

TC ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**AİLESİNDE NODÜLER GUATR OLAN ÇOCUKLARDA TİROİD NODÜL
PREVELANSI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZÜHAL AŞIK

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. HAKAN AYLANÇ

ÇANAKKALE 2015

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kulak Burun Boğaz uzmanlık/yan dal uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr.Halil ERDOĞAN'ın **Uzmanlık/Yan Dal Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13.02.2015

TEZ KONU BAŞLIĞI
Kronik Otitis Media'lı Hastalara Uygulanan Cerrahi Girişim Sonrası Yaşam Kalitesinin Orta Kulak Risk İndeksi İle İlişkisi

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Fevzi Sefa DEREKÖY

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Prof.Dr.Fevzi Sefa DEREKÖY

Prof.Dr. Hakan COŞKUN

Doç.Dr. Oğuz GÜÇLÜ

İmzası

.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 18.02.2015 tarih ve 12015.105... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR
ÇOMU Tıp Fakültesi
DEKAN

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde ve tezimin oluşmasında değerli katkıları bulunan tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Hakan Aylanç'a, tezimin oluşmasında ve hastaların ultrasonografik yönden değerlendirilmesinde yardımcı olan ve eğitimimde önemli katkıları olan Doç. Dr. Mehmet Aşık ve Yard. Doç. Dr. Nilüfer Aylanç'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen hocalarıma, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm hemşirelere ve diğer tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her anında sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme ayrıca çok teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Zühal Aşık

I. ÖZET

Amaç: Nodüler guatrın genetik olarak kümelenmesi ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Her ne kadar ikiz çalışmaları genetik bir kümelenme göstermişse de, bu konuyla ilgili yapılmış prospektif bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı ailesinde nodüler guatrı olan çocuklardaki nodül prevalansının değerlendirilerek ailesel kümelenmenin varlığının araştırılmasıdır.

Yöntem: Ailesinde nodüler guatr tespit edilen ve edilmeyen çocukların tiroit ultrasonu ile değerlendirilerek nodül prevalansı hesaplanmıştır.

Bulgular: Tüm çocukların 5'inde (%3.4) nodüler guatr saptandı. Ailesinde nodüler guatr öyküsü olan çocukların 2'sinde (%2.5), kontrol grubundaki çocukların 3'ünde (%4.7) nodüler guatr tespit edildi. 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuçlar: Bu çalışma nodüler guatr hastalığının ailesel yönünü araştıran ilk prospektif çalışmadır. Çalışmamızda nodüler guatrlı hastaların çocuk kitlesi hedeflenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda MNG'lı hastaların çocuklarında nodüler guatrın kümelenmediği izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: nodüler guatr, tiroit nodülleri, tiroit nodüllerinde kalıtsallık

II. ABSTRACT

The prevalence of thyroid nodules in the children of families with nodular goiter

Aim: There is not enough study on the genetic clustering of nodular goiter. Although twin studies have proved genetic clustering, there is no prospective study in this area. The aim of this study is to investigate about the existence of familial clustering by evaluating the prevalence of thyroid nodules in the children belonging to families with nodular goiter.

Method: The prevalence of thyroid nodules has been calculated by evaluating the thyroid ultrasound results of children belonging to families with and without nodular goiter.

Results: Nodular goiter was detected in 5 children (3.4%), 2 (2.5%) of them belonged to families with nodular goiter history and 3 (4.7%) of them were in the control group. There was no statistically significant difference between these two groups.

Conclusions: This is the first prospective study to investigate the familial aspect of nodular goiter disease. In our study, children with nodular goiter were the target group. Following the statistical analysis, clustering of nodular goiter was observed in the children of patients with multinodular goiter.

Key words: thyroid nodules, pediatric, inheritance of thyroid nodules

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iv
İMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.TİROİD BEZİ	2
2.1.1.TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ	2
2.1.2.TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ	3
2.1.3.TİROİD BEZİNİN HİSTOLOJİSİ	4
2.1.4.TİROİD HORMONLARININ BİYOSENTEZİ	5
2.2.GUATR	7
2.3. NODÜLER GUATR	8
2.3.1. EPİDEMİYOLOJİ	9
2.3.2. ETYOLOJİ	9
2.3.2.1. İYOT EKSİKLİĞİ	10
2.3.2.2. GENETİK	10
2.3.2.3. GUATROJENLER	11
2.3.2.4. CİNSİYET	11
2.3.3. PATOGENEZ	11
2.3.4. TİROİT NODÜLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ	12
2.3.4.1. BAŞVURU VE SEMPTOMLAR	12
2.3.4.1.1. YEREL SEMPTOMLAR	12
2.3.4.1.2. SİSTEMİK SEMPTOMLAR	13
2.3.4.2. FİZİK İNCELEME	13
2.3.4.3. LABORATUVAR İNCELEMELERİ	15
2.3.4.4.GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	15
2.3.4.5. İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ	16
2.3.5. TİROİT NODÜLLERİNİN İZLEM VE TEDAVİSİ	17

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. HASTALAR VE METOD	21
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
7. KAYNAKLAR	30

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

TSH: Tiroit Stimulan Hormon

Tg: Tiroglobulin

APUD: Amin Precursor Uptake Decarboxylase

T₄: Tiroksin

T₃: Triiyodotironin

rT₃: Revers Triiyodotironin

NİS: Na/I symporter

TRH: Tiroit Releasing Hormon

cAMP: Siklik Adenozin Mono Fosfat

MİT: Monoiyodotirozin

DİT: Diiyodotirozin

TPO: Tiroit Peroksidaz

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

MNG: Multinodüler Guatr

DNA: Deoksiribonükleik Asit

TMNG: Toksik Multinodüler Guatr

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

TİİAB: Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

NG: Nodüler Guatr

ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1: Tiroit Bezi Anatomisi	2
Şekil 2: Tiroit Bezi Hormonları	5
Tablo I. Çocuklarda yaşa ve vücut yüzey alanına göre belirlenmiş normal tiroit hacimlerinin üst sınırları	8
Tablo II. Palpasyon incelemesine göre basitleştirilmiş guatr sınıflandırılması	14
Tablo III. Tiroid nodülü biyopsi endikasyonları	18
Tablo IV. Tiroit nodülü olan hastaların değerlendirilmesinde öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri	20
Tablo V. Çocuk hastaların klinik özellikleri	24
Tablo VI. Nodül saptanan hastaların özellikleri	25
Şekil 3. MNG çocuk grubunda saptanan MNG vakası oranı	26
Şekil 4. Kontrol grubundaki çocuklar içindeki MNG oranı	26

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroit nodülleri toplumda oldukça sıktır. Kadınlarda %5, erkeklerde %1 oranında görülür (1). Çocuklarda çok daha nadir görülmektedir. 11-18 yaşları arasındaki çocukluk döneminde prevalansı %1,8 olarak bildirilmiştir (2). Tiroit nodülleri %5 civarında kanser barındırır (3). Bu oran çocukluk çağında %20-25 gibi oldukça yüksek değerlere çıkmaktadır (3).

Nodüler guatrın patogenezinde iyot eksikliği, genetik gibi faktörler suçlanmışsa da tam olarak aydınlatılamamıştır. Nodüler guatrda ailesel kümelenme olması ve monozigot ikizlerde yüksek oranlarda görülmesi, genetik faktörlerin katkısını düşündürmektedir (4). Ancak açık bir kalıtsal geçiş ya da belirli bir gen lokusu gösterilememiştir. Ailesel kümelenen nodüler guatr olgularında birkaç gen suçlanmıştır. Bunlar içinde TSH reseptörü geni, tiroglobulin geni, Na^+/I^- simporter geni sayılabilir (5). Bu genlerdeki herhangi bir aksaklık nodüler guatra neden olabilir. Bazı ailelerde bu genlerde bozukluk gösterilse de, bu hastalar nodüler guatrlı vakaların çok küçük bir kesimini kapsar.

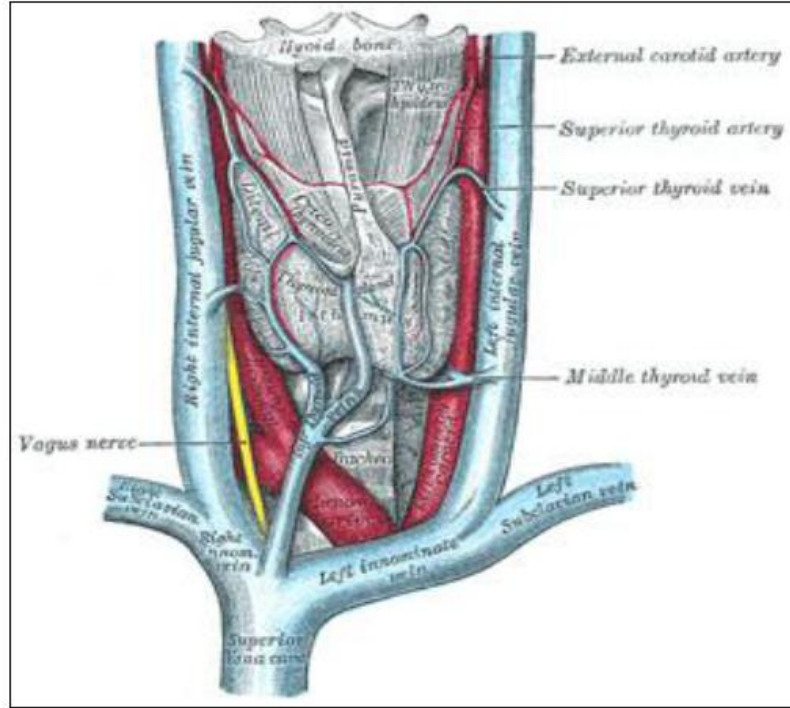
Retrospektif ya da prospektif çalışmalarda tiroit kanserli hastaların çocuklarında tiroit kanseri sıklığı değerlendirilmiştir. Nodüler guatr yaşla artmakla birlikte, nodüler guatrlı erişkinlerin çocuklarında nodüler guatr sıklığını değerlendiren bir çalışma yoktur. Ayrıca nodüler guatrlı ebeveynlerin çocuklarında nodüller sık görülüyorsa ki, bu dönemdeki nodüllerde kanser sıklığının yüksek olması nedeniyle, bu durumun erken tespiti bu hastaların tedavisinde ek fayda sağlayabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız ailesinde nodüler guatr öyküsü olan çocuklarda nodüler guatr sıklığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroit Bezi

2.1.1.Tiroit Bezinin Anatomisi

Tiroit bezi insan vücudundaki endokrin organların en büyüğüdür ve tiroit bezinin başlıca fonksiyonu tiroit hormonlarını salgılamaktır. Tiroit hormonları, normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasında önemli etkilere sahiptir. Tiroit bezi isthmus ile bağlı olan iki lobdan oluşur. Ayrıca %50-80 sıklıkla bu yapılara ilave olarak isthmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Tiroit bezi boynun ön bölgesinde yerleşir, trakeayı ikinci ve dördüncü kıkırdak hizasında sarar. Tiroit bezinin ağırlığı yaşa ve cinsine bağlı olarak 10 ile 20 gram arasında değişimler gösterir.



Şekil 1: Tiroit bezi anatomisi (6)

Tiroit bezi eksternal karotis arterin dalı olan süperior tiroidal arterler ve subklavian arterin dalı olan inferior tiroidal arterler tarafından kanlanmaktadır. Bu arterler tiroit bezi üzerinde zengin bir anastomoz ağı yaparlar. Bezin her iki lobu da vasküler septalarla lobüllere ayrılır. Damar ağından ve damarlardan oldukça zengin olan tiroit bezi, dakikada kendi ağırlığının yaklaşık beş katı kadar bir kan akımına sahiptir. Şekil 1’de tiroit bezi anatomisi gösterilmiştir.

2.1.2.Tiroit Bezinin Embriyolojisi

Tiroit bezi dil kökünde foramen çekum bölgesinden köken alır. Gelişimin 19. günü tiroit taslağı altındaki mezenkim dokusuna gömülmeye başlar. Gebeliğin 4. haftasında, gelişmekte olan dilin tuberkulum impar ve kopula’sı arasında solit bir endoderm çoğalması olarak belirir. Farengial kabartı tabanının medialindeki endoderm hücreleri kaudale, boyuna doğru göç eden tiroit kabartısını oluşturur. Bu göç süresince tiroit taslağı yutak barsağının tabanı ile bir kanal aracılığı ile bağlantılı olarak kalır. Bu kanala Ductus Thyreo-glossus adı verilir. Aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci farengial poşların ultimobronşial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır (7).

Başlangıç bölgesi ile yerleşim yeri arasında oluşan tiroglossal kanal gestasyonel 8. hafta sonlarında atrofiye olur. Tiroglossal kanal, bazen epitelyumun anormal çoğalması sonucu lümeni kapanarak piramidal lob haline döner ya da epitelyumun salgıladığı proteinden zengin sıvı ile dolarak tiroglossal kist adını alır.

Gebeliğin yedinci haftasından itibaren tiroidin folliküler yapısı gelişmeye başlar ve yaklaşık 16. haftada tamamlanır. 12. haftada T4, fetal serumda tespit edilmeye başlanır ve folliküler hücreler tarafından sentez edilen kolloid maddesi, folliküler boşluğa sekrete edilir. Bu dönemde tiroit bezinde iyot tutulmaya başlanır. Bunlarla birlikte fetal tiroidin, tiroit hormon sekresyonu ve TSH üretimi 2. trimesterde başlar. Bu devrelerde 12S yapısında olan Tg, 28. haftadan sonra 19S yapısına kavuşur ve tiroit kıkırdağı altına yerleşir.

Erişkinlerde tiroit bezinde izlenen düzen, büyük oranda hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenindeki etkileşimlere bağlıdır. İntrauterin hayatta her üç organ birbirinden bağımsız gelişir (7). Daha sonra bu üç sistemin birbirleri ile olan ilişkileri başlar ve eksenin tam olgunlaşması doğumdan sonraki ilk iki ay içinde tamamlanır (7).

2.1.3.Tiroit Bezinin Histolojisi

Embriyolojik olarak gelişimini tamamlayan tiroit bezini bağ dokusundan oluşan bir kapsül çevreler. Bu kapsül bez içinde lobülasyona neden olan septaları oluşturur. Bu lobüllerden her biri, tiroidin sitrükürel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 30-40 follikül vardır. Tiroit folliküllerinin yapısal görünümü, bulunduğu bölgeye ve işlevsel aktivitesine göre değişkenlik gösterir. Aynı bezde, prizmatik epitel ile sınırlandırılan folliküllerin yanında, kolloidle dolu olan ve kübik ya da yassı epiteli olan daha büyük folliküller de bulunabilmektedir (8).

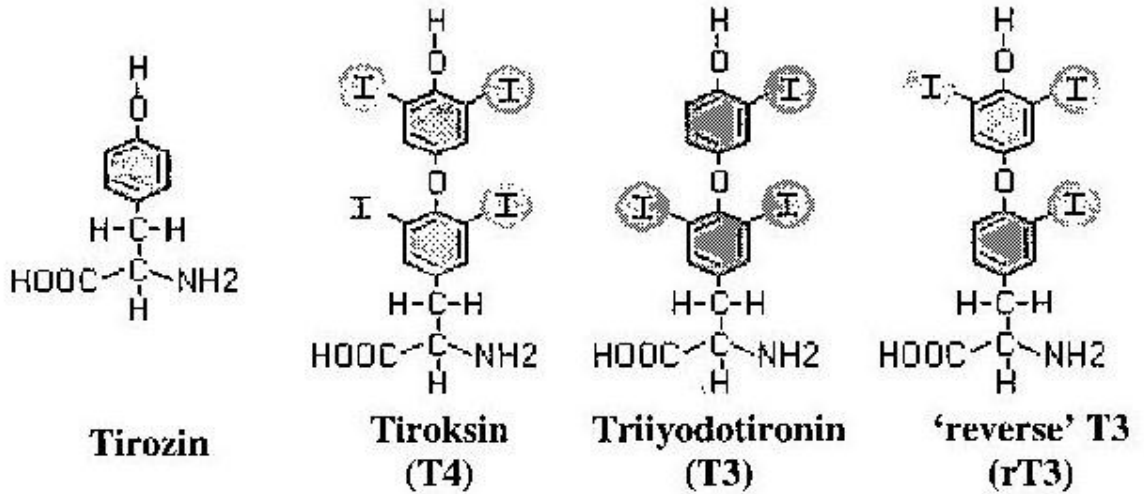
Bir tiroit follikülünde üç tip hücre vardır. Lümen ve bazal membran ile ilişkide olan follikül hücresi (tiroisit) tiroit hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur. Follikül hücrelerine A hücresi de denir. Oksifilik hücreler (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) çok miktarda serotonin maddesi ve TSH reseptörü de içermektedir. Tiroglobulin (Tg) sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Oksifilik hücrelere B hücresi de denir. C hücreleri lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir, esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludur. C hücresi TSH etkisinde değildir, kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinin korunmasına yardımcı olurlar. Amin precursor uptake decarboxylase (APUD) sisteminin bir parçasıdır.

Follikül hücreleri istirahatte küboidal bir şekil gösterirken aktive olduklarında kolumnar bir şekil alır. Folliküllerin içinde hematoksilen-eozin ile boyamada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında bir madde vardır. Folliküler epitel hücreler tarafından sentezlenen kolloid maddesi bu hücrelerin yüzeyindeki mikrovilluslar tarafından folliküler boşluğa salgılanır. Tg,

kolloidin başlıca bileşenidir. Tg molekülü yaklaşık 660.000 dalton moleküler ağırlığında olan büyük bir glikoproteindir ve tiroit hormonlarını içerir (9). Tiroit bezinin ağırlığının yaklaşık %5'ini oluşturur. Ortalama 140 tirozin aminoasiti, 30 tiroksin molekülü ve az sayıda da triiyodotironin molekülü içerir (9).

2.1.4.Tiroit Hormonlarının Biyosentezi

Tiroid bezi tarafından sentezlenen hormonlar, tiroksin (T4), triiyodotironin (T3) ve revers triiyodotironindir (rT3) ve rT3 metabolik olarak inaktif formdur (Şekil 2). Tiroit hormon sentezinin düzenlenmesinde rol oynayan en önemli iki faktör serum İyot konsantrasyonu ve tiroit stimulan hormondur (TSH).



Şekil 2: Tiroit bezi hormonları

Tiroid hormonunun yapımı için gerekli ilk madde iyottur. Özellikle süt, et, tahıl, sebze, vitamin preparatları, ilaçlar ile oral yolla alınan iyot ince barsaktan emilmeden önce iyodide indirgenir. İyodidin plazmadaki konsantrasyonu 1µg/dl'den azdır. Tiroit dokusu, tiroit hormon sentezi için iyodu yakalama,

transport ve foliküler lümende konsantre edebilme yeteneğine sahiptir. İyot, follikül hücreleri içine membranda bulunan Na/I simporter (NIS) adı verilen bir protein ile alınır (10). İyot eksikliği tiroit hormonlarının yetersiz sentezlenmesine, TSH düzeyinde artışa ve guatr oluşumuna neden olur.

TSH, tiroit bezi tarafından tiroit hormonlarının sentezlenmesi ve salınmasında her basamakta etkisi olan bir hormondur. TSH, hipofiz bezindeki tirotrop hücreler tarafından salınır. TSH'nın yapımı ve salınımı hem hipotalamustan salınan tiroit releasing hormon (TRH), hem de periferde dolaşan tiroit hormonlarının etkisi altındadır. TRH'nin etkisi ile TSH hipofizin anteromedial bölgesinden salgılanır. TRH salınması, serum tiroit hormon konsantrasyonu tarafından negatif feedback ile kontrol edilir. T3, TSH yapımını direkt yolla inhibe ederek, tiroitropoldaki TRH reseptör sayısını azaltarak, tirotrop membranında bulunan ve TRH'yi parçalayan piroglutamil aminopeptidaz aktivitesini de artırarak TSH salınımını azaltır (11). TSH, hücre membranında bulunan G proteini ile birleşir ve cAMP'yi uyararak etki eder. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroit hormon biyosentez basamakları aktive olur (10).

Tiroit hormon sentez ve sekresyonundaki basamaklar şunlardır:

1. İyodun aktif olarak tiroit tarafından tutulumu ve oksidasyonu
2. Tg üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu)
3. Tg içinde iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin-MİT, diiyodotirozin-DİT) birleşerek iyodotironinleri (triyodotironin-T3, tetraiyodotironin-T4) oluşturması
4. Tg'in proteolizisi ve iyodotirozin ile iyodotironinlerin Tg'den ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma verilmesi
5. Tiroit içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve ortaya çıkan iyotun yeniden tiroit hormon sentezinde kullanılması (10).

Tiroit follikül hücreleri içine NIS ile alınan iyot çok kısa bir süre serbest halde kalır, sonra çok hızlı bir şekilde okside edilir. Bu işlem için tiroit peroksidaz (TPO), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve iyotun bağlanacağı protein olan Tg gereklidir.

TPO demir (hem) içeren bir enzimdir ve aktivitesi için H_2O_2 varlığına gereksinim duyar. Tg tiroit içinde en fazla bulunan proteindir, tiroit hormon

sentez ve depolanmasında iskeleti oluşturur. Okside olan iyot Tg üzerinde bulunan tirozin moleküllerine bağlanarak MİT'i oluşturur. MİT'in bir İyot ile daha reaksiyona girmesi ile DİT oluşturulur (organifikasyon). İki DİT birleşmesi ile T₄, bir DİT ve bir MİT birleşmesi ile de T₃ oluşur. Birleşme işlemi gerçekleştiğinde iyodotirozin molekülleri Tg'e peptid bağları ile bağlı olarak bulunur. Matür tiroit hormonları içeren Tg, follikül lümeni içinde yer alan kolloidde depolanır. Tiroit hormonlarının dolaşıma geçerek hedef dokulara ulaşması için Tg'den ayrılması gerekir. Bu amaçla folliküler hücrelerin apikal membranından az miktarda kolloid endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içinde lizozomlar kolloid ile birleşerek fagolizozomları oluşturur. Fagolizozomlar içinde Tg'ler proteolizise uğrar ve MİT, DİT, T₃ ve T₄ serbest hale geçer. T₃ ve T₄ hücre içinden dolaşıma verilir. Tg'den ayrılarak hücre içine alınan DİT ve MİT'in büyük kısmı dolaşıma giremez ve deiyodinaz enzimi ile deiyodinasyona uğrar. MİT, DİT, T₃ ve T₄'ün deiyodinasyonu ile elde edilen iyot, tiroit içindeki iyot havuzuna geri döner ve yeniden hormon sentezinde kullanılır (12)

2.2. Guatr

Guatr birçok değişik nedene bağlı olarak tiroit bezinin büyümesidir. Guatr, çocukluk yaş grubunun en sık görülen tiroit bezi hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada okul çağı çocuklarının %4-6 sında guatr tespit edilmiştir (13). Ülkemizde ise orta derece iyot eksikliği olan illerden biri olan Ankara'da yapılan bir çalışmada, 6-15 yaş arası okul çocuklarının %35'inde palpasyonla guatr tespit edilmiştir (14). 1997-1999 yılları arasında Türkiye'nin 20 ilinde 9-11 yaş arasındaki 5848 çocukta ultrasonografi ile yapılan taramada guatr sıklığı % 31,8 olarak belirlenmiştir (15).

Çocukların yaşa ve vücut yüzey alanlarına göre belirlenmiş tiroit volümleri Tablo l'de gösterilmiştir. Tiroit hacmi vücut yüzey alanı ile korelasyon göstermektedir. Klinikte tiroit bezi büyüklüğü başparmak kuralı ile değerlendirilebilir. Tiroitin her bir lobu çocuğun kendi başparmağının terminal falanksı boyutunda olmalıdır.

Tablo I. Çocuklarda yaşa ve vücut yüzey alanına göre belirlenmiş normal tiroit hacimlerinin üst sınırları (16)

Yaş (Yıl)	Tiroit Hacmi (ml) Ort ± SD
7	3,1 ± 1,3
8	3,3 ± 1,2
9	3,6 ± 1,3
10	4,0 ± 1,5
11	4,9 ± 1,5
12	5,3 ± 1,4
13	6,1 ± 1,6
14	6,3 ± 1,5

Guatrlı olgularda tiroit bezi büyüklüğü dışında bezin kıvamı, hassasiyeti, nodül veya servikal lenf bezi olup olmaması da önemlidir. Lastik kıvamındaki tiroit bezi Hashimoto tiroiditi, sert kıvamlı tiroit bezi malignite lehinedir. Tiroit bezinde yaygın hassasiyet bulunması subakut tiroiditi, lokalize hassasiyet bulunması nodül içine kanama veya nekrozu düşündürür. Tiroit bezi içinde birkaç nodül palpe edilmesi Hashimoto tiroiditi veya multinodüler guatrı, tek bir sert nodül palpe edilmesi ise maligniteyi destekler. Servikal lenf bezi tespit edilirse malignite araştırılmalıdır.

2.3.Nodüler Guatr

Tiroit nodülü tiroit bezi içerisinde, palpasyon ya da ultrasonografi ile çevre dokudan ayrılabilen lezyondur. Nodüler guatr genetik ve edinsel faktörlere bağlı olarak oluşur.

2.3.1. Epidemiyoloji

Tiroit nodülü prevalansı erişkinlerde palpasyonla % 2-6, ultrasonografi ile % 19-35 ve postmortem çalışmalarla % 8-65 olarak belirlenmiştir (17). Çocuklarda ve adolesanlardaki tiroit nodül prevalansı ile ilgili ise çok daha az veri bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan retrospektif çalışmalarda, çocuklarda palpe edilebilen tiroit nodülü prevalansı % 1,79 olarak belirlenmiştir (18). Ultrasonografik çalışmalarda ise çocukluk çağı yaş grubunda nodül prevalansı % 0,2-5,1 olarak belirlenmiştir (19, 20).

Günümüzdeki verilere göre erişkinlerdeki tiroit nodüllerinin % 5'inde malignite saptanırken, çocuklarda bu oran %25 gibi yüksek değerlere çıkmaktadır (19). Tiroit nodülleri erişkin yaş grubunda, erkeklere göre kadınlarda daha sıktır. Çocukluk çağında belirlenen tiroit nodüllerinin bir diğer farkı da cinsiyetler arasında benzer sıklıkta görülmeleridir (21).

Çocuklarda endokrin organ kanser sıklığı çok azdır. Ancak tiroit kanserleri çocukluk çağı kanserlerinin içinde % 0,5- 3 gibi bir oranla en sık rastlanan endokrin kanserlerdir (21). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Komitesi, Kanser İstatistik İncelemesinde 1975-2006 yılları arasında tiroit kanser insidansını; 5-9 yaş arasında %0,01, 10-14 yaş arasında %0,05, 15-19 yaş arasında %0,18 olarak, kadın erkek oranını da 5-14 yaş arasında 3/1, 15-19 yaş arasında 6/1 olarak bildirmiştir (21).

Çocukluk çağı tiroit kanserleri yavaş büyüyen, genellikle iyi diferansiye tümörlerdir. Tümör boyutunun büyük olması, uzak yayılım yapmış olması ve yüksek atipi kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilgilidir (19).

2.3.2. Etyoloji

Nontoksik nodüler guatr tiroit glandının nodüler büyümesidir. Tirotoksikoz, otoimmünite ya da inflamatuvar olaylarla ilişkisizdir. İyot eksikliği bölgelerinde nodüler guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir. Ancak iyot yeterli bölgelerde nodüler guatrın nedeni çok açık değildir. Etyolojisinin, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimleri ile multifaktöriyel olduğu

düşünülmektedir. Tabii ki, bu ek faktörler iyot eksikliği bölgelerinde de hastalığın gelişimine değişen oranlarda katkıda bulunur.

2.3.2.1. İyot eksikliği

Diyetteki yetersiz iyot alımına sekonder diffüz ya da nodüler guatr sıklığı artar. İyot eksikliğine adaptif olarak TSH artışı ile tiroidin iyot yakalama yeteneği artar. Ancak kronik süreçte TSH uyarısının tiroidin folliküler hücreleri üzerinde proliferatif etkiyle önce diffüz guatra, ilerleyen dönemlerde de nodüler guatra neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte benzer iyot alımına rağmen guatr prevalansı bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Bu durum iyot eksikliğinden başka etyolojik veya fizyopatolojik sebeplerin de guatr oluşumuna katkısı olabileceğini göstermektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da iyot eksikliğini yaygın olduğu gösterilmiş (22) ve 2000 yılında tuzların iyotlanmasıyla, iyot eksikliği devlet projesi olarak azaltılmaya çalışılmıştır. Tuzların iyotlanması sonrası yapılan çalışmalarda da iyot eksikliğinde bir miktar düzelmenin olduğu gösterilse de iyot eksikliği hafif olarakta olsa devam etmektedir (23).

2.3.2.2. Genetik:

Nodüler guatrın ikiz çalışmalarında yüksek oranda saptanması ve ailesel kümelenmeler göstermesi patogeneizde genetik sebeplerin etkili olabileceğini göstermiştir (4). Nodüler guatrın kalıtsal geçişi için tek bir gen belirlenememiştir. Ancak bu ailelerde birden fazla genin nodüler guatra yol açabileceği ileri sürülmüştür. Şüphelenilen genler Tg, TSH reseptör, NIS genlerini ve 14. kromozomdaki nodüler guatr belirtecini kapsamaktadır. Fakat bu gen bozukluklarının tüm popülasyondaki nodüler guatrın ne kadarına sebep olduğu hakkındaki bilgimiz yeterli değildir. Genetik sebeplerin nodüler guatrın etyolojisindeki etkisinin netleştirilmesi için destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.2.3. Guatrojenler:

Nodüler guatr etyolojisinde diğer bir faktör de guatrojenlerdir. Brassica ailesi (lahana, brüksel lahanası, karnabahar, hardal, şalgam), tatlı patates, akdarı, manyok otu bilinen guatrojenlerdendir. Doğal guatrojenler emildikten sonra tiyosiyonat ve izotiyosiyonata dönüşürler. Bu maddeler yapısal olarak iyota benzer ve tiroide girmek için iyotla yarışır. Sonuçta tiroide iyot alımını engelleyerek guatrojen etki gösterirler.

2.3.2.4. Cinsiyet:

Nodüler guatrda kadın/erkek oranı 5/1-10/1 arasında değişir. Ancak bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Hipotezler arasında genetik yatkınlık ya da seks hormonlarının etkisi yer almaktadır. Postmenapozal kadınlarda tiroit büyümesinin yavaşladığının farkedilmesiyle yapılan çalışmalarda östrojenin NİS'ünü down-regüle ettiği gösterilmiştir (24). Ancak X kromozom inaktivasyonu nodüler guatrın üzerinde etkili olmamıştır (25).

2.3.3. Patogenez

Multinodüler guatrda (MNG) normal tiroit parankimi, fibrozis alanları ile ayrılan büyüklükleri ve fonksiyonel özellikleri farklı olan nodüller tarafından değiştirilmiştir. Bu nodüllerin birçoğu kolloid folliküllerden oluşmakla beraber fokal hiperplazi, hipertrofi, adenom hatta karsinom da olabilir. MNG gelişmesinde iki evre vardır. Yaygın tiroit hiperplazisi için erken uyarının nedeni sıklıkla endemik bölgelerdeki iyot eksikliği olarak bilinmektedir. Sporadik MNG'de ise erken uyarının nedeni genellikle diğer guatrojenler ya da genetik yatkınlıktır. MNG oluşumundaki ikinci evre fokal somatik mutasyonlardır.

Tiroitte spontan mutasyon hızı diğer organlara göre hemen hemen 10 kat daha fazladır. Bunun nedeni tiroit hormon üretimi ile birlikte giden H₂O₂'nin yapımındaki artışa bağlı DNA harabiyetidir. Ek olarak yüksek replikasyon hızı (iyot eksikliği sonucunda) mutasyonların onarımını önler ve tiroidin mutajenik yükünü artırır. Büyüme artışı yaratan mutasyonlar, olası fokal büyüme nedenidir. Tiroidi oluşturan tirositlerin heterojen olması nedeniyle, her tirosit

büyüme uyarılarına diğerine göre farklı yanıt verir ve zaman içinde farklı fokal büyümeler ortaya çıkar.

Toksik MNG (TMNG), MNG'de bir veya daha fazla toksik adenom oluşması veya fazla iyot alımına bağlı olarak aniden tiroit fonksiyonlarının uyarılması sonucunda gelişebilir. Somatik nokta mutasyonları ise TSH reseptörlerini yapısal olarak değiştirerek ve aktive olmasını sağlayarak toksik adenom gelişmesine yol açar. İyot uyarımlı hipertiroidizm gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri; şiddetli iyot eksikliği, otonom tiroit hücre kitlesi ve ileri yaştır.

2.3.4. Tiroit Nodülünün Değerlendirilmesi

Tiroit nodülünün büyüklüğüne, fonksiyonel aktivitesine veya yerleşimine bağlı olarak, hastalar asemptomatik olabileceği gibi yerel veya sistemik semptomlar da gösterebilirler. Asemptomatik nodül veya MNG fizik inceleme veya görüntüleme tetkikleri sırasında rastlantısal olarak saptanabilir. Görüntüleme yöntemlerinden boyun grafisi, trakeada itilmeyi, bilgisayarlı tomografi retrosternal guatrı tespit etmede önemlidir.

2.3.4.1. Başvuru ve Semptomlar

2.3.4.1.1. Yerel semptomlar: Guatrın yavaş büyüyen yapısı nedeniyle hastalar genellikle boyunda yavaş büyüyen şişlikten yakınır. Guatrın, hava veya sindirim yolu, rekürren laringeal sinir ve dalları, kalbe venöz dönüş yolları gibi ana yapılara bası yapması sonucu yerel bası semptomları ortaya çıkabilir. Dispne, öksürük, boğulma hissi veya stridora neden olabilir. Bu semptomlar hasta sırtüstü yatarken, kolları başın üzerine doğru kaldırıldığında belirgin artar. Guatrın yavaş büyüyen yapısı nedeniyle solunumsal semptomlar genellikle sinsi bir şekilde gelişir. Ancak, kist veya nodül içine kanama veya üst solunum yolu enfeksiyonunun eklenmesi, hava yolu obstrüksiyonunun aniden artmasına yol açabilir. Rekürren laringeal sinir paralizi solunumsal semptomların nadir bir nedenidir ve sıklıkla tiroit maligniteleri ile birlikte görülür.

Özefagus basısı sonucu olabilecek semptomlar daha enderdir. Guatrın neden olduğu gerçek disfaji genellikle Zuckerkandl tüberkülünün büyümesi veya büyük retrosternal guatrla ilişkilidir.

2.3.4.1.2. Sistemik semptomlar: Tiroitle ilgili yakınması olan tüm hastalara hipertiroidizm veya hipotiroidizme ait semptomlar rutin sorgulamanın parçası olmalıdır. İştah artması, iştah azalması, kilo kaybı, kilo artışı, sıcağa dayanıksızlık, soğuğa dayanıksızlık, sinirlilik, ajitasyon, çarpıntı, ishal, kabızlık, kas zayıflığı, yorgunluk, uyku bozukluğu, dismenore, amenore, depresyon gibi semptomlar sorgulanmalıdır.

2.3.4.2. Fizik İnceleme

Fizik muayenede yerel (boyun) ve sistemik bulgular araştırılmalıdır. Fizik muayenede dikkat edilecek noktalar, tiroit bezinin özellikleri, malignite işaretleri ve tiroidin fonksiyonel durumu ile ilişkilidir.

Boyun muayenesine inspeksiyon ile başlanmalıdır. Hastanın hekimin önünde olması kaydıyla, görülebilir bir guatrı saptamak açısından hastanın posterior üçgenleri ve göğüsün üst kısmı da dahil olmak üzere tüm boynu açık olmalıdır. Hastanın yutkunması istendiğinde tiroidin yukarı doğru hareket ettiği gözlenebilir. Bu sırada cilt hareketinde kısıtlılık olması strep kaslara doğru invazyonu akla getirebilir. Orta hatta krikoid düzeyi kranialinde bulunan bir nodülün, dil dışarı çıkartıldığında, yukarı doğru hareket etmesi tiroglossal kanal patolojisi lehinedir.

İnceleme daha sonra palpasyonla devam eder. Belirlenecek özellikler guatrın büyüklüğü, nodülarite, kıvam, hareketlilik, duyarlılık, retrosternal uzanım, trakeal itilme ve lenf düğümü tutulumudur. Diğer parmaklar aksi yönde bir miktar basınç uygularken; başparmak krikoid kıkırdak ile sternum arasında kalan trakeanın kenarını izleyecek şekilde tiroit üzerinde kaydırılır. Bu sırada, guatr alt kutuplarının sternal çentik üzerinde palpe edilip edilmediğini değerlendirmek için hastadan tekrar yutkunması istenir. Guatr WHO tarafından yayınlanan sınıflama

ssitemine göre derecelendirilir (Tablo II). Daha sonra boyunun her iki tarafındaki tüm lenf düğümü bölgeleri, palpable lenf düğümü açısından incelenmelidir (5).

Tablo II. Palpasyon incelemesine göre basitleştirilmiş guatr sınıflandırılması

Derece	Özellik
0	Görülemeyen ya da palpe edilemeyen guatr
1	Normal boyun pozisyonunda palpe edilebilen ancak görülemeyen guatr Tiroit büyük olmadığı halde tiroitte nodül olması
2	Normal boyun pozisyonunda boyunda görünür şişlik olması ve boyun palpasyonunda büyümüş tiroit saptanması

Boynun incelenmesinden sonra tiroit fonksiyon durumu belirlenmelidir. Hipertiroidizm açısından; büyüme geriliği, taşikardi, refleks artımı, tremor, yüz ve avuç içinde kızarıklık, terleme, saç dökülmesi, kilo kaybı gibi bulgular, hipotiroidi açısından ise; büyüme gelişme geriliği, bradikardi, hipotansiyon, reflekslerde kayıtsızlık, miksödem (kuru, soluk, soğuk, kaba ve hamur gibi deri), kaba kıllar ve klasik hipotiroidi yüzü gibi bulgular aranmalıdır. Egzoftalmus gibi göz bulguları nodüler guatrda sık karşılaşılan bir bulgu değildir. Egzoftalmus varsa Graves Hastalığı düşünülmelidir.

Son olarak hastadan 30 saniye süreyle kollarını başının üzerine doğru kaldırması istenir (Pemberton manevrası). Dispnesiz veya dispne ile beraber yüzde kızarıklık olması pozitif Pemberton işareti olduğunu gösterir. Bunun nedeni, retrosternal guatr etrafındaki torasik girişin yükselmesi ve daralması sonucunda internal juguler vende ve trakeda obstrüksiyon olmasıdır. Bu bulgu 'tiroit tıkacı' olarak adlandırılır. Bu klinik test muayenenin sonunda yapılmalıdır çünkü bazı çocuklar için hoş olmayan bir deneyim olabilir.

Guatrın incelenmesi sırasında ana hedeflerden birisi; malign guatrın dışlanması veya guatrın malignite içerip içermediğinin belirlenmesidir. Malignite riski açısından, bezde soliter veya multiple nodül olması arasında fark yoktur. Bazı klinik özellikler malignite açısından uyarıcı olmalıdır. Yüksek düzeyde malignite şüphesi uyandıran öykü özellikleri, guatrın hızlı büyümesi, ailede medüller tiroit kanseri veya multiple endokrin neoplazi öyküsü bulunması ve küçük guatrla beraber obstrüksiyon semptomlarının olmasıdır. Nodüler tiroidi olan çocuklar, erişkinlere oranla tiroit malignitesi açısından daha risklidir. Ayrıca erkek cinsiyet, baş, boyun veya üst torakal bölgeye radyoterapi öyküsü malignite riskini artırır. Fizik muayenede sert veya hareketsiz nodüller, rekürren laringeal sinir paralizi bulguları ve bölgesel lenfadenopati gibi bulgular olası malignitenin göstergeleridir (5).

2.3.4.3. Laboratuvar İncelemeleri

Tiroit nodülü olan her hastada TSH düzeyi ölçülmelidir. TSH düzeyinin baskılanmış ya da düşük olması, otonom çalışan bir adenom ya da TMNG'ı düşündürür. TSH düzeyinin yüksekliği, hipotiroidi ve etiyolojide sıklıkla Hashimoto tiroiditini akla getirir. Tiroit fonksiyonlarının normalden farklı olması malignite olasılığının tümüyle ortadan kaldırmasa da önemli ölçüde azaltır. Tek tiroit nodülü olan olguların çoğunda TSH düzeyleri normal sınırlardadır (26). Hashimoto tiroiditi düşünülen olgularda serumda antitiroid peroksidaz ve antitiroglobulin antikor düzeyleri saptanmalıdır. İyot eksikliğine bağlı endemik guatr olan toplumlarda idrarda iyot atılımı ölçülmelidir (27).

Erişkinlerde tek tiroit nodülü olan olgularda kalsitonin ölçümünün değerlendirilmede kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte çocuklarda medüller tiroit kanserleri nadir görüldüğünden çocukluk çağında kalsitonin ölçümü tartışmalıdır.

2.3.4.4. Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi tiroit nodüllerini belirlemede en iyi yöntemdir; duyarlılığı %95'e yakındır. Ultrasonografi ayrıca tiroit nodülünün büyüklüğü, sayısı ve

özellikleri (kistik, solid veya mikst) hakkında bilgi verir, boyun incelemesinde servikal lenf bezlerini inceleme olanağı verir. Ultrasonografi, ince iğne aspirasyon biyopsisine rehberlik etmek üzere de kullanılabilir (26). Ancak nodülde benign ya da malign ayrımını yapmada kesin yöntem değildir (27).

BT ve MR görüntüleme tekniklerinin tiroit nodüllerini değerlendirmede ultrasonografiye belirgin üstünlükleri yoktur, aynı zamanda pahalı tanı yöntemleridir. Bununla birlikte substernal uzanım gösteren tiroit bezini değerlendirmede, çevre dokulara invazyon ve lenf nodu tutulumunu göstermede yardımcı olurlar.

Tiroit sintigrafisi tiroit bezi ve nodülün fonksiyonunu değerlendirmede standart bir yöntemdir. Bu yöntemle nodülün komşu dokulara göre iyot yakalama miktarı ölçülerek iyot tutulumu düşük (soğuk nodül), komşu dokulara benzer (ılık nodül) ve artmış (sıcak nodül) olarak sınıflandırılabilir. Nodüllerin % 85'i soğuk, % 10'u ılık ve % 5'i sıcak nodül özelliğindedir. (26). Ilık nodüller genellikle fonksiyon gösteren adenomlardır, malignite riski çok düşüktür (28). Sıcak nodüller otonom çalışan nodüllerdir ve hipertiroidiye neden olabilirler. Sıcak nodüller çocuklarda erişkinlere göre daha fazla malignite riski taşımaktadır, bu nodüllerin % 2-18'i maligndir (29, 30, 31). Soğuk nodüllerin çoğunluğu folliküler adenom, hürtle hücre hiperplazisi veya kronik lenfositik tiroidite bağlı olarak görülür. Ancak soğuk nodüller tiroit kanserleri için bir risk faktörüdür, bunların % 17-36 sı maligndir (32).

2.3.4.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi tek tiroit nodüllü ya da dominant nodülü olan MNG'li olgularda nodülün benign ya da malign ayrımını yapmada kullanılan en etkili yöntemdir. Bu yöntemin tanısal değeri % 95'e ulaşmaktadır (33). Ayrıca ucuz, güvenilir, poliklinik koşullarında kolay uygulanabilir ve komplikasyon riski düşük bir yöntemdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin güvenilir sonuçlar verebilmesi için biyopsiyi yapan kişinin ve değerlendiren patolojistin deneyimli olması gerekmektedir.

Biyopsiden elde edilen sonuçlar yetersiz, benign, şüpheli, malign olarak sınıflandırılmaktadır. Yetersiz örnekler, tüm biyopsilerin % 15'ini oluşturur (34). Ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsislerinde yetersiz örnek olasılığı daha düşüktür. Çocukluk çağında tiroit İİAB'lerinde yalancı pozitiflik hemen hemen yokken, yalancı negatiflik % 2 oranında bildirilmiştir (35). Tiroit ince iğne aspirasyon biyopsilerinde sitolojik tanıya göre hastalıklar şöyle sıralanabilir (26);

Benign

- Normal tiroit
- Kolloid nodül
- Kist
- Subakut tiroidit
- Hashimoto tiroiditi

Şüpheli

- Folliküler neoplazm
- Hürtle hücreli neoplazm
- Malign lezyon düşündürülen ancak kanıtlanamamış bulgular

Malign

- Papiller tiroit kanseri
- Medüller tiroit kanseri
- Anaplastik tiroit kanseri

2.3.5. Tiroit Nodüllerinin İzlem ve Tedavisi

Tiroit nodüllerinin malign olup olmadığını değerlendirmede altın standart test tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Genel yaklaşım olarak soğuk nodüllere biyopsi yapılmaktadır. Ötiroit hastalardaki nodüller soğuk olarak kabul edilir ve Tablo III'te tarif edilen endikasyonlar dahilinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılır. Tirotoksik hastalarda ise tiroit sintigrafisi yapıldıktan sonra tespit edilen soğuk nodüllere aynı endikasyonlarla tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanır.

Tablo III. Tiroid nodülü biyopsi endikasyonları

Tablo III. Tiroid nodülü biyopsi endikasyonları (1)

-
- Solid hipoekoik nodüllerden 1 cm'den büyük olanlar
 - Solid hipoekoik nodüllerden 0.5-1 cm boyutundakilerde sadece risk grubundaki hastalar veya şüpheli ultrasonografik bulguları olan hastalar
 - İzo-hiperekoik nodüllere sahip, 1,5 cm'den büyük nodüller
 - Mikst veya süngerimsi görünümlü 1,5-2 cm'den büyük nodüllere
 - Saf kistik nodüllerde biyopsi gereksizdir
 - Multinodüler guatırı olan hastalarda en büyük nodül ve/veya ultrasonografik olarak şüpheli nodüllerden biyopsi alınmalıdır
-

Ilık nodüller, fizik muayenede malignite düşündüren bulgular yoksa, genellikle benign kabul edilir; nodül boyutunda değişiklik ve klinik bulgular bakımından yakın izlem önerilir. Çocukluk çağında hipertiroidiye yol açan sıcak nodüller anti-tiroit tedaviyle ö tiroit durum sağlandıktan sonra özellikle cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Erişkinlerde tirotoksik tablo yaratan nodüllerde ilk seçenek radyoaktif iyot tedavisidir (27). Bu nodüllerde genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmemektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsileri en sık soğuk nodülü olan hastalarda uygulanır.

İnce iğne aspirasyon biyopsilerinde önemli bir nokta sitolojik inceleme ile adenom ve folliküler karsinom ayrımının yapılamamasıdır. Bu nedenle sitopatoloji sonucu şüpheli çıkan olgularda izlem yerine cerrahi işlem uygulanması önerilmektedir (26).

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

- Tiroit bezinde ya da nodülde büyüme olup olmadığının izlenmesi

- Tiroit hormon disfonksiyonu gelişip gelişmediğinin kontrolü
- Malignite bulguları gelişip gelişmediğinin belirlenmesi

Hastanın izlemi sırasında ince iğne aspirasyon biyopsisi yinelenmesi gereken koşullar şöyle sıralanabilir:

- Nodülde büyüme olması
- Malignite düşündürülen yeni klinik bulgular ortaya çıkması
- Daha önce alınan biyopside şüpheli sitolojik tanı varsa
- Daha önce alınan biyopside materyal yetersiz ise

İlk sitolojik incelemede benign kabul edilen nodüller için ince iğne aspirasyon biyopsisinin rutin yinelenmesi tartışmalı bir konudur. Yalancı negatiflik şansı düşük olmasına rağmen ilk biyopsiden 6-24 ay sonra biyopsinin tekrarı önerilmektedir (27).

Sitolojik incelemede benign olduğu kanıtlanan nodüllerde tiroksin tedavisi ile TSH supresyonu, nodülde büyümeyi durdurabilmekte, hatta bazı hastalarda küçülme sağlayabilmektedir (36, 37). Ancak halen benign tiroit nodüllerinde medikal tedavinin yeri tartışmalıdır. TSH supresyon tedavisi TSH düzeyi düşük hastalarda kullanılmaz. Genel olarak tiroksin tedavisinin iyot eksikliği olan toplumlarda tiroit nodülünde küçülmeye yol açtığı, iyot yeterli toplumlarda ise tiroksin tedavisiyle nodül boyutlarında belirgin değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (36). Bu tedavi altındaki tiroit kanserli hastalarda tanı ve tedavi gecikebileceği için tiroksin tedavisi tek veya dominant nodülü olan hastalarda özellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmayan çocuklarda daha tedbirli kullanılmalıdır.

Sonuç olarak tiroit nodülü saptandığında detaylı öykü, fizik muayene ve gerekli olduğu zamanlarda laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile takip edilmelidir (Tablo IV).

Tablo IV. Tiroit nodülü olan hastaların değerlendirilmesinde öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri

Öykü

Tiroit kanseri aile hikayesi

Diğer tiroid patolojileri ile birliktelik

Tiroit dışı organlarda kanser hikayesi, özellikle baş, boyun ve üst torakal bölgeye radyoterapi hikayesi

Fizik Muayene

Hipertiroidi belirti ve bulguları

Dispne, disfaji, disfoni gibi bası bulguları

Palpasyonla nodül özellikleri ve ölçümleri

Lenf nodlarının bulunması, özellikleri ve ölçümleri

Levotiroksin tedavisi alırken nodülün büyüme göstermesi

Sendromik görünüm veya dismorfizm

Laboratuvar tetkikleri

TSH, serbest T₄, serbest T₃ (hipertiroidi semptomları varsa)

Kan kalsitonin düzeyi*

Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi

Tiroit

Ekojenite

Renkli Doppler ile kan akımı

Lenf nodları

Longitudinal/transverse çap oranı

Hilus görünümü

Kapsül invazyonu belirtileri

Ekojenite

Elastografi

Sintigrafi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi

* Medüller tiroit kanseri şüphesi, ailede MEN-2 sendromu ya da medüller tiroit kanseri şüphesi durumunda

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Metod:

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran hastalar arasında, ebeveynlerinde nodüler guatr hastalığı olan çocuklar nodüler guatr hastalığı açısından değerlendirildi. Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan gerekli onay alındı. Çalışmaya alınan hastalar çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve onam formu onaylatıldı.

Nodüler guatr; fizik muayenede ve tiroit ultrasonunda nodüllerin bulunması ile tespit edildi. İndeks vakanın ve tarama sırasında nodüler guatrı saptanan hastaların tiroit fonksiyonlarının ve patolojisinin değerlendirilmesi için ilgili bölümlere yönlendirilmesi sağlandı.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde; ebeveynlerinde ve aile hikayesinde nodüler guatr öyküsü bulunan çocuklar ve Endokrinoloji Polikliniği'nde nodüler guatrı tespit edilen hastaların ≤ 18 yaşındaki çocukları çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen vakalar 10-MHz transdusere sahip yüksek frekanslı ultrasonla (GE, LOGIQ P5, USA) değerlendirildi. Nodüler guatrı olan hastalar tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi gerekli görüldüğünde, bu hastaların patoloji sonuçları da kayıtlara eklenmesi planlandı. Nodüler guatrı tespit edilen hastanın diğer aile bireyleri ve tüm çocuklarının tiroit ultrasonunun yapılması hedeflendi.

Kontrol grubu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran çocukların ebeveynlerinde ve aile öyküsünde nodüler guatr öyküsü olmayan hastalar arasından seçildi. Her iki ebeveyne ve tüm çocuklarına tiroit ultrasonu yapıldı. Bu hastalar arasında nodüler guatrı tespit edilen ebeveynler hasta grubuna dahil edildi. Çalışmaya alınan gönüllülerin aile üyelerinin sayısı, indeks vakaya yakınlıkları, sağlık durumları, hastalıkları, kullandıkları ilaçlar sorgulandı.

Tüm vakaların tiroit hacimleri aşağıdaki Delange formülü ile hesaplandı:
Tiroid hacmi= yükseklik(cm) x genişlik (cm) x derinlik (cm) x 0,479 (38).

3.2. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için Windows tabanlı SPSS programı (21.0 versiyon, Chigago, IL) kullanıldı. $P < 0.05$ fark istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Tüm sayısal rakamlar ortanca olarak gösterildi. Nominal veriler için gruplar arası farklar Chi square testi ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma sahip gruplar için Student's t-testi, normal dağılmayan gruplar için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 103 aile, toplamda 292 vaka alındı. Grubun 145 hastasını çocuk vakalar, 147 hastasını erişkin vakalar oluşturdu. Nodüler Guatr grubu 56, kontrol grubu 47 aileyi kapsadı. Nodüler Guatr grubu 161, kontrol grubu 131 hastadan oluştu. Nodüler Guatr grubu 81 çocuk (%50.3), 80 erişkin (%49.7) hastadan oluştu. Grubun 104 (%64.6) hastası kadın, 57 (% 35.4) hastası erkek cinsiyetteydi. Kontrol grubu 64 çocuk (%48.9), 67 erişkin (%51.1) hastadan oluştu. Grubun 80 (%61.1) hastası kadın, 51 (% 38.9) hastası erkek cinsiyetteydi. MNG grubunda çocuk hastaların ortanca yaşı 8 yıl (0.5-17 yıl), kontrol grubunda 9.5 yıldır (1-17 yıl). Nodüler Guatr ve kontrol grubundaki çocukların hiçbirinde büyüme ve gelişme geriliği yoktu. Çocuk hastaların genel özellikleri "Tablo V" ile özetlenmiştir. Nodüler Guatr grubunda erişkin hastaların ortanca yaşı 40 yıl (22-82 yıl), kontrol grubunda 35 yıldır (24-58 yıl). Cinsiyet ve yaş için çocuk vakalarda Nodüler Guatr grubuyla kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Erişkin vakalarda Nodüler Guatr grubuyla kontrol grubu arasında cinsiyet için fark saptanmazken, yaş anlamı olarak farklı bulundu ($P < 0.001$).

Tüm çocukların 64'ü (% 44.1) puberteye girmişken, 81'i (% 55.9) prepubertaldir. Prepubertal dönemdeki çocukların 2'sinde (%2.5), pubertedeki çocukların 3'ünde (%4.7) nodüler guatr saptandı. Nodül sıklığı 2 grupta da benzerdir ($P > 0.05$).

Nodüler Guatr grubunda çocuk hastaların tiroit volümü ortancası 3.8 mL (0.8-19.4 mL), kontrol grubunun 4.25 mL (1-13.9 mL) bulundu. Nodüler Guatr grubunda erişkin hastaların tiroit volümü ortancası 14 mL (3.7-129 mL), kontrol grubunun 9.95 mL (3.1-22.3 mL) bulundu. Nodüler Guatr grubunun çocuklarının nodül boyutu ortancası 9.5 mm (3-16 mm), kontrol grubunun 8 mm (4-8 mm) bulundu. Tiroit volümü için çocuk vakalarda Nodüler Guatr grubuyla kontrol

grubu arasında fark saptanmadı. Erişkin vakalarda Nodüler Guatr grubuyla kontrol grubu arasında tiroit volümü anlamlı olarak farklı bulundu ($P < 0.001$).

Tüm çocukların 5'inde (%3.4) Nodüler Guatr saptandı. Nodüler guatr saptanan çocuk hastaların genel özellikleri "Tablo VI" ile özetlenmiştir. Ailesinde Nodüler Guatr öyküsü olan çocukların 2'sinde (%2.5) (Şekil 3), kontrol grubundaki çocukların 3'ünde (%4.7) (Şekil 4) Nodüler Guatr tespit edildi. 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Nodül boyutu 16 mm olan çocuk hastanın tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyon dahilinde yapıldı (1). Patoloji sonucu benign olarak değerlendirildi. Diğer vakaların nodüllerinin 1 cm'den küçük olması ve şüpheli ultrason bulguları taşımamaları nedeniyle biyopsi yapılmadı. Düzenli takipleri önerildi.

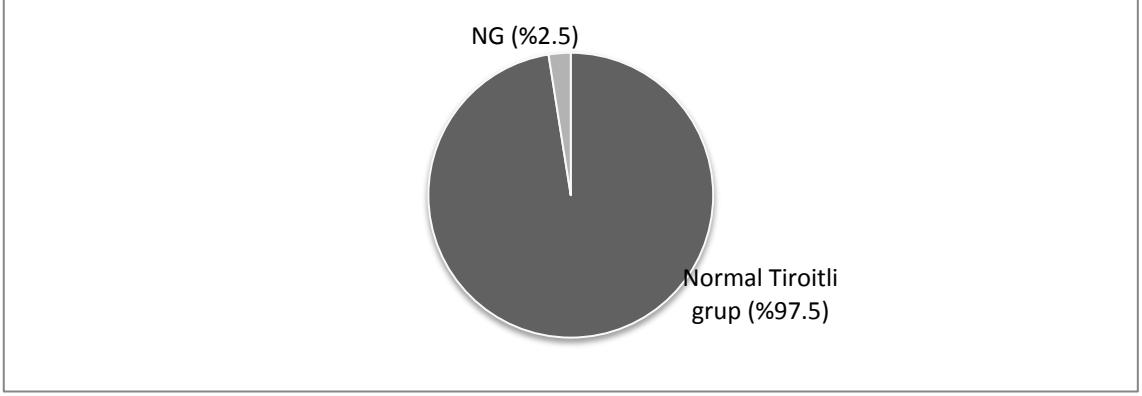
Tablo V. Çocuk hastaların klinik özellikleri

	NG grubu	Kontrol grubu	P değeri
	(n = 81)	(n = 64)	
Cinsiyet (K/E)	44/37	33/31	> 0.05
Yaş (median, yıl)	8 (0.5-17)	9.5 (1-17)	> 0.05
Tiroit volümü (median, mL)	3.8 (0.8-19.4)	4.25 (1-13.9)	> 0.05
Yeni NG'lı vaka	2 (%2.5)	3 (%4.7)	> 0.05

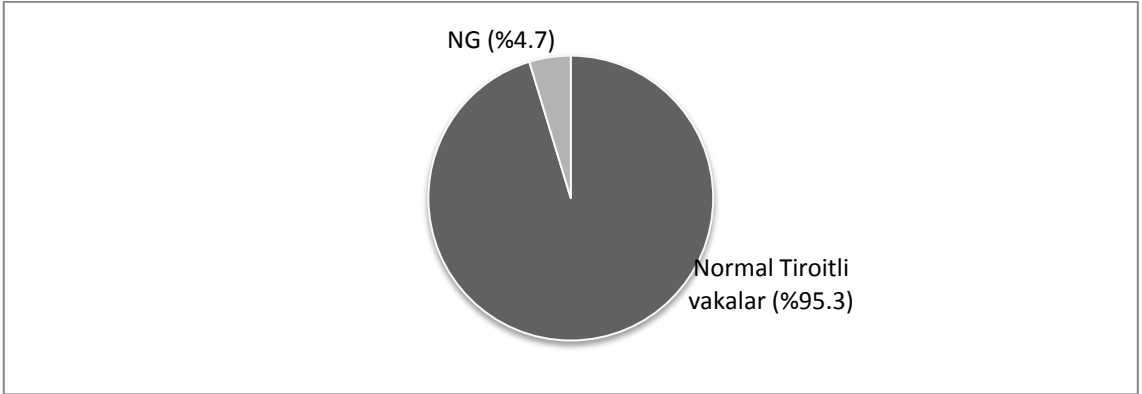
Tablo VI. Nodül saptanan hastaların özellikleri

	Olgu I	Olgu II	Olgu III	Olgu IV	Olgu VI
Yaş (yıl)	2	8	17	17	17
Cinsiyet	K	K	E	K	K
NG aile öyküsü	+	-	+	-	-
Puberte	-	-	+	+	+
TSH (IU/mL)	2.4	1.5	1.9	1.6	1.4
sT4 (ng/dL)	1.4	1.3	1.6	1.7	1.1
Nodül boyutu (mm)	3	8	8	4	16
TiiAB	-	-	-	-	+
TiiAB sonucu	-	-	-	-	Benign

TSH ve sT4 normal aralıkları: 0,27-4,2 IU/mL ve 0,9-1,7 ng/dL.



Şekil 3. MNG çocuk grubunda saptanan MNG vakası oranı



Şekil 4. Kontrol grubundaki çocuklar içindeki MNG oranı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, nodüler guatr hastalığının ailesel yönünü araştıran ilk prospektif çalışmadır. Çalışmamızda nodüler guatrlı hastaların çocuk kitlesi hedeflenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda nodüler guatrlı hastaların çocuklarında nodüler guatrın kümelenmediği gösterilmiştir.

Tiroit hastalıkları arasında özellikle otoimmün tiroit hastalıkları ve medullar tiroit kanseri dışındaki tiroit kanserinin ailesel kümelenmeleri prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (39, 40). Nodüler guatr araştırılması için yapılan çalışmalarda ise nodüler guatrın ikizlerde daha sık görüldüğü gözlenmiştir (4, 41). Bu çalışmalar nodüler guatrlı hastalar arasında da genetik faktörün katkısını düşündürmektedir. Ancak bu konuyla ilgili prospektif bir değerlendirme şimdiye kadar yapılmamıştır. Her ne kadar ikiz çalışmaları genetik bir eğilimi düşündürse de, farklı olarak bizim çalışmamızda nodüler guatrı olan ailelerle, olmayan aileler arasında nodüler guatrın kümelenmesi açısından fark gözlenmemiştir.

Çocuklarda tiroit ultrasonuyla nodül sıklığının değerlendirildiği çalışmalarda nodül prevalansı % 0.2-5.1 arasında bulunmuştur (19, 20). Bizim çalışmamızda da tiroit ultrasonuyla değerlendirilen tüm çocuklar arasında nodül sıklığı literatürle uyumlu bulunmuştur. Ayrıca hastanın ailesinde tiroit nodülü öyküsü bulunması tiroit nodülü prevalansında artışa yol açmamıştır.

Endokrin kanserler çocukluk çağında oldukça nadir görülür. Tiroit malignensileri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %0.5-3'ünü oluşturur (21). Ancak çocuklukta tiroit nodülleri içinde tiroit kanserleri %25'lere varan oranlarda görülebilmektedir (19). Türkiye'den yapılan çalışmalarda tiroit nodüllerinden yapılan tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonuçlarında tiroit malignensisi oranı %4.5-13 arasında bulunmuştur (42, 43). Bizim çalışmamızda 5 çocuk hastada tiroit nodülü bulundu. Bu hastalardan 1 tanesine tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonu konarak tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Bu hastada patoloji sonucu benign olarak sonuçlandı. Tiroit ultrasonuyla yapılan takiplerde bu hastaların hiç birinin nodülünde büyüme tespit edilmedi.

Nodüler guatrın yaş ilerledikçe sıklığı artar. Ancak hastalığın başlangıç yaşı için kesin bir sınır yoktur. Bizim hastalarımızda 2 grup arasında farklılığın ortaya çıkmayışının nedeni bu başlangıç yaşının bizim hastalarımız için erken olmasından kaynaklanabilir. Bu yüzden mevcut hastaların 1-2 yılda bir yapılacak tiroit ultrasonlarıyla takip sonucunda 2 grup arasında farklılık ortaya çıkabilir. Ayrıca bu tarz bir çalışma nodüler guatrın ortaya çıkış yaşı konusunda bize fikir verebilir.

Tiroit nodülleri prepubertal dönemde nadirdir. Yapılan çalışmalarda bu oran %1.5'un altındadır (19). Ancak bizim çalışmamızda bu oran biraz daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca prepubertal ve pubertal grup arasında nodüler guatr sıklığında farklılık saptanmadı. Bunun nedeni düşük sayıda nodüler guatrlı çocuk hastanın olmasına bağlı olabilir.

İyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda diffüz ve nodüler guatr kaçınılmazdır. Ülkemizde iyot eksikliği ile ilgili çocukluk çağında toplumsal taramalar yapılmış (22) ve iyot eksikliği nedeniyle 2000 yılında tuzlar ülke genelinde iyotlanarak bu problemin çözümü için çalışmalar yapılmıştır. İyotlar tuzlandıktan sonra yapılan çalışmalarda iyot eksikliği bir miktar düzelse de bazı bölgelerde bu problem devam etmiştir (23). Maalesef Çanakkale civarında böyle bir çalışma yapılmamıştır. Bizim erişkin vakalarımızda nodüler guatrlı grubun tiroit volümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Ancak bu hastaların çocuklarında böyle bir farklılık saptanmadı. Bunun sebebi 2000 yılından sonra artan iyotlamanın Çanakkale bölgesinde de tiroit volümlerinin genel olarak azalmasına neden olması olabilir. Ancak biz hastaların idrar iyot miktarlarını ölçmediğimiz ve Çanakkale genelindeki iyotlama çalışmalarından önceki iyot durumu bilinmediği için bunu net olarak söyleyebilmek mümkün olmayacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER:

Sonuç olarak nodüler guatrli hastaların çocuklarında nodül sıklığı artmamıştır. Ancak nodül gelişiminin bu yaş grubu için erken olması nodül sıklığında farklılığın önüne geçmiş olabilir. Yine iyotlama çalışmalarının etkisiyle genel nodül sıklığındaki azalma bizim hastalarımıza yansımış olabilir. Bu yüzden çocukluktan itibaren erişkinlik dönemine kadar hastaların aralıklı izlenebileceği daha geniş kohort çalışmaları bize yardımcı olabilir.

7. KAYNAKLAR:

- 1- COOPER, D.S., DOHERTY, G.M., HAUGEN, B.R., KLOOS, R.T., LEE, S.L., MANDEL, S.J., MAZZAFERRI, E.L., MCIVER, B., PACINI, F., SCHLUMBERGER, M., SHERMAN, S.I., STEWARD, D.L., TUTTLE, RM. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. **19**: 1167-1214.
- 2- RALLISON, M.L., DOBYNS, B.M., MEIKLE, A.W., BISHOP, M., LYON, J.L., STEVENS, W. (1991). Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med*. **91**: 363-370.
- 3- KHURANA, K.K., LABRADOR, E., IZQUIERDO, R., MESONERO, C.E., PISHARODI, L.R. (1999). The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional study. *Thyroid*. **9**: 383-386.
- 4- HANSEN, P.S., BRIX, T.H., BENNEDBAEK, F.N., BONNEMA, S.J., IACHINE, I., KYVIK, K.O., HEGEDÜS, L. (2005). The relative importance of genetic and environmental factors in the aetiology of thyroid nodularity: a study of healthy Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. **62**: 380-386.
- 5- İŞGÖR, A. (2013). *Tiroit*. İstanbul. 1. baskı. 12. bölüm. s: 251-253.
- 6- GRAY, H. (2000). *Gray's Anatomy*. Inc Philadelphia Lea&Febiger Pres. New York. 20rd.
- 7- KAYALI, H., SATIROĞLU, G., TASYÜREKLİ, M. (1993). *İnsan Embriyolojisi*. 7. Baskı.s:170-171.
- 8- JUNQUERIA, L.C., CARNEIRO, J. (2003). *Basic Histology*. 10th Ed. Philadelphia. s: 423- 435.
- 9- YEĞEN, B.Ç. (2007). *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: 11. Baskı. s: 931-939.
- 10-İŞGÖR, A. (2013). *Tiroit*. 1. Baskı. 2. Bölüm. s: 31.

- 11-MASTERS, P.A., SIMONS, R.J. (1996).** Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid stimulating Hormone, *J Gen Intern Med.* 11: 115-127.
- 12-CİNAZ, P. (2013).** Çocuk Endokrinolojisi. 1. baskı. 13. bölüm. s: 304.
- 13-RALLISON, M.L., DOBYNS, B.M., KEATING, F.R., RALL, J.E., TYLER, F.H. (1975).** Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr.* 86: 675-682.
- 14-YORDAM, N., OZON, A., ALİKAŞİFOĞLU, A., ÖZGEN, A., CEREN, N., ZAFER, Y., ŞİMŞEK, E. (1999).** Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr.* 158: 501-505
- 15-ERDOĞAN, G., ERDOĞAN, M.F., EMRAL, R., BAŞTEMİR, M., SAV, H., HAZNEDAROĞLU, D., ÜSTÜNDAĞ, M., KÖSE, R., KAMEL, N., GENÇ, Y. (2002).** Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest.* 25: 224-228.
- 16-AGHİNİ-LOMBARDİ, F., ANTONANGELİ, R., PINCHERA, A., LEOLİ, F., RAGO, T., BARTOLOMEI, A.M., VITTI, P. (1997).** Effect of iodized salt on thyroid volume of children living in an area previously characterized by moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 1136
- 17-DEAN, D.S., GHARIB, H. (2008).** Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 22: 901–911.
- 18-CORRIAS, A., MUSSA, A., BARONIO, F., ARRIGO, T., SALERNO, M., SEGNI, M., VIGONE, M.C., GASTALDI, R., ZIRILLI, G., TULI, G., BECCARIA, L., IUGHETTI, L., EINAUDI, S., WEBER, G., D.E. LUCA, F. (2010).** Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 164: 714–719.
- 19-NIEDZIELA, M. (2006).** Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer.* 13: 427–453.
- 20-AGHİNİ-LOMBARDİ, F., ANTONANGELI, L., MARTINO, E., VITTI, P., MACCHERINI, D., LEOLİ, F., RAGO, T., GRASSO, L.,**

- VALERIANO, R., BALESTRIERI, A., PINCHERA, A. (1999). The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 561–566.
- 21-**HALAC, I., ZIMMERMAN, D. (2005). Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 34: 725–774.
- 22-**ERDOĞAN, G., ERDOĞAN, M.F., DELANGE, F., SAV, H., GÜLLÜ, S., KAMEL, N. (2000). Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goitre areas from the Black Sea region and the capital of Turkey. *Eur J Epidemiol.* 16: 1131-1134.
- 23-**ERDOĞAN, M.F., DEMIR, O., EMRAL, R., KAMEL, A.N., ERDOĞAN, G. (2009). More than a decade of iodine prophylaxis is needed to eradicate goiter among school age children in a moderately iodine-deficient region. *Thyroid.* 19: 265-268.
- 24-**FURLANETTO, T.W., NGUYEN, L.Q., JAMESON, J.L. (1999). Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology.* 140: 5705-11.
- 25-**BRIX, T.H., HANSEN, P.S., KNUDSEN, G.P., KRINGEN, M.K., KYVIK, K.O., ORSTAVIK, K.H., HEGEDÜS, L. (2009). No link between X chromosome inactivation pattern and simple goiter in females: evidence from a twin study. *Thyroid.* 19: 165-169.
- 26-**CASTRO, M.R., GHARIB, H. (2000). Thyroid nodules and cancer. *Postgrad Med.* 107: 113-124.
- 27-**FELD, S. (1996). AACE Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2: 80-84.
- 28-**KENDALL, L., CONDON, R. (1969). Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *Lancet.* 1: 1071.
- 29-**HOPWOOD, N.J., CARROL, R.G., KENNY, F.M., FOLEY, T.P. (1976). Functioning thyroid masses in childhood and adolescence. Clinical, surgical and pathological correlations. *J.Pediatr.* 89: 710-718.

- 30-CROOM, R.D., THOMAS, C.G., REDDICK, R.L., TAWIL, M.T.** (1987). Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence. *Surgery*. 102:1101-1108.
- 31-SMITH, M., MCHENRY, C., JAROSZ, H., LAWRENCE, A.M., PALOYAN, E.** (1988). Carcinoma of thyroid in patients with autonomous nodules. *Am Surg*. 54: 448-449.
- 32-HUNG, W., ANDERSON, K.D., CHANDRA, R.S., KAPUR, S.P., PATTERSON, K., RANDOLPH, J.G., AUGUST, G.P.** (1992). Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents. *J Pediatr Surg*. 27: 1407-1409.
- 33-GHARIB, H.** (1994). Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations and effect. *Mayo Clin Proc*. 9: 44-49
- 34-GHARIB, H., GOELLNER, J.R.** (1993). Fine needle aspiration biopsy of thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*. 118: 282-289
- 35-RAAB, S.S., SILVERMAN, J.J., ELSHEIK, T.M., THOMAS, P.A., WAKELY, P.E.** (1995). Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics*. 95: 46-49
- 36-ROSS, D.** (1992). Thyroid hormone suppressive therapy of sporadic nontoxic goiter. *Thyroid*. 2: 263-269
- 37-COOPER, D.S.** (1995). Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 80: 331-334
- 38-TAŞ F., BULUT S., EĞİLMEZ H., OZTOPRAK I., ERGÜR A.T., CANDAN F.** (2002). Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. *Ann Trop Paediatr*. 22: 375-379.
- 39-DITTMAR, M., LIBICH, C., BRENZEL, T., KAHALY, G.J.** (2011). Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res*. 43: 200-204.
- 40-SADOWSKI, S.M., HE M., GESUWAN, K., GULATI, N., CELÌ, F., MERINO, MJ, NİLUBOL, N, KEBEBEW, E.** (2013). Prospective

screening in familial nonmedullary thyroid cancer. *Surgery*. 154:1194-1198.

- 41-LANGER, P., TAJTÁKOVÁ, M., BOHOV, P., KLIMES, I. (1999).** Possible role of genetic factors in thyroid growth rate and in the assessment of upper limit of normal thyroid volume in iodine-replete adolescents. *Thyroid*. 9: 557-562.
- 42-BAŞ, V.N., AYCAN, Z., CETİNKAYA, S., UNER, C., CAVUŞOĞLU., Y.H., ARDA, N. (2012).** Thyroid nodules in children and adolescents: a single institution's experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 25: 633-638.
- 43-ARDA, I.S., YILDIRIM, S., DEMIRHAN, B., FIRAT, S. (2001).** Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child*. 85: 313-317.