

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

TİROİD NODÜLLERİNİN ULTRASON, İNCE İĞNE ASPİRASYON
BİYOPSİSİ VE PATOLOJİ RAPORLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ: TANISAL DOĞRULUK VE TEDAVİ
YÖNETİMİNE YÖNELİK RETROSPEKTİF BİR İNCELEME

UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi: Dr. Alperen DALKIRAN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hasan AYDEDE

Manisa, 2024

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

TİROİD NODÜLLERİNİN ULTRASON, İNCE İĞNE ASPİRASYON
BİYOPSİSİ VE PATOLOJİ RAPORLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ: TANISAL DOĞRULUK VE TEDAVİ
YÖNETİMİNE YÖNELİK RETROSPEKTİF BİR İNCELEME

UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi: Dr. Alperen DALKIRAN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hasan AYDEDE

Manisa, 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve hayat tecrübeleri ile bana desteği esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hasan Aydede'ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca kariyerim boyunca ilham kaynağı olan rehberlikleri ve değerli katkıları için tüm hocalarıma;

Eğitim sürecim boyunca beni her zaman destekleyen ve cesaretlendiren sevgili eşim Bahar'a;

Teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu süreç boyunca edindiğim tüm bu deneyimlerin, bana hem mesleki hem de kişisel gelişim açısından büyük katkıları olmuştur. Bu süreçte bana katkı sunan herkese şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Alperen DALKIRAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	3
TABLolar DİZİNİ	4
RESİMLER DİZİNİ.....	5
SİMGELER ve KISALTMALAR	6
1-GİRİŞ.....	8
II. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Embriyoloji	10
2.2. Histoloji	11
2.3. Fizyoloji.....	11
2.3.1. Tiroid Hormonlarının Göstermiş Olduğu Fizyolojik Etkiler.....	15
2.4. Anatomi.....	16
2.4.1. Kan Dolaşımı.....	18
2.4.2. Lenfatikler.....	20
2.4.3. Sinir Komşulukları	21
2.5. Tiroid Nodüllerinde Epidemiyoloji ve Etyopatogenez.....	24
2.5.1. Epidemiyoloji	24
2.5.2. Etyopatogenez	24
2.6. Tiroidin Benign Nodüler Hastalıkları	27
2.6.1. Ötiroid Guatr.....	27
2.6.2. Toksik Nodüler Guatr	28
2.6.3. Tiroidit	28
2.6.4. Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto Hastalığı)	29
2.6.5. Riedel Tiroiditi	30
2.6.6. Graves Hastalığı	31
2.6.7. Hipertiroidizm	32
2.6.8. Hipotiroidi	33
2.6. Tiroid Bezinin Malign Hastalıkları	34
2.6.1. Papiller Tiroid Karsinomu	38
2.6.2. Foliküler Tiroid Kanseri	39

2.6.3. Hurthle (Onkositik) Hücreli Karsinom	40
2.6.4. Medüller Tiroid Karsinomu	41
2.6.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu	43
2.6.6. Tiroid Lenfoması	43
2.7. Tiroid Bezinin Görüntüleme Yöntemleri	44
2.8. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	49
III.GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
IV.BULGULAR.....	56
V. TARTIŞMA	64
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
VII. ÖZET.....	70
VIII. SUMMARY	71
IX. KAYNAKLAR.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Tiroid, lateral tiroid, timus ve paratiroid bezlerinin şematik gösterimi ve göç yolları.....	3
Şekil 2. Tiroid hormonu metabolizmasının yolları.....	14
Şekil 3. Hipotalamus-hipofiz-tiroid-periferik aksta tiroid hormonu üretimi ve metabolizmasının düzenlenmesi.....	15
Şekil 4. Tiroid bezi anatomisi.....	18
Şekil 5. Tiroid bezinin arteriyel beslenmesi ve venöz drenajı.....	20
Şekil 6. Tiroid bezinin lenfatik drenajı.....	21
Şekil 7. Cernea sınıflaması.....	22
Şekil 8. RLS ile İTA arasındaki anatomik ilişkiler.....	23
Şekil 9. Tiroid bezinin malign hastalıkları.....	35
Şekil 10. Bethesda skorunun patolojik sonuçlara göre malignite oranları.....	62

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. AJCC 8. Sürümünde TNM evrelemesi.....	36
Tablo 1 devamı. AJCC 8. Sürümünde TNM evrelemesi.....	37
Tablo 2. Bethesda sınıflaması.....	50
Tablo 3. Veri toplama şeması.....	54
Tablo 4. Cinsiyet dağılımı.....	56
Tablo 5. Yaş ve baskın nodül büyüklüğü dağılımı.....	56
Tablo 6. Multi nodüler ve nodüler hasta sayısı.....	57
Tablo 7. Baskın nodüllerin lokalizasyon dağılımı.....	57
Tablo 8. Baskın nodüllerin patoloji sonuçlarının dağılımı.....	58
Tablo 9. Demografik veriler-malignite ilişkisi.....	59
Tablo 10. Ultrasonografi bulguları ve malignite ilişkisi.....	60
Tablo 11. Bethesda skorunun patolojik sonuçlar ile karşılaştırılması.....	62
Tablo 12. 336 Hastanın İİAB sonuçlarına göre dağılımı.....	62
Tablo 13. Bethesda klasifikasyonuna göre nodül boyut ortalamasının benign ve malign olarak karşılaştırılması.....	63

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1. Solid nodül.....	46
Resim 2. İzoeoik nodül.....	47
Resim 3. Mikrokalsifikasyon.....	48



SİMGELER ve KISALTMALAR

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

ATA: Amerikan Tiroid Derneği

NA-K ATPaz: Sodyum- Potasyum Adenozin Trifosfat

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

DIT: Diiyodotirozin

FDG: Florodeoksiglukoz

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İTA: Inferior Tiroid Arter

MNG: Multinodüler Guatr

MIT: Monoiyodotirozin

NİFTP: Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmı

NIS: Sodyum-İyodür Birlikte Taşıyıcısı

NSAİİ: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar

NG: Nodüler Guatr

RAI: Radyoaktif İyot

rT3: Revers Triiyodotironin

RLS: Rekürren Laringeal Sinir

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SLC5A5: Solute Carrier Family 5

SLS: Süperior Larengeal Sinir

T2: Diiyodotironin

T3: Triiyodotironin

T4: Tetraiyodotironin

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TG: Tioglobulin

TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

TPO: Tiroid Peroksidaz

TRAb: Tirotropin Reseptör Antikoru

TRH: Tirotropin Relasing Hormon

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

TSHR: Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörü

WHO: Dünya Sağlık rgt

1-GİRİŞ

Tiroid nodülleri çevre tiroid parankiminden farklı görüntüleme, histolojik ve karakter özellikleri içeren lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Tiroid görüntüleme teknikleri ve kalitesi arttıkça insidental saptanan nodül sayısı artmaktadır. Tiroid nodüllerinin yıllık görülme sıklığı 1975'te 100.000'de 4,9'dan 2009'da 100.000'de 14,3'e kadar artmıştır ve dünyada insidansı artmaya devam etmektedir (37). Tiroid kanserleri dünyada diğer malignitelere göre dokuzuncu sırada bulunmaktadır (63,64).

Tiroid görüntülemesi 1960'larda ilk uygulanmasından bu yana teknolojik ilerlemeler geçirmiştir. Yeni nesil yüksek frekanslı ultrasonografi (USG) cihazları tiroid görüntülemeleri için ideal bir yöntemidir. Tiroid USG'sindeki amaç tiroid dokusunun volümünü, nodülün tespitinin sağlanması, karakterizasyonun belirlemesini ve lokal nüksün saptanmasını sağlamaktadır (89). Ultrasonografide nodül değerlendirilirken ekojenite, kompozisyonu, şekli, kenar düzeni, kalsifikasyonu ve nodül etrafının vaskülerizasyonu bakılır (90).

Günümüzde USG ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid hastalıklarına yaklaşımda altın standart yöntemlerdir. İİAB rutin uygulanmasından sonra malignite öngörmede %50'lere kadar çıkmaktadır. İİAB yaygınlaşmasından sonra klinikler ve tiroid hastalıkları ile uğraşan sağlık profesyonelleri arasında ortak bir klasifikasyon gerekmekteydi ve bu yüzden Bethesda tiroid sitopatolojik klasifikasyonu ortaya çıkmıştır (95). Bu sınıflama 6 alt tanımı içermektedir; tanısal olmayan, benign, önemi belirsiz atipi, foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi, malign şüphesi ve malign. Bu sınıflamaya göre tanısal olmayan örneklerde malignite oranı %5-10, önemi belirsiz atipi de %6-18, malign şüphesi olanlarda %45-60'tır (98).

Tiroid nodüllerine yaklaşımda birçok sınıflama ve kılavuz mevcuttur ama maligniteyi ön görmede hala yeterli değildir. Bu retrospektif çalışmamızın amacı tiroid nodüllerinin ultrason, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve patoloji

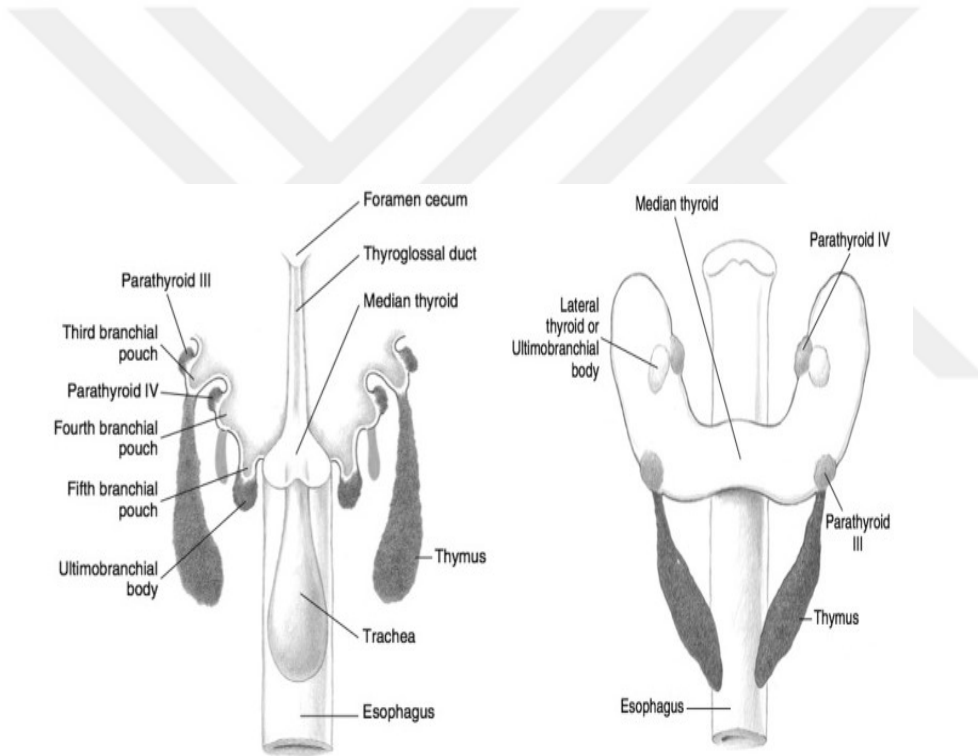
raporlarının değerlendirmesinin klinik karar sreğlerine etkisini belirlemek ve hastalara daha spesifik tedavi seğenekleri sunmayı hedeflenmektedir. Elde edilen bulguların doğrudan klinik uygulamalara nasıl entegre edilebileceği konusunda daha fazla anlayış geliştirmekte, hastaların mevcut durumlarına daha olumlu bir etki yapmayı hedefleyen pratik ve klinik uygulamalara odaklanan bir yaklaşımın temelini oluşturacaktır.



II. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Tiroid bezi yaşam için önemli etkileri olan bir bezdir. Tiroid bezi gelişimi gebeliğin yaklaşık 20-24. günlerinde başlamakta ve 11.haftasında bitmektedir (1). İlk olarak primitif farenksin tabanında endodermal kalınlaşma olarak görülmekte ve bu kalınlaşma Tiroid divertikülünü oluşturmaktadır. Bu gelişimin alanı tüberkulum impar ve kopula arasında yer almakta ve foramen çekum olarak adlandırılır. 1.ve 2. farengeal keselerin birleşim noktasında olan foramen çekum tiroid bezinin ilk belirdiği yerdir (2) (Şekil 1).



Şekil 1. Tiroid, lateral tiroid, timus ve paratiroid bezlerinin şematik gösterimi ve göç yolları (3).

Gebeliğin beşinci haftasından sonra tiroid divertikülü kaudale doğru hareket ederek anteriorda hyoid kemik ve laringeal kıkırdağa doğru göç eder. Tiroid göç sırasında tiroglossal kanal aracılığıyla dile bağlı kalır. Erken

safhalarda tiroid foliküler elemanları yoktur, bu göç sırasında foliküler elemanlar oluşarak tiroid solid hale gelir. Beşinci haftada, dördüncü-beşinci faringeal keselerden ultimobrankial cisimler oluşmaktadır ve tiroidin lateral duvarını oluşturur. Ultimobrankial cisimler parafoliküler c hücrelerine farklılaşır (4). Parafoliküler c hücreleri nöral krest kaynaklı olduğu düşünülmekteydi ama son çalışmalar endoderm kaynaklı olduğunu göstermektedir (4).

Ultimobrankial cisimler gelişmekte olan tiroidin üst dorsolateral kısmı ile birleşerek bezin lateral kısmını ve Zuckerkandl tüberkülünü oluşturur (4). Gebeliğin 7. haftasında tiroid erişkin konumuna inmektedir (1). 10. haftada tiroglossal kanal dejenere olur (4).

2.2. Histoloji

Tiroid bezi, ince bir bağ doku kapsülü ile çevrilidir ve bu kapsül, lobların içine girerek bezi düzensiz lobüler birimlere böler. Her lobül, tiroid bezinin yapısal ve işlevsel birimi olan ve sayısı 20-40 arasında değişen foliküllerden oluşur. Tiroid bezi mikroskop altında incelendiğinde lobüllerin üç ana özelliği vardır: foliküller, foliküler hücreler ve parafoliküler hücrelerden oluşur (6). Foliküller, tiroid hormonu öncüsü olan kolloid ile dolu, kabaca küresel boşluklardır. Kolloidin ana bileşeni büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir. Folikülleri çevreleyen tek katmanlı epitel hücreler foliküler hücreler olarak bilinir. Bu hücreler, tiroid hormonlarını sentezlemek ve salgılamakla sorumludur. Genellikle kübik şekildedirler ancak uyarıldıklarında kolumnar ve inaktif olduklarında yassı hale gelirler. Tiroid dokusunda tanımlanabilen başka bir hücre tipi, parafoliküler hücreler olarak da bilinen C hücreleridir. Bu hücreler, tiroid foliküllerinin bazal lamina içinde veya interfoliküler boşlukta (tiroid foliküllerinin arasında) tek başlarına veya gruplar halinde bulunabilirler ve kalsitonin hormonu salgırlar (7, 8, 9).

2.3. Fizyoloji

Tiroid bezinin temel işlevi tiroid hormonlarının üretilmesidir ve tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonu olmak üzere başlıca iki hormonu vardır.

Ayrıca kalsiyum metabolizması üzerinde rol oynayan kalsitonin hormonunu üretir.

İyot normal tiroid fonksiyonu için gerekli olan yapısal elementtir ve iyot dışardan alınarak vücuda girmektedir. Tiroid hormonlarının normal seviyelerde üretimi için gerekli olan iyot alımı haftalık olarak yaklaşık 1 mg'dır (10). Besinler ile alınan iyot mide ve jejunumda iyodine dönüştürülür ve kana verilir, tiroid tarafından işleme alınmayan iyot ise idrar ve gaita yoluyla atılır. Tiroid hormon sentezinin ilk aşaması olan dolaşımdaki iyodürün tiroid hücrelerine ve foliküllere taşınmasıdır. Bu olay tiroid uyarıcı hormon (TSH) uyarımı ile bir iyodür molekülü ile iki sodyum iyonunun bazolateral zardan taşınmasını sağlayan sodyum-iyodür birlikte taşıyıcısı (NIS) aracılığı ile tiroid foliküllerine iyodürün transport edilmesi ile başlar. Plazmadaki iyodür miktarı çok az olmasına rağmen NIS aktivitesiyle birlikte, tiroid epitel hücrelerinde iyodür yoğunluğu plazmanın yaklaşık 30 katına çıkar (11). İyodürün konsantrasyon farkına zıt yönde taşınması, sodyum-potasyum adenozin trifosfat (ATPaz) pompası ile hücre içinde düşük sodyum konsantrasyonu oluşturması ile sağlanır. Böylece kolloid içerisindeki iyodür miktarının plazmadaki serbest iyodür miktarına oranının düşük tutulması sağlar ve buna tuzak mekanizması denmektedir (12). Tiroid epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan pendrin transportu ise kloru hücre içine taşıırken iyodürü folikül lümenine taşır (10).

Tiroid bezi folikül hücrelerinde endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı tiroglobulin molekülünü sentezleyip folikül lümenine salgılanmasını sağlar. Bir tiroglobulin molekülü, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen tirozin amino asidini içerir.

Tiroid hormonun sentezlenebilmesi için iyodür iyonunun okside olması gereklidir. Oksidasyon sayesinde iyodür tirozin aminoasidine bağlanabilir. İyodürün oksitlenmesi, epitel hücrenin apikal membranına yerleşmiş olan tiroid peroksidaz enzimi, ona eşlik eden hidrojen peroksit ile sağlanır ve tiroglobulin üzerinde bulunan tirozin aminoasitlerine iyodürün bağlanması, tiroglobulinin organifikasyon olarak isimlendirilir. Organifikasyon kendiliğinden

gerçekleşebilse de tiroid peroksidaz (TPO) enziminin aktivitesiyle birlikte hızlanır böylece tiroglobulin apikal hücre zarından foliküle salgılanır salgılanmaz iyot tirozin aminoasitlerine hızlıca bağlanır.

Tirozine bir iyot bağlanmasıyla önce monoiyodotirozin (MIT) oluşur, bir iyot daha bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) molekülü oluşur. İki molekül DIT birleşerek T4'ü, MIT ve DIT molekülleri birleşerek T3'ü oluşturur. Tiroid hormonlarının sentezinden sonra her bir tiroglobulin molekülünde, normal şartlarda vücudun 2-3 aylık tiroid hormonu ihtiyacını karşılamaya yetecek kadar tiroid hormonu kolloidal yapı içinde depolanır (10).

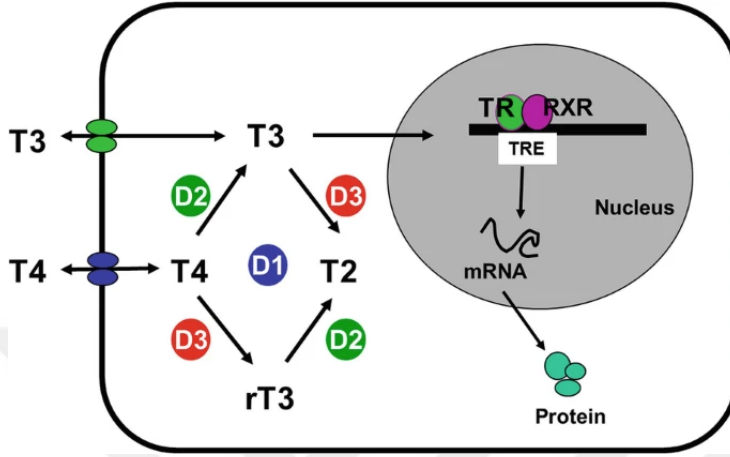
Tiroid hücreleri, öncelikle tiroglobulin molekülünü pinositozla içeri alır. Bu süreçte, hücreler yalancı ayaklar (pseudopodlar) oluşturur ve kolloid pinositik veziküller halinde hücre içine alınır. Lizozomlar, bu veziküllerle birleşerek sindirim veziküllerini oluşturur ve tiroglobulin, proteolitik enzimler tarafından yıkılır (10). Lizozomal enzimler, tiroglobulin molekülünden T3, T4, MIT ve DIT moleküllerini ayırır. T3 ve T4 hormonları, daha sonra difüzyon yoluyla kana salınır (13). MIT ve DIT moleküllerindeki iyot, deiyodinaz enzimleri tarafından kopararak geri kazanılır ve bu iyot, tirozin molekülleri yeniden kullanılmak üzere folikül lümenine salgılanır (14). Tiroid folikül hücreleri, kolloidi fagosite eder ve bu fagositik veziküller lizozomlarla birleşerek sindirim veziküllerini oluşturur. Sindirim enzimleri tiroglobulini parçalayarak T3 ve T4 hormonlarını serbest bırakır. Oluşan T3 ve T4 molekülleri ise difüzyonla kana geçerler (15).

Deiyodinazlar tip 1(D1), tip 2(D2) ve tip 3(D3) olmak üzere 3 tipi mevcuttur. Deiyodinazlar, tiroid hormonlarının aktive veya inaktive edebilen enzimlerdir.

D1, tiroide karaciğerde, böbrekte ve hipofiz dokusunda bulunmaktadır. T4 ün T3'ün çevrilmesini sağlar.

D2, santral sinir sisteminde, tiroide, iskelet kasında bulunur. T4'ü T3 ve reverse T3 (rT3)'ü diiyodotironin (T2)'e çevirir.

D3, beyinde, deride, fetal dokularda, plasentada bulunur. T4'ün, rT3 ve T3 ün T2 dönüşümünü sağlar. Kronik hastalıklarda bu dönüşümler tam olarak gerçekleşmez ve T4 ün inaktif bir formu olan rT3'e dönüşür. Bu tabloya ötiroid hasta sendromu olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2) (18).

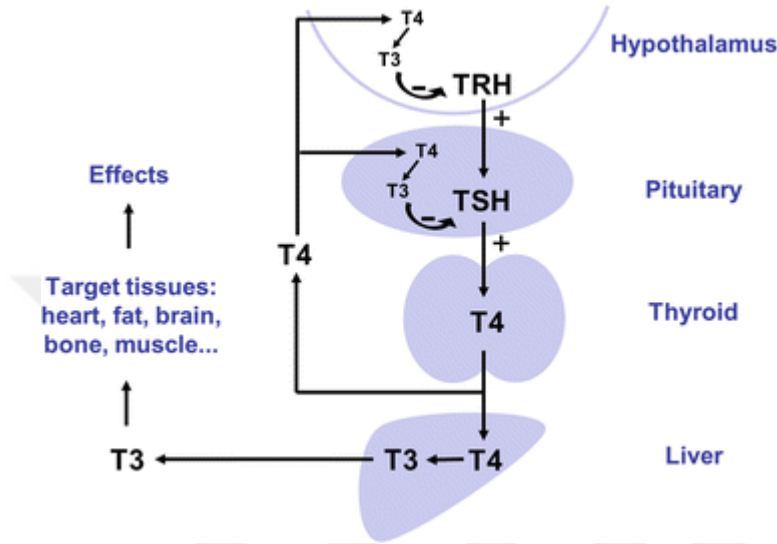


Şekil 2. Tiroid hormonu metabolizmasının yolları.

Tiroid bezinde üretilen hormonların yaklaşık %80 'i T4, %20'si ise T3'tür. İyot eksikliği durumunda, bez daha fazla T3 üretir (10). Tiroid hormonları özel taşıyıcı proteinler aracılığıyla kana taşınır. Plazma taşıyıcı proteinleri, dolaşımdaki hormon havuzunu genişletir, hormonların klirensini azaltır ve belirli dokulara hormon dağılımını düzenler. Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), başlıca taşıyıcı protein olarak görev yapar ve plazmada düşük konsantrasyona sahip olmasına rağmen, yüksek affinitesi nedeniyle T4 hormonunun yaklaşık %80'ini bağlar. Albümin, tiroid hormonlarına daha düşük bir afinite ile bağlanır ve T4'ün %10'unu, T3'ün ise %30'unu taşır. Tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA veya transtiretin), T4'ün %10'unu taşırken, T3'ün taşınmasında çok az rol oynar (15).

T3 ve T4 hormonlarının salgılanmasının kontrolü hipofiz bezinin ön kısmından salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile sağlanmaktadır. Kanda artan TSH seviyesi T3 ve T4 salgılanmasını artırırken, kandaki T3 ve T4'ün artışı ise TSH salınımını baskılamaktadır. Hipotalamustan salgılanan

Tirotropin Relasing Hormon (TRH) sayesinde TSH salınımı kontrol edilmektedir (9). TRH, hipotalamustan salgılanır ve hipotalamus-hipofiz portal sistemi ile ön hipofize taşınır, burada TSH salgısını artırır. Vücut sıvılarında artan tiroid hormonları, TSH salgısını azaltır böylece tiroid hormonlarının dolaşımdaki düzeyi sabit tutulur (10) (Şekil 3).



Şekil 3. Hipotalamus-hipofiz-tiroid-periferik aksta tiroid hormonu üretimi ve metabolizmasının düzenlenmesi (16).

Tiroid parafoliküler c hücrelerinden kalsitonin hormonu üretilmektedir. Kalsitonin salınımı TSH ile kontrol edilmemektedir, kalsiyum-fosfor metabolizması üzerinde etkilidir (17).

2.3.1. Tiroid Hormonlarının Göstermiş Olduğu Fizyolojik Etkiler

Tiroid hormonu tüm çekirdekli hücrelerde etkiye sahiptir ve çekirdeğin metabolik etkisini düzenler. Tiroid hormonları Na-K ATPaz enzimi aracılığı ile oksijen tüketimi ve ısı üretimini artırarak kalorijenik etki göstermektedir. Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki göstermektedirler. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp hızı artmakta, hipotiroidi de ise azalmaktadır. Beta adrenerjik reseptör sayısını arttırmakta ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirmektedirler. Solunum merkezinde hipoksi ve

hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlamaktalar, ağır hipotiroidide mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hypoventilasyon oluşabilmektedir. Gastrointestinal sistemin motilitesini artırmaktadırlar. Tiroid hormon seviyesinin artması sonucu artan oksijen ihtiyacını karşılamak için 2-3 difosfogliserat miktarı da artmakta ve dokulara oksijen verilmesi kolaylaşmaktadır. Kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertroidide osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilmektedir. Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini arttırırsa da hipertroidide protein yıkımı artar ve kas dokusunda kayıp olur. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemdeki eksikliği mental retardasyona yol açar. Erişkindeki eksikliği hareketlerde yavaşlama, fazlalığı ise hiperaktiviteye sebep olur. Lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi ise hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glikoz emilimini arttırarak gerçekleşir. Lipolizi artırır, plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin miktarını azaltır. Uzun süreli hipotiroidizmde plazma kolesterol seviyesindeki artışla birlikte ileri derece ateroskleroz görülür (10).

2.4. Anatomi

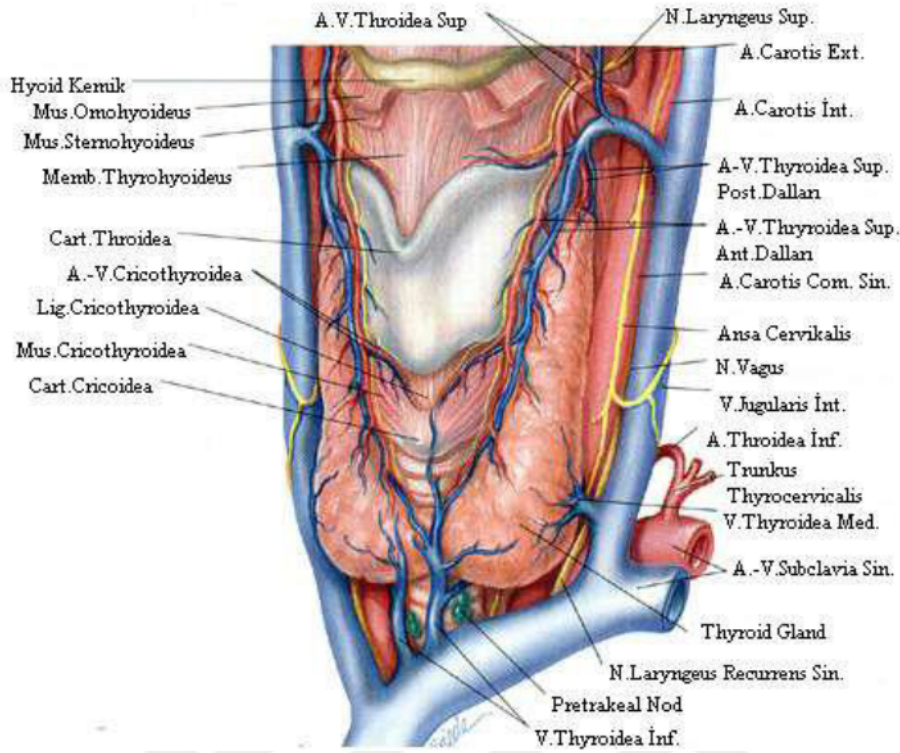
Tiroid bezi, gram doku başına en yüksek kan akışına sahip endokrin bezlerden biridir (19) ve yetişkinlerde 10 ile 20 gram arasında yaş, vücut ağırlığı ve iyot alımına bağlı olarak değişen bir ağırlığa sahiptir (20, 9)

Tiroid bezi genellikle kelebek şeklinde bir yapı olarak tanımlanır. İki lateral lob ortada istmus adı verilen bir bağ ile birleşir. Her lob yaklaşık olarak 5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığındadır (21). İstmus, ikinci ve üçüncü trakeal halkaların üzerinde bulunan dar bir tiroid dokusu bantıdır. İstmus, yüzeysel olarak sternohyoid kas ve lateral olarak anterior juguler venler tarafından örtülür (22). Piramidal lob genellikle mevcuttur (kaynaklarda %55 oranında bildirilmiştir), istmustan yukarı doğru uzanır (23) (Şekil 4).

Boynun ön-alt bölgesinde, C5-T1 vertebra seviyesinde, medyan pozisyonda yer alır. Tiroid bezinin medial yüzü doğrudan trakeanın ön

yüzeyine yaslanır. Yanlarda, karotis kılıfı tarafından sınırlanır; bu kılıf karotis arter, internal juguler ven, vagus siniri ve derin servikal lenf nodlarını içerir. Ön tarafta, sternokleidomastoid ve strap kaslar (sternohyoid, sternotiroid ve omohyoid'in üst karnı) bezi örter. Strap kaslar ansa servikalis tarafından innerve edilir (22).

Tiroid bezini saran iki kapsül bulunur. Derin servikal fasya anterior ve posterior olarak bölünerek gevşek bir bağ dokusu oluşturur ve tiroid bezini sarar. Tiroidin gerçek kapsülü ise ince yoğun bir fibröz tabakadır ve bezin içine doğru septalar göndererek psödolobüller oluşturur. Tiroid bezini besleyen vasküler yapılar ve paratiroid bezleri bu iki kapsül arasında bulunur. Tiroid kapsülünün yoğunlaşmasıyla krikoid kartilaj ve üst trakeal halkalara yakın Berry ligamanını oluşturur. Berry ligamanının kaudalindeki tiroid bezinin posterolateral lobu Zuckerkandl tüberkülü olarak adlandırılır. Bu yapı tiroid lobunun lateral veya posterior kısmından çıkan bir çıkıntıdır. Embriyolojik olarak ultimobrankial cisim ve ana medyan tiroid prosesinin birleşme noktasını gösterir. Özellikle tüberkülün hemen arkasında veya yakınında seyreden rekürren laringeal sinirin bulunmasında cerrahlara yardımcı olur (24).



Şekil 4. Tiroid bezi anatomisi.

2.4.1. Kan Dolaşımı

Tiroid bezi, dört farklı arter tarafından beslenir. İlk olarak, karotis arterin bifurkasyon yaptığı yerde yer alan arteria carotis externa 'nın ilk dalı olan arteria thyroidea superior, tiroid bezi için üst, ön ve arka dallara ayrılarak girer. İkinci olarak, subklaviyen arterin tiroservikal dalından köken alan arteria thyroidea inferior, tiroid bezinin inferior bölgesini besler. Ayrıca, bazen beze arkus aortadan veya innominant arterden köken alan A. tiroidea ima adı verilen beşinci bir dal tarafından da kan akımı olabilir (19, 26).

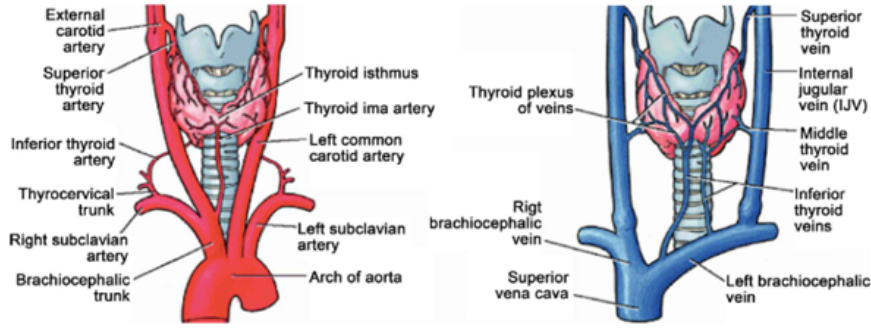
Arteria thyroidea superior, eksternal karotis arterin ilk dalı olarak, tiroid kıkırdağın hemen üzerinden çıkar. Her iki tiroid bezinin üst kutbuna doğru ilerlerken, inferior faringeal konstrüktör kasın medialinden geçer ve inferiora doğru inerken süperior larengeal sinirin eksternal dalıyla komşuluk yapar (26,28).

Arteria thyroidea inferior, genellikle tiroservikal daldan köken alır, nadiren de subklaviyen arterden doğabilir. Karotis kılıfının posteriorundan yukarı doğru seyrederek ilerler. Krikoid kartilaj seviyesine geldiği zaman genellikle karotis arteri mediale doğru çaprazlar ve buradan dallara ayrılarak tiroid bezinin orta seviyesinden içeri girer. Arteria thyroidea inferior, tiroid bezine girmeden önce alt ve üst dallara ayrılır. Alt dal genellikle alt paratiroid bezini ve tiroid bezinin alt kutbunu beslerken, üst dal tiroid bezinin arka bölümünü besler ve arteria thyroidea superior ile anastomoz yapar. Arteria thyroidea inferior, tiroid bezi posterolateralinde bulunan rekürren sinir ile sıklıkla kesişir (8,26).

Arteria thyroidea ima, insanların %1-12'sinde ek arter olarak görülür, genellikle sağ tarafta ve trakeanın önünde bulunur. Arcus aortadan, brakiosefalik trunkustan veya sol common karotis arterden çıkarak istmusu besler (31).

Tiroid kapsülü içerisinde yoğun bir venöz ağ yer almaktadır. Tiroid bezinin venöz drenajı genellikle üstte vena tiroidea süperior, bezin yan tarafında vena medialis ve alt kısımda inferior tiroid venler aracılığıyla sağlanır. Inferior tiroid venler bezden çıktıktan sonra bir pleksus oluşturur ve brakiosefalik vene dökülür.

Vena tiroidea süperior doğrudan ya da fasiyal ven ile birlikte internal juguler vene drenaj yapar. Orta tiroid ven yaklaşık %50 oranında mevcut olup, bir artere eşlik etmeden doğrudan internal juguler vene boşalır (8,32) (Şekil 5).



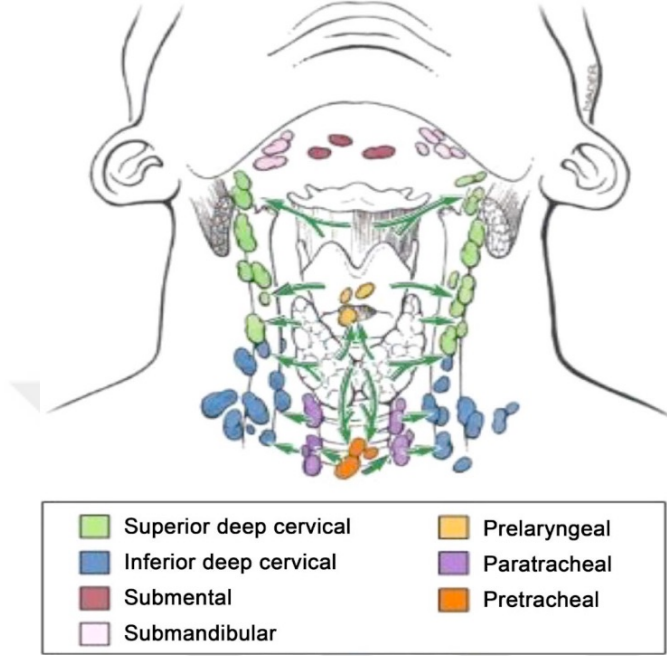
Şekil 5. Tiroid bezinin arteriyel beslenmesi ve venöz drenajı (19).

2.4.2. Lenfatikler

Tiroid bezi, kapsülünün altında bulunan lenfatik kanallar aracılığıyla, her iki lobdan istmus bölgesinde birleşen zengin bir lenfatik drenaj ağına sahiptir (26). Bu lenfatik ağ, bezin kapsülü altında yoğun bir şekilde yer alır ve lenfatik sıvıyı farklı yönlerde taşır. Lenfatik drenaj yolları pretrakeal, paratrakeal, özofageal, superior, orta ve inferior juguler, peritiroidal, rekürren laringeal sinir, superior mediastinal ve retrofaringeal bölgelerde bulunan yedi farklı düzeydeki rejyonel lenf düğümlerine uzanır ve bu drenajın farklı modelleri önerilmiştir; median üst drenaj, median alt drenaj, sağ/sol lateral drenaj ve posterior drenaj olarak adlandırılmıştır (Şekil 6) (19).

Tiroid bezinin üst bölgesinden başlayan lenfatik drenaj, prelarengeal lenf düğümlerine doğru akar. Bu drenaj aynı zamanda üst iç juguler lenf düğümlerine de ulaşabilir. Bu nedenle, üst kutupta yerleşmiş olan papiller tiroid kanserlerinin üçte ikisi, lateral servikal lenf düğümlerine metastaz yapma potansiyeline sahiptir. Üst anteromedial kısım ve istmus bölgesinin lenfatik drenajı prelarengeal lenf düğümlerine yönelirken, alt anteromedial bölgenin drenajı pretrakeal lenf düğümlerine doğru olur. Tiroid bezinin posterolateral kısmının lenfatik drenajı ise paratrekeal lenf düğümlerine akar. Özetle, tiroid bezinin üst kısmı dışındaki bölgelerinin lenfatik drenajı genellikle merkezi lenf düğümlerine yöneliktir. Lateral servikal lenf zinciri, tiroid bezinin lenfatik drenajının ikinci bir yoludur. Eğer merkezi yolda bir tıkanıklık

meydana gelirse, drenaj lateral servikal lenf zincirine yönlenir. Üst kutup ve istmusun medial kısmı, üst iç juguler lenf nodlarının süperior grubuna drene olur (26).



Şekil 6. Tiroid bezinin lenfatik drenajı (19).

2.4.3. Sinir Komşulukları

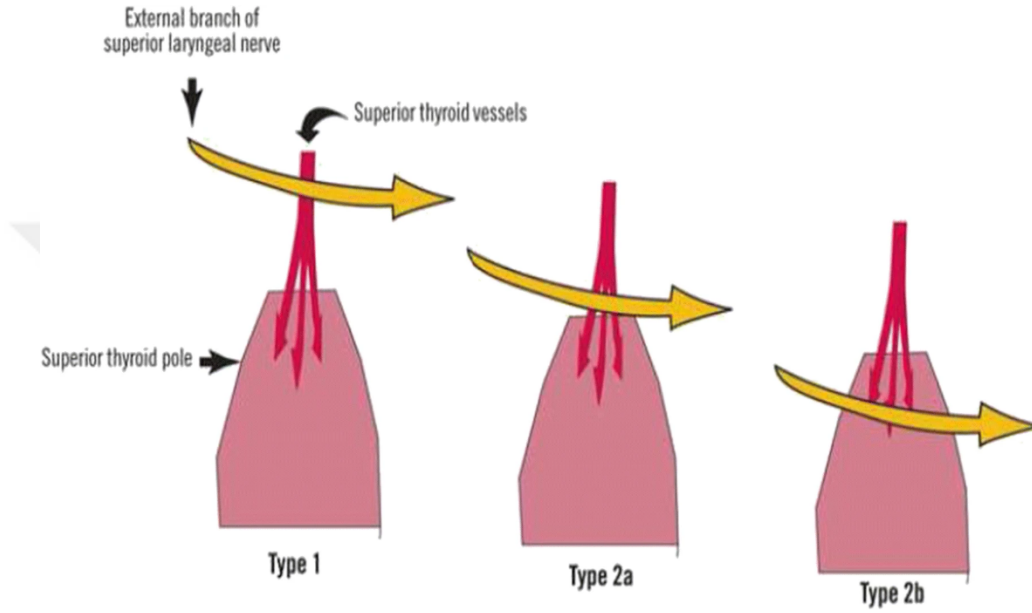
Nervus Vagus kafa tabanında çıktıktan sonra internal juguler ven ve karotis arter arasında seyrederken hyoid kemik seviyesinde Süperior larengeal sinir (SLS) çıkar ve 2 dala ayrılır. İnternal dal supraglottik lariksin duyusal dalıdır. Tiroidiektomilerde bu sinirin hasarı nadirdir ancak oluştuğunda laringofaringeal kompleksin duyusal algılamasında bozulmaya yol açarak su gibi ince sıvıların algılanmasını zorlar ve aspirasyona neden olmaktadır. Eksternal dalı (Amelita Galli-Curci Siniri) ise krikotiroid kasın motor siniridir ve vokal kordun gerginliğini ve uzunluğunu ayarlar (9, 34).

1992 yılında Claudio R. Cernea süperior larengeal sinirin, süperior tiroidal arterlerle ilişkisi için bir sınıflama önermiştir (Şekil 7). Bu sınıflamaya göre;

Tip 1: Süperior tiroid arterin üst pol sınırının 1 cm üstünden ya da daha yüksekten çaprazlar,

Tip 2a: Süperior tiroid arterin üst pol sınırının üstünden 1 cm'den daha az çaprazlar,

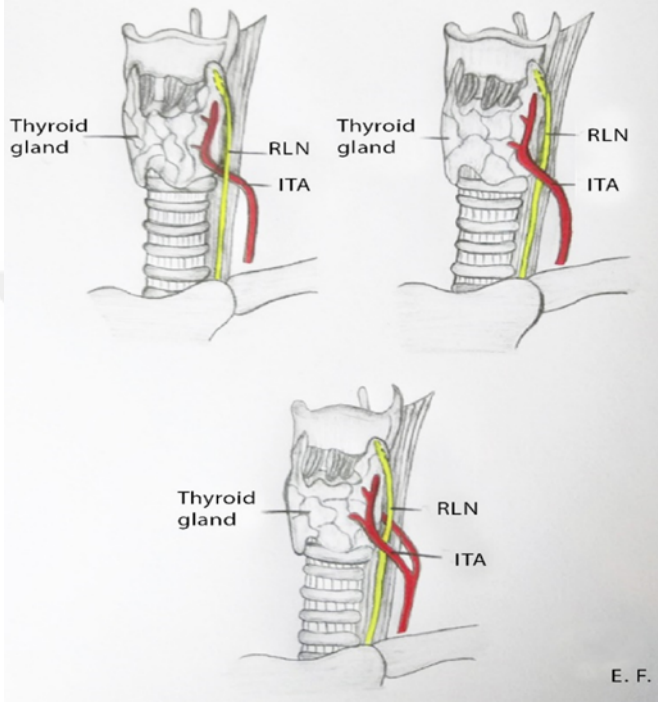
Tip 2b: Tiroid üst pol sınırında veya altında çaprazlar (Şekil 7) (34).



Şekil 7. Cernea sınıflaması (34).

N. vagus her iki tarafta, üst laryngeal sinir dalını verdikten sonra boyunda karotis arter ve juguler ven arasında devam eder ve üst torasik açıklıktan mediastene girer. Bu noktada solda n. vagus n. laryngeus inferior dalını verir. Bu dal aortanın altından geçerek trakeaözefageal oluktan yukarıya doğru yoluna devam ederek Zuckerkandlı Tüberkülü ile temas ederek berry ligamanı içinde ilerleyerek, tiroid kıkırdağın arkasından larinkse girer. Sağda ise n. laryngeus inferior n. vagusdan ayrıldıktan sonra sağ subklavian arterin altından geçerek yukarıya doğru yoluna devam eder. Solda arkus aortanın altından dönen sinir anatomik olarak trakeaözefageal oluktan dik bir açı ile yukarı doğru ilerlerken sağ n. laryngeus inferior ise subklavian arterin altından geçtiği için trakea göre daha açılı yaklaşır. Bu nedenle sol RLS, sağ

RLS'ye kıyasla daha uzun bir seyir izler. Her iki laryngeus inferior sinir n. vagustan üst mediastende ayrılarak yukarıya doğru bir geri dönüş yaptığı için rekürren sinir olarak da isimlendirilmektedir. Rekürren sinir seyri boyunca dallabilir ve inferior tiroid arterin dalları arasına, önüne ve arkasında seyredebilir (Şekil 8) (34).



Şekil 8. RLS ile İTA arasındaki anatomik ilişkiler (35).

Nadir olarak RLS servikal bölgeden vagusdan ayrılır, kısa ve düz bir seyir izleyerek larinkse girer. Bu duruma non rekürren denir. Hastaların %0,25-0,99'unda bulunan nadir bir embriyolojik varyasyondur, solda görülmesi daha da nadirdir (34).

RLS krikoid kas dışında larinksin tüm intrinsik kaslarını inerve eder. RLS hasarında ipsilateral vokal kordda paralizye yol açar. Vokal kord paramediyan pozisyonda veya abdüksiyonda kalabilir. Paramediyan pozisyonda kalırsa normal ama kısık ses, abdüksiyon pozisyonunda kalırsa seste kabalaşma ve yetersiz öksürüğe neden olur. Bilateral RLS hasarında acil trakeostomi gerektirecek hava yolu obstrüksiyonu oluşabilir.

2.5. Tiroid Nodüllerinde Epidemiyoloji ve Etyopatogenez

2.5.1. Epidemiyoloji

Tiroid nodülleri, tiroid parankiminden radyolojik olarak farklı olan ayrı lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Servikal bölge görüntüleme teknikleri ve kalitesi arttıkça insidental saptanan nodül sayısı gittikçe artmaktadır. Lezyonların çoğu asemptomatik ve benign karakterdedir. Tiroid nodüllerinin yıllık görülme sıklığı 1975'te 100.000'de 4,9'dan 2009'da 100.000'de 14,3'e kadar arttı (36).

Malignite ihtimali önemli bir endişe kaynağıdır ancak tiroid nodülü saptanan hastalarda kanser prevalansı %1-5 arasında değişmektedir (37).

Epidemiyolojik çalışmalar, palpabl tiroid nodüllerinin prevalansının, iyot bakımından yeterli bölgelerde yaşayan kadınlarda %5, erkeklerde %1 olduğunu göstermiştir.

Yapılan toplumsal prevalans çalışmalarında non-palpable nodüllerde dahil edildiğinde %19-68'inde tiroid nodülü saptanmış olup, kadın ve yaşlılarda göreceli olarak daha yüksek sıklıkta bulunmuştur (36).

Boyun bölgesinin iyonize radyasyona maruz kalması tiroid nodüllerinin görülme insidansını arttırmakla beraber, daha önce iyonize radyasyona maruz kalmış tiroid dokusunda ele gelen nodülde malignite insidansı %20-50 arasındadır (38).

2.5.2. Etyopatogenez

Klinik pratikte karşılaşılan bir durum olan guatr yaşamın herhangi bir döneminde tiroid bezinin diffüz veya nodüler büyümesi ile karakterizedir. Bu durum bezin normal çalışmasını değiştiren ekzojen faktörler veya intrinsik glandüler bozulmaların bir sonucu olarak bezin yeterli miktarda hormonal aktivite yeteneğindeki değişikliklerle ilişkilidir. Morfolojik özelliğine göre guatr diffüz veya nodüler olarak sınıflandırılabilir. Nodüler guatr tiroisitlerin multifokal proliferasyonundan kaynaklanan, fonksiyonel ve morfolojik açıdan

heterojen yeni folikül grupları ile oluşan nodüler bir artış ile karakterizedir (39).

Tiroid nodüllerinin oluşumu, çevresel faktörler, genetik yatkınlık, hormonal ve immünolojik süreçler belirler. İyot eksikliği bugüne kadar en çok çalışılmış epidemiyolojik risk faktörüdür (40). İyot tiroid hormonu biyosentezinde esastır (41). Yeterli iyot alımı tiroid yapısını korunmasında önem arz etmektedir (42).

Nodüler guatrda kronik iyot eksikliği sonucu hormon üretiminde azalma nedeniyle TSH uyarımındaki kalıcı yükselme, başlangıçta tiroid boyutunda homojen artışa neden olur. Nodüler guatr da daha sonra gelişen yapısal heterojenlik, farklı foliküllerin TSH stimülasyonuna karşı daha fazla duyarlılığa bağlı olabilir (39).

İyot eksikliği, besin kaynaklı guatrojenler diffüz tiroid hiperplazisine neden olur. Artan proliferasyon ve serbest radikaller, DNA hasarı, daha yüksek bir mutasyon yüküne yani mutasyon taşıyan hücre sayısına neden olur. Bu spontan mutasyonlardan bazıları cAMP kaskatının yapısal aktivasyonunu sağlar (Örneğin: TSHR ve Gsα mutasyonları). Proliferatif bir tiroidde büyüme faktörü ekspresyonu (IGF-1, EGF) artar. Çoğu hücre bölünür ve küçük kümelenmeler oluşturur. Artan büyüme faktörü sona erdikten sonra, aktivasyon mutasyonu içeren kümeler, kendilerini uyarmaya başlayabilirlerse daha fazla çoğalabilir ve tiroid nodüllerine dönüşebilirler (43).

Paradoksal olarak aşırı iyot alımı; tıbbi (dış alım, amiodoron (46), iyot içeren kontrast maddeler) nodüler guatr gelişmesine katkıda bulunabilir. En çok kabul edilen hipotez iyot transportu, peroksit oluşumu, tiroid hormon sentez ve salgısı inhibe olur. Aşırı dozda iyot önce organifikasyon artışına neden olurken, ardından süpresyon görülür (wolff-chaikoff etkisi). Bu durum dolaşımdaki tiroid hormonlarında azalma ve fizyolojik sınırlar içerisinde gereğinden fazla TSH 'a maruz kalma ve tiroid hacminde artışa yol açar (39).

Basit guatr ve endemik guatrın en önemli nedeni iyot eksikliği olsada başka nedenler muhtemeldir. Endemik ve endemik olmayan bölgelerdeki aile ve ikiz çalışmalarında genetik yatkınlık açıkça gösterilmiştir. Yeterli iyot

takviyesine rağmen belirli bölgelerde endemik guatrın devam ettiği gösterilmiştir. İsveç'te iyot bakımından yeterli bölgelerde ailesel yatkınlığın guatrlı hastaların %41'inde bildirilmiştir. Tiroid hormon fizyolojisinde önemli rolleri olan TG, TPO, NIS, TSHR genlerindeki defektler ailesel ötiroid guatr için önemli adaylardır. Bu defektler nedeni ile TSH yanıtsızlığı oluşmakta yükselen TSH ile nodüler guatr insidansının ailesel yatkınlığının önemli nedeni olabilmektedir (40).

Tiroid fizyolojisi ve hormon sentezindeki önemli rolleri nedeniyle TG, TPO, NIS, pendrin geni (PDS) ve TSHR, ailesel ötiroid guatr için önemli aday genlerdir.

Tiroid üzerine etkili olan bazı ilaçlar fizyolojik ve fonksiyonel bozukluğa neden olabilir. Psikiyatrik bozukluklar tedavisinde kullanılan lityum kronik tedavi alan kişilerde tiroid hormon salınımı engelleyebilir. Guatr lityumun yaygın bir yan etkisidir. Lityum ile tedavi edilen bipolar hastaların %40'ında guatr gelişir (39).

Sigara içmenin guatr için risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür ve sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha fazla nodül saptanmıştır. Bunun nedeni sigara içenlerde artan tiyosiyanat düzeylerinin tirostitin bazal membranındaki iyot alımını için SLC5A5(solute carrier family 5), NIS ile rekabet ettiğini göstermektedir (39, 43).

Diyetle alınan guatrojenik ajanlar, nodüler guatr prevelansında önemli kabul edilir çünkü bu ajanlar propiltiourasil veya metimazol gibi farmakolojik ajanlara benzer bir şekilde iyodun hücre girişini bloke eder (39).

Radyasyon sadece tiroid kanserleri için değil aynı zamanda nodüler guatr için bir risk faktörüdür. Artan yaygınlık radyonükleer serpinti ve terapötik dış radyasyona maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir (40). Radyasyon maruziyetinden sonra ortaya çıkan tiroid tümörlerinin üçte biri maligndir ve radyasyona bağlı tiroid kanserlerinin gelişiminde hemen hemen hepsi papiller tiroid karsinomudur. Papiller tiroid karsinomu maruziyet sonrası en az 5-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (44).

İyonlaştırıcı radyasyon, doğrudan veya serbest radikaller üreterek DNA hasarına yol açmaktadır. Tiroid dokusu NOX/DUOX diye anılan serbest radikal (ROS) üreten enzimler olan yüksek miktarda NADPH oksidaz içerir. Radyasyona maruz kalmak DUOX1 ekspresyonunu artırır. Maruziyet sonrası tiroid bezinde önemli bir ROS üretimine yol açar ve bu durum radyasyona yüksek duyarlılığı açıklar (44).

Çeşitli çalışmalarda metabolik sendrom ve nodüler guatr arasında pozitif bir ilişki bulundu; en anlamlı ilişki ise insülin direnci ile tiroid nodülleri arasındaydı. IGF-1 birçok hücre tipinin mitozunu teşvik ederek tiroid hücrelerini anormal hiperplazisine, farklılaşmasına ve apoptozuna neden olur. Bu yol tiroid nodülü oluşumu ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi açıklayan TSH'dan bağımsız bir mekanizma olabilir (45).

2.6. Tiroidin Benign Nodüler Hastalıkları

2.6.1. Ötiroid Guatr

Guatr terimi genellikle herhangi bir nedenden dolayı tiroid bezinin büyümesi anlamında kullanılır. Guatrın etyolojisi çevresel veya genetik olabilir. Guatr morfolojik olarak diffüz, nodüler veya multinodüler olabilir. Guatr genellikle diffüz başlar ve nodüler olarak devam eder.

Guatr, epidemiyolojik olarak sporadik ve endemik olarak da sınıflandırılabilir. Bir bölgede hastalığın prevalansı <%10 ise sporadik, %10 dan fazla ise endemik olarak adlandırılır.

Multinodüler guatrlı hastalarda malignite oranları %7.5 ile %15 arasında olduğu, endemik bölgelerde %20 ye kadar çıkmaktadır.

Birçok çalışmada iyot eksikliğinin tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel bozukluğunda en önemli faktör olduğunu belirtilmektedir.

Guatr'ın semptomlarının nodülün boyutuna, bezin hacmine ve konuma göre değişmektedir. Asemptomatik görüntüleme ile saptanan hastalardan bazı semptomlarına kadar geniş bir yelpazeye kadar değişmektedir. Stridor,

hırıldı, nefes darlığı görülebilmektedir. Nervus laryngeus recurrens hasarına bağlı olarak da ses kısıklığı görülebilmektedir.

Hastada malignite kuşkusu olan veya kozmetik problem oluşturan, retrosternal uzanım gösteren bası semptomu olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanır (47).

2.6.2. Toksik Nodüler Guatr

Toksik adenomlar, otonom olarak aşırı tiroid hormonu salgılayan benign monoklonal tiroid tümördür. Tek tiroid nodülü veya birden fazla nodül olan (Plummer hastalığı) (toksik multinodüler guatr) hastalarda tirotoksikoz gelişebilir (48). Plummer hastalığı ilk kez 1913 yılında amerikalı Dr. Henry Plummer tarafından tanımlanmıştır (49).

Tiroid bezininin kronik uyaranlar bezde yaygın hiperplazine yol açar ve tek veya çoklu nodüller oluşturabilir ve ardından hipofiz TSH geribildiriminden bağımsız olarak nodülün otonom aktivitesini takip edebilir. Bu sonuçlar toksik nodüler guatr oluşumuna sebep olabilir (49). Plummer hastalığı hipertiroidizmin ek sık 2. nedenidir. Kadınlarda sık görülür. Isı intoleransı, kilo kaybı, titreme, çarpıntı, taşikardi, adet düzensizliği görülebilir.

Antitiroid antikorları da dahil olmak üzere oftalmopati ve graves hastalığı semptomları yoktur (48). Laboratuvar bulguları olarak baskılanmış TSH ve artmış T3-T4 düzeyleri görülür. Temel tedavi yöntemi cerrahidir. RAI, antitiroid ilaçlar diğer tedavi yöntemleri arasındadır (49).

2.6.3. Tiroidit

Tiroidit, diğer yapılarda olduğu gibi tiroid dokusundaki inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Akut süpüratif, subakut veya kronik olabilmektedir.

Akut süpüratif tiroidit, tiroid hastalıklarının %0.1-0.7'sinden sorumlu olmaktadır

Tiroid dokusu enfeksiyona karşı oldukça dirençlidir. Bunun nedeni olarak tiroid dokusunun yüksek vasküleriteye, lenfatik drenajına, dokuda büyük miktarda iyot bulunmasına, bez içinde yüksek hidrojen peroksit üretilmesine ve kapsüllü yapısında bağlanmışdır. Yine de enfektif ajanlar tiroide ulaşabilir; Persistan piriform sinüs fistülü, üçüncü ve dördüncü ark anomalileri, immünsüpresyon, endokardit, diş absesi ve tiroide penetran girişimler akut süpüratif tiroidite neden olabilir

Klinik semptom olarak boyun bölgesinde ısı artışı, hassasiyet, yutkunma güçlüğü, ateş yükselmesi ve lokal lenfadenopati meydana gelebilir. Tedavi olarak parenteral antibiyotikler, abse drenajı, gerekli olgularda cerrahi müdahale gerekebilir (50).

Subakut tiroidit (De Quervain's Tiroiditi), patogenezi ve kliniği hala tam olarak bilinmeyen tiroid inflamatuvar hastalığıdır (51). Hastalık üst solunum yolu enfeksiyonlarını takip etme eğiliminde ve viral bir enfeksiyon tarafından başlatıldığı düşünülmektedir. Paramiksovirüs, influenza, adenovirüs enfeksiyonlarından sonra subakut tiroidit olguları bildirilmiştir. Covid-19 enfeksiyonundan sonra subakut tiroidit olgularıda bildirilmiştir. Genetik yatkınlık hastalıkta rol oynayabilir. Subakut tiroiditli hastaların %72'sinde HLA-B35 haplotip ile güçlü ilişki gösterilmiştir (50,51).

Subakut tiroidit, en fazla orta yaşlı kadınlarda görülür ve subakut tiroiditli hastaların %75 -80'ini kadınlar oluşturur. Tiroid bölgesinde şiddetli ağrı ve hassasiyet mevcuttur. Az sayıda hastada ağrı olmamaktadır. Subakut tiroiditli hastalarda herhangi bir tedaviye gerek yoktur. Semptomların giderilmesi için NSAİİ veya analjezik tedavi verilebilir. Semptomlar şiddetli olduğunda akut süpüratif tiroidit kesin olarak ekarte edildikten sonra prednizolon kullanılabilir (50).

2.6.4. Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto Hastalığı)

Hashimoto tiroiditi, hücre ve antikor araçlı bağışıklık süreçleriyle tiroid hücrelerine zarar veren otoimmün bir hastalıktır (52).

Hashimoto tiroiditi, otoimmün tiroid hastalıklar arasında en sık görülen hastalıktır. Yılda yaklaşık 0.3-1.5 /1000 kişide görülür. Patolojik olarak lenfoplazmositik infiltrasyon, germinal merkezli folikül oluşumu ve parankimal atrofi tipik histopatolojik özelliklerindendir (53).

Tiroid bezinde üç ana antijenik yapı bulunmaktadır. Bunlar TG, TPO ve TSHR'dir. Hashimoto tiroiditinde en yaygın anti tiroid peroksidaz (anti TPO-%95), anti tiroglobulindir(anti TG-%60) (9,52). Bu antikorlar tiroid dokusuna saldırarak enflamasyona ve nihai olarak folikül epitelinde fibrozise yol açar böylece yetersiz tiroid hormonu üretimine neden olur (52).

Hashimoto tiroiditi, HLA-DR3 ve DR5 haplotipleri arasında ilişki tanımlanmıştır (54). Uzun süreli iyot maruziyeti, selenyum eksikliği, sigara, kronik hepatit C, lityum, amiodaron gibi çevresel faktörler kronik tiroidit oluşumunda rol oynar (52)

Semptomlar hastalığın doğasına göre çeşitlilik gösterir. Başlangıçta folikülde enflamasyon nedeni ile kolloid içinde depolanmış hormon dolaşıma geçerek hafif hipertiroidi semptomlarına yol açabilir. Yeterli yıkım meydana geldiğinde hastada giderek derinleşen hipotiroidi semptomları görülür.

Cilt bulgusu olarak artan glikozaminoglikan birikimine bağlı miksödem görülebilir. Soğuk ve Kuru cilt, yüz ödemi, kırılğan tırnaklar, gecikmiş refleks, yavaş konuşma, bradikardi görülebilir. Tanı olarak azalmış T3-T4, artmış TSH görülür. Anti TPO, anti TG varlığı ile saptanır. %10 vakada antikor negatif saptanır. Hastalığın şiddeti ile serumdaki antikor seviyesi arasında doğrusal bir korelasyon gösterilememiştir. Tedavi olarak tiroid hormon replasmanı verilir (52).

2.6.5. Riedel Tiroiditi

Riedel fibröz tiroiditi, tiroid bezinin kronik enflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize bir hastalıktır. Riedel struma, invaziv fibröz tiroidit veya ligneous struma olarak da bilinen son derece nadir bir hastalıktır (55).

Riedel tiroiditin etiyolojik patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalar bu hastalığın IgG depo hastalığı olabileceğini öne sürmüştür (50). Boyun yapılarının tutulumuna bağlı obstrüksiyon sıktır. Trakeal tutulumu bağlı dispne, özefageal tutulumu bağlı disfaji, stridor ve venöz sinüs trombozu görülebilir (55).

Riedel tiroiditini ayırt edici özelliği tiroid dokusunun yoğun bir şekilde fibrotik doku ile yer değiştirmesidir (50).

Subtotal veya parsiyel Tiroidektomi kompresyon semptomlarını hafifletmek için endikedir. Fibrotik ve tiroid dokusu arasındaki anatomik planlar tam olarak belli olmadığı için cerrahi güçtür. Glukokortikoidler hastalığın erken safhalarında etkilidir. Tamoksifen, büyüme inhibitörü TGF-B'yı indükler ve kitle boyutunu azaltmada başarılı olmuştur (55).

2.6.6. Graves Hastalığı

Graves hastalığı, tiroid TSH reseptörlerini uyaran otoantikolar ile tiroid hormon sentezi ve salgılanmasında artışa neden olan otoimmün bir hastalıktır. Graves iyot bakımında zengin bölgelerde hipertiroidinin en sık sebebidir (56).

Graves'in kadınlarda erkeklere göre prevelansı daha fazladır ve en sık 30-50 yaş arasında görülür. Hastaların ürettiği antikorlar birbirinden farklı olabilir ve bu farklılıklardan dolayı hastalarda antikorlar farklı alanlarda yapışabilirler. Bu nedenle Gravesde hipertiroidizm bulgularına ek olarak graves oftalmopatisi, tiroid dermopatisi (pretibial miksödem) ve akropaki (parmakların çomaklaşması) gibi ekstratiroidal belirtiler olabilir (56).

Histolojik olarak gravesde, tiroid stromasına lenfositik infiltrasyonla birlikte yaygın foliküler hücre hiperplazisi görülür. Bu infiltrasyonları T ve B lenfositler oluşturur. Kemik iliği ve lenf nodu bölgelerinde ekstratiroidal TRAb üretiminin bulunması, total Tiroidektomi sonrası hastalığın neden devam ettiğini açıklamaktadır (57).

TSHR aynı zamanda fibroblastlarda ve üst dermisde bulunur. Bu alanlarda TRAb'ların bağlanması, graves oftalmopatisi ve pretibial miksödem görülmesine katkıda bulunur. Graves oftalmopatisi hastaların %25'ini etkiler (57).

Ultrasonografide gravesde hipoekoik ve heterojen bir parankim ödemli ve hipervaskülerite ile karakterizedir. Remisyon durumunda tiroid parankimi normal görünümde olabilir (56).

Gravesin semptomatik bulguları arasında çarpıntı, titreme, anksiyete, kilo kaybı ve atriyal fibrilasyon görülebilir. Hipertiroidi bulguları tedavi edilmeyen hastalarda ölümcül sonuçlar doğurabilir (58).

Graves hastalarında tedavi iki ana başlıktan oluşmaktadır. Uzun antiroid tedavi ve hedefin ortadan kaldırılması. Hedefe yönelik tedavi cerrahi veya RAI tedavisidir.

Graves hastalığının tedavisinin amacı semptomları etkili şekilde tedavi etmek ve hastayı ötiroid hale getirmektir. Tedavide antitiroid tedavi betabloker, iyot kısıtlaması ile hasta ötiroid hale getirildikten sonra düşük bir grup hastada düşük doz antitiroid tedavi ile iyileşebilmektedir.

Uzun süreli düşük doz antitiroid tedavi ile iyileşmeyeceği ortaya konulan olgularda ötiroidinin sağlanması için hedefin ortadan kaldırılması ve T4 resplasman tedavisi gerekmektedir. Günümüzde hedefin ortadan kaldırılmasında cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisi kullanılmaktadır. Yaşlı, tiroid bezi hacmi küçük, içinde riskli veya malign nodül bulundurmeyen olgularda radyoaktif iyot tedavisi ön planda iken bunun dışındaki olgularda total veya totale yakın tiroidektomi daha uygun bir seçimdir. Ciddi graves oftalmopatisinde tedavide antitiroid ilaçların yanında kortikosteroidler immün baskılama amacıyla kullanılmaktadır (58).

2.6.7. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm dokuların aşırı miktarda tiroid hormonuna maruz kaldığı bir durumdur (48). Baskılanmış TSH ve artmış T3-T4 düzeyleriyle tanımlanan

hipertiroidi dünyada hastaların yaklaşık %0,2-1,4'ünü etkilemektedir. Düşük TSH ve normal T3-T4 seviyeleri ile tanımlanan subklinik hipertiroidi dünyada yaklaşık %0,7-1,4'ünü etkilemektedir (59). Hipertiroidinin en fazla nedeni gravestir. Bunu toksik multinodüler guatr ve hiperfonksiyone soliter nodüller takip eder. Tiroidit gibi depolanan tiroid hormonlarının arttıran bozukluklar, tirotropin salgılayan tümörler ve ilaca bağlı tiroid fonksiyon bozuklukları önemli nedenlerdendir. Tirotoksikoz ile hipertiroidi kelime anlamıyla farklı antitelerdir. Tirotoksikoz altta yatan nedenlerden bağımsız dolaşımdaki tiroid hormonu yükselmesini ifade eder (48,59). Tirotoksikoz inflamasyon nedeni ile depolanan tiroid hormon salınımı, struma ovarii gibi ekstratiroidal tiroid hormonu üretimi veya gizlice alınmış tiroid hormon alımı sebebi ile olabilir (59).

2.6.8. Hipotiroidi

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun yetersizliği ile karakterize yaygın bir durumdur. Kolay fark edilir ve tedavisi düzenlenir ancak tedavi edilmeyen ciddi olgularda mortal seyredebilir. Genel olarak semptom spesifikliği olmadığı için tanı laboratuvar bulguları ile konulur. TSH konsantrasyonlarının yükselmesi ve tiroid hormon seviyelerinin azalması olarak tanımlanır (60).

Bu durum tiroid bezindeki genetik bozukluklardan, cerrahi tiroidektomi, RAI veya tiroid bezinin otoimmün hasarına bağlı olabilir (61).

Popülasyonda hipotiroidizm prevalansı %3,8-4,6 arasında değişmekte, yıllık hipotiroidizm görülme sıklığı kadınlarda 1000'de 4,1 erkeklerde 1000'de 0,6 olduğunu göstermektedir (62).

Hipotiroidizm, tip-1 diyabet, otoimmün gastrik atrofi ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda insidansı artmaktadır. Down sendromu veya Turner sendromu gibi genetik anomalileri olan hastalarda hipotiroidizm riski yüksektir (60).

Hipotiroidizm ile ilişkili klinik özellikler yorgunluk, kilo alımı, kuru cilt, üşüme, konstipasyon, kas zayıflığı, hafızada bozulmalar görülebilir. Fakat bu

özellikler ötiroid hasta popölasyonda da göröllebilir. Bu yüzden kesin tanı laboratuvarla konulur. TSH yükselmiş fakat normal serbest T4 seviyesi subklinik hipotiroidi olarak yorumlanır (62).

Tedavi katı formölasyonlarda aç karnına alınan levotiroksin monoterapisi tercih edilir (60). Levotiroksinin yiyeceklerle emiliminin bozulmasını önlemek için kahvaltıdan yarım saat önce alınması önerilir (62).

Tedavi hedefleri, yetersiz veya aşırı tedaviden kaçınmak, TSH konsantrasyonlarının normalleştirilmesi, fiziksel ve zihinsel şikayetlerin düzeltilmesi hedeflenmektedir (60).

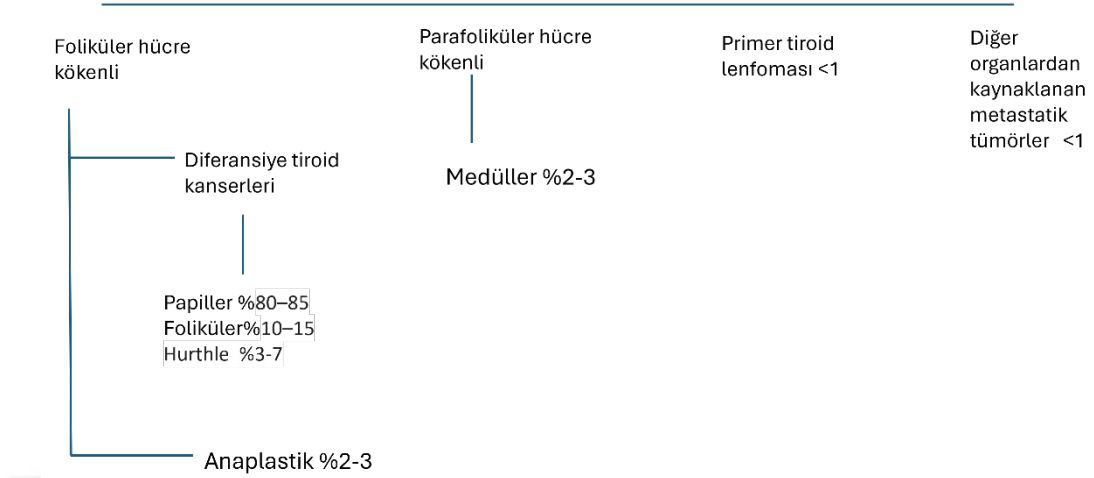
2.6. Tiroid Bezinin Malign Hastalıkları

Tiroid kanserleri 16-33 yaş arası kişilerde en sık görülen malignitedir. Dünyada sıklık sıralamasında dokuzuncu sıradadır ve her yaşta görülmesine rağmen hastaların yaklaşık %75'ini kadınlar oluşturmaktadır (63,64). İnsidansı artmasına rağmen iyi yönetildiğinde kür şansı vermektedir (65).

Tiroid kanserleri foliküler ve parafoliküler c hücre kökenli olabilir. Foliküler epitel kökenli tümörler iyi diferansiye tümörler olarak isimlendirilir. İyi diferansiye tiroid kanserleri 3 ana alt tipten oluşmaktadır. Bunlar; papiller, foliküler ve hurthle hücreli neoplazidir. Hücresel özelliklerindeki farklılıklara bağlı olarak alt varyasyonları barındırır. İyi diferansiye tiroid kanserleri tedavisiz kaldıklarında davranış olarak agresifleşip indiferansiye olarak tanımladığımız tiroid kanserlerini oluşturur. Bugün için anaplastik tiroid kanserleri iyi diferansiye tiroid kanserlerinin daha da agresifleşerek önce indiferansiye formu oluşturması ve agresifleşmeye devam etmesi ile gelişir. Parafoliküler c hücreli kökenli olanlar ise medüller tiroid kanserleridir (Şekil 9).

Diferansiye tiroid kanserleri, tiroid kanseri vakalarının %95'inden fazlasını oluşturan en yaygın türdür. Papiller tiroid kanseri ise en yaygın tipidir ve en iyi prognozu taşır. Metastazlar en sık servikal lenf nodlarına ve daha az sıklıkla akciğerlere olur.

Tiroid Bezinin Malign Hastalıkları



Şekil 9. Tiroid bezinin malign hastalıkları (65).

Çeşitli çalışmalarda tiroid kanserlerinin genetik temeli olduğunu gösterilmiştir. Çoğu tiroid kanseri, büyüme sinyallerinin ve hücrel çöğalmanın düzenlenmesinde rol alan MAPK hücrel sinyal yolundaki mutasyonlar sonucunda oluşur (66).

Bir diğer mutasyon BRAF-V600E mutasyonudur ve papiller tiroid kanserlerinin %45'inde meydana gelmektedir. Çalışmalarda BRAF-V600E mutasyonu ile agresif patolojik özellik, nüks oranlarında artma, radyoaktif iyot etkinliğinde azalma ve tedavi başarısızlığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (65).

RAS onkogen ailesindeki mutasyonlar da tiroid kanserinde sıklıkla görülür. Bu mutasyonlar çoğunlukla foliküler tiroid kanserinde ve papiller tiroid kanserinde görülür.

RET onkogenindeki mutasyonların medüller tiroid kanseri vakalarının çoğunun nedeni iken küçük bir kısımda sporadik RAS mutasyonlarından kaynaklanır. Hastalar MEN 2A-MEN 2B sendromlarının bir bileşeni olan medüller tiroid kanserinin gelişimine yatkın hale gelebilir (66).

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulan, tiroid kanseri için tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) evreleme sistemi önerilmektedir. Diferansiye ve anaplastik için TNM tanımları aynı olsada, tüm anaplastik kanserler evre 4 olarak kategorize edilmektedir (Tablo 1) (67).

Tablo 1. Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) 8. Sürümünde TNM evrelemesi.

T tanımlayıcı		
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör bulgusu yok	
T1	T1a	Tümör ≤ 1cm, tiroid ile sınırlı
	T1b	Tümör >1cm, ≤2cm, tiroid ile sınırlı
T2	Tümör >2cm, ≤ 4cm, tiroid ile sınırlı	
T3	T3a	>4cm, tiroid ile sınırlı
	T3b	Strap kasları invazyonu, herhangi bir boyutta tümör
T4	T4a	Subkutan yumuşak dokuları, larinks, trakea, rekürren larengeal sinir, Özefagus invazyonu olması, herhangi bir boyutta tümör
	T4b	Prevertebral fasya, karotis arter, mediastinal damar, herhangi bir boyutta tümör
N tanımlayıcı		
Nx	Değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	N1a	Seviye VI veya VII'ye metastaz (pertrakeal, paratrakeal veya prelarengeal/Delphian veya üst mediastinal)
	N1b	Tek taraflı, bilateral veya kontralateral seviye I, II, III, IV veya V, retrofarengeal lenf nodu metastazı
M tanımlayıcı		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	

Tablo 1 devamı. Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) 8. Sürümünde TNM evrelemesi.

Diferansiye tiroid kanserleri			
55 yaş altı			
Evre 1	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0
Evre 2	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
55 yaş üstü			
Evre 1	T1, T2	N0, NX	M0
Evre 2	T1, T2	N1	M0
	T3	Herhangi bir N	M0
Evre 3	T4a	Herhangi bir N	M0
Evre IV a	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IV b	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
Anaplastik tiroid kanseri			
Evre 4a	T1, T2, T3a	N0, Nx	M0
Evre 4b	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b, T4	Herhangi bir N	M0
Evre 4c	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
Medüller Tiroid Kanseri			
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2, T3	N0	M0
Evre 3	T1, T2, T3	N1a	M0
Evre 4	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.6.1. Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomu diferansiye tiroid kanserlerinin %85'ini oluşturmaktadır. On yıllık sağ kalımı %93'tür. Papiller tiroid kanserlerinin çoğunda düşük lokal invazyon, tekrarlama veya metastaz oranı vardır. Daha agresif varyantlarında mevcuttur. Bu alt tiplerin, Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzlarında orta düzeyde tekrarlama riski taşıdığı düşünülmektedir. Papiller tiroid kanseri alt tipleri arasında en agresif varyantları diffüz sklerozan, uzun hücreli, kolumnar hücreli, solid ve hobnail(kabaralı çivi görüntüsü) varyasyonları bulunur. Bu varyantlarda radyoaktif iyot tedavisine yanıt azlığı, yüksek tekrar ve metastaz bildirilmiştir. Bu agresif varyantlar patogenezi hakkında yeterli bilgiye sahip olunmadığından tedavi yetersiz ve optimum olamamaktadır (68).

Papiller tiroid mikrokarsinomu ≤ 1 cm boyutunda tiroid malignitesidir. Lenf nodu veya uzak metastazı olmayan papiller mikrokarsinomu düşük riskli olarak kabul edilir. Tümör çapı sıklıkla 2mm'den küçüktür ve vakaların %60'ında görülür. Bu tür lezyonlar genellikle gelişen görüntüleme yöntemleri veya benign nedenlerle opere edilen hastalarda görülür (69).

Papiller tiroid kanserinin patolojik görünümü değişkendir ve lezyonlar büyük veya 1cm'den küçüktür. Lezyonlar beyaz renkte sert ve invaziv bir görünüme sahiptir. Lezyonlarda kalsifikasyonlar görülebilir. Tümör dokusunda psammoma cisimcikleri de görülebilmektedir (70).

Tüm papiller kanserler için temel tedavi cerrahidir. Cerrahi hedefler içerisinde birincil tümörü çıkarmak, hastalığın tekrarlama riskini en aza indirmek, doğru evreleme sağlamak ve uygun vakalarda radyoaktif iyot tedavisine başlamaktır. Cerrahi seçenekler arasında tiroidektominin kapsamı (total tiroidektomi veya lobektomi) ve boyun lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmayacağıdır (71).

Papiller tiroid kanserinin, bez içerisinde multifokal dağılımının yüksek olması (%42,7) bezin tamamının çıkarılması, kalan parankiminde nüks

ihtimalini azaltır. Ayrıca tümörün boyutuna ve ekstrakapsüler infiltrasyonuna dayalı risk değerlendirilmesine olanak sağlar (72).

Mevcut kılavuzlar artık tek odakta ve intratiroidal papiller mikrokarsinomlar için lobektomi önermektedir. Büyük tümörler, yüksek riskli preoperatif özellikler veya riskli histolojik özellikleri olan hastalarda total tiroidektomi önerilmektedir (71).

Lenf nodu metastazı papiller kanserli hastaların %20-90'ında görülebilmektedir. Lenf nodları klinik olarak etkilendiğinde tiroidektomi ile birlikte santral boyun diseksiyonu yapılmalıdır. T3 veya T4 tümörlerde profilaktik santral kompartman boyun diseksiyonu önerilir. T1-T2 noninaziv tümörler için profilaktik diseksiyon önerilmez (72). Servikal 2.,3. ve 4. bölgede lenf nodu metastazı saptandığında modifiye lateral boyun diseksiyonu uygulanmaktadır (71).

Radyoaktif iyot tedavisi cerrahi sonrası adjuvan amacı veya metastatik hastada tedavi edici olarak kullanılmaktadır.

Radyoaktif iyot tedavisinden yaklaşık 4-6 hafta önce düşük iyotlu diyet başlanır ve ayrıca tutulumu optimize etmek içinde yüksek TSH seviyesi olacak şekilde bir rejime alınır (72).

TSH, tiroid dokusu ve iyi diferansiye tiroid kanseri için büyüme faktörü olduğundan düşük TSH seviyesinin tiroid kanseri tedavisinde önemli bir yapı taşıdır. Tedaviye yanıt veren düşük ve orta riskli hastalarda TSH fizyolojik değerinin altı sınırına yakın tutulması önerilirken, yüksek riskli (serum TSH 0,1-0,5 mU/L arası) veya rezidüel hastalığı (serum TSH <0,1 mU/L) olan hastalarda baskılanmış TSH önerilmektedir (71).

2.6.2. Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. Hastalık kadınlarda sıktır ve 50-60 yaş aralığında pik yapar (73). Foliküler ve papiller tiroid kanseri foliküler hücre kökenli kanserlerdir, öte yandan bu kanserler arasında biyolojik ve klinik özellik açısından belirgin

farklılıklar vardır. Kapsüler ve vasküler invazyon eğilimi nedeniyle hematojen yayılım foliküler kanserde daha yaygındır. En sık uzak metastaz akciğerlere ve kemikleredir (74). Son çalışmalarda foliküler kanserde mortalite oranı %10-30'dur (75).

WHO foliküler tiroid karsinomunu 3 alt tipe göre sınıflandırmaktadır. Bu alt tipler; minimal invaziv foliküler karsinom (sadece kapsüle invaze), enkapsüle anjioinvaziv karsinom ve yaygın invaziv foliküler karsinomdur. Yaygın invaziv foliküler karsinom mortalite oranı %50'dir (76). WHO sınıflamasında açıklandığı gibi, foliküler adenom ile foliküler tiroid kanseri alt tiplerinin cerrahi öncesi ayrımını yapmanın güvenilir yolu yoktur (73).

Foliküler tiroid kanserleri genellikle tek tümör olarak gözükmemektedir. Parsiyel tiroidektomi sonrası kalan parankimde multifokalite ve tekrarlama nadirdir (77).

Foliküler tiroid kanserinin prognozu yaş, tümör boyutu, radyoaktif iyoda yanıt ve invazyon derecesi gibi faktörlere bağlıdır. Ayrıca minimal invaziv tümörler, yaygın invaziv tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir (77).

ATA kılavuzlarında 4cm'den büyük tümörler, enkapsüle anjioinvaziv karsinom ve yaygın invaziv foliküler karsinom için total tiroidektomi önermektedir. Bir ile dört cm arasındaki düşük riskli hastalarda lobektomi veya total tiroidektomi önerilmektedir (73).

2.6.3. Hurthle (Onkositik) Hücreli Karsinom

Tiroid karsinomlarının %3-7'sinde görülmekte olan foliküler hücre kökenli nadir bir tiroid kanseridir. Hurthle hücresi terimi tarihsel olarak yanlış adlandırılmaktadır. Karl Hurthle ilk olarak 1898 yılında tiroid parafoliküler hücrelerini hurthle hücresi olarak tanımlamıştır. Yeni WHO sınıflamasında hurthle hücresi yerine onkositik hücre olarak değiştirilmiştir. Bu hastalık 50-60 yaş arası kişiler etkilenir. Her cinsiyette görülebilir ve kadınlarda sıktır (78).

Hurthle hücreleri mikroskobik olarak yüksek miktarda mitokondriler nedeniyle eozinofilik boyanan, belirgin nükleollü hiperkromatik çekirdek

içeren büyümüş hücrelerdir. Mitokondri proteininin eozinle bağlanma afinitesi olduğundan dolayı Hurthle hücrelerine oksifilik hücreler de denilmektedir. Malign hastalıklarda görülebildiği gibi otoimmün tiroidit (Graves, Hashimoto), nodüler guatr gibi benign durumlarda da görülebilir. Hurthle hücreli neoplazi tanım olarak yapısında %75'ten fazla onkositik hücreden oluşmaktadır (79). Onkositik hücre oranı arttıkça iyot tutma özelliği azalmaktadır. Hurthle hücreli karsinomda hem uzak metastaz hem de servikal lenf nodlarına metastaz görülebilmektedir (80).

Hurthle hücreli karsinomun cerrahi tedavisi foliküler karsinomlar gibidir. Radyoaktif iyot tedavisinin yararı hala tartışılmaktadır. Hastaların %10'unda radyoaktif iyot tutulumu görülmektedir, bu nedenle RAI tedavisine yanıt diğer diferansiye tümörlere göre daha düşüktür (81).

2.6.4. Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid karsinomu parafoliküler c hücrelerinden farklılaşan, kalsitonin salgılayan nadir bir nöroendokrin tümördür. Medüller tiroid kanserleri tiroid malignitelerinin %3-5'ini oluşturur. Vakaların yaklaşık %75'i sporadiktir, geri kalanları MEN 2A, MEN 2B gibi ailesel ve genetik sendromlara bağlıdır (82). Sporadik olanlar 40-60 yaş arasında sık görülmektedir. Pestisitler, endüstriyel kimyasallar, ağır metaller medüller tiroid karsinomu açısından risk oluşturabileceği söylenmiştir ama net bir kanıt bulunamamıştır. MEN sendromlarıyla ilişkili medüller tiroid karsinomu, MEN 2A ve MEN 2B'de görülür. MEN 2A en yaygın klinik alt tiptir. Medüller tiroid karsinomu kalıtsal formu, RET protoonkogenlerdeki mutasyonlar otozomal dominant aktarılır (83). Kalıtsal formlarda MEN 2 sendromlarında eşlik edebilen feokromasitoma düşünülmeli, tanı ve tedavi süreci buna göre yönetilmelidir (84).

Medüller tiroid karsinomu diferansiye kanserlere göre daha fazla lenfatik metastaz yapmaktadır. Bu hastalıkta %5 ile %10'unda karaciğer, akciğer, kemik, beyin ve deriye uzak metastaz görülür.

Parafoliküler c hücreleri lobun lateral kısmında baskın olmasından dolayı medüller tiroid kanseri üst polde daha sık görülür. Yaklaşık %70'inde servikal lenf metastazı bulunur, birkaç hastada disfaji, ses kısıklığı veya solunum zorluğu gibi kompresyon semptomları görülebilir (83).

Medüller karsinomda serum kalsitonin ve CEA antijen tanısal ve prognostik belirteçlerdendir. Bazen yüksek kalsitonin değerleri yanlış yönlendirebilmektedir. Medüller tiroid karsinomu dışında kronik böbrek yetmezliği, primer hiperparatiroidizm ve otoimmün tiroidit gibi durumlar serum kalsitonin seviyesini arttırabilmesine rağmen kalsitonin seviyeleri >100 ng/L olan hastaların çoğunda medüller tiroid karsinomu mevcuttur. Medüller tiroid karsinomunda kalsitonin yükselme seviyesi, primer tümörün hacmi ve metastazın yaygınlığı ile iyi bir korelasyona sahiptir. 500 ng/L seviyesi %5 oranında uzak metastaz olasılığı ve %50 oranında servikal lenf nodu metastazını öngörmektedir (83).

CEA, kalsitonin duyarlılığı ve özgüllüğüne kıyasla daha düşük olmasına rağmen yararlı bir belirteçtir. CEA'nın 30 ng/mL'nin üzerindeki değerlerinde %70'inden fazlasında lenf nodu metastazı, 100ng/mL üzerindeki düzeyler uzak metastaz riskini %75 oranında arttırmaktadır (83).

Cerrahi rezeksiyon medüller tiroid karsinomu için birincil tedavidir. Total tiroidektomi cerrahi yaklaşımdır çünkü bilateral ve multifokal hastalık meydana gelmektedir. Medüller karsinom RAI tedavisine veya kemoterapiye yanıt vermez. Diferansiye tiroid kanserleri gibi TSH baskılanmasına gerekmez çünkü parafoliküler c hücresi kökenlidir (84).

Çıkarılamaz ve metastatik vakalarda hedefe yönelik vandetanib ve cabozantinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri verilebilir. Vandetanib RET, EGFR ve VEGFR'yi hedefleyen tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu ilaçların plaseboya göre sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (84).

Preoperatif görüntülemelerde lateral servikal lenf nodu tutulumuna ait kanıt yok ise orta hat lenf nodu diseksiyonu tercih edilir. Santral lenf nodu tutulumu olan hastalarda santral ve lateral lenf nodu diseksiyonu önerilir. ATA

kılavuzlarında ultrason ile değerlendirmede lenf nodu metastazı kanıtı olmayan olgularda kalsitonin düzeylerine göre yönlendirmeyi önermektedir. Kalsitonin düzeyi >20 ng/L hastalar için santral ve ipsilateral lenf nodu diseksiyonu ve >200 ng/L ek olarak kontralateral lenf nodu diseksiyonunu önermektedir (83).

2.6.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu en mortal seyreden tiroid karsinomlarından biridir. Hastalığın mortalite oranı %100'e yakın seyreden bu agresif tümör, hastaların sıklıkla hızlı büyüyen, invaziv boyun kitlesi olarak çıkmaktadır (64). Genel sağkalım tanıdan itibaren 4 ile 10 ay arası değişmektedir. AJCC TNM evrelemede hastalığın kötü prognozu nedeni ile evre 4 hastalık olarak kabul edilir. Hastaların çoğu 60 yaşı üstü ve kadındır.

Klinik olarak hastalarda hızlı büyüyen boyun kitlesi, boyun ağrısı, dispne, disfoni ve disfaji şikayeti olmaktadır. Acil trakeostomi, gastrostomi gerekebilir (85).

Tedavide birincil hedef tümörün çıkarılabilir olup olmadığıdır. Çıkarılamayacak tümörler için palyatif rezeksiyon yapılabilir.

Anaplastik tiroid kanserlerinin %45'inde BRAF V600E mutasyonu mevcuttur. Bu mutasyonu olan hastalar için BRAF inhibitörü olan dabrafenib verilebilir (64).

Anaplastik tiroid karsinomu olan ve radyoterapi gören hastaların genel sağ kalımı radyoterapi görmeyenlere kıyasla daha uzundu. Radyoterapi ve kemoterapi cerrahi olarak çıkarılamayan hastalarda verilebilir (86).

2.6.6. Tiroid Lenfoması

Tiroid lenfomasının primer tiroid lenfoması ve sekonder tiroid lenfoması olarak 2 farklı tipi vardır. Primer tiroid lenfomasında, hastalık başlangıçta tiroid bezinde başlar daha sonra diğer lenf bezlerine ve diğer organlara

yayılır. Buna karşılık sekonder tiroid lenfomasında önce diğer lenf bezlerinde başlar ve tiroide yayılır.

Tiroid lenfomasının yıllık görülme sıklığı bir milyon kişide ikidir. Primer tiroid lenfoması tiroidit oranlarının fazla olduğu bölgelerde yüksektir. Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarda kronik antijen uyarımı ve lenfosit çoğalmasının riski artırdığı görülmüştür. Fakat Hashimoto tiroiditli hastaların %0,5'inde tiroid lenfoması görülmektedir (88). Primer tiroid lenfomasının hemen hepsi non-hodghin lenfomadır. Tedavi olarak kemoterapi ve radyoterapinin kombine tedavisi uygulanır (87).

2.7. Tiroid Bezinin Görüntüleme Yöntemleri

1960'larda tiroid görüntülemesinde ilk uygulanmasından bu yana, ultrason teknolojisinin ilerlemesi, görüntü kalitesindeki iyileşmelerin yanı sıra daha kompakt ve kullanımı kolay ekipmanların geliştirilmesiyle güçlü bir ilerleme geçirdi. Modern ultrason cihazları, ses dalgalarının üretimi ve tespiti için hem alıcı hem verici işlevi gören dönüştürücüler kullanmaktadır (2). Yüksek frekanslı dönüştürücüye sahip (7,5-12 mhz) cihazlar boyun ultrasonu için idealdir ve daha iyi çözünürlük sağlar (1).

Ultrasonografi tiroid nodüllerinin tespiti ve değerlendirilmesinde ideal bir görüntü yöntemidir. Tiroid nodülleri çoğunlukla benign karakterdedir. Görüntülemedeki nihai amaç nodülün malign karakterini analiz edip gereksiz cerrahi ve erken tedaviden kaçınmayı sağlamaktır.

Ultrasonografi, uygulamasının kolaylığı, yaygın oluşu, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi ve görüntüleme eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilmesi ile diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha avantajlıdır. Ultrasonografinin dezavantajı ise uygulayan kişinin deneyimi ve cihazın özelliklerine göre bulguların farklılıklar göstermesidir (1).

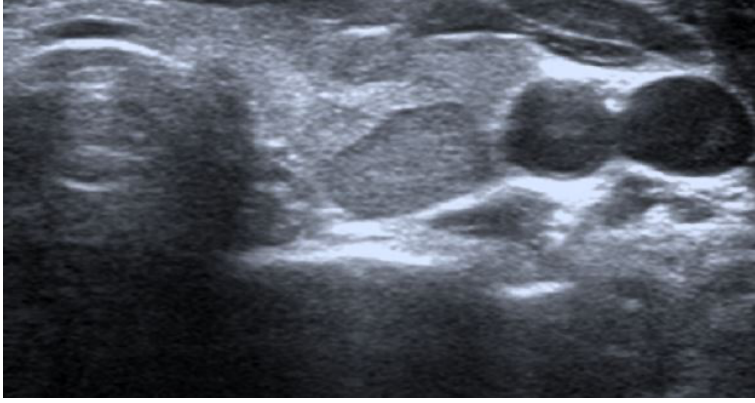
Ultrasonografideki amaç tiroid dokusunun hacmini, yapısını, nodülün tespitini ve karakterizasyonunu, servikal lenf nodunu, lokal ve nodal nüksün tespitini ve biyopsi için görüntüleme rehberliğini sağlamaktır (89).

Görüntülemelerde normal tiroid bezinin ve çevresindeki yapıların bilinmesi, tiroid patolojisini değerlendirilmesinde kolaylık sağlar. Boynun alt orta hattındaki tiroid bezi homojen gri görünümüyle kolaylıkla tanınır. Görüntülemeyi yapan kişi hyoid kemiğin üstünden veya altında tiroglossal kanal kalıntılarını fark edebilir. Strap kaslar tiroide göre daha hipoekoik görünür. Strap kasları çevreleyen derin servikal fasya hiperekoik çizgiler olarak görülür. Timus yetişkinlerde atrofiktir ancak genç hastalarda tiroid bezinin altından görülebilir (90).

Ultrasonografide nodülün malignite riskinin değerlendirmek için ekojenite (ses geçirme özelliği), kompozisyon, şekil, kenarlar, kalsifikasyonların varlığı, vaskülerite ve ilişkili lenfadenopati bakılır (90).

Nodülün boyutu malign ve benign ayrımında yardımcı olmaz. Nodülün boyutu takip amacıyla kayıt altına alınmalıdır. Malign nodüllerin daha belirgin büyüdüğü inanılsa da benign nodüllerin yaklaşık %90'ı 5 yıllık takipte %15'lik bir büyüme göstermiştir. Anaplastik tiroid karsinomu, lenfoma, sarkom hızlı büyüme gösterebilir (91).

Bir nodül solid, kistik veya kombinasyonu olabilir. Malign tümörler genellikle solid yapıdadır. Tiroid karsinomlarının pür kistik olması oldukça nadir görülmekle birlikte %13-26'sında kistik bir bileşen bulunmaktadır. Bir nodülün kist içeriğinin solid kısmına oranına göre kategorize edilir; solid (kistik kısım %10'nun altında), ağırlıklı solid (kistik kısım %10'dan fazla, %50 den az), ağırlıklı kistik (kistik kısım %50 den fazla, %90 dan az), kistik (kistik kısım %90 dan fazla) (91).

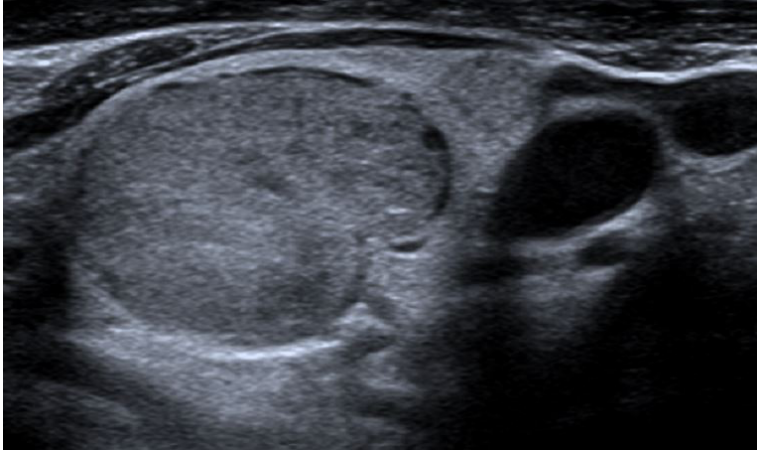


Resim 1. Solid nodül.

Nodülün hacminin %50'sinden fazlasını oluşturan mikrokistik görünüme sahip nodüller spongioform olarak adlandırılır ve tamamen kistik nodüller gibi karakteristik olarak iyi huyludur (90).

Bir nodülün ekojenitesi tiroid dokusuna ve komşu kaslara göre belirlenir. Hipoekoik nodüller normal tiroid dokusuna göre daha koyudur ve çoğu malignite hipoekoiktir. Ancak hipoekojenite malignite için spesifik değildir, çünkü birçok benign nodül hipoekoiktir.

İzoekoik nodüller normal tiroid ile benzer ekojeniteye sahiptir. Hiperekoik nodüller tiroid parankiminden daha parlak görünürler. İzoekoik ve hiperekoik nodüllerin malign olma ihtimali daha düşüktür, malign olduğu durumlarda ise çoğunlukla foliküler tiptedir (Foliküler karsinom, Hürthle hücreli karsinom, Papiller tiroid karsinomu (foliküler varyantı)) (90).

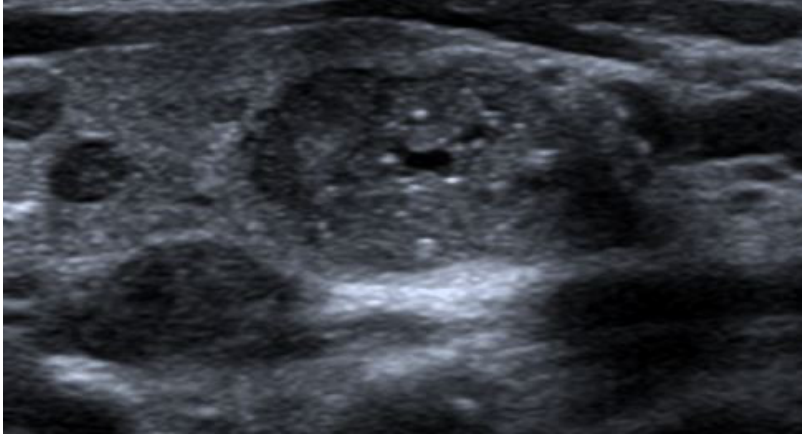


Resim 2. İzoekoik nodül.

Nodülün şekli malign benign ayırımında son dönemlerde önem kazanmıştır. Transvers görüntülemelerde ön arka çapın transvers çaptan uzun olması malignite ön görücüsüdür. Bu orantısız büyüme agresif büyüme paterninin göstergesidir (90,91).

Nodülün çevresindeki tiroid parankimi ile olan sınırını değerlendirmek malignite riskini belirlemek için önemlidir. Sıklıkla sınırları net ayırt edilemeyen, infiltratif sınır terimleri kullanılmaktadır. Ancak sınırları net ayırt edilemeyen ve infiltratif kenar eş anlamlı değildir. Sınırları net ayırt edilemeyen bir nodül düzgün sınırlı veya infiltratif bir kenara sahip olabilir (91). İyi sınırlı ve düzgün kenarlı nodüller benign karakter göstergesidir. Düzensiz, sivri ve infiltratif kenarlar malignite şüphesi doğurur (90).

Kalsifikasyonlar hem iyi hem de kötü huylu nodüllerde görülebilir. Kalsifikasyonlar mikro, makro veya kaba kalsifikasyonlar olabilir. Mikrokalsifikasyonlar 1 mm'den küçük ekojenitelerdir. Patolojik olarak mikrokalsifikasyon kalsifik birikintilerden oluşan psammoma cisimciğidir. Her malignitede mikrokalsifikasyon görülmez ama görüldüğünde papiller karsinom ile yüksek ilişkilidir.



Resim 3. Mikrokalsifikasyon.

Makrokalsifikasyonlar 1mm den büyük ekojenitelerdir. Makrokalsifikasyonlar tüm ultrason dalgalarını geri yansıttığı için posterior akustik gölgelenme yaparlar. Mikrokalsifikasyonlar beraber olduklarında tiroid kanseri ile yüksek ilişkilidirler ama tek başına malignite için tutarlı değildir. Periferik kenar kalsifikasyonları veya yumurta kabuğu kalsifikasyonları hem iyi hem kötü huylu nodüllerde görülebilir, ancak tümörün kalsifikasyonlardan dışarı çıkarak düzensiz sınır oluşturmasıyla malign nodül şüphesi doğurabilir (90,91).

Renkli doppler kan akımı tiroid nodüllerinin vasküleritesinin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Tiroid karsinomlarının % 69-74'ünde tümör içi artmış kan akımı görülse de nonspesifik bir bulgudur. Perinodal akım genellikle benign nodüller için karakteristik olsada malign nodüllerin %22'sinde görülür (91).

BT ve MR tiroid hastalıklarında ilk tercih edilen yöntem olmasada yardımcı bir role sahiptir. İntratiroidal lezyonların malign ve benign ayrımında ultrasondan daha az duyarlıdır. Lokal lenfadenopatinin değerlendirilmesinde, tümörün invazyonu, bölgesel, mediastinal yayılımını, uzak organ metastazlarının tespitinde ve kanserin evrelemesinde kullanılır (92).

BT ve MR cerrahi sonrasında yüksek tiroglobulin ve negatif ultrasonografik bulgusu olan takipli hastalarda gizli metastazları değerlendirmede kullanılmaktadır (92). Özellikle BT intraglandüler kalsifikasyonları değerlendirmede hassastır.

PET-CT agresif tümörlerin artmış metabolik aktivitesi nedeniyle florodeoksiglukoz (FDG) evreleme amacı ile kullanılabilir (92). PET-CT'nin kullanımı artmasıyla birlikte, tiroid bezinde rastlantısal FDG tutulumu artmıştır. Temel sınırlamalarından biri eş zamanlı enfeksiyon ve inflamasyonda yanlış pozitifliktir (93). Diffüz FDG tutulumu Hashimoto tiroiditi, nadiren akut tiroidit veya graves'de görülmesine karşın nodüler tutulumlar malignite potansiyeli açısından değerlendirilmesi gereken durumlardır. Genel görüş, sodyum iyot simporteri taşıyan tiroid karsinomları radyoaktif iyot absorbe edeceği yönündedir ancak hastalık agresifleştikçe, iyot konsantrasyonu kapasitesi kaybolur ve hücrel glikoz metabolizması aktive olmaktadır. PET-CT operasyon öncesi rutin önerilmez, ancak büyük tümörler, agresif histolojik varyasyonlarda veya uzak organ metastazlarından şüphelenilen durumlarda faydalı olabilir (94).

Radyonüklid görüntüleme yıllardır tiroid değerlendirilmesinin bir parçasıdır, tiroid bezi işlevselliği hakkında ve hastalığın değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. En çok teknesyum -99, iyot -131, galyum -67 gibi izotoplar kullanılmaktadır. İyot -131 kullanılarak yapılan tarama, nodül tarafından alımına dayanarak nodülün sıcak (artmış tutulum), soğuk (azalmış tutulum) olarak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İyot -131 ayrıca iyi diferansiye tiroid kanseri tedavisinde, rezidüel, nüks veya uzak organ metastazı değerlendirilmesinde kullanılır. Galyum -67 özellikle tiroid lenfomasını değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (92).

2.8. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid bezi ultrasonu ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid bezi hastalıklarında altın standart tanı yöntemleridir. İİAB benign karakterdeki nodüllerin ayırımında ve tiroid kanserinde uygun cerrahi tedavi olmasına

olanak sağlar. İİAB biyopsisi rutin uygulanmasından önce cerrahi çıkarılan tiroid nodüllerinin malign çıkma oranı %14 iken İİAB sonrası bu oran %50'lere çıkmaktadır (95). Bununla birlikte yanlış negatiflik, yanlış pozitiflik, non-diagnostik veya belirsiz gibi tanısal tuzaklar olabilmektedir. Sitolojik incelemenin foliküler paternli hiperplastik nodül, foliküler adenomlar, foliküler karsinomlar ve papiller karsinomun foliküler varyantlarını tanıyabilmekte sınırlamaları mevcuttur (96).

İİAB yüksek riskli görüntüleme özelliklerine sahip 1cm üstü, orta düzey görüntüleme özelliklerine, düşük riskli özelliklere sahip ancak artan boyut veya tiroid kanseri açısından riskli özelliklere sahip nodüllere endikedir (97).

Amerikan tiroid birliği, tiroid nodüllerinin Bethesda sitolojik raporlama sistemini önermektedir ve günümüzde altın standart haline gelmiştir (95).

Bethesda tiroid sitolojik raporlama sistemi, patologlar, endokronoglar, cerrahlar ve radyologlar arasında iletişimi kolaylaştırmaktadır. Bethesda tiroid sitopatolojik kalsifikasyonu 6 alt tanımı içermektedir (Tablo 2) (95).

Tablo 2. Bethesda sınıflaması (98).

Bethesda sınıflaması		Malignite riski (%)
1	Tanısal olmayan/yetersiz	5-10
2	Benign	0-3
3	Önemi belirsiz atipi	6-18
4	Foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi	10-40
5	Malign şüphesi	45-60
6	Malign	94-96

Biyopsinin tanısal olması için ideal olarak lamda en az 10 hücreden oluşan 6 foliküler hücre kümesi olmalıdır. Bol miktarda kolloid içeren nodüllerde az sayıda foliküler hücreli lenfositlerden oluşan lenfositik tiroiditte veya herhangi bir atipik hücreyle kendini gösteren enflamatuvar durumlarda bu kriterler geçerli değildir. Yukarıda belirtilen tanısal özelliklerde herhangi birinin olmaması yetersiz bir numuneyi işaret eder. Ayrıca tanısal değerlendirmeyi

etkileyen artefaktlar yetersiz olarak sınıflanır. İİAB tanısal değilse ve görüntüme klinik olarak şüpheli ise İİAB'nin tekrarlanması önerilir (97).

Benign sitolojik incelemede kolloid nodüller en yaygın sitolojidir ve az sayıda foliküler hücre ile bol miktarda kolloid içerir. Multinodüler guatrda, benign foliküler adenomlarda ve normal tiroitlerden alınmış biyopsilerde görülür (98). Benign sitolojide devamlı büyüyen ve yüksek risk grubundaki hastalarda tekrar biyopsi gerekebilir. Ancak stabil nodüller uygun klinik durumlarda 24 ay sonra görüntüleme tekrarı gerekebilir. Stabil nodüllerde tekrar alınan İİAB benign karakterde ise ultrason takibine gerek yoktur (97).

Bethesda 3. Kategori olan önemi belirsiz atipi, sitolojik atipinin özelliklerini göstermektedir. Bethesda sınıflamasının üçüncü baskısında belirsiz öneme sahip foliküler lezyon ifadesi kaldırıldı. Nükleer büyüme, nükleer solukluk nadir atipik hücrelere sahip az hücreli örnekler ve lenfositik tiroiditte fokal sitolojik atipi gibi örnekler bu gruba girmektedir. Bazen kistik papiller tiroid karsinomları fokal atipi olan histiyositoid hücreler görülür ve papiller tiroid karsinomunun klasik özelliklerini göstermezler. Histiyositoid hücreleri histiyositlerden ayırt etmek zordur. Bu gibi durumlarda hücre bloğunda immünohistokimyasal boyamalar yapılabilir. Tekrar yapılan İİAB veya moleküler testler ile atipik lezyonlarda sınıflama daha iyi yapılabilir, yine kesin sonuç vermez ise tanısal cerrahi düşünülmelidir (97,99).

Foliküler neoplazi ve foliküler neoplazi şüphesi olan bu tanı kategorisinde mikrofoliküler yapıya sahip ve trabeküler mimariden oluşan hücre popülasyonlarından oluşur (97). Histolojik bulgular arasında foliküler adenom, adenomatöz nodül, foliküler karsinom veya papiller kanserin foliküler varyantı bulunmaktadır ve bu dört bulgu arasında sitolojik ayırım yapılamamaktadır (99). Kistik değişiklikler nodül büyük olmadığı sürece beklenmez, bu da dejeneratif değişikliklere oluşmasına izin verebilmektedir. Neoplastik nodül %75 den fazla onkositik hücreden oluşuyorsa Hurthle hücreli neoplazm olarak tanımlanmaktadır. Mikrofoliküler yapıyı incelerken paratiroid lezyonları da dikkate alınmalıdır. Biyopsi tekrarı gereksizdir. Tanısal lobektomi veya total Tiroidektomi gibi cerrahi tedavi tercih edilen yöntemlerdir (97).

Malign şüphesi olan kategoride sitolojik özelliklerin malignite açısından yüksek şüphe uyandırdığı ama niceliksel veya niteliksel açısından yetersiz olduğunda kullanılır (99). Bu kategoride ayrıca papiller tiroid karsinomunun özelliklerinin çoğuna sahip az sayıda hücreli örnekleri de içerir. Yüksek nükleer sitoplazmik orana sahip diskohesiv monomorfik hücrelere sahip medüller karsinom örnekleri daha fazla karakterizasyona izin verecek preparatlara sahip değilse bu kategoriye girebilir. Metastatik lezyonlar ve lenfoma malignite şüpheli lezyonların ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Lenfoma düşündüren olgularda ek örnekleme veya akım sitometrisi yapılabilir. Çoğu vaka cerrahi yaklaşım düşünülmelidir (97,99).

Malign kategori tiroid karsinomları, lenfoma ve metastatik tümörleri içerir. Tiroid kanserleri arasında en sık görülen papiller karsinom İİAB ile kolayca tanınır. Tipik olarak büyük düzensiz çekirdek ve nükleer oluklar gösterir. Psammoma cisimcikleri görülmeyebilir ama mevcut ise papiller tiroid karsinomunu kuvvetle düşündürür (99).

Tiroid bezi komşuluğunda trakea, sinir ve vasküler yapılar bulunmaktadır. Tru-cut biyopsilerde iğne ucu tetikleme mekanizması ile öne doğru çıkış yapmaktadır. Bu nedenle küçük lezyonlarda komşu yapılarda yaralanma riski yani komplikasyon olasılığı bulunmaktadır. Günümüzde tiroid lojundaki gross kitlelerde ince iğnenin yetersiz kaldığı durumlarda tru-cut biyopsiler kullanılabilirken, küçük lezyonlarda USG altında iğne ucunun kontrol edilebildiği ince iğne aspirasyon biyopsisi dünya genelinde kabul görmüştür (5).

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır. 01.01.2019- 01.11.2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde total tiroidektomi uygulanan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışma için Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri etik kurulundan onay alınmıştır. Veri toplama etik kurul onayı alındıktan sonra başlamıştır.

18 yaş üzeri, preoperatif detaylı tiroid ultrasonu ile değerlendirilen, İİAB yapılan ve total tiroidektomi geçiren dahil edilmiştir.

Çalışmaya tiroid nodülü nedeniyle geçirilmiş cerrahi öyküsü olan, tiroid cerrahisi sonrası nüks nedeniyle ameliyat edilen, tamamlama tiroidektomisi yapılan ve preoperatif ultrason veya ince iğne aspirasyon biyopsisi incelemesi dış merkezlerde yapılan hastalar dahil edilmemiştir. Ayrıca, hipertiroidi nedeniyle opere edilen hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Radyoloji anabilim dalınca ultrasonografi görüntülemesi ve tiroid nodülünden ince iğne aspirasyon biyopsi örnekleme yapılmıştır. Biyopsi ve cerrahi materyalleri incelenmesi patoloji kliniğince yapılmıştır. Veriler üniversite hastane otomasyon sistemi üzerinden toplandı ve 336 hasta verisi çıkarılmıştır

Değerlendirilen veriler arasında hastaların yaşı, cinsiyet, tiroidit varlığı, tiroid nodüllerinin sayısı (tek veya multiple), baskın nodül boyutu, lokalizasyonu, yapısı (solid, kistik, mikst), ekojenitesi (hiperekoik, izoekoik, hipoekoik, anekoik), nodül sınırlarının düzenliliği (iyi sınırlı, lobüle kontürlü, düzensiz sınırlı), kalsifikasyon varlığı (mikro veya makro), baskın nodülün doppler ultrason sonuçları (periferik kanlanan, santral kanlanan, avasküler) bulunmaktadır (Tablo.3).

Tablo 3. Veri toplama şeması.

Yaş:
Cinsiyet: Erkek-Kadın
Tiroid nodülünün sayısı: Tek Nodül -Multinodüler
Boyut: Santim Cinsinden Boyutu
Lokalizasyon: Sağ-Sol-İstmus
Tiroidit: Var-Yok
Yapısı: Solid-Kistik-Mikst
Ekojenite: Hiperekoik-İzoekoik-Anekoik-Hipoekoik
Sınırlar: İyi Sınırlı-Düzensiz Sınırlı
Kalsifikasyon: Yok-Mikrokalsifikasyon-Makrokalsifikasyon
Doppler: Avasküler (Tip 1)-Periferik Kanlanan (Tip 2) -Santral Kanlanan(Tip 3) -
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi: Non Diagnostik-Benign-Önemi Belirsiz Atipi-Foliküler Neoplazi Şüphesi-Malignite Kuşkulu-Malign
Total Tiroidektomi Patoloji Sonucu: Foliküler Nodüler Hastalık, Papiller Tiroid Kanseri, Medüller Tiroid Kanseri, Anaplastik Tiroid Kanseri

Baskın nodülün ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları Bethesda tiroid sitopatolojisi raporlama sistemine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada; tanısal olmayan/ yetersiz, benign, önemi belirsiz atipi, foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi, malignite şüphesi ve malign kategorileri kullanılmıştır. Total tiroidektomi uygulanan hastaların cerrahi patoloji sonuçları da analiz edilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 27.0 programı kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı. Tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, Ortalama± standart sapma, ortanca (min-max)) ile değerlendirilmiştir. Sayısal verilerin normallik

varsayımını Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Varsayımların sağlanması ile sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında, kategorik değişkenler için Ki-kare testi, sürekli değişkenler için Student's T testi, normal dağılmayan ve sıralı değişkenler için Mann Whitney U kullanılmıştır.



IV.BULGULAR

Çalışmamızda toplam 336 hasta değerlendirildi. 336 hastanın %74,7'si (n:251) kadın, %25,3'si (n:85) erkek hastadır. Yaş ortalaması 49,24 (19-81)'dur, en yaşlı hasta 81 en genç hasta 19 yaşındadır. Baskın nodüllerin ortalama çapı $2,96 \pm 1,9$ cm'dir. (Tablo 4, Tablo 5). Multinodüler hasta sayısı 287 ve nodüler hasta sayısı 49'dur (Tablo 6).

Tablo 4. Cinsiyet dağılımı.

<i>Cinsiyet</i>	<i>n (%)</i>
<i>Kadın</i>	251 (74,7)
<i>Erkek</i>	85 (25,3)
<i>Toplam</i>	336

Tablo 5. Yaş ve baskın nodül büyüklüğü dağılımı.

	<i>Ortalama$\pm$SS</i>
	<i>Medyan(min-maks)</i>
<i>Yaş</i>	49,24 $\pm$ 12,9
	49 (19-81)
<i>Baskın nodül büyüklüğü(cm)</i>	2,96 $\pm$ 1,9
	2,2 (0,4-11)

Tablo 6. Multi nodüler ve nodüler hasta sayısı.

	<i>n (%)</i>
MNG	287 (85,4)
NG	49 (14,6)

Baskın nodüllerin dağılımı incelendiğinde en yüksek hasta sayısı sağ ortada (113 (%33,6)), en düşük hasta sayısı sağ üstte (18 (%5,4)) bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Baskın nodüllerin lokalizasyon dağılımı.

<i>Lokalizasyon</i>	<i>n (%)</i>
Sağ Üst	18 (5,4)
Sağ Orta	113 (33,6)
Sağ Alt	38 (11,3)
Sol Üst	22 (6,5)
Sol Orta	79 (23,5)
Sol Alt	40 (11,9)
İstmus	26 (7,8)

Total tiroidektomi yapılan hastaların nihai patoloji sonucu incelendiğinde, papiller tiroid karsinomu en yaygın tip olduğu çalışmamızda bulunmuştur (Tablo 8). Nihai patoloji sonucunda 5 adet NİFTP sonucu çalışmamızda malign kategorisine dahil edilmiştir.

Tablo 8. Baskın nodüllerin patoloji sonuçlarının dağılımı.

Patoloji	n (%)
Papiller	179 (53,3)
Medüller	7 (2,1)
Foliküler Nodüler Hastalık	130 (38,7)
NİFTP	5 (1,5)
Anaplastik	1 (0,3)
Minimal İnvazif Folliküler Karsinom	3 (0,9)
Hurthle Hücreli Adenom	3 (0,9)
Foliküler Adenom	6 (1,7)
Yüksek Dereceli Difarensiye Tiroid Karsinomu	1 (0,3)
Hurthle Hücreli Karsinom	1 (0,3)

Baskın nodül nedeni ile cerrahi yapılan 336 hastanın total tiroidektomi materyalleri incelendiğinde 16 tanesinde baskın nodül dışında malign histopatolojik sonuç elde edilmiştir.

Patolojisi malign gelen hastaların cinsiyet, ekojenite, vaskülerizasyon, kalsifikasyon, komponent ve İİAB sonuçları incelenmiştir.

Total tiroidektomi yapılan 336 hastanın patoloji sonucu benign olanların yaş ortalaması 52,24, malign olanların 47,12'dir ($p<0,001$). Baskın nodül nedeni ile cerrahi yapılan 336 hastanın patolojisinin 139'u benign gelmiştir, bunların 103'ü kadın 36'sı erkektir. 197 hastanın patolojisi malign gelmiştir ve bunların 148'si kadın 49'u erkektir. Çalışmamızda 25 yaş altı malign erkek hasta sayısı 3 (%75) kadın hasta sayısı 10 (%76,9), 25-49 yaş arası malign erkek hasta sayısı 23 (%74,2), kadın hasta sayısı 80 (%65,6), 50-69 yaş arası malign erkek hasta sayısı 20 (%45,5), kadın hasta sayısı 52 (%51), 70 yaş üstü malign erkek hasta sayısı 3 (%50), kadın hasta sayısı 6 (%42,9)'dır. Malign ve benign gelen hastaların sayısı cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadın hasta sayısı anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Demografik veriler-malignite ilişkisi.

	Benign (n= 139)	Malign (n=197)	P Değeri
Yaş (ortalama± SD)	52,24± 12,09	47,12± 13,22	<0,001
Cinsiyet			
Kadın (n)	103 (%74,1)	148 (%75,1)	0,831
Erkek (n)	36 (%25,9)	49 (%24,9)	

Ultrasonografik bulgular, histopatolojik sonuçlara göre kıyaslandığında tüm kategorilerin benign-malign ayrımında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.

Benign ve malign nodül boyutlarının ortanca değerlerini karşılaştırdığımızda ise benign nodüllerin 3,6 cm, malign nodüllerin ise 2,5 cm olduğu belirlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Ultrasonografide malignite düşündüreren bulgular ve biyopsi sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldığında, tiroidit gelen 121 hastanın patoloji sonucunun 41'i benign 80'i malign gelmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 10). Total Tiroidektomi materyal patolojisi papiller tiroid karsinomu gelen 179 hastanın 74'ünde tiroidit mevcuttur.

Tablo 10. Ultrasonografi bulguları ve malignite ilişkisi

	Benign (n= 139)	Malign (n=197)	P Değeri
Baskın nodül büyüklüğü (cm) ±SS	3,6 ± 1,9	2,5 ± 1,8	p> 0,05
Tiroidit			
Var	41 (%29,5)	80 (%40,6)	0,037
Yok	98 (%70,5)	117(%59,4)	
Nodül Yapısı			
Solid	54 (%38,8)	147 (%74,6)	< 0,001
Kistik	6 (%4,3)	0	
Karışık	71 (%51,1)	50 (%25,4)	
Spongiform	8 (%5,8)	0	
Ekojenite			
Hiperekoik	20 (%14,4)	18 (%9,1)	< 0,001
İzoekoik	62 (%44,6)	47 (%23,9)	
Hipoekoik	52 (%37,4)	132 (%67)	
Anekoik	5 (%3,6)	0	
Sınırlar			
İyi Sınırlı	120 (%86,3)	86 (%43,6)	< 0,001
Lobüle Kontürlü	9 (%6,5)	10 (%5,1)	
Düzensiz sınırlı	10 (%7,2)	101 (%51,3)	
Kalsifikasyon			
Yok	105 (%75,5)	126 (%64)	< 0,001
Mikrokalsifikasyon	11 (%7,9)	49 (%24,8)	
Makrokalsifikasyon	23 (%16,6)	22 (%11,2)	
Vaskülerizasyon			
Tip I	1 (%0,7)	0	< 0,001
Tip II	94 (%67,6)	96 (%48,7)	
Tip III	44 (%31,7)	101 (%51,3)	

Nodül yapısı değerlendirildiğinde solid nodüllerin %38,8 (n=54)'i, kistik nodüllerin %4,3 (n=6)'ü, karışık nodüllerin % 51,1 (n= 71)'i, spongioform nodüllerin % 5,8 (n=8)'i benign patoloji olarak raporlanmıştır. Spongioform ve kistik nodüllerin hiçbirisi malign patoloji olarak raporlanmamıştır. Solid nodüllerin %74,6 (n=147)'sı, ve karışık nodüllerin %25,4 (n= 50)'ü malign patoloji olarak yorumlanmıştır (p <0,001) (Tablo 10).

Çalışmada nodül ekojenitesi değerlendirilmiş olup. Hiperekoik nodüllerin %14,4 (n=20)'ü, izoekoiklerin %44,6 (n=62)'sı, hipoekoik nodüllerin %37,4 (n=52)'ü, anekoik nodüllerin %3,6 (n=5)'sı benign patoloji ile sonuçlanmıştır. Hiperekoik nodüllerin %9,1 (n=18)'i, izoekoiklerin %23,9 (n=47)'u, hipoekoik nodüllerin %67 (n=132)'si malign patoloji ile sonuçlanmıştır, anekoik nodüllerde malign patoloji bulunmamaktadır (p <0,001) (Tablo 10).

Bu çalışmada 206 iyi sınırlı, 19 lobüle kontürlü, 111 düzensiz sınırlı nodül tespit edilmiştir. İyi sınır özellikleri gösteren nodüllerin %43,6 (n=86)'sı, lobüle kontürlü nodüllerin % 5,1 (n=10)'i, bozulmuş sınırlıların %51,3 (n=101)'ü malign patoloji olarak raporlanmıştır (p <0,001) (Tablo 10).

Çalışmada 60 mikrokalsifikasyon, 45 makrokalsifikasyon olan nodül ve 231 kalsifikasyon olmayan nodül saptanmıştır. Mikrokalsifikasyon olan nodüllerin %24,8 (n=49)'i, makrokalsifikasyon görülen nodüllerin %11,2 (n=22)'si ve kalsifikasyon olmayan nodüllerin %64 (n=126)'ü patoloji sonucuna göre malign olarak raporlanmıştır (p <0,001) (Tablo 10).

Nodüllerin vaskülerizasyon paternleri değerlendirildiğinde; bir nodülde Tip I, 190 nodülde tip II, 145 nodülde tip III kanlanma saptanmıştır. Nodül vaskülerizasyonunun malignite ile ilişkisi değerlendirildiğinde; tip II kanlanmanın %48,7 (n=96)'sinde, tip III kanlanmanın %51, 3 (n=101)'ünde malignite saptanmıştır. Tip I kanlanmada malignite yoktur (p= <0,001) (Tablo 10).

Hastaların nodüllerinin Bethesda sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde 139 benign nodülün %25,9 (n=36)'u tip 1, %57,6 (n=80)'sı tip

2, %12,9 (n=18)'u tip 3, %0,7 (n=1)'si tip 4, %2,9 (n=4)'u tip 5 gelmiştir. Tip 6 nodül bulunmamaktadır (p <0,001) (Tablo 11,12).

Tablo 11. 336 Hastanın İİAB sonuçlarına göre dağılımı.

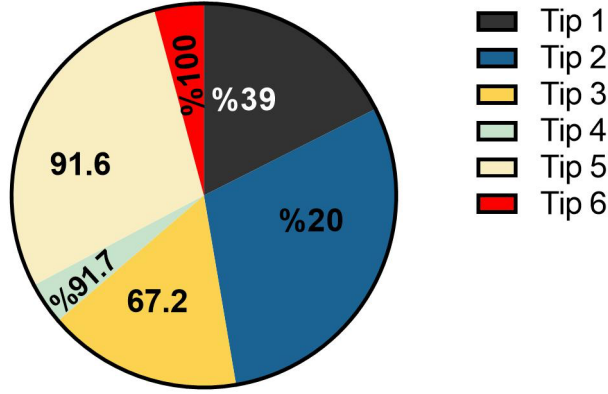
İİAB	n (%)
Non-Diagnostik / Yetersiz	59 (%17,6)
Benign	100 (%29,7)
Önemi Belirsiz Atipi (AUS)	55 (%16,4)
Foliküler Neoplazi / Foliküler Neoplazi Kuşkusu	12 (%3,5)
Malignite Kuşkusu	96 (%28,6)
Malign	14 (%4,2)
Toplam	336

Tablo 12. Bethesda skorunun patolojik sonuçlar ile karşılaştırılması.

İİAB (n)	Benign (n= 139)	Malign (n=197)	P Değeri
Tip I-Non-Diagnostik / Yetersiz (59)	36 (%25,9)	23 (%11,7)	< 0,001
Tip II- Benign (100)	80 (%57,6)	20 (%10,2)	
Tip III- Önemi Belirsiz Atipi (AUS)(55)	18 (%12,9)	37 (%18,7)	
Tip IV- Foliküler Neoplazi / Foliküler Neoplazi Kuşkusu (12)	1 (%0,7)	11 (%5,6)	
Tip V- Malignite Kuşkusu (96)	4 (%2,9)	92 (%46,7)	
Tip VI- Malign (14)	0	14 (%7,1)	

Bethesda skorunun, total tiroidektomi sonrasında nihai patoloji sonuçlarına göre incelendiğinde tip 1 nodüllerin %39 (n=23)'i, tip 2 nodüllerin %20 (n=20)'si, tip 3 nodüllerin % 67,2 (n=37)'si, Tip 4 nodüllerin %91,7 (n=11)'i, tip

5 nodüllerin %91,6 (n=92)'i, tip 6 nodüllerin % 100 (n=14)'ü malign gelmiştir (p= <0,001) (Şekil 10).



Şekil 10. Bethesda skorunun patolojik sonuçlara göre malignite oranları (Daire dilimleri hasta sayısına göre dağılmaktadır).

Tablo 13. Bethesda klasifikasyonuna göre nodül boyut ortalamasının benign ve malign olarak karşılaştırılması.

Bethesda		I	II	III	IV	V	VI
Boyut (cm)	Benign	3,6±2,2	3,8±1,9	2,3±1,1 ^{Ω∞}	4,1±0	3,6±2,5	-
	Malign	2,94±2,1	3,6±1,6	3,06±2,1	2,87±2,09	1,95±1,6 ^{*#}	2,19±1,6 ^Ψ

Değerler ortalama ± standart sapma, medyan olarak verilmiştir.

Ω I ile arasında p<0,05, ∞ II ile arasında p<0,05

Malignlerde;

* I ile arasında p<0,05, + II ile arasında p<0,05, # III ile arasında p<0,05, Ψ II ile arasında p<0,05

Bethesda klasifikasyonuna göre nodül boyut ortalaması benign ve malign olarak karşılaştırıldığında; benign nodüllerinde Bethesda III nodül çapı I ve II' den anlamlı derecede daha küçük bulunmuştur (p<0,05). Malign nodüllerde ise; Bethesda V nodül çapı, I, II ve III'den, Bethesda VI nodül çapı II'den anlamlı derecede daha küçük bulunmuştur (p<0,05). Diğer klasifikasyonlarda anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 13).

V. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri genellikle fizik muayenede veya görüntüleme yapılırken tesadüfen fark edilir. Eğer nodül malign şüphe taşıyor veya bası semptomları yapıyorsa cerrahi müdahale gerekebilir. Ancak tiroid nodülleri çoğunlukla asemptomatik ve benign karakterdedir. Bu nedenle nodülleri cerrahi endikasyonu için ileri tetkikler gerekmektedir.

Ultrasonografi, tiroid nodüllerinin görüntülenmesinde altın standart bir tanı yöntemidir. Malignite şüphesi uyandıran nodüllerin, ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi, doku örnekleme için uygun bir yaklaşımdır.

Türkiye'deki 2018 yılının birleşik veri tabanına göre tiroid kanserinin cinsiyete göre insidansı incelendiğinde, kadınlarda en sık görülen ikinci kanser türüdür ve insidansı %22,1'dir. Yaş gruplarındaki cinsiyete göre en sık görülen bazı kanserlerin bu gruplar içindeki yüzdelik dağılımları karşılaştırıldığında ise tiroid kanseri insidansı, 15-24 yaş gruplarındaki kadınlarda %36, 25-49 yaş gruplarında %23, 50-69 yaş gruplarında ise %9'dur. Erkeklerde ise en sık görülen kanser türleri içerisinde sekizinci sıradadır ve insidansı %6,3'tür. Benzer şekilde diğer ülkelerde de kadınlarda tiroid kanseri görülme sıklığı erkeklerden fazla olup sıralamada 9'dur ve insidansı belirgin bir şekilde artış göstermektedir (63, 64, 100). Bizim çalışmamızda, baskın nodül nedeni ile cerrahi yapılan 336 hastanın patolojisinin 139'u benign gelmiştir, bunların 103'ü kadın 36'sı erkektir. 197 hastanın patolojisi malign gelmiştir ve bunların 148'si kadın 49'u erkektir. Malign ve benign gelen hastaların sayısı cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadın hasta sayısı anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda benign ve malign nodül boyutlarının ortanca değerleri 3,6 cm ve 2,5 cm olarak belirlenmiştir, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Tiroid nodül boyutu rutin olarak ölçülür ancak yapılan araştırmalara göre nodül boyutu büyüklüğünün malignite olasılığını belirleyip

belirlemediği tartışmalıdır. Kamran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 cm'den büyük nodüllerde kanser riskinin değişmediği gösterilmiştir (101). Brito ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada da nodül boyutunun malignite riski üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (102).

Tiroidit ve papiller tiroid karsinomu arasındaki ilişki, tıp literatüründe uzun süredir tartışılan bir konudur. Tiroidit, en sık olarak Hashimoto tiroiditi, otoimmün bir hastalık olarak tiroid bezinin inflamasyonuna neden olur. Papiller tiroid karsinomu ise tiroid kanserinin en yaygın türüdür. İki durum arasındaki olası ilişki, inflamasyonun kansere neden olabileceği hipotezine dayanmaktadır (103). Çalışmamızda papiller tiroid karsinomunun diğer kanser türlerine oranla insidansı daha yüksek saptanmıştır (%53,3). Ayrıca papiller tiroid karsinomu hastalarında tiroidit sıklığı %41,3 olarak bulundu. Batool ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise %34,27 olarak bulunmuştur (104). Xu ve arkadaşlarının Çin' de yapmış olduğu retrospektif kohort çalışmasında papiller karsinom görülen hastaların %19'unda tiroidit görülmüştür (105). Başka bir meta analiz çalışmasında ise tiroiditin papiller tiroid karsinomu için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (106).

Çalışmamızda baskın nodül nedeniyle ameliyat edilen hastaların %4,7'sinde baskın nodül dışında malign gelen insidental nodül saptanmıştır. Bradley ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, benign nedenli opere edilen hastalarda papiller karsinomun insidansı %12 olarak gösterilmiştir (107). Yapılan başka bir çalışmada, ameliyat öncesi benign sitoloji sonuçlarına rağmen ameliyat sırasında veya nihai patoloji sonucunda rastlantısal tiroid karsinomu oranı %46,3 olarak gösterilmiştir (108). Pezzolla ve ark. yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada, benign hastalık nedeni ile opere edilen 256 hastanın 28 (%11)'inde rastlantısal olarak 40 karsinomatöz lezyonun varlığı saptanmıştır (109). Ameliyat öncesi tanı tekniklerinde kaydedilen ilerlemelere rağmen, nihai patolojik incelemede baskın nodül dışında tiroid karsinomunun rastlantısal saptanması hala yaygın bir durumdur. Gözden kaçırılmaması için baskın nodül dışında diğer tüm nodüllerin değerlendirilmesi gerekmektedir ve etkin bir görüntüleme

yöntemine ihtiyaç olduğu açıktır. Ancak dünya genelindeki ekonomik kaygılar nedeni ile bu uygulamaların maliyet arttırıcı etkisi göz ardı edilmemelidir.

Ultrasonografide saptanan özelliklerden olan mikrokalsifikasyonlar, hipoekojenite, artmış vaskülarite, nodül şekli veya düzensiz kenarlar, geleneksel olarak malignite riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (110). Ancak bu özelliklerin duyarlılık ve pozitif prediktif değerleri çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda nodül yapısı değerlendirildiğinde, spongiform ve kistik nodüllerin hiçbirisi malign patoloji olarak raporlanmamıştır. Bulgularımıza göre malign gelen hastaların %74,6'sı solid, %67'si hipoekoik, %51,3'ü düzensiz sınırlı, %24,8'u mikrokalsifikasyonlu ve % 51,3'ü tip III vaskülerizasyon özelliği göstermiştir. Yapılan çalışmalarda en yüksek duyarlılığa sahip özellik olarak, %69,0–75 duyarlılık aralığı ile solid yapı gösterilmiştir; ancak, bu özelliğin pozitif prediktif değeri düşüktür ve solid bir nodülün malign olma olasılığı yalnızca %15,6–27,0'dir. En yüksek pozitif prediktif değere sahip özellik ise %41,8–94,2 aralığında mikrokalsifikasyonların varlığıdır; ancak mikrokalsifikasyonlar kanserlerin yalnızca %26,1–59,1'inde bulunur (düşük duyarlılık). Bu faktörlerin kombinasyonu, ultrasonografinin pozitif prediktif değerini bir ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Özellikle mikrokalsifikasyonlara sahip ağırlıklı olarak solid bir nodülün kanser olma olasılığı %31,6 iken, kalsifikasyon olmayan ağırlıklı olarak kistik bir nodülün kanser olma olasılığı %1'dir (111). Brito ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kistik içerik ve spongiform görünümünün benign nodüller için ayırt edici bir özellik olabileceği ancak bunun malignite tanısı için geçerli bir özellik olmadığı gösterilmiştir (102). Yapılan başka bir çalışmada ise solid veya ağırlıklı olarak solid nodüllerin, kistik nodüllere göre malignite riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Karışık bileşime sahip nodüller ise ortalama bir malignite riski taşır (111).

Doppler ultrasonografisi, bir nodülün çevresindeki kan akımının ağırlıklı olarak benign nodülleri, nodülün merkezindeki akımın ise malign nodülleri işaret ettiği hipotezine dayanılarak tiroid kanserini öngörmeye bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda nodül vaskülerizasyonunun malignite ile ilişkisi değerlendirildiğinde; tip II kanlanmanın %48,7 (n=96)'sinde, tip III

kanlanmanın %51, 3 (n=101)'ünde malignite saptanmıştır. Tip I kanlanmada malignite tespit edilmemiştir. Moon ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu derlemede, tiroid karsinomlarının %69-74'ünde tümör içi hipervaskülarite görülse de bunun nonspesifik bir bulgu olduğu. Perinodüler akım esas olarak iyi huylu nodüller için karakteristik bir bulgu olsa da kötü huylu nodüllerin %22'sinde görüldüğü ve vaskülarite paterninin iyi huylu ve kötü huylu nodülleri ayırt etmede yardımcı olmadığına değinilmiştir (91). Frates ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu başka bir derlemede ise bazı çalışmaların Doppler US'nin malignite tanısında yardımcı olduğunu belirtirken diğerlerinin ise Doppler US'nin tanı doğruluğunu artırmadığını bildirmektedir. Yapılan başka bir çalışmada ise merkezi akımın malign nodüllerde benign nodüllere kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü (%42'ye karşı %14) bildirilmiştir (112). Ancak, diğer ultrason bulguları gibi, Doppler USG'de maligniteyi yüksek bir güvenle teşhis etmek veya dışlamak için kullanılmaması gerektiğini; kanlanmanın daha çok malign olma olasılığını artırabileceği gösterilmiştir (111).

İİAB benign ve malign karakterdeki nodüllerin ayrımı için altın standart tanı yöntemi kabul edilmektedir ve cerrahi veya medikal tedavi kararlarını doğrulamak için önemli bir basamaktır. İİAB rutin uygulanmaya başlanmasından önce cerrahi yöntem ile çıkarılan tiroid nodüllerinin malign gelme oranı %14 iken İİAB sonrası bu oran %50'lere çıkmıştır (95). Çalışmamızda 336 hastaya uygulanan İİAB sonucu nodüllerinin Bethesda sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde tip I (non-diagnostik) %11,7'si, tip II (benign) %10,2'si, tip III (önemi belirsiz atipi) nodül %18,7'si, Tip IV (foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi) nodüllerin % 5,6'sı, tip V (malign şüphesi) nodül %46,7'si, tip VI (malign) nodül % 7,1'i malign gelmiştir. Rai ve arkadaşlarının 581 hastada değerlendirilen 855 nodülün %4,3'ü tip I, %84,4'ü tip II, %5,2'si tip III, %1,5'i tip IV, %2,1'i tip V ve %2,3'ü tip VI olduğu gösterilmiştir (30).

Çalışmamızda İİAB'nin malignite yüzdeleri karşılaştırıldığında tip I %39, tip II %20, tip III %67.2, tip IV %91,7, tip V % 91,6 ve tip VI % 100 bulunmuştur. Guzman ve arkadaşlarının 522 hasta ile yapmış olduğu

çalışmada; tip I %35,3, tip II % 1,5, tip III %6,4, tip IV %31, tip V % 86,5 ve tip VI % 100 malignite oranları elde edilmiştir (25). Başka bir çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %2,4, %0, %4,6, %15,4, %61,1, % 95 gelmiştir (103). Özellikle tip I sınıflandırılmasındaki farklı yüzdelerinin sebebi, tip I'in belirsiz yapısı, örneklerde yetersiz hücre topluluğu görülmesi ve tanısal değerlendirmeyi etkileyen artefaktların olmasından dolayı kaynaklanabilir.

Bulgularımıza göre Bethesda tip II nodüllerin malign gelme oranı literatüre göre yüksektir. Biyopsi sırasında alınan doku örneği tüm nodülü temsil etmeyebilir. İİAB nodülün sadece küçük bir bölümünden örnek alır. Özellikle nodül heterojen bir yapıya sahipse sonuçlar nodülün yalnızca belirli bir bölgesini yansıtabilir. Bu durum çalışmamızdaki patoloji sonuçlarının literatürler ile arasındaki farkı açıklayabilir. Yine de bu sonuç hastanemizdeki görüntüleme strajisinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Tip III nedeni ile opere edilen hastalarda literatüre göre malignite oranımız yüksek gelmiştir. Tip III olan olgularda cerrahi endikasyonun belirlenmesinde, klinik ve ultrasonografik değerlendirme ile gerektiğinde ikinci bir İİAB yapılmasının tanı başarımızı arttırdığını düşünmekteyiz. 12 hastamızın İİAB sonucu tip IV gelmiştir, bunlardan 11 tanesi maligndir, malignite oranımız literatüre göre yüksektir ancak bu sonucun yorumlanması için yeterli verimiz yoktur. Tip V (%91,6) ve tip VI (%100) malignite oranları literatür ile uyumlu gelmiştir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı özellikleri;

- Tek bir klinikte olması,
- Retrospektif araştırmaya dayanması,
- Çalışmamızın nispeten malignite oranı fazla olan bölge referans hastanesinde yapılmış olması,
- Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sadece cerrahi operasyon geçiren hastalar değerlendirildi ve cerrahi uygulanmayan hastalar kapsam dışında bırakılmasıdır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid nodüllerinin karakterinin değerlendirilmesinde çoğunlukla kullanılan ve yüksek güvenliğe sahip minimal invaziv bir yöntemdir. Klinik araştırmalar, İİAB'nin malign nodüllerin tespitinde yaklaşık %90-95 oranında güvenilir sonuç ortaya koymaktadır, spesifikliğı ise %50-90 arasındadır. Bu yöntem, doğru ve güvenilir tanı sağlama konusunda etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. İİAB'nin, tiroid nodüllerinin cerrahi olarak çıkarılmasından önceki değerlendirmelerdeki rolü de dikkat çekicidir. İİAB'nin rutin uygulamaya alınmasıyla birlikte, cerrahi ile çıkarılan nodüllerin malign gelme oranı artmaktadır. Bununla birlikte yanlış negatiflik, yanlış pozitiflik, non-diagnostik veya belirsiz gibi tanısal tuzaklar da olabilmektedir. Bu tür durumlar klinik kararlar, ek testler veya takip gerektirebilir. Bu da tanı yöntemlerinin sürekli geliştirilmesi gerektiğini ve tiroid kanseri teşhisinin öngörülemez olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle belirsiz sitolojiye sahip benign nodülleri malign nodüllerden ayırmaya yardımcı olabilecek tekniklerin geliştirilmesine ve kılavuzların gözden geçirilip yeniden düzenlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

VII. ÖZET

Tiroid Nodüllerinin Ultrason, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Patoloji Raporlarının Değerlendirilmesi: Tanısal Doğruluk ve Tedavi Yönetimine Yönelik Retrospektif Bir İnceleme

Çalışmamızın amacı tiroid nodüllerinin ultrason, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve patoloji sonuçlarının ilişkisini araştırmak ve bu yöntemlerin birbiriyle olan ilişkisini ortaya koymaktır.

Çalışmamızda 01.01.2019- 01.11.2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde total tiroidektomi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 18 yaş üzeri, preoperatif detaylı tiroid ultrasonu ile değerlendirilen, İİAB yapılan ve total tiroidektomi geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Radyoloji anabilim dalı tarafından tiroid nodüllerine ultrason görüntülemesi yapılmış ve ince iğne aspirasyon biyopsi örnekleri alınmıştır. Biyopsi ve cerrahi materyallerin incelenmesi ise patoloji kliniği tarafından gerçekleştirilmiştir. Veriler üniversite hastanesinin otomasyon sisteminden elde edilmiş ve toplamda 336 hastaya ait veri toplanmıştır.

Toplam 336 hasta çalışmamıza dahil edildi. 336 hastanın %74,7'si (n:251) kadın, %25,3'si (n:85) erkek hastadır. Yaş ortalaması 49,24 (19-81)'dur, en yaşlı hasta 81 en genç hasta 18 yaşındadır. Hastaların nodüllerinin Bethesda sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde, tip 1 nodüllerin %39'unun (n=59), tip 2 nodüllerin %20'sinin (n=100), tip 3 nodüllerin %63,7'sinin (n=37), tip 4 nodüllerin %91,7'sinin (n=11), tip 5 nodüllerin %95,8'inin (n=92) ve tip 6 nodüllerin %100'ünün (n=14) malign olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid nodüllerinin malignite açısından güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan minimal invaziv bir yöntemdir. Yüksek doğruluk oranlarına rağmen, İİAB'nin yanlış negatiflik veya belirsiz sonuç gibi tanısal sınırlamaları bulunmakta ve bu durum ek test veya takip gerektirebilmektedir. Bu nedenle, İİAB'nin daha etkili kullanımı için yeni tekniklerin geliştirilmesine ve tanı rehberlerinin güncellenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bethesda, İİAB, Tiroid Nodülleri, Ultrasonografi

VIII. SUMMARY

Evaluation of Thyroid Nodules through Ultrasound, Fine Needle Aspiration Biopsy and Pathology Reports: A Retrospective Review of Diagnostic Accuracy and Therapeutic Management

The aim of our study is to investigate and reveal the relationship between ultrasound, fine needle aspiration biopsy (FNAB) and pathology results of thyroid nodules.

Patients who underwent total thyroidectomy between 01.01.2019 and 01.11.2023 at Celal Bayar University General Surgery Clinic were retrospectively evaluated in our study. Patients over 18 years of age who had undergone detailed preoperative thyroid ultrasound imaging, FNAB and total thyroidectomy were included in the present study. Ultrasound imaging and FNAB samples were obtained by the Radiology Department and analysis of the biopsy and surgical specimens were done by the Pathology Department.

Of these 336 patients, 74.7% (n=251) were female and 25.3% (n=85) were male. The average age was 49.24 years (19- 81). While the oldest patient was 81 years old, the youngest patient was 18 years old. According to the examination of the distribution of the patients' nodules by using the Bethesda classification system, 39% (n=59) of type 1, 20% (n=100) of type 2, 63.7% (n=37) of type 3, 91.7% (n=11) of type 4, 95.8% (n=92) of type 5 and 100% (n=14) of type 6 nodules were malignant, respectively ($p<0.001$).

FNAB is minimally invasive method that provides reliable assessment of thyroid nodules for malignancy. Despite its high accuracy rates, FNAB has diagnostic limitations such as false negative or indeterminate results which may require additional testing or follow-up. Therefore, new techniques need to be developed and new diagnostic guidelines need to be updated for more effective use of FNAB.

Keywords: Bethesda, FNAB, Thyroid Nodules, Ultrasonography

IX. KAYNAKLAR

1. Mohebbati A and Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy*. 2012;25(1):19-31. doi:10.1002/ca.21220
2. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.
3. Scharpf J, Kyriazidis N, Kamani D, et al. Anatomy and embryology of the parathyroid gland. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;27(3):117-121. doi:10.1016/J.OTOT.2016.06.003
4. Nilsson M, Williams D. On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited. *Eur Thyroid J*. 2016 Jul;5(2):79-93. doi: 10.1159/000447333. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27493881; PMCID: PMC4949372.
5. Farwell -Alan P, thyroid.org Editor Alan Farwell www P, Brito M, et al. Editor's Comments A Publication of the American Thyroid Association ® Clinical Thyroidology ® for the Public Clinical Thyroidology ® for the Public Can Thyroid Hormone Levels Help Us Recognize Which Patients with COVID-19 Will Have More Severe Disease in the Hospital; 2022. www.thyroid.org/patients/ct/index.html
6. Fawcett D and Jensh R. Bloom & Fawcett's concise histology. New York: Arnold Publishers; 2002. p. 257–8. ISBN 0-340-80677-X.
7. Davies K, & Keil M. Advanced practice in endocrinology nursing. S. Llahana, C. Follin, C. Yedinak, & A. Grossman (Eds.). Springer International Publishing. 2019, 499.
8. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):221-vii. doi:10.1016/j.otc.2010.01.001
9. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition, Çeviri Editörü Özmen MM. Chapter 38, pp 1521-1574.

10. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. 12. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2013.
11. Mondal S, Raja K, Schweizer U, et al. Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016;55(27):7606-7630. doi:10.1002/anie.201601116
12. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al. Standardizing Neck Dissection Terminology. Official Report of The Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(6): 601-5.
13. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. "Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders." In: Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Saunders; 2003.
14. Braverman LE, Cooper DS. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
15. De Felice M, Di Lauro R. "Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms." *Endocrine Reviews.* 2004;25(5):722-746.
16. Visser TJ. Regulation of Thyroid Function, Synthesis and Function of Thyroid Hormones. In *Endocrinology (Switzerland)*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 2018.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-29195-6_1-1
17. Hazard JB. The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. *Am J Pathol.* 1977;88(1):213-250.
18. Durmuş B., Başer H., Çakır B. Nonthyroidal Illness Syndrome. *Ankara Med J.* 2021; 21(4): 687-700
19. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, et al. Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 7 (4), 160-88.

20. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health Phys.* 1985;49:1097.
21. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg.* 2000;24:891.
22. Branca JJV, Lascialfari Bruschi A, Pilia AM, et al. The Thyroid Gland: A Revision Study on Its Vascularization and Surgical Implications. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(1):137. Published 2022 Jan 17. doi:10.3390/medicina58010137
23. Braun EM, Windisch G, Wolf G, et al. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat.* 2007;29:21.
24. Yalçın B, Tağıl S, Kocabıyık N, ve ark. Incidence and morphology of the zuckerkandl's tubercle: An anatomic dissection study. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2009;13(2):1-4.
25. Mora-Guzmán, I., Luis Muñoz De Nova, J., Marín-Campos, C., Antonio Jiménez-Heernan, J., Julián, J., Pérez, C., Lahera Vargas, M., Torres Mínguez, E., Martín-Pérez, E., Esp, C., Granel-Villach, L., Fortea-Sanchis, C., Manuel Laguna-Sastre, J., & Escrig-Sos, J. (n.d.). Inicio Cirugía Española (English Edition) Eciency of the Bethesda System for Thyroid Cytopathology Related content Efficiency of the Bethesda System for Thyroid Cytopathology Performance of the Bethesda System in the Cytopathological Diagnosis of the Thyroid Nodule.
26. Skandalakis JE. Neck: Thyroid Gland. In : Skandalakis, J.E ., Ed., *Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*, Vol. 1, 14th Edition, Paschalidis Medical Publications, Athens. 2004,32.
27. Kuran O. Tiroid Anatomisi. Kuran O (ed). *Sistematik anatomi*. 3. baskı. İstanbul: Filiz kitabevi, 1993: p631-2. 36

28. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. Wener I (ed). The Thyroid. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: p679-85. 34
29. Ritchie JE, Balasubramanian SP. Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid, and adrenal glands. Surgery (Oxford) Volume 32, Issue 10, October 2014, Pages 499–503
30. Rai K, Park J, Gokhale S, Irshaidat F, Singh G. Diagnostic Accuracy of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC): An Institution Experience. *Int J Endocrinol*. 2023;2023:9615294. Published 2023 Nov 15. doi:10.1155/2023/9615294
31. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/>
32. John BH, Leslie JS. Thyroid in Sabiston Text-Book of Surgery 18th Edition. Section 8, Chapter 36, page 917-955.
33. Uludağ M, Tanal M, İsgör A. A Review of Methods for the Preservation of Laryngeal Nerves During Thyroid / doi: 10.14744/SEMB.2018
34. Babu RD, Paul D. Laryngeal Nerves and Voice Change in Thyroid Surgery. *Indian J Surg Oncol*. 2022;13(1):99-108. doi:10.1007/s13193-021-01318-4
35. Noussios G, Chatzis I, Konstantinidis S, et al. The Anatomical Relationship of Inferior Thyroid Artery and Recurrent Laryngeal Nerve: A Review of the Literature and Its Clinical Importance. *J Clin Med Res*. 2020;12(10):640-646. doi:10.14740/jocmr4296.
36. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and

- Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
doi:10.1089/thy.2015.0020
37. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023;12(5):e230067. Published 2023 Aug 14. doi:10.1530/ETJ-23-0067
 38. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist*. 2008;13(2):105-112. doi:10.1634/theoncologist.2007-0212
 39. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(4):357-373. doi:10.1007/s40618-015-0391-7
 40. Krohn K, Führer D, Bayer Y, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev*. 2005;26(4):504-524. doi:10.1210/er.2004-0005
 41. Bílek R, Dvořáková M, Grimmichová T, et al. Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiol Res*. 2020;69(Suppl 2):S225-S236. doi:10.33549/physiolres.934514(5)
 42. Yan Y, You L, Wang X, et al. Iodine nutritional status, the prevalence of thyroid goiter and nodules in rural and urban residents: a cross-sectional study from Guangzhou, China. *Endocr Connect*. 2021;10(12):1550-1559. Published 2021 Nov 29. doi:10.1530/EC-21-0418
 43. Vitti P, Laszlo H. *Thyroid Diseases Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Springer International Publishing; 2018:763
 44. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(2):180-187. doi:10.1590/2359-3997000000257
 45. Demetriou E, Fokou M, Frangos S, et al. Thyroid Nodules and Obesity. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1292. Published 2023 May 31. doi:10.3390/life13061292

46. Sharma P, Sheikh R, Siribaddana N, et al. Monitoring thyroid function during amiodarone use. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2024;85(1):1-5.
47. Unlu MT, Kostek M, Aygun N, ve ark. Non-Toxic Multinodular Goiter: From Etiopathogenesis to Treatment. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2022;56(1):21-40. Published 2022 Mar 28.
doi:10.14744/SEMB.2022.56514
48. Sharma M, Aronow WS, Patel L, et al. Hyperthyroidism. *Med Sci Monit*. 2011;17(4):RA85-RA91. doi:10.12659/msm.881705
49. Khalid N, Can AS. Plummer Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 11, 2023.
50. Majety P, Hennessey JV. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; July 25, 2022.
51. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):1027-1039. doi:10.1007/s11154-021-09648-y
52. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 29, 2023.
53. Yuan J, Qi S, Zhang X, et al. Local symptoms of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1076793. Published 2023 Jan 19.
doi:10.3389/fendo.2022.1076793
54. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; July 17, 2017.
55. Gosi SKY, Nguyen M, Garla VV. Riedel Thyroiditis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2023.
56. Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019;24(1):35-47. Published 2019 Jan 1.
doi:10.2741/4708

57. Lane LC, Cheetham TD, Perros P, et al. New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev.* 2020;41(6):873-884. doi:10.1210/endrev/bnaa022
58. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ.* 2003;168(5):575-585.
59. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA.* 2023;330(15):1472-1483. doi:10.1001/jama.2023.19052
60. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-1562. doi:10.1016/S0140-6736(17)30703-1
61. Bianco AC. Emerging Therapies in Hypothyroidism. *Annu Rev Med.* 2024;75:307-319. doi:10.1146/annurev-med-060622-101007
62. Chakera AJ, Pearce SH, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:1-11. doi:10.2147/DDDT.S12894
63. Gielecińska A, Kciuk M, Kołat D, et al. Polymorphisms of DNA Repair Genes in Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5995. Published 2024 May 30. doi:10.3390/ijms25115995
64. Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, et al. Thyroid cancer. *Lancet.* 2023;401(10387):1531-1544. doi:10.1016/S0140-6736(23)00020-X
65. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 13, 184–199 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrc343>
66. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet.* 2016;388(10061):2783-2795. doi:10.1016/S0140-6736(16)30172-6
67. Chakrabarty N, Mahajan A, Basu S, et al. Comprehensive Review of the Imaging Recommendations for Diagnosis, Staging, and Management of Thyroid Carcinoma. *J Clin Med.* 2024;13(10):2904. Published 2024 May 14. doi:10.3390/jcm13102904
68. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, et al. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37(7):3112-3128. doi:10.1007/s12325-020-01391-1

69. Krajewska J, Kukulska A, Oczko-Wojciechowska M, et al. Early Diagnosis of Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Results Rather in Overtreatment Than a Better Survival. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:571421. Published 2020 Oct 6.
doi:10.3389/fendo.2020.571421
70. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S1-S9. doi:10.1038/modpathol.2010.129
71. McLeod DSA, Zhang L, Durante C, et al. Contemporary Debates in Adult Papillary Thyroid Cancer Management. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1481-1499. doi:10.1210/er.2019-00085
72. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, et al. YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(1):30-40.
73. Staubitz J, & Musholt T. Current surgical management of follicular thyroid carcinoma. *Annals Of Thyroid*, 2020. 5. doi:10.21037/aot-20-28
74. Ashorobi D, Lopez PP. Follicular Thyroid Cancer. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 1, 2023.
75. Zhang T, He L, Wang Z, et al. Risk factors for death of follicular thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2023;82(3):457-466. doi:10.1007/s12020-023-03466-9
76. Badulescu CI, Piciu D, Apostu D, Badan M, Piciu A. follicular thyroid carcinoma - clinical and diagnostic findings in a 20-year follow up study. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(2):170-177.
doi:10.4183/aeb.2020.170
77. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, et al. Follicular thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S10-S18.
doi:10.1038/modpathol.2010.133
78. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Shah JP, et al. Hürthle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland: Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2021;38(10):5144-5164. doi:10.1007/s12325-021-01876-7

79. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):26. Published 2020 Dec 23. doi:10.3390/cancers13010026
80. McFadden DG, Sadow PM. Genetics, Diagnosis, and Management of Hürthle Cell Thyroid Neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:696386. Published 2021 Jun 10.
81. Fariduddin MM, Mathias PM, Syed W. Hurthle Cell Thyroid Carcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 13, 2023.
82. Lung K, Madeka I, Willis, Al. Current Surveillance and Treatment Guidelines for Thyroid Carcinoma. *Curr Surg Rep* (2024). <https://doi.org/10.1007/s40137-024-00421-z>
83. Jayasinghe R, Basnayake O, Jayarajah U, et al. Management of medullary carcinoma of the thyroid: a review. *J Int Med Res*. 2022;50(7):3000605221110698. doi:10.1177/03000605221110698
84. Master SR, Mathias PM, Burns B. Medullary Thyroid Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 15, 2023.
85. Jannin A, Escande A, Al Ghuzlan A, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):1061. Published 2022 Feb 19. doi:10.3390/cancers14041061
86. Abe I, Lam AK. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Current Issues in Genomics and Therapeutics. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(3):31. Published 2021 Feb 13. doi:10.1007/s11912-021-01019-9
87. Kesireddy M, Lasrado S. Thyroid Lymphoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 26, 2024.
88. Lee JS, Shin SJ, Yun HJ, et al. Primary thyroid lymphoma: A single-center experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1064050. Published 2023 Feb 9. doi:10.3389/fendo.2023.1064050

89. Wong KT, Ahuja AT. Ultrasound of thyroid cancer. *Cancer Imaging*. 2005;5(1):157-166. Published 2005 Dec 9. doi:10.1102/1470-7330.2005.0110
90. Russell MD, Orloff LA. Ultrasonography of the thyroid, parathyroids, and beyond. *Sonographie der Schilddrüse, der Nebenschilddrüsen und darüber hinaus. HNO*. 2022;70(5):333-344. doi:10.1007/s00106-022-01162-0
91. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2011;12(1):1-14. doi:10.3348/kjr.2011.12.1.1
92. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the thyroid: Recent advances. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):371-376. doi:10.4103/2230-8210.95674
93. Bonjoc KJ, Young H, Warner S, et al. Thyroid cancer diagnosis in the era of precision imaging. *J Thorac Dis*. 2020;12(9):5128-5139. doi:10.21037/jtd.2019.08.37
94. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer--indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med*. 2011;41(2):121-138. doi:10.1053/j.semnuclmed.2010.10.006
95. George NA, Suresh S, Jiji V, et al. Correlation of TIRADS and Bethesda Scoring Systems with Final Histopathology of Thyroid Nodules - An Institutional Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl 3):5753-5758. doi:10.1007/s12070-021-02380-8
96. Grani G, Sponziello M, Pecce V, et al. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):2869-2883. doi:10.1210/clinem/dgaa322

97. Vance J, Gilani SM. Thyroid cytopathology: updates and molecular testing. *Pathologica*. 2019;111(2):51-57. doi:10.32074/1591-951X-10-19
98. Jasim S, Dean DS, Gharib H. Fine-Needle Aspiration of the Thyroid Gland. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; March 23, 2023
99. Han M, Fan F. Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology—An Updated Review. *J Clin Transl Pathol*. 2023;3(2):84-98. doi: 10.14218/JCTP.2023.00005
100. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018, T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Chen, sayfa 35, Ankara, 2022
101. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):564-570. doi:10.1210/jc.2012-2968
102. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1253-1263. doi:10.1210/jc.2013-2928
103. Harmantepe AT, Ozdemir K, Bayhan Z, ve ark. The Underestimated Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Papillary Carcinoma. *Updates Surg*. 2024;76(3):1085-1089. doi:10.1007/s13304-024-01854-y
104. Batool S, Das B, Arif M, et al. Frequency of hashimoto thyroiditis in papillary thyroid cancer patients and its impact on their Outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022;34(2):251-255. doi:10.55519/JAMC-02-9133
105. Xu S, Huang H, Qian J, et al. Prevalence of Hashimoto Thyroiditis in Adults With Papillary Thyroid Cancer and Its Association With Cancer Recurrence and Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2118526. Published 2021 Jul 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18526
106. Xu J, Ding K, Mu L, et al. Hashimoto's Thyroiditis: A "Double-Edged Sword" in Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*.

- 2022;13:801925. Published 2022 Feb 24.
doi:10.3389/fendo.2022.801925
107. Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, et al. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery*. 2009;146(6):1099-1104. doi:10.1016/j.surg.2009.09.025
108. Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, et al. The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: the ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules. *Thyroid*. 2010;20(8):873-878. doi:10.1089/thy.2009.0118
109. Pezzolla A, Marzaioli R, Lattarulo S, et al. Incidental carcinoma of the thyroid. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 1:S98-S102. doi:10.1016/j.ijssu.2014.05.041
110. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-550. doi:10.1089/thy.2014.0353
111. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005;237(3):794-800. doi:10.1148/radiol.2373050220
112. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules?. *J Ultrasound Med*. 2003;22(2):127-134. doi:10.7863/jum.2003.22.2.127