



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**  
**ANKARA İLİ İKİNCİ BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**  
**GENEL SEKRETERLİĞİ**  
**DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TİROİD NODÜLÜ OLGULARINDA NA L-TİROKSİN TEDAVİSİ İLE NODÜL**  
**DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Şerife Ebru ÖZÜDOĞRU**

**ANKARA**  
**2016**



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**  
**ANKARA İLİ İKİNCİ BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ**  
**GENEL SEKRETERLİĞİ**  
**DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TİROİD NODÜLÜ OLGULARINDA NA L-TİROKSİN TEDAVİSİ İLE NODÜL**  
**DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Şerife Ebru ÖZÜDOĞRU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Semra ÇAĞLAR ÇETİNKAYA**

**ANKARA**  
**2016**

## TEŞEKKÜR

Eğitim gördüğümüz ve çalıştığımız kurumumuzda bizlere etkin ve güvenli bir ortam kurmaya çalışan ve katkılarını esirgemeyen hastane yönetimine, pediatri idari sorumlularımız Sn. Dr. Pelin ZORLU'ya ve Sn. Doç. Dr. Saliha ŞENEL'e;

Engin bilgisi ve saygıdeğer kişiliği ile bizlere örnek oluşturan, bilgi ve tecrübelerini aktaran hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Klinik Şefi Sn. Prof. Dr. Zehra AYCAN'a;

Tezimin hazırlanması sürecinde deneyim ve tecrübelerini aktaran, bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan, her zaman desteğini yanımda hissettiğim, hasta ve hasta yakınlarına olan sevgi ve saygısı ile örnek teşkil eden değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Semra ÇAĞLAR ÇETİNKAYA'ya;

Uzmanlık eğitimim süreci boyunca deneyim ve tecrübelerini aktaran, bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan tüm hocalarıma;

Beni bugünlere getiren, iyi ve kötü günümde her zaman destekçim olan, katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen biricik anneciğim ve Memed'ime sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim...

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.Tiroid bezi anatomisi .....	3
2.2.Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi .....	3
2.3.Tiroid bezinin histolojisi .....	4
2.4.Tiroid hormon biyosentezi.....	5
2.4.1.Tiroid Hormon Sentez Aşamaları.....	6
2.5.Tiroid hormonların kanda taşınımı.....	9
2.6.Tiroid hormonlarının etki mekanizması .....	9
2.6.1.Tiroid hormonlarının etkileri .....	10
2.7.Tiroid Fonksiyon Testleri .....	11
2.7.1.TSH.....	11
2.7.2.Total T4 .....	12
2.7.3.Total T3 .....	12
2.7.4.Serbest Tiroid Hormonları.....	13
2.7.5.'Reverse' T3 (rT3) .....	14
2.7.6.Tiroglobulin (Tg).....	14
2.7.7.Tiroid otoantikorları .....	15
2.8.Guatr .....	16
2.9.Tiroid Nodülleri .....	18
2.10.Tiroid nodülünün değerlendirilmesi .....	20
2.10.1.Fizik İnceleme .....	20
2.10.2.Laboratuvar İncelemeleri Ve Görüntüleme .....	20
2.10.3.Görüntüleme Yöntemleri.....	21

2.10.4.İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB).....	22
2.11.Tiroid Nodüllerinin İzlem Ve Tedavisi .....	23
2.11.1. Amerikan Tiroid Derneği'nin çocukluk çağı tiroid nodülleri ve tiroid kanserleri için önerdiği tanı, tedavi, takip kılavuzu .....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1.Kliniğimizin Antropometrik Değerlendirme Ölçüm Standartları.....	35
3.2.Biyokimyasal Ölçümler .....	35
3.3.İstatistiksel Analiz.....	36
4.BULGULAR.....	37
4.1.Başvuru Bilgileri:.....	37
4.1.1. Aile Öyküsü:.....	38
4.1.2. LT4 Tedavi Dozları Ve Doz Ayarlama .....	38
4.2.Başvurudaki Laboratuvar Değerlendirmeleri .....	38
4.2.1.TSH, sT4, sT3, Kalsitonin Değerleri .....	38
4.2.2.Tiroid Otoantikör Değerleri.....	39
4.3.Başvurudaki Ultrasonografik Değerlendirme .....	39
4.3.1.Tiroid bezi total volümleri.....	39
4.3.2.Başvuruda Tek Nodülü Olan Olguların Değerlendirmeleri .....	41
4.3.3.Başvuruda İki Nodülü Olan Olguların Değerlendirmeleri .....	46
4.3.4.Başvuruda Üç Nodülü Olan Olguların Değerlendirme Sonuçları .....	53
4.4.İzlemde Tiroid Cerrahisi Endikasyonu Gelişen Olgular.....	63
5.TARTIŞMA .....	65
6.SONUÇLAR:.....	77
KAYNAKLAR .....	81

## ÖZET

### TIROİD NODÜLÜ OLGULARINDA NA L-TİROKSİN TEDAVİSİ İLE NODÜL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş:** Çocukluk çağında fizik inceleme sırasında yaklaşık her yüz çocuktan birinde tiroid nodülü saptanmaktadır. Çocukluk çağı tiroid nodülleri; erişkinlere göre dört kat fazla malignite riski taşıdıklarından ayrı bir önem taşımaktadırlar. Soliter tiroid nodüllerinin tedavisinde sodyum l-tiroksin (Na L-T4) ile tiroid bez supresyon tedavisi; güvenlik ve klinik etkinliği tartışmalı olsa da; tedavi kılavuzlarında yer almaktadır.

**Amaç:** Çalışmamızda geriye dönük olarak, LT4 ile supresyon tedavisi verilmiş, tiroid nodüllü olgularımızın, LT4 tedavisi ile nodül durumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya 2010-2015 yılları arasında, hastanemiz endokrin kliniğinde tiroid nodülü nedeni ile takip edilen, LT4 tedavisi başlanan, LT4 tedavisi altında en az bir yıllık izlemi olan, 30 olgu dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, antropometrik özellikleri, aile tiroid hastalığı öyküleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, tiroid USG ve İİAB verileri, dosya bilgilerinden geriye dönük tarandı. Sonuçlar uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Olguların 26'sı kız, yaşları 12,3±3,7 yıl idi. Olgularımızın beşte birinde (n: 6) boyunda şişlik yakınması ile değerlendirme yapıldığında, üçte birinde (n: 11) rutin kontrollerde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması ile, yaklaşık yarısında (n: 13) diğer nedenlerle yapılan incelemelerde tiroid nodülü saptandığı belirlendi. Başvuru TSH değerleri; %83 normal aralıkta iken; %10 subklinik hipotroidi, %6 aşikar hipotroidi ile uyumlu bulundu. %56,7 olguda Hashimoto tiroiditi mevcuttu. Başlangıçta 12 olguda bez volümü>10 ml, 9 olguda 5-10 ml, 9 olguda <5 ml idi. Başlangıç volümlerine göre, LT4 tedavisi altında; birinci yıl tiroid bez volümlerinin ortalama %1, ikinci yıl %23, dördüncü yıl %54, beşinci yıl %13 büyüme gösterdiği, sadece üçüncü yıl ise %7 küçülme gösterdiği saptandı. Tüm olgularda başvuruda ultrasonografi ile 57 nodül mevcuttu. 12 olguda (%40) tek nodül, 9 olguda (%30) iki nodül, 9 olguda (%30) üç nodül mevcut olduğu, nodüllerin 26'sı (%45) sağ lobda, 29'u (%50) sol lobda, 2'si (%3) isthmusda yerleşimli olduğu saptandı. LT4 tedavisi altında 57 nodülün beş yıl sonunda %88'inin kaybolduğu belirlendi. Tek nodüllü 12 olguda, dördüncü yıl sonunda hiç nodül kalmadığı, iki nodüllü olgularda; toplam 18 nodülün beşinci yıl sonunda 2 nodüle gerilediği, üç nodüllü olgularda; toplam 27 nodülün beşinci yıl sonunda 3 nodüle gerilediği saptandı. Nodül küçülmelerinin en fazla nodülün derinlik boyutundan olduğu belirlendi. İzlemde üç olguda nodül boyutlarında LT4 tedavisi altında büyüme olduğu ve tiroid cerrahisi gerektiği ve tiroid malignitesi ( 3 papiller ca) saptandığı belirlendi.

**Sonuç:** LT4 tedavisi altında toplam tiroid bez volümlerinin üçüncü yıl dışında; büyüme gösterdiği, nodül sayısının yıllar içinde belirgin azalma gösterdiği, nodül küçülmesinin en belirgin derinlik boyutundan olduğu, >2 cm boyutlu nodüllerin ve isthmus yerleşimli nodüllerin malignite açısından riskli olduğu ve LT4 tedavisine yanıt vermediği sonucuna ulaşıldı. Ancak tedavi uyumunun net bilinmemesi, çalışmanın retrospektif olması ve etyolojik verilerin tam bilinmemesi nedeniyle, ileriye dönük, vaka kontrollü ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı, adolesan, tiroid nodülü, LT4 supresyon tedavisi

## ABSTRACT

### THE ASSESSMENT OF THE THYROID NODULES IN THE PATIENT WITH THYROID NODULES UNDER THE NA L-THYROXINE TREATMENT

**Introduction:** Thyroid nodules are detected in about one in every hundred children during physical examination in childhood. Childhood thyroid nodules have four times the risk of malignancy than adults and this result makes them more important. Na L-T4 treatment suppression treatment for solitary thyroid nodules is controversial about clinical efficacy and safety; although is contained in guidelines.

**Aim:** We retrospectively evaluated the effect of thyrotropin (TSH) suppressive therapy with levothyroxine (LT4) on the size of thyroid nodules.

**Material and method:** 30 patients whom were followed up with thyroid nodules between the years 2010-2015 in endocrinology clinic of our hospital and treated with LT4 at least for 12 months were included in our study. Age, gender, complaints, anthropometric characteristics, family history of thyroid disease, thyroid function tests, thyroid autoantibodies, results of USG-clinic-lab-fine needle aspiration cytology were investigated from patients' file retrospectively.

**Results:** 26 of the case were girls and mean age of cases was  $12,3\pm 3,7$  years.

One fifth of our cases (n:6) determined having no neck swelling complaining, on third of cases (n:11) determined abnormalities thyroid function tests during routine controlled, approximately half of the cases (n:18) determined by detecting for other reasons having thyroid nodules. Application TSH values: 83% were found normally, 10% were subclinical hypothyroid, 8% were excess hypothyroid. There were 56,7% Hashimoto thyroiditis. At the beginning gland volume was  $>10$  ml in 12 cases, 5-10 ml in 9 cases and  $<5$  ml in 9 cases. According to the beginning volumes, undergoing LT4 treatment, have demonstrate enlargement in gland volume, respectively 1%, 23%, 54%, 13% within first, second, fourth, fifth years and determine abatement 7% at third year. There were 57 nodules in all cases. In 12 cases determined (40%) single nodule, in 9 cases (30%) two nodules and in 9 cases (30%) three nodules. 26 of the nodules (45%) were settled at right lobe, 29 of the nodules (50%) were settled at the left lobe and 2 nodules in isthmus. Under LT4 treatment, 57 nodules at the end of 5 years 88% of nodules disappeared. In 12 cases, single nodules at the end of 4 years, all disappeared. In cases with 2 nodules totally were 18 nodules, at the end of 5 years regressed into 2 nodules. In cases with 3 nodules totally were 27 nodules, at the end of 5 years were regressed into 3 nodules. The nodule abatement determined mostly at the depth dimension. Follow-uping nodules dimensions found 3 nodules enlargement which must undergo surgical operation due to thyroid papillary carcinoma diagnosed.

**Conclusion:** Under LT4 treatment totally thyroid gland volumes except third year enlarged. Nodules numbers declined through years and nodule became smaller mostly at depth dimension. Nodule dimension  $>2$  cm and which lodged in isthmus was risky and resistant LT4 treatment. However in this study not well explained treatment, retrospective study used and etiological factors were defined. So it required more studies prospective and case-control studies to be sure.

**Answer words:** childhood, adolescence, thyroid nodule, LT4 suppression treatment

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>3,5-DIT-Tg :</b>	3,5-diiyodotirozin
<b>3-MIT-Tg :</b>	3-monoiyodotirozin
<b>Anti-Tg:</b>	Anti tiroglobulin
<b>Anti-TPO:</b>	Anti tiroid peroksidaz
<b>ATA:</b>	‘American Thyroid Association’
<b>BT:</b>	Bilgisayar tomografi
<b>c-AMP:</b>	Siklik adenzin monofosfat
<b>DTK:</b>	Diferansiye tiroid kanseri
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:</b>	Hidrojen peroksit
<b>İİAB:</b>	İnce iğne aspirasyon biopsisi
<b>kDa:</b>	Kilodalton
<b>LT4 :</b>	Levotiroksin
<b>MA:</b>	Moleküler ağırlık
<b>MR :</b>	Magnetik rezonans
<b>PAS:</b>	‘Periodic Acid Schiff’
<b>PTC:</b>	Papiller tiroid kanseri
<b>RT3:</b>	‘Reverse’-T3
<b>SDS :</b>	Standart deviasyon skoru
<b>SPSS :</b>	‘Statistical Package for Social Sciences’
<b>sT3:</b>	Serbest T3
<b>sT4:</b>	Serbest T4
<b>T3 :</b>	Triiyodotironin
<b>T4 :</b>	Tiroksin
<b>TBG:</b>	Tiroksin bağlayıcı globulin
<b>TBPA :</b>	Tiroksin bağlayıcı prealbümin, ‘Transtretin’
<b>TSH :</b>	Tiroid stimüle edici hormon
<b>USG:</b>	Ultrasonografik görüntüleme
<b>VKİ :</b>	Vücut kitle indeksi
<b>HT:</b>	Hashimoto tiroiditi

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 1 Guatrın palpasyon ve inspeksiyon ile sınıflaması.....	17
Tablo 2. Tiroid bez volümlerinin yıllara göre değişimi .....	40
Tablo 3 Tiroid bez volümlerinin LT4 tedavisi altında yıllara göre yüzdesel değişimleri .....	40
Tablo 4 Tek nodüllü olan olguların yıllara göre tiroid bez volümleri.....	43
Tablo 5 Tek nodülü olan olguların tiroid bez volümlerinin yıllara göre değişimi.....	44
Tablo 6 Başvuru anında tek nodülü olan olguların nodul boyutları.....	44
Tablo 7 Tek nodüllü olguların yıllar içinde nodül büyüklüklerindeki değişim yüzdeleri .....	46
Tablo 8 İki nodülü olan olguların yıllara göre tiroid bez volümleri.....	48
Tablo 9 İki nodülü olan olguların tiroid bez volümlerinin yıllara göre değişimi.....	49
Tablo 10 Başvuru anında iki nodülü olan olguların nodül boyutları .....	52
Tablo 11 Başvuru anında iki nodülü olan olguların nodül değişim yüzdeleri .....	53
Tablo 12 Üç nodülü olan olguların yıllara göre tiroid bez volümleri .....	56
Tablo 13 Üç nodülü olan olguların tiroid bez volümlerinin yıllara göre değişimi .....	56
Tablo 14 Başvuru anında üç nodülü olan olguların nodül boyutları.....	60
Tablo 15 Başvuru anında üç nodülü olan olguların nodül değişim yüzdeleri.....	62

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1. Tiroid hormon sentezi .....	7
Şekil 2. Tiroksin ve triiyodotironin oluşumunun kimyası .....	8
Şekil 3. Tiroid nodüllü olguların kız ve erkek oranı grafiği .....	37
Şekil 4. Tiroid nodüllü olguların başvuru durumları grafiği.....	38
Şekil 5. Tek nodüllerin yerleşim yerleri.....	42
Şekil 6. Tek nodülü olan olgulardaki nodüllerin ultrasonografik görünümleri .....	42
Şekil 7. Tek nodüllerin yıllara göre sayıca değişimi.....	44
Şekil 8. İki nodülü olan olgulardaki nodüllerin yerleşim yerleri .....	46
Şekil 9. İki nodülü olan olgulardaki nodüllerin ultrasonografik görünümleri .....	47
Şekil 10. İki nodülü olan olguların yıllara göre nodül sayısı değişimi .....	49
Şekil 11. Üç nodülü olan olgulardaki nodüllerin yerleşim yerleri .....	54
Şekil 12. Üç nodülü olan olgulardaki nodüllerin ultrasonografik görünümleri .....	54
Şekil 13. Üç nodülü olan olguların yıllara göre nodül sayısı değişimi .....	55

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında fizik inceleme sırasında yaklaşık her yüz çocuktan birinde tiroid nodülü saptanmaktadır. Tiroid nodülleri sık rastlanmakla beraber klinik olarak tanı konması zor olan lezyonlardır. Tiroid nodüllerinin çoğunluğu semptom vermemektedir. Palpasyon ile muayenede normal olarak değerlendirilen glandların pek çoğunda USG ile küçük nodüllerin saptanması tiroid nodüllerinin yaygınlık ve önemini ayrıca sadece fizik muayenenin tiroid nodülünü saptamada yetersiz kaldığını göstermektedir. Ergenlik çağına doğru ultrasonografi (USG) ile değerlendirme sıklığı artışı ile tiroid nodülü saptanma sıklığı artmaktadır. Farklı nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında saptanabilmektedir. Ayrıca hastalar boyunda şişlik, baskı hissi, yutkunmada güçlük, ses kısıklığı, soluk almada güçlük ve hipotiroidi ile hipertiroidi semptomları ile de başvurabilmektedir.

Erişkinlerde tiroid nodüllerinin görülme sıklığının fazla olması, yaklaşık %5 oranında malignite riski bulundurması durumu daha da önemli hale getirmektedir. Çocukluk çağı tiroid nodülleri ise; erişkinlere göre dört kat fazla malignite riski taşıdıklarından ayrı bir önem taşımaktadırlar.

Tiroid nodüllerinin görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir. Bunun yanında kadınlarda erkeklere göre 2-4 kez daha sık olarak görülmektedir. Radyasyon maruziyetinin olması, iyot eksikliği olan bölgelerde yaşamın sürdürülmesi tiroid nodül görülme sıklığını artıran önemli risk faktörlerindedir.

Öyküde boyun bölgesine radyoterapi öyküsünün, ailede tiroid kanseri öyküsünün, bası belirtilerinin, ailede multipl endokrin neoplazi (MEN) öyküsünün bulunması malign hastalık olasılığı yönünden bilgi verebilmektedir. Bunun tam tersi olarak; ailede Hashimoto tiroiditi, benign nodül, guatr öyküsünün olması, hastanın hipo-

hipertiroidi semptomlarının olması, ağrı ve hassasiyet varlığı ise benign hastalık tablosunu destekler nitelik oluşturmaktadır.

Tiroid nodül boyutlarında ultrasonografik izlemde; yavaş, ancak ilerleyici büyümenin tespit edilmesi malignite lehine değerlendirilebilmektedir. Malignite yönünden riskli olan nodüller ise hipoekojenik, mikrokalsifikasyonlar gösteren, sınırları düzensiz nodüller malignite lehine yorumlanır. Ancak bazı malign nodüllerin kenarları düzenliken fokal bir kesiminde kenar düzensizliği saptanabilir. Nodül olgularının çoğunda, hastaların çoğu ötiroid ve tiroid fonksiyon testleri normaldir, tiroid antikorları pozitif saptanabilir. Altta yatan nedeni belirlemede kullanılan tanısal testler; serum tiroid fonksiyon testleri, anti-tiroid antikor tayinleri, ultrasonografik tiroid incelemesi ve ince iğne aspirasyon biopsisisidir (İİAB).

Soliter tiroid nodüllerinin tedavisinde LT4 tedavisi kullanımı endokrinologlar tarafından kullanılmakla birlikte, literatürde LT4 tedavisi kullanımına ilişkin değişken öneriler bulunmaktadır. Bu öneriler ise çoğunlukla erişkin dönemi kapsayıcı olmakta olup pediatrik yaş grubuna ait net veri ve öneriler bulunmamaktadır.

Tiroid nodülleri toplumda çok sık görülen lezyonlar olmaları nedeniyle sıkça karşımıza çıkmaktadır. Özellikle çocukluk yaş grubunda; nodüllerin nasıl izleneceği, izlemde benign/malign ayrımı son derece önemlidir. Çalışmamızda LT4 ile supresyon tedavisi altında tiroid nodüllerinin ve tiroid bez volümlerinin değişimlerini değerlendirmeyi, benign/malign değişimlerin LT4 tedavisi altındaki farklılaşmasını değerlendirmeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi larinksin hemen altında tiroid ve krikoid kıkırdakların ön yüzüne yerleşmiştir. İstmus aracılığı ile birleşen bir sağ, bir de sol loba sahiptir. Bazı insanlarda üçüncü bir lob olan piramidal lob da bulunur. Bu lob istmusun sol bölgesinde yukarı doğru yükselir. Piramidal lob, tiroid primordiumlarının aşağı inişi esnasında geriye kalan embriyolojik bir kalıntıdır. Bez, derin servikal fasiadan köken alan düzensiz sıkı bir bağ dokusu kapsülü ile sarılıdır. Kapsülün ayrılan bağ dokusu septaları, tiroid bezini lobüllere ayırır. Bu lobüller içinde tiroidin fonksiyonel salgı birimleri olan folliküller bulunur. Bezin posterior kısmında kapsüle gömülü olarak paratiroid bezleri bulunur.

Tiroid bezi iki major arterden beslenir. Süperior tiroid arter eksternal karotis arterden köken alır ve tiroid loblarının apeksinde anterior ve posterior dallara ayrılır. İnfierior tiroid arter; subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alır ve karotis kılıfının posteriorunda boyundan yukarı doğru ilerleyerek, tiroid loblarının orta kesiminden beze girer. İnfierior tiroid arter rekürren laringeal sinir ile yakın ilişkidedir ve cerrahi sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Tiroidea ima arteri doğrudan aortadan ya da % 1-4 oranında brakiosefalik arterden köken alır ve istmus seviyesinden dokuya girer ya da eksik olan bir inferior tiroid arterin yerini alır (1,2,3,4).

### 2.2.Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi

Tiroid bezi, embriyonal gelişimin dördüncü haftasında farinks tabanında, dil ön taslağı (tuberkulum impar) ve dil arka taslağı (kopula) arasındaki foramen çekum bölgesinde bir epitelyal çoğalma olarak görülür. Bunu takiben, faringeal barsağın önünden iki loblu bir divertikül halinde aşağı iner. Bu göç sırasında bez, dille

bağlantısını, dar bir kanal olan tiroglossal duktusla devam ettirir. Bu kanal, daha sonra solid hale gelir ve sonuçta kaybolur. Bazen bu kanal körelmeyip, tiroglossal kistlere neden olur. Gelişimin daha ileri evrelerinde, tiroid bezi hyoid kemiğin ve larinks kıkırdaklarının önünden aşağı iner. Trakeanın önündeki son konumuna yedinci haftada ulaşır. Tiroid bezi bu sırada, küçük median bir istmus ve iki adet lateral lobdan ibarettir. Tiroid, kolloid içeren ilk folliküllerin görünür hale geldiği üçüncü ayın sonunda, fonksiyon görmeye başlar. Folliküler hücreler, tiroksin ve triiyodotroninkaynağı olarak görev yapan kolloidi üretir. Dördüncü yutak cebinin uzun ön uzantılarından oluşan ultimobronşiyal cisimden türeyen parafolliküler hücrelerinden kalsitonin salgılanır (4,5).

### **2.3. Tiroid bezinin histolojisi**

Tiroid follikülleri; bezin fonksiyonel ve yapısal üniteleridir. Salgılarını parankimal hücrelerde depolayan bir çok endokrin organdan farklı olarak, tiroid bezi salgı maddelerini follikül lümeninde depolar. Bir follikül 0,2-0,9 mm çapındaki sferik kist benzeri yapıdır. Duvarları tek katlı yassı veya kübik bir folliküler epitelle çevrelenmiştir. Follikül lümeni jel kıvamında bir madde olan kolloid ile doludur. Folliküler hücrelerin apikal yüzleri kolloidle temasta iken, bazal yüzleri tipik bir bazal lamina üzerine oturur. Her follikül, hormonları kolloid içinde birkaç hafta saklayabilir. Parankimaya gelen bağ dokusu septaları, kan damarları, lenfatikler, damar ve sinir liflerinin içinde yol oluşturur (5,6).

Folliküler hücrelerin morfolojik yapısı; tiroid hormonlarının sentez, depolama ve sekresyon gibi bir dizi olay için özelleşmiştir. Folliküler (esas) hücreler yassıdan düşük prizmatığe kadar değişken şekil gösteren hücrelerdir, uyarıldıklarında şekilce en uzun seviyeye ulaşırlar. Bu hücreler yuvarlak-oval bir nukleus ve bir veya iki belirgin

nukleolusa sahiptirler. Işık mikroskopu ile folliküler hücrelerin bazofilik sitoplazmaları içinde lipid damlacıkları, 'Periodic Acid Schiff' (PAS) (+) damlacıklar ve supranukleer Golgi kompleksi gözlenirken, elektron mikroskopu ile de granüllü endoplazmik retikulumlarının oldukça yaygın ve ribozomsuz bölgeleri de taşıdığı, bol miktarda apikal yerleşimli lizozomlar, çomak-şekilli mitokondri, supranukleer bir Golgi kompleksi ve kolloid içine uzanan bol miktarda mikrovillusu sahip oldukları gözlenir. Sitoplazmada Golgi kompleksinde paketlenen ve tiroglobulin içerdiği düşünülen, ekzositoz ile follikül lümenine verilmeye hazır bol miktarda küçük veziküller bulunur. Hücrelerin lateral membranları arasında tipik junctional kompleksler yer alır. İyot tiroid hormonlarının sentezi için gereklidir; tirozinin iyodinasyonu kolloid-folliküler hücre sınırından gerçekleşir. Tiroid hormonuna büyük miktarda ihtiyaç duyulduğunda, folliküler hücreler follikül lümenine doğru pseudopod uzatarak kolloidi çevreler ve absorbe ederler. İhtiyaç azaldığında ise, folliküler lümendeki kolloid miktarı artar. foliküler lümendeki en büyük komponent iyotlanmış bir glikoprotein olan tiroglobulindir (5).

#### **2.4.Tiroid hormon biyosentezi**

Tiroid hormonları tirozin aminoasidinin iyotlanmış türevleridir. Tiroid hormonları, biyolojik etkinlik için bir iz element olan iyot ve tiroglobülin gereksinimi yönünden özgün hormonlardır. İyot ince barsaklardan emilir. Dünyanın birçok bölgesinde toprakta çok az miktarda bulunur ve dolayısıyla gıdalardaki düzeyi de düşüktür. Tiroglobülin, tiroisitlerin granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlenen, moleküler ağırlık (MA) 660 kilodalton (kDa) olan büyük, iyotlanmış ve glikozile bir prohormon proteindir. Tiroglobülin her biri potansiyel bir iyotlanma noktası olan 115 tirozin kalıntısı içeren iki alt birimden oluşur. T3 ve T4 ün kolloid içinde depolanan

şeklidir. Tiroidin, Tiroid stimüle edici hormon (TSH) veya siklik adenozin monofosfat (cAMP) tarafından uyarılmasını izleyen birkaç dakika içinde apikal zardaki mikroviluslarda belirgin bir artış olur ve tiroglobülin hidrolizi sonucu T3/T4 pasif olarak kana verilir. Normal bir tiroidde bu hormonlar birkaç hafta gereksinimi sağlayacak miktarda bulunurlar (5,7).

#### **2.4.1.Tiroid Hormon Sentez Aşamaları**

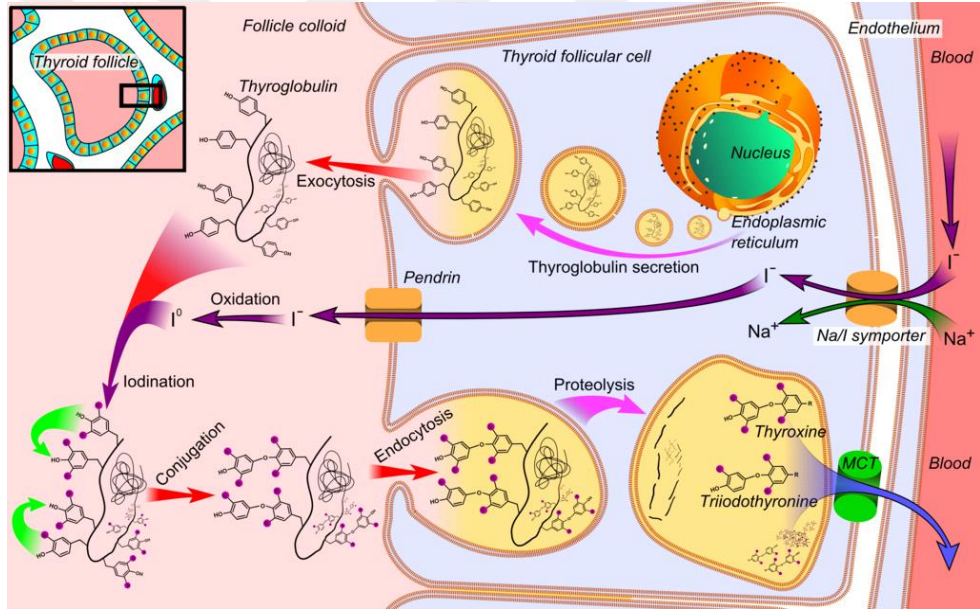
1. Hücreye İyot alımı ('up-take')
2. İyot oksidasyonu
3. Tirozin iyotlanması ('organifikasyon')
4. İyodotirozillerin birleşmesi ('coupling')

**1. Hücreye iyot alımı ('up-take') :** Meme, tükürük bezi, mide ve tiroid bezi iyodu elektrokimyasal gradyente karşı hücre içine alırlar. Bu olay enerji bağımlı bir olay olup, folikül hücreleri bazolateral membranında bulunan  $Na^+/K^+ATP$ -az kanalı ile gerçekleştirilir. Bu aktif taşınmada,  $Na^+$  / İyodid simporter proteini kullanılır. Bu protein TSH ile aktifleştirilir. Sodyum iyonu; iyon gradyentinin devamlılığını sağlamak için,  $Na^+/K^+$  ATP-az ile hücre dışına pompalanır. Bu aşamada rol alan inhibitörler olan; Perklorat ( $ClO_4^-$ ), Perranat ( $ReO_4^-$ ) iyot ile yapısal olarak benzerdirler. Perteknetat ( $TcO_4^-$ ) ve Tiyosiyonat ( $SCN^-$ ) iyot transportunun yarışmalı inhibitörüdürler. Sentezde bu bahsedilen iyot alım basamağı hız kısıtlayıcı basamaktır.

**2. İyot oksidasyonu:** Tiroid, iyodu daha yüksek bir değerlik düzeyine okside edebilen tek doku olup; bu olay, iyodun organik hale getirilmesi ve tiroid hormon biyosentezinde zorunlu bir basamaktır. Bu basamak hem içeren bir peroksidazı kapsar

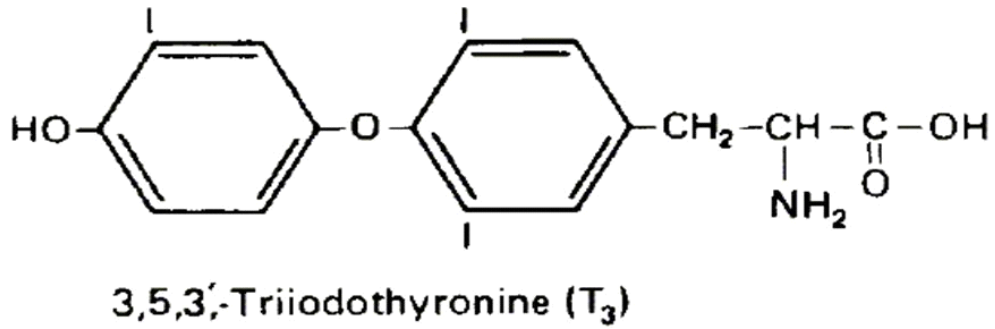
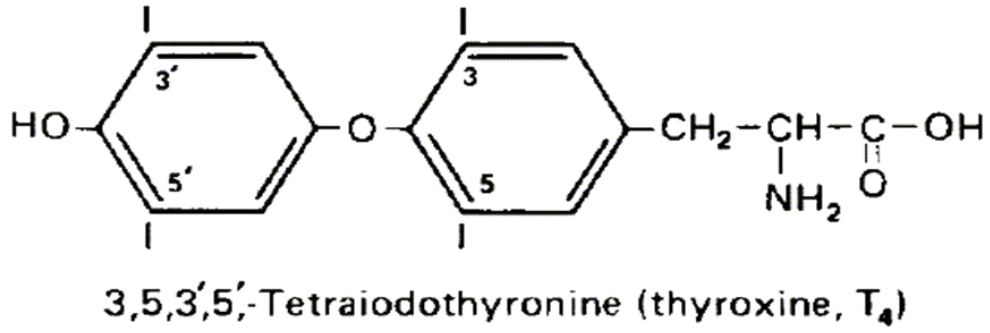
ve follikül hücresinin luminal yüzeyinde gerçekleştirilir. Tetramerik ve hem içeren bir protein olan tiroperoksidaz, oksitleyici ajan olarak hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gerektirir.

**3. Tirozin iyotlanması ('organifikasyon'):** Okside iyod, tiroperoksidaz ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> etkisiyle gerçekleşen bir tepkime ile tiroglobülindeki tirozil kalıntıları ile tepkimeye girer. Sırası ile aromatik halkanın önce 3., sonra 5. karbonları iyotlanır. 3-monoiyodotirozin (3-MIT-Tg), 3,5-diiyodotirozin (3,5-DIT-Tg) oluşur. İyotlanma bir kez oluştuktan sonra iyot, kolay kolay tiroid dokusunu terketmez. İyotlu tirozini hiçbir transkripsiyonel RNA tanımaz ve bu nedenle de iyotlu tirozin hiç bir içine yerleşemez (5,8).



**Şekil 1:** Tiroid hormon sentezi (9)

**4. İyodotirozillerin birleşmesi ('coupling'):** İyotlanmış tirozinlerin tiroperoksidaz aracılığıyla birleştirilir. Bunun için mutlaka bir DIT kullanılmalıdır. İki DIT birleşerek, T<sub>4</sub>'ü; bir MIT, bir DIT birleşerek T<sub>3</sub>'ü oluşturur (Şekil 2). İyotlanmış tirozin türevlerinden sadece T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> aktiftir.



- **3-3',5' r-Triiodotironin (rT3)**

**Şekil 2:** Tiroksin ve triiodotironin oluşumunun kimyası (10)

Dolaşımda T<sub>3</sub>'ün %90 kadarı 5'-deiyodinaz enzimiyle T<sub>4</sub> den sentezlenir. Enzim kofaktörü olarak selenyum kullanılır ve inhibisyon gelişirse, 'reverse'-T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) oluşumu artar. Siroz, selenyum eksikliği, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, açlık, propiltiourasil tedavisi ve fetal hayatta; enzim ekspresyonu yetersiz olduğundan rT<sub>3</sub> yapımı artar. RT<sub>3</sub> çok zayıf bir tiroid hormon agonistidir. Bağlı olmayan (serbest) form tiroid hormonları, biyolojik etkinliklerden sorumludurlar. T<sub>4</sub>'ün plazma yarı ömrü T<sub>3</sub>'ten 4-5 kat daha uzundur. Vücuttaki T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün %50'si tiroid dışındadır ve bunun büyük bir bölümü dolaşımda özgül proteinlere bağlı formdadır. Kanda T<sub>4</sub>'ün %99,9'u, T<sub>3</sub>'ün %99,7'si proteinlere bağlı haldedir ve bağlanma hormonların yarı ömrünü uzatır (5,8).

Bağlayıcı üç protein vardır:

**Tirotksın bağlayıcı globülin (TBG):** Elektroferezde  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  globinler arasında göç eden ve KC'de sentezlenen bir glikoproteindir. T4 için yüksek, T3 için orta derecede affiniteye sahiptir.

**Tirotksın bağlayıcı prealbümin (TBPA=Transtretin):** Koroid pleksuslar tarafından salgılanan bir proteindir. Retinol yanı sıra %15- 20 T4 taşır, T3 bağlamaz.

Albumin: T4'ün %10, T3'ün %20 kadarını taşır. TBG; T3 ve T4'ü TBPA'ya oranla 100 kat daha fazla affinite ile bağlar (8,11).

## **2.5.Tiroid hormonların kanda taşınmaları**

Tiroid hormonları TBG tarafından taşınır. TBG ise karaciğerde üretilir. Östrojenler (gebelik ve oral kontraseptifler) sentezi artırır. Serbest T3/T4 düzeyi değişmeden total hormon düzeyi artar. Androjen, glukokortikoid tedavisi ve karaciğer hastalıklarında TBG sentezinde azalma olur. Serbest T3/T4 düzeyi değişmeden total hormon düzeyi azalır. Fenitoin ve salisilatlar TBG'ye bağlanma yönünden T4 ve T3 ile yarışır. Serbest T3/T4 düzeyi değişmeden total hormon düzeyi azalır. Bu değişiklikler tanı testlerinin yorumlanması açısından önem taşırlar. Proteinlere bağlanma; hormonların hem yıkılımlarını, hem de böbrekten atılımlarını azaltarak kanda kalış sürelerini uzatır. T4, TBG'ye daha fazla bağlandığından yarı ömrü de daha uzundur (8,13).

## **2.6.Tiroid hormonlarının etki mekanizması**

Tiroid hormonları hedef hücre çekirdeğinde yüksek affiniteli özgül reseptörlere bağlanırlar. T3, T4'e oranla 10 kat daha fazla duyarlılıkla bağlanır ve orantılı olarak

daha büyük biyolojik etkinliğe sahiptir. Tiroid hormonu bağlayan reseptör proteinler; plazma zarında, sitoplazmada, mitokondri ve çekirdekte saptanmıştır.

### **2.6.1.Tiroid hormonlarının etkileri**

1- Aminoasit transportunu artırarak, protein sentezi ve pozitif azot dengesine neden olurken, yüksek konsantrasyonda T3 protein sentezini azaltır ve negatif azot dengesi oluşturur. Steroid hormonlar gibi gen transkripsiyonu ile protein sentezini artırır veya azaltır.

2- Pek çok dokuda anabolik etkileri vardır. Büyüme çağında RNA ve DNA sentezini uyarır, büyüme hormon gibi doku büyüme faktörlerinin salınımını uyarırlar. T3, büyüme hormonu geninin transkripsiyonunu artırır.

3- Oksidatif enzimlerde aktivasyon yaparak oksijen tüketimini artırır ve bazal metabolizmayı hızlandırır. Elektron transport zinciri üzerinden ATP yapımını artırır, Na/K-ATP-az aktivitesini artırır, ATP yıkımı ve ısı oluşumu tetikler.

4- Karbonhidrat sentez ve yıkımını artırır. Termogenezle artan glukoz tüketimini dengelemek amacıyla, glukozun barsak emilimini ve glikojenolizini artırır.

5- Geç fetal ve erken yenidoğan döneminde beyin gelişimi ve sinir miyelinizasyon fonksiyonunu sağlar. Gelişen beyinde nörotransmitterlerin sentez ve parçalanması tiroid hormonları ile uyarılır. Ancak erişkin beyni tiroid hormonlarına duyarsızdır.

6- Prepubertal dönemde lineer kemik büyümesi ve iskelet maturasyonu, cinsel gelişimi uyarır.

7- Lipid sentez ve yıkımını artırır. Hormona hassas lipaz aktivitesini artırarak lipolizi uyarır. HMG CoA Redüktaz enzimini aktive ederek kolesterol sentezini

arttırırken, safra asitlerine dönüştürerek atılımını da uyarır. Net etki kolesterol ve trigliserid düzeylerini azaltmaktır. LDL metabolizmasını da hızlandırır (14).

## **2.7.Tiroid Fonksiyon Testleri**

### **2.7.1.TSH**

İntrauterin yaşamın ortalarında TSH, fetusun serum ve hipofizinde ölçülür hale gelir. Kord kanında anne kanından daha yüksek düzeylerde TSH bulunur. Doğumdan sonra ilk birkaç saat içinde erişkin TSH düzeyininin çok üstüne çıkar ve daha sonra azalmaya başlar. Erişkin ve adölesan yaş grubunda TSH düzeyinde önemli değişiklikler olmaz.

TSH salınımının diüurnal varyasyonu vardır. TSH özellikle akşam ile gecearasındaki peryotta en yüksek değerine ulaşır. TSH' nın diüurnal varyasyonu hafif primer hipotiroidizmi olgularda korunurken; santral hipotiroidizm, açlık ve tiroid dışı hastalık durumlarında gözlenmez.

Hipotalamus-hipofiz aksının sağlam olduğu, hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı durumda TSH düzeyi, tiroidin hormon sentezi ve tiroid hormon replasman tedavisinin yeterliliği hakkında tam bilgi verir. Serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde logaritmik değişiklikler olur. Bu ters ilişkinin korunmadığı durumlarda; tiroid hormonları azalırken, TSH artmaz ise santral hipotiroidizm, ilaç alımı, TSH reseptör mutasyonları ve biyolojik aktivitesi düşük, immünreaktif TSH varlığı düşünülmelidir (12,15,16).

### **2.7.2.Total T4**

İntrauterin yaşamın ortalarında fetusta total T4 düzeyi çok düşük değerlerde iken, son trimestarda erişkin düzeylerine ulaşır. Doğumdan sonraki birkaç saat içinde hızlı bir yükselme gözlenir. Daha sonra T4 düzeylerinde düşme görülse de, yaklaşık 6 aya kadar erişkin sınırların üzerinde kalır.

Serum T4 düzeyi hipotiroidizmde düşer ve hipertiroidizmde yükselir. Tiroid disfonksiyonu olmadığı halde total T4 düzeyindeki düşüklük ve yükseklikler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler, özellikle de TBG ile ilgilidir. Bu durumlarda olgular ötiroid olup, sT4 ve TSH düzeyleri normal sınırlar içinde kalır. Gebelik veya östrojen içeren ilaçların kullanılması; TBG düzeyini yükselterek total T4 düzeyini artırır. X'e bağlı geçiş gösteren TBG eksikliği veya düşük bağlanma kapasitesine sahip anormal yapılı TBG'de total T4 düzeyi düşük bulunur. Ayrıca dolaşımda T4 taşıyıcı protein olarak görev yapan albuminin, otozomal dominant kalıtmıli familial disalbuminemik hipertiroksinemide de total T4 düzeyi yüksek bulunur (12,16,17).

### **2.7.3.Total T3**

Total T3 düzeyi total T4 düzeyi aksine doğumda düşük olup, erişkin düzeyinin yarısı kadardır. İlk 24 saat içinde erişkin düzeyinin iki katına çıkar ve daha sonra hızla düşer. Yaşamın ilk bir yılına kadar erişkin düzeylerinin üst sınırına yakın seyrederek. Serum total T3 düzeyi günlük alınan kalori miktarı ile değişkenlik gösterir. Aşırı yeme durumlarında T3 düzeylerinde yükselme, açlıkta ise düşme gözlenir. Serum total T4 düzeyini etkileyen taşıyıcı protein düzeylerindeki değişiklikler total T3 düzeyinde de aynı şekilde etkilidir. Total T3 düzeyi hipotiroidizmde düşerken, hipertiroidizmde yükselir. Tiroid disfonksiyonlarında T3/T4 oranında değişiklikler olabilir. T3/T4 oranı; hipotiroidizm, hipertiroidizm, iyot eksikliğinde yükselir. Hipertiroidizmde T3 düzeyi

T4'e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4'e göre daha az düşer. Hipotiroidizmin çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle serum T3 düzeyi hipertiroidizm, serum T4 düzeyi hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır. Ayrıca T3 tirotoksikozu olarak adlandırılan klinik tabloda, serum T4 düzeyi normal sınırlarda iken T3 düzeyi yüksek bulunur. Özellikle iyot eksikliğinde, daha az iyot içerdiği halde, daha aktif olan T3 ün yapımında T4' e göre artış vardır.

T3/T4 oranında düşmenin en önemli nedeni tiroid dışı hastalıktır (ötiroid hasta sendromu). Tiroid ile ilgisi olmayan pek çok akut veya kronik hastalıkta veya kalori kısıtlanmasında T4'ün T3'e dönüşümü azalarak T3 düzeyi düşer, T4 düzeyi ise normal sınırlarda kalır (12,16,17).

#### **2.7.4.Serbest Tiroid Hormonları**

Dolaşımda tiroid hormonlarının çok az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları serbest tiroid hormonlarıdır. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken, serbest tiroid hormonları ölçümü en önemli parametre olarak kabul edilir. Ancak serbest tiroid hormonları ölçümünde kullanılan çeşitli metotlardaki teknik güçlükler; hatalı ölçüm ve yanlış değerlendirmelere neden olabilmektedir.

Serbest tiroid hormonları; hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır. Dolaşımdaki düzeyleri TBG'deki değişikliklerden etkilenmez. Serbest tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler olmasına rağmen metabolik olarak ötiroidizmin korunduğu iki durum vardır: Bunlar tiroid hormon direnci ve tiroid dışı hastalıktır. Tiroid hormon direncinde artmış serbest tiroid hormonları bulunmasına rağmen metabolizmada artış gözlenmez. Tiroid dışı hastalıkta ise hipotiroidizm bulguları görülmez, serbest tiroid hormonlarında düşme görülür (17).

### **2.7.5.'Reverse' T3 (rT3)**

'Reverse T3'; T4'ün yıkımı sırasında elde edilen inaktif bir tiroid hormonudur. Tiroid bezinden az miktarda salgılanmakta olup, asıl kaynağı periferel dokularda T4'ün dönüşümünden gelir. Bu nedenle rT3 ölçümü, T4'ün hem metabolizması, hem de periferel dokudaki düzeyleri hakkında indirek fikir verir. Kord kanında ve yenidoğan döneminde yüksektir, daha sonra hızla düşer. Hipotiroidizmde düşük bulunur, ancak tiroksin tedavisi alanlarda normal düzeylerine çıkar. Hipertiroidizmde yüksektir. RT3 ölçümü tanısal değer taşımaz, kullanılması önerilebilecek tek durum tiroid dışı hastalıktır. Tiroid dışı hastalıkta düşük T3 ve T4 değerlerinin hipotiroidizme bağlı olmadığını göstermek için normal veya artmış rT3 düzeylerinden yararlanılabilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda bu görüşü desteklemeyen sonuçlara varılmıştır (5,18).

### **2.7.6.Tiroglobulin (Tg)**

Yenidoğan döneminde Tg erişkin düzeyinin iki ile dört katı kadardır. Süt çocukluğu, çocukluk ve adölesan döneminde progresif olarak azalır ve erişkin düzeylerine ulaşır.

Tiroid dokusunun aşırı çalıştığı durumlarda (hipertiroidizm), enflamasyonda ve travmada [ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB), cerrahi gibi]), diferansiye tiroid kanserlerinde, endemik guatrda serum Tg düzeylerinde artış olur. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda, supresif dozda tiroid hormon alımlarında, Tg sentez bozukluklarında ise Tg düzeyi düşüktür.

Tg ölçümünün klinikte kullanıldığı alanlar kısıtlıdır. Ekzojen tiroid hormon alımına bağlı hipertiroidizmin ayırıcı tanısında Tg düzeyinin düşük olduğunu göstermek yararlıdır. Radyoaktif ablasyon veya cerrahi ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanserli hastalarda, rezidüel doku varlığında veya rekurrens taramasında çok duyarlı bir yöntemdir. Ayrıca yenidoğan hipotiroidizmde tiroid agenezisini diğer nedenlerden

ayırt etmekte kullanılan yararlı bir parametredir. Dishormonogenez ve iyot eksikliğinde artmış tiroglobulin tanısal değer taşır (17,19).

### **2.7.7.Tiroid otoantikoları**

Anti tiroglobulin (anti-Tg) ve anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikoları; otoimmün tiroid hastalıklarının tanı ve izleminde kullanılırlar. Hashimoto tiroiditinde anti-TPO pozitifliği %90 oranında görülür; anti-Tg pozitifliğine ise, özellikle çocukluk yaş grubunda daha az sıklıkta rastlanır. Graves hastalığı tiroid antikolarının yüksek saptandığı diğer bir otoimmün tiroid hastalığıdır. Subakut tiroiditte düşük düzeylerde otoantikor pozitifliği görülebilir. Anti-Tg antikor izlemi differansiye tiroid kanserlerinde ablasyon sonrası prognoz hakkında bilgi veren bir parametredir. Anti-Tg düzeyinin düşmesi ablasyonun başarılı olduğunu gösterir (20,21,22).

TSH reseptör antikoları; stimulan ve blokan olmak üzere iki çeşittir. Laboratuvarlarda en sık kullanılan ölçüm metodu ('radioreseptör assay') ile tiroid hücresi üzerindeki TSH reseptörlerine bağlanma ölçülmekte olup, bu metod stimulan ve blokan antikoları ayırt etme yeteneğine sahip değildir. Stimulan ve blokan antikoların ölçümü ise dokuda c-AMP üretimini ölçmeye dayanan bir metod ile yapılır (20,23).

TSH reseptör antikoları özellikle hipertiroidizmin ayırıcı tanısında, Graves hastalığı tanısını desteklemek amacı ile kullanılır. Ayrıca Graves hastalığı geçirmiş annelerden doğacak çocukta, tirotoksikoz riskini belirlemek üzere antikor düzeyleri bakılabilir. Özellikle anti tiroid ilaç tedavisi alan Graves tanılı çocuklarda tedavi süresini ve rekürrens riskini belirlemek amacı ile de kullanılabilir. Neonatal geçici hipotiroidizimli olgularda TSH reseptör blokan antikor ölçümü ayırıcı tanı yönünden yararlıdır (20,24).

## 2.8.Guatr

Terminolojik olarak “guatr” büyümüş olan tiroid bezi anlamına gelmektedir. Guatrın en sık edinsel nedeni; iyot eksikliğidir. İyot eksikliği bir halk sağlığı sorunudur. İyot alımı değişikliklerine yanıt olarak tiroid bezi boyutunda bir kaç ay ile birkaç yıl arasında değişebilen, birçok faktöre bağlı olarak değişiklikler olmaktadır. İyot alım durumu, yaş, cinsiyet, olası ek guatrojenik faktörler, iyot eksikliği şiddeti; tiroid bezi boyutundaki değişimlerin nedenleri arasında yer almaktadır. İyot eksikliğin göstergesi olarak guatr, toplum iyot eksikliği durumunun taraması için Dünya Sağlık Örgütü tarafından önemli belirteçlerden kabul edilmektedir. Guatrı belirlemek için bir kriter; tiroid bezi incelenen kişinin baş parmak terminal falanks boyutundan daha büyük bir hacme sahip olması olarak bildirilmektedir. Ancak bu yöntem ve fizik incelemede palpasyon yararlı olmakla beraber; subjektif olduğu için net sonuçlara ulaşmakta yetersiz kalmaktadır.

Guatrın palpasyon ve inspeksiyon ile sınıflaması ise aşağıdaki Tablo 1’de sunulmuştur.

**Tablo 1:** Guatrın palpasyon ve inspeksiyon ile sınıflaması (25)

Grade 0: Palpe edilebilen veya görünen tiroid dokusu bulunmamaktadır.
Grade 1A: Boynun normal pozisyonunda görülemeyen, fakat palpe edilebilen tiroid dokusu bulunmaktadır ( Tiroid nodülleri bu kategoriye girmektedir).
Grade 2A: Boynun normal pozisyonunda görülebilen ve palpasyonda genişlemiş-büyümüş olarak değerlendirilen tiroid dokusu. Tiroid bezinin her bir lateral lobu değerlendirilmekte ve bu değerlendirmelerde terminal phalankstan daha büyük tiroid dokusu bulunması guatr olarak kabul edilmektedir. Palpasyon ile değerlendirmede özellikle grade 0-1 de özgüllük ve duyarlılık personel varyasyonu nedeni ile düşüktür. 6-12 yaş grubu popülasyonunda yapılan değerlendirmede grade 1 ve 2 olarak saptanan olguların %5 den fazla olarak saptanması ise bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmelidir. Bu sonuç; iyot eksikliğinin olmadığı toplumlarda, guatr sıklığının oldukça düşük olarak gözlemlenmesi esasına dayanmaktadır. Kabul gören %5 değerinin ise iyot eksikliği olmayan toplumlarda guatrojen ve otoimmün nedenli tiroid hastalıklarının atlanmasına neden olabileceği, yapılan çalışmaların sonucunda görülmüştür. Yine yapılan çalışmaların sonucu olarak iyot replasmanından aylar hatta yıllar sonra bile tiroid bezinin normal boyutlarına dönmediği görülmüştür.

Bu nedenle tiroid USG ile tiroid bez volümü değerlendirilmesi daha objektif veriler sunduğu için ve invaziv olmayan bir tetkik olduğu için önerilmektedir. Tiroid USG’de ölçülen tiroid bezine ait ölçüm değerleri, elipsoid cisimlerin hacmi hesabı formülüne göre ( $en \times boy \times derinlik \times \pi/6$ ) her bir tiroid lobu için hesaplanabilir (25).

USG ile belirlenen tiroid volümleri; normal popülasyon verileri ile değerlendirilmelidir. USG ile iyot yeterli/yetersiz nüfusun okul çağı olgularında ölçülen tiroid hacmi için evrensel normatif değerler halen tespit edilememiştir. Normal tiroid volümlerinin belirlenmesinde yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, ırk dikkate alınmalıdır. Birçok ülkenin verileri incelenerek popülasyon için uygun olan normatif değerler elde edilmek istense de, günümüz koşullarında bu sonuçlara ulaşmak mümkün olmamıştır (26).

## 2.9.Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülü tiroid bezinde palpasyon ya da USG ile çevre dokudan ayrılabilen bir lezyondur. Tiroid nodülleri toplumda sık görülür. İyot yeterli toplumlarda yaşam boyu tiroid nodülü gelişme riski; kadınlarda %5, erkeklerde %1 olarak bildirilmiştir. Çocukluk çağında bu oran daha düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 11-18 yaşları arasındaki çocuklarda tiroid nodül sıklığı %1,8 olarak rapor edilmiştir (27).

Çocukluk çağında fizik incelemede her yüz çocuktan birinde tiroid nodülü saptandığı, sıklığın USG istenme sıklığı ile ilişkili olduğu, ultrasonografi ile özellikle ergenlik döneminde tiroid nodülü saptanmasının fazla olduğu bilinmektedir. Çocuk ve ergenlerde; tiroid nodülü gelişimi kız cinsiyette, ergenlik döneminde, ailede tiroid bezi sorunu olanlarda veya daha önce varolan tiroid bezi sorunlarında nodül görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Çocukluk çağı tiroid nodüllerinin önemi malignite olasılığının erişkinlerden yaklaşık dört kat daha fazla olarak bildirilmesidir. Çalışmalar %2-5 oranlarında tiroid nodüllerinin malignite gelişimine yol açtığını bildirmişlerdir. Tiroid bezi kanserleri çocukluk çağında görülen tüm kanserlerin ise yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır.

Yüksek çözünürlüklü USG ile saptanabilen tiroid nodül sıklığı palpasyona göre %19-67 daha fazladır (28).

Tiroid nodüllerinin önemi, erişkinlerde tüm nodüllerin %5-10'unda kanser görülmesinden kaynaklanır. Yalnız USG ile saptanabilen tiroid nodüllerinde kanser riski aynı boyutlarda palpe edilen lezyonlardakine benzer (29).

Nodülün malignite taşıma riski; yaş, cinsiyet, radyasyona maruz kalma, aile öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Çocukluk çağında tiroid nodüllerinin malign olma riski erişkinlerden daha yüksektir (30).

Solid nodüllerde kanser riski kistik nodüllere göre daha yüksektir (31).

Ancak tiroid kanserlerinin %50'sinde solid nodüllere eşlik eden kistik komponent de gösterilmiştir. Multinoduler guatrda tiroid kanser gelişme riski %1-7 iken, tek nodülde %10-25'dir (32).

Benign tiroid nodülleri; kolloid nodül, dejeneratif kist, hiperplazi, tiroidit ya da benign neoplazm olarak görülebilir. Öyküde maligniteyi düşündüren faktörler baş ve boyuna ışınlama ya da kemik iliği nakli için tüm vucut ışınlaması, birinci derece akrabalarda tiroid kanseri öyküsü, 14 yaş altında radyoaktif serpintiye maruz kalmak, nodül büyüklüğünde hızlı artış, ses kısıklığı, yutkunma güçlüğüdür. 20 yaş altındaki hastalarda nodülde kanser olasılığı daha yüksektir. Fiziksel incelemede kanser düşündüren bulgular vokal kord paralizisi, boyunda lenfadenopati ve nodülün sert, çevre dokulara yapışık, hareketsiz olmasıdır (33).

Radyasyon maruziyeti tiroid kanser gelişimi için bilinen en iyi risk faktörüdür. Bu ilişki bilinmezken (1940-1950 dönemi) çocukluk çağında hastalıkta radyoterapi yaygın kullanılmaktaydı. 1960'lı yıllarda çocuklarda tiroid kanser sıklığı artışı fark edilmesi ve bu artışın nedeninin radyoterapi olduğunun anlaşılması ile radyoterapi kullanımı sadece radyasyona duyarlı kanserlerde ve kemik iliği transplantasyonu öncesi kullanımlar ile sınırlandırılmıştır. Radyoterapi sonrası en sık görülen ikincil malignite tiroid bezine aittir. Radyasyona maruziyet çevresel felaketlerle de olabilmektedir. 1986 yılında Çernobil'de yaşanan nükleer santral faciasında, bu bölgede yaşayan ve çok yüksek oranlarda radyasyona maruz kalan çocuk ve erişkinlerde tiroid malignite riski arttığı bildirilmiştir. Bu facia sonrası görülen tiroid kanserlerinin cinsiyet farkı gözetmediği, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalığı olanlarda daha sık geliştiği ve progresif bir seyir gösterdiği vurgulanmıştır. Bu bilgilerle Hashimoto tiroiditinde 6-12 aylık aralıklarla izlemin önemli olduğu, dikkatli fizik inceleme ve yılda en az bir kez

tiroid ultrasonografisi, tiroid nodüllerinden İİAB ile malignite takibi yapılması önerilmektedir.

Bazı genetik hastalıklarda da tiroid kanser sıklığı artmaktadır. Ailede tiroid medüller kanserli bireylerin varlığında multipl endokrin neoplaziler (MEN) açısından tüm aile bireylerinin izlemi önemlidir. Carney kompleksi hastalığında da; tiroid kanseri, adrenal nodüller, Cushing hastalığı, erken ergenlik ve testis tümörü riski genetik nedeni olarak artmaktadır (34).

## **2.10.Tiroid nodülünün değerlendirilmesi**

### **2.10.1.Fizik İnceleme**

Dışardan farkedilen boyunda şişlik guatr oluşumu için en sık bulgudur. Tiroid nodülleri sık rastlanmakla beraber klinik olarak tanı konması zor olan lezyonlardır. Palpasyon ile muayenede normal olarak değerlendirilen glandların pek çoğunda USG ile küçük nodüllerin saptanması tiroid nodüllerinin yaygınlık ve önemini ayrıca sadece fizik muayenenin tiroid nodülünü saptamada yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu nedenle guatr ve palpasyonla nodül varlığına ek laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

### **2.10.2.Laboratuvar İncelemeleri Ve Görüntüleme**

Tiroid nodülü olan her hastada TSH düzeyi ölçülmelidir. TSH düzeyinin baskılanmış ya da düşük olması otonom çalışan bir adenomu ya da toksik multinoduler guatrı düşündürür. TSH düzeylerinin yüksekliği hipotiroidi ve etyolojide ağırlıklı olarak da Hashimoto tiroiditini akla getirir. Tiroid fonksiyonlarının normalden farklı olması malignite olasılığını tümüyle ortadan kaldırmasa da, önemli ölçüde azaltır.

Tek tiroid nodülü olan olguların çoğunda TSH düzeyleri normal sınırlardadır. Hashimoto tiroiditi düşünülen olgularda serumda anti-TPO ve anti-Tg antikor düzeyleri değerlendirilmelidir.

İyot eksikliğine bağlı endemik guatr olan toplumlarda idrarda iyot atılımı ölçülmelidir. Erişkinlerde tek tiroid nodülü olan olgularda kalsitonin ölçümünün değerlendirmede kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte çocuklukta meduller tiroid kanserleri nadir görüldüğünden çocukluk çağında kalsitonin ölçümü tartışmalıdır. Ancak ailesel çoklu endokrin neoplazi öyküsü olgularında mutlaka bakılmalıdır (35).

### **2.10.3.Görüntüleme Yöntemleri**

Ultrasonografi, tiroid nodüllerini belirlemede en iyi yöntemdir; duyarlılığı %95'e yakındır. USG ayrıca nodülün büyüklüğü, sayısı ve özellikleri (kistik, solid, mixed) hakkında bilgi verir. Boyun incelemesinde servikal lenf bezlerini inceleme olanağı verir. USG, İİAB'ye rehberlik etmek üzere de kullanılabilir. Ancak nodülde benign ya da malign ayırımını yapabilmekte kesin yöntem değildir (33,35).

Bilgisayar tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme tekniklerinin tiroid nodüllerini değerlendirmede USG'ye belirgin üstünlükleri olmadığı gibi, BT radyasyon içermesi nedeniyle, MR ise pahalı olması nedeniyle tercih edilmez. Bununla birlikte substernal uzanım gösteren tiroid bezini değerlendirmede, çevre dokulara invazyon ve lenf nodu tutulumunu göstermede yardımcı olurlar (36).

Tiroid sintigrafisi tiroid bezi ve nodülün fonksiyonunu değerlendirmede standart bir yöntemdir. Bu yöntemle nodülün komşu dokulara göre iyot yakalama miktarı ölçülerek iyot tutulumu düşük (soğuk nodül) , komşu dokulara benzer (ılık nodül) ve artmış (sıcak nodül) olarak sınıflandırılabilir. Nodüllerin %85'i soğuk, %10'u ılık ve %

5'i sıcak nodül özelliğindedir (1,35). Ilık nodüller genellikle fonksiyon gösteren adenomlardır, malignite riski çok düşüktür (37).

Sıcak nodüller otonom çalışan nodüllerdir ve hipertiroidiye neden olabilirler. Sıcak nodüller çocuklarda erişkinlere göre daha fazla malignite riski taşımaktadır, bu nodüllerin %2-18' i maligndir (38,39). Soğuk nodüllerin çoğunluğu follikuler adenom, Hurthle hücre hiperplazisi veya kronik lenfositik tiroidite bağlı olarak görülür. Ancak soğuk nodüller tiroid kanserleri için bir risk faktörüdür, bunların %17-36'ı maligndir (40).

#### **2.10.4.İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB)**

İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) tek tiroid nodüllü ya da dominant nodüllü olan multinodüler guatrli olgularda nodülün benign/malign ayırımını yapmada kullanılan en etkin yöntemdir. Bu yöntemin tanısai değeri %95'e ulaşmaktadır (41,42). Ayrıca ucuz, güvenilir, poliklinik koşullarında kolay uygulanabilir ve komplikasyon riski düşük bir yöntemdir. İİAB'nin güvenilir sonuçlar verebilmesi için biopsiyi yapan kişinin ve değerlendiren sitopatolojistin deneyimli olması gerekmektedir (43). Biopsiden elde edilen sonuçlar yetersiz, benign, şüpheli ve malign olarak sınıflandırılmaktadır. Yetersiz örnekler tüm biopsilerin %15'ini oluşturur (44).

Çocuklarda elde edilen en geniş serilerden biri olan Raab ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %4,5 olarak bulunmuştur. USG eşliğinde İİAB yetersiz örnek oranı daha düşüktür (45).

Çocukluk çağında tiroid İİAB 'lerinde yalancı pozitiflik hemen hemen yok iken, yalancı negatiflik %2 oranında bildirilmiştir (46).

Tiroid İİAB sitolojik sonuca göre hastalıklar şöyle sıralanabilir.

### **Benign :**

- Normal tiroid
- Kolloid nodül
- Kist
- Subakut tiroidit
- Hashimoto tiroidit

### **Şüpheli :**

- Folikuler neoplazm
- Hurthle hücreli neoplazm
- Malign lezyon düşündüreren ancak kanıtlanamamış bulgular

### **Malign:**

- Papiller tiroid kanseri
- Meduller tiroid kanseri
- Anaplastik tiroid kanseri

Çocukluk çağında İİAB örneklerinin sitopatolojik incelemesinde %4,5 yetersiz, %77,3 benign, %12,1 şüpheli, %6,1 malign tanısı konulmuştur. Bu hastaların uzun süreli izlemlerinde, sitopatolojide şüpheli olarak değerlendirilen iki örnekten birinin malign olduğu saptanmıştır. İİAB yapılan tiroid nodüllü çocukların %18'inde tiroid kanseri saptanmıştır (45).

## **2.11.Tiroid Nodüllerinin İzlem Ve Tedavisi**

Ilık nodüller, fizik muayenede malignite düşündüreren bulgular yoksa, genellikle benign kabul edilir; nodül boyutunda değişiklik ve klinik bulgular bakımından yakın izlem önerilir. Çocukluk çağında hipertirodiye yol açan sıcak nodüller antitiroid tedavi ile ötiroid durum sağlandıktan sonra, özellikle cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Bu nodüllere genellikle İİAB önerilmemektedir. İİAB'si en sık soğuk nodüllü hastalara uygulanmaktadır (47).

İİAB'de önemli bir nokta sitolojik inceleme ile folliküler adenom ve folliküler karsinom ayrımının yapılamamasıdır. Bu nedenle sitopatoloji sonucu şüpheli çıkan olgularda izlem yerine cerrahi işlem uygulaması önerilmektedir (35).

Sitopatoloji sonucu benign bulunan olgularda izlem önemlidir. İzlemde dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

- Tiroid bezinde ya da nodülde büyüme olup olmadığının izlenmesi,
- Tiroid hormon disfonksiyonunun gelişip gelişmediğinin kontrolü,
- Malignite bulgularının gelişip gelişmediğinin belirlenmesi

Hastanın izlemi sırasında İİAB yinelenmesi gereken koşullar şöyle sıralanabilir:

- Nodülde büyüme olması,
- Malignite düşündürülen yeni klinik bulgular ortaya çıkması,
- Daha önce alınan biopside şüpheli sitolojik tanı varsa,
- Daha önce alınan biopside materyal yetersiz ise (43)

İlk sitolojik incelemede benign kabul edilen nodüller için; İİAB'nin biyopsisinin rutin yinelenmesi tartışmalı bir konudur. Yalancı negatif şansı düşük olmasına rağmen ilk biopsiden 6-24 ay sonra biopsinin tekrarı önerilmektedir (47).

Sitolojik incelemede benign olduğu kanıtlanan nodüllerde tiroksin tedavisi ile TSH supresyonu, nodüllerde büyümeyi durdurabilmekte, hatta bazı hastalarda küçülme sağlayabilmektedir (48,49).

Fransa'da çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada tek tiroid nodülü olan erişkinlerde LT4'ün TSH'yı baskılayan dozlarda (TSH <0,3 mIU/ml) nodül boyutlarında belirgin küçülme sağladığı gösterilmiştir (50).

Ancak halen benign tiroid nodüllerinde medikal tedavinin yeri tartışmalıdır. TSH supresyon tedavisi TSH düzeyi düşük hastalarda kullanılmaz. Genel olarak tiroksin tedavisinin iyot eksikliği olan toplumlarda tiroid nodülünde küçülmeye yol açtığı, iyot yeterli toplumlarda ise tiroksin tedavisi ile nodül boyutlarında belirgin değişiklik oluşturmadığı gözlemlenmiştir (51).

Bu tedavi altındaki tiroid kanserli hastalarda tanı ve tedavi gecikebileceği için LT4 tedavisi tek veya dominant nodülü olan hastalarda, özellikle İİAB'si olmayan çocuklarda daha tedbirli kullanılmalıdır.

### **2.11.1.Amerikan Tiroid Derneği'nin çocukluk çağı tiroid nodülleri ve tiroid kanserleri için önerdiği tanı, tedavi, takip kılavuzu**

Amerikan Tiroid Derneği (ATA) tarafından erişkinler için; tiroid nodülleri ve diferansiye tiroid kanserleri (DTK) için; tanı, tedavi ve takip konularında ilk defa 2006 bir kılavuz hazırlanmış, 2009'da bu kılavuz yenilenmiştir. Tiroid neoplazili çocukların da değerlendirme, tedavi ve izlemi sıklıkla bu kılavuzlara göre yapılmıştır. Pediatrik popülasyonda tiroid nodül ve kanserleri erişkinlerdekinden farklı fizyopatoloji, klinik belirti ve prognoz göstermektedir. Çocuklara en uygun tedavi ve izlemi sağlamak amacıyla ATA; 2015 yılında ayrı bir çocuk kılavuzu yayınlamıştır ki bu kılavuz; çocuklarda tiroid nodüllerine yaklaşımı, tiroid kanserlerinin özellikleri ve tedavi hedeflerini, ayrıca da papiller ve folliküler tiroid kanserlerinde başlangıç, takip ve tedavilerini kapsayan derecelendirilmiş 34 öneri içermektedir.

#### **Mevcut kanıtlara dayanarak öneri dereceleri**

A--- Kuvvetle önerilir. Sağlık sonuçlarına doğrudan etki edecek, sağlam kanıtlara dayanır.

B--- Önerilir. Sağlık sonuçlarına katkıda bulunabilecek kayda değer kanıtlara dayanır.

C--- Önerilir. Uzman görüşlerine dayanır.

D--- Önerilmez. Uzman görüşlerine dayanır.

E--- Önerilmez. Zararın yarardan fazla olduğuna dair dolaylı kanıtlara dayanır.

F---Kuvvetle önerilmez. Sağlık sonuçlarını iyileştirmedeği ya da zararın yarardan fazla olduğuna dair iyi kanıtlara dayanır.

I--- Ne önerilir ne önerilmez. Yararı ve zararı arasındaki denge tespit edilememiştir.

Çocukluk çağındaki DTK'lar erişkinlerle karşılaştırıldığında; önemli klinik ve moleküler farklılıklar içermektedir. Klinik açıdan tiroid nodülleri erişkinlere göre daha

nadir görülürler, %22-26 malignite riski taşırlar. Bölgesel lenf nodu tutulumu, tiroid dışı yayılım ve pulmoner metastaz çocuklarda daha sık görülmektedir. Ancak buna rağmen hastalık sebebiyle ölüm oranları daha azdır. Moleküler açıdan erişkinlerle karşılaştırıldığında; çocukluk çağı papiller tiroid kanserinde 'yeniden gen düzenlenmesi' prevalansı daha yüksektir, protoonkogenlerdeki nokta mutasyonu ise daha nadirdir. Erişkin papiller tiroid kanserinde en sık BRAF mutasyonu gösterilmiş olmasına karşın çocuklarda RET protoonkogeni/Papiller Tiroid CA (RET/PTC) genlerinin yeniden düzenlenmesi daha sıktır. RET/PTC yeniden düzenlenmesinin genomik instabiliteye neden olmadığı gösterilmiştir. Bu durum daha düşük mortaliteyi ve azalmış andiferansiye tümöre progresyonu açıklayabilir.

Tiroid nodul ve kanserlerinin ATA çocuk kılavuzu ile takibinde; pediatrik yaş 18 ile sınırlandırılmalıdır. Büyümenin tümör davranışı üzerindeki potansiyel etkisinin daha iyi tanımlanması için; yaşa ait tek bir üst limit belirlenmesi gereklidir. 18-21 yaş arası gençler, izlendikleri merkezin tercihine göre, çocuk ve/veya erişkin kılavuzları ile izlenebilmektedirler. Çocuk hastaların adolesan ve erişkin sürece geçiş dönemlerinde ATA çocuk kılavuzu kullanılabilir. 10-15 yaş altı daha küçük çocuklarda nüks ve yaygın hastalık riski belirsiz olduğundan; yaş dışındaki diğer faktörler (tedavi yaklaşımları, genetik duyarlılık, radyasyon maruziyeti) hastalık seyrinin malignitesini belirlemede etkilidir. Ancak küçük çocuklarda nüks ve yaygın hastalık açısından artmış bir risk bildirilmiştir. Pediatrik popülasyondaki DTK'nın davranış ve insidansı üzerinde pubertal gelişimin potansiyel etkileri olabileceği görüşü hakimdir. Bu nedenle çalışmalara prepubertal, pubertal ve postpubertal yaş guruplarının dahil edilmesi önerilmiştir.

Çocuklar için geliştirilen tedavinin amacı; hastalığa sekonder gelişen mortaliteyi azaltmak, tedavi nedeni oluşabilecek potansiyel komplikasyonlardan kaçınabilmek

olarak belirlenmiştir. DTK tanısı alan çocukların bu konuda tecrübeli klinisyenler tarafınca izlenmesi önerilmektedir. Bunun uygun tedaviyi sağlayacak olan multidisipliner kararların verilmesini kolaylaştıracağı, tedavi ve takipteki agresif ve yetersiz yaklaşımları azaltacağı öngörülmüştür.

Tiroid nodülleri çocuklarda nadir görülmektedir. Ancak çocuklarda saptanan nodüller de %22-26 oranlarında malignite riski varken, bu oranlar erişkinlerde %5-10 olarak saptanmıştır. Ultrason ve postmortem incelemelerde saptanan tiroid malignite oranı adölesan ve genç erişkinlerde %13 iken, çocuklarda bu oran %1-1,5 'tir. Fakat ne kadarının klinik bulgu verdiği net değerlendirilememektedir.

Tiroid neoplazi açısından yüksek riskli kabul edilen çocuklarda (boyuna radyoterapi öyküsü gibi), yıllık kontrol fizik muayene önerilmektedir. İlave görüntülemeler, eğer kontrol fizik muayenede palpable nodül, tiroid asimetrisi ve/veya anormal servikal LAP saptanırsa yapılması önerilmektedir.

Tiroid bezine radyasyon maruziyeti olan çocuklarda yapılan değerlendirmeler sonucu elde edilen veriler; USG'nin küçük nodülleri saptayabileceğini göstermektedir. Ancak fizik muayenede palpabl bulgusu olmayan hastalarda; USG'nin subklinik hastalığı saptamasının uzun dönem sonuçlar üzerine etkisi olduğuna dair yeterli kanıt tespit edilmemiştir. Yüksek riskli hastalarda USG ile tarama yapılmasının uygun olup olmayacağına dair daha fazla veriye ihtiyaç olduğu görüşü hakimdir.

Familiyal DTK gelişimi için artmış risk taşıyan hastalar, bu konuda tecrübeli merkezlere yönlendirilmelidir. Böylece uygun değerlendirme, takip, genetik danışmanlık sağlanabilmekte, hastaların agresif ya da yetersiz tedaviye maruz kalması önlenebilmektedir.

Otoimmün tiroidit tanılı hastaların değerlendirilmesinde tecrübeli radyologlar tarafından yapılan USG verileri baz alınmalı, şüpheli muayene bulgusu olan ve özellikle servikal LAP'ların eşlik ettiği her hasta izlemde tutulmalıdır.

Çocuklardaki tiroid nodülleri erişkinlerle karşılaştırıldığında bazı farklılıklar içerir:

1) İİAB gerektiren nodüllerin tespit edilmesinde karakteristik USG bulguları ve hastanın kliniği, tek başına nodül boyutundan daha değerlidir.

Nodüllerde USG'de aşağıdaki bulguların saptanması malignite açısından risk oluşturmaktadır:

- \* Hipoekojen nodül
- \* Düzensiz kenar
- \* İntranodüler kan akımı artışı
- \* Mikrokalsifikasyon
- \* Anormal servikal lenf nodları

2) Tüm İİAB' leri USG eşliğinde yapılmalıdır.

3) Çocuklardaki hiperfonksiyone nodüller eksize edilmeden önce, preoperatif İİAB'ne gerek duyulmamaktadır.

4) Papiller tiroid karsinomunun diffüz infiltratif formu çocuklarda da görülebilir, klinik olarak şüpheli bezde akla mutlaka gelmelidir.

5) Belirsiz sitolojik sonuçlara sahip bir çok nodül için ameliyat (lobektomi ve istmusektomi, nodülektomi), tekrarlayan İİAB'ne tercih edilmelidir.

### **İİAB sonrası sitopatolojik inceleme:**

Erişkinlerde ve çocuklarda sitopatolojik sınıflandırma Bethesda sistemine göre yapılır. Bu sınıflandırmada, sitopatolojik sonuçlar altı başlıkta raporlanmaktadır:

## Bethesda Sistemi

### 1. Nondiagnostik/ yetersiz örnek

- Sadece kist sıvısı
- Asellüler örnek
- Diğer ( hücreleri örten kan, pıhtılaşma artefaktları, diğer )

### 2. Benign

- Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, kolloidal nodül, vs )
- Lenfositik tiroidit ( Hashimoto tiroiditi ) ile uyumlu ( klinik bulgular uyumlu ise)
- Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu
- Diğer

### 3. Önemi belirsiz atipi (AUS) veya önemi belirsiz folliküler lezyon (FLUS)

### 4. Folliküler /Hurtle hücreli neoplazi şüphesi

### 5. Malignite şüphesi

- Papiller karsinom şüphesi
- Meduller karsinom şüphesi
- Metastatik karsinom şüphesi
- Lenfoma şüphesi
- Diğer

### 6. Malignite

- Papiller tiroid karsinom
- Az diferansiye karsinom
- Meduller tiroid karsinom
- İndiferansiye (anaplastik) karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom
- Karışık özellikler gösteren karsinom

- Metastatik karsinom
- Non-Hodkin lenfoma
- Diğer

Erişkinlerde; biyopsi örneğinin yetersiz olduğu vakalarda %1-4, önemi belirsiz atipide %5-15, folliküler neoplazi veya şüpheli malignitede %15-30 malignite riski bulunmaktadır. Çocuklar için verilerin yetersiz olduğu bilinmekle birlikte sınırlı sayıdaki çalışmalarda malignite riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Hastanemiz endokrin kliniğinde yapılan bir çalışmada; Keskin ve arkadaşları 2004-2013 yılları arasında tetkik edilmiş ve Hashimoto tanısı (HT) konulmuş, 300 olgunun 39'unda (%13) tiroid nodülü saptadıklarını bildirmişlerdir. Nodül büyüklüğü >1 cm olan yedi olguya ve nodül boyutu  $\leq$ 1 cm olmasına rağmen tiroid USG'de malignite lehine kabul edilen bulguları (solid görünüm, hipoekojenite, subkapsüler lokalizasyon, periferik halo varlığı, mikrokalsifikasyon, şüpheli lenfadenopati varlığı) olan beş olguya İİAB işlemi uygulandığında; İİAB yapılan 12 olgudan ikisinde papiller tiroid kanseri tanısı konulduğu vurgulanmıştır. Tiroid nodülü saptanan hastaların 6'sı (%15,4) erkek, 33'ü (%84,6) kız, yaş ortalaması  $12,08 \pm 2,8$  yıl (6-16,5) olarak belirlenmiş; tiroid nodülü saptanan olguların tanı anında 21'i ötiroid (%53,9), 16'sı hipotiroidik (%41), 2'si (%5,1) hipertiroidik olarak bulunmuştur. 18 (%6) hastanın tiroid nodülü HT tanısı ile eş zamanlı olarak saptanmış iken; 21'inde (%7) tanı anında tiroid nodülü saptanmamış, izlemde saptanmıştır. Bu çalışmada; tiroid nodülü saptanmayan hastaların izlemleri süresince elde edilen ortalama TSH düzeyleri ile tiroid nodülü saptanan hastaların ortalama TSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ultrasonografik değerlendirmede tiroid nodülü saptanan 39 olgudan, nodül büyüklüğü >1 cm olan yedi olguya İİAB uygulanmıştır. Bu olguların tamamı benign sitoloji ile sonuçlanmış ve olguların klinik izlemleri sürdürülmüştür. Nodül boyutu <1cm olmasına rağmen tiroid

ultrasonografisinde malignite lehine (solid görünüm, hipoekojenite, subkapsüler lokalizasyon, mikrokalsifikasyon, periferik halo varlığı, şüpheli lenfadenopati eşlik etmesi) bulgular saptanan beş olguya da İİAB uygulanmıştır. Üç olguda benign sitoloji saptanmış iken; iki olguda folliküler neoplazm tespit edilerek, total tiroidektomi yapılmış ve PTC tanısı konulmuştur. Bu çalışmada PTC tanısı alan iki olgu da HT tanısı ile izlenirken izlemlerinin ikinci ve üçüncü yıllarında tiroid malignitesi tanısı almışlardır. Her ne kadar yapılan bu çalışmada malignite saptanan hasta sayısının düşük olması nedeni ile istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmasa da, HT zemininde gelişen tiroid nodüllerinde nodül çapının büyüklüğünden ziyade nodülün USG ile değerlendirilmesinde saptanan başta mikrokalsifikasyon olmak üzere malignite riskini artırıcı özelliklerin daha önemli olduğu vurgulanmıştır.

Bu çalışmada HT'li çocuk ve adolesanlarda tiroid nodül birlikteliği %13, malignite birlikteliği %0,67 bulunmuştur. Nodülü olan hastalardaki malignite sıklığı %5,1 olarak saptanmıştır. Elde edilen bulgular, çocukluk döneminde HT zemininde gelişen tiroid nodüllerinin malignite geliştirme riskinin çocuklarda bildirilen orandan (%26) daha düşük olduğunu göstermiştir. HT zemininde en sık görülen tiroid kanserinin ise PTC olduğu saptanmıştır. PTC gelişiminin serum TSH düzeyi ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Diğer önemli bir bulgu ise, HT nedeni ile izlenen hastalarda saptanan tiroid nodül boyutunun yanı sıra, başta mikrokalsifikasyon olmak üzere ultrasonografik olarak saptanan malign özelliklerin de değerli olduğu düşünülmüştür (52).

Tiroid nodülü olan olgularda, özellikle belirsiz sitolojideki nodüllerin varlığında, bazı moleküler çalışmalar önerilse de, çalışmalar sonucunda genetik çalışma yapılması yeterince kabul görmemiştir. Pozitif mutasyonel testler büyük olasılıkla malignite ile ilişkilendirilmektedir. Ancak çocuklarda negatif genetik sonuçların maligniteyi kesin bir

şekilde dışlayacağına dair elde edilen veriler yetersizdir. Çocuklarda yapılan moleküler çalışmaların İİAB sonuçlarını tamamlayıcı olduğu bilinmesine rağmen, daha ileri çalışmalar yapılana kadar klinik pratikte rutin kullanımı önerilmemektedir.

Çocuklarda İİAB sonuçları; yapılacak olan cerrahi yaklaşımları belirlemektedir. İİAB ile daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için, yaşa uygun anestezi altında hastalar monitörize edilerek işlem yapılır. Cerrahi müdahale sınırlarına netlik kazandırmak için 'National Cancer Institute Thesaurus'un önerdiği klasifikasyon şeması kılavuz olarak kullanılmaktadır.

Şüpheli USG bulgularının saptanmadığı ve İİAB sonuçları ile benign olarak değerlendirilen lezyonların takipte maligniteye dönüşüp dönüşmeyeceği, yaklaşımdaki anahtar sorudur. Ancak bu konuyla ilgili yeterli ve net veri bulunmamaktadır. Çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarda yanlış negatiflik oranı ise %3-5 dir.

Benign tiroid nodülü nedeniyle izlenen çocuklarda rutin LT4 tedavisinin kullanımını önermek ya da önermemek uygun değildir. Yapılan çalışmalar sonucunda; LT4 tedavisinin nodül boyutunu küçülttüğü ve yeni nodül oluşum riskini azalttığına dair bilgiler vardır. Ancak uzun süreli supresyon tedavisinin sonucu olarak, potansiyel fayda ve zararlarını değerlendiren yeterli çalışma yoktur. Bası semptomu olan veya radyasyon maruziyeti olan hastaların tedavisinde LT4 kullanımının faydaları daha belirgindir.

Şüpheli özellik göstermekte olan veya takipte büyümesi devam eden benign lezyonlar seri USG ve tekrarlayan İİAB'ler ile yakın değerlendirilmelidir. Bası semptomlarına ve kozmetik problemlere sebep olan durumlarda, benign olduğu düşünülen >4cm solid tiroid nodüllerinde, anlamlı büyümesi kanıtlanmış lezyonlarda ya da diğer malignite klinik belirtilerini gösteren hastalarda lobektomi tercih edilebilir.

TSH baskılanmasının görüldüğü tiroid nodülü saptanan çocuk hastalarda tiroid sintigrafisi çekilmesi önerilmektedir. Otonom nodüler fonksiyonu olan nodüllerde artmış tutulum görülür. Otonom tiroid nodülü olan çocuk ve adölesanlarda cerrahi rezeksiyon (çoğunlukla lobektomi) önerilen yaklaşımdır (53).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya hastanemiz çocuk endokrinoloji kliniği takibinde olan, 2010- 2016 döneminde, tiroid nodülü saptanan, nodül için LT4 tedavisi verilen ve izlem verileri olan olgular dahil edildi.

Olgular hastanemiz ‘nucleus’ siteminden, ‘International Classification of Diseases’ (ICD) kodları; E03.8 ‘hipotiroidizm tanımlanmış, diğer’, E03.9 ‘hipotiroidizm, tanımlanmamış’, E07.8 ‘tiroid bezinin bozuklukları, diğer’, E07.9 ‘tiroid bozuklukları, tanımlanmamış’ olan olgular geriye dönük olarak tarandı. Olguların dosya bilgileri incelendi, konjenital hipotiroidizmi olan olgular dışlandı. İzlemlerinde tiroid USG’si olan ve USG’de tiroid nodülü saptanmış olan, nodül için LT4 tedavisi başlanan ve takip verileri olan 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların, geriye dönük dosya bilgilerinden; başvuru, izlem, klinik ve laboratuvar bilgileri tarandı. Çalışmanın hastanemiz endokrinoloji kliniğinde yapılabilmesi için eğitim planlama kurulu ve endokrin kliniği idari sorumlusundan 04.02.2016 tarihinde onam alındı.

Olguların cinsiyeti, doğum tarihi, başvuru anındaki takvim yaşı, şikayeti, boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), anne-baba arasındaki akrabalık, ailede tiroid hastalığı öyküsü verileri, başvuru ve izlemde bakılan tiroid hormonları, başvuruda anti-TPO, anti-Tg, varsa Tg ve kalsitonin düzeyleri, başvuru ve izlem tiroid USG verileri kaydedildi. Tiroid USG’de tiroid bezi sağ ve sol loblarının volümleri ile istmus kalınlığı, saptanmış olan nodüllerin boyut, yerleşim, yapı özellikleri kaydedildi. LT4 tedavisi başlanma zamanı ve dozu, LT4 tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri, LT4 sonrası TSH, sT3, sT4, tiroid USG’de tiroid bezi sağ ve sol loblarının volümleri ile istmus kalınlığı, saptanmış olan nodüllerin boyut, yerleşim, yapı özellikleri yeniden değerlendirildi. Başlangıçta ve/veya izlemde malignite yönünden şüphe bulunan nodüllere İİAB uygulandı.

### **3.1.Kliniğimizin Antropometrik Değerlendirme Ölçüm Standartları**

Vücut ağırlığı, 0,1 kg hassasiyetle, maximum 150 kg ölçebilen SECA marka tartı aleti ile ölçülmüştür. Boy ölçümü ise olgunun topuk, kalça ve skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas etmesi sağlanacak şekilde, Harpenden stadiyometresi (Holtain Instruments Ltd, U.K) kullanılarak, 0,1 cm hassasiyetle, deneyimli bir personel tarafından yapılmıştır. Olgunun VKİ; kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığı, boyun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplanmıştır. Boy, vücut ağırlığı ve VKİ değerlendirilmesinde ve bu ölçümlerin standart deviasyon skorlarının (SDS) hesaplanmasında Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için hazırlanmış olan persantil eğrileri referans alınmıştır (54).

Tiroid USG'de ölçülen tiroid bezine ait ölçüm değerleri, elipsoid cisimlerin hacmi hesabı formülüne göre ( $en \times boy \times derinlik \times \pi/6$ ) her bir tiroid lobunun hacmi hesaplandı ve sonra lobların hacmi toplanarak ml cinsinden tiroid bezinin toplam hacmi bulundu (55).

### **3.2.Biyokimyasal Ölçümler**

TSH ve sT4 kemiluminesans yöntem ile Advia Centaur 125 marka cihaz ile ölçüldü.

Anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri CMIA yöntemiyle Abbott (Wiesbaden, Germany) marka kitler kullanılarak Architect İ 2000 SR cihazında çalışıldı.

Tiroid USG Radyoloji Departmanında, çocuk ve adolesan olgularda tecrübeli radyologlarca, 7.5-MHz lineer propla Logic 200 Pro, GE, Medical systems, WI cihazıyla uygulandı.

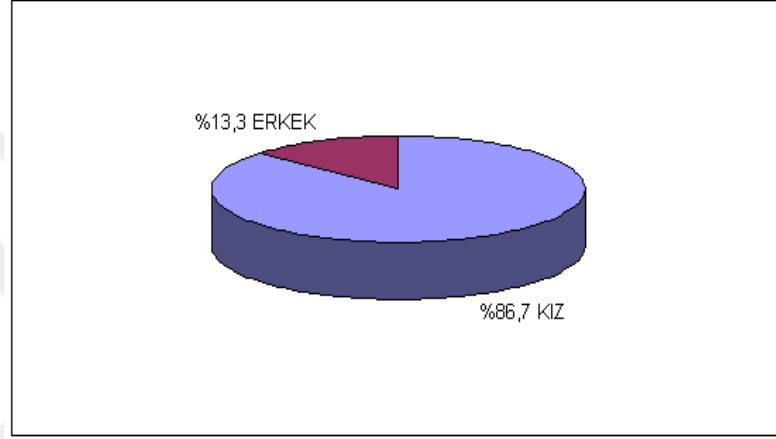
### 3.3.İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (version 22.0) kullanılarak analiz edildi. Olgulardan elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları, standart sapmaları, alt sınır, üst sınır, önemlilik düzeyleri (p değerleri) saptandı. Değerler ortalama  $\pm 2$  standart deviasyon veya ortanca ve aralık (minimum-maximum) olarak verildi. Tüm klinik, radyolojik ve endokrinolojik değerler tanımlayıcı istatistik ile tanımlandı ve parametrik ve nonparametrik verilerin karşılaştırmaları ‘student t’ testi ve ‘Mann-Whitney-U’ testi ile yapıldı. ‘p’ değerinin  $<0,05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1.Başvuru Bilgileri:

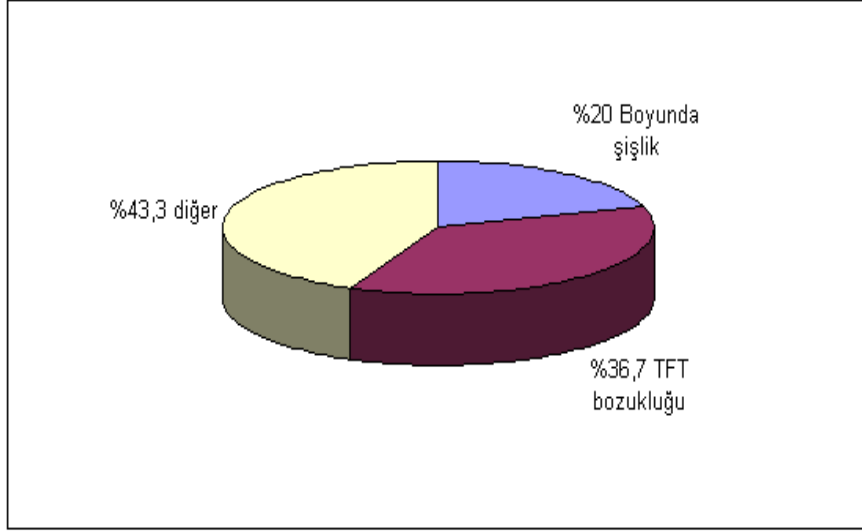
Çalışmamızda ortalama başvuru yaşları  $12,3 \pm 3,7$  (4-18) yıl olan 30 olgu mevcuttu. Olguların 26'sı kız (%86,7) ve 4'ü erkek (%13,3) idi (Şekil 3). Kız/erkek oranı; 6,5 idi.



Şekil 3: Tiroid nodüllü olguların kız ve erkek oranı grafiği

Olguların başvuru fizik incelemelerinde; 16'sında (%53,3) tiroid bezi palpe edilebilirken, 14'ünde (%46,7) tiroid bezi palpe edilemedi.

Olguların 6'sında (%20) boyunda şişlik yakınması ile değerlendirme yapıldığında, 11'inde (%36,7) rutin kontrollerde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması ile, 13'ünde (%43,3) diğer nedenlerle yapılan incelemelerde tiroid nodülü saptandığı dosya bilgilerinden öğrenildi (Şekil 4).



**Şekil 4:** Tiroid nodüllü olguların başvuru durumları grafiği

Olguların başvuru vücut ağırlığı (VA) SDS değerleri  $-0,5 \pm 1,7$   $[-6,2-(+2,7)]$  olarak saptandı. Olguların başvuru boy SDS değerleri  $-0,8 \pm 1,4$   $(4,3-2,8)$  olarak saptandı.

#### 4.1.1.Aile Öyküsü:

Olguların 16 'sında (%53,3) ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. Olguların 4'ünde (%13,3) aile bireylerinde tiroidektomi öyküsü mevcuttu.

#### 4.1.2.LT4Tedavi Dozları Ve Doz Ayarlama

Kliniğimiz tiroid nodül yaklaşımına göre;  $0,5-1 \mu\text{g/kg/gün}$  dozda başlanıp TSH  $0,5-2,5 \text{ mIU/ml}$  arasında tutacak doz ayarlaması yapılmaktadır (56).

#### 4.2.Başvurudaki Laboratuvar Değerlendirmeleri

##### 4.2.1.TSH, sT4, sT3, Kalsitonin Değerleri

Başvuru anında bakılan TSH  $6,8 \pm 19,8$   $(0,03-110) \text{ mIU/ml}$  (n:0,6-5,5), sT4  $1,41 \pm 1,1$   $(0,3-6,9) \text{ ng/dl}$  (n:0,8-1,9), sT3  $4,0 \pm 1,0$   $(1,7-6,6) \text{ pg/ml}$  (n:2-6,5) olarak

saptandı. Başvuru anındaki TSH düzeyleri gruplandığında; 25 olguda (%83)  $<5$  mIU/ml, 3 olguda (%0,10) 5-10 mIU/ml arasında, 1 olguda (%3) 10-20 IU/ml arasında, 1 olguda (%3)  $>20$  IU/ml ( $>100$ ) üstünde olduğu gözlemlendi.

30 olgunun 12'inde (%40) kalsitonin düzeyi bakıldığı ve ortalama  $2,9\pm 1,5$  (1,1-6,1) pg/ml (n:  $<5$ ) ölçüldüğü saptandı.

#### **4.2.2. Tiroid Otoantikör Değerleri**

Başvuru anında 13 olguda (%43,3) anti-TPO ve anti-Tg birlikte negatif, 3 olguda (%10) anti-Tg pozitif, anti-TPO negatif, 4 olguda (%13,3) anti-TPO pozitif, anti-Tg negatif, 8 olguda (%26,6) anti-TPO ve anti-Tg pozitif idi. Başvuruda Anti-TPO pozitifliği %40 (n=12), başvuruda anti-Tg pozitifliği %36,7 (n=11) idi.

#### **4.3. Başvurudaki Ultrasonografik Değerlendirme**

##### **4.3.1. Tiroid bezi total volümleri**

Olguların başvuru tiroid ultrasonografilerindeki volümleri; toplam  $9,8\pm 8$  (1,7-43,9) ml, sağ lob için ortalama  $5\pm 3,3$  (0,8-17,1) ml, sol lob için  $4,8\pm 4,9$  (0,6-26,9) ml olarak hesaplandı. Ortalama total tiroid volümleri birinci yıl  $9,8\pm 8$  ml, ikinci yıl  $10\pm 8,5$  ml, üçüncü yıl  $7,9\pm 2,8$  ml, dördüncü yıl  $12,9\pm 2,6$  ml, beşinci yıl  $13,4\pm 5,6$  ml bulundu (Tablo 2).

**Tablo 2:** Tiroid bez volümlerinin yıllara göre değişimi

	<b>Başvuru</b> <b>N:30</b>	<b>1.yıl</b> <b>N:30</b>	<b>2. yıl</b> <b>N:16</b>	<b>3. yıl</b> <b>N:15</b>	<b>4. yıl</b> <b>N:6</b>	<b>5. yıl</b> <b>N:4</b>
<b>Total tiroid volüm (ml)</b>	9,8±8 (1,7-43,8)	10±8,5 (1,7-44)	10,8±6,4 (4,2-30,4)	7,9±2,8 (1,7-12,2)	12,9±2,6 (9,8-17)	13,4±5,6 (6,9-20,5)
<b>Sağ tiroid volüm (ml)</b>	5±3,3 (0,8-17,1)	5±3,4 (0,8-17)	5,7±3,3 (2,3-15)	4,2±1,9 (0,5-7)	6,6±1,4 (5-8,8)	8,4±3,7 (3,7-12,6)
<b>Sol tiroid volüm (ml)</b>	4,8±5 (0,6-26,9)	5±5,4 (0,6-26,9)	4,9±3,2 (1,9-15,5)	3,5±1,5 (0,6-6,9)	6,3±2,5 (4,3-11,1)	5±2,1 (3,2-7,9)

12 olguda bez volümü>10 ml, 9 olguda 5-10 ml, 9 olguda <5 ml olarak belirlendi. Birinci yılın sonunda 12 olguda bez volümü>10 ml, 9 olguda 5-10 ml, 9 olguda <5 ml olarak belirlendi. İkinci yılın sonunda 8 olguda bez volümü>10 ml, 4 olguda 5-10 ml, 3 olguda <5 ml olarak belirlendi. Üçüncü yılın sonunda 2 olguda bez volümü>10 ml, 11 olguda 5-10 ml, 2 olguda <5 ml olarak belirlendi. Dördüncü yılın sonunda 5 olguda bez volümü>10 ml, 1 olguda 5-10 ml olarak belirlendi. Beşinci yılın sonunda 3 olguda bez volümü>10 ml, 1 olguda 5-10 ml olarak belirlendi.

Başlangıç volümlerine göre, LT4 tedavisi altında birinci yıl tiroid bez volümlerinin ortalama %1 büyüme gösterdiği, ikinci yıl %23 büyüme gösterdiği, üçüncü yıl %7 küçülme gösterdiği, dördüncü yıl %54 büyüme gösterdiği, beşinci yıl %13 büyüme gösterdiği saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3:** Tiroid bez volümlerinin LT4 tedavisi altında yıllara göre yüzdesel değişimleri

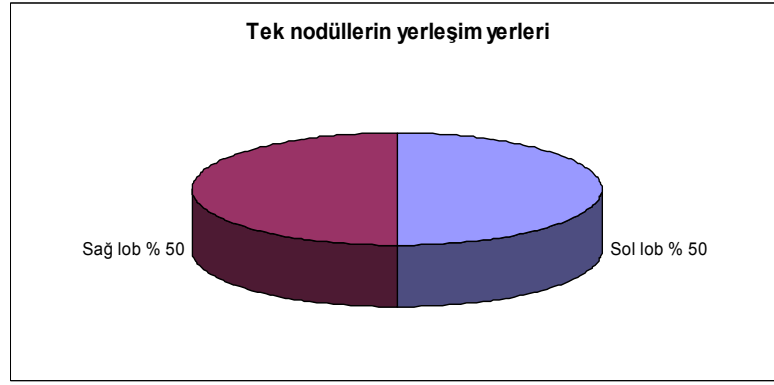
<b>Tiroid volümlerindeki yüzde değişim (%)</b>	<b>1.yıl</b> <b>Sonunda</b> <b>N:30</b>	<b>2. yıl</b> <b>Sonunda</b> <b>N:15</b>	<b>3. yıl</b> <b>Sonunda</b> <b>N:6</b>	<b>4. yıl</b> <b>Sonunda</b> <b>N:6</b>	<b>5. yıl</b> <b>sonunda</b> <b>N:4</b>
<b>Toplam volüm</b>	%1±%12↑ %40↓-%34↑	%23±%30↑ %30↓-%83↑	%7±%34↓ (%41↓-%56↑)	%54±%32↑ (%9↑-90↑)	%13±%53↑ (%29↓-90↑)
<b>Sağ tiroid volümü</b>	%1±%24↑ %41↓-116↑	%8±%29↑ %42↓-%76↑	%14±%23↑ %45↓-%43↑	%40±%29↑ %0↓-%98↑	%9±%53↑ %38↓-%94↑
<b>Sol tiroid volümü</b>	%2±%15↑ %41↓-%54↑	%18±%38↑ %42↓-123↑	%1±%40↑ %64↓-%95↑	%64±%58↑ %13↓-129↑	%14±%46↑ %29↓-%90↑

Olguların başvuru tiroid ultrasonografileri ile elde edilen tiroid sağ lobuna ait ortalama en, boy ve derinlik ölçümleri sırasıyla;  $39,9 \pm 9,7$  (18-64) mm,  $13,9 \pm 3,9$  (6-24) mm,  $16,1 \pm 6,2$  (7-39) mm, tiroid sol lobuna ait ortalama en, boy ve derinlik ölçümleri sırasıyla;  $38,4 \pm 10,3$  (22-72) mm,  $13,1 \pm 4,5$  (5-25) mm,  $18,1 \pm 16,6$  (19-38) mm olarak ölçüldü. İstmus değerleri ise ortalama  $3,4 \pm 2,1$  (1-10) idi.

Olguların tamamında tiroid nodülü mevcuttu (dahil edilme kriteri). Tüm olgularda başvuru anında ultrasonografi ile toplam 57 nodül saptandı. 12 olguda (%40) tek nodül, 9 olguda (%30) iki nodül, 9 olguda (%30) üç nodül mevcuttu. Nodüllerin 26'sı (%45) sağ lobda, 29'u (%50) sol lobda, 2'si (%3) istmusda yerleşimli idi. Bu nodüllerin ultrasonografik görünümleri değerlendirildiğinde; 15'i (% 26) solid, 12'si (%21) kistik, 3'ü (%5) semisolid, 20'si (%35) hipoekoik, 3'ü (%5) izoekoik, 3'ü (%1) hiperekoik, 1'i (%1) heterojen olarak değerlendirildi. Başvuru anında **tek nodüllerin**; 1'i (%8,3) heterojen, 2'si (%16,7) kistik, 3'ü (%25) solid, 6'sı (%50) hipoekoik komponente sahip iken, başvuru anında saptanan **ikinci nodüllerin** 1'i (%10) kistik, 2'si semisolid (%22), 2'si (%22) solid, 3'ü (%33) hipoekoik, 1'i (%10) izoekoik; başvuru anında saptanan **üçüncü nodüllerin** 3'ü (%33,3) kistik, 2'si (%22,2) solid, 1'i (%11,1) hiperekoik komponente sahip olarak tespit edildi.

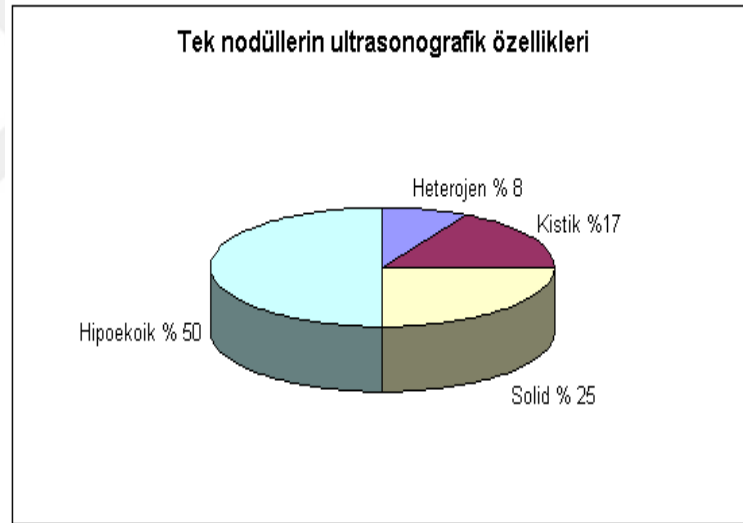
#### 4.3.2. Başvuruda Tek Nodülü Olan Olguların Değerlendirmeleri

Başvuru anında tek nodül bulunan 12 olguda; nodüllerin 6'sı (%50) sağ lobda, 6'sı (%50) sol lobda yerleşimli idi (Şekil 5).



**Şekil 5:** Tek nodüllerin yerleşim yerleri

Nodüllerin 1'i (%8,3) heterojen, 2'si (%16,7) kistik, 3'ü (%25) solid, 6'sı (%50) hipoekoik idi (Şekil 6).



**Şekil 6:** Tek nodülü olan olgulardaki nodüllerin ultrasonografik görünümleri

**Tek nodüllü olguların total tiroid bez volümleri:**

Tek nodülü olan olguların başvuru tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $9,1 \pm 11,3$  (1,7-44) ml,  $4,5 \pm 4,3$  (1-17,1) ml ve  $4,6 \pm 7,1$  (0,6-26,9) ml idi. Tek nodülü olan olguların birinci yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $9,1 \pm 11,2$  (1,6-44) ml,  $4,4 \pm 4,3$  (1-17,1) ml,  $4,7 \pm 7,1$  (0,6-26,9) ml, ikinci yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $10,3 \pm 8,05$  (4,2-30,4) ml,  $5,3 \pm 3,9$  (2,3-14,9) ml,  $5,02 \pm 4,2$  (1,9-14,5)

ml, üçüncü yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla 6,8±3,6 (1,7-9,9) ml, 4,2±2,4 (1,1-7) ml, 2,7±1,4 (0,5-3,7) ml, dördüncü yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla tek olguda 14;13; 8,84;5,29 ml idi (Tablo 4).

**Tablo 4:** Tek nodüllü olan olguların yıllara göre tiroid bez volümleri

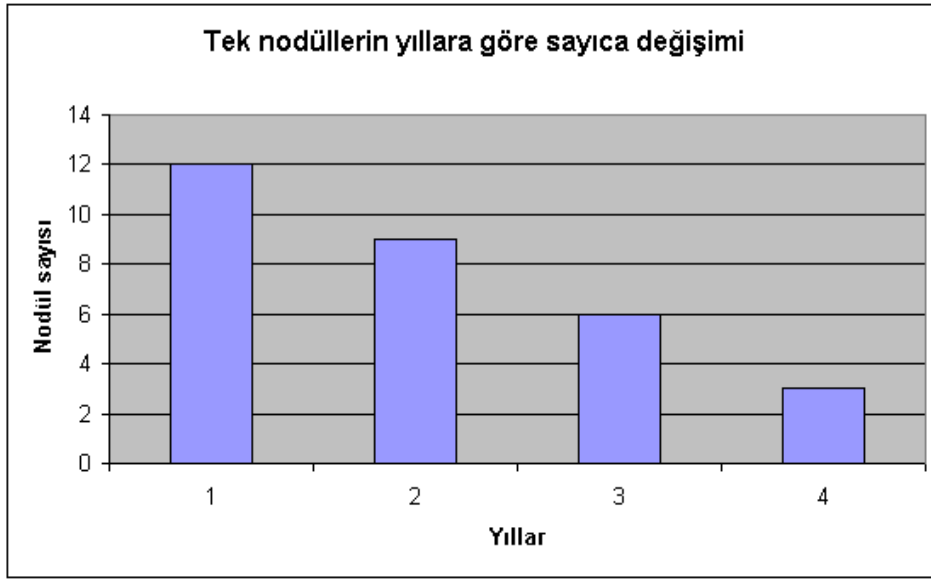
	Başvuru	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl
<b>Total tiroid volüm (ml)</b>	9,11±11,3 (1,7-44)	9,1±11,2 (1,6-44)	10,3±8,1 (4,2-30,4)	6,8±3,6 (1,7-9,9)	14,1 (tek değer)
<b>Sağ tiroid volüm (ml)</b>	4,5±4,3 (1-17,1)	4,4±4,3 (1-17,1)	5,3±3,9 (2,3-14,9)	4,2±2,4 (1,1-7)	5,3 (tek değer)
<b>Sol tiroid volüm (ml)</b>	4,6±7,1 (0,6-26,9)	4,7±7,1 (0,6-26,9)	5,0±4,2 (1,9-14,5)	2,7±1,4 (0,5-3,7)	8,8 (tek değer)

Başvuruda bez volümü>10 ml olan 2 (%17) olgu, birinci yılın sonunda 2 (%17) olguda, ikinci yılın sonunda 4 (%44) olguda saptanırken, üçüncü yılın sonunda bez volümü >10 ml saptanmadı. Dördüncü yılın sonunda ise 1 (%100) olguda bez volümü>10 ml idi (tek olgu).

Tek nodüllü olguların tiroid total bez volümleri LT4 tedavisi altında birinci yılın sonunda; ortalama±SDS %1±%12 büyüme, ikinci yılın sonunda ortalama±SDS %14±32 büyüme, üçüncü yılın sonunda ortalama±SDS %1±28 büyüme, dördüncü yılın sonunda ortalama±SDS %50±35 büyüme, beşinci yılın sonunda ortalama±SDS %14±46 büyüme göstermesine karşılık (Tablo 5); birinci yılın sonunda; 12 tek nodülün 3'ünün kaybolduğu, ikinci yılın sonunda; 9 tek nodülün 3'ünün kaybolduğu, üçüncü yılın sonunda; 6 tek nodülün 3'ünün kaybolduğu dördüncü yılın sonunda; kalan 3 tek nodülün 3'ünün de kaybolduğu saptandı (Şekil 7).

**Tablo 5:** Tek nodülü olan olguların tiroid bez volümlerinin yıllara göre değişimi

Tiroid volümlerindeki yüzde değişim	1. yıl sonunda	2. yıl sonunda	3. yıl sonunda	4. yıl sonunda	5. yıl sonunda
Total tiroid volüm (ml)	%1±%12 ↑ (%40↓-%34↑)	%14±32↑ (%31↓-%97↑)	%1±28↑ (%55↓-%56↑)	%50±35↑ (%0↓-%90↑)	%14±46↑ (%29↓-%90↑)
Sağ lob volüm (ml)	%4±%29↑ (%40↓-%115↑)	%8±%28 ↑ (%42 ↓-%76↑)	%1±23↑ (%45↓-%43↑)	%40±29 ↑ (%0↓-%98↑)	%9±53↑ (%38↓-%94↑)
Sol lob volüm (ml)	%2±%15↑ (%40↓-%53↑)	%18±%38↑ (%42↓-%122↑)	%1±40 ↑ (%64↓-%95↓)	%64±58↑ (%13↓-%129↑)	%17±57 ↑ (%33↓-%85↓)



**Şekil 7:** Tek nodüllerin yıllara göre sayıca değişimi

Tek nodüllerin başvuruda ortalama en-boy-derinlik değerleri sırasıyla; 5±2,5 (2,5-10) mm, 4,4±2,2 (2-9) mm, 4,1±1,4 (2,5-6) mm idi (Tablo 6).

**Tablo 6:** Başvuru anında tek nodülü olan olguların nodul boyutları (en, boy, derinlik olarak)

Nodül boyutları	Başvuru	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl
Olgu sayısı	12	9	6	3	0
En (mm)	5±2,5 (2,5-10)	5,9±3,9 (2,2-15)	6,5±4,4 (3-15)	4,7±1,2 (4-6)	0
Boy (mm)	4,4±2,2 (2-9)	4,4±2,8 (1,1-10)	4,2±1,7 (2-7)	3,3±1,8 (1,5-5)	0
Derinlik (mm)	4,1±1,4 (2,5-6)	7,3±2,1 (5-9)	7,3±3,2 (5-9,5)	4 (tek değer)	0

Birinci yılın sonunda; 12 tek nodülün 3'ünün kaybolduğu ve mevcut boyutlarının ortalama en-boy-derinlik değerleri sırasıyla;  $5,9 \pm 3,9$  (2,2-15) mm,  $4,4 \pm 2,8$  (1,1-10) mm,  $7,3 \pm 2,1$  (5-9) mm olarak değiştiği saptandı (Tablo 6). Birinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $14 \pm 60$  küçülme ( $100 \downarrow - 50 \uparrow$ ),  $30 \pm 50$  küçülme ( $100 \downarrow - 33 \uparrow$ ), tek olguda  $25$  büyüme olarak saptandı (Tablo 7).

İkinci yılın sonunda; 9 tek nodülün 3'ünün kaybolduğu, mevcut nodüllerin ortalama en-boy-derinlik değerlerinin sırasıyla;  $6,5 \pm 4,4$  (3-15) mm,  $4,2 \pm 1,7$  (2-7) mm,  $7,3 \pm 3,2$  (5-9,5) mm olduğu saptandı (Tablo 6). İkinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $18 \pm 50$  küçülme ( $100 \downarrow - 20 \uparrow$ ),  $12 \pm 74$  küçülme ( $100 \downarrow - 100 \uparrow$ ),  $47 \pm 74$  küçülme ( $100 \downarrow - 50 \uparrow$ ) idi (Tablo 7).

Üçüncü yılın sonunda; 6 tek nodülün 3'ünün kaybolduğu gözlemlendi. Kalan 3 olgudaki nodüllerin ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla;  $4,7 \pm 1,2$  (4-6) mm,  $3,3 \pm 1,8$  (1,5-5) mm, derinlik ölçümü tek değer olarak 4 mm idi (Tablo 6). Üçüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $33 \pm 50$  büyüme ( $100 \downarrow - 100 \uparrow$ ),  $0 \pm 84$  küçülme ( $100 \downarrow - 100 \uparrow$ ),  $60 \pm 56$  küçülme ( $100 \downarrow - 20 \downarrow$ ) idi (Tablo 7).

Dördüncü yılın sonunda; kalan 3 tek nodülün 3'ünün de kaybolduğu gözlemlendi (Tablo 6). Dördüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri tek olguda en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $100$  küçülme,  $100$  küçülme,  $100$  küçülme idi (Dördüncü yıl sonunda hiç nodül saptanmadı) (Tablo 7).

**Tablo 7:** Tek nodüllü olguların yıllar içinde nodül büyüklüklerindeki değişim yüzdeleri

Nodül boyutlarındaki yüzde değişim	1. yıl sonunda	2. yıl sonunda	3. yıl sonunda	4. yıl sonunda
<b>Olgu sayısı</b>	9	6	3	0
<b>En (mm)</b>	%14±%60 ↓ %100↓-%50↑	%18±%50↓ (%100↓-%20↑)	%33±%50↑ (%100↓-100↑)	%100 ↓ (Tek olgu)
<b>Boy (mm)</b>	%30±% 50↓ (%100 ↓-%33 ↑)	%12±%74 ↓ (%100 ↓-%100↑)	%0±%84 ↓ (%100 ↓-%100↑)	%100 ↓ (Tek olgu)
<b>Derinlik (mm)</b>	%25 ↑ (Tek olgu)	%47±%74↓ (%100 ↓-%50 ↑)	%60±% 56 ↓ (%100 ↓-%20 ↓)	%100 ↓ (Tek olgu)

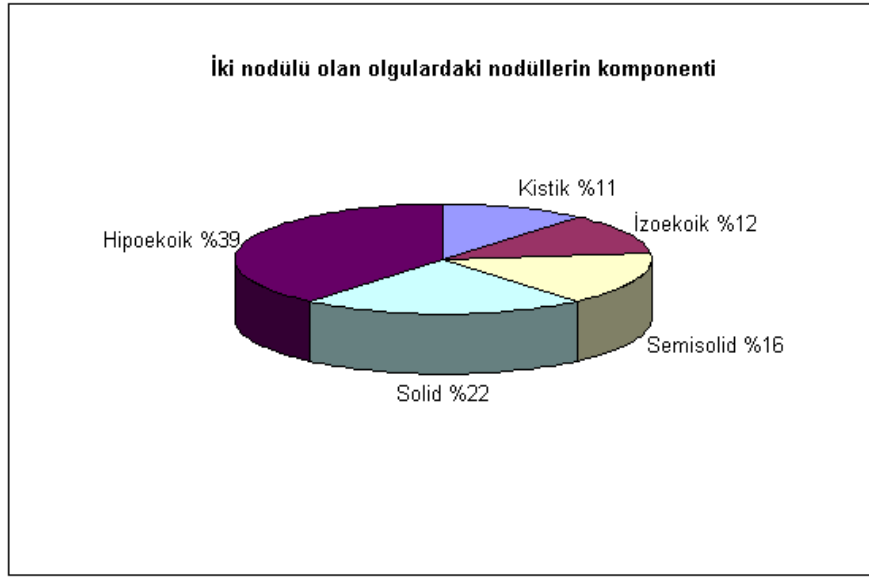
#### 4.3.3. Başvuruda İki Nodülü Olan Olguların Değerlendirmeleri

Başvuru anında iki nodülü olan 9 olgu mevcuttu. Nodüllerin 9'u (%50) tiroid bezi sağ lobunda, 9'u (%50) tiroid bezi sol tiroid lobunda yerleşimli idi. Nodül yerleşim yerlerine ait grafik, Şekil 8'de görülmektedir (Şekil 8).



**Şekil 8:** İki nodülü olan olgulardaki nodüllerin yerleşim yerleri

Nodüllerin ultrasonografik görünüm olarak; 2'si (%11) kistik, 3'ü (%16) semisolid, 4'ü (%22) solid, 7'si (%39) hipoekoik, 2'si (%12) izoekoik idi (Şekil 9).



**Şekil 9:** İki nodülü olan olgulardaki nodüllerin ultrasonografik görünümleri

İki nodülü olan olguların başvuru tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $8,3\pm 3,9$  (1,7-12,8) ml,  $4,5\pm 2,1$  (0,8-7,3) ml,  $3,7\pm 2,2$  (0,9-6,7) ml idi. Birinci yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $8,7\pm 4,2$  (1,7-13,9) ml,  $5,1\pm 2,4$  (0,8-8,4) ml,  $3,5\pm 2,03$  (1-6,5) ml, ikinci yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $14,3\pm 0,8$  (13,7-14,9) ml,  $7,1\pm 3,4$  (3,2-9,5) ml,  $5,3\pm 1,4$  (4,3-6,3) ml, üçüncü yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $8\pm 1,6$  (6,3-9,9) ml,  $3,9\pm 1,9$  (0,5-5,5) ml,  $3,4\pm 1$  (2,6-5) ml, dördüncü yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $12,2\pm 1,3$  (10,8-13,3) ml,  $6,6\pm 0,8$  (5,8-7,4) ml,  $5,6\pm 1,2$  (4,3-6,7) ml, beşinci yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $16,9\pm 5,1$  (13,3-20,5) ml,  $11\pm 2,3$  (9,3-12,6) ml,  $6\pm 2,8$  (4-8) ml idi (Tablo 8).

**Tablo 8:** İki nodülü olan olguların yıllara göre tiroid bez volümleri

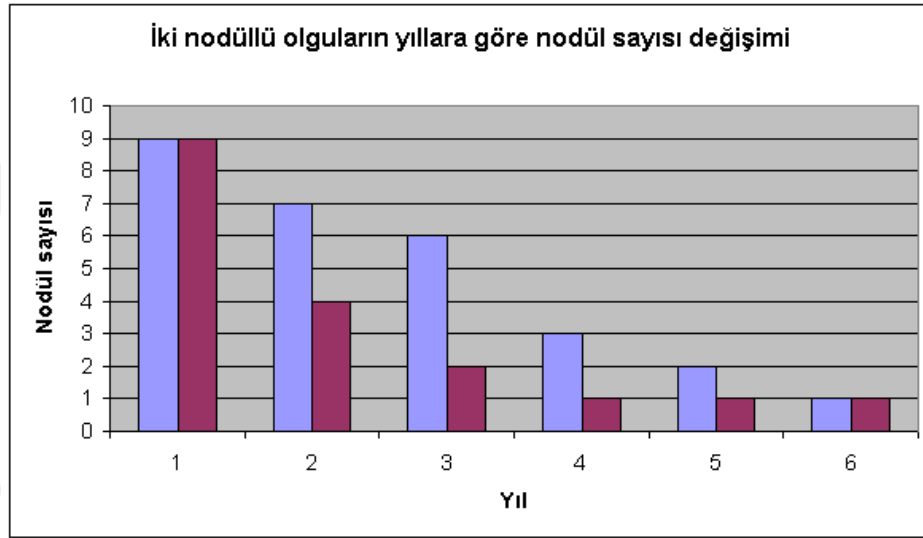
	Başvuru	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
<b>Total tiroid volüm (ml)</b>	8,3±3,9 (1,7-12,8)	8,7±4,2 (1,7-13,9)	14,3±0,8 (13,7-14,9)	8,04±1,6 (6,3-9,9)	12,2±1,3 (10,8-13,3)	16,9±5,1 (13,3-20,5)
<b>Sağ tiroid volüm (ml)</b>	4,5±2,1 (0,8-7,3)	5,1±2,4 (0,8-8,4)	7,08±3,4 (3,2-9,5)	3,9±1,9 (0,5-5,5)	6,6±0,8 (5,8-7,4)	11±2,3 (9,3-12,6)
<b>Sol tiroid volüm (ml)</b>	3,7±2,2 (0,9-6,7)	3,5±2,03 (1-6,5)	5,3±1,4 (1,3-6,3)	3,4±1 (2,6-5)	5,6±1,2 (4,3-6,7)	6±2,8 (4-8)

Başvuruda bez volümü>10 ml olan 4 (%44) olgu, birinci yılın sonunda 4 (%44) olguda, ikinci yılın sonunda 2 (%100) olguda saptanırken, üçüncü yılın sonunda bez volümü >10 ml saptanmadı. Dördüncü yılın sonunda ise 3 (%100) olguda, beşinci yılın sonunda 2 (%100) olguda bez volümü>10 ml idi.

İki nodüllü olguların tiroid bez volümleri LT4 tedavisi altında birinci yıl sonunda ortalama±SDS %5±%10 büyüme, ikinci yıl sonunda ortalama±SDS %14±%37 büyüme, üçüncü yıl sonunda ortalama±SDS %4±19 küçülme, dördüncü yıl sonunda ortalama±SDS %54±41 büyüme, beşinci yıl sonunda ortalama±SDS %36±%47 büyüme (Tablo 9) göstermesine karşılık; birinci yılın sonunda; 9 olgudaki birinci nodüllerin 2'sinin kaybolduğu, 9 olgudaki ikinci nodüllerin 5'inin kaybolduğu, ikinci yılın sonunda; kalan 7 birinci nodülün 1'inin kaybolduğu, kalan 4 ikinci nodülün 2'sinin kaybolduğu, üçüncü yılın sonunda; kalan 6 birinci nodülün 3'ünün kaybolduğu, kalan 2 ikinci nodülün 1'inin kaybolduğu, dördüncü yılın sonunda; kalan 3 birinci nodülün 1'inin kaybolduğu, kalan tek ikinci nodülün sebat ettiği, beşinci yılın sonunda; kalan 2 birinci nodülün 3 nodüle arttığı, kalan tek ikinci nodülün sebat ettiği saptandı (Şekil 10).

**Tablo 9:** İki nodülü olan olguların tiroid bez volümlerinin yıllara göre değişimi

Tiroid volümlerindeki yüzde değişim	1. yıl sonunda	2. yıl sonunda	3. yıl sonunda	4. yıl sonunda	5. yıl sonunda
Total tiroid volüm (ml)	%5±%10↑ (%0↓-%30↑)	%14±37↑ (%28↓-%97↑)	%4±19↓ (%41↓-%15↑)	%54±41↑ (%9↑-%90↑)	%36±47↑ (%0↓-%90↑)
Sağ lob volüm (ml)	%14±%38 ↑ (%0↓-%115↑)	%4±%29↓ (%42 ↓-%42↑)	%5±19↓ (%42↓-%12↑)	%42±17↑ (%31↑-%62↑)	%27±66↑ (%38↓-%94↑)
Sol lob volüm (ml)	%2±%6↓ (%20↓-%0↑)	%10±%23↑ (%21↓-%52↑)	%1±26 ↓ (%42↓-%40↑)	%80±80↑ (%13↓-%129↑)	%41±64↑ (%33↓-%85↑)



**Şekil 10:** İki nodülü olan olguların yıllara göre nodül sayısı değişimi (Mavi kolon ilk nodül, bordo kolon ikinci nodülü temsil etmektedir).

#### **İki nodülü olan olguların ilk nodüllerinin izlem verileri:**

Başvuru anında mevcut olan iki nodülden birincisinin ortalama en-boy-derinlik değerleri sırasıyla 10,1±6,1 (2-20) mm, 7,5±4,2 (2-15) mm, 8,1±4,8 (2-15) mm idi (Tablo 10).

Birinci yılın sonunda; 9 olgudaki birinci nodüllerin 2'sinin kaybolduğu gözlemlendi. Sebat eden birinci nodüllerin ortalama en-boy-derinlik değerleri sırasıyla; 12±9,21 (2-28) mm, 8,5±6,1 (1-20) mm, 11,4±7,8 (4,5-20) mm ölçüldü (Tablo 10). Birinci yılın sonunda bir önceki yıla göre birinci nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik

olmak üzere sırası ile; %12±%59 küçülme (%100↓-%75↑), %18±%57 küçülme (%100↓-%75↑), %27±%67 küçülme (%100↓-%33↑) idi (Tablo 11).

İkinci yılın sonunda; kalan eden 7 nodülün 1'inin kaybolduğu gözlemlendi. Kalan 6 nodülün ortalama en-boy-derinlik değerleri sırasıyla; 15,6±12,6 (3-38) mm, 8,3±5,4 (1-15) mm, 12±4,6 (8-17) mm idi (Tablo 10). İkinci yılın sonunda mevcut nodüllerin bir önceki yıla göre değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %5±%50 büyüme (%100↓-%50↑), %21±%39 küçülme (%100↓-%20↑), %5±%89 küçülme (%100↓-%77↑) idi (Tablo 11).

Üçüncü yılın sonunda; 6 nodülün 3'ünün kaybolduğu gözlemlendi. Kalan 3 nodülün en-boy- derinlik değerleri sırasıyla 11±2,6 (9-14) mm, 10±3 (7-13) mm, 14,5±6,4 (10-19) mm idi (Tablo 10). Üçüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodül değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %19±%56 büyüme (%100↓-%28↑), %12±%83 büyüme (%100↓-%100↑), %1±%88 küçülme (%100↓-%72↑) idi (Tablo 11).

Dördüncü yılın sonunda; 3 nodülün 1'inin kaybolduğu gözlemlendi. Kalan 2 nodülün en ve boy değerleri sırasıyla 22,2±23,68 (5,5-39) mm, 13,5±12 (5-22) mm, derinlik ise 6 mm tek değer olarak ölçüldüğü saptandı (Tablo 10). Dördüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre değişim yüzdeleri en-boy olmak üzere sırası ile; %70±%152 büyüme (%38↓-%178↑), %20±%68 büyüme (%28↓-%69↑) idi (Tablo 11).

Beşinci yılın sonunda; 2 nodülün 3 nodüle arttığı gözlemlendi. Bu 3 nodülün en-boy-derinlik değerleri sırasıyla; 11,4±7,6 (5,3-20) mm, 10,5±5,8 (5,6-17) mm, 11,5±7,8 (6-17) mm idi (Tablo 10). Beşinci yılın sonunda bir önceki yıla göre mevcut üç nodülün değişim yüzdeleri en-boy olmak üzere sırası ile; %16±%75 büyüme (%48↓-%100↑), %30±%63 büyüme (%22↓-%100↑) ve %100 büyüme idi (Tablo 11).

### **Başvuru anında iki nodülü olan olguların ikinci nodüllerinin izlem verileri:**

Başvuru anında 9 olgudaki ikinci nodüllerin ortalama en-boy-derinlik değerleri sırasıyla;  $7,5\pm 3,8$  (3,5-14) mm,  $6,6\pm 3,9$  (1-13) mm,  $6,6\pm 3,1$  (3-11) mm idi (Tablo 10).

Birinci yılın sonunda; 9 olgudaki ikinci nodüllerin 5'inin kaybolduğu ve mevcut nodüllerin ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla;  $4,7\pm 1,1$  (4-6) mm,  $3,3\pm 1,7$  (1,5-5) mm, derinlik ise tek değer olarak 4 mm ölçüldü (Tablo 10). Birinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $\%55\pm\%52$  küçülme ( $\%100\downarrow-\%10\uparrow$ ),  $\%59\pm\%50$  küçülme ( $\%100\downarrow-\%0\uparrow$ ),  $\%61\pm\%61$  küçülme ( $\%100\downarrow-\%33\uparrow$ ) idi (Tablo 11).

İkinci yılın sonunda; kalan 4 ikinci nodülün 2'sinin kaybolduğu gözlemlendi (Tablo 6). Kalan 2 nodülün ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla;  $17,5\pm 2,1$  (16-19) mm,  $12\pm 0$  (12-12) mm,  $10,5\pm 0,7$  (10-11) mm idi (Tablo 10). İkinci yılın sonunda bir önceki yıla göre ikinci nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $\%37\pm\%72$  küçülme ( $\%100\downarrow-\%35\uparrow$ ),  $\%34\pm\%75$  küçülme ( $\%100\downarrow-\%33\uparrow$ ),  $\%100\pm\%0$  küçülme ( $\%100\downarrow$ ) idi (Tablo 11).

Üçüncü yılın sonunda; kalan 2 ikinci nodülün 1'inin kaybolduğu gözlemlendi. Kalan tek nodülün en-boy-derinlik değerleri sırasıyla 20-11-13 mm idi (Tablo 10). Üçüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $\%25$  büyüme,  $\%8$  küçülme,  $\%18$  büyüme olarak saptandı (Tablo 11).

Dördüncü yılın sonunda; tek olan nodülün sebat ettiği gözlemlendi. Bu olgudaki nodülün dosya bilgilerinden en ve boy değerleri sırasıyla 20-16 mm olarak elde edilebildi (Tablo 10). Dördüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy olmak üzere sırası ile;  $\%0$  değişim,  $\%45$  büyüme olarak belirlendi (Tablo 11).

Beşinci yılın sonunda; tek olan nodülün sebat ettiği gözlemlendi. Bu olgudaki nodülün en-boy- derinlik değerleri sırasıyla; 30, 17, 20 mm idi (Tablo 10). Beşinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüldeki değişim yüzdeleri en ve boy olmak üzere sırası ile; %50 büyüme, %6 büyüme idi (Tablo 11).

**Tablo 10:** Başvuru anında iki nodülü olan olguların nodül boyutları

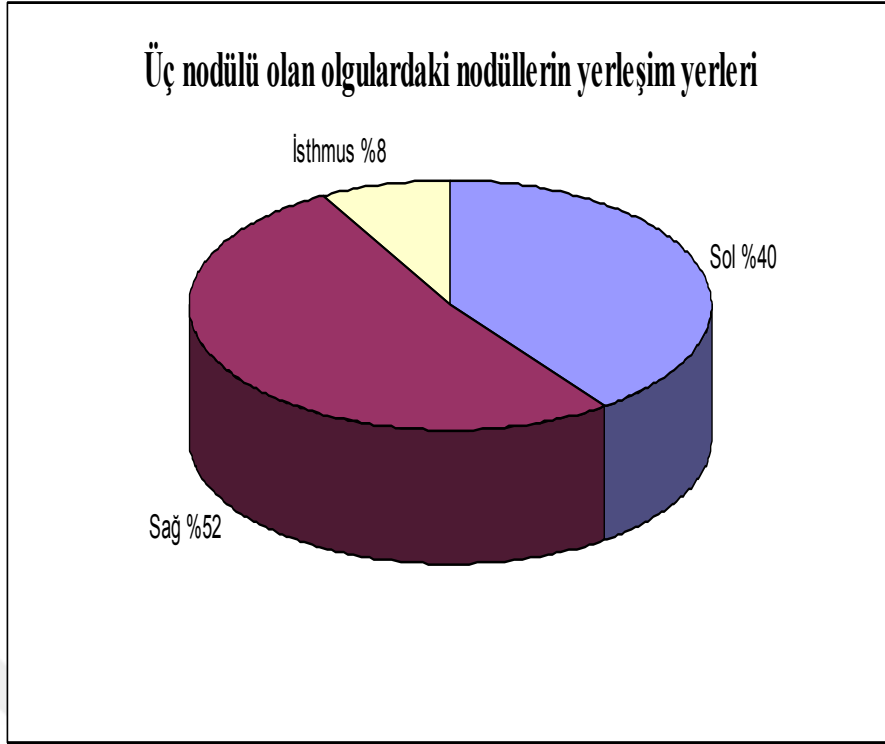
Nodül boyutları	Başvuruda	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
<b>BİRİNCİ NODÜL BOYUTLARI</b>						
N	9	7	6	3	2	3
<b>En (mm)</b>	10,1±6,1 (2-20)	12±9,21 (2-28)	15,6±12,6 (3-38)	11±2,6 (9-14)	22,2±23,7 (5,5-39)	11,4±7,6 (5,3-20)
<b>Boy (mm)</b>	7,5±4,2 (2-15)	8,5±6,1 (1-20)	8,3±5,4 (1-15)	10±3 (7-13)	13,5±12 (5-22)	10,5±5,8 (5,6-179)
<b>Derinlik (mm)</b>	8,1±4,8 (2-15)	11,4±7,8 (4,5-20)	12±4,6 (8-17)	14,5±6,36 (10-19)	6	11,5±7,8 (6-17)
<b>İKİNCİ NODÜL BOYUTLARI</b>						
N	9	4	2	1	1	1
<b>En (mm)</b>	7,5±3,8 (3,5-14)	4,7±1,1 (4-6)	17,5±2,2 (16-19)	20 (tek değer)	20 (tek değer)	30 (tek değer)
<b>Boy (mm)</b>	6,6±3,9 (1-13)	3,3±1,7 (1,5-5)	12±0 (12-12)	11 (tek değer)	16 (tek değer)	17 (tek değer)
<b>Derinlik (mm)</b>	6,6±3,13 (3-11)	4 (tek değer)	10,5±0,7 (10-11)	13 (tek değer)	-	20 (tek değer)

**Tablo 11:** Başvuru anında iki nodülü olan olguların nodül değişim yüzdeleri

Nodül boyutlarındaki yüzde değişim	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
<b>BİRİNCİ NODÜL BOYUTLARI</b>					
<b>Olgu sayısı n=9</b>	7	6	3	2	3
<b>En (mm)</b>	%12±%59 ↓ (%100 ↓-%75 ↑)	%5±%50 ↑ (%100 ↓-%50 ↑)	%19±%56 ↓ (%100 ↓-%28 ↑)	%70±%152 ↑ (%38 ↓-%178 ↑)	%16±%75 ↑ (%48 ↓-%100 ↑)
<b>Boy (mm)</b>	%18±%57 (%100 ↓-%75 ↑)	%21±%39 ↓ (%100 ↓-%20 ↑)	%12±%83 ↑ (%100 ↓-%100 ↑)	%20±%68 ↑ (%28 ↓-%69 ↑)	%30±%63 ↑ (%22 ↓-%100 ↑)
<b>Derinlik (mm)</b>	%27±%67 (%100 ↓-%33 ↑)	%21±%39 ↓ (%100 ↓-%20 ↑)	%1±%88 ↓ (%100 ↓-%72 ↑)		
<b>İKİNCİ NODÜL BOYUTLARI</b>					
Nodül boyutlarındaki yüzde değişim	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
<b>Olgu sayısı n=9</b>	4	2	1	1	1
<b>En (mm)</b>	%56±%52 ↓ (%100 ↓-%10 ↑)	%37±%72 ↓ (%100 ↓-%35 ↑)	%25 ↑ (tek değer)	%0 değişim (tek değer)	%50 ↑ (tek değer)
<b>Boy (mm)</b>	%59±%50 (%100 ↓-%0 ↑)	%34±%75 ↓ (%100 ↓-%33 ↑)	%8 ↓ (tek değer)	%45 ↑ (tek değer)	%6 ↑ (tek değer)
<b>Derinlik (mm)</b>	%61±%61 (%100 ↓-%33 ↑)	%100±%0 ↓ (%100 ↓)	%8 ↓ (tek değer)		

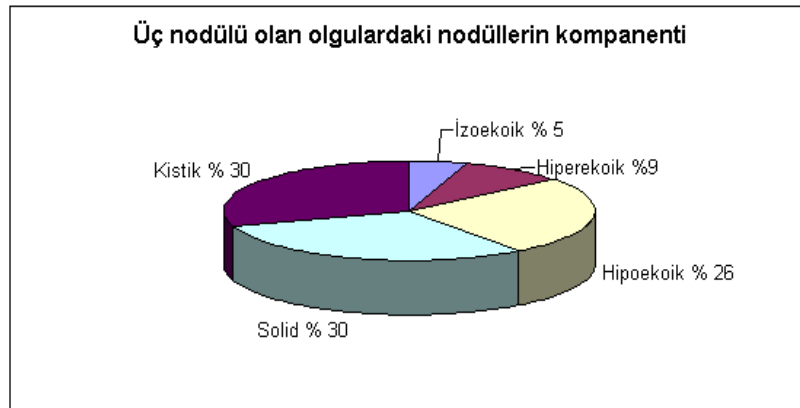
#### 4.3.4. Başvuruda Üç Nodülü Olan Olguların Değerlendirme Sonuçları

Başvuru anında; 9 olguda 3 nodül saptandı. Bu nodüllerin 11'i (%40) sağda, 14'ü (%52) solda, 2'si (%8) istmusta lokalize idi (Şekil 11).



**Şekil 11:** Üç nodülü olan olgulardaki nodüllerin yerleşim yerleri

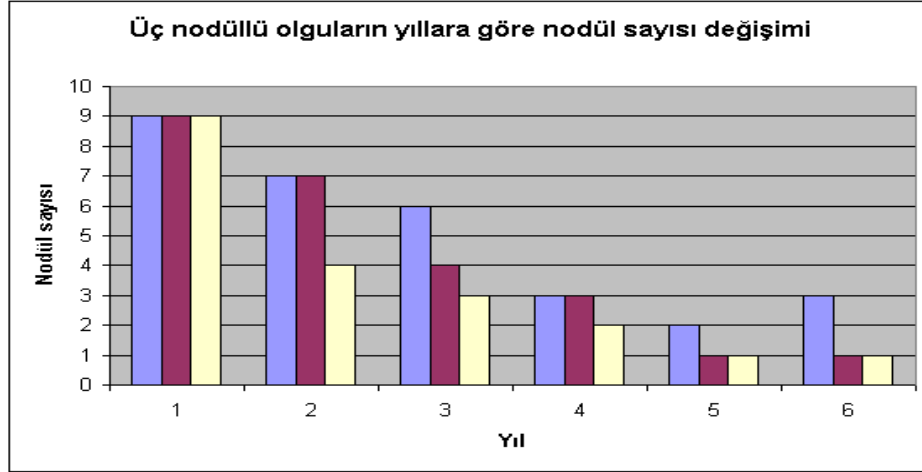
Nodüllerin 8'i (%30) kistik, 3'ü (%9) hiperekoik, 8'i (%30) solid, 7'si (%26) hipoekoik, 1'i (%5) izoekoik idi (Şekil 12).



**Şekil 12:** Üç nodülü olan olgulardaki nodüllerin ultrasonografik görünümleri

9 olgudaki birinci nodüllerin sayıca birinci yıl 7, ikinci yıl 6, üçüncü yıl 3, dördüncü yıl 2, beşinci yıl 3 adet olduğu saptandı. 9 olgudaki ikinci nodüllerin birinci

yıl 7, ikinci yıl 4, üçüncü yıl 3, dördüncü yıl 1, beşinci yıl 1 adet olduğu saptandı. 9 olgudaki üçüncü nodüllerin birinci yıl 4, ikinci yıl 3, üçüncü yıl 2, dördüncü yıl 1, beşinci yıl 1 adet olarak değiştiği saptandı (Şekil 13).



**Şekil 13:** Üç nodüllü olan olguların yıllara göre nodül sayısı değişimi (Mavi kolon ilk nodül, bordo kolon ikinci nodülü, sarı kolon üçüncü nodülü temsil etmektedir).

Üç nodüllü olan olguların başvuru tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $12,2 \pm 6$  (2,4-22) ml,  $6,2 \pm 2,8$  (1,2-10,6) ml,  $6,01 \pm 3,4$  (1,2-11,4) ml idi. Birinci yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $12,4 \pm 7,7$  (2,4-27,2) ml,  $5,7 \pm 3,1$  (1,2-10,6) ml,  $6,7 \pm 5$  (1,2-17,6) ml idi. Olguların ikinci yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $10,2 \pm 2,6$  (7,3-13,5) ml,  $5,7 \pm 1,5$  (4,1-7,4) ml,  $4,6 \pm 1,2$  (3,2-6,2) ml idi. Üçüncü yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $8,6 \pm 3,3$  (2,7-12,2) ml,  $4,4 \pm 1,8$  (1,3-6,6) ml,  $4,2 \pm 1,8$  (1,4-7) ml idi. Olguların dördüncü yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla  $13,4 \pm 5,1$  (9,8-17) ml,  $5,4 \pm 0,6$  (5-5,9) ml,  $8 \pm 4,5$  (4,8-11,1) ml idi. Beşinci yıl sonu tiroid total, sağ ve sol lob volümleri sırasıyla 6,9; 3,7; 3,2 ml olarak saptandı (Tablo 12).

Başvuruda bez volümü  $>10$  ml olan 6 (%66) olgu, birinci yılın sonunda 6 (%99) olguda, ikinci yılın sonunda 2 (%50) olguda saptanırken, üçüncü yılın sonunda 2 (%33),

dördüncü yılın sonunda 1 (%50) olguda saptanırken; beşinci yılın sonunda bez volümü >10 ml olan olgu saptanmadı.

**Tablo 12:** Üç nodülü olan olguların yıllara göre tiroid bez volümleri

	Başvuru	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
<b>Total tiroid volüm (ml)</b>	12,2±6 (2,4-22)	12,4±7,7 (2,2-27,2)	10,2±2,6 (7,3-13,5)	8,6±3,3 (2,7-12,2)	13,4±5,1 (9,8-17)	6,9 (tek değer)
<b>Sağ tiroid volüm (ml)</b>	6,2±2,8 (1,2-10,6)	5,7±3,1 (1,2-10,6)	5,7±1,5 (4,1-7,4)	4,4±1,8 (1,3-6,6)	5,4±0,6 (5-5,9)	3,7 (tek değer)
<b>Sol tiroid volüm (ml)</b>	6,01±3,4 (1,2-11,4)	6,7±5 (1,2-17,6)	4,6±1,2 (3,2-6,2)	4,2±1,8 (1,4-7)	8±4,5 (4,8-11,1)	3,2 (tek değer)

Üç nodüllü olguların tiroid bez volümleri LT4 tedavisi altında; birinci yıl sonunda ortalama±SDS %1±%19 küçülme, ikinci yılın sonunda ortalama±SDS %1±23 büyüme, üçüncü yıl sonunda ortalama±SDS %1±29 küçülme, dördüncü yıl sonunda ortalama±SDS %40±45 büyüme, beşinci yıl sonunda ortalama±SDS %26 küçülme gösterdi (Tablo 13).

**Tablo 13:** Üç nodülü olan olguların tiroid bez volümlerinin yıllara göre değişimi

Tiroid volümlerindeki yüzde değişim	1. yıl sonunda	2. yıl sonunda	3. yıl sonunda	4. yıl sonunda	5. yıl sonunda
<b>Total tiroid volüm (ml)</b>	%1±%19↓ (%40↓-%34↑)	%1±23↑ (%31↓-%48↑)	%1±29↓ (%55↓-%34↑)	%40±45↑ (%0↑-%89↑)	%26↓ (tek değer)
<b>Sağ lob volüm (ml)</b>	%0±%36↓ (%40↓-%90↑)	%9±%32↑ (%35 ↓-%55↑)	%8±18↓ (%45↓-%7↑)	%24±23↑ (%0↑%47↑)	%33↓ (tek değer)
<b>Sol lob volüm (ml)</b>	%6±%25↑ (%40↓-%53↑)	%3±%21↑ (%25↓-%42↑)	%1±39↓ (%64↓-%66↑)	%52±62↑ (%0↓-%121↑)	%29↓ (tek değer)

Başvuru anında 9 olgudaki 1. nodüllerin ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla;  $8,4\pm 6,1$  (1,2-18) mm,  $7,5\pm 6,8$  (1,2-24) mm,  $4,8\pm 3,7$  (1,2-8) mm olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Birinci yılın sonunda; 9 olgudaki 1. nodüllerin 2'sinin kaybolduğu ve kalan 7 nodülün ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla;  $8,4\pm 6,95$  (2-19) mm,  $6,5\pm 7,9$  (2-24) mm,  $6,4\pm 5,1$  (2,8-10) mm olarak saptanmıştır (Tablo 14). Birinci yılın sonunda bir önceki yıla göre birinci nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $\%18\pm\%48$  küçülme ( $\%100\downarrow-\%40\uparrow$ ),  $\%35\pm\%36$  küçülme ( $\%100\downarrow-\%0\uparrow$ ),  $\%25$  büyüme (tek değer) idi (Tablo 15).

İkinci yılın sonunda; 7 olan nodüllerin kaybolmadığı gözlemlendi. 7 nodülün ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla;  $7,1\pm 5,9$  (1,2-19) mm,  $5,4\pm 3,8$  (1,2-15) mm,  $6,7\pm 5,8$  (1,2-15) mm olarak saptanmıştır (Tablo 14). İkinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $\%0\pm\%72$  küçülme ( $\%100\downarrow-\%100\uparrow$ ),  $\%60\pm\%170$  büyüme ( $\%100\downarrow-\%45\uparrow$ ),  $\%32\downarrow\pm\%90$  büyüme ( $\%100\downarrow-\%100\uparrow$ ) idi (Tablo 15).

Üçüncü yılın sonunda; 7 olan nodüllerin kaybolmadığı gözlemlendi. 7 nodülün ortalama en, boy, derinlik değerleri sırasıyla;  $7,6\pm 6,9$  (1,5-22) mm,  $5\pm 3,5$  (1,5-11) mm,  $4,6\pm 3,2$  (1,5-9) mm idi (Tablo 14). Üçüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile;  $\%20\pm\%50$  küçülme ( $\%100\downarrow-\%100\uparrow$ ),  $\%6\pm\%100$  büyüme ( $\%100\downarrow-\%100\uparrow$ ),  $\%0$  değişim (tek değer) idi (Tablo 15).

Dördüncü yılın sonunda; 7 olan nodüllerin 6'sının kaybolduğu gözlemlendi. Kalan 1 nodülün en, boy, derinlik değerleri sırasıyla; 4, 4, 4 mm idi (Tablo 14). Dördüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak

üzere sırası ile; %58±%72 küçülme (%100↓-%20↑), %55±%76 küçülme (%100↓-%33↑), %33büyüme (tek değer) idi (Tablo 15).

Beşinci yılın sonunda; 1 olan nodülün sebat ettiği saptanmıştır. Bu 1 nodülün en, boy, derinlik değerleri sırasıyla; 4,7, 4,7, 4,7 mm idi (Tablo 14). Beşinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüldeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %17 büyüme, %17 büyüme, %17 büyüme tek değer idi (Tablo 15).

Başvuru anında 9 olgudaki ikinci nodüllerin ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla; 7,3±6,1 (1,3-18) mm, 6,1±7,1 (1,3-24) mm, 4,6±4,7 (1,3-8) mm olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Birinci yılın sonunda; 9 olgudaki 2. nodüllerin 2'sinin kaybolduğu ve kalan 7 nodülün ortalama ülün en-boy- derinlik değerleri sırasıyla; 6,4±5,5 (1,8-17) mm, 6,4±8 (1,8-24) mm, 2,4±0,8 (1,8-3) mm olarak saptanmıştır (Tablo 14). Birinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %37±%48 küçülme (%100↓-%33↑), %32±%52 küçülme (%100↓-%50↑), %88±%16 küçülme (%100↓-%77↑) idi (Tablo 15).

İkinci yılın sonunda; sayıca 7 olan nodüllerin 3'ünün kaybolduğu gözlendi. Kalan 4 olgunun nodüllerinin ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla; 5,1±3,1 (1,3-9) mm, 4,6±2,4 (1,3-7) mm, 3,8±2,1 (1,3-5) mm olarak saptanmıştır (Tablo 14). İkinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %40±%76 küçülme (%100↓-%100↑), %31±%86 küçülme (%100↓-%100↑), %22±%107 küçülme (%100↓-%100↑) idi (Tablo 15).

Üçüncü yılın sonunda; sayıca 4 olan nodüllerin 1'inin kaybolduğu gözlendi. Kalan 3 nodülün en ve boy değerleri sırasıyla; 3,1±1,9 (2-5,3) mm, 2,7±1,2 (2-4,1) mm, derinlik ise 2 mm tek değer idi (Tablo 14). Üçüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %13±%87

küçülme (%100↓-%100↑), %19±%100 küçülme (%100↓-%100↑), %20±%105 küçülme (%100↓-%100↑) idi (Tablo 15).

Dördüncü yılın sonunda; sayıca 3 olan nodüllerin 2'sinin kaybolduğu gözlemlendi. Kalan 1 olgunun nodülünün en-boy-derinlik değerleri sırasıyla; 2-2-2 mm idi (Tablo 14). Dördüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüldeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %0, %0, %0 değişim idi (Tablo 15).

Beşinci yılın sonunda; sayıca 1 olan nodül sebat ettiği, bu nodülün en, boy, derinlik değerleri sırasıyla; 2-2-2 mm olarak ölçüldüğü saptandı (Tablo 14). Beşinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüldeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %0, %0, %0 değişim idi (Tablo 15).

Başvuru anında 9 olgudaki üçüncü nodüllerin ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla; 5,9±3,7 (1,3-12) mm, 4,5±3,8 (1,3-12) mm, 8,7±10,4 (1,3-16) mm olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Birinci yılın sonunda; 9 olgudaki üçüncü nodüllerin 5'inin kaybolduğu ve kalan 4 nodülün ortalama en-boy-derinlik değerleri sırasıyla; 7,8±3 (4-11) mm, 5,8±4,2 (3-12) mm, 3,5±0,7 (3-4) mm olarak saptanmıştır (Tablo 14). Birinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %25±%115 küçülme (%100↓-%250↑), %49±%60 küçülme (%100↓-%33↑), %100 küçülme (tek değer) idi (Tablo 15).

İkinci yılın sonunda; sayıca kalan 4 nodülün 1'inin kaybolduğu gözlemlendi. Kalan 3 nodülün ortalama en-boy- derinlik değerleri sırasıyla; 3,8±2,1 (1,3-5) mm, 2,8±1,9 (1,3-5) mm, 3,1±2,2 (1,3-5) mm olarak saptanmıştır (Tablo 14). İkinci yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy-derinlik olmak üzere sırası ile; %23±%86 küçülme (%100↓-%100↑), %17±%94 küçülme (%100↓-%100↑), %22±%107 büyüme (%100↓-%100↑) idi (Tablo 15).

Üçüncü yılın sonunda; sayıca kalan 3 nodülün 1'inin kaybolduğu gözlemlendi. Kalan 2 nodülün en ve boy değerleri sırasıyla;  $4,2 \pm 1,7(3-5,4)$ ,  $2,5 \pm 2,1(1-4)$  mm idi, derinlik ölçümü hesaplanmamıştı (Tablo 14). Üçüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy olmak üzere sırası ile;  $\%26 \pm \%110$  büyüme ( $\%100 \downarrow - \%100 \uparrow$ ),  $\%6 \pm \%100$  büyüme ( $\%100 \downarrow - \%100 \uparrow$ ) idi (Tablo 15).

Dördüncü yılın sonunda; sayıca kalan 2 nodülün 1'inin kaybolduğu gözlemlendi. 1 nodülün en ve boy değerleri sırasıyla; 2 ve 1 mm idi, derinlik ölçümü hesaplanmamıştı (Tablo 14). Dördüncü yılın sonunda bir önceki yıla göre nodüllerdeki değişim yüzdeleri en-boy olmak üzere sırası ile;  $\%33$  küçülme (tek değer),  $\%0$  değişim (tek değer) idi (Tablo 15).

Beşinci yılın sonunda; Tek olan nodülün sebat ettiği gözlemlendi. Bu olgudaki nodülün en-boy-derinlik değerleri sırasıyla; 2, 2, 2 mm idi (Tablo 14). Beşinci yılın sonunda nodüldeki değişim yüzdeleri en-boy olmak üzere sırası ile;  $\%0$  değişim (tek değer),  $\%100$  büyüme (tek değer) idi (Tablo 15).

**Tablo 14:** Başvuru anında üç nodülü olan olguların nodül boyutları

Nodül boyutları	Başvuruda	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
<b>BİRİNCİ NODÜL BOYUTLARI</b>						
N	9	7	7	7	1	1
En (mm)	$8,4 \pm 6,1$ (1,2-18)	$8,4 \pm 6,9$ (2-19)	$7,1 \pm 5,9$ (1,2-19)	$11 \pm 2,6$ (9-14)	4 (tek değer)	4,7 (tek değer)
Boy (mm)	$7,5 \pm 6,8$ (1,2-24)	$6,5 \pm 7,9$ (2-24)	$5,4 \pm 3,8$ (1,2-11)	$10 \pm 3$ (7-13)	4 (tek değer)	4,7 (tek değer)
Derinlik (mm)	$4,8 \pm 3,7$ (1,2-8)	$6,4 \pm 5,1$ (2,8-10)	$6,7 \pm 5,9$ (1,2-15)	$14,5 \pm 6,4$ (10-19)	4 (tek değer)	4,7 (tek değer)
<b>İKİNCİ NODÜL BOYUTLARI</b>						
N	9	7	4	3	1	1
En (mm)	$7,3 \pm 6,1$ (1,3-18)	$6,4 \pm 5,5$ (1,8-17)	$5,1 \pm 3,1$ (1,3-9)	$3,1 \pm 1,9$ (2-5,3)	2 (tek değer)	2 (tek değer)
Boy (mm)	$6,1 \pm 7,1$ (1,3-24)	$6,4 \pm 8$ (1,8-24)	$4,6 \pm 2,4$ (1,3-7)	$2,7 \pm 1,2$ (2-4,1)	2 (tek değer)	2 (tek değer)

<b>Derinlik (mm)</b>	4,6±4,7 (1,3-8)	2,4±0,8 (1,8-3)	3,8±2,1 (1,3-5)	2	2 (tek değer)	2 (tek değer)
<b>ÜÇÜNCÜ NODÜL BOYUTLARI</b>						
<b>N</b>	9	4	3	2	1	1
<b>En (mm)</b>	5,9±3,7 (1,3-12)	7,7±3 (4-11)	3,8±2,1 (1,3-5)	4,2±1,7 (3-5,4)	2 (tek değer)	2 (tek değer)
<b>Boy (mm)</b>	5±3,8 (1,3-12)	5,7±4,2 (3-12)	2,7±2 (1,3-5)	2,5±2,1 (1-4)	1 (tek değer)	2 (tek değer)
<b>Derinlik (mm)</b>	8,6±10,4 (1,3-16)	3,5±0,7 (3-4)	3,1±2,6 (1,3-5)			2 (tek değer)



**Tablo 15:** Başvuru anında üç nodülü olan olguların nodül değişim yüzdeleri

Nodül boyutlarındaki yüzde değişim	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
<b>BİRİNCİ NODÜL BOYUTLARI</b>					
<b>Olgu sayısı n=9</b>	7	7	7	1	1
<b>En (mm)</b>	%12±%59 ↓ %100↓-%75↑	%5±%50 ↑ %100↓-%50 ↑	%19±%56 ↓ %100 ↓-%28 ↑	%70±%152↑ %38 ↓-%178 ↑	%16±%75 ↑ %48 ↓-%100 ↑
<b>Boy (mm)</b>	%18±%57 %100↓-%75↑	%21±%39 ↓ %100↓-%20 ↑	%12±%83↑ %100 ↓-%100 ↑	%20±%68 ↑ %28↓-69↑	%30±%63 ↑ %22 ↓-%100 ↑
<b>Derinlik (mm)</b>	%27±%67 %100↓-%33↑	%5±%89 ↓ %100↓-%77 ↑	%1±%88 ↓ %100↓-%72 ↑		
<b>İKİNCİ NODÜL BOYUTLARI</b>					
<b>Nodül boyutlarındaki yüzde değişim</b>	<b>1. yıl</b>	<b>2. yıl</b>	<b>3. yıl</b>	<b>4. yıl</b>	<b>5. yıl</b>
<b>Olgu sayısı n=9</b>	7	4	3	1	1
<b>En (mm)</b>	%37±%48 ↓ %100↓-%33↑	%40±%76 ↓ %100↓-100↑	%13±%87 ↓ %100 ↓-%100 ↑	%0 değişim	%0 değişim
<b>Boy (mm)</b>	%40±%76 ↓ %100↓-100 ↑	%31±%86 ↓ %100↓-100↑	%19±%100↓ %100 ↓-%100↑	%0 değişim	%0 değişim
<b>Derinlik (mm)</b>	%88±16 ↓ %100-%77 ↓	%22±%107 ↑ %45-%100 ↑	%20±105 ↓ %100 ↓-%100 ↑	%0 değişim	%0 değişim
<b>ÜÇÜNCÜ NODÜL BOYUTLARI</b>					
<b>Nodül boyutlarındaki yüzde değişim</b>	<b>1. yıl</b>	<b>2. yıl</b>	<b>3. yıl</b>	<b>4. yıl</b>	<b>5. yıl</b>
<b>Olgu sayısı n=9</b>	4	3	2	1	1
<b>En (mm)</b>	%25±%115↓ %100↓-250 ↑	%23±%86 ↓ %100↓-100↑	%26±110 ↑ %100 ↓-%100 ↑	%33 ↓ tek değer	%0 değişim tek değer
<b>Boy (mm)</b>	%49±%60↓ %100↓-33↑	%17±%94 ↓ %100 ↓-%100 ↑	%6±%100 ↑ %100↓-%100↑	%0 değişim tek değer	%100 ↑ tek değer
<b>Derinlik (mm)</b>	%100 ↓ tek değer	%22±%107 ↑ %100↓-100↑	%20±105 ↓ %100 ↓-%100 ↑		

#### 4.4. İzlemede Tiroid Cerrahisi Endikasyonu Gelişen Olgular

Tiroid nodülü olan olgularımızın üçünde; nodül izlemi sırasında, tiroid cerrahisi endikasyonu gelişti. Bu olguların seyrini değerlendirdiğimizde;

**Birinci olgu;** 17 yaşında, guatr nedeni başvurduğunda Hashimoto tiroiditi tanısı konulan, başvuruda istmusta 9x11 mm ve sol lobda 18x24 mm olmak üzere iki adet nodülü saptanan, başlangıçtaki İİAB sonucu ‘önemi belirlenemeyen atipi’ saptanan, altı ay süreyle LT4 tedavisi almakta iken, nodül boyutları 11x12 mm ve 17x24 mm olarak değişen ve tekrarlanan İİAB sonucu ‘malignite şüphesi’ olarak gelen ve total tiroidektomi sonrası papiller tiroid ca tanısı alan bir kız olgu idi. Bu olguda cerrahi öncesi altı aylık LT4 tedavisi ile izlemede istmustaki nodülde büyüme, diğer nodülde stabil kalma mevcuttu.

**İkinci olgu;** 14 yaşında, bacak ağrısı nedeniyle genel pediatri polikliniğine başvuran ve Hashimoto tiroiditi tanısı konularak kliniğimize danışılan, tiroid USG’de solda 8x10x15 mm, izoekoik solid nodül, solda 3x4 mm hipoekoik nodül saptanan, LT4 (50 µg /gün) başlanan, ikinci yıl soldaki nodülü 8x10x19 mm ve 4x3x3 mm, üçüncü yıl 15x10x19 mm, 5x5x5 mm, dördüncü 24x10x13 mm ve diğer nodülü aynı boyutta sebat eden olguda İİAB ‘foliküler neoplazi’ şüphesi olması nedeniyle subtotal tiroidektomi uygulanan ve postop patolojisi multisentrik papiller mikrokarsinom saptanan bir kız olgu idi. Olgunun ilk İİAB’si ‘benign’, bir yıl sonra yapılan kontrol İİAB’si ‘adenomatöz hiperplazi’, on ay sonrasında yapılan kontrol İİAB’si ‘önemi belirsiz atipi’, beş ay sonrasında tekrarlanan İİAB’si ise ‘foliküler neoplazi’ olarak raporlanmıştı.

**Üçüncü olgu;** 16 yaşında, boy kısalığı nedeni ile başvurduğunda takibe alınan, yapılan tetkikler sonucunda anti-Tg ve anti-TPO pozitifliği saptanan hastanın yapıla USG’ sinde istmus sol yarıda 5x3 mm punktat kalsifikasyonları olan ve periferik halosu

bulunmayan, solid nodül görülen kız olguda; Hashimoto tanısı ile izleme alınıp, LT4 tedavisi başlandığı, İİAB'sinin Hashimoto tiroiditi ile uyumlu olduğu, iki yıl aralıklı İİAB ile ve LT4 tedavisi ile izlendiği, ikinci yıl kontrol USG'sinde nodül boyutlarının 6x4x6 mm olarak arttığı ve yapılan İİAB'sinin 'foliküler neoplazi şüphesi' olarak raporlanması üzerine, endokrinoloji, onkoloji, radyoloji, çocuk cerrahisi bölümlerin katıldığı Tiroid Nodül Konseyi'nde tiroidektomi kararı verildiği gözlemlendi. Postoperatif patoloji raporu papiller karsinom olarak raporlandı.



## 5.TARTIŞMA

Çocukluk çağında fizik inceleme sırasında yaklaşık her yüz çocuktan birisinde tiroid nodülü saptanmaktadır. Ergenlik çağına doğru USG ile değerlendirme sıklığı artışı ile tiroid nodülü saptanma sıklığı artmaktadır. Çocukluk çağı tiroid nodülleri; erişkinlere göre dört kat fazla malignite riski taşıdıklarından ayrı bir önem taşımaktadırlar. Çalışmamızda hastanemiz endokrin kliniğinde izlemde olan 30 tiroid nodüllü çocuk ve adölesan olguda saptanan 57 tiroid nodülünün, LT4 ile supresyon tedavisi altındaki değişimlerini değerlendirmeyi, bu değişimlerden tiroidektomi gereksinimi gerektiren olguları LT4 tedavisine yanıtlarına göre önceden öngörmeyi amaçladık. Çalışmamızda LT4 tedavisi ile mevcut tiroid nodüllerindeki değişimi beş yıllık dönemde değerlendirdik. İzlemimizde LT4 tedavisi altında, tiroid bez volümlerinde minimal büyüme olmasına karşın, 57 nodülün %88'inin kaybolduğunu, üç olguda (%10) ise tiroid bezi cerrahisi gerektiğini saptadık.

Çalışmamızda tiroid nodülü saptanan olgularımızın ortalama başvuru yaşları 12,3 idi. Literatürde tiroid nodülü çalışmalarına baktığımızda; Raab SS ve ark.'larının 1995 yılında yayınladığı çalışmada ortalama yaşları 13,1 yıl olan 63 olgu, Degnan SS ve ark.'larının 1996 yılında yayınladığı çalışmada ortalama yaşları 14,2 yıl olan 16 olgu, Khurana ve ark.'larının 2009 yılında yayınladığı çalışmada ortalama yaşları 14,75 yıl olan 42 olgu, Amrikachi ve ark.'larının 2005 yılında yayınladığı çalışmada ortalama yaşları 17 yıl olan 32 olgu incelendiğini, tiroid nodülü olgularının bizim çalışmamızdakine benzer şekilde adölesan dönemde saptandığını belirledik (57,58,59,60).

Olgularımızın %86,7'si kız cinsiyette idi. Erişkin çalışmaların verilerine göre tiroid nodüllerinin kadınlarda dört kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (61). SclabasGM ve ark.'larının 240 olguluk çalışmalarında nodül sıklığı kadınlarda

erkeklerden üç kat fazla, Yang J ve ark.'larının 4703 olguluk çalışmalarında 5,4 kat fazla, Sangalli G ve ark.'larının 5287 olguluk çalışmalarında 4,2 kat fazla, ülkemizde Gürel Fs'nin yaptığı çalışmada beş kat fazla, Dündar E ve ark.'larının çalışmasında 6,5 kat fazla saptanmıştır. Çalışmamızda ise bu oranı literatürdekine benzer şekilde 6,5 olarak saptadık. Ancak çalışma grubumuzdaki olgularımızın sayısı; olgularımız adölesan yaşta olmalarına rağmen, erişkin çalışmalarının verilerine göre kıyaslandığında yetersizdir (62,63,64,65,66).

Olgularımızın beşte birinde (n: 6) boyunda şişlik yakınması ile değerlendirme yapıldığında, üçte birinde (n: 11) rutin kontrollerde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması ile, yaklaşık yarısında (n: 13) diğer nedenlerle yapılan incelemelerde tiroid nodülü saptandı. Erişkin Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu'nda; palpe edilebilen nodül sıklığı %3-7 iken, klinik olarak saptanamayan ancak ultrasonografide tespit edilen nodül sıklığı %20-76 olarak geniş bir aralıkta verilmektedir. Tiroid nodüllerinin; hastanın kendisi veya hekimin fizik muayenesi sırasında boyunda kitle ele gelmesi ile veya yapılan görüntüleme incelemesi sırasında tesadüfen saptandığı bildirilmektedir (67). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2011 yılında yapılan, erişkin yaş grubunu içeren çalışmada en sık başvuru nedeni; olgunun kendisi tarafından fark edilen ya da başkası tarafından belirtilen morfolojik tiroid problemi (%79) olarak saptandığı bildirilmiştir (68). Kasım 2011'de Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Arıcı ve ark.'larının yaptığı çocukluk ve adölesan yaş grubunda nodüler guatr nedeni ile takipli olgularda; tiroid karsinoma sıklığını irdeleyen araştırmada olguların en sık başvuru nedeni asemptomatik servikal kitle (%68) olarak saptanmıştır (69).

Çalışmamızda başvuru anında 15 olguda (%50) fizik muayenede tiroid glandının palpe edilebildiğini, hiçbir nodülün ise palpe edilemediğini saptadık. Tiroid nodülleri

sık rastlanmakla beraber klinik olarak tanı konması zor olan lezyonlardır. Palpasyon ile muayenede normal olarak değerlendirilen glandların pek çoğunda USG ile küçük nodüllerin saptanması tiroid nodüllerinin yaygınlık ve önemini, ayrıca sadece fizik muayenenin tiroid nodülünü saptamada yetersiz kaldığını göstermektedir. David S ve ark.'larının yaptığı çalışmada erişkinlerin %4-8'inde palpasyonla, %19-67'sinde USG ile, % 50'sinde ise otopsiyle tiroid nodüllerinin saptandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda palpasyonla saptanan nodül yok iken, palpasyonda guatr saptanması (başvuru fizik incelemede %53,3 tiroid bezi palpe edilebilirken, %46,7 palpe edilemedi) ile yapılan tiroid USG ile tüm olguların 12'sinde (% 40) tek nodül, 18'inde (%60) birden fazla nodül saptanması USG'nin nodül tespitinde etkin bir yöntem olduğunu desteklemektedir (70). Tiroid USG genel toplum taraması için önerilen bir test değildir. Palpasyonda normal tiroid bezi olan ya da tiroid kanser riski düşük bireylerde de tarama amaçlı kullanılmamalıdır. Ancak palpe edilebilen lezyonların USG'de nodül olduğu kanaati taşımak doğru olmayacağından, muayenede tiroide anormallik saptanan her hastaya ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Ayrıca palpasyon normal olsa bile tiroid malignitesi riski olan veya boyunda lenfadenomegali saptanan her bireye USG uygulanmalıdır. USG özellikleri olgularda fizik muayenenin bir parçası olarak kullanılmaktadır. USG incelemesi 'gerçekten palpe edilen yapı nodül mü?', 'başka nodül var mı?', 'nodül özellikleri neler?' ve 'lenfadenomegali var mı?' rahatlıkla değerlendirilebilmektedir. BT veya MR'da tesadüfen saptanan tiroid nodülleri yine USG ile tekrar değerlendirilmelidir. Tiroid USG raporunda yerleşim, şekil, boyut, sınırlar, içerik, ekojenik yapı ve kanlanma özellikleri verilmelidir. Nodüllerin malign olma ihtimalini artıran USG bulguları hipoekojenik yapı, düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyonlar, kaotik intranodüler vasküler alanlar ve transvers pozisyonda nodülün yüksekliğinin eninden fazla olmasıdır. Multinodüler guatr varlığında en büyük

nodüllerin yanı sıra malignite şüphesi olan nodüllerin de detaylı özellikleri incelenmelidir (67).

Bizim çalışmamızda; olguların yaklaşık yarısından fazlasında ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. Olguların yaklaşık %13'ünde aile bireylerinde tiroidektomi öyküsü mevcuttu. Hem çevresel, hem de genetik etkenlerin nodüler guatr oluşumunda sinerjistik rol oynadıkları düşünülmektedir. Çevresel etkenler arasında sigara, infeksiyonlar, ilaçlar, iyot ve guatrojenler (brokoli, lahana, brüksel lahanası, karnıbahar, soya fasülyesi, şalgam turbu, kanola) yer alır. Kafein (kola, çikolata, kahve) genel olarak uyarıcı olmasına rağmen tiroid bezi üzerine baskılayıcı etki gösterir. Avakado, hindistan cevizi ve doymuş yağın ise tiroid fonksiyonları üzerine uyarıcı etkisi vardır. Aynı aile bireylerinde sık görülmesi, bazı bölgelerde iyot profilaksisinin yapılmasına rağmen guatr görülme sıklığında azalma olmaması, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık görülmesi guatrın genetik geçişli olduğunu gösteren bulgular arasında yer alır (71). Guatrı olan aileler incelendiğinde bazı proteinlerin; TSH reseptör genleri sodyum/iodid simporter, tiroglobulin, tiroid peroksidaz genlerinde mutasyonlar saptanmıştır. Birçok ailede otozomal dominant bir geçiş gösterilmişse de; hastalığın geçişinde birçok genin rol oynadığı düşünülmektedir. Tiroid kanseri açısından aile öyküsü önemli olup ailede tiroid malignite öyküsü (MEN 2, familyal papiller tiroid kanseri) mutlaka sorgulanmalıdır. Ancak bizim olgu grubumuzda ailede MEN öyküsü yoktu (72,73).

Soliter tiroid nodüllerinin tedavisinde LT4 tedavisi kullanımı endokrinologlar tarafından kullanılmakla birlikte, literatürde LT4 tedavisi kullanımına ilişkin değişken öneriler bulunmaktadır. Bu öneriler ise çoğunlukla erişkin dönemi kapsayıcı olmakta olup pediatrik yaş grubuna ait net veri ve öneriler bulunmamaktadır (74). Öncelikle büyüme ve gelişmekte olan çocuk için tiroid hormon düzeylerinin normal değerlerde

olması çok önemlidir. Bu nedenle tiroid hormonu tedavisinin; tiroid hormon düzeyleri takip edilerek, yakın kontrol altında uygulanması önemlidir. İlaç dozu yakın izlem ile ayarlanmalıdır. Tiroid bezinin TSH tarafından sürekli olarak uyarılması nodül gelişimini kolaylaştıran etki göstermektedir. Serum TSH'nın tiroid nodülleri için büyüme faktörü olduğu bilinmektedir. TSH düzeylerinin tiroid hormonu uygulaması ile supresyonu, var olan nodüllerin büyümesini ve yeni nodüllerin oluşumunu engelleyebilir. Bu nedenle hormon tedavisi tiroid bezinin büyümesini önler ve nodül gelişme riskini azaltır. Birden fazla randomize kontrollü çalışmadan ve üç meta-analizden elde edilen sonuçlar, serum TSH seviyesini subnormal seviyede baskılayan tiroid hormon tedavisinin, özellikle iyottan fakir diyetle beslenen bölgelerde, nodül boyutunu azaltmada ve yeni nodül oluşumunu engellemede kullanılabileceğini göstermektedir. Yeterince iyot alınabilen bölgelerdeki veriler kısıtlı olup, geniş çalışmalarda LT4 ile TSH baskılanması sonucunda tiroid nodüllerinin sadece %17-25'inde %50'den fazla küçülme görülmüştür (75). Diğer yandan tiroid nodüllerinin büyüklüğü arttıkça, otonomi gösterme özellikleri artar. Bu TSH'nın tiroid malignitelerinin gelişme ve büyümesini uyardığı hipotezini destekleyen bir bulgudur (76). Tiroid nodüler guatrli olgularda, bez ve nodül büyümesini engelleyecek optimal LT4 dozu ayarlanırken, TSH tirootropik bir hormon olduğu için önemli bir izlem parametresi olarak verilmektedir. Literatürde TSH düzeyinin 0,4-2,5 ve 0,5-2,5 mIU/ml aralığında tutulmasını öneren kaynaklar mevcuttur (77). Çalışmamızda; tiroid nodülü bulunan ve çalışmamıza dahil edilen olgulara 0,5-1 µg/kg/gün dozunda LT4 tedavisi başlanmış olup, takiplerde TSH düzeyini 0,5-2,5 mIU/ml arasında tutacak doz ayarlaması literatüre uygun şekilde yapılmıştır. Bu TSH düzeyleri tiroid bezini dinlenmeye alacak optimal doz ayarlanmasına imkan vermektedir. Ancak LT4 supresyon tedavisinin guatr ve nodül üzerindeki etkileri literatürde tartışmalıdır (51).

Olgularımızda başvuruda bakılan ortalama TSH düzeyleri 6,8 mIU/ml ile ve subklinik hipotiroidi lehine idi. TSH düzeyleri gruplandırıldığında; %83 normal aralıktaki; %10 subklinik hipotiroidi, %6 aşikar hipotiroidi ile uyumlu idi. Çalışmamız geriye dönük olduğundan idrar iyot düzeyi değerlendirilemedi, ancak ülkemiz orta/hafif iyot eksikliği bölgesidir (78). Nodül etyolojisinde iyot eksikliğinin önemli bir faktör olduğunu tahmin etmekteyiz. Dünya Sağlık Örgütü iyot eksikliği ülke taraması için; sonografik tiroid volümlerinin ölçümü ile guatr sıklığı bakılması, idrar iyot konsantrasyonlarının ölçülmesi, TSH-serum T3-serum T4 düzeyleri bakılması, serum tiroglobulin ölçümü göstergelerin kullanımını önermektedir (79). Buna göre çalışmamızda TSH ile iyot eksikliği değerlendirmesinde; %17 kadar iyot eksikliği olduğu öngörüsü elde edilmekte iken, guatr durumuna göre bu oran %40 olarak gözlemlendi. Olgu sayımızın az olmasının ve mevcut nodüllerin guatr oranını yüksek olarak değerlendirmemize neden olmasının bu durumda etkili olabileceğini düşündük. Ayrıca olgularımızın yaklaşık yarısından fazlasında ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. Dolayısıyla olgularımızda ailesel hafif dishormonogenez olguları ile iyot eksikliği durumunun da bir araya gelme ihtimali mevcuttu.

Aile öyküsünde medüller tiroid kanseri veya MEN bulunan bireylerde, kalsitonin ölçümü önerilmektedir. Çalışmamızda neoplazi şüphesi ile 30 olgunun 12'sinde (%40) kalsitonin düzeyi bakıldığı ve normal ölçüldüğü saptandı. Ailede MEN öyküsü olan olgumuz yoktu (80).

Hashimoto tiroiditi çocuk ve ergenlerdeki guatrın ve kazanılmış hipotiroidinin en sık sebebidir. Değişik derecelerde hücresel ve humoral immün yanıtın rol aldığı, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile belirgin; “apoptozun” aracılık ettiği tiroid hücre ölümü ile sonuçlanan organa özgül bir otoimmün hastalıktır. Kızlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık izlenmektedir. En sık görülen klinik bulgusu guatr ve boy

kısıtlıdır. Ergenlik döneminde pik yapmaktadır. Hastalar başvuru anında bulgu veren hipotiroidi, belirgin hipotiroidi ve nadiren hipertiroidi kliniği ile başvurabilirler. Tanıda tiroid antikor pozitifliği önemlidir. Olgularımızın % 57'sinde tiroid antikor pozitifliği mevcuttu, tiroid antikor pozitifliği durumu; anti-TPO ve anti-Tg için, birlikte pozitif, birlikte negatif, birinde pozitif-birinde negatiflik olarak farklılık göstermekte idi. Serum anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinin ölçülmesi kronik otoimmün tiroidit tanısı konulmasını sağlar. Düşük derecede anti-Tg titrelerine yaşlılarda ve başka otoimmün hastalıkları olanlarda rastlanabilir. Otoimmün tiroid hastalığı olan ve anti-TPO pozitifliği bulunan hemen tüm hastalarda, anti-Tg de yüksek bulunacağından bu antikor tanıya fazla bir katkı sağlamamaktadır. Anti-TPO düzeyi düşük olup, anti-Tg düzeyi yüksek olan otoimmün tiroid hastalıkları sıklıkla %5 civarındadır. Buna karşılık tiroid kanseri takibinde tiroglobulin ölçümleri ile birlikte mutlaka anti-Tg düzeyi de ölçülmelidir. Anti-TPO ve anti-Tg, otoimmün tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) %95-100 oranında, Basedow Graves hastalarında %60-90 oranında pozitifdir. Normal popülasyonda ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında da düşük titrede bulunabilirler. Gebelikte anti-TPO tespit edilmesi ötiroid kişilerde bile artmış düşük riski ile birlikte bulunmuştur. Bu sebeplerle gebelikte antikor pozitifliğinde tiroid hormon tedavisine başlama eşiği daha düşüktür (67). Tiroid nodüllerinin otoimmün tiroidit zemininde veya otoimmünite olmadan iyot eksikliği zemininde, genetik faktörlerin de etkisi ile gelişebildiği bilinmektedir. Anti-TPO düzeyi düşük olup, anti-Tg düzeyi yüksek olan otoimmün tiroid hastalıkları %5 kadar olduğundan anti-Tg pozitifliklerini dikkate aldığımızda çalışmamızda %10 kadar bu şekilde anti-Tg pozitif olgumuz mevcuttu. Otoimmün tiroidit zemininde gelişen tiroid nodülleri, pseudonodüller ultrasonografik değerlendirmeler sonrasında tespit edilebilmektedir (81,82,83). Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2004-Aralık 2009 yılları arasında takip edilen yaşları 4,6-17,5 yıl

arasında değişen 106 Hashimoto tiroiditli olguda yapılan çalışmada; olguların hipotiroidi ve otiroidi fazında olmaları ile otoantikör düzeyleri arasında fark saptanmadığı, aşıkar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi olan gruplar arasında da fark tespit edilmediği bildirilmiştir. Olguların tanı anında %81'ine tiroid ultrasonografisi yapılmış olup (n=86) bunların %64' kronik tiroiditle uyumlu olup %5,8'inde nodül saptandığı, tiroid nodülü olan 10 olgunun üçünün otiroidi, üçünün subklinik hipotiroidi ve dördünün aşıkar hipotiroidi fazında olduğu bildirilmiştir. Bizim olgularımızda da %83 normal aralıkta iken; %10 subklinik hipotroidi, %6 aşıkar hipotiroidi ile uyumlu idi. %57 olguda otoimmün tiroidit zemini mevcuttu (84).

Başlangıç volümlerine göre, LT4 tedavisi altında birinci yıl tiroid bez volümlerinin ortalama %1 büyüme gösterdiği, ikinci yıl %23 büyüme gösterdiği, üçüncü yıl %7 küçülme gösterdiği, dördüncü yıl %54 büyüme gösterdiği, beşinci yıl %13 büyüme gösterdiği saptandı. nc yılda minimal küçülme dışında, LT4 tedavisi altında bez volümlerinin büyüme gösterdiği, en fazla büyümenin de dördüncü yılda olduğu belirlendi. nc yılda minimal küçülme saptanması, LT4 tedavisinin iki yıl düzenli kullanımı sonrası etki ettiği yönünde yorumlanabilir. Ancak tam ters bakış açısı ile, başlangıçta tedavi uyumu iyi değilken, hastaneye geliş-gidiş süresi uzadıkça, tedavi uyumu yaklaşık iki yıldan sonra artıyor da olabilir. Bu konuların netleşeceği daha iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. 101 multinoduler guatrly olguya 12 ay süre ile LT4 tedavisi verilen bir çalışmada tiroid bez volümlerinde %50 kadar küçülme saptandığı, 37 olgunun yer aldığı başka bir çalışmada da tiroid bez volümlerinde %50'den fazla küçülme saptandığı bildirilmiştir (85).

Non toksik multinodüler guatr nedeni ile LT4 supresyon tedavisi almakta olan olguların yer aldığı çalışmada; tiroid bez volümlerinde saptanan küçülmenin LT4

tedavisinin düzenli kullanılmaması ya da bırakılması durumunda devam etmediği aksine; tiroid bez volümlerinin büyüdüğü gösterilmiştir (48).

2002 yılında Baldini ve arkadaşlarının, 2004 yılında Costante ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1 yıllık LT4 tedavisi sonrası nodül boyutlarında küçülme saptanmamıştır. 2006 yılında Tsai ve arkadaşlarının 6 aylık, 2003 yılında Uzunköy ve ark.'larının 12 aylık, 2002 yılında Koç ve ark.'larının 12 aylık, 2007 yılında Papini ve ark.'larının 12 aylık süreçlerde uyguladıkları LT4 tedavisinin sonuçlarını içeren çalışmaların verilerinde nodül boyutlarında ya küçülme saptanmamış ya da % 50'den az küçülme saptanmıştır. 1990 yılında Bergout ve arkadaşlarının 9 aylık LT4 tedavisinin sonuçlarını içeren çalışmanın verilerinde nodül boyutlarında küçülme olmadığı ya da küçülmenin %13'ten az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda olgulara 2-3 µg/kg/gün dozunda LT4 tedavisi uygulanmıştır. Ayrıca yapılmış olan bu çalışmalar pediatrik yaş grubunu kapsamamaktadır. Literatürde yer alan tiroid nodül LT4 supresyon tedavisinin irdelendiği çalışmaların nodül volüm değişikliklerini açıklayıcı olduğu, nodül sayı değişikliklerini açıklayan sonuçlar içermediği görülmüştür (86,87,88,89,90,91).

Levotiroksin ile TSH'yı süprese etmek tiroid nodüllerinde eskiden beri seçilen ancak etkinliği de hep tartışılmalı bir konudur. Literatürde veriler halen birbiri ile çelişen şekildedir ve plasebo kontrollü, yüksek hasta sayılı longitudinal çalışmalar yeterli değildir. Genel olarak LT4 supresyon tedavisinin nodüllerin ancak %30'unda etkili olduğu kabul edilmektedir. 2 cm üzerindeki nodüller genellikle bu tedaviye cevap vermemektedir. Bizim de cerrahiye giden 3 olgudan 2'sinin nodül boyutları >2 cm idi. Nodül boyutu <2 cm olan üçüncü olguda ise nodül istmus yerleşimli idi. İstmus yerleşimli nodülün de malignite açısından daha riskli olabileceği, istmus yerleşimi nedeniyle belirgin büyüme göstermeyebileceği, bir olgu deneyimimizden elde ettiğimiz bir öngörüdür. Bu konuda ileri gözlemlere ihtiyaç vardır.

Tiroid malignitelerinde; klinik başvuru bulgusu genellikle tiroid nodülü şeklinde olmaktadır. Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan karsinomlar; papiller ve folliküler olarak ayrılmıştır. Kötü prognoz göstergesi olan alt gruplar, papiller kanser için yüksek silindrik hücreli, kolumnar hücreli, insüler, solid, difüz sklerozan tip; foliküler kanser için yaygın invazif alt gruplar olarak tanımlanmıştır (92). Bizim çalışmamızda ise tiroid nodülü nedeni ile izlemde olan 3 olguya (%10) papiller karsinom tanısı konulmuştur. En sık görülen tiroid ca tipi papiller ca'dır.

Özellikle genç ve orta yaşlı, tiroid bezinin difüz büyük olduğu hastalarda, LT4 tedavisi halen uygulanmaktadır. Bunun gerekçesi; ülkemizde efektif iyot profilaksisinin halen sağlanamamış olması ve halen orta-ciddi derecede iyot eksikliğinin birçok bölgede devam etmesi (100 µg'lık LT4 preparatlarının %60'ı iyottan oluşmaktadır), ülkemizde birçok nodüllü olgunun difüz guatrı olması, LT4'ün guatr küçültücü etkisinin daha belirgin olması olarak verilmektedir. Büyük benign nodülleri LT4 ile küçültmek mümkün olmasa da, bunların daha fazla büyümesini engellemek ve yeni nodüllerin çıkmasını engellemek de LT4 kullanımı için neden teşkil etmektedir. Tedavide çok da agresif davranmamak ve hastada TSH düzeylerini 1 mIU/ml'nin altında tutmak yeterli yaklaşım olarak bildirilmektedir (93).

Bizim çalışmamızda; adolesan yaş grubundaki olgular yer almaktadır. Tiroid nodülü bulunan ve çalışmamıza dahil edilen olgulara 0,5-1 µg/kg/gün dozunda LT4 tedavisi başlanmış olup, takiplerde TSH düzeyini 0,5-2,5 mIU/ml arasında tutacak doz ayarlaması yapılmıştır. Çalışmamız tiroid nodüllü olguların 5 yıllık dönemdeki takiplerini kapsamaktadır, ancak çalışmamız geriye dönük olduğundan USG yapan radyologların farklılığı, radyologların boyut ölçümlerini bazen üç, bazen iki, bazen tek boyut olarak ölçmeleri, ilaç uyum durumunun tam bilinmemesi ve etyolojik değerlendirmenin geriye dönük olması nedeni ile tam yapılamamış olması (örnek: idrar

iyot ölçümü) çalışmamızın güvenilirliğini düşürmekteydi. Ancak çalışmamızı, prospektif çalışmalara yol gösterici bir pilot çalışma olarak değerlendirmenin daha uygun olacağı kanaatindeyiz. Nitekim çalışmamızda; LT4 tedavisi altında 57 nodülün %88'inin kaybolduğunu, tek nodüllü 12 olguda, dördüncü yıl sonunda hiç nodul kalmadığını, iki nodüllü 9 olguda; toplam 18 nodülün beşinci yıl sonunda 4'e gerilediğini, üç nodüllü 9 olguda; toplam 27 nodülün beşinci yıl sonunda 3'e gerilediğini saptadık. Nodüllerin en belirgin olarak derinlik boyutundan küçülme gösterdiğini belirledik ki, üç boyutlu nodül değerlendirmesine literatürde rastlamadık.

İki nodüllü olguların tiroid bez volümleri LT4 tedavisi altında birinci yıl sonunda ortalama±SDS %5±%10 büyüme, ikinci yıl sonunda ortalama±SDS %14±37 büyüme, üçüncü yıl sonunda ortalama±SDS %4±19 küçülme, dördüncü yıl sonunda ortalama±SDS %54±41 büyüme, beşinci yıl sonunda ortalama±SDS %36±47 büyüme göstermesine karşılık; birinci yılın sonunda; 9 olgudaki birinci nodüllerin 2'sinin kaybolduğu, 9 olgudaki ikinci nodüllerin 5'inin kaybolduğu, ikinci yılın sonunda; kalan 7 birinci nodülün 1'inin kaybolduğu, kalan 4 ikinci nodülün 2'sinin kaybolduğu, üçüncü yılın sonunda; kalan 6 birinci nodülün 3'ünün kaybolduğu, kalan 2 ikinci nodülün 1'inin kaybolduğu, dördüncü yılın sonunda; kalan 3 birinci nodülün 1'inin kaybolduğu, kalan tek ikinci nodülün sebat ettiği, beşinci yılın sonunda; kalan 2 birinci nodülün 3 nodüle arttığı, kalan tek ikinci nodülün sebat ettiği saptandı. İki nodüllü olgularda da, tek nodüllü olgulardakine benzer şekilde; tiroid bez volümlerinin üçüncü yılda minimal küçülme gösterdiği, üçüncü yıl dışında LT4 tedavisi altında bez volümlerinin büyüme gösterdiği, en fazla büyümenin de dördüncü yılda olduğu saptandı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde; solid tiroid nodülü nedeni ile LT4 tedavisi ile izlemde olan 54 olgunun yer aldığı çalışmada %37 (n:20) olguda nodül volümünde %50'den fazla küçülme saptanmış; tiroid bez volümünde ise anlamlı sayılabilecek azalma saptanmadığı

belirtilmiştir (Yani total bez volümünde belirgin değişim olmadan, nodüllerin küçülmesi) (85). Çalışmamızın aksine; Cesur M. ve ark.'larının yayınladığı 93 olgunun yer aldığı çalışmanın sonucu olarak; LT4 tedavisinin tiroid bez volümleri üzerine küçültücü etkisi vurgulanırken, tiroid nodülleri için ise küçülmenin her zaman anlamlı sonuçlanamayacağı belirtilmiştir (94). Çalışmamızda ise tiroid bez volümleri ile olguların yaşları arasında pozitif korelasyon saptandı, tiroid bez volümlerindeki artış fizyolojik tiroid bezi büyümesi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.



## 6.SONUÇLAR:

- Çalışmamızda kız/erkek oranını 6,5 olarak saptadık.
- Olgularımızın beşte birinde (n: 6) boyunda şişlik yakınması ile değerlendirme yapıldığında, üçte birinde (n: 11) rutin kontrollerde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması ile, yaklaşık yarısında (n: 13) diğer nedenlerle yapılan incelemelerde tiroid nodülü saptandığını tespit ettik.
- Başvuru anında 15 olguda (%50) fizik muayenede tiroid glandının palpe edilebildiğini, hiçbir nodülün ise palpe edilemediğini saptadık.
- Tiroid nodüllü olgularımızın yaklaşık yarısından fazlasında ailede tiroid hastalığı öyküsü olduğunu gözlemledik.
- Olgularımızda başvuruda bakılan ortalama TSH düzeyleri 6,8 mIU/ml ile ve subklinik hipotiroidi lehine idi. TSH düzeyleri gruplandığında; %83 normal aralıkta iken; %10 subklinik hipotiroidi, %6 aşikar hipotiroidi ile uyumlu idi.
- Başvuru anında %56,7 olguda Hahsimoto tiroiditi zeminde mevcuttu.
- Başlangıçta 12 olguda bez volümü>10 ml, 9 olguda 5-10 ml, 9 olguda <5 ml iken; birinci yılın sonunda 12 olguda bez volümü >10 ml, 9 olguda 5-10 ml, 9 olguda <5 ml olarak belirlendi. İkinci yılın sonunda 8 olguda bez volümü>10 ml, 4 olguda 5-10 ml, 3 olguda <5 ml olarak belirlendi. Üçüncü yılın sonunda 2 olguda bez volümü>10 ml, 11 olguda 5-10 ml, 2 olguda <5 ml olarak belirlendi. Dördüncü yılın sonunda 5 olguda bez volümü>10 ml, 1 olguda 5-10 ml olarak belirlendi. Beşinci yılın sonunda 3 olguda bez volümü>10 ml, 1 olguda 5-10 ml olarak belirlendi.
- Başlangıç volümlerine göre, LT4 tedavisi altında; birinci yıl tiroid bez volümlerinin ortalama %1 büyüme gösterdiği, ikinci yıl %23 büyüme gösterdiği, üçüncü yıl %7 küçülme gösterdiği, dördüncü yıl %54 büyüme gösterdiği,

beşinci yıl %13 büyüme gösterdiği saptandı. Üçüncü yılda minimal küçülme dışında, LT4 tedavisi altında bez volümlerinin büyüme gösterdiği, en fazla büyümenin de dördüncü yılda olduğu belirlendi.

- Tüm olgularda başvuru anında ultrasonografi ile toplam 57 nodülü olduğu; 12 olguda (%40) tek nodül, 9 olguda (%30) iki nodül, 9 olguda (%30) üç nodül mevcut olduğu, nodüllerin 26'sı (%45) sağ lobda, 29'u (%50) sol lobda, 2'si (%3) istmusda yerleşimli olduğu saptandı.
- LT4 tedavisi altında 57 nodülün %88'inin kaybolduğu belirlendi. Tek nodüllü 12 olguda, dördüncü yıl sonunda hiç nodül kalmadığı, iki nodüllü olgularda; toplam 18 nodülün beşinci yıl sonunda 4'e gerilediği, üç nodüllü olgularda; toplam 27 nodülün beşinci yıl sonunda 3'e gerilediği saptandı.
- Tek nodüllü olguların tiroid total bez volümlerinin LT4 tedavisi altında birinci yılın sonunda; ortalama±SDS  $1\pm12$  büyüme, ikinci yılın sonunda ortalama±SDS  $14\pm32$  büyüme, üçüncü yılın sonunda ortalama±SDS  $1\pm28$  büyüme, dördüncü yılın sonunda ortalama±SDS  $50\pm35$  büyüme, beşinci yılın sonunda ortalama±SDS  $14\pm46$  büyüme göstermesine karşılık; birinci yılın sonunda; 12 tek nodülün 3'ünün kaybolduğu, ikinci yılın sonunda; 9 tek nodülün 3'ünün kaybolduğu, üçüncü yılın sonunda; 6 tek nodülün 3'ünün kaybolduğu dördüncü yılın sonunda; kalan 3 tek nodülün 3'ünün de kaybolduğu saptandı. LT4 tedavisinin nodül sayısını azalttığı, tiroid bez volümleri üzerine belirgin etki göstermediği sonucuna varıldı.
- Tek nodüllü olgularda mevcut tek nodül sayılarının yıllar içinde azalma gösterdiği, başlangıçta 9 iken dört yılın sonunda tamamının kaybolduğu saptandı. Nodül büyüklüğünün; en boy derinlik olarak bakıldığında en belirgin olarak derinlik boyutundan küçülme gösterdiği saptandı.

- İki nodüllü olguların tiroid bez volümleri LT4 tedavisi altında birinci yıl sonunda ortalama±SDS %5±%10 büyüme, ikinci yıl sonunda ortalama±SDS %14±37 büyüme, üçüncü yıl sonunda ortalama±SDS %4±19 küçülme, dördüncü yıl sonunda ortalama±SDS %54±41 büyüme, beşinci yıl sonunda ortalama±SDS %36±47 büyüme göstermesine karşılık; birinci yılın sonunda; 9 olgudaki birinci nodüllerin 2'sinin kaybolduğu, 9 olgudaki ikinci nodüllerin 5'inin kaybolduğu, ikinci yılın sonunda; kalan 7 birinci nodülün 1'inin kaybolduğu, kalan 4 ikinci nodülün 2'sinin kaybolduğu, üçüncü yılın sonunda; kalan 6 birinci nodülün 3'ünün kaybolduğu, kalan 2 ikinci nodülün 1'inin kaybolduğu, dördüncü yılın sonunda; kalan 3 birinci nodülün 1'inin kaybolduğu, kalan tek ikinci nodülün sebat ettiği, beşinci yılın sonunda; kalan 2 birinci nodülün 3 nodüle arttığı, kalan tek ikinci nodülün sebat ettiği saptandı. İki nodüllü olgularda da, tek nodüllü olgulardakine benzer şekilde; tiroid bez volümlerinin üçüncü yılda minimal küçülme gösterdiği, üçüncü yıl dışında LT4 tedavisi altında bez volümlerinin büyüme gösterdiği, en fazla büyümenin de dördüncü yılda olduğu saptandı.
- İki nodüllü olgularda da nodüllerin en belirgin olarak derinlik boyutundan küçülme gösterdiği saptandı.
- Üç nodüllü 9 olgudaki toplam 27 nodülün, beşinci yıl sonunda toplam 3 nodüle gerilediği saptandı. Birinci nodüllerin sayıca birinci yıl 7, ikinci yıl 7, üçüncü yıl 7, dördüncü yıl 1, beşinci yıl 1 adet olduğu saptandı. 9 olgudaki ikinci nodüllerin birinci yıl 7, ikinci yıl 4, üçüncü yıl 3, dördüncü yıl 1, beşinci yıl 1 adet olduğu saptandı. 9 olgudaki üçüncü nodüllerin birinci yıl 7, ikinci yıl 4, üçüncü yıl 3, dördüncü yıl 1, beşinci yıl 1 adet olarak değiştiği saptandı.
- Üç nodüllü olguların tiroid bez volümleri LT4 tedavisi altında; birinci yıl sonunda ortalama±SDS %1±%19 küçülme, ikinci yılın sonunda ortalama±SDS

%1±23 büyüme, üçüncü yıl sonunda ortalama±SDS %1±29 küçülme, dördüncü yıl sonunda ortalama±SDS %40±45 büyüme, beşinci yıl sonunda ortalama±SDS %26 küçülme gösterdi. LT4 tedavisi altında, dördüncü yılda tiroid bez volümlerinde belirgin büyüme dışında, diğer yıllarda bez volümlerinde belirgin değişim olmadığı saptandı. Yapılan çoğu çalışma; tiroid nodül tedavisine yönelik LT4 tedavisi kullanımının tiroid bez volümü üzerine küçültücü etki gösterdiği şeklinde sonuçlanmıştır.

- Üç nodüllü olgularda da nodül küçülmesinin en belirgin olarak derinlik boyutunda olduğu saptandı.
- İzlemede üç olguda nodül boyutlarında LT4 tedavisi altında büyüme olduğu ve tiroid cerrahisi gerektiği ve tiroid malignitesi (3 papiller ca) saptandığı belirlendi.

Sonuç olarak; prospektif çalışmalar için pilot çalışma niteliğinde olan çalışmamızda; LT4 tedavisi altında toplam tiroid bez volümlerinin üçüncü yıl dışında; büyüme gösterdiği, nodül sayısının yıllar içinde belirgin azalma gösterdiği, nodül küçülmesinin en belirgin derinlik boyutundan olduğu, >2 cm boyutlu nodüllerin ve istmus yerleşimli nodüllerin malignite açısından riskli olduğu ve LT4 tedavisine yanıt vermediği sonucuna ulaşıldı. Ancak tedavi uyumunun net bilinmemesi, çalışmanın retrospektif olması ve etyolojik verilerin tam bilinmemesi nedeniyle, ileriye dönük, vaka kontrollü ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Sheahan P, Murphy MS. Thyroid Tubercule of Zuckerkandl:importance in thyroid surgery. Laryngoscope 2011;121(11):2335
2. Costanzo M, Caruso LA, Veroux M,et al. The lobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve. Ann Ital Chir 2005;76(4):337-40
3. Dyson MD. Endocrine System In: Williams PL Gray's Anatomy. Churchill Livingstone, New York, 1995.12. 4. Pintar JE. Normal development of the hypotalamic-pituitary-tyroid axis. In: Braverrman LE, Utiger RD(eds). The Thyroid. Seventh edition, New York, Lippincott Raven, 1996: 6-18
5. Stephen H. Lafranchi , Stephen A. Huang, Thyroid Development and Physiology,Nelson Textbook of Pediatrics, 20. Baskı, Elsevier Company, 2016; p 2663-4
6. Fisher DA, Polk DH: Development of the thyroid. Baillere's Clin Endocrz'n Metabol 3:627, 1989
7. Bodenner DL, Lash RW. Thyroid disease mediated by molecular defects in cell surface and nuclear receptors. Am J Med. 1998 Dec;105(6):524-38
8. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med. 1994 Sep 29;331(13):847-53
9. Medical gallery of Mikael Häggström 2014". Wikiversity Journal of Medicine 1 (2). ISSN 20018762
10. Medical Textbook Of Physiology Guyton & Hall, onuncu edisyon, 2001
11. Stephen H. Lafranchi , Stephen A. Huang, Defects Of Thyroxine - Binding Globulin Nelson Textbook of Pediatrics, 20. Baskı, Elsevier Company 2016; p 2664

12. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012 Sep;122(9):3035-43
13. Stephen H. Lafranchi , Stephen A. Huang, Thyroid Of Thyroxine - Binding Globulin, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20. Baskı, Elsevier Company 2016; p 2664
14. Stephen H. Lafranchi , Stephen A. Huang, Disorders of Thyroid Gland, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20. Baskı, Elsevier Company 2016; p 2665
15. Rose SR. Thyroid disorders. İn: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal – Perinatal medicine 7th edition*, volume 2, Mosby, 2002:1392- 1416
16. Gönç N, Yordam N. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editors: *Pediyatrik Endokrinoloji* . Ankara: Kalkan Mat, 2003; 261-360
17. Stephen H. Lafranchi , Stephen A. Huang, Thyroid Hormone Studies, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20. Baskı, Elsevier Company 2016; p 2663-6
18. Burmeister LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid.* 1995 Dec;5(6):435-41
19. Mariotti S, Martino E, Cupini C, Lari R, Giani C, Baschieri L, Pinchera A. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *N Engl J Med.* 1982 Aug 12;307(7):410-2
20. Stephen H. Lafranchi, Stephen A. Huang, Thyroiditis, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20. Baskı, Elsevier Company 2016; p 2675-7
21. Bülow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jun;62(6):713-20

22. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpinar H, Karaağaoğlu E, Yetgin S, Kansu E, Gedik O. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J.* 2005 Jun;52(3):337-43
23. Litaka M, Aguayo JF, Iwatani Y, Row VV, Volpé R. In vitro induction of anti-thyroid microsomal antibody-secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Oct;67(4):749-54
24. Saravanan P, Visser TJ, Dayan CM. Psychological well-being correlates with free thyroxine but not free 3,5,3'-triiodothyronine levels in patients on thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3389-93
25. Chanoine JP, Toppet V, Lagase R, Spehl M, Delenge F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr* 1991; 150:395-9.
26. Wang P, Sun H, Shang L, Zhang Q, He Y, Chen Z, Zhou Y, Zhang J, Wang Q, Zhao J, Shen H. Low Goiter Rate Associated with Small Average Thyroid Volume in Schoolchildren after the Elimination of Iodine Deficiency Disorders. *PLoS One.* 2015 Oct 29;10(10):e0141552
27. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med.* 1991 Oct;91(4):363-70. Erratum in: *Am J Med* 1992 May;92(5):582
28. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997 Feb 1;126(3):226-31

29. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid*. 1998 Nov;8(11):989-95
30. Khurana KK, Labrador E, Izquierdo R, Mesonero CE, Pisharodi LR. The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional study. *Thyroid*. 1999 Apr;9(4):383-6
31. Yoskovitch A, Laberge JM, Rodd C, Sinsky A, Gaskin D. Cystic thyroid lesions in children. *J Pediatr Surg*. 1998 Jun;33(6):866-70
32. Bajpai M, Ramaswamy S, Gupta DK, Rohatgi M, Mitra DK, Bhatnagar V. Solitary thyroid nodule. *Indian Pediatr*. 1992 Jan;29(1):116-8
33. Feld S. The place of the clinical endocrinologist in health care reform. *Endocr Pract*. 1996 Jul-Aug;2(4):263-5
34. Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, Chen H. Evaluation and management of the pediatric thyroid nodule. *Oncologist*. 2015 Jan;20(1):19-27.
35. Castro MR, Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. *Postgrad Med*. 2000 Jan;107(1):113-6, 119-20, 123-4
36. Feld S. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of the thyroid nodules. *Endocr pract* 1996;2:80-84
37. Kendall LW, Condon RE Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *Lancet*. 1969 May 31;1(7605):1071-3
38. Hopwood NJ, Carroll RG, Kenny FM, Foley TP Jr. Functioning thyroid masses in childhood and adolescence. Clinical, surgical, and pathologic correlations. *J Pediatr*. 1976 ov;89(5):710-8

39. Smith M, McHenry C, Jarosz H, Lawrence AM, Paloyan E. Carcinoma of the thyroid in patients with autonomous nodules. *Am Surg.* 1988 Jul;54(7):448-9
40. Hung W, Anderson KD, Chandra RS, Kapur SP, Patterson K, Randolph JG, August GP. Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg.* 1992 Nov;27(11):1407-9
41. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crinò A, Andreo M, Cesaretti G, deSanctis L, Messina MF, Segni M, Cicchetti M, Vigone M, Pasquino AM, Spera S, de Luca F, Mussa GC, Bona G. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4644-8
42. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc.* 1994 Jan;69(1):44-9
43. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med.* 1996 Oct 28;156(19):2165-72
44. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med.* 1993 Sep;13(3):699-709
45. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics.* 1995 Jan;95(1):46-9

46. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, Dahan H, Warnet A, Tran Ba Huy PT, Valleur P. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med.* 1994 Aug;97(2):152-7. Erratum in: *Am J Med* 1994 Sep;97(3):311
47. Feld S. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of the thyroid nodules. *Endocr pract* 1996;2:80-84
48. Ross DS. Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic nontoxic goiter. *Thyroid.* 1992 Fall;2(3):263-9
49. Cooper DS. Clinical review 66: Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Feb;80(2):331-4
50. Wémeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, Vlaeminck-Guillem V. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):4928-34
51. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid.* 2006 Feb;16(2):109-42
52. Keskin M, Savas-Erdeve S, Ayca Z. Co-Existence of Thyroid Nodule and Thyroid Cancer in Children and Adolescents with Hashimoto Thyroiditis: A Single-Center Study. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):181-7

53. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. Gary L. Francis, Steven G. Waguespack, Andrew J. Bauer, Peter Angelos, Salvatore Benvenega, Janete M. Cerutti, Catherine A. Dinauer, Jill Hamilton, Ian D. Hay, Markus Luster, Marguerite T. Parisi, Marianna Rachmiel, Geoffrey B. Thompson, and Shunichi Yamashita Volume 25, Number 7, 2015
54. Neyzi O, Günöz H, Furman H. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 1-14
55. Chanoine JP, Toppet V, Lagase R, Spehl M, Delenge F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. Eur J Pediatr 1991; 150:395-9
56. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. Endocr Rev. 1989 May;10(2):125-35
57. Raab SS, Silverman Jf, Elsheikh Tm, Thomas Pa, Wakely Pe. Pediatric Thyroid Nodules: Disease Demographics And Clinical Management As Determined By Fine Needle Aspiration Biopsy. Pediatrics. 1995 Jan;95(1):46-9
58. Degnan Bm, McClellan Dr, Francis Gl. An Analysis Of Fine-Needle Aspiration Biopsy Of The Thyroid In Children And Adolescents. J Pediatr Surg. 1996 Jul;31(7):903-7
59. Izquierdo R, Shankar R, Kort K, Khurana K. Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration In The Management Of Thyroid Nodules In Children And Adolescents. Thyroid. 2009 Jul;19(7):703-5

60. Amrikachi M, Ponder Tb, Wheeler Tm, Smith D, Ramzy I. Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy In Children And Adolescents: Experience With 218 Aspirates. *Diagn Cytopathol.* 2005 Apr;32(4):189-92
61. Greenspan Fs. The Thyroid Gland. In: Gardner Dg, Shoback D, Editörs. *Basic & Clinical Endocrinology.* New York, Mcgraw Hill, 8 Th Edition, P267-281
62. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Et All. Fine Needle Aspiration Cytology Of The Thyroid; The Authors Journal Compilation, *Cytopathology* 2006; 17, 245–25. 66
63. Sclabas Gm, Staerkel Ga, Shapiro Se, Fine-Needle Aspiration Of The Thyroid And Correlation With Histopathology In A Contemporary Series Of 240 Patients. *The American Journal Of Surgery* 2003; 186,702–710. 67
64. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Fine-Needle Aspiration Of Thyroid Nodules. *Cancer (Cancer Cytopathology)* October 25, 2007 / Volume 111 / Number 5; P 306-316. 68.
65. Gürel Fs. Nodüler Tiroid Hastalıklarının Tanısında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin Yeri, *Adü Tıp Fakültesi Dergisi*; 2001; 2(1): 21-26. 69.
66. DüNDAR E, Paşaoğlu Ö, Kebapçı M, Ve Ark. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi; *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2002, 22
67. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*, 2012, 3. Baskı, P:60
68. Susuz, S. , *Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yapılmış Tiroid Nodülü Olan Olgularda Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, 2010

69. Arici C, Erdogan O, Altunbas H, Boz A, Melikoglu M, Karayalcin B, Karpuzoglu T. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. Clinical characteristics, treatment and outcome of 15 patients. *Horm res.* 2002;57(5-6):153-6
70. David S, Gerard M, Bryan R, Et All. Revised American Thyroid Association Management Guidelines For Patients With Thyroid Nodules And Differentiated Thyroid Cancer; *Thyroid*, Volume 19, Number 11, Mary Ann Libert, P.1167-1214
71. Üstün I, Nodüler Guatr. İç: Özata M. *Endokrinoloji Metabolizma Ve Diyabet*.2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık; 2011, S.119- 126.
72. Pinales Mk, Da Rocha Ap, Meotti C, Gross JI, Maia AI. Clinical And Oncological Features Of Children Andyoung Adults With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a.*Thyroid*. 2008;18:1261-8
73. Rosenbaum Ma, Mchenry Cr. Contemporary Management Of Papillary Carcinoma Of The Thyroid Gland. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:317-29
74. Yousef A, Clark J, Doi Sa. Thyroxine Suppression Therapy For Benign, Non-Functioning Solitary Thyroid Nodules: A Quality-Effects Meta-Analysis. *Clin Med Res.* 2010 Dec;8(3-4):150-8
75. Singer Pa, Cooper Ds, Daniels Gh, Ladenson Pw, Greenspan Fs, Levy Eg, Braverman Le, Clark Oh, Mcdougall Ir, Ain Kv, Dorfman Sg. Treatment Guidelines For Patients With Thyroid Nodules And Well-Differentiated Thyroid Cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med.* 1996 oct 28;156(19):2165-72

76. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Autonomously Functioning (Hot) Nodule Of The Thyroid Gland. A Clinical And Histopathologic Study Of 17 Cases. *Am J Clin Pathol* 1994,101: 29-35
77. Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. *Thyroid*. 2005 Sep;15(9):1035-9
78. Kışlal F, Cetinkaya S, Dilmen U, Yaşar H, Teziç T. Cord blood thyroid-stimulating hormone and free T4 levels in Turkish neonates: is iodine deficiency still a continuing problem? *Pediatr Int*. 2010 Oct;52(5):762-8
79. Iodine status worldwide WHO Global Database on Iodine Deficiency-2004.
80. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Et Al. Impact Of Routine Measurement Of Serum Calcitonin On The Diagnosis And Outcome Of Medullary Thyroid Cancer: Experience In 10,864 Patients With Nodular Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:163-8.v
81. La Frachi S. Disorders Of Thyroid Gland. In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, (Eds). *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 18th. Ed. Elsevier: Saunders, 2008; 2327-8.
82. Fisher Da, Grueters A. Thyroid Disorders In Childhood And Adolescents. In: Sperling Ma, (Ed). *Pediatric Endocrinology*. 3rd Ed. Elsevier:Saunders, 2008; 236-8.
83. Weetman Ap, Mcgregor Am. Autoimmune Thyroid Disease: Further Developments In Our Understanding . *Endocr Rev* 1994; 15: 788-830.
84. Elif Özsu, Rahime Gül Yeşiltepe Mutlu, Filiz Çizmeçi, Şükrü Hatun Characteristics Of Our Patients With Hashimoto Thyroiditis Özgün Araştırma Original Article Do I: 10.4274/tpa.46.83

85. Lima N, 55%Knobel M, 55%Cavaliere H, 55%Sztejnsznajd C, 55%Tomimori E, 55%Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressivepatients with nodules and multinodular goiters.Thyroid. 1997 Oct;7(5):691-7
86. Costante G, Crocetti U, Schifino E, Ludovico O, Capula C, Nicotera M, Arturi F, Filetti S. Slow Growth Of Benign Thyroid Nodules After Menopause: No Need For Long-Term Thyroxine Suppressive Therapy In Post-Menopausal Women. J Endocrinol Invest. 2004 jan;27(1):31-6
87. Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A, Fossati S, Leonardi P, Cantalamessa L. Treatment Of Benign Nodular Goitre With Mildly Suppressive Doses Of L-Thyroxine: Effects On Bone Mineral Density And On Nodule Size. J Intern Med. 2002 May;251(5):407-14
88. Tsai Cc, Pei D, Hung Yj, Wang Tf, Tsai Wc, Yao Cy, Hsieh Mc, Kuo Sw. The Effect Of Thyroxine-Suppressive Therapy In Patients With Solitary Non-Toxic Thyroid Nodules -- A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Int J Clin Pract. 2006 Jan;60(1):23-6
89. Papini E, Bacci V, Panunzi C, Pacella Cm, Fabbrini R, Bizzarri G, Petrucci L, Giammarco V, La Medica P, Masala M, Et Al. A Prospective Randomized Trial Of Levothyroxine Suppressive Therapy For Solitary Thyroid Nodules. Clin Endocrinol (Oxf). 1993 May;38(5):507-13
90. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbrini R, Pacella Cm. Long-Term Changes In Nodular Goiter: A 5-Year Prospective Randomized Trial Of Levothyroxine Suppressive Therapy For Benign Cold Thyroid Nodules. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Mar;83(3):780-3.

91. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JI. Suppressive Therapy With Levothyroxine For Solitary Thyroid Nodules: A Double-Blind Controlled Clinical Study And Cumulative Meta-Analyses. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Nov;83(11):3881-5
92. Sherman S. Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers. J clin endocrinol metab. 2009 may;94(5):1493-9.
93. Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, European Thyroid Association (Eta), Yönetim Kurulu Üyesi, Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2006; 13(3): 132-151
94. Cesur M, Akcil M, Ertek S, Emral R, Bulut S, Gullu S, Corapcioglu D. Role of cytological characteristics of benign thyroid nodules on effectiveness of their treatment with levothyroxine. Arch Med Sci. 2013 Dec 30;9(6):1083-9