T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BENİGN TİROİD NODÜLLERİNİN UZUN DÖNEM DOĞAL SEYRİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

ANKARA - 2016

TEŞEKKÜR

‘Benign Tiroid Nodüllerinin Uzun Dönem Doğal Seyri’ adlı bu çalışma 2016 yılında hazırlanarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde Uzmanlık Tezi olarak sunulmuştur.

Çalışmanın her safhasında ilgi ve alakasını benden esirgemeyen, her türlü desteği ile sonuna kadar yanımda bulanan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmalarım süresinde çok değerli desteklerinden dolayı tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi endokrinoloji bölümünden Uzm. Dr. Şule Canlar, Uzm Dr. Çağlar Keskin, Uzm. Dr. Berna İmge Aydoğan ve Hemşire Zennure Uslu’ya sonsuz şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım ve bana her zaman destek olan asistan arkadaşlarım ve hemşirelere teşekkür ederim.

Asistanlık eğitiminde bilgi ve tercübelerini esirgemeyen ve aile gibi bir ortam sağlayan tüm hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Her zaman yanımda olan değerli eşim Elif Çelik’e sonsuz teşekkürlerini sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR LİSTESİ v

TABOLAR LİSTESİ vi

ŞEKİLLER LİSTESİ vii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ 2

2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ 2

2.3. TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİSİ 3

2.4. TİROİD BEZİ NODÜLLERİ 3

2.4.1. Epidemiyoloji 3

2.4.2. Histopatogenez 4

2.4.3. Sınıflandırılması 5

2.4.3.1. Benign Nodüller 5

2.4.3.1.1. Adenomlar 5

2.4.3.1.2. Multinodüler Guatr 6

2.4.3.1.3. Kistler 6

2.4.3.1.4. Tiroidit Zemininde Gelişen Nodüller 7

2.4.3.2. Malign Nodüller 7

2.4.3.2.1. Primer Karsinomlar 7

2.4.3.2.1.1. Papiller Karsinom 8

2.4.3.2.1.2. Foliküler Karsinom 8

2.4.3.2.1.3. Medüller Karsinom 8

2.4.3.2.1.4. Anaplastik Karsinom 9

2.4.3.2.2. Lenfoma 9

2.4.3.2.3. Metastatik Kanserler 9
2.4.4. Tanısal Yaklaşım 9
2.4.4.1. Öykü ve Fizik Muayene 9
2.4.4.2. Laboratuvar Değerlendirme 10
2.4.4.2.1. Tiroid Fonksiyon Testleri 11
2.4.4.3. Görüntüleme 11
2.4.4.3.1. Direkt Grafi 11
2.4.4.3.2. Ultrasonografi 11
2.4.4.3.3. Tiroid Sintigrafisi 15
2.4.4.3.4. Diğer Görüntüleme Yöntemleri 15
2.4.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1. ÇALIŞMA MATERYALİ VE YÖNTEMİ HAKKINDA BİLGİ 20
3.2. DIŞLAMA VE DAHİL OLMA KRİTERLERİ 21
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 21
4. SONUÇLAR 22
4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER 22
4.2. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN YAŞ, CİNSİYET VE SİGARA KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ 24
4.3. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN HASTALARIN TSH, T4, T3, ANTİTPO VE ANTİTG DEĞERLERİ İLE İLİŞKİSİ 25
4.4. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN NODÜL EKOJENİTESİ İLE İLİŞKİSİ 26
4.5. NODÜL ÇAPINDAKİ DEĞİŞİMİN NODÜL EKOJENİTESİ İLE İLİŞKİSİ 27
4.6. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN NODÜL YAPISI İLE İLİŞKİSİ 27
4.7. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN NODÜL KALSİFİKASYONU İLE İLİŞKİSİ 28

4.8. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN NODÜL VOLÜM ÖLÇÜSÜ İLE İLİŞKİSİ..... 29

5. TARTIŞMA 30

6. SONUÇ..... 34

ÖZET..... 35

SUMMARY 366

7. KAYNAKLAR 37

KISALTMALAR LİSTESİ

AMA : Antimikrozomal antikor

Anti-Tg : Antitiroglobulin

Anti-TPO : Antitiroid peroksidaz

anti-TRAb : Antitiroid reseptör antikor

APC : Adenomatous polyposis coli

ASA : Asetilsalisik asit

ATA : American Thyroid Association

BT : Bilgisayarlı tomografi

DİT : Diiodotirozin

İABB : İnce iğne aspirasyon biopsisi

LAP : Lenfadenopati

MEN : Multipl endokrin neoplazi

MIT : Monoiodotirozin

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

PTK : Papiller tiroid kanseri

T3 : Triiodotironin

T4 : Tiroksin

TBab : Tiroid bloke edici immünglobulin

TBG : Tiroid bağlayıcı globin

TBPA : Tiroid bağlayıcı prealbümin

Tg : Tiroglobulin

TSH : Tiroid stimulan hormon

USG : Ultrasonografi

WHO : Dünya sağlık örgütü

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

TABOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Servikal ve tiroid ultrasonu için 'European Thyroid Association 2013 ' klavuzu 13

Tablo 2.2. Tiroid nodüllerinin USG özelliklerine göre malignite riski ATA 2015 15

Tablo 2.3. Sitolojik Sonuçlarına Göre Tiroid Nodüllerinde Malignite Riski 17

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri 22

Tablo 4.2. Nodüllerin sonografik özelliklerine göre 100 hastada 205 nodül için sonografik özelliklerin dağılımı 23

Tablo 4.3. 100 hasta ve 205 nodülün 5 yıllık takipte hacimlerinin % değişim oranları 24

Tablo 4.4. Nodül hacmindeki değişimin yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı ile ilişkisi 24

Tablo 4.5. Nodül hacmindeki değişimin hastaların TSH, sT4, sT3, AntiTPO ve AntiTg değerleri ile ilişkisi 25

Tablo 4.6. Nodül hacmindeki değişimin nodül ekojenitesi ile ilişkisi-1..... 26

Tablo 4.7. Nodül hacmindeki değişimin nodül ekojenitesi ile ilişkisi-2..... 26

Tablo 4.8. Nodül çapındaki değişimin nodül ekojenitesi ile ilişkisi 27

Tablo 4.9. Nodül hacmindeki değişimin nodül yapısı ile ilişkisi-1 27

Tablo 4.10. Nodül hacmindeki değişimin nodül yapısı ile ilişkisi-2 28

Tablo 4.11. Nodül hacmindeki değişimin nodül kalsifikasyonu ile ilişkisi 28

Tablo 4.12. Nodül hacmindeki değişimin nodül volüm ölçüsü ile ilişkisi-1 29

Tablo 4.13. Nodül hacmindeki değişimin nodül volüm ölçüsü ile ilişkisi-2 29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. ATA 2015 klavuzuna göre tiroid nodüllerin sonografif özelliklerine göre malignite riski 14

Şekil 2.2. Tiroid nodülüne yaklaşım (ATA 2015) 19

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tanısal görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı nedeniyle asemptomatik insidental tiroid nodül saptama sıklığı artmıştır. Yetişkinlerde fizik muayene ile palpe edilebilen nodüllerin sıklığı %4-7 iken ultrasonografi ile %17-27 oranında nodül saptanabilmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi nodülleri değerlendirmede kullanılmaktadır. Bu nodüller klinik pratikte saptandığı zaman malignite açısından doktor ve hastayı endişelendirmektedir. Bununla birlikte bunların %95'inden fazlası benigndir ve nadiren klinik olarak önemli sonuçlara neden olmaktadır. Biyopsi sonucu ile sitolojik olarak benign olduğu kanıtlanmış nodüllerin klinik seyri konusundaki bilgiler yetersizdir. Bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Nodüler guatr tanısı konulan hastalarda nodül takibi ve süreci hasta için stres kaynağı olmaktadır. Nodüllerin takip süresinin ne kadar uzun olması ve izlemin ne zaman sonlandırılması gerektiği konusunda yeterince veri bulunmamaktadır (Durante ve ark. 2015; Erdoğan ve ark 2006).

Son yıllarda nodül sıklığı ve saptanma oranı yükselmiş olmakla birlikte İİAB ile değerlendirilip sitolojik olarak benign olduğu kanıtlanan nodüler guatrda izlem süresi konusunda net veri yoktur. Bu çalışmada sitolojik olarak benign olduğu kanıtlanmış tiroid nodüllerinin uzun dönem doğal seyrinin saptanması amaçlanmıştır (5 yıl). Nodüllerde yapı, boyut, hacim, ekojenite, lokalizasyon ve kalsifikasyon değişikliklerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu parametrelerdeki değişimler değerlendirilerek nodül gidişatı hakkında veri toplanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Embriyonda ilk gelişen endokrin bez tiroid bezidir. Fertilizasyondan sonra 24. günde iki milimetrelik embriyonda primitif farinks tabanında median bir endoderm kalınlaşmasından oluşur. Birinci ve 2. poşlar arasında kalan bu bölgede, tiroid bezi bir divertikül seklinde gelişmeye başlar ve ventrale doğru büyür (Moore ve Persound, 2002; İşgör, 2000). Gebeliğin 15-16. haftalarında fetusun tiroid glandında follikül formasyonu ve iyot konsantrasyonu ile kolloid yapımı ve hormon sentezi başlar. Ayrıca bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinden de tiroid stimüle edici hormon salınımı başlar (Oyar, 2000).

2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid insandaki en büyük endokrin bezdir. Tiroid kartilajının alt yarısında, krikoid kartilaj ve üst 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanır. Tiroid bezi sağ ve sol loblardan oluşur ve bu iki lob, trakea ve krikoid kartilajın önünde bulunan 0,5 cm. uzunluğunda olabilen istmus ile birbirine bağlanır (Oyar, 2000). Berry Ligamenti (Ligamentum suspansorium posterior) adı verilen fibröz bantlarla trakeaya bağlıdır. Yenidoğan bebeklerde 1,5 gr, erişkinlerde 10-15 gr ağırlığındadır (Dere, 1990; Clark ve ark., 1997).

Tiroid bezi kanlanması yüksek olan bir organ olup kan akım hızı 5 ml/dk'dır. Arteria (a.) thyroidea inferior ve a. thyroidea superior olmak üzere bezin baslıca iki ana arteri vardır. A. thyroidea superior a. carotis externa'dan, a. thyroidea inferior a. subclavia'nın dalı olan trunkus thyrocervikalis'ten kaynaklanır (Arıncı ve Elhan, 1992; Moore, 1992). Vena (v.) thyroidea superior, v. thyroidea inferior ve v. thyroidea media venöz drenajdan sorumludur. V. thyroidea superior, v. thyroidea media jugularis interna'ya; v. thyroidea inferior v. brachiocephalica'ya açılır (Arıncı ve Elhan, 1992).

2.3. TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi iki önemli hormon üretir; levotiroksin (T4) ve triiodotironin (T3). Bu hormonlar büyüme, gelişme ve metabolizmanın düzenlenmesini sağlar. Tiroid hormonunun yapımı tiroid stimülan hormonun (TSH) ve tiroid bezinin otoregülasyonu ile düzenlenmektedir (Kaye,1993). Tiroid hormonlarının oluşumu ekzojen iyot alımına bağımlıdır. Tiroid hormon sentezinde öncü protein olan tiroglobülin (Tg) apikal membrandan mikroveziküller aracılığı ile hücre içerisine alınır ve iyot ile organifiye edilir. Tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. T3 ve T4; tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı protein bir glikoprotein olan tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir (Kaynaroğlu, 1996; Guyton, 1989).

2.4. TİROİD BEZİ NODÜLLERİ

2.4.1. Epidemiyoloji

Tiroid bezi hastalıkları içinde tiroid nodülleri en sık karşılaşılan gruptur (Chiferi ve ark., 2005). Epidemiyolojik çalışmalarda ABD de palpasyonla asemptomatik kişilerin %4-7'sinde, US ile %17-27'sinde tiroid nodülü tespit edilmiştir (Brkljacic ve ark., 2007). Otopsi serilerinde %50,5'inde tiroid nodülü bulunmuştur (Chiferi ve ark., 2005).

Hatemi ve Urgancıoğlu 73750 kişiyi boyun palpasyonu ile taramışlar ve 1987 yılında Türkiye'deki guatr prevalansını %10 ve nodüler guatrı ise %1,8 olarak bildirmişlerdir. 1995 yılında Erdoğanların yürüttüğü çalışmada okul çocuklarında guatr prevalansı %30 bulunmuştur. Alagül ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları çalışmada İstanbul ilçelerinde guatr oranını %39 olarak bulmuşlardır (Özata, 2005). Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı 1997-1999 yılları arasında Türkiye'de 20 ili içeren, USG ile tiroid volümü ve idrarda iyot atılımının ölçüldüğü 9-11 yaş arası 5948 kişiden oluşan okul çağı çocuklarının incelenmesinde guatr prevalansının

bölgelere göre %5-56 arasında olduğu, tiroid hacminin %38 oranında arttığı saptanmış ve beslenmede iyotun önemi konusunda güvenilir bir epidemiyolojik bilgi sağlamıştır (Erdoğan ve ark., 2002).

2.4.2. Histopatogenez

Tiroid bezinde lokalize, çevresinden kıvamca yuvarlak veya oval kitlelere tiroid nodülü, tiroid bezinin yaygın ya da nodüler genişlemesine guatr adı verilmektedir (Erdoğan, 2005). Genellikle guatr oluşumu, iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır.Basit non-toksik guatrda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülebilir (Ingbar ve Braverman, 1989; Van Herler ve ark., 1982).

Tiroid bezinde hipertrofi bazı fizyolojik ve patolojik uyarılar sonucu gelişir. Hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu evrede daha çok tiroid hormonu yapmak için bez diffüz olarak gelişir. Bu safhada nodülleşme yoktur (Van Herler ve ark., 1982).

Hiperplaziye yol açan uyaran ortadan kalktığıda veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman glandda involüsyon görülür. Eğer glandda normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (hiperinvolüsyon) difüz kolloidal guatr meydana gelir. Hiperinvolüsyona uğramış tiroid dokusunun mikroskobik görünümünde, kolloidle dolu yassı folikül epitel hücreleriyle çevrili büyük foliküller görülür. Buna foliküllerin “ekshaustion atrofisi” denir. Gland bu safhada da halen nodüler değildir (Erdoğan, 2005).

Adenomatöz guatrda, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar (Weetman, 2009). Adenomatöz guatrların ileri dönemlerinde glandda nodülasyon klinik ve makroskopik olarak gerçek neoplazmalara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar (Block, 1982).

2.4.3. Sınıflandırılması

Tiroid nodüllerini klinik ve patolojik özelliklerine göre benign ve malign olarak iki baslık altında toplayabiliriz (Gharib ve ark., 2006):

Benign Nodüller:

- Multinodüler guatr
- Tiroiditler
- Hasimoto Tiroiditi
- Bakteriyel Tiroidit
- Subakut Tiroidit
- Basit veya Hemorajik Kistler
- Foliküler Adenom

Malign Nodüller:

- Papiller Karsinom
- Foliküler Karsinom
- Hürthle Hücreli Karsinom
- Medüller Karsinom
- Anaplastik Karsinom
- Lenfoma
- Metastatik Kanserler

2.4.3.1. Benign Nodüller

2.4.3.1.1. Adenomlar

Tiroid adenomlarının çoğu folikül epitel hücre hücrelerinden kaynaklanan benign neoplazilerdir. Adenomlar genellikle soliter olup ve 3 cm'den küçüklerdir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülürler (5/1) (Gharib, 1994). Foliküler adenomlar çevre parankimi baskılayan fibröz kapsüle sahip gerçek tiroid

neoplazileridir. Bu özellikleri ile hiperplastik nodüllerden ayrılırılar (Aksoy ve ark.2000; Abbas ve Maira, 2005). Histopatolojik olarak makrofoliküler (kolloid), mikrofoliküler (fetal), trabeküler (embriyonel) ve Hürthle hücreli (oksofilik), atipik, papilla içeren adenomlar olarak subtiplere ayrılırlar (Livolsi, 1994, Mazzaferri, 1993).

Foliküler adenomun sitolojik özellikleri foliküler karsinomdan ayırt edilemez. Vasküler ve/veya kapsüler invazyon karsinoma işaret eder ancak invazyon sitolojik olarak değil histopatolojik olarak tespit edilir. Bu nedenle İİAB patolojik olarak ayırt etmede yararlı değildir, genellikle cerrahi ile ayırt edilmeleri gerekir (Lansford ve Teknos, 2006). Foliküler adenomlar çevre tiroid parankimine göre daha az radyoaktif iyot tutarlar, bu nedenle radyonüklid incelemede soğuk nodül olarak izlenirler. Soğuk nodüllerin %5-10'u histolojik olarak malignndir. Sıcak nodüllerde malignite %1 den az görülür (Abbas ve Maitra, 2005).

2.4.3.1.2. Multinodüler Guatr

Adenomatöz veya kolloidal multinodüler guatr asimetrik tiroid bezi büyüklüğünün en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerde yaklasık %3-5 oranında insidansa sahip olmakla beraber endemik bölgelerde bu oran daha fazladır (Dawber ve ark., 1968). Hiperplazi ve onu takiben tekrarlayan involüsyon dönemleri sonucunda tiroidde düzensiz büyümeler, nodüler guatr oluşur. Nodüler guatrdaki dominant nodülün adenomdan ayırıcı tanısı kapsül yapısı varlığı ile ilgilidir. Adenom tam bir kapsülle çevrilidir ve çevre dokuya bası yapar. Nodüler guatrdaki dominant nodülde kapsül tam değildir (Abbas ve Mairtal, 2005; Oertel ve Oertel, 2000). Klinikte genelde hastalar ötiroid olup, az bir kısmında nodüller hiperfonksiyone olabilir (Abbas ve Mairtal, 2005).

Multinodüler guatra eşlik eden tiroid kanseri olasılığı yaklasık %5-10 civarında olup, bu oran %16'lara kadar çıkabilmektedir (Chang ve Koh, 1992; Fenn ve ark., 1994).

2.4.3.1.3. Kistler

Cerrahi olarak opere edilen tiroid nodüllerinin %15-37'si kistik tiroid nodülleridir (Khiyami ve ark., 1999, Salabé, 1991). Epitel ile çevreli sıvı içerikli

boşluklara gerçek kist denir ve gerçek kistler oldukça nadir görülür (%4). Gerçek kistler benign lezyonlardır (DelosSantos ve Keyhani-Rofafgha, 1996, Salabé, 2001). Tiroid kistlerin %95'i tiroid hiperplastik nodüllerinin, adenomlarının veya karsinomlarının kolikülasyonu sonucu oluşur ve psödokist adını alır (Salabé, 2001). Psödokistlerin yaklasık %6-15'i tiroid karsinomlarının dejenerasyonu sonucunda oluşur (Goellner ve Grant, 1990).

Tiroid nodüllerinde kistik dejenerasyon oluşmasının temelinde nekroz yatar. Büyüyen tiroid nodülü ile anjiogenez aynı oranda olmayıp, nodülde vasküler beslenme yetersizliği sonucunda hücre hasarı, nekroz ve koliküasyon sonucu oluşur (Salabé, 2001).

2.4.3.1.4. Tiroidit Zemininde Gelişen Nodüller

Nodüler lenfositik tiroidit iki farklı sekille görülebilir. Hiperplastik veya normal tiroid bezinde nodül olarak gelişen lenfositik tiroidit formunda olacağı gibi, diğer nodüler tiroid hastalıklarına eşlik eden lenfositik tiroidit şeklinde de olabilir (Salabé, 2001).

2.4.3.2. Malign Nodüller

Tiroid bezinin malign nodüllerinin çoğunu primer tiroid karsinomları oluşturur. Primer lenfomalar, tiroid kanserlerinin %5'inden az bölümünü oluşturur. Tiroid bezinin sarkomları oldukça nadirdir. Tiroid bezine metastazlar ise genelde malign melanom, renal karsinom, bronkojenik karsinomdan köken alır (Abbas ve Maitra, 2005).

2.4.3.2.1. Primer Karsinomlar

Tiroid kanserlerinin yaklasık %95'ini primer tiroid karsinomları oluşturmaktadır. Etyopatogenezde çevresel ve genetik faktörler söz konusudur. Genetik faktörler hem familyal hem de sporadik olgularda önemlidir. Ailesel medüller tiroid karsinomlarda RET protoonkogen mutasyonları mevcut olup, multipl

endokrin neoplazi (MEN) tip 2 de görülür. Familiyal adenomatozis polipozis'te APC geninin fonksiyon kaybeden mutasyonları ve Cowden hastalığında (multipl hamartomlar sendromu) PTEN genindeki mutasyonlar tiroid kanserine yatkınlık ile ilgilidir. Genetik faktörlere ek olarak tiroid kanserlerinin gelişiminde iyonizan radyasyon da önemli yer tutmaktadır. Özellikle hayatın ilk iki dekatında radyasyona maruz kalanlarda temastan birkaç yıl sonra tiroid maligniteleri gelişme riski vardır (Abbas ve Maitra, 1995).

2.4.3.2.1.1. Papiller Karsinom

Tiroid malignitelerinin %80'ini oluşturur. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (K/E:3) (Aksoy ve ark., 2000). Papiller tiroid kanserleri klinikte yaklaşık 1,5 cm çapında palpabl tek nodül olarak saptanır (%35-78), belirgin bir semptom vermeden yıllarca aynı boyutta kalabilir. Vakaların %40-50'sinde psammon cisimciği denilen konsantrik kalsifikasyonlar izlenir. Bu kalsifikasyonlar patognomonik olmamakla beraber papiller kanserler için oldukça anlamlıdır (Aksoy ve ark., 2000).

2.4.3.2.1.2. Foliküler Karsinom

Tiroid karsinomlar arasında ikinci sıklıkta görülür (%5-10). Papiller kansere göre daha ileri yaşlarda; ortalama 5. dekatta daha sık görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. İyot eksikliği olan endemik bölgelerde daha sık görülür. Genelde multifokal değillerdir ve soliter görünümlüdür (Belfiore ve ark., 1995, Borrello ve ark., 2009).

2.4.3.2.1.3. Medüller Karsinom

Tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır. Medüller karsinom parafoliküler 'C' hücrelerinden köken almaktadır. Medüller karsinomlar nöroendokrin neoplazi olarak incelenir, biyolojik ve patolojik yapıları epitelyal tümörlerden farklıdır (Clark ve Lal, 2005). Medüller tiroid karsinomları tiroidin diğer neoplazilerinden bazı özellikleri ile farklıdır. Kalıtsal geçiş ve ailesel formlar ile birlikte sporadik olarak da

görülebilirler. Sporadik formları daha sık görülmekle beraber %25'i herediter geçiş özelliğindedir. Herediter grup MEN IIA ve IIB ile birliktelik gösterebileceği gibi, non MEN ailevi medüller tiroid karsinomları bulunabilir (Delbridg ve ark., 2007).

2.4.3.2.1.4. Anaplastik Karsinom

Anaplastik tiroid karsinomu oldukça nadir görülmektedir (<%1) (Hickey ve ark., 1990). Tümör erkeklerde daha fazla izlenir (5/1) ve genellikle 7.-8. dekatlarda ortaya çıkar. Endemik guatr bölgelerinde foliküler karsinom gibi daha sık görülürler (Belfiore ve ark., 1992).

2.4.3.2.2. Lenfoma

Tiroid malignitelerinin %1-5'ini, tüm lenfomaların %1-2,5'ini oluşturmaktadır. Primer tiroid lenfomalarının çoğu non-hodgkin lenfomanın diffüz büyük hücreli B hücre tipi olup (%50-60), ikinci en sık tiroid lenfoması ise düşük dereceli MALToma (mucosa associated lymphoid tissue) olarak tanımlanmıştır (Banks ve ark., 1994).

2.4.3.2.3. Metastatik Kanserler

Tiroid bezi vaskülarizasyonu oldukça zengin olan bir organ olmasına rağmen metastaz nadirdir. Tiroid bezine metastaz yapan maligniteler arasında malign melanom, akciğer, mide, meme ve böbrek maligniteleri sayılabilir. Tanı İİAB ile rahatlıkla konulabilir (Bhalla ve ark., 2003).

2.4.4. Tanısal Yaklaşım

2.4.4.1. Öykü ve Fizik Muayene

Öykü ve fizik muayenede özellikle tiroid fonksiyon değişikliklerine, malignite kriterlerine, lokal bası belirtilerine dikkat etmek gerekir. Çoğu tiroid nodülleri asemptomatik olduğundan hastalar doktora oldukça geç başvururlar. Pek az sayıda hasta ses kısıklığı veya yutma güçlüğü ile başvurur. Nodülün benign veya malign olduğuna klinik olarak karar vermek güç hatta imkansız gibidir. Ailede medüller tiroid kanseri, çocuklukta baş ve boyun radyasyon uygulaması, kemikiliği

nakli için tüm vücut radyoterapi anamnezi, 20 yaşın altı, çok sert, 4 cm'den büyük, hızla büyüyen nodüller, kas veya trakeaya fiksasyon gibi invazyon belirtileri, boyunda eşlik eden lenfadenopati olanlarda malignite olasılığı daha yüksektir (Los Santos ve ark., 1990; Mc Henry ve ark., 1993; Hamming ve ark., 1990; Ingway, 1992. Curtis RE, 1990).

Tiroid nodüleri erkeklerde ve genç yaşta daha fazla malignite riski taşır (Griffin, 1988). Yaşlı hastalarda gençlere oranla tiroid bezi daha küçüktür ve nodüler guatr daha sık görülür (Guyton, 1989). Ağrı anamnezi ve palpasyonda hassasiyet genellikle nodül içerisine kanamayı düşündürür. Benign bir nodülde kanamaya bağlı şikayetler birkaç gün içerisinde kaybolur. Ağrı ve hassasiyetin invazyon belirtisi olabileceği de unutulmamalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla tiroid bezinin büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır (Greenspan, 1991):

0: Nonpalpable; normal tiroid,

1a: Kafa tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen ancak palpe edilebilen tiroid,

1b: Kafa tam ekstansiyona getirildiğinde görülebilen tiroid,

2: Kafa nötral pozisyonda iken görülebilen tiroid,

3: Uzaktan fark edilebilen dev tiroid.

Klinik muayenede çapı 1 cm'den küçük olan nodüller fark edilemeyebilirler. Multinodüler guatrların ancak %30'unda muayene ile nodül sayısının birden fazla olduğu saptanabilir (Los Santos ve ark., 1990).

2.4.4.2. Laboratuvar Değerlendirme

Tiroid fonksiyon testleri nodüler guatrlı hastalarda ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid olarak saptanabilir. Tiroid fonksiyon testleri östrojen tedavisi, gebelik, radyoaktif iyot kontaminasyonu veya tiroksin bağlayan globulindeki defektler gibi çeşitli nedenlerle etkilenebilir ve yanlış sonuçlar verebilirler. Bu nedenle klinisyen bu testlerin iyi ve kötü yönlerini bilmeli test sonuçlarını ona göre değerlendirmelidir.

2.4.4.2.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T3 ile sağlanır. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. sTSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir.

Hipotalamus-hipofiz ekseni normal çalıştığı sürece TSH düzeyini tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Serum tiroid hormonları ile TSH arasında ters ilişki vardır; serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple ATA sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir (Furszyfer ve ark., 1970; Marley, 1981).

B-Tiroid Otoantikorları: Tiroidin kendi antijenine otoantikor oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır (antitiroglobulin antikoru). Tiroid hastalıklarında sık kullanılanları antimikrozomal antikor (AMA), antitiroperoksidaz antikorları (TPOAb), antitiroglobulin antikorları (Anti Tg) ve TSH reseptör antikorları (anti-TRAb)'dır. (Singer, 1997; Yıldırım ve İşgör, 2000).

2.4.4.3. Görüntüleme

2.4.4.3.1. Direkt Grafi

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri yoktur (Tunçbilek, 2000).

2.4.4.3.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG):

USG tiroid nodüllerinin incelenmesinde çok faydalanılan bir yöntemdir. Zararsız olduğu için gebeler ve çocuklarda da rahatlıkla kullanılır. Gelistirilmiş yüksek rezonanslı modelleriyle 2-3 milimetre çaplı solid ve kistik lezyonlar dahi yakalanabilir (Rich, 1982; Ramacciotti ve ark., 1984; Brander ve ark., 1991). USG ile nodülün

yapısı (kistik, solid veya semi solid, semikistik) oldugu, ekojenitesi, nodülün etrafında ince berrak bir halka olarak tanımlanan ve bazılarınca iyi huyluluk belirtisi sayılan halo işaretinin var olup olmadığı, kalsifikasyon olup olmadığı, nodül sayısı ve nodüllerin boyutları ile ilgili bilgilerde elde edilir. Nodülün hacmi hesap edilebilir. Sonografi ile ölçülen boyutlar patolojik anatomik boyutlara uyum gösterir (Los Santos ve ark., 1990). Klinik muayene ile tek olarak palpe edilen nodüllerin, %30-40 vakada mültipl olduğu görülmüştür (Los Santos ve ark., 1990; Holm ve ark, 1980). Tiroid nodüllerinde mikst ekolu nodüllerin oranı oldukça yüksektir (Cusick ve ark., 1990).

USG nodül boyutlarını izlemede yararlı olabilir. Bir baska önemli nokta da İİAB uygulamasında büyük kolaylık sağlaması, ufak ve ulaşılması zor nodüllere sonografi kullanılarak İİAB'ın yapılabilmesidir (Brander ve ark., 1991).

USG Parametreleri:

1- Ekojenite: Malignitelerin çoğu hipoekoik olmasına rağmen, benign nodüllerde hipoekoik olabilmektedir. Hiperekoik lezyonlarda malignensi oranı çok düşüktür.

2- Periferal halo: Nodül ve daha hipoekoik olan tiroid dokusu arası alanı gösterir. Bu alanda düzensizlik ve noktalanma olması bazı otörlerce malignite açısından şüphelenilmesi gerekli bir bulgu olarak ileri sürmüşlerdir.

3- Kalsifikasyon: Kalsifikasyonlar amorf, lineer, noktasal (mikro-makro) olabilmektedir. Adenom ve karsinomlarda görülebilmektedir. PTK da mikrokalsifikasyon sıktır ancak benign nodüllerde de mikro kalsifikasyon görülebilir. Tiroid nodüllerindeki mikrokalsifikasyon malignite açısından risk taşımaktadır.

4- Metastatik servikal lenf nodu: Tiroid malignitesinden metastaz alan servikal lenf nodları USG de daha yuvarlak ve hiler ekosunu kaybetmiş olarak görülür (Haber, 2000).

5- Vasküler akım ve hız: Doppler akım şekli tiroid lezyonlarında kanser tespiti açısından değerli olabilmektedir. Malign nodüllerin bir kısmında intranodüler kan akımı tespit edilmiştir (Hegedus, 2001).

USG-İİAB işleminin yapılacağı tiroid nodülünü belirlemede USG görünümleri önemlidir. Palpe edilemeyen çapı <10mm olan tiroid nodüllerinde malign tutulum sık görülmemekle birlikte çapı 10-15 mm arasındaki nodüllerde de kanser riski ile ilgili bilgiler açıklayıcı değildir (Papini, 2003).

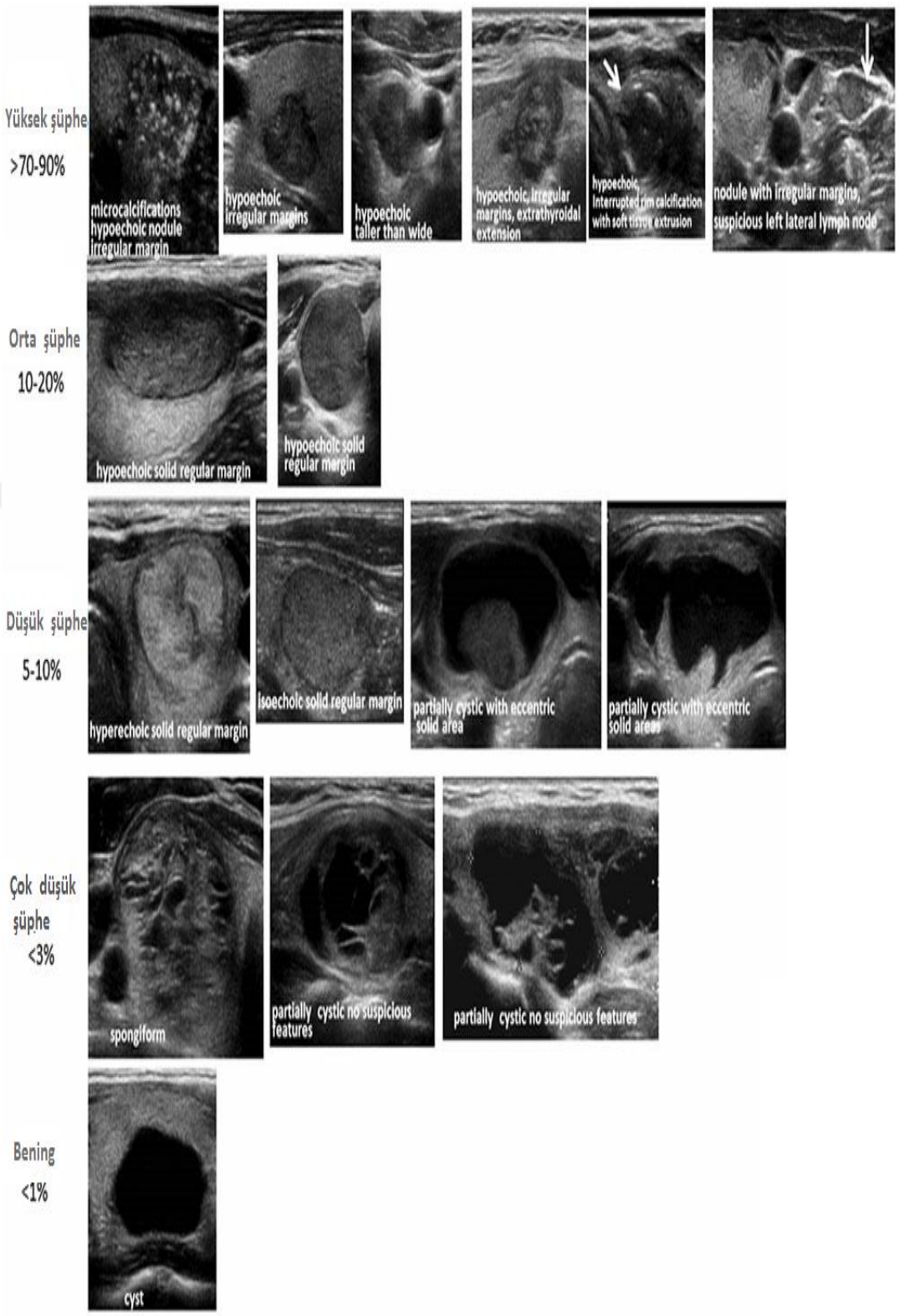
Kanser teşhisinde USG de mikrokalsifikasyonların (küçük, punktat ve hiperekoik noktalar), kenar düzensizliğinin, nodül içi karışık damarsal yapıların görülmesi spesifitelerinin yüksek olmasına karşılık sensitivitelerinin düşük olan özelliklerdir (sırayla %29.0-%52.2, %55.1-%77.5 **ve** %74.2). Bu USG özelliklerinin malign lezyonu göstermede değerlerini sınırlamıştır. Bu özelliklere ek olarak hipoekoik görüntü (kendisini çevreleyen parankim ile karşılaştırıldığında azalmış ekojenitenin görülmesi), solid lezyonun ön-arka boyunun transvers boydan daha uzun olması da malign lezyonu belirlemede önemli kriterlerdir (Papini ve ark., 2002).

USG özelliklerinin değerlendirilmesi İİAB işleminin sayısı azalmıştır (Papini ve ark., 2002). Kistik ve karışık olup sıvı içeriği baskın lezyonlarda nodüllerin çogu benigndir ancak papiller tiroid karsinomalarının da (PTK) kistik kısımları olabileceği unutulmamalıdır (Solbiati, 2001).

Düzensiz sınırlı hipoekoik lezyonlar, tiroid kapsulü dışına doğru genişleme, çevre tiroid kasların invazyonu, posterior ekstrakapsüller büyüme ve rekürren laringeal sinirin tutulumu da mutlak sitolojik değerlendirme gerektirmektedir (Solbiati, 2001). Şüpheli servikal lenfadenopati (LAP) varlığı yani yuvarlak görünümlü, kistik değisiklikler ve mikrokalsifikasyonlar içeren, karışık hipervaskülarite gösteren büyümüş lenf nodları herhangi bir büyüklükteki tiroid nodülü için İİAB endikasyonu oluşturmaktadır (Solbiati, 2001).

Tablo 2.1. Servikal ve tiroid ultrasonu için 'European Thyroid Association 2013 ' klavuzu

Özellik	**Sensitivite %**	**Spesifite %**
mikrokalsifikasyon	5–69	93–100
Kistik komponent	10–34	91–100
Peripheral vaskülarite	40–86	57–93
hiperekojen	30–87	43–95
Yuvarlak kenarlı	37	70



Şekil 2.1. ATA 2015 klavuzuna göre tiroid nodüllerin sonografif özelliklerine göre malignite riski

Tablo 2.2. Tiroid nodüllerinin USG özelliklerine göre malignite riski ATA 2015

Ultrasyon Paterni	Ultrason Özelliği	Malignite Riski	Nodül Boyutu
Yüksek şüphe	Hipoekoik solid nodül veya hipoekoik solid nodül ve kısmen kistik komponent; düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon, uzunluğun genişlikten fazla veya tiroid dışına uzanımın olması	>70–90	≥1 cm nodüle İABB
Orta şüphe	Hipoekoik düzgün sınırlı nodül; mikrokalsifikasyon, uzunluğun genişlikten fazla veya tiroid dışına uzanımın olmaması	10–20	≥1 cm nodüle İABB
Düşük şüphe	İzoekoik veya hipoekoik düzgün nodül ile kistik ve solid bileşenlerinin olması; mikrokalsifikasyon, uzunluğun genişlikten fazla veya tiroid dışına uzanımın olmaması	5–10	≥1.5 cm nodüle İABB
Çok düşük şüphe	Spongioform veya kistik komponentli nodül; yüksek, orta ve düşük şüphe ile ilgili USG bulgularının olmaması	<3	≥2 cm nodüle İABB
Benign	Tamamen kistik nodül	<1	Biyopsi gereksiz

2.4.4.3.3. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisinde genelde Tc-99m, I-123 ve I- 131 olarak üç radyoaktif izotopu kullanılmaktadır. Radyoizotop seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır. 1.5-2 cm üzerinde nodüler olan hastada ölçülen TSH düzeyi düşük saptanırsa tiroid sintigrafisi gerekir (Noyek ve ark., 1997; Wilson ve O'Mara, 1997; Koloğlu, 1990).

Nodüler guatrlı hastada sintigrafi ile elde edilen görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) şeklinde yorumlanmaktadır. Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı %6-20'dir. Ilık (normoaktif) nodüldeki malignite insidansı %2- 8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise %1'dir. Nodül tespit etmede I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır (Noyek ve ark., 1997; Wilson ve O'Mara, 1997; Koloğlu, 1990). Günümüzde sintigrafi bu amaçla kullanılmamaktadır

2.4.4.3.4. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

BT ve MRG'in temel endikasyonları invaziv tiroid tümörlerinin çevre yapılarla olan ilişkisini, kanser rekürrensini ve mediastinal guatrı saptamaktır. Çevre doku invazyonu, MRG'de bez çevresindeki yağın hiperintens olması nedeniyle T1AG'de çok iyi görülmektedir. Ayrıca trakeal ve özefageal invazyonlar da MRG ile çok iyi değerlendirilebilmektedir. MRG yumuşak doku kitlelerinin sınırlarını ve çevre dokularla olan ilişkilerini çok iyi görüntülemekle birlikte, pratikte BT'ye bir üstünlüğü bulunmamaktadır (Tuncel, 2008).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) tiroid nodüllerinin tanı ve taramasında kullanılmaz. Başka amaçla yapılan görüntülemelerde tiroid dokusunda lokal veya diffüz tutulumda hastanın hayat beklentisi varsa tiroid USG ile doğrulamak gerekir. 1 cm den büyük nodüller USG özelliğine bakmadan yüksek şüpheli olarak kabul etmek gerekir. Daha önce yapılan çalışmalarda PET ile tespit edilen 1 cm den büyük nodüllerde %35 oranında tiroid malignitesi tespit edilmiş. Başka bir çalışmada tiroid dokusunda PET görüntülmede diffüz ve fokal tutulumları, USG ve sitoloji değerlendirme ile tiroid malignitesi açısından karşılaştırıldmış. Sonuç olarak SUVmax (>5.5) ve fokal tutulumu olan gurupta daha çok tiroid malignitesine rastlanılmıştır (Soelberg KK, 2012; Erdoğan ve ark., 2016).

2.4.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılmaya başlanan iğne biyopsisi tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir (Löwhagen, 1979). Tiroid glandına iğne aspirasyon biyopsisi 1950'lerden beri geniş olarak uygulanmaktadır. İlk kez İsveç'te Karolinska Hastanesi'nde Söderström, 1952 yılında tiroid iğne biyopsisini tanımlamıştır. Karolinska Hastanesinde 20 yıl içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Yapılan ilk biyopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Daha sonra geliştirilen iğne aspirasyon biyopsi tekniği ile cerrahi eksizyon gerektirmeden sitolojik inceleme mümkün olmuştur (Löwhagen, 1979).

TİİAB palpasyonla veya USG eşliğinde uygulanabilir.

TİİAB in'de yapan kişinin ve sitopatoloğun deneyimi çok önemlidir. Deneyimli ellerde %97'ye varan oranda yeterli aspirasyon yapılabilmektedir (Rich, 1982). Yeterli aspirasyon her yaymada 6 küme hücre bulunması olarak tarif

edilmiştir. Yeterli aspirasyon elde edilememesi, tecrube eksikliği, kistik komponentli lezyonlar, dejenerasyon ve hemorajiye uğramış oluşumlardan veya vasküler neoplazmlardan kaynaklanabilir (La Rosa ve ark., 1991).

2007 yılında yayınlanan National Canser Institude (NCI) (Ulusal Kanser Enstitüsü) Tiroid İnce İğne Aspirasyonu Rehberi Bethesda Sistemi'ne göre sitoloji sonuçlarının 6 grupta incelenmesini önermektedir (Cibas ve Ducatman, 2009; Cibas ve Ali, 2009; Layfield ve ark., 2009).

Bethesda sınıflamasına göre TİİAB sitoloji sonuçları:

1. Yetersiz materyal
2. Benign (nodüler guatr, kolloid nodül, hiperplastik/adenomatöz nodül, kronik lenfositik tiroidit)
3. Önemi belirsiz atipi
4. Foliküler neoplazm ya da şüpheli foliküler neoplazm (Şüpheli Hurthle hücreli neoplazm da bu gruba dahil edilmiş)
5. Malignite şüphesi (Şüpheli papiller karsinom, şüpheli medüller karsinom, şüpheli lenfoma, şüpheli metastatik tümör ve diğer)
6. Malign

Yöntemin duyarlılığı için %85-100, özgüllüğü için %47-100 arası değişen rakamlarla bildirilmiştir (Gürsoy, 2008; Ballagh ve ark., 1994; Cusick ve ark., 1990).

Tablo 2.3. Sitolojik Sonuçlarına Göre Tiroid Nodüllerinde Malignite Riski

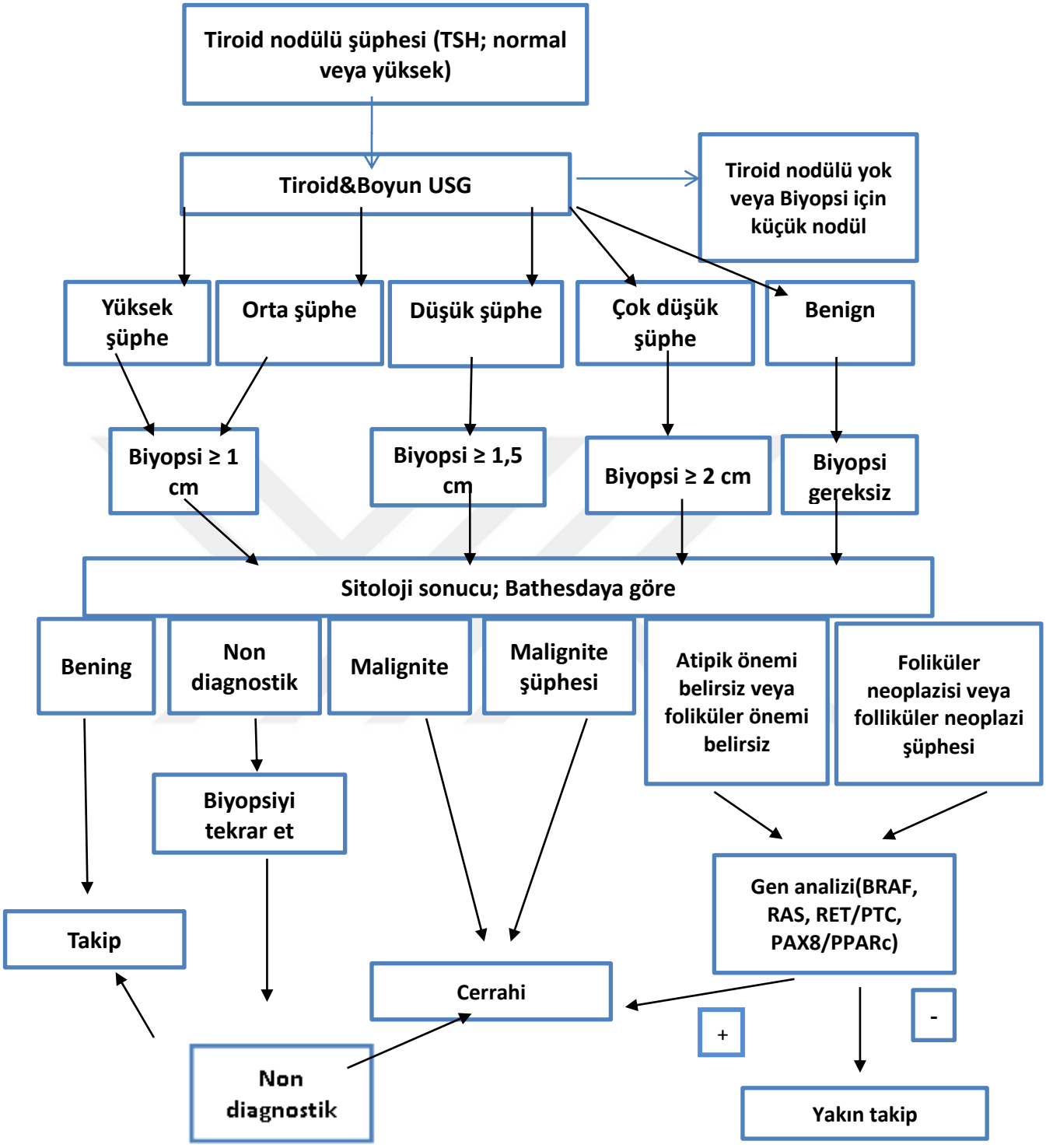
SİTOLOJİ SONUCU	**Bethesda sistemine göre tahmini malignite riski**	**Cerahi olarak çıkartılan nodüllerin gerçek malignite ortalaması**
Non diagnostik veya yetersiz	1–4	20 (9–32)
Benign	0–3	2.5 (1–10)
Atipik önemi belirsiz veya foliküler önemi belirsiz	5–15	14 (6–48)
Foliküler neoplazisi veya folliküler neoplazi şüphesi	15–30	25 (14–34)
Malignite şüphesi	60–75	70 (53–97)
Malign	97–99	99 (94–100)

Bongiovanni M ve ark. 2012 de yaptığı çalışmadan alınmıştır.

USG eşliğinde yapılan TİİAB yetersizlik oranını düşürmek için yapılması gereken işlemlerden birisidir. USG eşliğinde tiroid aspirasyonunun birçok avantajı vardır. Beş mm' den küçük nodüllerde veya derinde bulunan nodüllerdeki aspirasyona ulaşılmasını sağlar. Güç palpe edilen nodüllerde ve multinodüler guatr muayenesinde tek bir nodülü saptamak ve aspire etmek için USG eşliğinde TİİAB oldukça yararlıdır (La Rosa ve ark., 1991). Yetersiz örnekleme olasılığını azaltır ve tekrarlanan aspirasyon maliyetini azaltır. USG eşliğinde TİİAB ile yetersiz örnekleme oranı %16'dan %7'lere gerilemiştir (Carmen ve ark., 1998).

TİİAB'nin komplikasyonları:

TİİAB oldukça zararsızdır. Ciddi bir komplikasyon bildirilmemiştir. İğne batma ağrısı veya aspirasyon bölgesinde ekimoz gözlenebilmektedir. Hematom gelişmesi çok nadirdir. Aspirasyon sonrası kistik lezyon içerisine hemoraji gözlenebilir. Nadiren birkaç geçici rekürren sinir paralizisi bildirilmiştir (Güllü, 2005).



Şekil 2.2. Tiroid nodülüne yaklaşım (ATA 2015)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA MATERYALİ VE YÖNTEMİ HAKKINDA BİLGİ

Bu çalışmada ötiroid benign nodüler guatr tanısı ile izlenen 100 hastanın retrospektif olarak sonografik görüntülerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla 2000-2015 yılları arasında nodüler guatr nedeniyle izlenen hastalardan dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar çalışmaya alındı. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları değerlendirildi (TSH, T3, T4, anti TPO, anti Tg). ATA 2015 rehberinde belirtildiği üzere nodül büyümesi küresel elipsoid formüle göre (derinlik (cm) *genişlik (cm)*uzunluk (cm)*π/6) en az 2 boyutta ≥ %20'lik artış/minimal 2 mm'lik artış olarak değerlendirildi. Nodüllerin sayısı, yerleşimi, eko yapıları, mikro-makrokalsifikasyon, kistik-solid-karışık yapı, volüm gibi sonografik özellikleri kaydedildi. Sonografi takipleri 5 yılda bir olarak kaydedildi. Sonografiler arasında gözlemci farkı olmaması açısından aynı sonografist tarafından yapılan USG'ler karşılaştırılmıştır.

3.2. DIŞLAMA VE DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Dahil edilme kriterleri

A. Nodül özellikleri;

1. Nodül sayısı 1-6
2. Nodül çapı 5-50mm
3. Solid veya karışık nodüller (kistik komponenti %75 ten fazla olmayan)
4. En az iki kez ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik olarak benig olduğu gösterilmiş olmak

B. Hasta özellikleri

1. Nodül ilişkili semptom ve bulgusu olmayan hastalar
2. Ötiroid hastalar.

Dışlama kriterleri;

1. Nodül <5 mm

2. Tiroid otoantikorları pozitif hastalar

3. USG de kronik otoimmün tiroidit veya akut tiroidit bulgusu saptanan hastalar

4. Tiroid hormon tedavisi almış veya son 6 ayda kesilmemiş hastalar

5. Tiroid cerrahisi geçirmiş veya boyuna radyoterepi almış hastalar

6. Patoloji sonucunda malignite şüphesi ve malignite olan hastalar

7. Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaçların kullanımı

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler, SPSS 22.0/Windows programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Çalışmanın güven aralığı %95 olarak belirlendi. Gruplar arası anlamlılıkların belirlenmesi için ki-kare testi ve Kruskal- Wallis testi uygulandı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

Toplam hasta sayısı 100 olup, bunların 14'ü (%14) erkek, 86'sı (%86) kadındır. Toplamda yaş ortalaması 59,95±10,30 (min 31, maks 78)'dir. Hastaların yaş dağılımı şu şekildedir: 45 yaş altı 10 kişi (%10), 45-60 yaş arası 30 kişi (%30) ve 60 yaş üzeridir (%60). Hastaların 7'si (%7) sigara kullanmakta, 56'sı (%56) sigara kullanmamakta olup, 37'sinin (%37) sigara kullanıp kullanmadığı bilinmemektedir. Toplam nodül sayısı 205'dir. Toplamda nodüllerin başlangıç (0.Yıl) volüm değeri 1.9 ± 4,3 ml (min 0,1, maks 25) ve 5. yıl nodül volüm değeri 2.6 ±5,9 ml (min 0,1, maks 71) olarak tespit edildi. Hastaların total tiroid volümü başlangıç (0.Yıl) 22,3± 16,6 ml (min 5,8, maks 129,5) ve 5. yıl tiroid volümü 22,3 ± 19,2 ml (min 2, maks 113,4) olarak tespit edildi. Hastaların 40'ında (%40) takipte yeni nodül tespit edilmiştir. Hastaların 6 'ında (%6) takipte nodül kaybolmuştur. Hastaların 47'sinde (%47) 1 nodül, 25'inde (%25) 2 nodül, 12'sinde (%12) 3 nodül, 9'unda (%9) 4 nodül ve 7'sinde (%7) 5 nodül tespit edilmiştir. Toplamda 3 hastanın 10. yıl verilerine ulaşılmış olup yapılan istatistik analizlerde anlamlı sonuç çıkmadığı için dikkate alınmamıştır. Tablo 4.1'de bu veriler özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Hasta sayısı	100
Nodül sayısı	205
Yeni nodül	40 (%40)
Nodül kaybolması	6(%6)
Cinsiyet	
Erkek	14 (%14)
Kadın	86 (%86)
Yaş ortalaması	59,95±10,30 (31-78)
≤45 yaş altı	10(%10)
45-60 yaş arası	30(%30)
≥60	60(%60)
Sigara kullanan	7

Tablo 4.2. Nodüllerin sonografik özelliklerine göre 100 hastada 205 nodül için sonografik özelliklerin dağılımı

USG özelliği	**N**	**%**
Nodül ekosu		
izoekoik	27	%13,2
ekopenik	27	%13,2
hiperekoik	6	%2,9
karışık	145	%70,7
Nodül volümü ortalaması	1,89 ml	
≤0,2 ml	51	%24,8
0,2-1 ml	90	%43,9
≥1 ml	64	%31,3
Kalsifikasyon özelliği		
nonkalsifiye	191	%93,2
mikrokalsifiye	11	%5,4
makrokalsifiye	3	%1,4
Yapısal özelliği		
solid	60	%29,3
mix	145	%70,7
Lokalizasyon		
sağ	107	%52,2
sol	82	%40
isthmus	16	%7.8
Nodül sayısı		
1 hasta	47	
2 hasta	25	
3 hasta	12	
4 hasta	9	
5 hasta	7	

USG özelliklerine göre bakıldığında karışık nodül daha sık görüldü (%70,7), nodül volüm ortalaması daha çok 0,2-1 ml arasında (%43,9), nodüllerin çoğu non-nonkalsifiye (%93,2), yapısal özellikler açısıdan mix daha çok (%70,7) ve nodüllere sayısal açıdan bakıldığında daha çok multinodüler özelliğindedir (%53).

Tablo 4.3. 100 hasta ve 205 nodülün 5 yıllık takipte hacimlerinin % değişim oranları

Hacimdeki artış	**N**	**%**
Hacimdeki %15 artış	11	5,3
Hacimdeki %30 artış	9	4,3
Hacimdeki %50 artış	63	30,7
Hacimdeki azalış		
Hacimdeki %15 azalış	21	10,3
Hacimdeki %30 azalış	24	11,7
Hacimdeki %50 azalış	45	22
Hacimde değim yok	32	15,7
Çapta %50 artış	8	3,9
Çapta %50 azalış	16	7,8

4.2. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN YAŞ, CİNSİYET VE SİGARA KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ

Tablo 4.4. Nodül hacmindeki değişimin yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı ile ilişkisi

	Sabit	**%15 azalış**	**%30 azalış**	**%50 azalış**	**%15 artış**	**%30 artış**	**%50 artış**	**Sabit (sabit, %15, %30)**
<45 yaş	1 (%5,6)	4 (%22,2)	0 (%0,0)	2 (%11,1)	1 (%5,6)	0 (%0,0)	10 (%55,6)	6 (%33,3)
45-60 yaş	6 (%12,2)	6 (%12,2)	6 (%12,2)	9 (%18,4)	2 (%8,2)	3 (%6,1)	15 (%30,6)	25 (%51,0)
>60 yaş	25 (%18,1)	11 (%8,0)	18 (%13,0)	34 (%24,6)	6 (%4,3)	6 (%4,3)	38 (%27,5)	66 (%47,8)
Erkek	4 (%12,5)	1 (%3,1)	3 (%9,4)	8 (%25,0)	3 (%9,4)	3 (%9,4)	10 (%31,2)	14 (%43,8)
Kadın	28 (%16,2)	20 (%11,6)	21 (%12,1)	37 (%21,4)	8 (%4,6)	6 (%3,5)	53 (%30,6)	83 (%48,0)
Sigara Bilinmiyor	15 (%18,1)	8 (%9,6)	11 (%13,3)	17 (%20,5)	4 (%4,8)	4 (%4,8)	24 (%28,9)	42 (%50,6)
Sigara Kullanıyor	4 (%23,5)	0 (%0,0)	1 (%5,9)	7 (%41,2)	1 (%5,9)	0 (%0,0)	4 (%23,5)	6 (%35,3)
Sigara Kullanmıyor	13 (%12,4)	13 (%12,4)	12 (%11,4)	21 (%20,0)	6 (%5,7)	5 (%4,8)	35(%33,3)	49 (%46,7)

Tabloda görüldüğü üzere özellikle 45 yaş altı grupta %50 hacim artışı daha fazla bulundu. Hasta yaşı artışı ile beraber %50 hacim artışı daha az görüldü. Beşinci yılda nodül hacminde değişim ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,016). Nodül hacminde değişim ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,084). Sigara açısından

bakıldığında sigara kullanan kişilerde %50 hacim azalması, Sigara kullanmayan kişilerdeki %50 hacim artışından daha fazla görüldü (%41,2). Beşinci yılda nodül hacminde değişim ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,027).

4.3. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN HASTALARIN TSH, T4, T3, ANTİTPO VE ANTİTG DEĞERLERİ İLE İLİŞKİSİ

Tablo 4.5. Nodül hacmindeki değişimin hastaların TSH, sT4, sT3, AntiTPO ve AntiTg değerleri ile ilişkisi

		Sabit (sabit, %15,30)	**%50 azalış**	**%50 artış**	**Total**
TSH	0.yıl	1,41 ±,76	1,59 ±,84	1,35 ±,69	1,43 ±,76
	5. yıl	1,66 ±,88	1,64 ±,92	1,49 ±,74	1,61 ±,85
sT4	0.yıl	12,51± 2,67	12,74 ±2,80	11,92 ±2,45	12,38 ±2,64
	5. yıl	13,27 ± 3,46	13,42 ±3,20	13,73 ±3,01	13,45 ±3,26
sT3	0.yıl	4,28 ±,50	4,47 ±,65	4,36 ±,64	4,35 ±,58
	5.yıl	4,47 ±,49	4,57 ±,52	4,42 ±,55	4,48 ±,51
AntiTPO	0.yıl	7,19 ± 11,22	7,42 ±14,29	6,43 ±17,95	7,01 ±14,19
	5.yıl	7,61 ± 11,42	10,01±14,93	5,06 ± 8,33	7,35 ±11,56
AntiTg	0.yıl	4,51 ± 10,04	4,05 ± 6,73	4,57 ± 8,26	4,42 ± 8,83
	5.yıl	4,17 ± 7,66	6,91 ± 11,47	6,31 ± 9,42	5,43 ± 9,19

Beşinci yılda TSH değişimi (P=0,097), sT4 değişimi (P=0,176), sT3 değişimi (P=0,546), AntiTPO değişimi (P=0,986) ve AntiTg değişimi (P=0,079) ile nodül hacmi değişimi arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

4.4. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN NODÜL EKOJENİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Tablo 4.6. Nodül hacmindeki değişimin nodül ekojenitesi ile ilişkisi-1

		Nodül ekojenitesi			
		izoekoik	**ekopenik**	**karışık**	**hiperekoik**
5.yılda nodül hacminde yüzdelik değişim	**sabit**	2 (%7,4)	3 (%11,1)	26 (17,9)	1 (%16,7)
	%15 azalış	4 (%14,8)	4 (%14,8)	12 (%8,3)	1 (%16,7)
	%30 azalış	5 (%18,5)	2 (%7,4)	16 (%11,0)	1 (%16,7)
	%50 azalış	8 (%29,6)	8 (%29,6)	29 (%20,0)	0 (%0,0)
	%15 artış	0 (%0,0)	0 (%0,0)	11 (%7,6)	1 (%3,7)
	%30 artış	1 (%3,7)	1 (%3,7)	7 (%4,8)	0 (%0,0)
	%50 artış	7 (%25,9)	9 (%33,3)	44 (%30,3)	3 (%50,0)

Beşinci yılda nodül hacminde değişim ile nodül ekojenitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,051).

Tablo 4.7. Nodül hacmindeki değişimin nodül ekojenitesi ile ilişkisi-2

		Nodül ekojenitesi			
		izoekoik	**ekopenik**	**karışık**	**hiperekoik**
5.yılda nodül hacminde değişim	**Sabit**	12 (%44,4)	10 (%37,0)	72 (%49,7)	3 (%50,0)
	%50 azalış	8 (%29,6)	8 (%29,6)	29 (%20,0)	0 (%0,0)
	%50 artış	7 (%25,9)	9 (%33,3)	44 (%30,3)	3 (%50,0)

Tabloda görüldüğü üzere nodül hacminde değişim ile nodül ekojenitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,042).

4.5. NODÜL ÇAPINDAKİ DEĞİŞİMİN NODÜL EKOJENİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Tablo 4.8. Nodül çapındaki değişimin nodül ekojenitesi ile ilişkisi

		Nodül ekojenitesi			
		izoekoik	**ekopenik**	**karışık**	**Hiperekoik**
Nodül çapta %50 değişim	**Sabit**	24 (%96,0)	22 (%84,6)	123 (%84,8)	6 (%100)
	%50 artış	0 (%0,0)	1 (%3,8)	8 (%5,5)	0 (%0,0)
	%50 azalış	1 (%4,0)	3 (%11,5)	14 (%9,7)	0 (%0,0)

Nodül ekojenitesi ve nodül çapında %50'lik değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

4.6. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN NODÜL YAPISI İLE İLİŞKİSİ

Tablo 4.9. Nodül hacmindeki değişimin nodül yapısı ile ilişkisi-1

		Nodül yapısı	
		solid	**mikst**
5.yılda nodül hacminde değişim	**Sabit**	6 (%10,0)	26 (%17,9)
	%15 azalış	9 (%15,0)	12 (%8,3)
	%30 azalış	8 (%13,3)	16 (%11,0)
	%50 azalış	16 (%26,7)	29 (%20,0)
	%15 artış	0 (%0,0)	11 (%7,6)
	%30 artış	2 (%3,3)	7 (%4,8)
	%50 artış	19 (%31,7)	44 (%30,3)

Beşinci yılda nodül hacminde değişim ile nodül yapısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farlılık bulunmaktadır (p=0,028).

Tablo 4.10. Nodül hacmindeki değişimin nodül yapısı ile ilişkisi-2

		Nodül yapısı	
		solid	**Mikst**
5.yılda nodül hacminde değişim	**Sabit**	25 (%41,7)	72 (%49,7)
	%50 azalış	16 (%26,7)	29 (%20,0)
	%50 artış	19 (%31,7)	44 (%30,3)

Beşinci yılda nodül hacminde değişim %50 değişim açısından bakıldığında nodül yapısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,055).

4.7. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN NODÜL KALSİFİKASYONU İLE İLİŞKİSİ

Tablo 4.11. Nodül hacmindeki değişimin nodül kalsifikasyonu ile ilişkisi

		Nodül kalsifikasyonu		
		nonkalsifiye	**mikrokalsifiye**	**Makrokalsifiye**
5.yılda nodül hacminde değişim	**Sabit**	29 (%15,3)	3 (%27,3)	0 (%0,0)
	%15 azalış	20 (%10,6)	0 (%0,0)	1 (%33,3)
	%30 azalış	24 (%12,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	%50 azalış	39 (%20,6)	5 (%45,5)	1 (%33,3)
	%15 artış	8 (%4,2)	1 (%9,1)	1 (%33,3)
	%30 artış	9 (%4,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	%50 artış	60 (%31,7)	2 (18,2)	0 (%0,0)

Tabloda görüldü üzere; nonkalsifiye nodüller diğer nodüllere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde zamanla hacim artışı eğilimindedir. 5. yılda nodül hacminde değişim ile nodül kalsifikasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farlılık bulunmaktadır (p=0,028). Ancak burada mikro ve makrokalsifiye nodül sayısının nonkalsifiyelere göre çok az olması etkili olmuş olabilir.

4.8. NODÜL HACMİNDEKİ DEĞİŞİMİN NODÜL VOLÜM ÖLÇÜSÜ İLE İLİŞKİSİ

Tablo 4.12. Nodül hacmindeki değişimin nodül volüm ölçüsü ile ilişkisi-1

		Nodül volüm ölçüsü		
		≤0,2	**0,2-1**	**≥1**
5.yılda nodül hacminde değişim	**Sabit**	11 (%21,6)	17 (%18,9)	4 (%6,2)
	%15 azalış	6 (%11,8)	8 (%8,9)	7 (%10,9)
	%30 azalış	4 (%7,8)	12 (%13,3)	8 (%12,5)
	%50 azalış	7 (%13,7)	18 (%20,0)	20 (%31,2)
	%15 artış	2 (%3,9)	5 (%5,6)	4 (%6,2)
	%30 artış	4 (%7,8)	3 (%3,3)	2 (%3,1)
	%50 artış	17 (%33,3)	27 (%30,0)	19 (%29,7)

Beşinci yılda nodül hacminde değişim ile nodül volüm ölçüsü istatistiksel olarak anlamlı bir farlılık bulunmaktadır (p=0,014).

Tablo 4.13. Nodül hacmindeki değişimin nodül volüm ölçüsü ile ilişkisi-2

		Nodül volüm ölçüsü		
		≤0,2	**0,2-1**	**≥1**
5.yılda nodül hacminde değişim	**Sabit**	27 (%52,9)	45 (%50,0)	25 (%39,1)
	%50 azalış	7 (%13,7)	18 (%20)	20 (%31,2)
	%50 artış	17 (%33,3)	27 (%30,0)	19 (%29,7)

5. yılda nodül hacminde değişim ile nodül volüm ölçüsü istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,034).

5. TARTIŞMA

Tiroid bezi hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın görülen hastalıklardır. Tiroid USG'nin klinik uygulamaya girmesi fizik muayenede tanınamayan nodüllerin saptanmasını ve değerlendirilmesini sağlamıştır.

USG ve RDUS nodüler tiroid hastalıkları tanısında radyasyon içermemesi, ulaşılması kolay, ucuz, noninvaziv etkin bir tanı yöntemi olması nedeniyle kullanılan primer görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodüllerine yaklaşımdaki amaç; en ucuz ve en az invaziv yöntem ile malign tiroid nodüllerinin tanısını koymak, gerekli olan vakaları cerrahiye yollamak, benign nodüllere gereksiz cerrahi işlemi engellemektir. (Bogazzi ve ark., 1998).

Çalışmamızla ilgili hastaların demografik özelliklerine baktığımızda; toplam katılımcı sayısı 100 olup, bunların %14'ü erkek, %86'sı kadındır. Konuyla ilgili diğer çalışmalarda da tiroid patolojilerinin kadınlarda daha sık olduğu gözlenmektedir.

Cinsiyet açısından sayısal açısından kadın hasta sayısı; sayısal olarak daha fazla olmasına rağmen 5.yılda nodül hacminde değişim ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,084). Yapılan benzer çalışmalarda da, kadınlarda nodüller daha sık tespit edilmesine rağmen, iki cinsiyet arasında nodül büyümesi açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Erdoğan ve ark., 2005; Lim ve ark., 2013; Ajmal S ve ark., 2015).

Hastaların yaş dağılımı şu şekildedir: 45 yaş altı 10 kişi (%10), 45-60 yaş arası 30 kişi (%30) ve 60 yaş üzeridir (%60). Toplamda yaş ortalaması 59,95±10,30 olup, minimum 31, maksimum 78'dir. Daha önce Erdoğan ve ark. (2006) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 44·45 ± 9·72 (18–77), Durante ve ark. (2015) çalışmasında 52,4'tür.

Takipte özellikle 45 yaş altı grupta %50 hacim artışı daha fazla bulundu. Yaş artışı ile beraber %50 hacim artışı daha az görüldü. 5.yılda nodül hacminde değişim ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,016). Daha önce Durante ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada, 43 yaş ve altında nodül tespit edilen hastalarda yaşın, nodül büyümesi ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Ancak; Erdoğan ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada hasta yaşını nodül büyümesi ile ilişkisi

olmadığını tespit etmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda, ATA önerileri ve cut-off değeri olarak %50 kabul edildiğinde, yaş nodül büyümesinde önemli bir etken olarak ortaya çıkmakta, ancak, cut-off değerleri sırasıyla %15 ve %30 olarak alındığında istatistiksel olarak anlamsız tespit edilmektedir (Erdoğan ve ark.,2006; Quadbeck ve ark., 2002; Alexander ve ark., 2003).

Hastaların total tiroid volümü başlangıç (0. yıl) 22,3± 16,6 ml ve 5. yıl tiroid volümü 22,4 ± 19,2 ml olarak tiroid volümünde değişim minimal artma eğiliminde olduğu görüldü. Daha önce Erdoğan ve ark (2006) yaptığı çalışmada tiroid volümü çalışmanın başında 22,43 ± 11,6 ve çalışma sonunda tiroid volümü 23,66± 12,1 olarak benzer şekilde bulunmuştur.

Hastaların başlangıç (0. yıl) ortalama TSH değerleri 1,55±,85 olup minimum 0,40 maksimum 4,60'dır. Bu konuyla ilgili başka çalışmalarda da benzer ortalama TSH değerleri tespit edilmiştir (Erdoğan ve ark.,2005; Durante ve ark, 2015). Beşinci yılda TSH değişimi ile nodül hacmi değişimi arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p=0,097). Daha önce yapılan benzer çalışmalarda da TSH ile nodül büyümesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Erdoğan ve ark., 2006; Durante ve ark., 2015; Lim ve ark., 2013).

Hastaların %40'ında takipte yeni nodül tespit edilmiştir. Brander ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada, hastaların %12'sinde yeni nodül tespit edilmiştir. Durante ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada ise 5 yıllık takip sürecinde 992 hastanın %9,3 (76 hastada 1 nodül, 15 hastada 2 nodül ve 2 hastada 3 nodül)'ünde yeni nodül tespit edilmiştir.

Hastaların %6 'ında takipte nodül kaybolmustur. Yapılan başka bir çalışmada nodüllerin %4,3'ü kaybolmuştur, bu çalışmada ortalama takip süresi 39,7±27,8'tir. (Erdoğan ve ark.,2006). Yapılan başka bir çalışmada ise nodüllerin %1,9'u takipte kaybolmuştur (Kim ve ark., 2014).

Çalışmamızda görüldüğü üzere hiperekoik nodüllerin hiçbirinde %50 çap azalış görülmemekle beraber, karışık ekojeniteye sahip nodüllerde hacim artışı eğilimi diğer nodüllere göre daha fazladır. 5.yılda nodül hacminde değişim ile nodül ekojenitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. (p=0,042) Yapılan bir çalışmada hipoekoik nodüller nodül büyümesi açısından prediktif olarak

tespit edilmiştir (Erdoğan ve ark.,2006). Başka bir çalışmada ise ekojenite ve nodül arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Gordon ve ark.1999). Literatürde bu konuda bir ortak fikir birliği olmaması, daha geniş bir hasta grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sigara açısından bakıldığında 5.yılda nodül hacminde değişim ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,027). Yapılan bir çalışmada sigara kullanımı ve nodül büyümesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Durante ve ark., 2015).

Çalışmamızda görüldüğü üzere, mikst nodüller genel olarak sabit hacimde kalma eğiliminde olup, solid nodüller hem artış hem de azalış açısından hacim değişimi eğilimindedir. 5.yılda nodül hacminde değişim ile nodül yapısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,028). Alexander ve ark. (2003) yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde solid nodüllerin hacim değişimi eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Yine Quadbeck ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada solid nodüllerde hacim değişimi eğilimini mikst nodüllere göre daha yüksek bulmuşlardır. 5.yılda nodül hacminde değişim %50 değişim açısından bakıldığında nodül yapısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,055).

Çalışmamızda görüldüğü üzere; nonkalsifiye nodüller diğer nodüllere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde zamanla hacim artışı eğilimindedir. 5.yılda nodül hacminde değişim ile nodül kalsifikasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,028). Beşinci yılda nodül hacminde %50 değişim ile değerlendirildiğinde nodül kalsifikasyonu özelliğine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farlılık bulunmamaktadır (p=0,075). Daha önce yapılan çalışmalar makrokalsifikasyonun nodül büyümesi ile ilişkili bulmuştur (Tae ve ark., 2007; frates ve ark., 2005; Kim ve ark., 2002).

Beşinci yılda nodül hacminde değişim ile nodül volüm ölçüsü istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,014). Tabloda görüldüğü üzere, başlangıçtaki nodül volümü azaldıkça, hacim artışı eğilimi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır. Yani tanı anında daha küçük olarak tespit edilen nodüller, hacim olarak daha yüksek artış eğilimine, daha büyük tespit edilen nodüller ise

hacim olarak azalma eğilimine sahiptir. Sonuç olarak 5. yılda nodül hacminde değişim ile nodül volüm ölçüsü istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,034).

Toplam 3 hastaya cerrahi işlem uygulandı. Birinci hastada ekopenik tiroid nodülünde %50 volüm artışı oldu. Biyopsi sonucu medüller tiroid kanseri geldi. İkinci hastada miks ve mikrokasifikasyon olan tiroid nodülünde %50 volüm artışı oldu. Biyopsi papiller tiroid kanseri geldi Tiroid ca %2 (2 hastada) oranında rastlanıldı. Ajmal S ve ark. (2015) 854 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada 17 katılımcıda tiroid ca tespit edilmiştir (%2). Tiroid ca tespit edilen nodüllerin çoğu %50 hacim artması izlenmiş bu bizim çalışmamızla benzer özellik taşımaktadır. Durance C. ve ark. (2015) yılında yaptıkları bir çalışmada 992 katılımcı izlenmiş, çalışma sonucunda malignite oranı %0.3 olarak tespit edilmiş. Kim ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada malignite oranını %1,2 olarak tespit etmiştir.

6. SONUÇ

Bu küçük çaplı, ancak uzun süreli retrospektif sonografik çalışmada, uzun vadede tiroid nodüllerinin %40,3'ünü büyüdüğü, %44'ünün küçüldüğü, %15,7'sinin sabit kaldığı tespit edilmiş olup; çalışılan parametrelerden başlangıçta küçük volüm sahip olma ve nonkalsifiye olmasının büyüme ile hiperekojenite ve solid yapı ise küçülme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu konuda daha büyük çaplı, prospektif çalışmalar klinisyenlere yararlı olabilecektir.

ÖZET

Giriş: Tiroid bezi hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın görülen hastalıklardır. Tiroid USG'nin klinik uygulamaya girmesi fizik muayenede tanınamayan nodüllerin saptanmasını ve değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu çalışmada sitolojik olarak benign olduğu kanıtlanmış tiroid nodüllerinin uzun dönem doğal seyrinin saptanması amaçlanmıştır.

Metod: Ötiroid benign nodüler guatr tanısı ile izlenen 100 hastanın retrospektif olarak sonografik bulgularının değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla 2000-2015 yılları arasında nodüler guatr nedeniyle izlenen hastalardan dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar çalışmaya alındı. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları değerlendirildi (TSH, T3, T4, anti TPO, anti Tg). Nodüllerin sayısı, ekojenitesi, mikro-makrokalsifikasyon, kistik-solid-karışık yapı, volüm gibi sonografik özellikleri kaydedildi.

Sonuçlar: Çalışmamızda toplam katılımcı sayısı 100 olup, bunların 14'ü (%14) erkek, 86'sı (%86) kadındır. Toplam nodül sayısı 205 tespit edilmiştir. Toplamda yaş ortalaması 59,95±10,30 (31-78)'dir. Başlangıçta küçük volüme sahip olma ve nonkalsifiye olmasının büyüme ile, hiperekojenite ve solid yapının, ise küçülme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tartışma: Bu küçük çaplı, ancak uzun süreli retrospektif sonografik takip çalışmasında, yaklaşık 5 yıllık süreçte nodüllerdeki değişimler incelenmiştir. Benign tiroid nodüllerinin doğal seyri hakkında yapılacak büyük çaplı ve prospektif çalışmalar, bu süreci ortaya koymada faydalı olacaktır.

SUMMARY

Introduction: Thyroid gland diseases are common in our country as well as all over the world. Thyroid USG in clinical practice has enabled the detection an evaluation of nodules unidentified physical examination. In this study we aimed that natural course of benign thyroid nodules citologically proven were identified.

Method: We were evaluated sonographic findings of 100 patients who were followed up due to euthyroid multinoduler goitre. For this purpose, patients who fit the inclusion criteria and followed up between 2000-2015 were included. Thyroid function tests and thyroid autoantibodies were assessed (TSH, sT3, sT4, anti TPO, anti Tg). The number of nodules, echogenicity, micro-microcalcifications, cystic-solid-complex structure, volume characteristics were analyzed.

Sonuçlar: The total number of participants in our study was 100, of which 14% were male and 86% are women. The total number of nodes is 205. The mean age of the partipiciants was 59.95 ± 10.30 (31-78). Small volume and non-calcification were found to be associated with growth, hyperechogenicity and solid structure were found to be associated with shrinkage.

Discussion: This small, but long-term follow-up sonographic retrospective study examined changes in nodules in about 5 years. Large-scale, prospective studies about the natural course of benign thyroid nodules will be useful in establishing this process.

7. KAYNAKLAR

Abbas AK, Maitra A (2005). The Endocrine System. In: Abbas AK, Fausta N, Kumar V, eds. Robbins and Catron Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.

Ahmeti I, Simonovska L, Krstevska B, Ristevska N.(2015) Fine Needle Aspiration in Thyroid Nodules - One Year Experience.Open Access Maced J Med Sci.;3(2):307-9. doi: 10.3889/oamjms.2015

Ajmal S, Rapoport S, Ramirez Batlle H, Mazzaglia PJ(2015).The natural history of the benign thyroid nodule: what is the appropriate follow-up strategy?J Am Coll Surg. 2015 Jun;220(6):987-92.

Ahn SM, Lee HK, Hur MH (2003). Diagnosis of occult thyroid carcinoma by ultrasonography. Yonsei Med J.; 44: 1040-1044.

Aksoy FG, Randolph G, Weber A (2000). The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. Radiol Clin North Am.; 38: 1105-1129.

Akslen LA, LiVolsi VA (2000). Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary throid carcinoma. Cancer; 88: 1902-1908.

Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E (2003). Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med;138:315-8.

Al-Tamami M, Al-Khawari H, Al-Sayer H, Jumaa T (2000). Sonographic diagnosis of papillary thyroid carcinoma. Med Principles Pract.; 9: 25-34.

Altun H, Hamaloğlu E (2004). Diferansiye tiroid kanserleri. In: Sayek İ, ed. Temel Cerrahi. 3rd ed. Ankara: Günes Kitapevi, 2004: 1605.

Appetecchia M, Solivetti FM. (2006).The association of colour flow doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcima. Horm Res.; 66: 249-256.

Arıncı K, Elhan A. (1997). İç organlar. Anatomi. 2nd ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 442-444.

Arlandini A, Cabria M, Foppiani L, Monte P, Quilici P, Secondo V (2009). Thyroid lymphoma: a rare tumor requiring combined management. Hormones 2009, 8: 214-218.

Asato R, Brill AB, Higashi T, Hiraoka M, Insana MF, Ito J, Lyshchik A, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Saga T, Tanaka S, Togashi K (2005). Thyroid gland tumor diagnosis at USelastography. Radiology; 237: 202-211.

Ballagh RH, Cramer H, Lampe HB, et al (1994). Accuracy of fine needle aspiration in the preoperative diagnosis of thyroid neoplasia. The Journal of Otolaryngology;23(5): 360-5.

Banks PM, Chan JKC, Clearly ML, Harris NL, Jaffe ES, Stein H ML (1994). A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood 1994; 84: 1361-1392.

Bastemir M, Emral R, Erdogan G, Güllü S. (2003).Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear power station accident on the Turkish population. Eur J Endocrinol.; 148: 497-503.

Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R (1992). Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med.; 93: 363-369.

Bellantone R, De Crea C, Fadda G, Lombardi P, Raffaelli M, Rossi E, Traini E (2004). Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. Thyroid 2004; 14: 43-47.

Bennett WA, Mortensen JD, Woolner LB.(1955). Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab.; 15: 1270-1280.

Benson CB, Charboneau JW, Cibas S, Clark O, Coleman B, Cronan J, Doubilet P, Evans D, Frates MC, Goellner J, Hay I, Hertzberg B, Intenzo C, Jeffrey B, Langer J, Larsen P, Mandel S, Middleton T, Sherman S, Tessler F (2005). Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. Radiology; 237: 794-800.

Bhalla A, D'Cruz S, Handa U, Lehl SS, Sachdev A, Singh R (2003). Metastasis to Thyroid from Lung Carcinoma. Indian J Chest Dis Allied Sci.; 45: 203-204.

Block MA. (1982). Fine needle aspiration and lesions of the thyroid. Int. Adv Surg Oncol;5: 1.

Block MA (1983). Thyroid nodules indeterminant by needle biopsy. The Am J Surg;146:72-8.

Bogazzi F, Chiovato L, Liperi A, Martino E, Mazzeo S, Miccoli P, Pinchera A, Rago T, Viacava P (1998). Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in ‘cold’bthyroid nodules. Eur J Endocrinol.; 138: 41-46.

Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW 2012 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol 56: 333–339.

Borrello MG, Degl'Innocenti D, Greco A, Miranda C, Pierotti MA (2009). Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging.; 53: 440-453.

Bottici V, Di Coscio G, Elisei R, Grasso H, lacconi P, Miccoli P, Pacini F, Pinchera A (2004). Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10, 864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab.; 8: 163-168.

Brander, A.E., Viikinkoski, V.P., Nickels, J.I. & Kivisaari, L.M. (2000) Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5- year follow-up. Radiology, 215, 801–806.

Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al.(1991): Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology;181(3):683-7.

Brkljacic B, Ivanac G, Ivanac K, Huzjan R, Skreb F, Cikara I (2007). Vascularisation of benign and malignant thyroid nodules: CD US evaluation. Ultraschall Med.; 28: 502-506.

Carmen C, Jeffrey RB, McDougall JR, et al (1998). Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid masses. Thyroid.; 8;283.

Carta S, Fazzini C, Gilardi E, Marzullo A, Olivieri A, Salabè GB (1991). Isoelectric focusing and immunoblotting analysis of thyroglobulin from different thyroid diseases. Thyroidol Clin Exp. 1991; 3: 13-16.

Castagna MG, Cipri C, Pacini F, Schlumberger M (2010). Medullary thyroid carcinoma. Clin Oncol.; 22: 475-485.

Chang KW, Koh KB (1992). Carcinoma in multinodular guatr. Br J Surg.; 79: 266-267.

Charboneau JW, Hay ID, Reading CC, Sebo TJ (2005). Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. Ultrasound Q.; 21: 157-65.

Chiferi V, De Nicola H, Logullo AF, Szejnfeld J, Souza LR, Wolosker AM (2005). Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. J Ultrasound Med.; 24: 897-904.

Cibas ES, Ducatman BS (2009). Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates, 3 rd ed. Saunder Elsevier; p.255-282.

Clark HO,(1985). Endocrine surgey of the thyroid and parathyroid glands. The CV Mosby Company Missouri 1985.

Clark OH, Lal G (2005). Thyroid, parathyroid and adrenal. In: Andersen DK, Billiar T, Brunicardi FC, Dunn DL, eds. Schwartz's Principles of Surgery. 8th edition. New York: MC Graw Hill,; 1413-1426.

Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr 1997 Solid cancers after bone marrow transplantation. N Engl J Med 336:897–904.

Cusick EL, Molntosh CA, Krukawski ZH, et al.(1990): Management of isolated thyroid swelling; a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. Br Med J; 301:318-1.

Dawber TR, Gaston EA, Vander JB (1968). The signifigance of solitary nontoxic thyroid nodules. Ann Intern Med.; 69: 537-540.

Delbridg L, Learoyd D, Lundgren C, Robinson B (2007). Surgical approach to medullary thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metab.; 51: 818- 824.

DelosSantos E, Keyhani-Rofafgha S (1990). Cystic thyroid nodules. Arch Intern Med.; 150: 1422-1427.

Dere F. (1990). Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi; 497-502.

Durante C., Costante G.,Lucisano G., Bruno R., Meringolo D., Paciaroni A., Puxeddu E., Torlontano M., Tumino S., Attard M, Lamartina L., Nicolucci A., Filetti S (2015). The Natural History of Benign Thyroid Nodules. JAMA.;313(9):926-935

Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, et all (2002). Iodine status and goiter prevalance in Turkey before modatory iodization. J. Endocrinol. Invest.;25:224-228.

Erdoğan G. (2005). Endokrinoloji. Temel ve Klinik. 2th ed. İstanbul: Medikal & Nobel.

Erdogan M.F., Gursoy A., Erdogan G (2006). Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. Clinical Endocrinology; 65:767–771.

Fenn AS, Idikula J, Mathai V, Nair A (1994). Do long-standing nodular goitres result in malignancies? Aust N Z J Surg.; 64: 180-182.

Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005;237:794-800.

Furszyfer J, Kurland LT, Woolner LB, et al. (1970). Hashimoto's thyroiditis in Olmstead County Minnesota. Mayo Clin. Proc.; 45:586.

Gharib H (1994). Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. Mayo Clin Proc.; 69: 44-49.

Gharib H, Papini E, Valcavi R (2006). American Association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract.; 12: 63-102.

Goellner JR, Grant CS (1990). Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. Arch Intern Med.; 150: 1376-1377.

Gordon DL, Flisak M, Fisher SG (1999). Changes in thyroid nodule volume caused by fine-needle aspiration: a factor complicating the interpretation of the effect of thyrotropin suppression on nodule size. J Clin Endocrinol Metab.;84: 4566-9.

Greenspan FS (1991): The problem of the noduler goitre. Med Clin N Am; 1: 195-209.

Greer AM (1990): The thyroid gland. Raven Pres Ltd. New York.

Griffin JE (1988): Southwestern internal medicine conferance: Management of thyroid nodules. MJ Med Scien 1988; 296: 336-345.

Guyton AC. (1989). Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. İn Tıbbi Fizyoloji. 3.baskı obel/W.B.Saunders. İstanbul;2:1293-1309.

Güllü S (2005). Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. İç: Erdoğan G, editör. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik. 2. baskı. İstanbul: Mn Medikal & Nobel tıp kitabevleri,;2005, s.173-200.

Gürsoy A (2008). Tiroid nodüllerinde ultrasonografi ve ultrasonografi eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji;1(3), p. 26-32.

Haber RS, (2000). Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. Endocr Pract 6: 396-400.

Hamburger JI, et al (1989). Increasing the accuracy of fine needle biopsy for thyroid nodules. Arch Pathol Lab Med; 113:1035-41.

Hamming JF, Goslıng BM, Vansteenis GJ,et al.(1990): The value of fine needle biopsy in patient with nodular thyroid disease divited to in groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. Arch Intern Med;150:113-6.

Harris SC, Quayle AR, Scholefield JH, Talbot CH (1992). Primary lymphoma of the thyroid, the association with Hashimoto's thyroiditis. Eur J Surg Oncol.; 18: 89-92.

Hegedus L (2001). Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am; 30: 339-340.

Henry JF, Clark OH, Duh QY. (1997). Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves: Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders Philadelphia; 2:8-14.

Hickey RC, Goepfert H, Ordonez NG, Samaan NA, Schultz PN, Venkatesh YS (1990). Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. Cancer; 66: 321-330.

Holm LE, Dahlqvist İ, Engs M, et al. (1980): Malignant thyroid tumors after iodine - 131 therapy. N Eng J Med; 303:188-91.

Ingbar HS, Braverman EL. (1989). Genetıc factors in thyroid dısease. In: Lewis E, Sidney H. Werner's the thyroid: fundamental and clinical text. New York: JB Lippincott Company; 113-35.

Ingway EC (1992): Clinical review 30 clinician's evaluation of a solitary thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab; 74(2): 231-5.

İsgör A. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. 1th ed. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 3-12.

Kaye TB. (1993) Thyroid function tests. Application of newer methods: Postgrad Med; 94-81: 87-90.

Kaynaroğlu ZV. (1996). Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ. (ed). Temel Cerrahi. 2. baskı. Güneş Kitabevi. Ankara.; 15:1523-1524.

Khiyami A, McHenry CR, Slusarczyk SJ (1999). Recommendations for management of cystic thyroid disease. Surgery; 126: 1167-1172.

Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New sonographic criteria for recommending fine needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. AJR Am J Roentgenol 2002;178:687-91.

Koloğlu S (1990). Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi;10(5): 354-62.

Kovacevic O, Skurla MS (2007). Sonographic diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. J Clin Ultrasound.; 35: 63-67.

Lansford CD, Teknos TN (2006). Evaluation of the thyroid nodule. Cancer Control; 13: 89-98.

La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al (1991). Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. Cancer; 67: 2137-41.

Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, et all (2009). Thyroid aspitarion citology: Current Status, Ca Canser J Clin;59:99-110.

Lim HK , Yeon JS , Baek JH, Lim HK, Ha EJ, Kim JK, Song DE, Kim TY, Lee JH. Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy. Radiology. 2013 Jul;268(1):274-80.

Livolsi V (1994). The thyroid and parathyroid. In: Sternberg SS, ed. Diagnostic surgical pathology. 2nd ed. New York: Raven Pres, 1994: 523-560.

Los Santos, Rafogha SK, Cunnıngham JJ, et al. (1990): Cystic thyroid nodules. Arch Intern Med; 150:1422-7.

Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, et al (1979): Aspiration biopsy cytology in nodules of the thyroid gland suspect to be malignant. Surg. Clin North Am 1979; 59: 3-18.

Marley JE. (1981). Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. Endocrinol Rev: 2;396.

Mazzaferri EL (1993). Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med. 1993; 328: 553-559.

Mc Henry CR, Walfish PG, Rosen IB, et al. (1993): Non diagnostic fine-needle aspiration biopsy: A dilemma in manegement of nodular thyroid disease. The Am Surgeon 1993; 59:415-8.

Middlesworth VL (1986): The thyroid gland: A practical clinical treatise. Year Book Publisheres. Inc. Chiacago-London.

Moore KL. (1992).Thyroid gland. Clinically Oriented Anatomy. 3rd ed. New York: Williams and Wilkins; 817-820.

Moore KL, Persaud TVN. Review of medical embryology. 6th ed. İstanbul: Nobel Yayınları, 2002: 230-231.

Murat Faik Erdogan; Alptekin Gursoy; Gurbuz Erdoga Natural Course of Benign Thyroid Nodules in a Moderately Iodine-deficient Area Clin Endocrinol. 2006;65(6):767-771.

Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, et al (1997). Diagnostic imaging of the thyroid gland. In: Falk SE. Thyroid disease. 2 th ed. Philadelphia: Lippincott Raven,; 135-143.

Oertel YC, Oertel JE (2000). Thyroid cytology and histology. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.; 14: 541-57.

Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir:E.Ü.Basımevi, 2000;64.

Özata M. İç: Özata M, editör (2005). Tiroid hastalıklarına güncel yaklaşım. İstanbul: Epsilon Yayıncılık;81-135.

Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al (2002). Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab.;87:1941-1946.

Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, Hoermann R (2002). Long-term follow-up of thyroid nodule growth. Exp Clin Endocrinol Diabetes;110:348-54.

Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu SW, et. al. (1984): Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. Arch Intern Med; 144:1169-73.

Refetooff S, Harrison J, Karansfilski BT, et al (1975): Continuing occurence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in the infancy and childhood. N Eng J Med; 292: 171.

Rich P., (1982). The thyroid nodule. Annals of Internal Medicine; 6:221-32.

Salabè GB (1991). Physiopathology of thyroid cysts in euthyroid nodular goitre. Thyroidol Clin Exp. 1991; 2: 125-128.

Salabè GB (2001). Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? Biomed Pharmacother. 2001; 55: 39-53.

Singer A.P (1997).Clinical Approach to Thyroid Function Testing. Falk SE. Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven.Philadelphia.; 4: 41-52.

Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. (1995). Anatomy of the Thyroid gland. In Surgical Anatomy and Technique: Springer-Verlag. New York; 31-44.

Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedus L 2012 Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. Thyroid 22:918–925.

Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M (2001). Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. Eur Radiol.;11:2411-2424.

Sykes D (1980). The solitary thyroid nodule. Br J Surg;68:510-2.

Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, Lee JM, Kang MI, Cha BY, Son HY, Lee KW, Kang SK (2007). Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. Thyroid;17:461-6.

Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman M (1999).Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid. Cancer Cytopatology; 87: 299-305.

Tuncel E (2008). Klinik Radyoloji. 2. baskı. Nobel&Güneş Tıp Kitapevi;1015- 1020

Tunçbilek A (2000). Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. İç: İşgör A, editör. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık,; 169-75.

Urgancıoğlu İ,Hatemi H. (1989). Türkiyede Endemik Guatr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı yayın;14.

Van Herler A J, Ich P, Ljung BE, et all. (1982). The thyroid nodule. Ann Intern Med.; 96: 221-32.

Watters AK, Wattess DAK, Ahuja AT, Suans RM, et al (1992). Role of US in the management of thyroid nodules. The Am J Surg; 164:654-7.

Weetman AP (1997). New aspects of thyroid immunity. Horm Res.; 48: 51-54.

Weetman AP. (2009). Tiroid gland disease. In: Jameson JL, editör, Bereket A. Harrison endokrinoloji. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 98-111.

Wilson AG, O'Mara RE (1997). Uptake tests, thyroid and whole body imaging with isotopes. In: Falk SE. Thyroid disease. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven,;113-131.

Yavaş US, Çalışır C, Kebapçı M, et al (2010). Factors affecting swallowing during thyroid fine needle aspiration biopsy, J Ultrasound Med; 29: 1291-1295.

Yıldırım S, İşgör A. (2000). Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul; 3:139-152.

Ylgan LR, Dehner LP, Huettner PC, Lu D (2004). Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. Report of a case with cytologic findings. Acta Cytol.; 48: 73-77.