

**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL**

**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ**

Tez Koordinatörü: Prof. Dr. Mustafa YAYLACI

**HİPOAKTİF VE HİPERAKTİF TİROİD  
NODÜLLERİNDE POSTOPERATİF  
PATOLOJİ VE İNCE İĞNE ASPİRASYON  
BİYOPSİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

( Uzmanlık Tezi )

**Dr. Erdoğan ASLAN**

İSTANBUL-2008

## ÖNSÖZ

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde çalıştığım ve eğitimimi aldığım süre içerisinde benden bilgi, beceri, yardım ve desteklerini esirgemeyen saygı değer hocalarım enbaştta ilk dönem Aile Hekimliği Koordinatörüm olan eski 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Ayşe Ayça VİTRİNEL' e ve yeni dönem Aile Hekimliği Koordinatörüm ve 2. Dahiliye Klinik Şefi Prof. Dr. Mustafa YAYLACI' ya teşekkürlerimi sunarım. Asistanlığa ilk olarak başladığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniklerinde benden bilgi, beceri, yardım ve desteklerini esirgemeyen saygı değer 2. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr. Gülnur TOKUÇ' a, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Orhan ÜNAL' a, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Cem TURAN' a, 2. Genel Cerrahi Kliniği Şef Vekili Op. Dr. Nejdet BİLDİK' e, 1. İç Hastalıkları Klinik Şefi Uzman Dr. Ali YAYLA' ya ve Klinik Şef Yardımcısı ve Onkoloji Uzmanı Dr. Taflan SALEPÇİ' ye, 1. Dahiliye Kliniğine bağlı olarak çalışan gastroenteroloji, diabet polikliniklerine, Bakırköy Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 9. Psikiyatri Kliniği Şefi Doç. Dr. Hüsnü ERKMEN ve Şef Yardımcısı Doç. Dr. Armağan SAMANCI' ya ve birlikte çalıştığım diğer tüm değerli klinik şef yardımcıları başasistan, uzman, hemşire ve diğer sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım olarak bana tezimin her aşamasında bilgi, beceri, yardım ve desteğini esirgemeyen Uzman Dr. M. Mustafa ALTINTAŞ' a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca beni her zaman destekleyen aileme, eşim Dr. Canan ASLAN' a ve bana armağan ettiği ve hayat kaynağım olan oğlum Arda ASLAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erdoğan ASLAN

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>2. 1. Tarihçe .....</b>	<b>3</b>
<b>2. 2 Embriyoloji .....</b>	<b>9</b>
<b>2. 3 Anatomi .....</b>	<b>11</b>
<b>2. 4 Fizyoloji .....</b>	<b>14</b>
<b>2. 5 Nodüler Tiroid Hastalıklarına Genel Yaklaşım.....</b>	<b>17</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>26</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>43</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Palpe edilebilen tiroid nodülleri Amerika' da yaşayan kişiler arasında çok yaygındır ve prevalansı % 4 – 7 arasındadır(1). Daha önceden bir tiroid hastalığı hikayesi olmayan kişiler arasında yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) ile yada otopside tesadüfen bulunan tiroid nodül prevalansı ise %20 – 65 arasında bulunmuştur (2,3). Tiroid nodülleri kadınlarda daha yaygın olarak görülür ve kadın / erkek oranı 1.2 / 1 ile 4.3 / 1 arasında değişir (4). İleri yaşta nodül sıklığı artar (5,6) Soliter palpable tiroid nodüllerinin malign olma şansı % 10' dan azdır ve dahası % 5' e yakındır (1,6,7). Bununla birlikte bazı klinisyenler özellikle cerrahi branşlar kanser olasılığı nedeniyle bütün nodüllerin çıkarılması gerektiğini önerirken bazı klinisyenler ise özellikle endokrinologlar daha konservativ yaklaşarak gereksiz cerrahilerden kaçınırlar. Ancak ideal olan klinik olarak uygun ve maliyet-etkin bir yaklaşımla nodüler tiroid hastalığını değerlendirmek ve yönetmek gerektiğidir (1,5,8). Tek tiroid nodülü (soliter) olan hastalar için uygulanan klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri ötiroid multinodüler guatrli hastalar içinde uygulanabilir. Daha önceden bulunan dominant bir nodülün varlığı yada bir nodülün son zamanlarda büyümesi kanserle ilişkiyi arttırdığı için ince iğne aspirasyon biyopsisi (iiab) endikedir. Endemik olmayan guatr bölgelerinden gelen multinodüler guatrli kişilerdeki soğuk (sintigrafik olarak hipoaktif) nodüllerde kanser sıklığı son zamanlarda tek bir soğuk nodülü olan hastalardaki ile benzer bir oranda rapor edilmiştir (multinodüler guatr için % 4.9, tek bir nodül için % 5.4 ) (7). Tiroid nodülü olan hastalarda rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri (TFT ), USG, sintigrafi ve İİAB hasta sayısı göz önüne alındığında maliyetin ciddi anlamda artmasına neden olmaktadır. Bu hastalardan hangisinin cerrahiye gideceğini belirlemek için önemli bir tetkik olan ince iğne aspirasyon biyopsisi kolay uygulanabilir, komplikasyonu az, tanı değeri çok yüksek olan bir test iken genellikle hipoaktif nodüllere uygulanma eğilimi mevcuttur. Bu nedenle pratikte genellikle

hasta ötiroid olsa da tiroid nodülü saptanan hastalarda tiroid sintigrafisinde çekilmekte ve maliyet ciddi oranda artmaktadır.

Biz bu çalışmada 2006 – 2007 yılları arasında iki yıl boyunca Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde tiroid nodülü nedeniyle opere olan hastaları retrospektif olarak inceledik ve tiroid sintigrafi sonuçları ile tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ve postoperatif patoloji arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Bu ilişkiyi incelerken hastaların yaş, cinsiyet, tiroid ultrasonuna göre nodül boyutu, soliter yada multinodüler olma özelliği değerlerini de inceledik ve kendi aralarındaki ilişkiyi değerlendirdik .

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Tarihçe

Guatr 2000 yıl önce özellikle Alpler de yaşayan Avrupalılar için sürpriz değildi ancak guatrın tiroid beziyle ilişkisi bilinmemekteydi (9,10). Çok eski Yunanistanlılar boyunda guatrla ilişkili bir şişlik tanımladılar ve onu bronkosel olarak adlandırdılar. Bu isim 19. yüzyıla kadar kullanıldı. Tiroid bezinin araştırılması ise 200 yıldan daha eskilere dayanır (Şekil 1) Tiroid bezi Rönesansa kadar ayrı bir entite olarak tanımlanmamıştır ve tiroid bezi ilk kez İtalyanlar tarafından rönesans döneminde tanımlanmıştır. Muhtemelen 1500' lü yıllarda Leonardo Da Vinci tarafından temeli atıldı ve 1543' te Vesalius tarafından tamamen tanımlandı. Ancak ona 'Laringeal Bez' adını verdi. 1600' lü yılların başlarında anatomistler tarafından boyunda şişlik nedeni olarak tanımlanan tiroid bezi 1619' da Fabricius tarafından dökümente edildi. Modern adı 1656 yılında Thomas Wharton tarafından tanımlandı (11). Alpler' e seyahat edenler 13. yüzyıla doğru tiroid ile ilişkili bir hastalık olan kretenizmi gördüler ancak guatr ile kretenizm arasındaki bağlantı klinik olarak 16. yüzyılda Paracelsus (1527) ve Platter (1562) tarafından gösterildi (12). 19. yüzyıla kadar tiroid fizyolojisi ve hastalıklarıyla ilgili bilgilerimizin boyutu buydu ve bu zamana kadar hastalık nedenlerine yönelik medikal teoriler humoral temelliydi. Bu humoral yapılar kan, balgam, safra ve kara safraydı ve bu humoral yapılardaki dengesizlik hastalıkların nedeni olarak gösteriliyordu. Guatr nedeni olarak aşırı balgam suçlanıyordu ve empirik olarak tedavi uygulanıyordu ancak bunlar kuramsal bir temele de dayanmıyordu.



**Şekil 1:** Endemik guatrın yüksek oranda görüldüğü bir bölgede yaşayan kadındaki büyük guatr. Kadın Bern, İsviçre' li bir cerrah olan Nobel ödüllü E. Theodor Kocher' in bir hastasıdır (13).

Guatr için pek çok ilaç önerildi; bazıları deniz yosunu ve deniz süngeri karışımı içeriyordu. Bu denize ait maddeler Orta Çağ Avrupası' nda iyi bilinirdi ve Çin' de bin yıl önce guatr tedavisinde kullanılmıştı ve bazı tarihçiler Avrupalılar' ın tüccarlar sayesinde bu maddeleri Çin' den öğrendiğine inanır. Courtois 1812 sıralarında yanmış deniz yosunu kalıntılarında iyodin olduğunu keşfetti ve daha sonra ise Edinburg' ta eğitim gören bir doktor olan Coindet, Cenevre' de guatrlı insanlar arasında guatrın empirik tedavisi için iyodin kullandı; çoğunlukla potasyum tuzu olarak 1820' de guatrlı hastalara iyodin vererek onların guatrlarında önemli ölçüde küçülme sağladı (14). Ancak bazı hastalarda önemli toksik etkilerin görülmesiyle hayal kırıklığına uğradı, gözden düştü. Buna rağmen diğer hastalıklar örneğin sifiliz, tüberküloz ve skrafula (sıraca) için iyodin verilmeye devam edildi (15). Coindet gerçekte iyodine bağlı tirotoksikozisi keşfederek ilk olarak bir tirotoksikozis formunu tanımlamıştır.

Cenevre’ de iyodinin kullanılması konusundaki anlaşmazlıklara rağmen iyodin empirik olarak kullanımdan çıkararak halk tıbbında rasyonel bir tedavi olarak kullanılmaya başlamıştır. İyodinin bir ilaç olarak kullanılması çok sayıda guatr hastasının guatrının küçülmesinde etkili oldu ancak uygulayıcılar bunun bir eksikliği yerine koyma anlamına geldiğini bilmiyorlardı. 19. yüzyılın çoğunda hastalık nedeninin bir maddenin eksikliği olabileceğini önesüren kabul edilmiş birkaç düşünce vardı. Her nekadar 1831’ de Kolombiya’ da ve sonrasında 1850’ de Paris’ li bir doktor, botanikçi ve eczacı olan Chatin tarafından iyodinin guatrdan koruduğu öne sürülsede bu öneriler bu zaman ile uyumlu değildi ve bu çağda kabul edilmedi ve bir kenara itildi (16,17). Çoğu inanişaya göre guatr suda bulunan bir toksin, bakteri ya da parazit nedeniyle oluşmalıydı ve bu konu 20. yüzyılın başlarına kadar Akron, Ohio’ da okuyan kız öğrencilerde küçük bir miktar iyodinin guatrdan koruduğunu buluncaya kadar aydınlatılamadı (18). O zamanda bile bu kızlarda iyodin eksikliğini gösterir bir kanıt yoktu. 1920’ lerde iyod replasmanı asla yaygın olarak başlanmadı ve nihayetinde toksik etkileri nedeniyle bırakıldı. Akron deneyinden sonra eksiklik kavramı yavaşça kabul edilmeye başlandı ancak iyodin replasmanı dekadlar boyunca yaygın olarak kullanılmadı.

Bugün ise tüm insanların yeterli miktarda iyodin alması için uluslararası bir birlik kurulmuş ve faaliyetine devam etmektedir. İyot eksikliği sorunu Türkiye’ de halen önemli boyutlardadır. İyot yetersizliğine temel yaklaşım kişilerin günlük iyot alımını arttırmaktır. Bunu sağlamak için yapılan uygulamaların temeli, sık yenen besinlerin iyotla zenginleştirilmesine dayanmaktadır. Dünyada ve Türkiye’ de en sık kullanılan yöntem tuzun iyotlanmasıdır (19) Ülkemizde 1994 yılında “İyot yetersizliği hastalıkları ve tuzun iyotlanması programı” başlatılmış ve 9 Temmuz 1998 tarih ve 23397 sayılı Resmi Gazete ile itibariyle sofratuzlarının iyotlu olarak üretilmesi zorunlu hale getirilmiştir.

Hipotiroidi ve tirotoksikozis olarak bildiğimiz tiroid disfonksiyonları 19. yüzyılda tiroid hastalıkları tanımlandığı zaman bilinmiyordu ve bizim bugün bildiklerimiz klinik ve

fizyolojik kanıtların yavaşça birikmesiyle kademeli olarak tanımlandı. Coindet tirotoksikozisi tanımlamada yalnız değildi, Parry tirotoksikozisi Coindet' den önce söyledi ancak onun gözlemleri, ki onların içinde Coindet tarafından tanımlanmayan ekzoftalmus da vardı, ölümünden sonra yayımlandı (20). Parry' nin hızlı kalp atımları, guatr ve ekzoftalmus belirtileri gösteren birkaç hastadaki bu belirtileri kalp hastalığının bazı formlarında görülen belirtiler topluluğu olduğunu düşünmesinden birkaç yıl sonra Graves, Meath Hospital konferansında üç kadında benzer bulguları tanımladı ve bu hastalarda ekzoftalmus da vardı . Graves' in bu konferans yayımından sonra Graves ile Stokes bunların bir kalp hastalığından olduğuna inanmışlardı (21). Graves' in açıklaması 1840' ta Basedow biraz benzer birkaç hasta tanımlayana kadar Avrupa' da yaygın olarak bilinmedi (22). Bu nedenle birçok Avrupalı Basedow veya Graves Hastalığı olarak tanımladı ama gerçekte Parry Hastalığı denmeliydi. Basedow' un raporundan sonra bile onun guatrı çok fazla dikkate alınmadı. Kardiyak kaynaklı sendrom inancı 1860 sıralarında unutuldu. Charcot' un çok sayıda sinirlilik şikayeti olan hastaları üzerine yaptığı nörolojik hipotez 19. yüzyılın geri kalanında baskın olan düşünceydi ve gene hastalık bir tiroid hastalığı olarak düşünülmedi (23). 1880' lerde cerrahlar tarafından guatr bu aşırı aktif sinirsel hastalarda, çoğunu öldürmeden, en azından parsiyel olarak çıkarılabiliyordu ve geride kalanlarda da ilginç olarak sinirlilik görülüyordu. 1890' larda daha fazla tiroid çıkarıldı ve sendromun tiroid orijinli olduğu düşünölmeye başlandı ve 1890 ile erken 1900' lü yıllarda gerçek anlamda tirotoksikozis konuşılmaya başlandı. Parsiyel tiroidektominin başarısı 100 yıldan daha önce dikkatlerin tiroid bezi üzerine toplanmasına yardımcı oldu ve nihayetinde şimdi daha yaygın olarak kullanılan tedavilerin, radyoyodin ve antitiroid ilaçların önünü açtı (24,25,26)

Hipotiroidizm bir klinik sendrom olarak hipertiroidizmden daha sonraları tanınmıştır ve ilk başlarda nedeni aydınlatılamamıştır. İlk olarak 1870' de Londra' da tanımlanmıştır ve miködem olarak adlandırılmıştır; çünkü müsin içeriği fazla olan bir ödem olarak ilk defa

karşımıza çıkmıştır ve o daha çok bir deri hastalığı yada nörolojik hastalık olarak düşünülmüştür (27,28). Bu dönemde miksödemin tedavisi yoktu, kötü prognozlu bir hastalığı ve sadece pilokarpinle palyasyon yapılabiliyordu.

19. yüzyılın takip eden parçasında görüldüğü tirotoksikoz nedeniyle opere edilen bazı hastalarda sinirlilik ve aşırı aktiflik olmuyordu ancak alışılmamış ve feci ölümlerle karşılaşılıyordu ve yaşayan bazı hastalarda şişkin bir yüz, düşüncede yavaşlama ve soysal alanlarda nonfonksiyone olmak gibi belirtiler oluyordu. Bu durumun nedeni bilinmiyordu ve tedaviside yoktu (29,30). Almanca ve Fransızca yazan İsviçreliler ve İngilizce yazan İngilizler bu feci ve alışılmadık sendromla ilgili olarak birbirlerinin yazdıklarından habersizlerdi. Bu durum 1883' de değişti. Prusyalı bir göçmen olan ve Londra' da laringoloji ile uğraşan Felix Semon total tirodektomi geçiren İsviçreliler ile miksödemli İngilizler' in benzer özellikler taşıdığını Londra Klinik Topluluğu'nun bir toplantısında açıkladı. Topluluk ilk başlarda karşı çıktı ancak Semon' un ısrarlarıyla bir komite gözlemlerini incelemeye aldı ve 5 yıl sonra 1888 ' de komite incelemeyi bitirdi ve raporu yayımladı. Şu an bu rapor bir klasik olarak değerlendirilmektedir. Komite; kretenizm, miksödem ve İsviçreliler' deki tiroidektomi sonrası değişikliklerin tiroid fonksiyon kaybı nedeniyle oluştuğunu buldu. Ancak buna rağmen etkili bir tedavi öneremedi (31)

1889 ' da Paris ' te köpek ve domuzların testiküler özütleri çok sayıda hastalığın tedavisi için kullanıldı ancak çoğu etkisiz bulundu (32). Buna rağmen bu durum miksödemin tedavisine dolaylı olarak katkıda bulundu. Murray koyun tiroid özütünü intramüsküler uyguladı (33). Bir yıl sonra tedaviler injeksiyondan orale kaydı ve kızarmış yada öğütülmüş koyun tiroidi yada kurutulmuş tiroid dokusu tabletleri kullanıldı. 1895' de Baumann tiroid bezinde iyodini buldu (34). 20 yıl sonra 1914 noelinde Mayo Klinik' ten Kendall aktif maddenin ayrımının bir göstergesi olarak iyodini kullandı ve biyoaktif kristalize bir materyal elde etmeyi başardı (35). Kendall ve arkadaşı Osterberg bu maddeyi tiroksin olarak

adlandırdı. Bu isim tiroksindol'ün kısaltılmışıydı çünkü Kendall her molekülde üç iyodin atomu ve bir indol çekirdeği olduğuna inanıyordu ve bu düşüncesinden asla vazgeçmedi. 1926' da bir İngiliz olan Harington doğru yapıyı bulamasa da molekül başına dört iyodin atomu olduğunu bulunca Kendall hayal kırıklığına uğradı. Harington tiroksin adını verdi ve Kendall bu isim konusunda ikna oldu ( 36,37) Kendall'ın tiroksin özütü patent aldı ve ticari olarak lisanslandı ancak kurutulmuş tiroid etkili değildi ve çok pahalıydı. Harington'ın sentetik ürünü ise daha pahalıydı. Bu nedenle 1960' lara kadar tiroid yetmezliği ve guatr için en kullanışlı tedavi kurutulmuş tiroid uygulamaları oldu. 1949' da tiroksinin başarılı bir şekilde senteziyle ekonomik olarak uygun bir tedavi oluştu (38). Günümüzde tiroid hormonu ile yapılan hemen hemen tüm tedavilerde tiroksin kullanılmaktadır. Hernekadar 1999' da bir raporda tiroksine triiyodotironin eklendiyse de birkaç yeni çalışma bu raporu doğrulamamıştır (38,39,40,41). Kendall ve Harington tiroksinden başka tiroid hormonlarında var olabileceğinden şüphelendiler ancak asla onları bulamadılar. Kendal 3 dekad sonra adrenal steroidler ile ilgili çalışması için Nobel ödülünü 1950' de aldı. Harington ikinci bir tiroid hormonu düşüncesinden vazgeçti ve Londra Ulusal Medikal Araştırmalar Enstitüsüne müdür oldu. Harington' un öğrencisi Pitt-Rivers ve takipçisi Gross, Harington' a bir sürpriz yaptılar ve triiyodotironini sentezlediler ve onun biyolojik olarak tiroksinden daha aktif olduğunu gösterdiler (42,43). Bu durumu hemen hemen aynı zamanlarda Paris' te Roche, Lissitsky ve Michel' de tanımlamışlardır (44,45).

16. yüzyıla kadar Aibucasis, Lusitanus ve De Vigo tarafından birkaç tane tiroidektomi yapıldığı literatürde yer almıştır (46). Ancak tarihte ilk defa tiroid bezine cerrahi girişimi Egina' lı Paulus gerçekleştirmiştir (47). Bern Üniversitesinden Theoder Kocher tarafından tiroid cerrahisi ile ilgili tıp literatüründe ilk büyük eser 1878 yılında yazılmıştır (47). Tiroid ile ilgili çalışmalarından dolayı 1909 yılında Nobel alan tek kişi de Kocher olmuştur (48). 1943 senesinde tiroid hormon sekresyonunu inhibe eden tiyoüre ve tiourasilin

kullanılmaya başlanmasından sonra, Francis Moore, Oliver Cope ve Howard Means 35 tane başarılı tiroidektomi operasyonunu güvenle gerçekleştirmişlerdir (49,50).

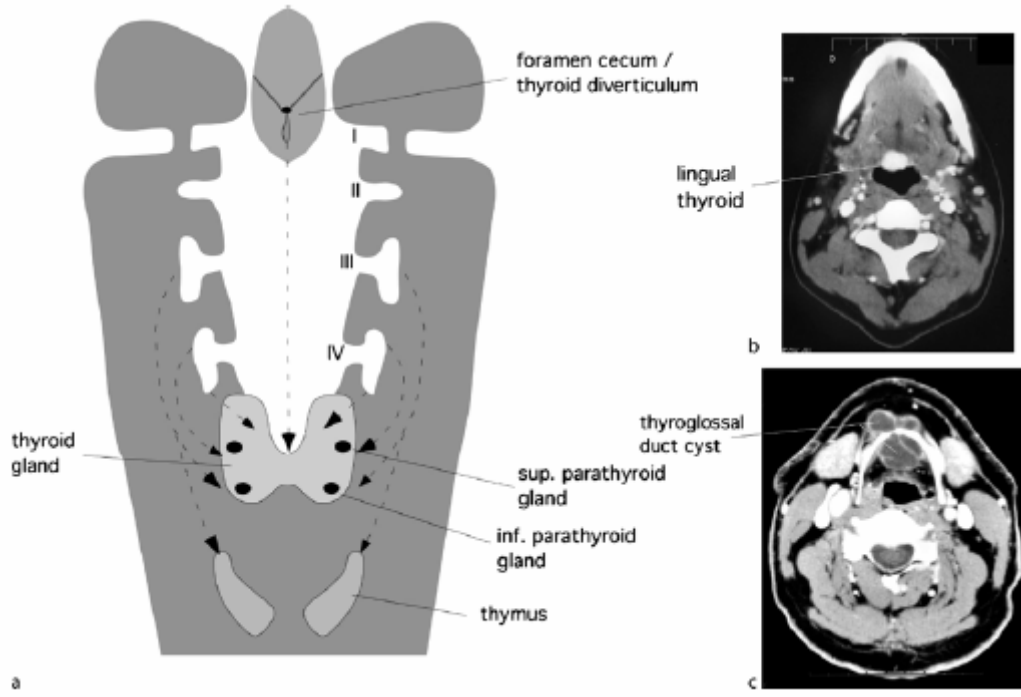
1912 senesinde Henry Plummer soliter sıcak nodülün hipertiroidiye sebep olduğunu açıklamıştır. Daha sonra bu hastalığa Plummer adı verilmiştir (51).

Martin ve Ellis 1930 sıralarında tiroid nodüllerinden iğne ile aspirasyon biyopsisini tanımlamıştır 1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır ancak gerçek anlamda ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanımı 1960 sıralarında İskandinavlı araştırmacılar tarafından yapılmıştır ancak klinik kullanıma 1970' li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir.

## **2.2. Embriyoloji**

Tiroid bezi primitif farinks ve nöral krestten köken alır (52). Primordiyal tiroid bezi ilk olarak gestasyonun dördüncü haftasında saptanabilir. Foramen çekuma yerleşen dilin endodermal bir invajinasyonu olarak başlar (Şekil 2. a). Foramen çekum orta hatta sulkus terminalis ile kesişir ve dili ikiye bölerek oral ve faringeal parçalara ayırır. Tiroid divertikülü tiroglossal kanal ile dilin taşınması aracılığı ile başlar öne doğru büyür. Bu büyüme sırasında İki lob arasında bir bağlantı oluşturan istmus rudimenter bir doku olarak kalır ve tiroid yedinci haftanın sonlarında krikoid kıkırdak düzeyine gelir.

Tiroid bezinin gelişmesi sırasındaki bu ilk yedi haftalık süre çok önemlidir çünkü çoğu tiroid bezi anomalisi bu zaman zarfında oluşur (53,54,55,56,57). Gelişimin 12. haftasında tiroid hormonu salgılanır. Tiroglossal kanal ise dejenere olur ancak bazen piramidal lob olarak kalabilir. Beşinci faringeal poştan bir parça alan tiroid bezinde bu parça hücrelerinin nöral krest kökenli olduğuna ve bu hücrelerin kalsitonin üreten C hücrelere farklılaşarak tiroid bezine göç ettiğine inanılır. (Şekil 2. a) (58).



**Şekil 2:** Tiroid ve paratiroid bezlerinin embriyolojisi. a) Vertebral kolon, trakea ve özefagusun çıkarılmasıyla arkasından oluşan şematik görüntü. Foramen çekum ve tiroglossal kanal dilin üzerindedir. Çizgili oklar boyunun ön duvarı boyunca göç eden tiroid bezini gösteriyor. Yanlarda da faringeal poşlar numaralandırılmıştır. Bunlar aort yayında mesoderm içinde üst sindirim sisteminin öne doğru olan çıkıntılarıdır. b) Aksiyal planda iyotlu kontrast maddeyle çekilen bilgisayarlı tomografide lingual tiroid. c) Aksiyal planda çekilen bilgisayarlı tomografide tiroglossal kanal kisti görülmektedir (59).

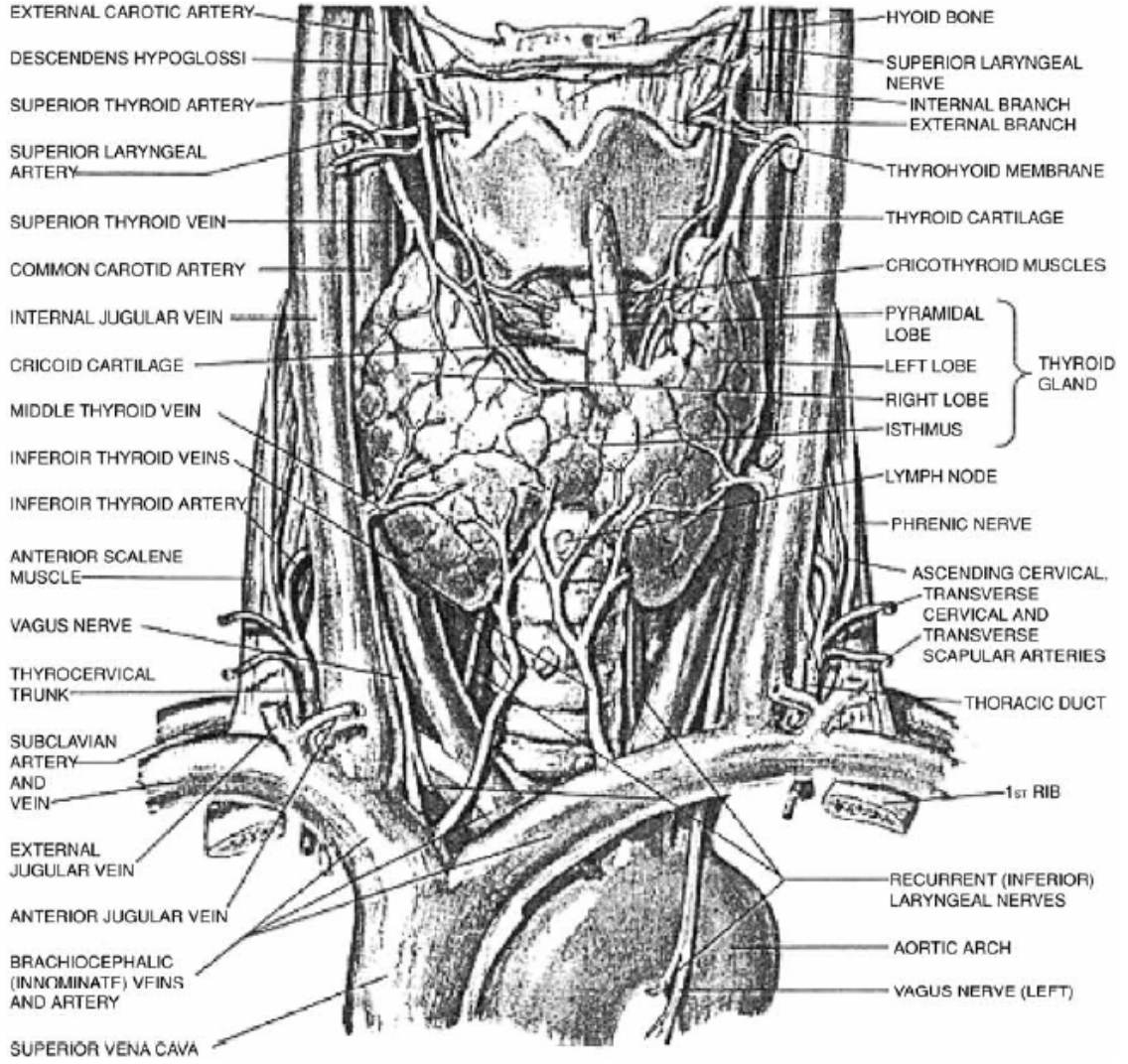
Otuz-otuzbeşinci haftadan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksı fonksiyonel olur (55). Birtakım gelişimsel hatalar tiroid bezi gelişimini etkileyebilir. Tiroid bezi inişini tamamlayamayabilir. Bu durumda bir lingual tiroid dilin faringeal parçası ile oral birleşme yerinde lokalize olabilir (Şekil 2. b). Ektopik tiroid dokusu tiroidin iniş yolu boyunca herhangi bir noktada oluşabilir. Nadir bir durum olarak tiroid bezi göğüs içine inebilir. Tiroglossal kanalın kalıntısı hipertrofiye uğrayarak bir kist oluşturabilir (Şekil 2. c). Ektopik tiroid dokusuyla boyunda lateral olarak karşılaşılabilir. Hastalar değerlendirilirken ektopik

tiroid dokusunun aktif olabileceğide göz önünde bulundurulmalıdır. Çok nadir durumlarda tiroid dokusu diyafragmadan aşağıda gastrointestinal kanal ile ilişkili olabilir (60).

### **2. 3. Anatomi**

Tiroid bezi insanda bulunan endokrin bezlerden en büyük olanıdır. Boyunda tracheanın önünde kelebek şeklinde yerleşim gösterir. Tiroid kıkırdağın alt yarısı, krikoid kıkırdak ve üst 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanır (61). Tiroid bezi sağ lob sol lob ve aralarında onları birleştiren isthmus denen üç yapıdan oluşmasına rağmen birçok kişide piramidal lob (Şekil 3) denen tiroglossal kanal kalıntısında bulunur ve toplam erişkin ağırlıkları ortalama 15-20 gramdır (62). Lobları 4cm boyunda 2cm genişliğinde, 20-40 mm kalınlığındadır. Sağ ve sol lobları trakeayı önden kısmen çevreler. Dışyanında karotis kılıfı ile sternokleidomastoid kası bulunur. Tiroid bezi yüzeyelden derine doğru; deri, yüzeyel faysa, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohiyoid, sternohiyoid ve sternotiroid kasları (strap kasları) tarafından örtülür. Arka mediyalinde özefagus ve trakea bulunur (62,63). Tiroid bezi normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Tiroid Berry Ligamenti (Ligamentum suspensorium posterior) adı verilen fibröz bantlarla tracheaya bağlıdır. Bu nedenle örneğin, yutkunurken tiroid kartilajı ile birlikte hareket eder.

Tiroid bezinin gerçek ve yalancı kapsül olarak bilinen iki kapsülü vardır. Gerçek kapsül bağdokusundan yapılıdır, tiroid bezini sararak septalar oluşturur ve tiroid bezinin stromasını oluşturur. Yalancı kapsül ise gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın bir devamıdır ve cerrahi kapsül olarak da isimlendirilir. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır. Tiroid kan akım hızı 5 m/dk . kadar yüksek olan bol kanlanan bir bezdir.



**Şekil 3:** Tiroid anatomisi (64).

Tiroid bezi başlıca iki arterden kanlanır; a. thyroidea superior ve a. thyroidea inferior. Süperior tiroidal arter, bifurkasyonun hemen üzerinden eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Bu bölgede süperior laringeal sinir artere paralel seyrederek. Tiroidin üst polü düzeyinde arter ön ve arka dallara ayrılır. Arka daldan çıkan küçük bir arter ise üst paratiroidi besler. İnférieur tiroidal arter genellikle truncus tiroservikalisten, nadiren subklavyan arterden köken alır. Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide

girer. n. laringeus rekürrens bu iki dalı ön, arka ve arasından çaprazlar. Daha altta olan daldan alt paratiroidi besleyen küçük bir arter ayrılır. Nadir olarak arkus aortadan çıkan ve tiroide alttan giren beşinci bir arter ( tiroidea ima ) bulunur.

Tiroid bezinin venleri genelde arter sistemini izler. v. tiroidea süperior ve v. tiroidea lateralis v. jugularis internaya , v . tiroidea inferior direkt sol v . brakiosephalikaya açılır. Kocher genellikle v. tiroidea inferior arasında dört tiroid veninin bulunduğunu belirtmiştir (65,66).

Tiroid glandının lenfatikleri genellikle venlere eşlik ederler. Tiroid lenfatikleri interfolliküler lenf kapillerleri ve bunları drene eden subkapsüler toplayıcı lenf kanallarından ibarettir. Tiroid bezinin lenf drenajı subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İsthmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (62).

Tiroid bezinin İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagus sinirinden kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar. Larinksin intrensek kasları rekürren laringeal sinirler ile innerve olur. Bu sinirler tiroidektomi sırasında hasar görürse aynı tarafta vokal kord paralizisi gelişir. Sağ rekürren sinir sağ subklavyan arterin önünde vagus sinirinden çıkar ve arterin altından dönerek arkasından yukarıya yönelir. Daha sonra trakeösefagial olukta seyreder, tiroid sağ lobunun arkasından geçer ve krikotiroid kasının arkasından larinkse girer. Sol rekürren laringeal sinir arkus aorta düzeyinde vagus sinirinden ayrılır, aortun arkasına dönerek trakeösefagial oluğa yönelir ve sağdaki sinire benzer şekilde tiroide girer. Aslında insanların sadece % 64’ ünde sağ, % 77’ sinde sol rekürren sinir trakeösefagial olukta seyreder (66). Süperior laringeal sinir, gangliyon nodosumun hemen altından vagus sinirinden çıkar. Öne ve aşağı doğru

ilerleyerek larinkse yaklaşıncı iç ve dış olmak üzere iki dala ayrılır. İç dal epiglot ve larinks mukozasında dağılan sensitif dallar verir. Dış dal ise krikotiroid ve farinksin konstrüktör kaslarına motor dallar verir (67).

#### **2. 4. Fizyoloji**

Tiroid bezi insanlarda metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki hormon tiroksin (T4) ve triodotironin (T3), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan Tiroid Stimülan Hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (68). Tiroid hormonlarının yapımı tamamen gastrointestinal yolla alınan eksojen iyotun varlığına bağlıdır. Diyetle alınan miktarı da su ve topraktaki iyot oranına bağlıdır. Normal tiroksin yapımı için haftada 1mg, yılda 52 mg iyota gereksinim vardır (69). Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir (69,70). Gastrointestinal yolla alınan iyot iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5' i idrarla atılır. Kalan 1/5' i seçiçi olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir (69). İyodür pompası denen ve aktif olup enerji isteyen bir mekanizmayla da taşınır. En önemli taşıma yolu iyodür pompasıdır.

TSH, follikül hücresi zarında bulunan ATPaz enzimini aktive eder, bu enzim ATP' den 3'-5' siklik AMP ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır (69,71). Ouabaine ATP ase enzimini inhibe ederek tiroid içinde iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Anoksi, siyanür, florür ve dikümarol de iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Tiroid hücrelerinin endoplazmik retikulum ve golgi aparatlarında 660.000 mol. ağırlığında olan tiroglobulin yapılır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasiti içerir. Bu aminoasitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır.

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu follikül hücresi mikrozomlarında bulunan peroksidaz ile sağlanır. Böylece elementel iyot oluşur. İkinci önemli aşama tiroglobulinin iyotla birleşmesi yani organifikasyonudur. Elementel iyot TSH etkisi ile, tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu C atomuna bağlanır ve monoiodotironini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyototironin (DIT) husule gelir. Okside iyodun tirozine bağlanması çok yavaş seyrederek, ancak tiroid hücreleri içinde bulunan iyodinaz enzimi bağlanma işleminin birkaç saniye ya da dakika içinde tamamlanmasını sağlar. İki molekül DIT'in tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi tiroksini (T4) oluşturur. Monoiodotironininin DIT ile birleşmesi triiodotironini (T3) meydana getirir. T3 periferik dokuda T4' ün 5 nolu C atomundaki iyodun deiodinizasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T3 ve T4 tiroglobulinde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık hormon gereksimini karşılamaya yeterlidir. Tiroid glandından salgılanan hormonların yaklaşık %90' ı tiroksin, %10' u da triiodotironindir. Günde ortalama 90 mikrogram T4, 40 mikrogramda T3 dokulara sunulur. T3 ve T4'ün tiroglobulinden ayrılması, proteaz enzimleri vasıtası ile oluşur. Tiroglobulinin hidrolizi anında ortaya çıkan iyodlanmış tirozinler, mikrozomlar içinde bulunan İyodotirozin dehalogenaz enzimi tarafından iyotundan ayrılır. Bu iyodürlerin bir kısmı tekrar organik bağlanmaya girer; geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir (69).

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır: 1. Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60' ını bağlar. 2. Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30' unu bağlar. 3. Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10' unu bağlar. T3' ün TBG' ye bağlanma gücü T4' ten daha zayıftır. Böylece T3 dokulara T4' ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4' e göre 3-4 kat daha aktiftir. T3' ün yarı ömrü 2-3 gün T4' ün yarı ömrü ise 6-11 gündür. İntrasellüler olarak sadece T3 aktiftir. T3 ve T4 karaciğerlerde glukuronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T4'

ün hepatik turnoveri geriler (72). 100 ml plazmada yaklaşık 4-11 mikrogram T4, 0.1-0.2 mikrogram T3 bulunur. T4' ün %0.5' i serbest halde bulunur; dolayısıyla plazmadaki serbest T3 miktarı, serbest T4' ten çok fazladır. Tiroid hormonlarının plazmada serbest halde bulunanları vücut üzerinde etkilidir.

En belli başlı etkisi oksijen kullanımını uyarmasıdır; kaloriyenik etki. Çok miktarda tiroid hormonu salgılsa metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır. Proteinin katabolizma hızı arttığı gibi sentez hızı da artar. Genç şahıslarda büyüme çok hızlanır. MSS' nin gelişmesi için tiroksin gereklidir. Tiroksin vücudun insüline karşı hassasiyetini azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır (73). T3 ve T4' ün intrasellüler bağlantı yeri DNA, muhtemelen de mitokondrial DNA' dır. Bu hormonların etkisi ile mitokondrilerin hem sayısı hem de cristalar artar. Bu yüzden de tiroid hormonlarının etkisi pekçok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır (74,75). Protein sentezinin artması, ilk dönemde translasyon sisteminin uyarılmasından dolayı ribozomlar tarafından protein oluşumunun arttırılmasından, günler sonra oluşan ikinci dönemde ise yeni genler tarafından RNA sentezinin artması, yani transkripsiyon sisteminin uyarılmasından dolayıdır (69).

TSH , hipofiz ön lobunda bazofil hücrelerden salgılanan bir hormondur. 28.000 mol aralığında bir glikoproteindir. TSH tiroid hücrelerinin bazal yüzeyindeki özgün TSH reseptörleriyle birleşir. Bu , membranda adenil siklazı aktive eder; o da hücrede siklik AMP oluşumunu sağlar; siklik AMP, siklik AMP' ye bağımlı protein kinazları aktive ederek proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Böylece tiroid hücrelerinin tüm enzim sistemlerini uyarır ve ikincil messenger olarak görev yapar (68,70,76).

TSH salgısı hipotalamustan salgılanan Tirotropin Serbestleştirici Hormon ( TRH ) ile sağlanır. TRH proflutamyl-histidyl-proline amide yapısında olan bir tripeptittir. TRH

hipofizin median eminensindeki sinir uçlarından salgılanarak, hipotalamik-hipofizer portal ven sistemi içinde hipofiz ön lobuna ulaşır. TRH hipofiz ön lobu hücrelerini doğrudan uyararak tiroid stimulan hormon yapımını artırır. Hipotalamustan hipofize gelen portal sistem tam olarak bloke edildiği zaman; hipofizin TSH salgısı çok azalır fakat 0' a düşmez (69) Hipotalamus, hipofiz ön lobunun tiroid stimulan hormon sekresyonunu inhibe edebilir. Bu etki aynı zamanda büyüme hormonu sekresyonunu da inhibe eden somatostatin salgısıyla gerçekleşir. Fakat somatostatinin tüm tiroid kontrol sistemindeki rolü bilinmemektedir. Vücut sıvılarında tiroid hormonunun artması, hipofiz ön lobundan TSH salgılanmasını azaltır. Tiroid hormonu sekresyonu normalin 1.75 katı olduğu zaman TSH salgılanması genellikle 0 ' a iner.

## **2. 5. Nodüler Tiroid Hastalıklarına Genel Yaklaşım**

Bütün gelişmelere rağmen tiroid nodülleri hasta ve hekimleri yakından ilgilendiren ve hekimler arasında tanısında ve tedavisinde zorluklar ve tartışmalar olan bir sorun olmaya devam etmektedir. En sık görülen tiroid hastalığı tiroid nodülleridir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte sıklığı da artar (77). Dünya çapında nodüler guatr büyük ölçüde bir sorun haline almıştır. WHO verilerine göre 1958 yılında dünyada 200 milyon insanda guatr vardı ve bu o günkü dünya popülasyonunun %7' sini oluşturmaktaydı. Benign nodülleri malign lezyonlardan ayırmak için pek çok tanı yöntemi önerilmiştir. Tiroid nodüllerinin tanı ve tedavisinde genel eğilim bu tanı yöntemlerini giderek artan sıklıkta kullanmak olmuştur. Son 20 yılda, tiroid nodüllerinin tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi, sintigrafi ve ultrasonografi yaygın olarak kullanılmıştır. Fakat benign nodülleri malign lezyonlardan ayırmada bu tanı yöntemlerinin güvenilirliği değişmektedir. Bundan başka, teknolojik gelişmelerin başka sonuçları da olmuştur; örneğin duyarlı ultrasonografi sayesinde önemi bilinmeyen palpe edilemeyen tiroid nodülleri de saptanmıştır. Bu nedenle opere olacak hasta seçiminde bu gelişmelerin klinik faydasının bilinmesi önem kazanmıştır. Tüm bu gelişmelerin ışığında opere olacak hasta seçimi basit bir teste dayandırılmaz. Klinik ve laboratuvar

verilerinin birlikte değerlendirilmesi ve en az komplikasyona yol açacak hastaya göre en uygun olacak yöntem seçilmelidir (78).

Tiroid nodüllerinin görülme sıklığı araştırılan popülasyona göre farklılık gösterir. Radyasyona maruz kalmamış çocuklarda % 0.22 - 1.5 oranında nodül görülürken Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde bu oran % 4 – 7 arasında görülür, kadınlarda daha sıktır ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar (1). İyonize radyasyona maruz kalma hem benign hemde malign tiroid nodülü sıklığını arttırır. Radyasyona maruz kalan popülasyonda palpe edilebilen tiroid bozuklukları % 20 – 30 oranında görülür. Radyasyona maruz kalmayan ve cerrahi tedavi uygulanan tiroid nodüllü hastalarda tiroid kanseri sıklığı % 10 –20 arasında bulunurken radyasyona maruz kalan vakalarda bu oran % 30 – 50' dir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde okült nodüler hastalıklar sorun oluşturmaktadır. Palpasyonla normal olan tiroidlerin otopsi serilerinde bunların yaklaşık yarısında nodül saptanmıştır ve multinodüler guatr soliter nodüler guatra göre üç kat daha fazla oranda bulunmuştur. Bunun aksine palpable nodüllerde soliter nodüler guatr, multinodüler guatra göre üç kat fazla bulunmuştur. Palpasyonla normal bulunan tiroidlerdeki bir otopsi çalışmasında ise % 4.2 oranında 0.2 – 1.5 cm çaplarında okült tiroid kanseri saptanmıştır (79). Okült tiroid tümörlerinin çoğu birkaç milimetre çapında olduğu için otopside tiroid kanseri sıklığı tiroid eksplorasyonunun genişliğine ve gösterilen dikkate bağlıdır . Çalışılan popülasyona göre bu sıklık % 3.5 - 11 arasında değişir. Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ile 1 mm çaplı kistik ve 3 mm çaplı solit nodüller gösterilebildiği için okült lezyonların kliniği önem kazanmıştır.

Tiroid nodüllerinde öykü, malign lezyonlardan şüphelenmede bir gösterge olabilir. İyonize radyasyona maruziyet tiroid nodülü ve kanseri için bir risk faktörüdür. Yaşın bir nodülde kanser olasılığını etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Tiroid nodüllerinde kanser sıklığı yaşla birlikte artmasına rağmen, soliter tiroid nodülü olan genç hastalarda kanser sıklığı yüksektir (15 yaş altında % 45) (78). Yaşlı hastalarda yeni nodüllerin görülmesi yüksek

kanser riskini akla getirir (65 yaş üstünde yaklaşık % 45). Kadınlarda tiroid nodülleri daha sık görülmesine rağmen tiroid kanseri erkeklerde üç kat daha sıktır. Tek bir nodülün habis olma şansı multinodüler olandan daha fazladır (80). Tiroid kanseri görülme sıklığına bölgesel farklılıklarda etki eder. Tiroid hastalıkları genellikle tiroid kanseri ile birlikte değildir ancak Hashimoto tiroiditi ile birlikte lenfoma sıklığında bir artış görülür. Ayrıca multiple endokrin neoplaziler açısından hastada labil hipertansiyon ve ailede tiroid hastalığının varlığı araştırılmalıdır.

Fizik muayenede nefes darlığı, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı gibi lokal semptomlar malign lezyonun doku invazyonunu gösterebileceği gibi, benign nodüler guatrda birlikte de olabilir. Tiroid kanserli hastaların % 5' inden daha azında lokal semptomlar vardır. Obstruktif semptomları olan hastaların % 0 – 10' unda tiroid kanseri vardır. Radyasyona maruz kalmamış populasyonda multinodüler guatrda malignite riski soliter nodülden daha azdır (yaklaşık % 10). Radyasyona maruz kalanlarda ise bu oran daha yüksektir (% 18 – 30 arındadır) (78). Öykü ve fizik muayenede malignite ihtimalini arttıran risk faktörleri şunlardır; 20 yaşından genç ve 60 yaşından yaşlı olmak, erkek cinsiyet, çocukluk yada adölesan döneminde boyun bölgesinden radyasyona maruz kalmak, nodülün hızlı büyümesi, son zamanlarda konuşma, nefes alma ve yutmada değişiklik meydana gelmesi, ailede tiroid kanseri yada multiple endokrin neoplazi tip 2 bulunması, nodülün düzensiz ve sert olması, nodülün çevre dokuya yapışık ve fikse olması, vokal kord paralizisi olması ve bölgesel lenfadenopatinin var olması.

Laboratuvar incelemeleri nodüler tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle yardımcı olamamaktadır. Tiroid hormon değerleri genellikle normaldir ve diferansiye tiroid kanserleri için özgül tümör belirteçleri yoktur. Tiroid kanserli hastaların çok az bir kısmında karsinoembriyonik antijen düzeyleri yüksektir. Serum tiroglobulin düzeyleri foliküler epitelden köken alan diferansiye kanserlerde yüksek, anaplastik veya medüller tiroid

kanserlerinde normal veya düşüktür. Tiroglobulin düzeyleri, diferansiye kanserlerin cerrahi tedavisinden sonra normale döndüğü halde metastatik kanserlerde böyle olmaz. Benign ve malign soliter tiroid nodüllü hastalar karşılaştırıldığında ise tiroglobulin düzeylerinde önemli farklılıklar görülmemiştir. Bunun ötesinde tiroglobulin düzeyleri Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, subakut tiroidit ve nontoksik tiroidit gibi benign hastalıklarda da yüksek olabilir. Bu nedenlerle tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde serum tiroglobulin düzeyi ölçümleri yeterince yardımcı olamamaktadır. Medüller tiroid kanseri olan hastaların % 75' inde serum kalsitonin düzeyleri yüksektir ve ailede tiroid kanseri olan hastalarda özellikle ölçülmelidir (81). Ancak yanlış pozitif sonuçlar siktir ve anormal sitolojik bulgularla veya klinik olarak medüller tiroid kanserinden şüphelenmedikçe bu ölçüm hem yararsızdır hemde maliyet – etkin değildir (82). Bunun dışında serotonin, histaminaz, prostoglandinler ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid gibi belirteçler varsada bunlar kalsitonin kadar duyarlı testler değildir. Ayırıcı tanıda bilinmesi gereken en önemli nokta herhangi bir tiroid hastalığının bir veya daha fazla tiroid nodülüyle belirgin olabileceğidir. Granülatöz, piyojenik ve viral enfeksiyonlar, tek taraflı lob agenezisi, kistik higroma, dermoid kist ve teratom gibi durumlar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Nodül; Hashimoto tiroiditi, subakut tiroidit ve nadiren Riedel tiroiditinde olduğu gibi jeneralize tiroiditin belirgin bir alanı olabilir veya tiroid kisti, adenom veya karsinomda olduğu gibi daha fokal bir anatomik lezyona bağlı olabilir.

Nodüler tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde sintigrafi, ultrasonografi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve nodül süpresyonu uygulanan tanı yöntemleri arasındadır. Tiroid sintigrafisinin birinci aşamada rutin olarak kullanılması maliyet etkin olmaması nedeniyle pek çok klinisyen tarafından eleştirilmektedir ancak yine de yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiroid sintigrafisinde I131 , I123 ve Tc99m perteknetat kullanılabilirsedde I131 izotopunun çok daha fazla radyasyona (2.8 rada karşı 100 – 200 rad) neden olmasından dolayı daha çok I123 ve Tc99m perteknetat kullanılır. Nodül tespit etmede, I-131, Tc-99' a göre daha

duyarlıdır (83). Sintigrafide nonfonksiyonel nodüller soğuk alan (hipoaktif nodül), hiperfonksiyone nodüller ise sıcak alan (hiperaktif nodül) olarak değerlendirilir (Şekil 4)



**Şekil 4:** İki adet tiroid sintigrafisi görünümü. Sol taraftaki fotoğrafta ok sintigrafik olarak hipoaktif bir bölgeyi, sağ taraftaki ok ise hiperaktif bir bölgeyi göstermektedir (84)

Tiroid nodüllerinin sintigrafide saptanabilmesi için 1 cm' den büyük olmaları ve normal fonksiyonel tiroid dokusundan farklı aktivitede olmaları gereklidir (85). Sintigrafi benign nodülleri malign nodüllerden ayırmaz ve sadece nodülün fonksiyonel durumuna dayanarak malignite olasılığını tayin etmede kullanılabilir.

Malignite soğuk nodüllerin % 16 ' sında sıcak nodüllerin ise % 4 ünde bulunmuştur (86). Soğuk nodüllerin malignite ihtimali sıcak nodüllerden daha yüksektir ancak buna rağmen sintigrafi bulgusu ne olursa olsun bu durum maligniteyi ekarte ettirmez. Bazı malign lezyonlar teknesyum tuttuğu halde I131 tutmaz buda iki sintirafinin farklı iki sonuç verebilmesine yol açar ve teknesyumla sıcak alan iyot 131 ile soğuk alan çıkabilir. Benign nodülleri malign nodüllerden ayırmak için kullanılan yöntemlerden biride amerisyum 241 ile yapılan sintigrafidir. Bu tekniğin Tc99m ve I131' e oranla daha duyarlı ve özgül olabileceği bildirilmektedir ancak % 60 oranında yalancı pozitif sonuçlar alınmıştır. Se75 ile sintigrafi,

termografi, manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi gibi teknikler kullanılabilse de hiçbiri I131 ve Tc99m' den daha yararlı bulunmamıştır.

Tiroid ultrasonografisi ile artık 1 mm' ye kadar olan lezyonlar saptanabilmektedir. En önemli kullanım alanı solid ve kistik lezyonların ayırımıdır. Bu yüksek rezolüsyonlu ultrasonografiler sayesinde pek çok kistik nodülün hakiki kist olmadığı, solid doku içerdiği ve karışık eko paterni verdiği belirlenmiştir. Solid lezyonlar benign olabileceği gibi kistik lezyonlar da malign olabilir. 3 cm üzerindeki karsinomlar kistik dejeneasyon gösterip eko paternini bozabilmektedirler (78). Tiroid ultrasonografisi nodülün benign – malign ayırımını yapamaz ancak bir fikir verebilir. Tiroid nodülleri hipoekoikse, kenarları düzensizse ve çevresinde halo yoksa ,kalsifikasyon içeriyorsa malignite olma ihtimali artar. Eğer nodül kistik ve homojen hiperekoik ise muhtemelen benigndir (82,87). Bunun dışında ultrason bazı durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisini yapmak için bir rehber olarakta kullanılır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ve operasyon için hasta seçiminde çok değerli bir tanı aracıdır. Tanı değerinin çok yüksek olması, ucuz olması ve kolay uygulanabilir olması bu tanı aracını önemli kılan nedenler arasındadır.

İİAB için bugün 22-27 gauge iğneler kullanılmakta olup en sık kullanılanı 25 gauge iğnedir. Bu metod tiroidin histolojik incelemesinin yapılmasına olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0.5-1 cm. çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir (70). Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroidin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken, İİAB ile doku tanısı %90' ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle yapılabilmektedir.

Literatürde İİAB sonuçları %50-90 benign (ortalama %70), %10-30 oranında şüpheli yada nondiagnostik (ortalama %20), %1-10 oranında da malign (ortalama %5) olarak belirtilmiştir (88,89,90). Böylece kanser şüphesi ile yapılacak cerrahi oranı %25 oranında azaltılabilmektedir. Bu yöntem ile yapılan sitolojik analizin doğruluğu biyopsiyi ve sitolojik

incelemeyi yapan kişiye bağılı olarak % 50 – 97 arasında değişir.1 cm‘ den küçük nodüllerde ve 4 cm‘ den büyük kistik nodüllerde biyopsi daha zor olur ve hata oranını arttırır.

USG eşliğinde İİAB‘ nin doğru ve kesin tanıyı koymada mükemmel bir tanı yöntemi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (91). Bu oranlar %80-95 olarak bildirilmiştir. USG eşliğinde İİAB eğer kistik bir materyal varsa tamamen boşaltılmasına ve kistin tama yakın kollapsına neden olabilmektedir. Bazı araştırmacılar USG ve İİAB‘nin birlikte kullanılmasının erken evre kanserleri yakalamada çok etkili olduğunu belirtirler (90). İlk İİAB‘ de yetersiz veya şüpheli sonuç, İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter veya dominant nodül, küçük ve tiroidin posterolateralinde yerleşmiş nodül, mikst yapıdaki nodülün solid kesimi, aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solid kısım kaldığından şüphelenilen kistik nodül, USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü varlığı USG eşliğinde İİAB endikasyonlarını oluşturur (92,93).

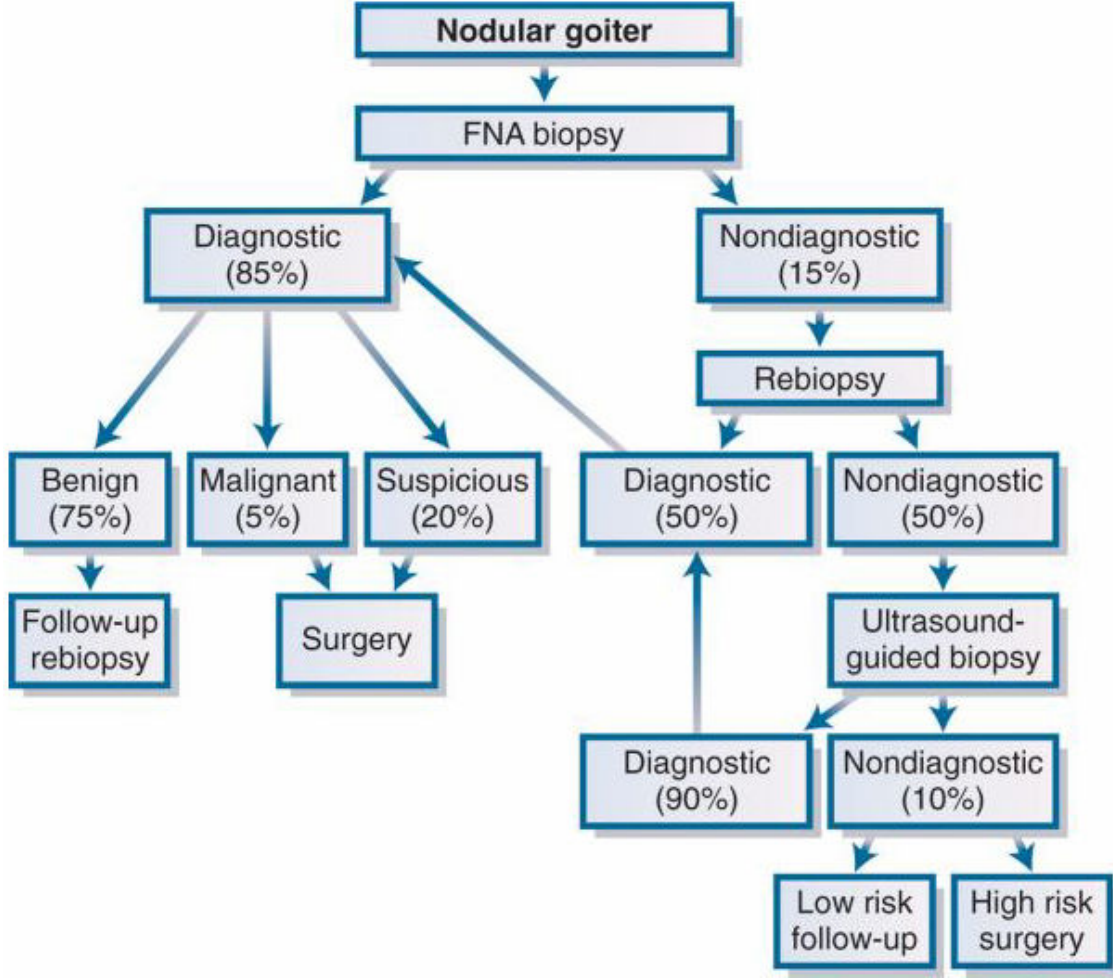
Eğer yeterli ve uygun bir aspirasyon biyopsisi yapıldıysa üç sitolojik sonuç olasıdır; benign, malign ve şüpheli. Benign sonuç oranı % 70, malign sonuç oranı % 5 ve geri kalan % 25 oranında şüpheli sonucun çıkması, klinisyeni şüpheli sonuçlar konusunda zor durumda bırakmaktadır. Eğer şüpheli sonuçlar benign gibi değerlendirilirse işlemin duyarlılığı azalmakta, malign gibi değerlendirilirsede özgülüğü azalmaktadır. şüpheli sonuçlarda biyopsi tekrarı yararlı bir yöntem olabilir ancak genel olarak tüm şüpheli nodüllerin cerrahi eksizyonu önerilmektedir.

İİAB‘nin kullanılması operasyona giden hasta sayısını yarıya indirmekle kalmamış aynı zamanda önemli bir maddi yararda sağlamıştır. Biyopsi sonucuna göre opere olan hastalarda malignite sıklığıda iki katına çıkmıştır. Literatürde İİAB‘nin sensitivitesi % 65 - 98 (ortalama % 83) arasında değişmekle birlikte spesifitesi % 72 - 100 (ortalama % 92). oranlarında bildirilmektedir (89,94). Bu nedenlerden ötürü tiroid nodüllerinin başlangıç

değerlendirmelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin rutin kullanılması önerilmektedir (Şekil 5)

Tiroid süpresyonu, nodülü olan hastalardaki diğer bir yaklaşımdır. Bu şekilde nodülün küçülmesi beklenir. Fakat bir araştırmaya göre bu yöntemle soliter, kistik olmayan nodüllerin küçülme ya da kaybolma oranı % 2' den azdır. Eğer bu yöntem seçilirse hastalar nodül büyüklüğü takibi için 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Eğer soliter ya da dominant nodülde tam gerileme olmazsa hasta opere edilmelidir (78).

Tiroid nodüllerinin tedavinde bazı ilkelere göre hareket etmek gerekir. Eğer fizik muayene ve öykü ile malign olduğundan şüphelenirse diğer yöntemlerin sonucu ne olursa olsun nodül çıkarılmalıdır, İnce iğne aspirasyon biyopsisinde malign ya da şüpheli çıkan nodüller çıkarılmalıdır, 25 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalardaki soliter nodüller çıkarılmalıdır. Bunun dışında son zamanlarda konuşma, nefes alma ve yutmada değişiklik meydana gelmesi gibi semptomları olmayan benign olduğu düşünülen diğer nodüller takip edilebilir.



**Şekil 5:** Nodüler tiroid hastalığının değerlendirilme şeması (95). Görüldüğü gibi nodüler guatrda ilk işlem İİAB olmaktadır .

### 3. MATERYAL VE METOD

Biz bu çalışmada 2006 – 2007 yılları arasında iki yıl boyunca Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde tiroid nodülü nedeniyle opere edilen 125 hastayı retrospektif olarak inceledik.

Opere edilen tüm nodüller guatrılı hastaların yaşı, cinsi, ultrasona göre nodül boyutu ve sayısı, teknesyum 99m ile yapılan tiroid sintigrafisi , preopeparatif ince iğne aspirasyon biyopsisi ve postoperatif patoloji sonucu değerlendirilmek üzere kaydedildi.

Yaş verileri literatürde 20 yaş altı ve 60 yaş üstünde kanser riskinin artmış olduğu veriler doğrultusunda 20 yaş altı, 20 -60 yaş arası ve 60 yaş üstü hastalar olarak üç grup şeklinde gruplandırıldı. Cins verileri kadın ve erkek olarak gruplandırıldı. Ultrason verileri iki şekilde gruplandırıldı; birinci grupta nodül büyüklüğü, ikinci grupta nodül sayısı dikkate alınarak gruplandırıldı. Nodül boyutuna göre hastalar 1cm ve altında nodülü olan hastalar, 1 cm ve 2 cm arasında nodülü olan hastalar 2 cm ve 3 cm arasında nodülü olan hastalar ve 3 cm üstünde nodülü olan hastalar şeklinde dört grup olarak gruplandırıldı. Hastalar ayrıca nodül boyutu 3cm ve üzerinde olan hastalar ve 3 cm' den küçük nodülü olan hastalar olarak da gruplandırıldı. Nodül sayısına göre ise multinodüler ve soliter guatr şeklinde gruplandırıldı. Sintigrafi verileri hipoaktif nodül ve hiperaktif nodül şeklinde gruplandırıldı. İnce iğne aspirasyon biyopsisi değerleri benign ve malign olarak gruplandırıldı. Postoperatif patoloji verileride benign ve malign olarak gruplandırıldı.

Hastaların tüm bu verileri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows programına veri olarak girildi.

Bu gruplamalara göre değerlendirilen verilerle ilk önce SPSS for Windows programıyla sıklık istatistikleri uygulandı ve literatürle karşılaştırıldı.

Daha sonra bu verilerin birbirleriyle olan ilişkileri SPSS for Windows programıyla çok değişkenli varyans analizi kullanılarak değerlendirildi.

Çok değişkenli varyans analizi ile aralarında istatistiki olarak anlamlı ilişki çıkan gruplara Pearson ki – kare, Spearman korelasyon testi, Fisher kesin ki – kare testi analizleri uygulanarak aradaki ilişki incelendi.

Ayrıca konvansiyonel yöntemle duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanarak incelendi ve çıkan bulgular literatürle karşılaştırılıp değerlendirilerek yorumlandı.

İstatistiki anlamlılık düzeyini değerlendirmek için 'p' değeri ve korelasyon düzeyini değerlendirmek için ise 'r' değeri kullanıldı. P değeri 0.05 değerinin altında olduğunda iki değişken arasında İstatistiki anlamlılık olduğu ve R değeri 0.2 değerinin üstünde olduğunda iki değişken arasında anlamlı bir korelasyon olduğu kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Bu tez çalışması 2006 – 2007 yılları arasında iki yıl boyunca Dr. Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde tiroid nodülü nedeniyle opere olan 102 kadın ve 23 erkek hastanın, yedi farklı değişkeni değerlendirilerek yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğu kadındı (%81.6 = 102 hasta). Kadın/Erkek 4.43 bulundu.

Hastaların büyük çoğunluğu 20 ile 60 yaş arasındaydı (%83.2 = 104 hasta). 20 yaş altındaki hasta oranı çok düşüktü (%1.6 = 2 hasta).

Hastaların tiroid ultrasonuna göre nodül büyüklüğü göz önüne alındığında 1 cm altındaki nodül oranı oldukça düşükken (%0.8 = 1 hasta), 3cm üstündeki nodül oranı büyük çoğunluğu oluşturmaktaydı (%64.8 = 81 hasta). Nodüllerin %90.4'ünde ise nodül boyutu 2cm üzerindedir (113 hasta). Nodül boyutuna göre hastalar 3 cm ve üzerinde ile 3cm' in altında olarak iki gruba ayrıldığında ise hastaların %75.4 oranında 3 cm ve daha büyük nodüle sahip olduğu bulundu.

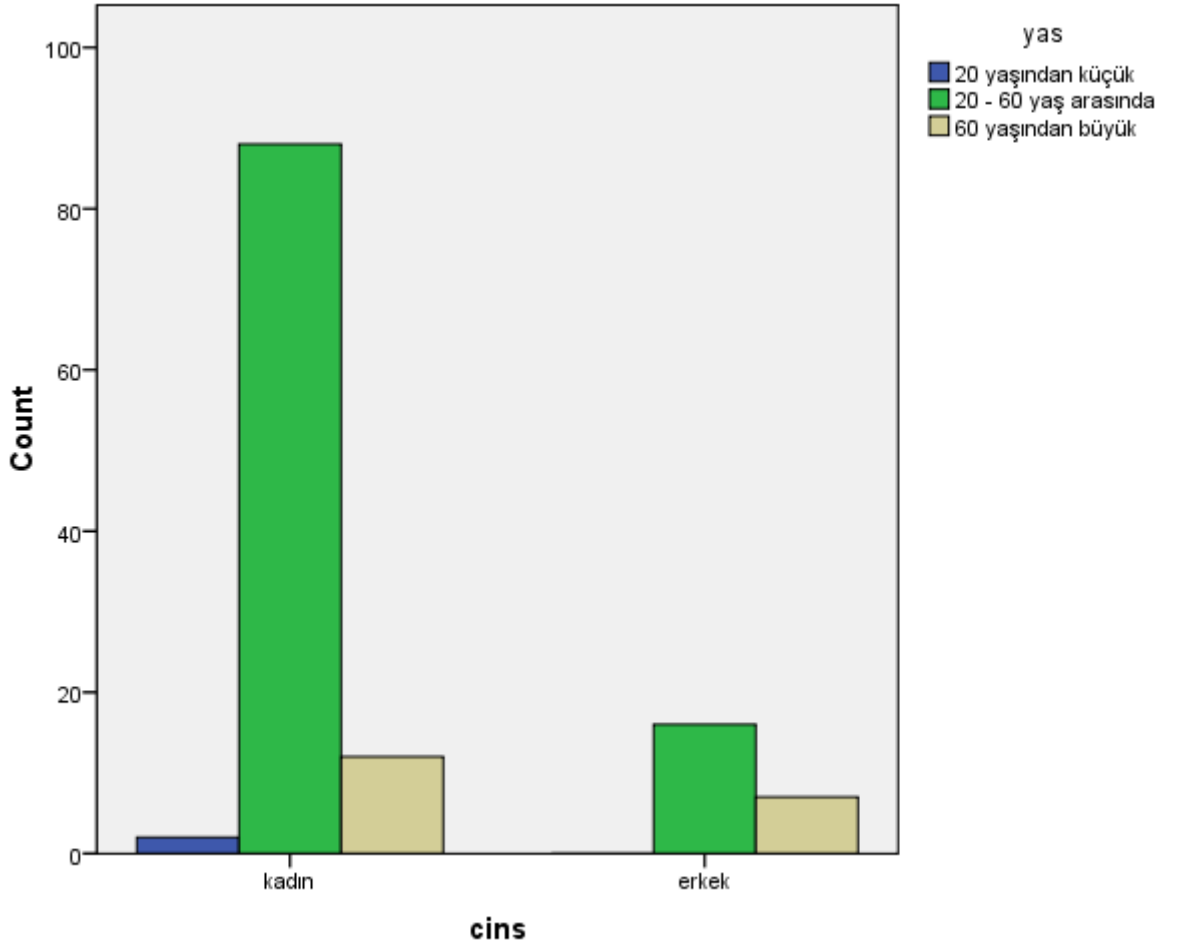
Nodüllerin yaklaşık dörtte üçü sintigrafik olarak hipoaktif (% 72.8 = 91 hasta). Hipoaktif nodül oranı hiperaktif nodül oranına göre 2.67 kat daha fazla bulundu.

İİAB hastaların büyük kısmında benign çıkmıştır (%88.8). Bening sitoloji oranı malign sitoloji oranından 7.92 kat daha fazla çıkmıştır. Malign sitoloji oranımız %12 bulunmuştur.

Opere edilen hastalarda postoperatif patoloji sonuçları büyük oranda benign gelmiştir (%88 = 110 hasta). Başka bir ifadeyle benign patoloji oranı 7.3 kat daha fazladır. Malign patoloji oranımız %12 bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastalarımızın büyük çoğunluğu, ultrasona göre, multinodüler bir guatra sahipti (%74.4). Multinodüler guatrılı hasta oranı 2.9 kat fazla bulunmuştur.

Yaş ile cinsiyet arasındaki verilere göre yaş küçüldükçe hastalarda kadın olma oranı artmakta, yaş büyüdükçe de erkek olma oranı artmaktadır ( $p = 0.02$ ,  $r = 0.207$ ) (Şekil 6).



Şekil 6: Yaş ile cinsiyet arasındaki ilişki.

Cins ile karşılaştırıldığında erkek hastaların nodüllerinin daha büyük olduğu görüldü ( $p = 0.114$ ,  $r = 0.142$ ).

Yaş ile USG' ye göre nodül boyutları karşılaştırıldığında aralarında herhangi bir korelasyon ve istatistiki olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı ( $p = 0.753$ ,  $r = 0.028$ ).

Kadın hastalarda %9.8 olan malignite oranı, erkek hastalar için %21.73 olarak çıkmıştır (Tablo1). Başka bir ifadeyle erkek hastaların tiroid nodülleri kadın hastalara göre 2.21 kat daha fazla malign çıkmaktadır. Erkek cinsiyet tiroid nodüllerinde malignite oranını arttırmasına rağmen bu oran istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (p = 0.150).

**Tablo 1:** Cinsiyet ile postoperatif patoloji arasındaki ilişki.

			patoloji		
			benign	malign	Toplam
cins	kadın	sayı	92	10	102
		Cins içindeki %	90,2%	9,8%	100,0%
	erkek	sayı	18	5	23
		Cins içindeki %	78,3%	21,7%	100,0%
	Toplam	sayı	110	15	125
		Cins içindeki %	88,0%	12,0%	100,0%

Yaş ile İİAB arasındaki istatistiki veriler incelendiğinde İİAB sonucu malign olan hastaların %85.71' inin 20 – 60 yaş arasında olduğu görülmüştür. Bu yaş grubunda %11.53 olarak çıkan malignite oranı, 20 yaş altında %50, 60 yaş üstünde ise %5.26 çıkmıştır.

Multinodüler nodüllü hastalarda malignite oranı %9.6' sını iken, soliter nodüllerde bu oran %18.75 gelmiştir. Soliter nodüllerin yaklaşık iki kat fazla oranda daha fazla malign çıkma şansına sahip çıkmıştır ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.209).

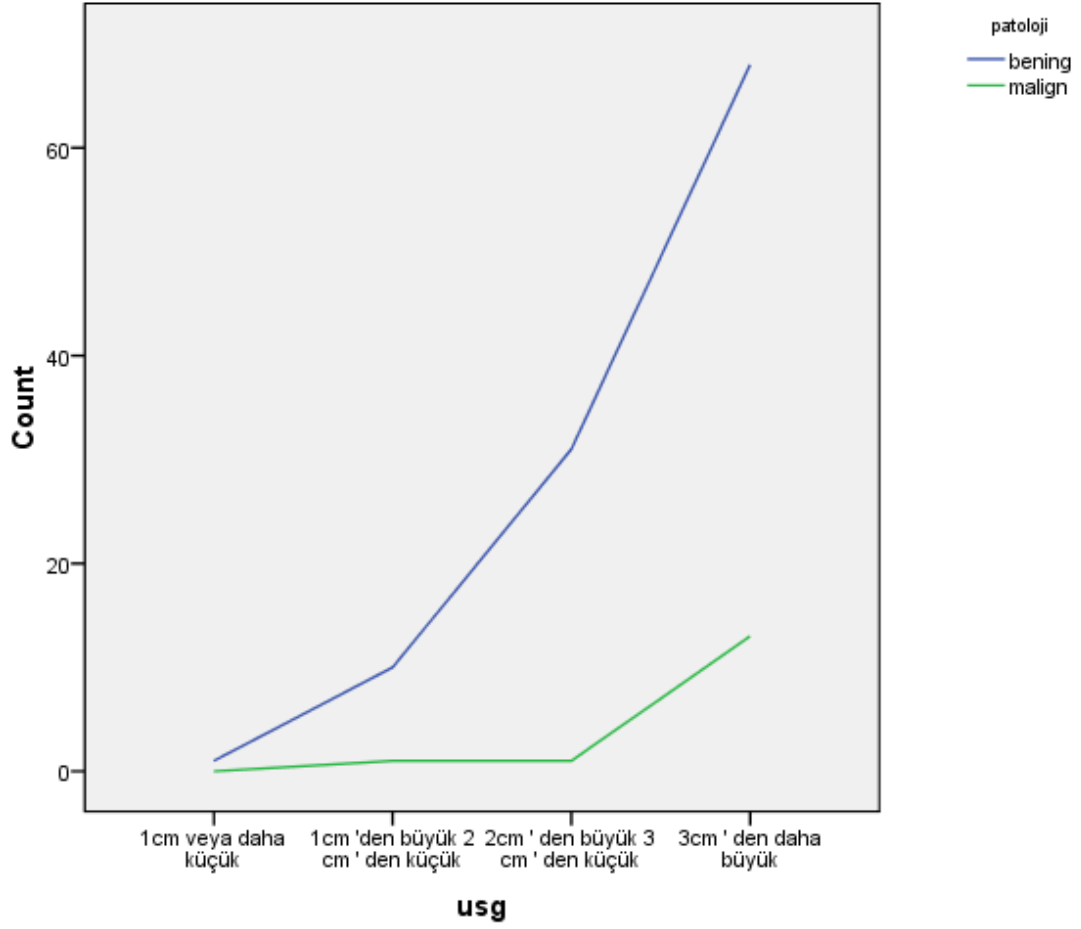
Çalışmamızda hipoaktif nodüllerin malignite oranı %13.2 çıkarken hiperaktif nodüllerde bu oran %8.8 çıkmıştır. Hipoaktif nodüller daha malign gibi görünmekle birlikte

nodülün sintigrafik görünümü ile postoperatif patoloji arasında istatistiki bir anlam bulunamıştır ( $p=0.758$ ).

Hastalar nodül boyutuna göre dörde ayrıldığında nodül boyutu 3cm' in üstünde çıkan hastalarda malignite oranı %16 çıkmıştır (Şekil 7). Bu grupta duyarlılık %86.66, özgüllük ise %38.18 çıkmıştır. Hastalar USG' ye göre 3cm altında ve 3cm ve üstünde nodülü olanlar olarak iki gruba bölünürse o zaman duyarlılık %93.33' e çıkmaktadır ve özgüllük ise %27.27' ye düşmektedir. 3 cm ve üzerindeki nodüllerde malignite oranı % 14.9 iken aynı oran 3 cm altındaki nodüller için % 3.2 çıkmıştır. Bu verilere göre 3 cm ve üzerindeki nodüller 3 cm ' den küçük nodüllere göre yaklaşık 4.6 kat daha fazla malign çıkmaktadır. Korelasyon ve varyans analizleri yapıldığında nodül boyutu ile patoloji arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0.055$ ).

USG ile nodül sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde ( Şekil 7) USG ' ye göre nodül boyu arttıkça soliter nodül olma şansı artmaktadır ve istatistiki olarak da anlamlı çıkmıştır ( Pearson ki-kare testi ile  $p = 0.034$ , çok değişkenli varyans analizi ile  $p=0.027$ )

Yaş ile patoloji arasında ki verilere göre (Tablo 2) postoperatif malign patoloji sonucu olan hastaların üçte ikisi 20 – 60 yaş grubu hastalardan olmaktadır (% 66.66 = 10 hasta). Bu yaş grubundaki hastaların postoperatif patolojileri % 9.6 ' sında malign gelirken malignite oranı 60 yaş üstü hastalar için %21.05 ile yaklaşık iki kat daha sık çıkmıştır. Çok değişkenli varyans analizi yapıldığında yaş arttıkça postop patolojinin malign olma oranının arttığı görülmüştür ( $p = 0.036$ ,  $r = 0.209$ ).



**Şekil 7:** USG' ye göre nodül boyutu ve postoperatif patoloji arasındaki ilişki.

**Tablo 2 :** Yaş ile patoloji arasındaki ilişki

yaş	patoloji		
	benign	malign	Toplam
20 yaşından küçük	1	1	2
20 - 60 yaş arasında	94	10	104
60 yaşından büyük	15	4	19
Toplam	110	15	125

İİAB sonuçları değerlendirildiğinde iiab postoperatif malign patolojiyi yakalama konusunda %66.7 oranında duyarlı ve %96.4 oranında özgül çıkmıştır (Tablo 3). Korelasyon ve varyans analizleri yapıldığında İİAB ile postoperatif patoloji arasındaki korelasyon ve istatistiki anlamlılığın yüksek olduğu görüldü ( $p = 0.000$ ,  $r = 0.649$ ).

**Tablo 3:** İİAB ile postoperatif patoloji arasındaki ilişki .

iiab	patoloji		
	bening	malign	Toplam
bening Sayı	106	5	111
İiab içindeki %	95,5%	4,5%	100,0%
patoloji içindeki %	<b>96,4%</b>	33,3%	88,8%
malign Sayı	4	10	14
İiab içindeki %	28,6%	71,4%	100,0%
patoloji içindeki %	3,6%	<b>66,7%</b>	11,2%
Toplam Sayı	110	15	125
İiab içindeki %	88,0%	12,0%	100,0%
patoloji içindeki %	100,0%	100,0%	100,0%

Çalışmamızda İİAB yapılan hastaların büyük çoğunluğunun nodül çapı 3 cm üzerinde olan hastalar olduğu belirlenmiştir (%64.8). Bu oran 2cm ' den büyük 3 cm' den küçük nodüller için %25.6, 1cm 'den büyük 2 cm ' den küçük nodüller için %8.8, 1cm veya daha küçük nodüller için %0.08 çıkmıştır. Nodül boyu arttıkça İİAB yapma oranında artmaktadır; ancak bu ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.358$ ).

Nodül sayısı ile İİAB arasındaki ilişki incelendiğinde (Tablo 4) Duyarlılık yönünden soliter ve multinodüler nodüllerin İİAB ' de malign sitolojiyi yakalamadaki duyarlılıkları eşit bulunmuştur ( %50 ) ancak soliter nodüllerin %21.8 'i İİAB ' de malign sitolojiye sahipken bu oran multinodüler hastalarda % 7.5 ile neredeyse üç kat daha düşük bulunmuştur .Bu

verilere göre nodülün soliter olması İİAB sonucunun malign olma riskini arttırmaktadır ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $p = 0.046$  ,  $r = 0.199$ ).

**Tablo 4:** İİAB ile nodül sayısı arasındaki ilişki.

Nodül sayısı	iiab		
	bening	malign	Toplam
soliter	25	7	32
multinodüler	86	7	93
Toplam	111	14	125

Çalışmaya aldığımız hastalardan hipoaktif nodüle sahip olanlara İİAB yapılma oranı %72.8 iken hiperaktif nodüllerin %27.2' sine İİAB uygulanmıştır. İİAB yaklaşık 2.7 kat daha sık olarak hipoaktif nodüllere uygulanmıştır. Hipoaktif nodüllerde %12.08 olan İİAB' deki malignite oranı hiperaktif nodüller için %8.8 çıkmıştır. Hipoaktif nodüllerin İİAB' deki malignite oranı daha yüksek olsada arada istatistiki olarak anlamlı bir ilişki çıkmamıştır ( $p=0.757$ ). Çalışmaya aldığımız hastalardan multinodüler guatra sahip olanlara İİAB yapılma oranı %74.4 iken soliter nodüllerin %25.6' sına İİAB uygulanmıştır. İİAB yaklaşık 2.9 kat daha sık olarak multinodüler guatra sahip hastalara uygulanmıştır. Soliter nodüllerin %21.8' i İİAB' de malign sitolojiye sahipken bu oran multinodüler hastalarda %7.5 ile neredeyse üç kat daha düşük bulunmuş olup aradaki ilişki istatistiki olarak da anlamlı çıkmıştır ( $p=0.046$ ,  $r=0.199$ )

Çalışmamızda hem hipoaktif hem de hiperaktif nodüller daha çok 3 cm üzerinde olma eğiliminde bulunmuştur. Nodülün sintigrafik özelliğiyle boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki çıkmamıştır ( $p=0.817$ ).

Aynı şekilde nodüllerin sintigrafik özelliği ile nodül sayısı arasında da anlamlı istatistiki bir ilişki bulunmadı ( $p=0.821$ ).

Cins ile sintigrafi arasındaki ilişki incelendiğinde kadın hastaların sintigrafik olarak hipoaktif nodüle sahip olma oranı %70.58 iken bu oran erkek hastalarda %82.6 çıkmıştır. Bu verilere göre erkek hastaların sintigrafik olarak hipoaktif nodüle sahip olma oranı kadın hastalardan daha fazladır ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.306$ ).

Çalışmamızda nodül boyutu attıkça nodülün hem soliter hem de multinodüler yapıya sahip olma oranı artsa da; soliter bir yapıya sahip olma olasılığı daha fazla artmaktadır ve bu istatistiki olarak da anlamlı çıkmıştır (pearson ki-kare testindeki  $p=0.034$ ).

Yaş ile sintigrafi arasındaki ilişki incelendiğinde 20 yaşından küçük iki hastanın da nodülleri sintigrafik olarak hipoaktif çıkmıştır. 60 yaşın üstündeki hastalarda ise bu oran % 52.63 iken hastaların büyük çoğunluğunu içeren 20 – 60 yaş arası hastalarda bu oran % 75.96 çıkmıştır.

Çalışmamızda SPSS for Windows ile Spearman korelasyon analizi uygulandığında; İİAB sonuçları ile patoloji sonuçlarının korelasyon düzeyi çok yüksek çıkmıştır. Bunun dışında oranı düşükte olsa İİAB ile nodül sayısı, yaş ile cins, yaş ile sintigrafi arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon ilişkisi görülmüştür (Tablo 5)

**Tablo 5:** Spearman'ın korelasyon analizi.  $P < 0.05$  ve  $r > 0.2$  düzeyleri anlamlı kabul edildi. Bu analize göre İİAB ile patoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı çok kuvvetli bir korelasyon mevcuttur. Anlamlılık düzeyi daha düşük olsa da nodülün sayısı ile İİAB sonuçları arasında, yaş ile cins arasında, yaş ile sintigrafik görünüm arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Anlamlı olan değerler koyu yazılmıştır.

Spearman korelasyon analizi		Yaş	Cins	USG	Sintigraf i	İİAB	Patoloji	Nodül sayısı
Yaş	r	1,000	<b>,207</b>	,028	<b>,203</b>	,120	,069	,055
	p	.	<b>,020</b>	,753	<b>,023</b>	,183	,445	,541
Cins	r	<b>,207</b>	1,000	,142	,105	,159	,142	,005
	p	<b>,020</b>	.	,114	,245	,077	,113	,953
USG	r	,028	,142	1,000	,064	,080	,158	,169
	p	,753	,114	.	,481	,377	,078	,059
Sintigraf i	r	<b>,203</b>	,105	,064	1,000	,046	,060	,029
	p	<b>,023</b>	,245	,481	.	,610	,508	,748
İİAB	r	,120	,159	,080	,046	1,000	<b>,649</b>	<b>,199</b>
	p	,183	,077	,377	,610	.	<b>,000</b>	<b>,026</b>
Patoloji	r	,069	,142	,158	,060	<b>,649</b>	1,000	,122
	p	,445	,113	,078	,508	<b>,000</b>	.	,176
Nodül sayısı	r	,055	,005	,169	,029	<b>,199</b>	,122	1,000
	p	,541	,953	,059	,748	<b>,026</b>	,176	.

## 5. TARTIŞMA

Tiroid nodüllerinin sıklığı uygulanan yöntemlere göre değişmektedir. Palpasyon tiroid bezi muayenesinde vazgeçilmez bir yöntem olmasına rağmen ne yazık ki palpe edilebilen tiroid nodülü sıklığı ile USG veya otopsi serilerinde bulunan nodül sıklığı arasında çok önemli farklar vardır (2,3).

Nodülün varlığı dışında öykü ve fizik muayenede malignite ihtimalini arttıran risk faktörleri vardır ki bu faktörler; 20 yaşından genç ve 60 yaşından yaşlı olmak, erkek cinsiyet, çocukluk yada adölesan döneminde boyun bölgesinden radyasyona maruz kalmak, nodülün hızlı büyümesi, son zamanlarda konuşma, nefes alma ve yutmada değişiklik meydana gelmesi, ailede tiroid kanseri yada multiple endokrin neoplazi tip 2 bulunması, nodülün düzensiz ve sert olması, nodülün çevre dokuya yapışık ve fikse olması, vokal kord paralizisi olması ve bölgesel lenfadenopatinin var olmasıdır (95).

Elimizde malignite ihtimalini arttıran bu kadar ucuz ve önemli veri varken bu verileri elde etmek için çaba harcamak ve elde edildiğinde de kullanmak en ideal yaklaşım gibi görünmektedir. Ancak bu verilerin herbiri nodülün malignite olasılığını saptamak için gerekli ancak yeterli değildir.

Genel nüfusta tiroid nodüler hastalığı sık olmasına rağmen bu nodüllerin malign olma olasılığı yüksek değildir. Malignite oranı düşük olmasına rağmen tiroid nodüler hastalığının genel sıklığı göz önüne alındığında nodüllerin ayırıcı tanısı ve malignite riski taşıyıp taşımadığı mutlaka araştırılmalıdır. Bu nedenle elimizde olan diğer tanı yöntemlerini de kullanmak kaçınılmaz hale gelmektedir.

Bazı klinisyenler nodüler guatrı nodülün sintigrafik görünümüne göre değerlendirmekte ve nodül hipoaktif ise İİAB istemektedir. Ancak muayenede kitlenin kliniği,

sertliği, fiske olup olmadığı kordların durumu, bası bulgularının varlığı, boyun lenfatiklerinin durumu belirlendikten sonra nodüler guatrda yapılması gereken ilk işlem İİAB olmalıdır (95,96).

Ayrıca İİAB' nin başlağıç yöntemi olarak seğilmesinin maliyetleri azalttığına inanılır (97). Eğer İlk İİAB' de yetersiz veya şüpheli sonuç geldiyse, İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter veya dominant bir nodül ise, küçük ve tiroidin posterolateralinde yerleşmiş bir nodül ise, mikst yapıdaki nodülün solid kesiminden biyopsi gerekliyse, aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solid kısım kaldığından şüphelenilen kistik bir nodül ise, USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü varsa USG eşliğinde İİAB yapılmalıdır.

Malign patoloji dışlandıktan sonra yapılacak olan tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koymasđ bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (83,98). Tiroid sintigrafisi yorumlanırken; hastanın anamnezinin, tiroid palpasyonunun, varsa tiroid hormon ve USG sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi en sağlıklı sonuçları verecektir. Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapđ 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi, Basedow- Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditinin tanısında, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır.

Bizim çalışmamızda yedi farklı değişken mevcuttu ve bu değişkenlerin kendi aralarında yapılan istatistiki analizlerde en önemli ilişki Singer PA. ve arkadaşlarının da bulduğu gibi İİAB ile postoperatif patoloji sonuçları arasında çıkmıştır (88).

Yaş ile cinsiyet arasındaki verilere göre yaş küçüldükçe hastalarda kadın olma oranı artmakta, yaş büyüdükçe de erkek olma oranı artmaktadır ve bu istatistiki olarak anlamlıdır ( $p = 0.02$ ,  $r = 0.207$ )

Caruso D ve arkadaşları İİAB' nin duyarlılığını %65-98 ve özgüllüğünü %72-100 arasında bulmuşlardır. Biz de bu çalışmaya benzer olarak çalışmamızda İİAB' nin duyarlılığını %66.7, özgüllüğünü % 96.4 bulduk. Duyarlılığın düşük çıkması biyopsi yapılan hastaların nodül boyutunun yaklaşık %65 oranında 3 cm üzerinde büyüklüğe sahip olmasına bağlanmıştır, çünkü nodül boyutu attıkça İİAB' nin duyarlılığı Gharib H. ve arkadaşlarının çalışmalarında da gösterdikleri gibi azalmaktadır (90).

Vander JB ve arkadaşları Whickham Çalışması' nda tiroid nodülü sıklığını %3.2 ve kadın/erkek oranını 6.6:1 olarak bulmuşlardır (99). Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı 4.43:1 olarak bulunmuştur.

Ashcraft MW ve arkadaşları hipoaktif nodüllerde malignite oranını %16, hiperaktif nodüllerde ise % 4 bulmuşlardır; bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %13.18 ve %8.82 çıkmıştır (86). Çalışmamız göstermiştir ki tiroid nodüllerinde sintigrafik olarak nodülün hipoaktif olması Douglas Van Nostrand ve arkadaşlarının da bulduğu gibi malignite ihtimalini artırmaktadır ancak bizim çalışmamızda sonuç benzer çıkmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p=0.758$ ) ve bunda hasta dağılımının ve sayısının etkili olduğu düşünülmüştür (84). Bu da bize sintigrafi yapılacak hasta seçiminde daha fazla özen gösterilmesi gerektiğini göstermektedir.

Griffin JE ve arkadaşlarının da bulduğu gibi bizimde çalışmamızda soliter nodüllerde malignite oranı (%18.75), multinodüler guatrılardan (%9.6) daha yüksek bulunmasına rağmen soliter nodüllerin postoperatif patoloji ile istatistiki bir ilişkisi çıkmamıştır (80). Ancak bizim çalışmamızda İİAB sonuçlarıyla ilişkisi anlamlı bulunmuştur ve çalışmamıza göre soliter nodüllerin malign İİAB' ye sahip olma oranı daha yüksek çıkmıştır.

Yaş ile sintigrafi arasındaki ilişki incelendiğinde tüm yaş gruplarında hipoaktif nodül görülme oranı, hiperaktif nodül görülme oranına göre daha yüksek çıkmıştır ve bu oran istatistiki olarak anlamlı çıkmıştır ( $p=0.023$ ,  $r=0.203$ ). Hipoaktif nodüllerin malignite oranının daha yüksek olduğu göz önüne alındığında önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

Tan GH ve ark, Cooper DS ve ark. Papini E ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda nonpalpable tiroid nodüllerinin malignensiyi kestirim derecesini palpable tiroid nodülleri ile benzer bulmuşlar; 1cm altındaki mikropapiller tiroid kanserlerinin çok iyi prognoza sahip olması nedeniyle klinik veya sonografik olarak 1cm üzerindeki nodüllerin araştırılmasını önermektedirler (100,101,102).

Biz çalışmamızda nodül boyutu 3 cm ve üzerinde olan hasta oranının %75.2 ( 94 hasta ) fazla çıkması nodül boyutunun cerrahiye hasta seçiminde önemli bir kriter olarak değerlendirildiğini göstermektedir. 3 cm ve üzerindeki nodüllerde malignite oranı %14.9 iken aynı oran 3 cm altındaki nodüller için %3.2 çıkmıştır. Bu verilere göre 3 cm ve üzerindeki nodüller 3 cm' den küçük nodüllere göre yaklaşık 4.6 kat daha fazla malign çıkmaktadır ve bu da nodül boyutunun önemini yansıtmaktadır.

Singer PA ve ark. ile Caruso D ve ark. İİAB'de %50 -90 arasında benign sonuç bulmuşlardır. Çalışmamızda biz bu oranı %88 olarak onlarla uyumlu bulduk (88.89). İİAB'de malignite oranımız ise %11.2 bulunmuştur. Bu oran bizim postoperatif malignite oranımız

olan %12 ile çok yakın çıkmıştır. İİAB' nin kanser tanısındaki bu başarısına rağmen bu kadar çok benign sonucu çıkan hastanın operasyon kararında başka faktörlere de önem verildiğini göstermektedir.

Cins ile USG' ye göre nodül boyutları arasında sonuçları karşılaştırıldığında erkek hastaların nodüllerinin daha büyük olduğu görüldü ( $p = 0.013$ ). Erkek hastalarda nodüllerin malignite oranının daha yüksek olması bu sonucu daha önemli bir hale getirmektedir.

USG ile nodül sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde USG ' ye göre nodül boyu arttıkça soliter nodül olma şansı artmaktadır ( $p=0.027$ ). Soliter nodüllerin daha malign olma eğiliminde olması bu ilişkiyi daha önemli bir hale getirmektedir.

Soliter nodüllerin %21.8'i İİAB' de malign sitolojiye sahipken bu oran multinodüler hastalarda % 7.5 ile neredeyse üç kat daha düşük bulunmuştur .Bu verilere göre nodülün soliter olması İİAB sonucunun malign olma riskini arttırmaktadır ( $p = 0.046$ ,  $r = 0.199$ ). Bu veriler İİAB' nin soliter nodüllerde duyarlılığının daha yüksek olduğunu düşündürmüştür.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi hastalığın sıklığı, tanı yöntemlerindeki ve klinik bilgilerdeki gelişmeler göz önüne alındığında uzun yıllar daha tartışılan bir konu olmaya devam edecek gibi görünmektedir. Bu nedenle klinisyenlere yön gösterecek yeni çalışmalar yapılacaktır ve yapılmalıdır.

## 6. SONUÇLAR

1. Tiroid nodülleri kadın hastalarda 4.43 kat daha sık görülmektedir.
2. Tiroid nodüllerinde nodül boyutuna, opere edilecek hasta seçiminde çok fazla önem verilmektedir. Opere edilen hastaların %75.4' ü 3 cm ve üzerinde nodüle sahiptir.
3. Tiroid nodüllerinde nodülün sintigrafik görünümüne çok fazla önem verilmektedir. Opere edilen hastaların %72.8' i hipoaktif bir nodüle sahiptir.
4. Tiroid nodüllerinde malignite oranımız %12 çıkmıştır.
5. Çalışmamızda nodüllerin sintigrafik görünümü ile postoperatif patoloji sonuçları arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p < 0.05$ ).
6. Çalışmamızda nodüllerin sintigrafik görünümü ile İİAB sonuçları arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p < 0.05$ ).
7. Çalışmamızda preoperatif İİAB sonucu ile postoperatif patoloji sonucu arasında istatistiki olarak çok kuvvetli bir ilişki olduğu bulunmuş olup ( $P < 0.0001$ ). hem maliyet hemde planlanacak tedavi açısından İİAB'nin çok değerli bir tanı yöntemi olmaya devam edeceği kanısındayız.

## 7. ÖZET

Tiroid nodülleri hala tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Bu nedenle tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde hastanın kliniğine en uygun ve maliyet – etkin yöntemlerin kullanılması, hasta ve hekimini ilgilendirdiği kadar topluma getirdiği sosyoekonomik yük göz önüne alındığında çok önemli olmaktadır .

Nodül değerlendirmesinde İİAB‘ nin birinci basamak tetkik olarak uygulanması ve tiroid sintigrafi endikasyonlarının daha özenle konması için gerekli çaba gösterilmeli, gereksiz tiroid sintigrafileri en aza indirilmelidir.

Çalışmamızda hipoaktif nodüllerin malignite oranı %13.2 çıkarken hiperaktif nodüllerde bu oran %8.8 çıkmıştır. Hipoaktif nodüller daha malign gibi görünmekle birlikte nodülün sintigrafik görünümü ile postoperatif patoloji arasında istatistiki bir anlam bulunamıştır.

Tiroid nodüllerinde 3 cm ve üzerindeki nodüller, 3 cm ‘ den küçük nodüllere göre yaklaşık 4.6 kat daha fazla malign çıkmaktadır.

Tiroid nodüllerinde preoperatif İİAB sonuçlarıyla, postoperatif patoloji sonuçlarının ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, hem maliyet hemde planlanacak tedavi açısından İİAB‘nin çok değerli bir tanı yöntemi olmaya devam edeceği kanısındayız.

## **8. KAYNAKLAR**

1. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553–559.
2. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270–1280.
3. Rosen IB, Azadian A, Walfish PG, Salem S, Lansdown E, Bedard YC. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *Am J Surg* 1993;166:346–349.
4. Thomas CG, Buckwalter JA, Staab EV, Kerr CY. Evaluation of dominant thyroid masses. *Ann Surg* 1976;183:463–469.
5. Mazzaferri EL, de los Santos ET, Rofagha-Keyhani S. Solitary thyroid nodule: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1988;72:1177–1211.
6. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. *N Engl J Med* 1985;313:428–436.
7. Belfiore A, LaRosa GL, LaPorta GA. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: deviance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363–369.
8. Molitch M, Beck JR, Dreisman M, Gottlieb JE, Pauker SG. The cold thyroid nodule: an analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev* 1984;5:185–199.
9. Merke F. History and iconography of endemic goitre and cretinism. Lancaster, UK: MTP Press Limited, 1984.
10. Sawin CT. Goiter. In: Kiple KF, ed. *Cambridge world history of human disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993:750.

11. Thomas Wharton's Adenographia. Oxford: Clarendon Press, 1996.
12. Cranefield PF. The discovery of cretinism. Bull Hist Med 1962;36:489.
13. Kocher T. Zur Pathologic and Therapie des Kropfes. Dtsch Z Chir 1874;4:417.
14. Coindet J-F. couverte d'un nouveau remede contre le goitre. Ann Chim Phys 1820;15:49 (originally published in the Swiss Biblioteque Universelle, 1820, and reprinted in its entirety in J Pharmacie 1820;6:485).
15. Lugol JGA. moire sur l'emploi de l'iode dans les maladies scrophuleuses. Paris:1829.
16. Boussingault J-B. Recherches sur la cause qui produit le goitre dans les Cordilieres de la Nouvelle-Grenade. Ann Chim Phys 1831;48:4.
17. Chatin A. Existence de l'iode dans les plarites d'eau douce: consequences de ce fait pour le gognosie, la physiologie tale, la thrapeutique et peut-etre pour l'industrie. Compt Rend Acad Sci 1850;30:352.
18. Marine D, Kimball OP. Prevention of simple goiter in man. Arch Intern Med 1920;25:661.
19. Üstündağ M. İyot Yetersizliği Hastalıkları ve Tuzun İyotlanması. 22. Pediatri Günleri, 2000'li Yıllarda Çocuk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, İstanbul 2000:47-51.
20. Parry CH. Collections from the unpublished medical writings. London: Underwoods, 1825:111.
21. Graves RJ. Clinical lectures delivered by Robert J. Graves, M.D., at the Meath Hospital during the Session of 18345. Lond Med Surg J 1835;7:516.

22. Basedow CA. Exophthalmos durch hypertrophie des Zeilgewebes in der Augenhohle. WochenschrHeilkd 1840;6:197, 220.
23. Charcot JM. moire sur une affection caractrise par des palpitations du coeur et des arteres, la tumefaction de la glande thyroide et une double exophthalmie. Compt Rend Soc Biol 1857; 3(2nd series):43.
24. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology. vii. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. JAMA 1946;131:81.
25. Chapman E, Evans RD. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. JAMA 1946;131:86.
26. Astwood EB. Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. JAMA 1943;122:78.
27. Gull WW. On a cretinoid state supervening in adult life in women. Trans Clin Soc Lond 1874;7:180.
28. Ord WM. On myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the cretinoid□ affection occasionally observed in middle-aged women. Med Chir Trans 1878;61:57 .
29. Reverdin JL. Accidents conscutifs a l'ablation totale du goitre. Rev Med Suisse Romande 1882;2:539.
30. Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch Klin Chir 1883;29:254.
31. Ord WM. Report of a committee of the Clinical Society of London nominated December 14, 1883, to investigate the subject of myxoedema. Trans Clin Soc Lond 1888;21[Suppl] ).

32. Brown-Squard CE. Des effets produits chez l'homme par les injections sous-cutanes d'un liquide retire des testicules frais de cobaye et de chien. *Compt Rend Soc Biol* 1889;41:415.
33. Murray GR. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *BMJ* 1891;2:796.
34. Baumann E. Ueber das normale Vorkommen von Jod im Thierkorper. *Hoppe-Sey/er's Z Physiol Chem* 1895;21:319.
35. Kendall EC. The isolation in crystalline form of the compound which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiologic activity. *JAMA* 1915;64:2042.
36. Harington CR. Chemistry of thyroxine. II. Constitution and synthesis of desiodothyroxine. *Biochem J* 1926;20:300.
37. Harington CR, Barger G. Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem J* 1927;21:169.
38. Chalmers JR, Dickson GT, Elks J, et al. The synthesis of thyroxine and related substances. Part V. A synthesis of L-thyroxine from L-tyrosine. *J Chem Soc* 1949;3424.
39. Sawka AM, Gerstein MJ, Marriott MJ, et al. Does a combination regimen of thyroxine (T<sub>4</sub>) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T<sub>4</sub> alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4551.
40. Walsh JP, Shiels L, Mun Lim EE, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4543.

41. Clyde PW, Harari AE, Cetka EJ, et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2952.
42. Gross J, Pitt-Rivers R. The identification of 3:5:38-L-triiodothyronine in human plasma. *Lancet* 1952;1:439.
43. Gross J, Pitt-Rivers R. Physiological activity of 3:5:38-L-triiodothyronine. *Lancet* 1952;1:593.
44. Roche J, Lissitsky S, Michel R. Sur la triiodothyronine, produit intermediaire de la transformation de la diiodothyronine en thyroxine. *Compt Rend Acad Sci* 1952;234:997.
45. Roche J, Lissitsky S, Michel R. Sur la presence de triiodothyronine dans la thyroglobuline. *Compt Rend Acad Sci* 1952;234:1228.
46. Fernandez FH.;Cervical block anesthesia in thyroidectomy. *Int Surg* 69(4), 309,1984.
47. Ureles AL. Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history. Falk S (ed) *Thyroid Disease*. Raven Press. New York.1990;1:1-14.
48. Sadler GP, Clark OH.: Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT,Spencer FC (ed). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999.1661-1687.
49. Linos DA, Karakitsos D, Pappademetriu J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical ? *Eur J Surg*.1997 163:651-657.
50. Belfiore A, Garofalo MR. Giuffrida d et al, Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves disease. *J Clin Endocrino Metab*.1990; 70:830-835.
51. Razack MS, Lore JM, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total throidectomy for Graves disease. *Head Neck*. 1997;19:378-383.

52. Pearse AGE, Cavalheira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature*. 1967;214:929.
53. İşgör A.: Fonksiyonel embriyoloji. İşgör A (ed). *Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000. 3-12.
54. Yılmaz C.: Embriyoloji. Yılmaz C (ed). *Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 6-8.
55. Henry JF.: Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark O.H, Duh Q.Y (ed) *Textbook of endocrine surgery*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. 8-14.
56. Sanders LE, Cady B.: Embryology and developmental abnormalities. Cady B,Rossi RL (ed). *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders comp; 1991. 5-12.
57. Buckman LT.: Lingual Throid. *Laryngoscope* 1986; 46:765-784.
58. Dyson MD (1995) Endocrine system. In: Williams PL (ed) *Gray's anatomy*. Churchill Livingstone, New York, pp 1881–1906.
59. Ghanem N, Bley T, et al (2003) Ectopic thyroid gland in the porta hepatis and lingua. *Thyroid* 13:503–507.
60. William B. Stewart and Lawrence J. Rizzolo, *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* , Springer-Verlag ,Berlin Heidelberg ; 2007 : 13-20.
61. Oyar O. *Boyun Ultrasonografisi*. İzmir: E.Ü.Basımevi, 2000: 161-168.
62. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In *Surgical Anatomy and Technique*. Springer-Verlag. New York 1995;31-44.

63. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi 1990; 497-502.
64. Nikolaos Stathatos : Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland Clinical Correlates to Thyroid Cancer , Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management Second Edition , Humana Press Inc , Totowa, New Jersey 2006 ; 1 : 3-9.
65. Kuran O: Normal anatomi. Formül matbaası İstanbul 1980; 364-378.
66. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders Philadelphia. 1997;2:8-14.
67. Kuran O. Sistematik anatomi. 3.baskı. Filiz kitabevi. İstanbul.1993;7:631-632.
68. Hershan JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropi- releasing hormone in man. J Clin Endocrinol 1970; 31: 457.
69. Guyton CA : Textbook of medical physiology . Seventh edition , W.B.Saunders Company , 1986.
70. Clark HO: Endocrine surgeriy of the thyroid and parathyroid glands. The CV Mosby Company Missouri 1985.
71. Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfih PG: Reevaluatın of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. Surgery 1981; 90: 747- 56.
72. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. Endocrinol Rev 1981; 2: 87-101.
73. Ingbar HS, Brauerman EL: Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text JB Lippincott Company 1989.

74. Greenspan FS: The problem of the nodular goitre. *Med Clin N Am* 1991; 1: 195-209.
75. Shimkin PM, Sagerman RH: Lymphoma of the thyroid gland. *Radiology* 1969;92:812.
76. Wyngaarden BJ, Smith HL: Textbook of medicine, p. 1315-1340, W.B.Saunders Company, Philadelphia-Tokyo, 1988.
77. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol.* 1955;15:1270.
78. Kaynaroğlu Z.V. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım , Sayek İ , Temel Cerrahi , Güneş Kitapevi , 2004 : 3 ; 165; 1577 – 1581.
79. Tiszlavicz, L. and Z. Varga () " Malignant tumors associated with thyroid cancer in an autopsy material ." *Orv Hetil* , 1991 , 132 (11) : 575-8.
80. Griffin JE: Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules.*MJ Med Scien* 1988; 296: 336-345.
81. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al: Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:163-168.
82. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN: Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24:102-132.
83. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, Kirsh JC. Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. Falk SE. *Thyroid Disease: Second Edition.* Lippincott Raven. Philadelphia . 1997;9:135-143.

84. Douglas Van Nostrand : Radionuclide Imaging of Thyroid Nodules , Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management Second Edition , Humana Press Inc. , Totowa, New Jersey 2006 : 20 ; 226.
85. Ergin K, Acar H: Tiroid cerrahisi. Yargıçoğlu Matbaası, Ankara. 1985.
86. Ashcraft MW , Van Herle AJ : Management Of Thyroid Nodules . II . Scanning Techniques , Thyroid Suppressive Therapy ,And Fine Needle Aspiration . Head Neck Surg 3 :297 , 1981.
87. 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; 237:794-800.
88. Singer PA: Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. Otolaryngol Clin North Am 1996;29:577-591.
89. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. Endocrinologist 1991;1:194-202.
90. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Intern Med 1993;118:282-289.
91. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Thyroid 1998;8:15-21.
92. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, Perlmutter S. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. Thyroid 2000;10:235-239.

93. Ünal A. Klinik Cerrahi Onkoloji. Tiroid Kanserleri 1997;27:351-360.
94. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. Am J Med 1995;99:642-650.
95. Martin-Jean Schlumberger Sebastiano Filetti Ian D. Hay : Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders , Thyroid , Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology , 11th ed , Saunders, An Imprint of Elsevier Philadelphia 2008 ; 13 : 414-420.
96. Gedikli O. Tiroid nodülünün ayırıcı tanısında güncel temel yaklaşım ne olmalıdır? Kulak Burun Boğaz Klinikleri Dergisi, 2001;3:5, Sayı 1, Editör Gözlemi.
97. Supit E, Peiris AN. Cost-Effective Management of Thyroid Nodules and Nodular Thyroid Goiters. South Med J 2002; 95(5):514-519.
98. Wilson AG, O'Mara RE. Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes.Falk SE. Thyroid Disease: Second Edition. Lippincot Raven. Philadelphia.1997;8:113-131.
99. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR: The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 1968; 69:537-540.
100. Tan GH, Gharib H: Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997; 126:226-23.
101. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16:1-33.

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