risk 2 kattır) (134)

Risk azaltan faktörler:

- Oral kontraseptif kullanımı (135)
- Statin kullanımı (136)

*a) Makrofolliküler nodüller:* Benign makrofolliküler tiroid nodülleri 2 türdür: 1)Doğru monoklonal adenomlar(137) ve 2)Multinodüler guatr içindeki kolloid nodüller. Sonraki nodüllerin büyük kısmı aynı zamanda monoklonaldır(138,139); bunlar ilişkili klonik hücrelerin nodül içinde replikasyonuna öncülük ederler, genelde benignirler(77,140).

*b) Mikrofolliküler adenomlar:* Mikrofolliküler veya selüler adenomlar tanıda problem oluştururlar. Bunlar folliküler karsinomdan farklılaşmıştır, tek farkları kapsüler veya vasküler invazyon olmamasıdır(77,140). Mikrofolliküler lezyonlar çoğunlukla kanserin dışlanması önler, aksine sintigrafide otonom fonksiyon gösteren doku olarak görülür. Otonom nodüllerden yapılan TİİAB'si bunları mikrofolliküler olarak gösterir ve fakat büyük oranda benignirler(141).

*c) Multinodüler guatr:* Gerçek neoplazinin farklılaşmış gibi kabul edilir (77,138,140,141). Birçok çalışma gösteriyor ki nodüler guatrdeki kanser oranı soliter nodüllerin %25-60'ı kadardır(143-145). Yine de bir yada birden çok dominant nodülü olan multinodüler guatr hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada TİİAB sonucunda özellikle soliter nodülü olanlarda %5 oranında karsinom saptanmış(146). Başka bir çalışmada da tek veya multiple nodülü olan hastalardaki malignite riski aynı olup; soliter nodülü olanlarda soliter olmayan nodüle göre risk daha yüksek çıkmıştır(147). Böylece multinodüler guatr içindeki dominant nodül eğer tek nodülse mutlaka değerlendirilmelidir. Birçok hastalık da nodülle seyreder(Tablo 4). Bu nodüllerin benign-malign ayırımını yapmak çok önemlidir. Bu yüzden klinik araştırma malign hastalığın semptom ve bulgularını belirlemeye yönelik olmalıdır.

<b>Benign durumlar</b>	<b>Malign hastalıklar</b>
multinodüler(sporadik)guatr	Papiller karsinom
Hashimoto tiroiditi	Foliküler karsinom
kistik: kolloid,basit veya hemorajik	Hürthle hücreli karsinom
Foliküler adenom	Meduller karsinom
Subakut tiroidit	Anaplastik karsinom
Hurtle hücreli adenom;makro-mikro	Primer tiroid lenfoma
	Metastatik (meme, renal hücreli ca kanser)

Tablo 4: Tiroid nodülüyle seyreden hastalıklar(3,8,13).

### **Nodüllere tanısal yaklaşım:**

*Öykü ve fizik muayene:*Nodüler tiroid hastalığının yüksek preveleansından dolayı nodüllerin hepsini yada çoğunun yapılarını yada fonksiyonlarını tam olarak ortaya koymak ne ekonomik ne de gereklidir. Bu nedenle gerçekçi, uygun ve ucuz bir tanısal yaklaşım ortaya konulmalıdır. Hastaların başvuru nedenleri olan boğulma hissi, servikal ağrı, disfaji, ses kısıklığı tiroid hastalığına da, başka hastalıklara da ait olabilir. Hastalar mutlaka ailede benign/malign tiroid hastalığı öyküsü sorgulanmalıdır. Familial tiroid karsinoma, multiple endokrin neoplazi tip 2, familial polipozis koli, Cowden hastalığı, Gardner hastalığı gibi genetik geçişli hastalıklar sorgulanmalıdır (8). Ailede MEN 2A ve Medullar tiroid kanseri olanlarda %10’unda RET mutasyonu ile kansere yatkınlık saptanmıştır(29). Baş-boyuna radyasyon öyküsü (bu grupta tiroid malignite oranı %35-40’a kadar çıkar(126), geçirilmiş gebelik, hızlı başlangıç, boyundaki şişliğin büyüme oranı değerlendirilmelidir.Yavaş ama aylar içinde progresif ilerleme malignensi lehinedir. Çocukluk yada adölesan döneminde ortaya çıkan nodül normalin iki katı risk taşır. Hızlı büyüyen solid tiroid kitlesi ve vokal kord paralizisi varlığında sitolojik olarak benign olarak gelirse cerrahi tedavi gerektirir(150). Semptomların yokluğu maligniteyi ekarte ettirmez(151). Sıcak-soğuk alanlar içeren toksik multinodüler guatr ve Grave’s hastalığındaki nodüllerin %9’u maligndir(152). Rezidü tiroid dokudan gelişen fikse veya sert, soliter ve

dominant tiroid nodül daha büyük risk içerir. Soliter nodül, multinodüler guatrden çok da yüksek risk içermez ve iyi differensiye tiroid kanserleri sıklıkla klinik karakteristikten yoksundur (47,152-154). Tiroid nodülleri düzgün yada nodüler, diffüz veya lokalize ,yumuşak veya sert, mobil yada fikse, ağrısız yada rahatsız edici olabilir. İyi bir inspeksiyon ve palpasyon her zaman gereklidir (5,154).

Malignite ihtimalini arttıran özellikler:

- Önceden baş ve boyuna olan radyasyon
- MTC ve MEN2 ile ilgili aile öyküsü
- 20 yaş altı ve 70 yaş üstü olmak
- Erkek cinsiyet
- Büyüyen nodül
- Yapışık ve sert olması
- Servikal adenopati
- Persistan ses kısıklığı, disfoni, disfaji, dispne(3,8,13).

*Laboratuar:* Serum TSH and tiroid otoantikörleri: Tiroid nodüllü tüm hastalarda tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir ve genelde başlangıç testidir. Eğer serum TSH konsantrasyonu düşükse aşikar veya subklinik hipertirodizme işaret eder. Yüksek serum TSH konsantrasyonu veya yüksek serum Anti-TPO düzeyi kronik otoimmün (Hashimoto tiroiditi) tiroiditi destekler. Hashimoto tiroiditinde görülen nodülerite lenfositik infiltrasyonun fokal genişlemesi, foliküler dokuda TSH'nın indüklediği hiperplazi veya tiroid tümörü olabilir. Ultrasonografi bu olasılıkların ayırıcı tanısında yardımcı olur . T4 supresyon tedavisi altında hızlı rezolusyon klinisyeni rahatlatır(155). Tiroid nodülleri için serum TSH düzeyi malignite tanısı için bağımsız risk faktörüdür. Serum TSH'ı yükseldikçe risk artabilir (156) ve bir çalışmada TSH düzeyi yükseldikçe kanserle daha ileri evrede karşılaşılmış(157). Kısaca nodülün sintigrafi ile hiperfonksiyone olduğu belirlendiyse malign olma ihtimali yaklaşık %1'dir. Serum Tg düzeyi çok etkilenmemekle beraber çok yüksek değerlerde olduğunda metastatik tiroid kanserinden şüphelenilmelidir. Serum Kalsitonin düzeyi ise ailede medullar tiroid kanser veya MEN 2A olan kişilerde artış gösterirse anlamlıdır.

*MRG ve CT* rutin tanı yöntemi değildir.

*Tiroid sintigrafisi:* Nodüllerin tanısında rutin değerlendirmede özellikle maliyet etkin olduğundan önemli role sahiptir. Nodülün fonksiyonel değerlendirmesi için tek yöntemdir. Ancak yüksek rezolüsyonlu USG ve TİİAB 'ın tanı yöntemi olarak ilk sıraya girmesiyle daha az kullanılır hale gelmiştir. Nonfonksiyone nodül sintigrafide soğuk olarak görülür ve İİAB gerektirir; otonom nodüller de sıcak olarak görülür (77,158,159). Otonom nodüller palpabl nodüllerin %5-10'udur(141,160,161) ve bunların çok azında kanser bulunur.

*Yüksek rezolüsyonlu tiroid ultrasonografisi:* Tiroid sintigrafisine göre daha yüksek anatomik tanımlama sağlar. USG, palpasyonla tiroidi normal olan ve kanser için düşük riskli olan kişiler için toplumda tarama yöntemi olarak kullanılmamalıdır. Ailede tiroid hastalığı ve geçmişte radyasyon öyküsü olan yüksek riskli kişilerde; palpabl tiroid nodülü veya MNG olan; malign bulgu taşıyan lenfadenopatisi olanlar için yapılması önerilir. Öyküsü yüksek risk taşıyan ve şüpheli USG bulguları olanlar(bunlarda boyut önemli değildir) hariç <10 mm'nin altındaki nodüllere USG kullanılmaz. Pozisyon, şekil, boyut, içerik, ekojenik patern, mümkünse vasküler paterni ortaya koyar. İnsidentalomalar 6-12 ay arayla USG ile takip edilmelidir.

*İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB):* Bu teknik, malignensiyi belirleyebilmek için , cerrahi yapılacak hastaları seçmede en doğru tekniktir, fakat en iyi başlangıç testi değildir. Girişimsel bir yöntem olmasına rağmen aspirin ve antiikoagulan tedavi altında da yapılabilir. 1 cm'in üzerindeki nodüllere konvansiyonel de, USG eşliğinde de yapılabilen olmazsa olmaz testtir (162). TİİAB ,USG bulgularına dayanılarak yapılır. 8-10 mm lik nodüllerde USG'de şüpheli bulgu varsa USG eşliğinde biyopsi yapılır. Yapılma tekniği ve sitolojik değerlendirme yukarıda ayrıntılı anlatılmıştır. Nondiagnostik gelen biyopsi tekrarlanır. Malignensi riski genç hastalar, fikse veya 2cm üzerindeki çaptaki nodüllerde daha yükselir (163-165).

TİİAB için USG'nin rehberliğini gerektiren durumlar(46,166-170):

- Nondiagnostik palpasyon durumunda biyopsi yapmak için,
- Şişman yada kaslı kişilerde derinde olan nodüller için,
- Etrafında kan damarları olan palpabl küçük nodüller için,
- Yüksek riskli grupta olup insidentaloması olanlar için,
- Çok küçük nodüller için,
- Kompleks( kistik-solid yapılar içeren ) nodüllerde,
- Guatr içinde yapışık, ağırlı, yumuşak, büyüyen veya şüpheli USG bulguları bulunan bölgeler için,
- Nonpalpabl lenfadenopati için USG gereklidir.

Kısaca eğer TSH normalse nodüllerin değerlendirilmesinde ilk teknik USG ve gerekli ise TİİAB'sidir. Benign makrofolliküler lezyonlar klinik olarak takip edilir. Kanser saptananlar cerrahiye verilir. TSH düşük olduğunda USG ve sintigrafi ilk tercihtir. Mikrofolliküler veya sellüler lezyonlar(tanımsız veya şüpheli) sintigrafi taramasından geçirilir. Otonom olmayan soğuk nodüller kapsüler invazyonu ekarte etmek için cerrahiye verilir. Otonom lezyonlar ise izlenir veya hasta hipertiroid ise RAI tedavisi veya cerrahi (ötiroid hale getirildikten sonra ) tavsiye edilir. Eğer Hashimoto tiroiditi düşünülüyorsa fonksiyonel tiroid lobunun saptanmasında sintigrafi tercih edilebilir. TİİAB bu hastalarda güvenilir değildir; çünkü Hurtle hücrelerine bağlı şüpheli sonuç verebilir (159).

Tiroid nodülleri sıklıkla (görüntüleme yöntemlerine bağlı oranları: MRG %50, BT %13, PET %2) ve ek olarak karotid USG veya başka tiroid-paratiroid patolojisi araştırılırken insidental olarak bulunur(171) .Bunlar 1.5 cm'den küçük nodüllerdir ve malignite risk faktörü olmadığı durumda değerlendirme tartışmalıdır(5). Malignite riski nodüllerin CT ve MRG'da yakalananların %17'sinde, PET'de yakalananların %25-50'i kadardır (172). Çalışmalar sonucu 1 cm ve daha büyük hipoeoik nodüllerde USG eşliğinde AB önerilir. Bu nodülleri 3-6 ayda bir USG ile takip edip, TİİAB sonucu şüpheli olan veya büyüyen nodüller rezektive edilmelidir (47,173).

### **Tedavi seçenekleri :**

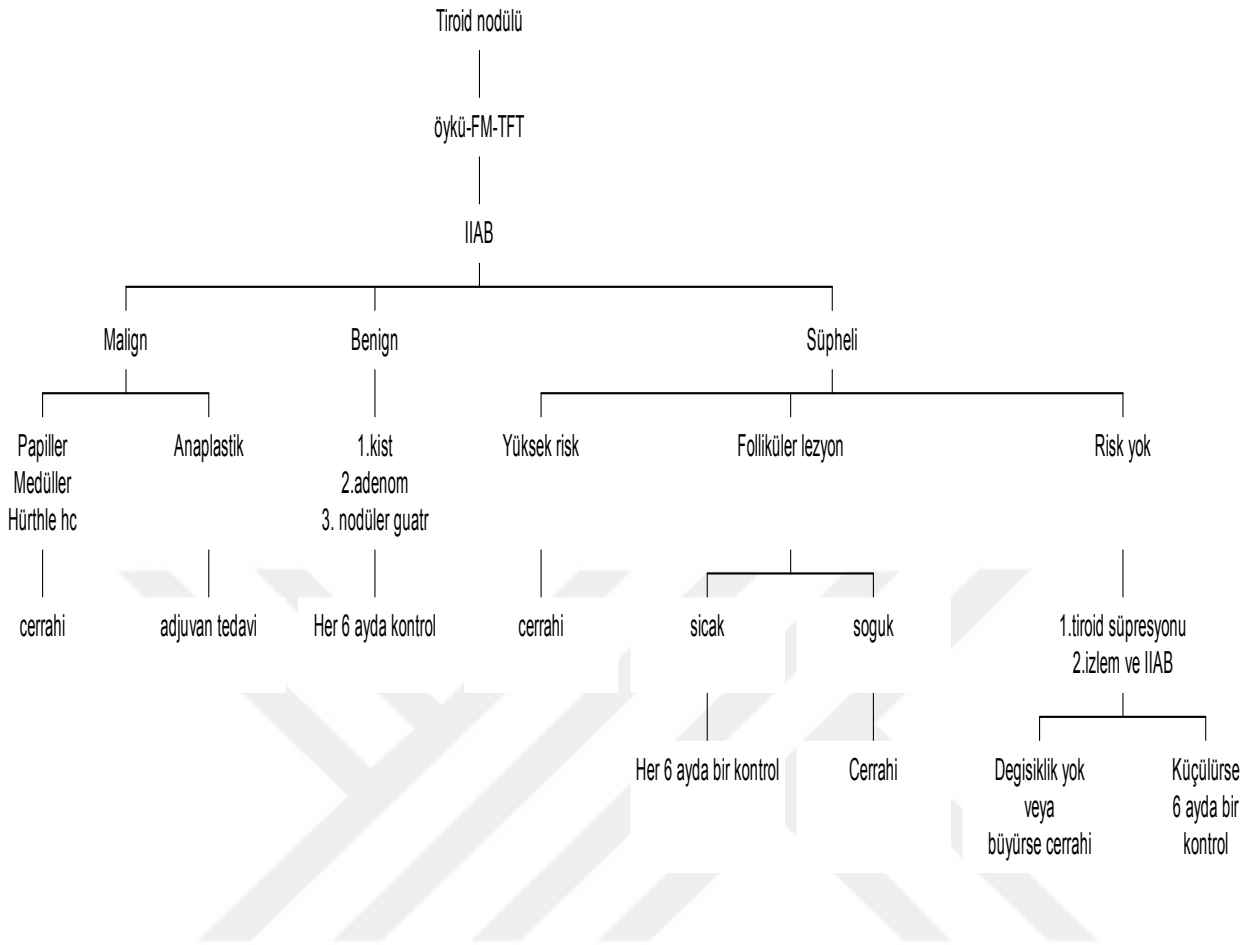
*Makrofolliküler nodüller:* Genellikle cerrahisiz izlenir. Tartışmalı olmasına rağmen L-tiroksin 50 mcg'dan başlayarak TSH düzeyini 0.1-1.0 mcU/mL arasında tutacak şekilde doz ayarlanarak verilen tedavi rejimi de vardır. Nodüllerin %50'si geriler, diğerleri de büyümeyebilir fakat bu rejim daha çok 3 cm'den küçük nodüller için geçerlidir. TSH'ı çok suprese etmemeli çünkü özellikle postmenopozal kadınlarda osteoporoz ve kardiyak aritmi riskini artırır (174). Tedavi uygulandığında iyi monitörize edilmelidir , çünkü %17 oranında hipertiroidi semptomlarına yol açar. Ortada kanser için risk oluşturacak öykü yoksa nonpalpabl nodüller için bu tedavi kullanılmaz. Kistik dejenerasyon veya hemoraji genelde ani büyümeyle klinikte görülür, bunlar USG ile saptanabilir ve tekrarlayan aspirasyonla izlenebilir(175). Tekrarlayıcı USG eşliğinde etanol enjeksiyonu nodül boyutunu küçültebilir(176-178). Komplikasyonlarından dolayı çok az merkezde yapılmaktadır (178,179). Hastaların %50'sinde

nodül boyutunda küçülme sağlayabilen USG eşliğinde laser termal ablasyon tedavisi çalışmaları da vardır (180,181).

*Mikrofolliküler adenomlar;* çoğu otonom olmayan mikrofolliküler adenomlar cerrahiye gider. T4 tedavisi kanser tanısını geciktirme dışında morbiditeyi arttırmamasına rağmen(180) genç hastalarda bu adenomların naturünün net olmaması ve differensiye kanserlerde regresyona neden olmasından dolayı tercih edilmez. Adenom veya karsinomu olan ve yandaş hastalıkları da olan yaşlı kişilerde cerrahi riski olması nedeniyle uygun olabilir (182).

*Otonom nodüller;* antiroid ilaç tedavisi sonrasında cerrahi tedavi veya RAI tedavisi seçenekleri vardır. Nodülün boyutunda 1 yılda %40, 2 yılda %59 oranında azalır. Komplikasyon olarak hipotiroidiye yol açar. Etanol enjeksiyonu ve Laser ablasyon tedavisi de kullanılabilir(183,184). Subklinik hipertiroidili hastalar tedavi için zorluk oluştururlar. 3 cm'den büyük nodülü olan hastaların %20'si sonunda klinik hipertiroidi olurlar (185). Bir yaklaşım bu risk nedeniyle özellikle yaşlı hastaları atrial fibrilasyon ve kemik dansitesi azalmasından korumak amaçlı RAI tedavisidir (186). Genç hastalar ise daha çok tedavisiz izlenir.

*Kistik nodüller;* Kistik nodülü olan hastaların çoğunda yapılan biyopsi genelde nondiagnostik gelir ve bu hastalar benign gibi kabul edilip izlenebilir. Bazı hastalarda anksiyete, rahatsızlık hissi ve nadiren bası semptomu oluşturabilir. T4 tedavisi yararlı değildir(187). Basit tiroid kistleri hastaların %75'inde aspirasyonla geriler. Üç kez aspirasyona rağmen tekrarlarsa unilateral tiroid lobektomi önerilmektedir. Lobektomi ayrıca 4 cm'den büyük kistlerde ve kompleks kistlerde-çünkü malignensi insidansı %15'tir- önerilmektedir. Tiroid nodüllerinin tedavisinde cerrahi önemli yer kaplar. TİİAB sonucu malign gelen hastalara total tiroidektomi uygulanır. Daha sınırlı cerrahi tanımlanamayan veya şüpheli nodüllerde tercih edilir. TSH supresyonu altında bir nodül büyürse, bası semptomu olursa veya kozmetik probleme neden olursa lobektomi yada subtotal tiroidektomi gerekir. Bu kurala istisna daha önceden radyasyona maruz kalmış veya ailesinde etiroid kanseri olan kişilerdir. Bu hastalarda kanser riskinin yüksekliğinden(>%40) dolayı total ya da near total tiroidektomi uygulanır; ek olarak bu kişilerde TİİAB'nin güvenilirliği düşüktür (3,192,193).



Şekil 5: Tiroid nodüllerine yaklaşım algoritması

*Nodüllerin prognozu:* Nodüllerin çok büyük kısmı benignidir. Bunlar genelde sebat eder ya da yavaş büyür. Kistik nodüller daha yavaş olmakla beraber %90'ı 5 yılda %15 kadar büyür. Büyüyen benign nodüllerin malign olma ihtimali de vardır, bir çalışmada 78 tekrarlanmış biyopsinin 1'inde malignite saptanmış. MNG iyot defisiti olan ve replasmana rağmen guatrın gerilemediği bölgelerde sebat eder ya da yavaş büyür. Çok küçük ve insidental olarak bulunan nonpalpabl nodülü olan hastalar USG ile takip edilebilir ancak malignite riski çok düşüktür. Malign nodüllerin de morbidite ve mortalite üzerinde minör etkisi vardır (164).

## G.TİROİD KANSERİ:

Tiroid nodüllerinin çoğu benignidir. Cerrahi serilerde yatkınlığı olan tiroid nodüllerinin %20-40'ında malign potansiyel düşünülmüş(258). Nodülü olan hastalar içindeki kanserlilerin sayısını tam veren iki çalışmada; Kuzey Karolina'da biyopsi yapılmadan refere edilen

hastalarda kanser oranı %6.5 bulunmuş(9), Katania(İtalya)'da 2327 hastadan TİİAB ile cerrahi için seçilen 391 hastada nodüllerin 28( %5)'inde kanser tespit edilmiş(10).

Tiroid karsinomlarının çoğu asemptomatik olmakla birlikte hastalar semptom olarak tiroid lojuna uyan ağrısız, sert şişlikle başvururlar. Büyük kitleler boyunda sıkıntı hissi, disfaji ve RLN basısına bağlı boğuk ses şikayetleriyle başvururlar. %3'ü de metastazla başvurur. Medullar tiroid kanserinde sıklıkla flashing ve inatçı diare(%30) görülür. Anaplastik kanser veya geniş yer kaplayan lezyonlarda invazyon ve basıya bağlı bulgular ile rekürren sinir felci olabilir. Genelde TİİAB sonucu malign olarak değerlendirilir. Tanı öykü, fizik muayene, laboratuvar ve TİİAB sonucunda konulur(37).

Tiroid kanserinin prevelansının yüksek olan gruplar:

- Çocuklar
- 30 yaş altı ve 60 yaş üstü erişkinler
- Baş ve boyuna radyasyon alma öyküsü olanlar
- Ailesinde tiroid kanseri öyküsü olanlar

*Moleküler genetik:*Kansere neden olan genler onkogenler ve tümör supresor genler(TSG) olarak fonksiyonel gruplara ayrılır. Onkogenlerde olan mutasyonlar aktivasyon ve overekspresyona neden olurken, tümör supresor genler ise normalde hücre büyümesi ve çoğalması üzerine negatif yönden etki eder. Birçok onkogen ve TSG tiroid kanseri oluşumunda rol oynar(tablo 5):

*Tablo 5: Tiroid Tümör Oluşumu ile İlgili Onkogenler ve Tümör-Supresör Genler:*

Gen	Fonksiyon	Tümör
(ONKOGENLER) RET	Tirozin kinaz aktiviteli membran reseptör (TKAR)	Sporadik ve familial MTK, PTK (RET/PTK yeniden düzenlemesi)
MET TRK1 TSH-R Gs	TKAR TKAR HeterotrimerikGp'e bağlanır Sinyal transdüksiyon molekül (GTP bağlı)	PTK'de overeksprese edilir. Bazı PTK'da aktive olmuştur. Hiperfonksiyone adenom Hiperfonksiyone adenom foliküler adenom
Ras	Sinyal transdüksiyon molekül	Foliküler adenom ve karsinom, PTK
PAX8/PPAR1 TÜMÖR SUPRESÖR GENLER p53	Onkoprotein Hücre siklus düzenleyici, hücreleri G <sub>1</sub> fazında durdurur, apoptozisi indükler	Foliküler adenom, foliküler karsinom Kötü differansiye PTK, FTK, Anaplastik kanser
p16 PTEN	Hücre siklus düzenleyici, siklin bağımlı kinaz inhibitörü Protein tirozin fosfataz	Tiroid kanser hücre serilerinde Foliküler adenom ve karsinom

### **Spesifik tümör tipleri**

Tiroid foliküler epitelinden türeyen kanserler üç kategoriye ayrılır:

Papillar ve foliküler karsinomlar differansiye karsinom olarak adlandırılırlar, bir çok biyolojik farklılığa rağmen sıklıkla benzer tedavi edilirler. Çoğu anaplastik karsinomlar diferansiye karsinomlardan farklılaşır gibi kabul ediliyor. Tiroidin diğer malign hastalıkları medüller tiroid kanserini(familial multipl endokrin neoplazi tip 2'nin bir parçası ya da izole medüller tiroid kanser olabilen) primer tiroid lenfomaları, meme, kolon, renal kanser veya melanoma metastazlarını içerir (194).

Differensiyeli tiroid kanserleri (papiller ve folliküler) ki tiroid kanserlerinin %90'ını oluşturur, genelde iyi prognozludur (195). Papiller mikrokarsinomun(1 cm altındakiler) ise oranı çok daha yüksektir (1,2). İyi differensiyeli kanserlerin yaklaşık %15'i agresif seyir izler. Uzun dönemde prognoza bakıldığında mortalite %35-65'tir (196,197). Anaplastik karsinom, bazı medullar karsinomlar ve tiroid lenfomaları yüksek mortaliteye sahiptir (195).

### 1.Differensiyeli tip kanserler:

**a-Papiller tiroid karsinoma:** En yaygın tiroid malignansisidir. İyi differensiyeli tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Tablo 9'daki onkogenlerin oynadığı rol ile beraber nadiren ailesel sendromlar da kanser nedeni olabilir(198). Yine aynı sebepten PTK, anaplastik tiroid kanseri(ATK)'ne dönüşüm gösterebilir. Radyasyona maruz kalma en önemli etkenlerden biridir ancak maruziyetten 10-40 yıl sonra da PTK ortaya çıkabilir. Ayrıca yaşlı kişilerde multinodüler guatr PTK'a dönüşüm gösterebilir(123,194). PTK'da özel bir tanımlama vardır: *Okült veya Mikropapiller karsinom*, 1,5 cm'e kadar olan kanserdir. Normalin varyantı olmakla beraber benign olgularda yapılan tiroidektomilerde %24 oranında saptanmıştır. Otopsilerde de %2-36 oranında insidental olarak bulunan tümörlerdir. 1,5 cm ve altında olanların rekürrensi %5 ve mortalitesi %0.5'tir. İntratiroidal tümör beze sınırlı ve ekstratiroidal invazyonu yoktur. Ekstratiroidal tümör ise tiroid kapsülü ve bitişik dokulara yayılmış tümördür. Tüm tiplerde lenf nodu metastazı görülebilir(29,199). PTK, genellikle tek nodül olarak klinikte görülür ve bez içinde genellikle %60 multifokal yerleşimlidir. %30 oranında iki lobda aynı anda olabilir. Aynı zamanda lokal invazyona eğilimlidir. Lenfatik yayılımı ya da akciğer ve kemiğe uzak metastaz yapabilir. Akciğere okült metastaz yaklaşık %10-15'tir. Bunların %70'i RAI tedavisi ile geriler. PTK'in karakteristik sitolojik özellikleri; psammom cisimcikleri, büyük nükleolus tarafından oluşturulan 'Orphan-Annie hücreleri', yarılmış nükleus görünümü ve papiller formasyondur(75,200). Evrelemede TNM sınıflaması kullanılır.

PTK'lerin çoğu erken evrede yakalanır. Çoğunluğu evre 1 ve 2'de (%80) olmakla beraber evre 4'e(%1) gelmiş hastalarda mortalite çok artar. Yine de en az agresif tiroid kanseridir. Uzun dönem prognoz diğer kanserlere göre iyidir(201,202).

*Differensiyeli kanserlerde tedavi:* American Thyroid Association Guidelines'ın 2006'da yayınladığı tedavi yaklaşımı cerrahi, RAI ve tiroid hormon tedavisini önermektedir.

Differensiyel kanserde ilk tercih her zaman cerrahiden yanadır. Tümör 1-2 cm kadar yada ekstratiroidal yayılım ve metastaz varsa deneyimli ekip tarafından (komplasyonları azaltmak için) total tiroidektomi önerilir. Şu durumlarda yaklaşım değişebilir:1)1 cm ve altındaki beze sınırlı tümörlerde unilateral lobektomi ve istmusektomi önerilmektedir. Bu şekilde 30 yıllık yaşam şansı %100'dür. 2)Nodal yayılımın kanıtlandığı kişilerde reyonel boyun disseksiyonu önerilmektedir. Profilaktik disseksiyonun avantajı yoktur. The National Comprehensive Cancer Network ise çok geniş yayılım durumunda disseksiyon önermektedir. Özefagus, trakea, strap kaslar gibi yapılara invazyon durumunda fonksiyonları koruyarak yapılabilecek en geniş disseksiyon yapılmalıdır(14,203-205). RAI tedavisi; total ve near total tiroidektomi sonrası <sup>131</sup>I formu ile adjuvan terapide kullanılır. Görünür uptake olanlarda evre 2-4'te kullanılmalıdır. Tiroid hormon supresyonu; cerrahi yada RAI ablasyonu sonrası tüm hastalara ömür boyu önerilmektedir. Hastaları hipotiroididen korumak ve tümör büyümesi önlenmesinde potansiyel TSH stimülasyonu için verilmelidir. Ancak burada TSH düzeyi çok dikkatli takip edilmelidir. Özetle evre 1 ve 2'de TSH referans ölçümün (0.1-2 mU/L) yarısı kadar, evre 3 ve 4'te ise TSH<0.1 mU/L olmalıdır(206-208). Diğer tedaviler:External radyoterapi, sistemik kemoterapi, hiçbir tedavinin uygulanmadığı progresif semptomları olan hastalarda yararlı olabilir. Doxorubicin için FDA onayı vardır. Multikinaz inhibitörleri, Celecoxib, Thalidomid, Nükleer reseptör agonistleri gibi birçok yeni tedavi rejimleri özellikle metastatik hastalarda denenmekle beraber cerrahi hala ilk seçenektir. Takipte, serum Tiroglobulin düzeyi cerrahi sonrası hastalarda persistan ve rekürren tümör için iyi bir markerdir (209-219 ).

**b-Foliküler karsinom:** Tiroid kanserlerinin %10'unu oluşturur ve genelde iyot defisiti olan bölgelerde görülür. Kadın/erkek:3/1 oranında ve genellikle 50 yaş civarında görülür. Büyük kısmı uzun süredir var olan guatrden hızlı gelişen solid nodül şeklinde ortaya çıkar(219). Hastalar nodül içine kanama olmadıkça ağrıdan pek şikayet etmezler, servikal lenf nodu sık değildir(%5) ancak uzak metastaz yapabilir. %1 hastada hiperfonksiyone nodül vardır ve sitolojik görünüm olarak benign folliküler lezyonlardan ayırt etmek neredeyse imkansızdır (220-223). Genelde bir kapsülle çevrili soliter lezyondur ve malignite kapsüler ve vasküler invazyonla belirlenir. İçinde kolloid bulunmayan foliküllerden oluşur. Papiller karsinomdan daha agresiftir. Nadiren tümör yük arttığında tirotoksikozise neden olabilen miktarda T4 salgılar. Lenf nodları, akciğer ve kemiğe yaygın metastaz yapar. Çoğu FTK, kuvvetli iyot tuttuğundan total tiroidektomi sonrası <sup>131</sup>I ablasyonuna olanak sağlar.

**Hurtle hücreli karsinom;** tüm tiroid kanserlerinin %3-4'ünü oluşturur ve The World Health Organization'a göre FTK'un bir subtipidir. Özellikleri FTK'a benzemekle birlikte multifokal ve bilateral(%30) olmakla, düşük RAI uptake, lokal nodlara metastaz ve yüksek mortalite ile FTK'dan ayrılır. Tedavisi FTK gibi lokalize tümör için lobektomi ve istmusektomidir. Operasyonda invaziv saptanırsa Total tiroidektomiye dönülür ve rutin boyun disseksiyonu gerekir. RAI ablasyon tedavisi etkisizdir ancak başka daha iyi bir tedavi olmadığından ablasyon uygulanır (195,224).

**c-Anaplastik Karsinom:**Tiroid kanserlerinin %1-2'ini oluşturur. Sıklıkla kadınlarda ve 70-80 yaş civarında görülür. Daha çok uzun süredir olan multinodüler guatrın aniden büyümesiyle klinikte ortaya çıkar. Tümör kitlesi büyük ve etraf dokulara yapışiktır, nadiren ağrılı ve ülseredir. Çok agresif bir tümördür. Lenf nodları genelde palpabldır. Metastaz bulgusuyla da ortaya çıkabilir. İyotu konsantre etmez. Sitolojik göstergeleri dev ve multinükleer hücrelerdir. Büyük ihtimalle iyi differensiye tümörler içindedir. Tanıyı desteklemek için insizyonel biyopsi ve trakeayı rahatlatmak için istmusektomi yapılır (225).

## **2.Non differensiye Tiroid kanserleri:**

**a)Medullar Tiroid Kanseri:** Tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturur ve parafoliküler C hücrelerden farklılaşır. MTK'lar genelde sporadik olarak görülür,%25 oranında da daha çok RET protoonkogen mutasyona bağlı Familial MTK, MEN 2A ve MEN 2B gibi genetik geçişli sendromlara eşlik ederve daha genç yaşta görülür. Kadın/erkek oranı 1,5/1. Lokal ağrı çok sıktır ve invazyona bağlı disfaji, dispne ve disfoni semptomları olabilir. Geç dönemde hematojen yolla karaciğere, kemiğe(osteoblastik) ve akciğere metastaz yapar. Metastazı olan hastalarda diare ve %2-4 oranında Cushing sendromu olabilir. Sporadik hastalarda tek taraflı(%80) ve familial olanların %90'ında multisentrik ve bilateraldir. Kalsitoninle beraber karsinoembriyjenik antijen(CEA) tanıya en yardımcı marker olmakla beraber, Kalsitonin gen ilişkili peptid(CGRP), histaminadaz, prostobezin E2 ve F2 alfa ve seratonin gibi peptid de salgırlar.

Tedavi: Eğer hastalarda feokromasitoma tespit edildiyse önce bu tedavi edilmelidir. Bu tümörlerin %50'den fazlası bilateraldir ve total tiroidektomi tedavi seçeneği için uygundur. Daha agresif davranmak veya <sup>131</sup>I ile tedavi genellikle efektif değildir. Santral nodlar hastalığın

erken safhasında tutulmaya başlar bu nedenle bilateral boyun diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Palpabl servikal nodülü olanlarda veya ilgili santral boyun nodu tutulumu olanlarda ipsilateral veya bilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu önerilir. Benzer olarak 1.5 cm'den fazla tümörü olanlarda %60'dan fazla nodal metastaz olabileceğinden profilaktik ipsilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Eksternal radyoterapi tartışmalıdır, rekürren anrezektabl vakalarda kullanılabilir. Kemoterapi kesin etkisizdir. Radyofrekans ablasyonu 1.5 cm'den büyük metastazlarda palyatif amaçlı kullanılır. C-kit eksprese eden tümörler için tirozin kinaz inhibitörleri kullanılabilir. RET mutasyonu tespit edilirse total tiroidektomi endikedir. Prognoz evre ve hastalık tipine bağlıdır. 10 yıllık yaşam şansı %80, lenf nodu tutulumu olanlarda %45'tir (226,227).

**b)Lenfoma:**Tiroid kanserlerinin %1'inden az ve çoğu non-Hodgkin ve B-hücrelidir. Yaygın lenfomanın bir parçası da olabilir ancak en sık Hashimoto tiroiditine bağlı ortaya çıkar(83). Ağrısız kitle büyümesi şeklinde ortaya çıkar. Ek olarak respiratuar distres gelişebilir. Tanı TİİAB ile konur ancak açık biyopsi gerekebilir. Kemoterapiye hızlı yanıt verir. Radyoterapi ile kombine edilmesi önerilir. Havayolu sıkıntısını gidermek için tiroidektomi ve nodal rezeksiyon faydalıdır. Prognoz evreye, lenfomanın yaygın olup olmamasına bağlıdır. 5 yıllık yaşam şansı %50, tiroid dışı hastalığı olanlarda daha düşüktür.

**Metastatik karsinom:**Diğer kanserler için tiroid nadir bir metastaz bölgesidir. Tanı için hastanın öyküsü ve TİİAB gereklidir. Yine de lobektomi primer tümörü belirlemek için gereklidir(29,228).

### 3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Ocak 1999-Ekim 2007 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi kliniğinde tiroidektomi operasyonu uygulanan 399'u kadın , 99'u erkek toplam 498 olgu retrospektif olarak incelendi. Nodüler guatrı olmayan 25 hasta çalışmadan çıkarılarak kalan 473 hasta tiroid kanser sıklığı açısından değerlendirildi.

Çalışmamızda ilk olarak multinodüler ve nodüler guatrı olan hasta grupları arasında aşağıda belirtilen değişkenler için gruplar arası istatistiksel farkın anlamlı olup olmadığına bakıldı. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, aile öyküsü, tiroid fonksiyon durumu, guatr derecesi, lenfadenopati varlığı, USG bulguları , bası semptomlarının varlığı, hormon profili, tiroid bezi ölçüsü (USG ile), ince iğne aspirasyon biyopsisi(TİİAB) sonucu parametrelerinin tiroid kanseri ile ilişkisi araştırıldı ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Yaş grupları <30, 30-60 ve >60 yaş olarak belirlendi. Aile öyküsü benign ve malign hastalıklar ayırılmadan tüm tiroid hastağı öyküsü değerlendirildi. Guatr derecelendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği fizik muayeneye dayalı yöntem (Grade 0: Non palpable tiroid bezi ,Grade 1a: Baş ekstansiyonda iken palpable tiroid bezi, Grade 1b: Boyun ekstansiyonunda tiroid bezinin palpe edilmesi ve görülmesi, Grade 2: Baş normal pozisyondayken tiroid bezinin dışarıdan görülmesi, Grade 3: Tiroid bezinin 10 m uzaktan görülmesi ) kullanıldı. Hastaların şikayet olarak bildirdiğı boyunda şişlik ve bası semptomu olarak kabul edilen yutma güçlüğünün malignite ile ilişkisine bakıldı. Laboratuar bulgusu olarak hastaların hormon profili (hipertiroid, ötiroid, hipotiroid) değerlendirildi. Tanısal yöntem olarak lenfadenopati varlığı ve nodüllerin malignite özellikleri bulundurması açısından USG kullanıldı; nodüllerin ayırılmasında solid ve kistik olma özelliklerine bakıldı. Diğer bir yöntem olarak Sintigrafi(Tc-99) kullanıldı ve nodüller sınıflandırıldı (hiperaktif, hipoaktif). En değerli tanısal yaklaşım metodu olarak da atiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi( TİİAB ) kullanıldı. TİİAB sonuçları benign, malign ve şüpheli olarak değerlendirildi. Bunlara göre hastalar tanı gruplarına ayrıldı.

Hastalardaki malignite varlığına operasyon sonrası patoloji sonucuna göre karar verildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans)

yanısıra tanı tarama testlerinden duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik ve doğruluk oranı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirildi.



#### 4.BULGULAR:

*İlk olarak Multinodüler ve Nodüler guatr hastaların demografik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırma sonuçları şöyledir:*

MNG olan 233 hastanın 47(%20.2)'i <30 yaş , 156(%67)'si 30-60 yaş, kalan 30(%12.9) hasta ise >60 yaş civarıydı. NG olan 54 hastanın 8(%14.8)'i <30 yaş, 38(%70.4)'i 30-60 yaş,8(%14.8)'i >60 yaş grubundaydı. Gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı saptanmadı(p=0.652). Cinsiyet oranlarına bakıldığında MNG olanların 192(%82.8)'i ve NG'luların 40(%74.5)'i kadındı. MNG'lılarda Kadın/Erkek oranı:4.6; NG'lılarda K/E:2.8 olarak bulundu. Gruplar arasında demografik açıdan istatistiksel fark saptanmadı (p=0.161).

Klinik bulgulardan boyunda şişlik MNG'luların 184(%79.7)'ünde ve NG'lı hastaların 43(%79.6)'ünde vardı(p=0.997). MNG'lı 59(%25.5)'u ve NG'lı 17(%31.5)'sinde yutma güçlüğü vardı(p=0.374). Bu semptomlar için MNG ve NG hastaları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Ailede tiroid hastalığı öyküsü MNG'lı hastaların 75(%32.5)'i ve NG'lı hastaların 17(%31.5)'sinde vardı. Öykü olup olmaması MNG ve NG hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0.889).

Fizik muayenede guatr derecelendirmesi açısından da MNG ve NG hastaları arasında fark gözlenmedi(p=0.595). Servikal lenfadenopati MNG'luların 4(%1.7)'ünde, NG'lı hastaların 5(%9.4)'inde saptandı ve gruplar arası istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu (p=0.04).

Hormon profiline göre MNG'luların 22(%9.8)'si, NG'luların 4(%7.8)'ü hipertiroid; 196(%87.1)'sı ve 45(%88.2)'inde ötiroid; 7(%3.1)'si ve 2(%3.9)'sinde hipotiroid olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı olarak gözlenmedi(p=0.880).

Nodüllerin USG'deki görüntülerine bakıldığında MNG'lı 188(%86.6) hastada nodüller solid, 29(%13.4)'unda kistikti. NG'lı 35(%74.5) hastada görünüm solid, 12(%25.5) hastada kistikti ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.037).

PARAMETRELER	GRUPLAR	MNG	NG	MNG/NG(P<0.05)
Yaş	<30 yaş	%20.2	%14.8	p=0.652
	30-60 yaş	%67	%70.4	
	>60 yaş	%12.9	%14.8	
Cinsiyet	Kadın	%82.8	%74.5	p=0.161
	Erkek	%17.2	%26.5	
Semptom	Boyunda şişlik	%79.7	%79.6	p=0.997
	Yutma güçlüğü	%25.5	%31.5	p=0.374
Aile öyküsü	Var / Yok	%32.5	%31.5	p=0.889
Guatr evresi	Grade 0	%4.3	%3.8	p=0.595
	Grade 1a	%14.7	%22.6	
	Grade 1b	%19.5	%22.6	
	Grade 2	%29	%22.6	
	Grade 3	%32.5	%28.3	
Servikal LAP	Var / Yok	%1.7	%9.4	p=0.04
Hormon profili	Hipertiroid	%9.8	%7.8	p=0.880
	Ötiroid	%87.1	%88.2	
	Hipotiroid	%3.1	%3.9	
USG bulgusu	Solid	%86.6	%74.5	p=0.037
	Kistik	%13.4	%25.5	
Sintigrafi bulgusu	Hiperfonksiyone(sıcak)	%18.5	%29.5	p=0.337
	Hipofonksiyone(soğuk)	%81.5	%70.6	
TİİAB sonucu	Benign	%85.8	%87.1	p=0.648
	Malign	% 2.7	-	
	Şüpheli	%11.5	%12.9	
Operasyon tipi	BTT	%48.1	%31.1	p=0.00
	BST	%50.5	%37.5	
	Lob+İst.			

Tablo 6: MNG ve NG olan hastaların karşılaştırması istatistik sonuçları

Sintigrafide 10(%18.5) MNG'lı hastada hiperaktif ve 44(%81.5) hastada hipoaktif nodül saptandı. NG'lı 5(%29.5) hastada hiperaktif ve 12(%70.6) hastada hipoaktif nodül vardı. Gruplar arasında fark anlamlı bulunmadı(p=0.337).

TİİAB ile değerlendirmede patolojik olarak MNG'lı 97(%85.8) hastada benign, 3(% 2.7) malign ve 13(%11.5) hastada şüpheli olarak sonuçlandı. NG'luların ise 27(%87.1)'inde benign,4(%12.9) hastada sonuç şüpheliydi. Malign olarak sonuçlanan hasta yoktu.

Hastalara uygulanan operasyon tipleri ise şöyleydi; MNG'lı 100 (%48.1) ve NG'lı 14(%31.1) hastaya bilateral total tiroidektomi, MNG'lı 105(%50.5) ve NG'lı 17(%37.5) hastaya bilateral subtotal tiroidektomi, MNG'lı 3(%1.4) ve NG'lı 14(%31.1) hastaya da Lobektomi+istmusektomi uygulandı. MNG tedavisinde daha çok BTT ve BST , NG tedavisinde ise her üç operasyon tipi de tercih edildiğinden gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.00).

MNG'lı 207(%88.8) hasta patolojik olarak benign, 26(%11.2) hasta malign ; NG'lı 45(83.3) hasta benign, 9(%16.7) hasta malign bulundu. İki grup arasında fark anlamlı bulunmadı(p=0.265).

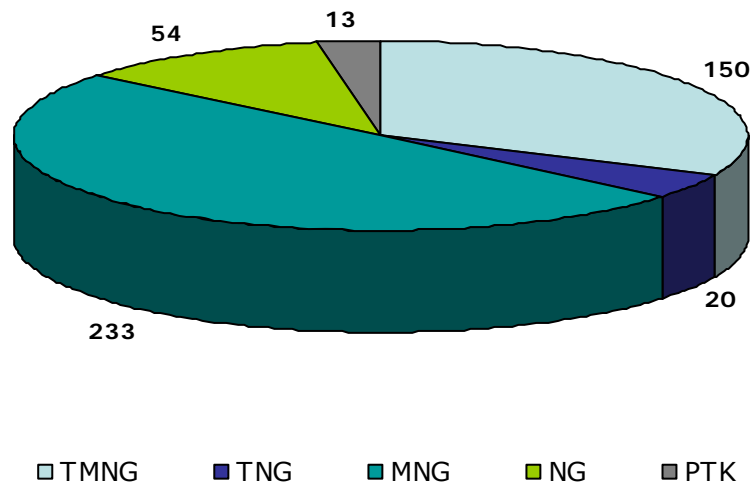
MNG ve NG hastalarının istatistik sonuçları tablo 6'da özetlenmiştir.

*Çalışmamızdaki hastalar demografik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarına göre malignite riski açısından da değerlendirildi:*

<30 yaş olanlar 84(%17.8), 30-60 yaş olanlar 323(%68.3) ve >60 yaş olanlar ise 66(%14) kişiydi. <30 yaş grubunun 7(%8.3)'ü, 30-60 yaş grubunun 42(%13)'si, >60 yaş olanların ise 11(%16.7)'i malign olguydu. Kendi yaş gruplarındaki oranlara bakıldığında >60 yaş olanlarda oran idi. Cinsiyet dağılımı Kadın/Erkek:4.3, olguların 384 (%82.1) kadın, 89'u (%18.8) erkekti. Yaş grubu için p=0.30 ve cinsiyet dağılımı için p= 0.19 olarak malignite açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Ailede var olan tiroid hastalığının malignite riskine etkisi ise 163(%34.7) hastada öykü var ancak olmayanlarla farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı(p=0.359).

Tiroid hastalığına göre tanı gruplandırması şöyledir; 233 hasta (%49.6) toksik olmayan multinodüler guatr(nüks multinodüler guatr hastaları dahil), 54 hasta (%11.5) toksik olmayan nodüler guatr(foliküler neoplazi, nüks nodüler guatr ve kistik nodüler guatr hastaları dahil),150 hasta (%31.9) toksik multinodüler guatr, 20 hasta(%4.3) toksik nodüler guatr, 13 hasta (%2.8) Papiller karsinom ön tanısı ile operasyon uygulandı. Tanı gruplarına göre malignite oranlarına bakıldı. Toksik MNG olan 150 hastanın 10(%6.7)'u ;toksik NG olan 20 hastanın 2(%10)si, Toksik olmayan MNG'li 233 hastanın 26 (%11.2)sı ve Toksik olmayan nodüler guatr olan 54 hastanın 9(%16.7)u malign olarak saptandı. 13 hastada ise tanı yöntemleriyle Papiller tiroid karsinomu saptanmıştı ve operasyon sonrası da malign olduğu teyid edildi.Tanı gruplarında papiller karsinomlu hastaların varlığı nedeniyle malignite açısından fark anlamlı bulundu ( $p<0.00$ ). Ama papiller karsinom dışındaki gruplar arasında istatistiksel olarak fark anlamlı değildi.Ayrıca Papiller karsinom tanılı hastalar dışındaki tanı grupları da ikili gruplar halinde malignite yönünden karşılaştırıldı.TMNG'li 140(%93.3) hasta benign,10(%6.7) hasta ise malign olarak bulundu. MNG'li 207(%88.8) olgu benign,26(%11.2) olgu ise maligndi. İki grup arasında malignite varlığı istatistiksel olarak anlamlı değildi( $P=0.141$ ). Toksik olmayan NG'li 45(%71.4) hasta benign , 9(18.2) i malign olguydu. TNG'li 18(%28,6) hasta benign, 2(%18.2) hasta malign olguydu.İki grup arasında malignite açısından fark anlamlı bulunmadı( $p=0.474$ ). TMNG olan 140(%88.6) benign,10(%83.3) malign hasta;TNG olan 18(%11.4) benign, 2(%16.7) hasta malign olarak gözlemlendi.Gruplar arası fark anlamlı bulunmadı( $p=0.585$ ). Toksik olmayan MNG'li 207(%88.8) hasta benign,26(%11.2) hasta malign ;Toksik olmayan NG'li 45(83.3) hasta benign, 9(%16.7) hasta malign bulundu. İki grup arasında fark anlamlı bulunmadı( $p=0.265$ ).



Şekil 6:Tanılarına göre hasta dağılımı

Semptomlardan boyunda şişlik 361(%76.6) olguda saptandı. Bu hastaların 39(%10.8)u maligndi. Olgular arasında istatikselsel olarak anlam gözlenmedi( $p=0.07$ ). Yutma güçlüğü 124(%26.3) olguda vardı ve olmayanlarla malignite açısından istatikselsel olarak fark anlamlı bulundu( $p=0.005$ ).

Hastalarda fizik muayeneye göre guatr derecelendirilmesinde evreler arasında malignite açısından fark saptanmadı( $p=0.65$ ). Çalışmaya dahil edilen hastaların 13'ünde(%2.8) USG yardımıyla saptanan servikal lenfadenopati varlığının maligniteye etkisi açısından lenfadenopatisi olmayanlarla farkı istatikselsel olarak anlamlı saptanmadı( $p=0.604$ ).

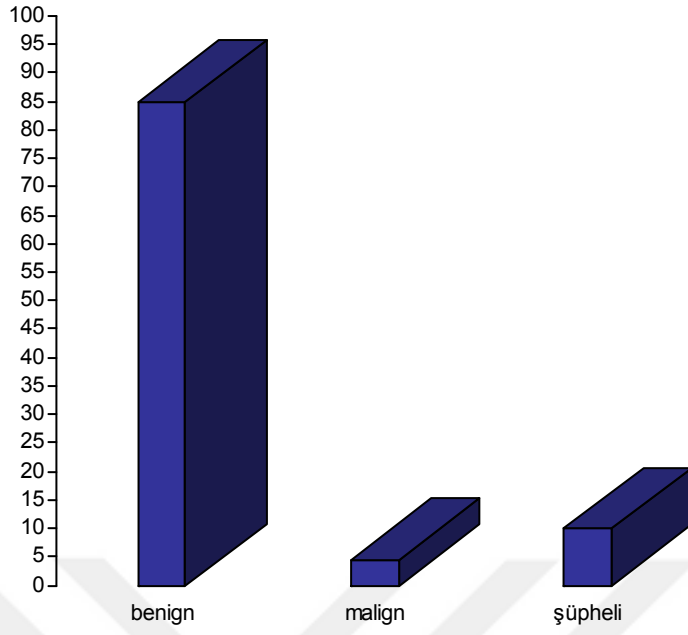
Tiroid ölçülerine göre malignite değerlendirmesi yapıldığında 262 hastanın tiroid ölçüsü <6cm ve bunların %14.5'i maligndi. 179 hastanın 6-10 cm ve %8.9u maligndi. 14 hastanın ise tiroidleri >10 cm ve malignite oranı %7.1'di. Bu açıdan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı( $p=0.18$ ).

Serum tiroid hormon düzeyinin maligniteye etkisine bakıldığında hipertiroid 128(%27.4), ötiroid 324(%69.4) ve hipotiroid 15(% 3.2) hasta arasında istatikselsel olarak fark saptanmadı( $p=0.140$ ).

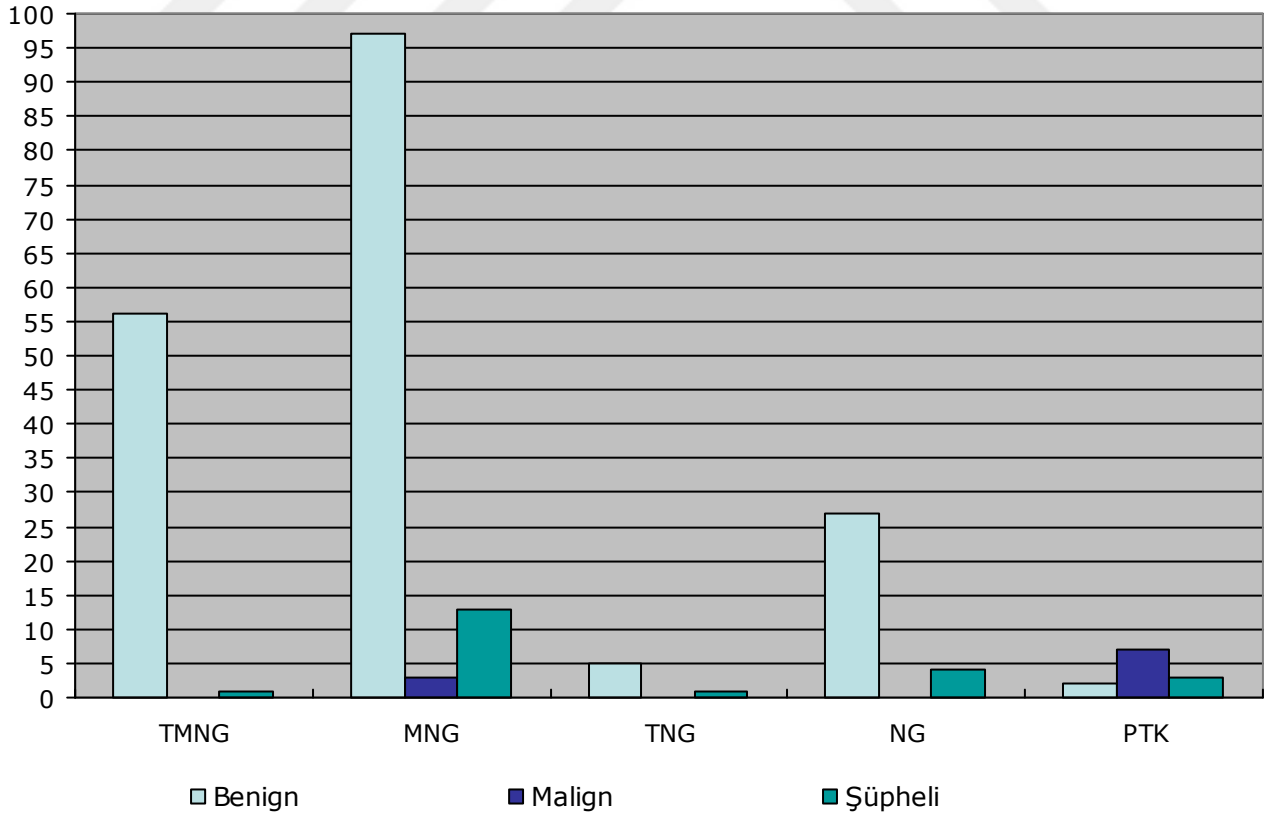
USG'deki görünümüne göre solid görümlü 375(%85.8) nodülü olan olguların 47(%12.5)'si ve 62 kistik nodüllü hastanın 7(%11.3)si malign olarak sonuçlandı. Bunun maligniteye etkisi ise istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı( $p=0.783$ ).

Sintigrafik bulgulara göre hiperaktif nodülü olan 63 ve hipoaktif nodülü olan 86 hastanın değerlendirmesi ise şöyleydi; hiperaktif nodülü olanların 7(%11.1)si malign olguydu, hipoaktif nodülü olanların 10(%11.6)u malign olarak sonuçlandı. İstatikselsel fark anlamlı bulunmadı( $p=0.92$ ).

TİİAB sonuçlarının değerlendirmesine göre sitolojik benign olan 189 hastanın 20(%10.6)sinde operasyon sonrasında malignite saptandı. Malign bulunan 10 hastanın 8(%80)i ve şüpheli 22 hastanın 9(%40.9)u operasyon sonrası malign olarak saptandı. Toplam olarak klinikte TİİAB yapılan 221 hastanın %16.7'si malign olarak sonuçlandı. TİİAB sonucu malign olan hastalarda yüksek malignite oranından dolayı İstatikselsel fark  $p=0.00$  ve anlamlı olarak bulundu.



Şekil 7:TİİAB sitolojik sonuçları:



Şekil 8:TİİAB sonuçlarının tanı gruplarına göre dağılımı

TİİAB sonuçlarına bakıldığında TMNG, TNG ve NG tanı gruplarında malign çıkan sonuç yoktu ancak operasyon sonrası bu hastalarda da malign olgu saptandı.

Operasyon tipine göre dağılım şöyleydi; 214 (%49.7) hastaya bilateral total tiroidektomi uygulandı ve bunların 42(%19.6)si malign olguydu. 194(%45) hastaya bilateral subtotal tiroidektomi uygulandı, 9(%4.6)u maligndi. 23(%5.3) hastaya da lobektomi+istmusektomi uygulandı ve 2(%8.7) olgu malign olarak saptandı.Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.00). Operasyon sonrası patolojik tanıların dağılımı ise tablo 7’de özetlenmiştir:

PATOLOJİK TANI	Hasta sayısı	Oran(%)
Multinodüler guatr	248	%57.9
Nodüler guatr	57	%12.1
Papiller hücreli karsinom	39	%8.2
Kistik nodüler guatr	22	%4.7
Foliküler adenom	22	%4.7
Foliküler karsinom	10	%2.1
Diffüz guatr	6	%1.3
Hashimato tiroiditi	6	%1.3
Hurtle hücreli adenom	5	%1.1
Lenfositik tiroidit	3	%0.6
Hashimato tiroidi ile beraber nodüler hiperplazi	3	%0.6
Metastaz	2	%0.4
Anaplastik hücreli karsinom	2	%0.4
Lenfoma	1	%0.2
Diğer	2	%0.4
TOPLAM	428	

Tablo 7: Klinikte opere edilen hastaların operasyon sonrası patoloji sonuçları

Aşağıda parametrelerin malignite oluşturma açısından istatistik değerlendirmesi tablo haline getirilmiştir(tablo 8).

**Tablo 8:Parametrelerin malignite riski için istatistik değerlendirmesi**

PARAMETRE						P değeri(0.05)
Yaş(<30,30-60, >60)						0.30
Cinsiyet(K/E)						0.19
TANI GRUPLARI	TMNG	MNG	TNG	NG	PTK	<b>0.00</b>
	TMNG	MNG	İkili gruplar halinde			0.141
	TNG	NG	kendi aralarındaki			0.474
	MNG	NG	karşılaştırma			0.265
	TMNG	TNG				0.585
Operasyon(BTT / BST / Lob+ist)						<b>0.00</b>
Semptom(boyunda şişlik / yutma güçlüğü)						0.07 / <b>0.005</b>
Aile öyküsü						0.35
Guatr evresi						0.65
Servikal LAP						0.60
Hormon profili(hipertiroidi/ötiroid/hipotiroid)						0.14
USG bulgusu(solid / kistik)						0.78
Sintigrafik bulgu(hiperaktif / hipoaktif)						0.92
TİİAB(benign / malign / şüpheli)						<b>0.00</b>

## 5.TARTIŞMA

Tiroid nodüllerinin tanı ve takibinde klinisyenlerin en önemli görevi, nodül tespit edildiğinde gereksiz cerrahi girişimleri önlemek, TİİAB sonucuna göre operasyon yöntemine karar verebilmek ve benign olgulara en az zarar vererek malign olguları erken dönemde ayırıştırıp tedavi edebilmektir.

Toplumda palpasyonla saptanan tiroid nodülü insidansı ortalama %4-7 kadardır (137,143,144). Yapılan birçok otopside hastaların %37-57 'sinde tiroid nodülü saptanmıştır(1,2). Tiroid kanseri ise nodüllere göre daha nadirdir.Tiroid kanseri kadınların %2'si, erkeklerin %0.5 inde olmak üzere tüm kanserlerin %1'ini oluşturur (14,15). Tiroid nodüllerinin çoğu benignidir. Cerrahi serilerde yatkınlığı olan tiroid nodüllerinin %20-40'ında malign potansiyel bulunmuştur(258). Nodülü olan hastalar içindeki kanserlilerin sayısını tam tahmin etmek için yapılan iki çalışmada Kuzey Karolina'da biyopsi yapılmadan refere edilen hastalarda kanser oranı %6.5 bulunmuş(16); Katania (İtalya)'da 2327 hastadan TİİAB ile cerrahi tedavi için seçilen 391 hastada nodüllerin 28 (%5)'inde kanser tespit edilmiştir (17). Yeni tespit edilen vakaların %74'ü kadın olarak saptanmış, ki tiroid kanseri kadınlarda kanser sıklığında 7.sıradadır (18). Cerrahi olmayan serilere göre oran %4 ile %6.5 arasında değişmektedir(144-147). Belfiore ve ark. 5637 hasta üzerindeki araştırmalarında kanser oranını %4.6 olarak bulmuşlardır. Türkiye'deki oran %2.8 üzerinde olarak bulunmuştur (269).

Bizim çalışmamıza dahil edilen yaşları 9 ile 88 arasında değişen nodüler guatrılı 473 olgunun 60'ı (%12.8) preoperatif incelemelerle malign tanısı almıştır. Opere edilen hastaların patolojik tanılarına göre %11.1 i malign olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bunun sebeplerinden biri küçük(<3 cm) nodüllerin dahiliye ve endokrinoloji bilimlerinde takip edilmesi ve kliniğimize büyük nodülü olan hastaların başvurusu, bir diğeri kliniğimizde opere edilecek hasta seçiminde titiz davranılması ve bir diğere neden de hastaların dış merkezlerde tiroid kanserinden şüphelenilerek veya tanısı konularak yönlendirildiği 3. basamak merkez olmamızdan dolayıdır. Bu olguların operasyon sonrası patolojik tanılarına göre sayıları; 39 papiller karsinom(%72),10 folliküler karsinom(%18),2 anaplastik karsinom(%3),1 lenfoma(MALToma)(%1,5),2 metastatik lezyon(%3) şeklindeydi..Bu sonuçlara göre kanser tiplerinin görülme oranları da yaklaşık olarak literatürle uyumlu idi(230).

Tiroid kanseri tiroid nodülünün epidemiyolojisine uygun olarak kadınlarda daha sık görülür. Geniş bir popülasyonla yapılan Framingham-Massachusetts çalışmasında kadınların %6.4 ve erkeklerin %1.5'unda tiroid nodülüne rastlandığı bildirilmiştir(138). Adolesan dönemdeki olgular arasındaki palpabl nodüler guatr oranı kadınlarda 6 kat daha sık olarak tespit edilmiştir(230). Yine literatüre göre yeni tespit edilen vakaların %74'ü kadındır (18). Çalışmamızda tespit edilen malign 60 vakanın 45(%75)'i kadın, 15(%25)'i erkekti. Kadın/erkek oranı:3/1 olarak bulundu. Bu oranlar literatürle uyumlu idi.

Belfiore ve ark.da soğuk nodülü olan hastalarda iyot alımı, cinsiyet, yaş ve USG'de multinodüleritenin kanserle ilişkisini araştırdıkları 10 yıl süren çalışmalarında iyot alımı yeterli olanlarda %5.3 ve defisiti olanlarda %2.7 oranında kanser saptamışlar ve fark yalnızca kadın cinsiyette önem oluşturmuş; <30 yaş ve >60 yaş olanlarda ve erkek cinsiyette kanser riskinin daha fazla olduğunu bulmuşlar(231). Bizim çalışmamızdaki yaş gruplarına bakıldığında 30-60 yaş grubunun %13'ü malign olguydu. En sık malignite görülen yaş grubu da çalışmamızda bu gruptur(%70). Bizim hasta grubumuzda görülen en sık kanser tipi olan Papiller tiroid kanseri(PTK)'i de en sık bu yaş aralığındaydı. Ancak kendi yaş gruplarındaki oranlara bakıldığında >60 yaş olanlarda oran %16.7 ile en yüksek değerdı. Yani >60 yaş civarında nodül saptandığında bunun malign olma ihtimali daha yüksektir. Bu bulgular da literatürle uyumluydu(3,8,11).

Öykü ve muayene bulguları, radyasyon hikayesi ve aile hikayesi nodüllerin değerlendirilmesinde yardımcı olsa da kesin tanı koydurucu değildir. Ancak üst toraks ve boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış olan ve yaşın 5'den az olduğu olguların yaklaşık %6'sında karsinoma gelişme riski mevcuttur (232). Çalışmamızda ailede tiroid hastalığı öyküsü kanserle ilişkisi araştırıldı ancak anlamlı bulunmadı.

Bası semptomların varlığı maligniteyi belirlemek için yeterli olmasa da yol göstericidir(233-235). Mary JO Welker ve arkadaşlarının 2003'te yayınladıkları derlemelerinde fizik muayenede malignite göstergesi olarak sert ve fikse lezyon,4 cmden büyük nodül, servikal lenfadenopati ve ses kısıklığını belirtmişlerdir (236). Antonio Rios ve ark. bası semptomu olan multinodüler guatrli hastalarda tedavi seçeneklerini araştırdıkları çalışmalarında hastalarda anlamlı değişkenler olarak ileri yaş, başvuru zamanı, guatrın intratorasik komponenti olması ve servikotorasik radiografideki değişiklikleri tespit etmişler. En sık görülen bası semptomları

trakeal ve özefageal bölgede tespit edilmiş. Semptomu olan hastalarda malignite oranını %7 olarak saptamışlar(238).

Çalışmamızda boyunda şişlik literatürün aksine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, yutma güçlüğünün varlığı ise literatürle uyumlu olarak maligniteyi gösterme açısından anlamlı bulundu( $p=0.005$ ).

Servikal bölgede tiroid nodülüne eşlik eden lenfadenopati de malignite riski açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Birçok çalışma servikal lenfadenopatiyi malignite için çok önemli bir işaret olduğunu göstermiştir(234-238). Gharib H. ve ark. 2007 de yayınladıkları derlemelerinde benign görünümlü bile olsa bir tiroid nodülüne eşlik eden heterojen ekojenite, kalsifikasyon, hilus bulundurmaması, yuvarlak görünüm, kistik değişiklikler ve karışık damarlanma artışı gösteren lenf nodlarından mutlaka biyopsi yapılmasını önermektedir(238). Kuna SK tiroid kanserinde görülen lenf nodlarının özelliklerine baktığı çalışmasında ekojenik hilum olmaması ile kistik ve kalsifiye bölgelerin olmasını maligniteye işaret eden en önemli özellik olarak bulmuşlardır (237). Bizim çalışmamızda servikal lenfadenopati saptanan 14 hastanın 1(%7.1)'inde malignite gözlemlendi ancak literatürün aksine lenfadenopati olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Malign ve benign tiroid nodüllerinin ayırımında ultrasonografik olarak belirlenen kesin kriterler yoktur. Iannuccilli ve ark.nın ultrasonografi kriterlerini benign ve malign nodüllerin ayırımında kriterlerini araştırdıkları çalışmalarında intristik kalsifikasyon %35 duyarlılıkla tek anlamlı belirteç olarak bulunmuştur(240). Kim MJ ve ark. çalışmalarında kaba kalsifikasyonun tek başına %17.2; hipoekojenik, irregüler kenarlı, genişlikten çok uzun şekilli nodül bulgularından biri bile olsa eşlik ettiğinde %82.8 oranında maligniteye işaret ettiğini göstermişlerdir(241). Morris LV ve ark. 2008 de yayınladıkları derlemede bulanık ve belirgin olmayan kenarlar, irregüler şekil, solid eko yapısı, hipoekojenite, halo olmaması, ince kalsifikasyon ve intranodüler vasküler patern bulgularından iki veya daha fazlasını bulunan hastaların çoğu malign olarak gözlemlenmişler(242). Literatürde nodüllere USG ile yaklaşımda soliter nodüllerin %15-25'i(140) ve operasyon sonrası %18-37'si kistik olarak bulmuşlardır(243-246). Nodülün kistik yapısının maligniteyi dışlamadığı da saptanmıştır(244,247). Bizim çalışmamızda USG bulgularından malignite düşündürülen solid yapılı nodüllerle kistik yapılı nodüller karşılaştırıldı ve malignite ayırımı açısından gruplar arası fark görülmedi.

Sintigrafik bulgular için yapılan araştırmalarda sintigrafide soğuk nodül olarak tespit edilen nodüllerin yaklaşık %10-25'inde karsinoma saptanmış; Rojas bu oranı %16 olarak bildirmiş (128,248) ; Bazı çalışmalarında ise bildirilen bu oran %35'e ulaşmıştır (125,249,250). Bizim çalışmamızda hipoaktif (soğuk) nodülü olan 88 hastanın 10(%11.4)'unda, hiperaktif nodülü olan 64 hastanın 7(%10.9)'sinde malignite saptandı. Hiperaktif ve hipoaktif tiroid nodülü olanlar arasında malignite açısından anlamlı fark bulunmadı. Hipoaktif nodüllerdeki kanser oranımız literatürle uyumlu idi . Ancak hiperaktif nodüllerdeki oranımız ise literatüre göre yüksek saptanmıştır.

USG ve sintigrafik bulgular tek başına kesin kriterler ortaya koyamamakla birlikte benign ve malign ayırımında en önemli yöntem olan için çok önemli yol göstericidir (38,128). TİİAB tanısız araştırmada ilk tercih olmasa da malignleri operasyon öncesinde ayırmada ve gereksiz yapılan operasyonların önlenmesinde en önemli tetkiktir. Griffin'e göre TİİAB'si sayesinde yıllık preoperatif olarak tiroid karsinomu teşhis oranı %24'den %56'ya çıkmıştır. Hawkins ise TİİABnin tüm tiroid hastalıklarında uygulanan cerrahi işlem oranının %61'den %14'e düşürdüğünü, preoperatif tiroid karsinomu teşhisinin %8.3'ten %37,3'e çıktığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da TİİAB'nin malignite için anlamlı bir tanı yöntemi olduğu gözlemlendi(p=0.00).

Literatürde soliter nodüllerde malignite oranı multinodüler olgulara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (35,126,130,251). Abu-Nema soliter nodüllerdeki malignite oranını %2-28, Franco ve arkadaşları yaptıkları retrospektif araştırmada bu oranı %22,6 olarak, Altun ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada ise oran %25 olarak bildirilmiştir (252-254). Mumcuoğlu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada multinodüler guatr olgularındaki malignite oranını %7,14 olarak bildirilmiştir (255). Gandolfi ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada ise bu oran %13,7 olarak verilmiştir (256). Bizim çalışmamızda tüm NG'lı hastalar ve tüm MNG'lı hastalar karşılaştırıldığında MNG'lı hastaların %11.2'si malign; NG'lı hastaların ise %16.7'si malign bulundu. İki grup arasında fark anlamlı bulunmadı. Daha sonra TMNG, MNG, TNG, NG ve Papiller karsinom tanılarına ayrıldı ve bu gruplar karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ancak PTK tanısı dışındaki nodüler ve multinodüler guatr hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında malignite açısından fark gözlenmedi.

Hormon profiline bakılarak yapılan karşılaştırmada ise hipertiroid hastaların %7.6'sında, ötiroid hastaların %14.1inde ve hipotiroid hastaların %20'sinde malignite saptandı. Gruplar arasında fark gözlenmedi. Literatürde hipertiroidi hastalarında kanser riski %0.4 ile %5.8 arasında değişmektedir(257). Ayrıca serum TSH düzeyi yükseldikçe zaman içinde kanser riskinde artış olabileceğini gösteren araştırmalar vardır(156,157). Bizim çalışmamızda da laboratuarda hipotiroidi saptanan hastalarda malignite oranı yüksek bulunmuştur.

*Sonuç olarak*, tiroid nodülleri toplumda klinikte görünenden çok daha sıktır. Bu nodüllerin önemi nodüllerden bir kısmının aslında tiroid kanseri olmasından ileri gelmektedir ve tiroid kanserinin tanı yöntemleri ile mutlaka dışlanması gerekmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışma ve derlemelere oranla bizim çalışmamızda tiroid nodüllerindeki kanser oranı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç kliniğimize büyük nodül(>3 cm) olan hastaların başvurması, cerrahi için hasta seçiminde titiz davranılması ve hastaların dış merkezlerden tiroid kanseri tanısı alarak ve tedavi için gönderilmesi gibi nedenlere bağlanmıştır. Ulaşılan diğer bir sonuç da, eskiden beri bilinenin aksine tirotoksik hastalarda da hipoaktif(soğuk) nodülü olan hastalar kadar tiroid kanserinin sık olduğunun bizim çalışmamızda da gösterilmiş olmasıdır. Çalışmamızda toksik MNG ve NG ile toksik olmayan olgularda malignite oranları yaklaştı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca multinodüler ve nodüler(soliter) nodülü olan olgularda da kanser sıklığı açısından fark görülmemiştir. Demografik özellikler ve klinik bulguların malign olguları ayırtırmada istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, yine en değerli tanı yönteminin TİİAB olduğu da açıkça gözlemlendi. Bu bulgular göz önünde bulundurularak USG bulgularına göre TİİAB ile değerlendirme yapılmalı, buna göre takip veya tedavi kararı alınmalı kanısına varılmıştır. Malign olgular benignlere en az zarar verecek şekilde ayırtırılmalı ve yukarıda belirtilen endikasyonlarda olabilecek hastalara operasyon uygulanmalıdır.

## 7.KAYNAKLAR

- 1-Sampson, RJ, Woolner, LB, Bahn, RC, Kurland, LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 1974; 34:2072.
- 2-Ludwig, G, Nishiyama, RH. The prevalence of occult papillary thyroid cancer in 100 consecutive autopsies in an American population. *Lab Invest* 1976; 34:320.
- 3-Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351:1764-1771
- 4-Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968;69:537-540.
- 5-Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*.1997;126:226-231.
- 6-Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994;154:1838-1840.
- 7-Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid bezs.*J Clin Endocrinol Metab*. 1955;15:1270-1280.
- 8- Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. I. In: Rose BD, ed. *UpToDate*. Wellesley, MA:UpToDate, 2005.
- 9-Werk, EE Jr, Vernon, BM, Gonzalez, JJ, et al. Cancer in thyroid nodules. A community hospital survey. *Arch Intern Med* 1984; 144:474.
- 10-Belfiore, A, Giuffrida, D, La Rosa, GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121:197.
- 11-Lin, JD, Chao, TC, Huang, BY, et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005; 15:708.
- 12-Ünal A.Klinik Cerrahi Onkoloji.Tiroid Kanserleri 1997; 27: 351-360
- 13-Kukora JS. Tiroid Kanseri.Cameron JL (ed).Güncel Cerrahi Tedavi-1.Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul.2001; 11: 583-589.
- 14-Jemal, A, Siegal, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43.
- 15-Harrison BJ, Welbourn RB: History of Thyroid Surgery in Wheeler MH, Lazarus JH:Diseases of Thyroid:Pathophysiology and Management. London ,Chapman and Hill,1994.Chap 1,pp 11-18.
- 16- Pearse AGE, Polak JM. Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial cells. *Histochemie* 1971; 27: 96.

- 17-Welbourn RB. The History of Endocrine Surgery, New York, Praeger, 1907.
- 18-Werner SC. Historical resume. In Braverman LE, Utiger RD: The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 6th edi, Philadelphia, JB Lippincott; 1991: Chap 1, pp 3-6,.
- 19-Ureles AL. Thyroidology-Reflections on Twentieth Century Thyroid Disease. Raven Press. New York. 1990; 1: 1-14
- 20-Linos DA, Karakitsos D, Pappademetriu J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical Eur J Surg. 1997 163:651-657
- 21- Belfiore A, Garofalo MR. Giuffrida d et al, Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70:830-835 .
- 22-Le Douarin N, Le Lievre C. Embryologie experimentale: Demonstration de l'origine Neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranchial chez l'embryon de poulet. Comptes rendus de l'Academie des Sciences. 1970; 270:2857 .
- 23-Pearse AGE, Cavalheira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. Nature. 1967;214:929 .
- 24-Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid bezs and rekürrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders . Philadelphia. 1997; 2: 8-14.
- 25-Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid bez. In Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag . New York. 1995; 31-44
- 26-Hilger AW. Thompson SD et al. Papillary carcinoma arising in athyroglossal duct cyst: A case report and literature review. J Laryngol Otol, 1995; 109:1124..
- 27-Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: W B Saunders; 1990.
- 28-Dere F. Bezula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi 1990; 497-502
- 29-Schwartz's Principles of Surgery; 8 th Edith, Part II. Specific Considerations , Chapter 37. Thyroid, Parathyroid, and Adrenal Bez; 2007 , 1661-1662.
- 30-De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G: The thyroid and its diseases (6th edition) Churchill Livingstone New York 1996.
- 31-Turner HE, Wass JAH: Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes Oxford University Press 2002.
- 32-Falk S: Thyroid Disease Raven Press New York 1990 Greenspan FS and Gardner DG: Basic and Clinical Endocrinology Lange 2001.
- 33-Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G: Klinik Tiroid . İstanbul 2001

- 34-Ünal G:Tiroid Hastalıkları . İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 2000
- 35-Urgancıoğlu ,Hatemi H:Türkiye’de Endemik Guatr.Cerrahpaşa Tıp fakültesi ,İstanbul 1988
- 36-Lavin N(editor) Manuel of Endocrinology and Metabolism (3 edition) Lippincott and Williams and Wilkins Philadelphia 2002
- 37-Harrison İç Hastalıkları Prensipleri.Tiroid bezi hastalıkları. Braunwald E.,Fauci A.S.,Kasper D. L.,Hauser S.L.,Longo D.L.,Jameson J.L., .15.edisyon . 2004. p:2060-2083.
- 38- Kaynaroğlu ZV.Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri.Sayek İ.(ed).Temel Cerrahi.2.baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996; Bölüm:15: 1523-1524.
- 39-Guyton AC:Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. İn Tıbbi Fizyoloji. 3.baskı. Nobel/W.B.Saunders . İstanbul.1989; 2: 1293-1309
- 40- Yıldırım S,İşgör A.Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed).Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul.2000; bölüm:3: 139-152
- 41-Singer A.P.Clinical Approach to Thyroid Function Testing.Falk SE.Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven.Philadelphia.1997; 4: 41-52
- 42-Ando T et al. Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;19(1):33–52.
- 43- Bowen RA et al. Effect of blood collection tubes on total triiodothyronine and other laboratory assays. Clin Chem. 2005 Feb;51(2):424–33.
- 44- Helfand M; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2004 Jan 20;140(2):128–41.
- 45-Tunçbilek A.Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi . İşgör A (ed).Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık . İstanbul.2000; bölüm 3: 169-175
- 46-Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD,Delbot T, Le Guillouzic D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:24-8.
- 47-Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1941-1946.
- 48-Mandel SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. Endocr Pract. 2004;10:246- 252.
- 49-Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. AJR Am J Roentgenol. 2002;178:687-691.

- 50-Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid bezs and neck lymph nodes. *Eur Radiol.* 2001;11:2411-2424.
- 51-Noyek A.M,Finkelstein D.M,Witterick I.J,Kirsh J.C.Diagnostic Imaging of the Thyroid Bez.Falk SE.Thyroid Disease:Second Edition.Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 9: 135-143
- 52-Wilson A.G,O'Mara R.E.Uptake Tests,Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. Falk SE. Thyroid Disease:Second Edition.Lippincot Raven.Philadelphia.1997;8: 113-131
- 53-McHenry CR, Slusarczyk SJ, Askari AT, et al. Refined use of scintigraphy in the evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery.* 1998;124:656-661.
- 54-Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:291-313, viii.
- 55-Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(Suppl 2):S425-S438.
- 56-Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:453-460
- 57-Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Hegedus L. Danish endocrinologists' examination and treatment of non-toxic multinodular goiter: a questionnaire study [article in Danish]. *Ugeskr Laeger.* 2001;163:1265-1269.
- 58-Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules:advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:44-49.
- 59-Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract.* 2003;9:128-136.
- 60- Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am.*1995;24:663-710
- 61-İnce Ü. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekniği. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* İstanbul,Avrupa Tıp Kitapçılık İstanbul.2000; bölüm:3: 187-194
- 62-Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol.* 1987;31:587-590.
- 63-Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 1995;1:410-417.
- 64-Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS,van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: the problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med.* 1984;101:25-28.

- 65-Miller JH. Needle biopsy of the thyroid: Methods and recommendations. *Thyroid Today*.1982; 5:1.
- 66-Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract*.2003;9:128-136.
- 67-Cersosimo E, Gharib H, Suman VJ, Goellner JR. “Suspicious” thyroid cytologic findings: outcome in patients without immediate surgical treatment. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:343-348.
- 68- Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine needle aspiration cytology:management dilemmas. *Thyroid*. 2001;11:1147-1151
- 69- Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*1993;118:282-9.
- 70-Feld S. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Thyroid Nodule Task Force*. *Endocr Pract* 1996;2:78-84.
- 71-Degroot LJ. Thyroid bez (Part 3).in *Endocrinology*,4th ed. Degroot LJ,Jameson JL,Philadelphia,Saunders(ed), 2000.
- 72-Gharib H.Changing concepts in the diagnosis management of thyroid nodules. *Endocrinology Metabolism Clinic North Am* 1997;26:777-800.
- 73-Larsen PR. Thyroid, in *William’s Textbook of Endocrinology*, 9th ed, Wilson JD(ed). Philadelphia, Saunders,1998,pp:389-515.
- 74-Lindsay RS,TOFT AD:Hypothyroidism.*Lancet* 349:413,1997.
- 75-McPhee Stephen J.,Papadakis Maxine A.,Tierney Lawrence M.(ed) ;*Current Medical diagnosis and Treatment*, 47 th.*Endocrine Disorders* ,pp: 2008 .
- 76-Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:55, 1995
- 77- Dale, David C.; Federman, Daniel D. *ACP Medicine, Endocrinology*, 2007 Edition.
- 78- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291:228, 2004
- 79-Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al: Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin EndocrinolMetab*85:2993,2000

- 80-Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132:270, 2000
- 81-Weetman AP, Hypothyroidism: Screening and subclinical disease. *BMJ* 314:1175, 1997.
- 82-Orgiazzi J, Madec AM, Ducottet X: The role of stimulating, function-blocking and growth-blocking anti-TSH receptor antibodies (TRAbs) in GD, Hashimoto's disease and in atrophic thyroiditis. *Ann Endocrinol (Paris)* 64:31, 2003.
- 83-Pasieka JL: Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: Role of the surgeon. *World J Surg* 24:966, 2000.
- 84-Owen PJ, Lazarus JH: Subclinical hypothyroidism: The case for treatment. *Trends Endocrinol Metab* 14:257, 2003.
- 85-Roos A et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 2005 Aug 8–22;165(15):1714–20.
- 86-Hennessey JV. Levothyroxine dosage and the limitations of current bioequivalence standards. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Sep;2(9):474–5.
- 87-Appelhof BC et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2666–74.
- 88-Wekking EM et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005 Dec;153(6):747–53.
- 89- Rose SR: Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 12:97, 2001
- 90-Newman CM: Amiodarone and the thyroid: A practice guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 79:121, 1998
- 91-Segal-Lieberman G, Karasik A, Shimon I: Hypopituitarism following closed head injury. *Pituitary* 3:181, 2000
- 92-Sherman SI: Etiology, diagnosis, and treatment recommendations for central hypothyroidism associated with bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 3:249, 2003
- 93-Alexander EK et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004 Jul 15;351(3):241–9.
- 94-Glinoer D, Riahi M, Grun JP, et al: Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 79:197, 1994

- 95-Launberg P, Guidelines for TSH receptor antibody measurements in pregnancy; Results of evidence-based symposium organised by European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 139:584, 1998
- 96- Premawardhana LD, Parkes AB, John R, et al: Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 14:610, 2004.
- 97- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489, 2002
- 98-Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, et al: High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 229:415, 1991.
- 99-Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al: Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 43:107, 1993
- 100- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526, 2000
- 101-Woeber KA. Observations concerning the natural history of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 2005 Jul;15(7):687-91.
- 102-Tunbridge WM, Evered DE, Hall R, et al: The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 7:481, 1977
- 103-McKeown NJ et al. Hyperthyroidism. *Emerg Med Clin North Am*. 2005 Aug;23(3):669-85.
- 104-Allahabadi A. Age and gender predict the outcome of treatment for Grave's hyperthyroidism. *J Clin Endoc Metab* 85:1038, 2000.
- 105-Bartelena L. Management of Grave's ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocr Review* 21: 168, 2000
- 106-Streetman DD, Khanderia U: Diagnosis and treatment of Graves' disease. *Ann Pharmacother* 37:1100, 2003.
- 107-Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):905-17.
- 108-Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Grave's disease. *Clin End* 49:273, 1998
- 109-Azizi F et al. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol*. 2005 May;152(5):695-701.

- 110-Hagen F, Ouelette RP, Chapman EM: Comparison of high and low dosage levels of I-131 in the treatment of thyrotoxicosis. *N Engl J Med* 277:559, 1967.
- 111-Singer RB: Long-term comparative cancer mortality after use of radio-iodine in the treatment of hyperthyroidism, a fully reported multicenter study. *J Insur Med* 33:138, 2001.
- 112- Cundiff JG, Portugal L, Sarne DH: Parathyroid adenoma after radioactive iodine therapy for multinodular goiter. *Am J Otolaryngol* 22:374, 2001.
- 113-Chi SY et al. A prospective, randomized comparison of bilateral subtotal thyroidectomy versus unilateral total and contralateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *World J Surg.* 2005 Feb;29(2):160–3.
- 114-Derwahl M, Studer H: Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different? *Trends Endocrinol Metab* 13:23, 2002.
- 115- Krohn K, Paschke R: Somatic mutations in thyroid nodular disease. *Mol Genet Metab* 75:202, 2002.
- 116-Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, et al: Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:494, 2004.
- 117-O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE. *Thyroid Disease: Second Edition.* Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 14: 241-252  
Uysal AR. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; bölüm 6: 299-324.
- 118-Masiukiewicz US, Burrow GN: Hyperthyroidism in pregnancy, diagnosis and treatment. *Thyroid* 9:647, 1999.
- 119-Dillmann WH: Thyroid storm. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6:81, 1997
- 120-Migneco A et al. Management of thyrotoxic crisis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005 Jan–Feb;9(1):69–74.
- 121- Brook I: Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67:447, 2003.
- 122-De M, Jaap A, Dempster J: Tamoxifen therapy in steroid-resistant Riedel's disease. *Scott Med J* 47:12, 2002.
- 123-Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, et al: Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 12:879, 2002.
- 124-Gaitan E: Goitrogens in food and water. *Annu Rev Nutr* 10:21, 1990
- 125- Greenspan FS: The problem of the nodular goitre. *Med Clin N Am* 1991; 1: 195-209

- 126- Middlesworth VL: The thyroid bez: A practical clinical treatise. Year Book Publisheres.Inc. Chiacago-London 1986.
- 127- Van Herler A J, Ich P, Ljung BE, et all: The thyroid nodule. *Ann Intern Med.* 1982; 96:221-232.
- 128- Rojeski TM, Gharrib H: Noduler thyroid disease: Medical progress. *N Eng J Med* 1984;313: 428-434.
- 129- Block MA: Fine needle aspiration and lesions of the thyroid *Int. Adv Surg Oncol* 1982;5: 1
- 130- Clark HO: Endocrine surgey of the thyroid and parathyroid bezs. The CV Mosby Company Missouri 1985
- 131-Knudsen, N, Bulow, I, Laurberg, P, et al. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med* 2002; 162:439.
- 132-Valeix, P, Faure, P, Bertrais, S, et al. Effects of light to moderate alcohol consumption on thyroid volume and thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:988.
- 133-Volzke, H, Friedrich, N, Schipf, S, et al. Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4039.
- 134-Spinos, N, Terzis, G, Crysanthopoulou, A, et al. Increased frequency of thyroid nodules and breast fibroadenomas in women with uterine fibroids. *Thyroid* 2007; 17:1257.
- 135-Knudsen, N, Bulow, I, Laurberg, P, et al. Low goitre prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3712 women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:71.
- 136-Cappelli, C, Castellano, M, Pirola, I, et al. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:16.
- 137-Aeschimann, S, Kopp, PA, Kimura, ET, et al. Morphological and functional polymorphism within clonal thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:846.
- 138-Ramelli, F, Studer, H, Bruggisser, D. Pathogenesis of thyroid nodules in multinodular goiter. *Am J Pathol* 1982; 109:215.
- 139-Apel, RL, Ezzat, S, Bapat, BV, et al. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. *Diagn Mol Pathol* 1995; 4:113.
- 140-Mazzaferri, EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328:553.
- 141-Nelson, RL, Wahner, HW, Gorman, CA. Rectilinear thyroid scanning as a predictor of malignancy. *Ann Intern Med* 1978; 88:41.
- 142-Thomas, GA, Williams, D, Williams, ED. The clonal origin of thyroid nodules and adenomas. *Am J Pathol* 1989; 134:141.

- 143-Cerise, EJ, Randall, S, Ochsner, A. Carcinoma of the thyroid and nontoxic nodular goiter. *Surgery* 1952; 31:552.
- 144-McCall, A, Jarosz, H, Lawrence, AM, Paloyan, E. The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. *Surgery* 1986; 100:1128.
- 145-Franklyn, JA, Daykin, J, Young, J, et al. Fine needle aspiration cytology in diffuse or multinodular goiter compared to solitary thyroid nodules. *BMJ* 1993; 307:240.
- 146-Frates, MC, Benson, CB, Doubilet, PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3411.
- 147-Tollin, SR, Mery, GM, Jelveh, N, et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000; 10:235.
- 148-Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid*. 1997;7:107-113
- 149-Sarne D, Schneider AB. External radiation and thyroid neoplasia. *Endocrino M*
- 150- Hamburger JI, Husain M. Contribution of intraoperative pathology evaluation to surgical management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19:509-522.
- 151- Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:3-4.
- 152-Kim WB, Han SM, Kim TY, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:719-725.
- 153-Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992;93:363-369.
- 154- Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1995;155:2418-2423.
- 155-Clark, OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J Surg* 1981; 5:39.
- 156-Boelaert, K, Horacek, J, Holder, RL, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4295.
- 157-Haymart, MR, Replinger, DJ, Levenson, GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:809.

- 158-Steinberg, M, Cavalieri, RR, Choy, SH. Uptake of technetium 99-pertechnetate in a primary thyroid carcinoma: need for caution in evaluating nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 31:81.
- 159-The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96:221.
- 160- Miller, JM. Thyroid carcinoma in an autonomously functioning nodule. *J Nucl Med* 1980; 21:296.
- 161-Hoving, J, Piers, A, Vermey, A, Oosterhuis, JW. Carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodules in recurrent hyperthyroidism. *Eur J Nucl Med* 1981; 6:131.192-Hayes, FJ, Sheahan, K, Heffernan, A, et al. Agressive thyroid cancer associated with toxic nodular goiter. *Eur JEndocrinol* 1996; 134:366.
- 162-Morgan JL, Serpell JW, Cheng MS: Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: How useful is it? *Aust N Z J Surg* 73:480, 2003.
- 163-Kessler A et al. Accuracy and consistency of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules. *Isr Med Assoc J.* 2005 Jun;7(6):371–3.
- 164-Liebeskind A et al. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J Ultrasound Med.* 2005 May;24(5):629–34.
- 165-Nam-Goong IS et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jan;60(1):21-8
- 166-Tollin, SR, Mery, GM, Jelveh, N, et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000; 10:235.
- 167-Boland, GW, Lee, MJ, Mueller, PR, et al. Efficacy of sonographically guided biopsy of thyroid masses and cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:1053.
- 168-Rizzatto, G, Solbiati, L, Croce, F, Derci, LE. Aspiration biopsy of superficial lesions: ultrasonic guidance with a linear-array probe. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:623.
- 169-Matalon, TA, Silver, B. US guidance of interventional procedures. *Radiology* 1990; 174:43.
- 170-Danese, D, Sciacchitano, S, Farsetti, A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:15.
- 171-Steele, SR, Martin, MJ, Mullenix, PS, et al. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Arch Surg* 2005; 140:981.
- 172-Kang HW et al. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid.* 2004 Jan;14(1):29–33.

- 173-McCartney, CR, Stukenborg, GJ. Decision analysis of discordant thyroid nodule biopsy guideline criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3037.
- 174-Cooper DS. Clinical review 66:thyroxine suppression tedavi therapy for benign nodular disease.*J Clin Endocrinology Metab* 1995;80:331-334.
- 175-Ashcraft, MW, Van Herle, AJ. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981; 3:297.
- 176-Caraccio, N, Goletti, O, Lippolis, PV, et al. Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? Five years'experience. *Thyroid* 1997; 7:699.
- 177-Benedbaek, FN, Nielsen, LK, Hegedus, L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:830.
- 178-Zingrillo, M, Collura, D, Chiggi, MR, et al. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3905.
- 179-Papini, E, Panunzi, C, Pacella, CM, et al. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:411.
- 180-Solbiati, L, Volterrani, L, Rizzatto, G et al. The thyroid bez with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985; 155:187.
- 181-Papini, E, Guglielmi, R, Bizzarri, G, et al. Treatment of Benign Cold Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial of Percutaneous Laser Ablation Versus Levothyroxine Therapy or Follow-up. *Thyroid* 2007; 17:229.
- 182-Miller, JM, Kini, SR, Hamburger, JI. The diagnosis of malignant follicular neoplasms of the thyroid by needle biopsy. *Cancer* 1985; 55:2812.
- 183-Guglielmi, R, Pacella, CM, Bianchini, A, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004; 14:125.
- 184-Spiezia, S, Vitale, G, Di Somma, C, et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid* 2003; 13:941.
- 185-Hamburger, JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:1089.
- 186-Goldstein, R, Hart, IR. Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with <sup>131</sup>I. *N Engl J Med* 1983; 309:1473.
- 187-McCowan, KD, Reed, JW, Fariss, BL. The role of thyroid therapy in patients with thyroid cysts. *Am J Med* 1980; 68:853.

- 188-Treecce, GL, Georgitis, WJ, Hofeldt, FD. Resolution of recurrent thyroid cysts with tetracycline instillation. *Arch Intern Med* 1983; 143:2285.
- 189-Verde, G, Papini, E, Pacella, CM, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1994; 41:719.
- 190-Bennedbaek, FN, Hegedus, I. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: A randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5773.
- 191-Iacconi, P, Spinelli, C, Monzani, F, Miccoli, P. Percutaneous ethanol injection for thyroid cysts: a word of caution. *Clin Endocrinol (Oxf)*1996; 44:125.
- 192- Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 102:1088, 1987.
- 193-Bui A et al. New paradigms in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinologist*. 2007;17:35.
- 194-Fernandes JK et al. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2005 Jan;6(1):47–57.
- 195-Sisson, JC. Medical treatment of benign and malignant thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:359.
- 196-Hay, ID, Grant, CS, Taylor, WF, McConahey, WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102:1088.
- 197-Cady, B, Rossi, R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104:947.
- 198-Hemminki K, Li X: Familial risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer* 103:105, 2003.
- 199-DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71:414, 1990.
- 200-Kebebew E, Clark OH: Differentiated thyroid cancer: "Complete" rational approach. *World J Surg* 24:942, 2000.
- 201- Mazzaferri EL, Massoll N: Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: New paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 9:227, 2002.
- 202-AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
- 203-Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/). Accessed November 29, 2007.

- 204-Ito, Y, Tomoda, C, Uruno, T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated?. *World J Surg* 2004; 28:1115.
- 205-Cooper, DS, Doherty, GM, Haugen, BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:109.
- 206-Pujol, P, Daures, J-P, Nsakala, N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4318.
- 207-Cooper, DS, Specker, B, Ho, M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8:737.
- 208-Jonklaas, J, Sarlis, NJ, Litofsky, D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16:1229.
- 209-Sherman, SI, Wirth, LJ, Droz, JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:31.
- 210-Cohen, EE, Rosen, LS, Vokes, EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4708.
- 211-Kloos, R, Ringel, M, Knopp, M, et al. Significant clinical and biologic activity of RAF/VEGF-R kinase inhibitor BAY 43-9006 in patients with metastatic papillary thyroid carcinoma (PTC): Updated results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24:Suppl:288s.
- 212-Gupta-Abramson, V, Troxel, AB, Nellore, A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4714.
- 213-Pennell, NA, Daniels, GH, Haddad, RI, et al. A Phase II Study of Gefitinib in Patients with Advanced Thyroid Cancer. *Thyroid* 2008; 18:317.
- 214-Mrozek, E, Kloos, RT, Ringel, MD, et al. Phase II study of celecoxib in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2201.
- 215-Ain, KB, Lee, C, Williams, KD. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid* 2007; 17:663.
- 216-Liu, YY, Stokkel, MP, Pereira, AM, et al. Bexarotene increases uptake of radioiodide in metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:525.
- 217-Kebebew, E, Peng, M, Reiff, E, et al. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2006; 140:960.
- 218-Segev DL, Umbricht C, Zeiger MA: Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol* 12:69, 2003.

- 219-Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al: A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1433, 2003.
- 220-Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104:947, 1988.
- 221-Haigh PI: Follicular thyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 3:349, 2002.
- 222-Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, et al: A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid bez with a review of the English literature. *Cancer* 91:505, 2001.
- 223-Morgan JL, Serpell JW, Cheng MS: Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: How useful is it? *Aust N Z J Surg* 73:480, 2003.
- 224- Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, et al: Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 97:1186, 2003.
- 225-Pasieka JL: Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 15:78, 2003.
- 226-Clayman GL, el-Baradie TS: Medullary thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 36:91, 2003.
- 227-Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658, 2001.
- 228-Giuffrida D, Ferrau F, Pappalardo A, et al: Metastasis to the thyroid bez: A case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 26:560, 2003.
- 229- Erdoğan G. Tiroid bezının neoplastik hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1990; 10 (5): 427-42.
- 230-Daniel J Kell: Tyhroid, Evalutaion of Solitary Nodule-Medicine, May 6 2003.
- 231- Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbutto C, Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Cattedra di Endocrinologia, University of Catania, Ospedale Garibaldi, Italy. Comment in: Am J Med.* 1992 Oct;93(4):359-62.
- 232-Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman M. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Cancer Cytopatology* 1999; 87: 299-305.
- 233-Antonio Rios, Jose Manuel Rodriguez, Pedro Jose Galindo, Mariano Montoya ,Fransisco Javier Tebart, Joaquin Sola, Manuel Canteras and Pascual Parrilla, Utility of fine-needle aspiration for diagnosis of carcinoma associated with multinodular goitre . *Clinical Endocrinology* 2004 Oct,61,732-737.
- 234-Rios A, Rodriguez JM,Canteras M,Galindo PJ,Balsalobre MD,Parrilla P.Risk factors for malignancy in multinodular goitres.*Eur J Surg Oncol*,2004 Feb,30(1):58-62.

- 235-R.M.Walsh,J:C:Watkinson,J.Franklyn.The Management of the solitary thyroid nodule:a review.Clin.Otolaryngol.1999,24,388-397.
- 236-Mary JO Welker,M:D: ve Diane Orlov,M.S.,C.N.P:Thyroid Nodules,American Academy of Family Physician ,Practical therapeutics. Ohio ,February 2003;67:559-66,573-4.
- 237-Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D; Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer.2006 Dec;25(12):1531-7; quiz 1538-40.
- 238-StephanieA. Fish, MD, Jill E.Langer, MD, Susan J. Mandel, MD, MPH. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. Endoc Metab Clin N Am 37(2008), 401-417.
- 239-Gharib H.Changing concepts in the diagnosis management of thyroid nodules. Endocrinology Metabolism Clinic North Am 2007;26:777-800.
- 240- Iannuccilli JD,Cronan JJ,Monehik JM:Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonografik criteria:the need for biopsy,USA.2004
- 241-Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Park CS, Chung WY, Nam KH, Youk JH.: Differentiation of thyroid nodules with macrocalcifications: role of suspicious sonographic findings.J Ultrasound Med. 2008 Aug;27(8):1179-84. Korea.
- 242-Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW: Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. World J Surg. 2008 Jul;32(7):1253-63.
- 243-McHenry CR, Slusarczyk SJ, Khiyami A 1999 Recommendations for management of cystic thyroid disease. Surgery 126:1167–1171.
- 244-Hammer M, Wortsman J, Folse R 1982 Cancer in cystic lesions of the thyroid. Arch Surg 117:1020–1023
- 245-los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL 1990 Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. Arch Intern Med 150:1422–1427
- 246-Cusick EL, Mcintosh CA, Krukowski ZH, Matheson NA 1988 Cystic change and neoplasia in isolated thyroid swellings. Br J Surg 75:982–983
- 247-Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PI, Cibas ES, Marqusee E 2002 Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 87:4924–4927.
- 248-Chen H, Zeiger NA, Clark DP, Westra WH, Udelsman R: Papiller carcinoma of thyroid:Can operative management be based safely on fine needle aspiration? J Am Coll Surg 184:605, 1997
- 249- Silverman JC, West LR, Larkin EW, Park KH. Role of fine needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. Cancer 1986; 57: 1164-70

250- Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. Otolaryngology Clinics of North America 1996; 29: 577-79.

251-Ingbar HS, Brauerman EL: Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text JBLippincott Company 1989

252-Franco L, Lucia V, Simonetta B, Alberto T, Pietro Z, Maria Cristiana M, Diego C, Fanco B. Usefulness of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate Scintigraphy and Fine-needle Aspiration Cytology in Patients with Solitary Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. Anticancer Research 24: 2531-2534 (2004).

253-Abu-Nema T, Ayyash K, Tibblin S.: Role of aspiration biopsy cytology in the diagnosis of cold solitary nodules. Br. J. Surg. 74: 203, 1987.

254-Altun G, Altun B, Salihoğlu Y, Altaner Ş, Üstün F, Berkarda Ş.: Non-Diagnostic Fine-Needle Aspiration of the Thyroid Bez. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism; Volume 8, Number 1, Page (s) 015-017, 2004

255-Mumcuoğlu SA, Mecit M, İğdem A, Yücel O; Multinodüler Guatr Olgularında Kanser Görülme Sıklığı: Çağdaş Cerrahi Dergisi, 17 (2): 72; 2003.

256-Gandolfi PP, Frisina A, Rafa M, Ronda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A; The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis, Acta Biomed Ateneo Parmense 2004, Aug; 72 (2): 114-7

257-Terzioğlu T, Tezelman S, Onaran Y, Tanakol R. Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma. Br. J. Surg. 1993; 80: 1301-1302.

258-Rice, CO. Incidence of nodules in the thyroid. Arch Surg 1932; 24:505.