



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİğİ

Eğitim sorumlusu: Doç.Dr. Nuri Özgür KILIÇKESMEZ

PET/BT İLE SAPTANAN
İNSİDENTAL TİROİD LEZYONLARININ
ULTRASONOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Vusal GULUYEV

Radyoloji tıpta uzmanlık tezi

Tez danışmanı: Doç.Dr. Nuri Özgür KILIÇKESMEZ

İstanbul 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde ve öğretimimde büyük katkıları olan, iyi bir radyolog olarak yetişmemiz için her tür gayreti karşılıksız gösteren Klinik İdari ve Eğitim Sorumlumuz değerli hocam Sayın Doç.Dr. N. Özgür Kılıçkesmez'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bize emeği geçen Hastane yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özgür Yiğit'e

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Dr. Aytül Hande Yardımcı'ya bilgi ve birikimleri ile ufkumuzu genişleten ve eğitimim sırasında radyoloji pratiğini geliştirmemde katkıları olan başasistan ve uzman doktorlarımız, Dr. Ceyda Turan Bektaş'a, Dr. Mehmet Ali Nazlı'ya, Dr. Yeşim Karagöz'e, Dr. İlhan Nahit Mutlu'ya, Dr. Hanife Özdemir'e, Dr. H.Yücel Barut'a, , Dr. Hanife Gülden Düzkalır'a, Dr. Mehmet Semih Çakar'a, Dr. Abdullah Soydan Mahmutoglu'na, Dr. Seray Kurt Güney'e, Dr. Ferat Oruç'a, Dr. Mustafa Hilmi Küçükislamoğlu'na, Dr. Aysun Okar Atabey'e, Dr. İmran Fenjanchi'ye, Dr. Çiğdem Özer Gökaslan'a, Dr. Barış Yanbuloglu'na, Dr. İbrahim Taşkın Rakıcı'ya, Dr. Sabri Alp Ömeroğlu'na, Nükleer Tıp kliniği uzman doktor Cihan Gündoğana, arkadaşım Dr. Nigar Sofiyeva'ya

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, iyi ve kötü günleri paylaştığımız asistan arkadaşlarım Dr. Fatma Külünk Yavuz, Dr. Fatma Can, Dr.Arzu Arya, Dr. Mehmet Hakan Pıçak, Dr. Kevser Esmeray Çifci, Dr. Tanju Kısbet, Dr. Esin Özel, Dr. Mirsad Yalçınkaya, Dr. Orhan Kaya, Dr. Serkan Yüksel, Dr. Mehmet Hamza Türkcanoğlu, Dr. Çağrı Erdim, Dr. Hakan Sime, Dr. Melis Baykara, Dr. Esmâ Aktufan, Dr. Hasan Bulut, Dr. Gürol Göksungur, Dr. Özlem Armay, Dr. Salah Durair, Dr Taha Ramazan Akyol'a,

Radyoloji kliniğinde beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım tüm sekreter personel ve teknisyen arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan ve benim için her türlü fedakarlığa katlanan sevgili aileme, en içten sevgilerimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. VUSAL GULUYEV

İstanbul – 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Tiroid Bezi ve Anatomisi	3
2.2.1. Arteriyel Sistem	5
2.2.2. Tiroid bezinin lenfatik drenajı.....	6
2.2.3. Sinir Sistemi	7
2.3. Tiroid Bezinin Histolojik Yapısı	8
2.4. Tiroid Bezi Embriyolojisi	8
2.5. Anomaliler	10
2.6. Tiroid Bezinin Fizyolojisi	11
2.6.1. Tiroid çalışmasından sorumlu hormonlar TRH ve TSH'dır.	11
2.6.1.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon(TRH)	11
2.6.1.2. Tiroid Uyarıcı Hormon(TSH).....	12
2.6.2. Tiroid Bezinin Ürettiği Hormonlar	12
2.7. Tiroid Bezinin Hastalıkları	14
2.7.1. Tiroid Bezinin Benign Hastalıkları	15

2.7.1.1.	Adenomlar	15
2.7.1.2.	Multinodüler Guatr	16
2.7.1.3.	Kistler.....	16
2.7.1.4.	Tiroidit Zemininde Gelişen Nodüller	17
2.7.1.5.	Hipertirodi.....	17
2.7.1.6.	Hipotiroidi.....	18
2.7.2.	Tiroid Bezinin Malign Hastalıkları	19
2.7.2.1.	Papiller Tiroid Karsinomu	19
2.7.2.2.	Foliküler Tiroid Karsinomu.....	24
2.7.2.3.	Hurthle hücreli Tiroid Karsinomu	25
2.7.2.4.	Medüller Karsinom	25
2.7.2.5.	Anaplastik Karsinom	26
2.7.2.6.	Diğer Tiroid Maligniteleri	27
2.8.	Tiroid Bezi Hastalıklarının Tanı Yöntemleri	28
2.8.1.	Biyokimyasal Testler	28
2.8.2.	Nükleer tıp yöntemleri	29
2.8.2.1.	Tiroid Sintigrafisi.....	29
2.8.2.2.	Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	31
2.8.3.	Radyolojik Yöntemler	31
2.8.3.1.	Direkt Grafi.....	31
2.8.3.2.	Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	31
2.8.3.3.	Manyetik Rezonans (MR).....	32
2.8.3.4.	US-Elastografi	33
2.8.3.5.	Ultrasonografi-Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)	33
2.8.4.	İnce iğne aspirasyon biyopsisi	39
2.8.4.1.	Boyut.....	39

2.8.4.2.	Nodül sayısı	40
2.8.4.3.	Büyüme aralığı.....	40
2.8.4.4.	US bulguları.....	40
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1.	Çalışma Protokolü ve Vaka Seçimi.....	45
3.2.	F-18 FDG PET/BT Görüntüleme ve Değerlendirmesi.....	45
3.3.	USG Görüntüleme Protokolü	46
3.4.	İİAB Tetkiki	47
3.5.	Sitopatolojik İnceleme.....	47
3.6.	Veri Değerlendirme	48
3.7.	İstatistiksel yöntem.....	48
4.	BULGULAR.....	49
5.	OLGU ÖRNEKLERİ	66
6.	TARTIŞMA.....	74
7.	SONUÇ	82
8.	KAYNAKLAR	83

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	İnferior tiroid arter ile rekürren laringeal sinir arasındaki ilişkiler.....	7
Tablo 2.	Tiroid papiller kanser etyolojisinde rol oynayan faktörler (84).....	19
Tablo 3.	Papiller tiroid karsinomun alt tipleri.....	20
Tablo 4.	Papiller tiroid karsinomunda prognostik faktörlerin özeti (86).....	24
Tablo 5.	Grupların yaş ortalama değerleri	50
Tablo 6.	Grupların cinsiyet ortalama değerleri	51
Tablo 7.	Grupların SUVmax ortalama değerleri.....	52
Tablo 8.	Grupların nodül çaplarının ortalama değerleri.....	53
Tablo 9.	Grupların nodül AP/transvers çap oranlarının ortalama değerleri.....	54
Tablo 10.	FDG tutulumu gösteren nodüllerin USG bulguları.....	55
Tablo 11.	Grupların nodül natürünün ortalama değerleri	56
Tablo 12.	Grupların nodül eko özelliğinin ortalama değerleri.....	57
Tablo 13.	Grupların nodül kalsifikasyon özelliğinin ortalamalarının dağılımları ...	58
Tablo 14.	İİAB sonuçları.....	62
Tablo 15.	Bethesda kategorisine göre lenf nodu tutulumu	64
Tablo 16.	Malign hastaların özellikleri	65

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Tiroid bezinin anatomisi Trakea.....	4
Şekil 2.	Tiroid bezinin arter ve venleri	6
Şekil 3.	7. haftanın başındaki 14.5’mmlik embriyonun farinksinin ventral görüntüsü	10
Şekil 4.	Transvers (A) ve longitudinal (B) planlarda tiroid bezi ve çevre anatomik yapılar ile ilişkisi	35
Şekil 5.	F-18 FDG PET insidental tiroid lezyonu vakaları.....	49
Şekil 6.	Biyopsi yapılan ve yapılmayan hasta sayısı	49
Şekil 7.	Grupların yaş ortalamalarının dağılımları	50
Şekil 8.	Grupların cinsiyet ortalamalarının dağılımları	51
Şekil 9.	Grupların SUVmax ortalamalarının dağılımları.....	52
Şekil 10.	Grupların nodül çaplarının ortalamalarının dağılımları.....	53
Şekil 11.	Grupların nodül AP/transvers çap oranlarının ortalamalarının dağılımları.....	54
Şekil 12.	Grupların nodül natürünün ortalamalarının dağılımları	56
Şekil 13.	Grupların nodül eko özelliğinin ortalamalarının dağılımları.....	57
Şekil 14.	Grupların nodül kalsifikasyon özelliğinin ortalamalarının dağılımları	58
Şekil 15.	Çalışma vakalarının tanıların grafik gösterimi	59
Şekil 16.	Çalışma grubunda F-18 FDG PET/BT tetkik endikasyonları	61

KISALTMALAR

AACE	:American Association of Clinical Endocrinologists
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AME	: Associazione Medici Endocrinologi
Anti M	: Anti Mikrozomal
Anti TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
Anti Tg	: Anti Tiroglobulin
AP	: Anteroposterior (ön arka)
ATA	: American Thyroid Associaton
ATP	: Adenozin Trifosfat
Bq	: Becquerel
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DIT	: Diiyodotirozin
DTC	: Diferansiye Tiroid Karsinomu
EMA	: Epitealyal Membran Antijen
F-18 FDG	: Flor-18 Florodeoksi Glukoz
FOV	: Field of view (görüntü alanı)
FTC	: Folliküler Tiroid Karsinomu
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GLUT	: Glukoz Transport Protein
HU	: Hounsfield Unit
I-131	: İyot-131
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
İV	: İntravenöz
KSThR	:Kore Tiroid Radyolojisi Derneği
PACS	: Picture Archieving and Communication System
mAs	: MiliAmper Saniye
MEN2	: Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2
MBq	: Megabecquerel
MHz	: Megahertz
MIT	: Monoiyodotirozin
µIU	:Mikro International Units

mCi	: Milicüri
mL	: milli Litre
MNG	: Multi Nodüler Guatr
MR	: Manyetik Rezonans
ng	: Nanogram
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
pg	: Pikogram
PTC	: Papiller Tiroid Karsinomu
RAI	:Radyoaktif Iyot
Rb proteini	: Retinoblastom proteini
RNA	: Ribo Nukleik Asid
ROI	: Region Of Interest
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
SPSS	:Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
SCC	: Squamous Cell Carcinoma (Sküamöz hücreli karsinom)
SUV	: Standart Uptake Value
SUVmax	: Standart Uptake Value Maximum Standart Uptake Value
TBG	:Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin
Tc-99m	: Teknesyum-99m
TG	: Tioglobulin
TRH	: Tiroid Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TT	: Total Tiroidektomi
TTF-1	: Tiroid Transkripsiyon faktör-1
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde F-18 FDG PET ile tetkik edilen hastalarda tiroid insidental lezyonunun sıklığının ve altta yatan patolojilerin saptanmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmada retrospektif olarak izlenen 5761 hastanın 110'unda (%1.9) insidental tiroid lezyonu tespit edildi. Bu hastalardan 85'i çalışmaya dahil edildi. Ocak 2015- Haziran 2017 tarihleri arasında F-18 FDG PET/BT çekimi yapılan hastalar ve aynı tarihler aralığında USG eşliğinde tiroid biyopsisi yapılan hastalar karşılaştırılarak hem F-18 FDG PET/BT çekilen hem de tiroid biyopsisi yapılan aynı isimli hastalar bulundu ve kaydedildi. Tüm hastaların PET/BT raporları, tiroid lezyonlarının Ultrasonografi bulguları ve patoloji sonuçları incelendi. PET-BT görüntüleme, Siemens mCT 20 ultra HD LSO PET-BT tarayıcı (IL, USA) ile gerçekleştirilmiştir. Ultrason tetkiki için 2D mod ve 10-14 MHz yüksek çözünürlüklü "Toshiba Aplio 300 Ultrasound System" cihazı kullanılmıştır. Boyun USG tetkikleri F-18 FDG PET/BT görüntülemesi sonrası iki ile 7 gün içinde yapılmıştır. Malignite kriterleri olarak ise nodülün hipoekoik olması, solid olması ve mikrokalsifikasyon varlığı kabul edilmiş olup nodülün AP ve transvers çapları ölçülmüş, nodüldeki kontur düzensizliği çalışmaya alınmamıştır.

Bulgular: F-18 FDG tutulumu saptanan hasta grubunda %27 oranında malignite saptandı. Malign grup hastalarda SUVmax değeri ile benign hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.079$). Malign grup hastalarda lezyon çapı ve kalsifikasyon varlığı istatistiksel olarak yüksek saptandı. İİAB sonucu benign gelen bir hastada total tiroidektomi sonrası malignite saptandı. İİAB sonucu malign gelen bir hastada total tiroidektomi sonrası benignite saptandı. İİAB sonucu önemi belirsiz folliküler lezyon gelen bir hastada total tiroidektomi sonrası malignite saptandı.

Sonuç: F-18 FDG PET'de saptanan tiroid insidental lezyonları onkoloji hastalarında seyrek olmayarak karşılaştığımız bir durumdur. F-18 FDG tutulumu izlenen hastaların yaklaşık dörtte birinde malignite saptanmaktadır. Tiroidinsidental lezyonlarında İİAB ile benign sitoloji bildirilse dahi malignite riski devam etmektedir.

ABSTRACT

Purpose: To determine the prevalence and the causative pathologic conditions of F-18 FDG PET thyroid incidentalomas in our clinic.

Materials and Methods: Thyroid involvement was detected in 110 (1.9%) of 5761 patients who were retrospectively monitored in the study. 85 of these patients were included in the study. Patients who underwent F-18 FDG PET / CT scans between January 2015 and June 2017 and patients undergoing ultrasound-guided thyroid biopsy at the same dates were compared and recorded with the same named patients who underwent both F-18 FDG PET / CT and thyroid biopsy. PET / CT reports of all patients, ultrasound findings and pathology results of thyroid lesions were examined. PET-CT imaging was performed with a Siemens mCT 20 ultra HD LSO PET-CT scanner (IL, USA). 2D mode for ultrasound examination and "Toshiba Aplio 300 Ultrasound System" with 10-14 MHz high resolution were used. Neck USG examinations were performed within two to seven days after F-18 FDG PET / CT imaging. Malignancy criteria were accepted hypoechoic, solid and microcalcification of the nodule, AP and transverse diameters of the nodule were measured and the contour irregularity in the nodule was not taken into operation.

Findings: Malignancy was detected in 27% of patients in whom F-18 FDG uptake was detected. There was no statistically significant difference in SUVmax between the malignancy patient group and the benign patient group ($p = 0.079$). The lesion diameter and calcification were statistically higher in malignant group. Malignancy was detected after total thyroidectomy in a patient who was reported benign in FNAB. Benign disease was detected after total thyroidectomy in a patient who was reported malign in FNAB. Malignancy was detected after total thyroidectomy in a patient who was reported follicular lesion with indetermined significanse.

Conclusion: A F-18 FDG PET incidentaloma is not a rare finding in oncology patients. Malignancy is found in approximately one out of four of patients with F-18 FDG uptake. Even if benign cytology is reported with FNAB in thyroid involvement, the risk of malignancy persists.

1. GİRİŞ

Tiroid insidental lezyonu tiroid glandını görüntüleme amacı olmaksızın farklı nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemlerinde tiroid glandında nodül izlenmesidir(1-3). Flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) onkolojik hastalıklarda biopsiyi yönlendirme, tanı, evreleme, tedaviye yanıt, yeniden evreleme amacı ile kullanılan ve giderek yaygınlaşan çok değerli bir görüntüleme tekniğidir (3-6). Tiroid bezi, iyottan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezleyen folliküler hücreler, kalsitonin sekrete eden parafolliküler hücreler, bağ dokusu hücreleri ve bağışıklık sistemi hücrelerinden oluşur (1). Dokuların glukoz kullanımını gösteren F-18 FDG PET tetkikinde normal koşullarda tiroid bezinde bir tutulum beklenmemektedir. Ancak değişik nedenlerle tetkik edilen hastaların tiroid bezinde yaklaşık %1.2 - %4.3 oranında fokal veya diffüz F-18 FDG tutulumu insidental olarak izlenmektedir (1,7). Fokal tutulum izlenen vakaların yaklaşık %14 - %50'sinde tiroid kanseri, diffüz tutulum izlenen hastalarda ise genellikle tiroidit veya diffüz hipertiroidi tespit edilmektedir (1,7). Yapılan bir sistematik derleme makalesinde malignite oranları fokal tutulum için %34.8, diffüz tutulum için ise %4.4 olarak bildirilmektedir (7,8). Literatürde bu konuda yer alan çalışmalar retrospektif çalışmalardır (9,10). Bu çalışmalarda tiroid bezinde tespit edilen insidental F-18 FDG tutulumlarının sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarda değerlendirmeler retrospektif olduğu için standart bir tanı algoritması uygulanmamış veya eksik uygulanmıştır. Sonuca ulaşılan hastalar uygun istatistiksel yöntemlerle seçilmemiş, hasta ve hekimlerin PET rapor sonuçlarına olan farkındalığına göre ve rastlantısal olarak sonuca ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda retrospektif olarak saptanan insidental tiroid tutulumlarında kesin tanı hastaların yaklaşık %30 ile %50'sinde elde edilebilmiştir (9-11). Bu alanda yapılan sistematik değerlendirme analizlerinde ise belirgin limitasyonlar vardır. Bu limitasyonların başında çalışmaların belirgin olarak heterojen olması ve yayınlanma sorunu başta gelmektedir (12). Öte yandan çalışmalar Amerika kıtası, Avrupa ve Asya ülkelerini içeren farklı coğrafi bölgelerden gelmektedir. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında verilen malignite oranlarının Türkiye genelinde uygulanabilirliği tartışmalıdır.

Bu retrospektif çalışmada amaç kliniğimizde F-18 FDG PET/BT tetkiki yapılmış olan onkolojik hastalarda tiroid glandında insidental F-18 FDG tutulumu olanların tespit edilmesi ve bu hastaların varsa altta yatan malignite ve diğer patolojilerin tanısal klinik algoritmaya uygun olarak değerlendirilerek belirlenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

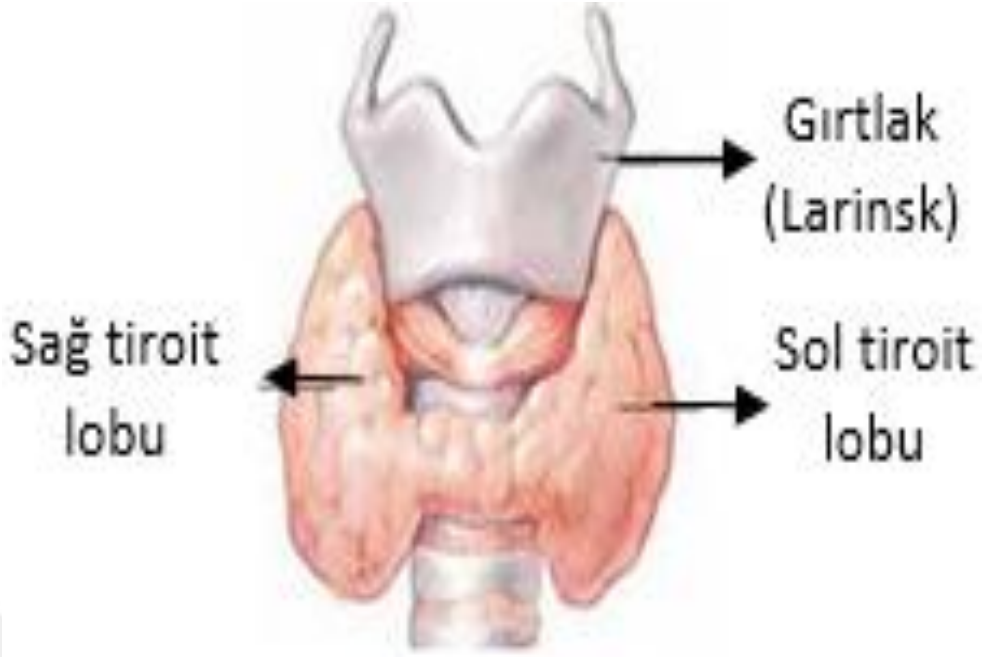
2.1. Tarihçe

Tiroid bezinin ilk kez M.Ö. 4000 senelerinde Mısır Uygarlığı Hiyelograf yazıt ve şekillerinde gösterilmiş olduğu bildirilmektedir. Ancak gerçek manada tiroid bezi Rönesans dönemi İtalya'sındaki tıbbi metinlerde yer almıştır. Rönesans ressamı glandı larenksin her iki yanında ayrı ayrı loblar halinde çizmişlerdir. Leonardo De Vinci çizimlerinde tiroid bezini larinksin iki tarafında bulunan iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezini ilk olarak 1656 yılında Thomas Wharton “Adenographia” isimli eserinde tanımlamıştır. Bartholomeus Eustachius tiroid bezini daha önce tanımlamasına rağmen, yaptığı bu çalışma 18. yüzyıla kadar basılmamıştır. 1619 yılında Hieronymus Fabricius guatrın tiroid bezinden kaynaklandığını belirtmiştir (1-4).Hipertiroidizm veya egzoftalmik guatrın tanımı ise ilk kez Parry (1786), Greaves (1835) ve Basedow (1840) tarafından yapılmıştır. Daha sonra da Curling (1850) ve Gull (1875) tarafından hipotiroidi tarif edilmiştir. Tiroidin fonksiyonu için de “larinksin kayganlaştırması”, “beynin şişmesini önlemek için kan deposu olması” ya da “kadınların boyunlarını güzelleştirmesi” gibi varsayımlar öne sürülmüştür (5).

George Murrey 1891’de bir koyun tiroidinden hazırladığı ekstreyi deri altına enjekte ederek miksödemi ilk defa tedavi etmiştir. Bir yıl sonra Edward Fox haftada bir kez yarım koyun tiroidinin ağız yoluyla alınmasının aynı etkiyi gösterdiğini bulmuştur (6).Kocher 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisi, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır (7). İlk kez Kendall 1915 yılında tiroksini kristalize etmiş, Harrington 1926 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin’i tanımlamıştır (7-9)

2.2. Tiroid Bezi ve Anatomisi

Tiroid bezi normal bir erişkinde açık kahverengi renkte, sert, 15-20 gram ağırlığında ve ortadan istmus ile birleşen iki lobdan oluşmuş olup anatomik yerleşimi şekil 1’de gösterilmiştir (10)



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi

Loblar ortalama olarak 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 cm kalınlığındadır. Loblar üstte tiroid kıkırdağına kadar uzanır. İnsanların çoğunda (%80) bu yapılara ilave olarak istmus'tan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidallob bulunur. Her bir lob trakea lateralinde yer alır. Superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Tiroid bezi arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroid bezi normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir şekildedir. Ancak posterior süspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışık olup ve rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı alandır (11). Tiroid bezi larinkse asılı ve trakeaya tutunmuş şekilde, derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında, sıkı olmayan bir bağ dokusu tarafından sarılır. Yutkunma sırasında larinkle birlikte yukarı doğru hareket eder. Tiroidin gerçek kapsülü tiroide yapışık ve doku içinde yalancı lobüller oluşturacak septaları olan ince fibröz bir tabakadır (11). Şekil 2'de tiroid bezinin anatomik yapısı ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir (12).

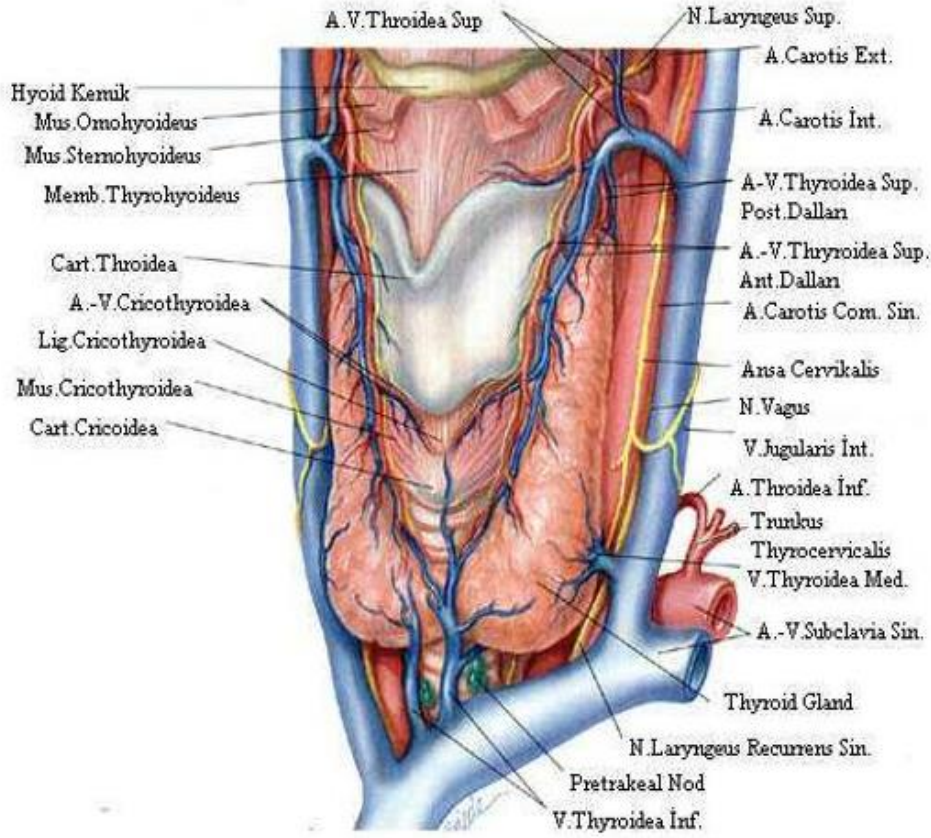
2.2.1. Arteriyel Sistem

Tiroidin arterleri:4 majör damar bulundurur. Nadiren arteria tiroidea ima 5. arter olarak bulunabilir. Major damarlar:

a) Superior tiroid arter çifti: Eksternal karotis arterin ilk dalı olup karotik bifurkasyon seviyesinde ayrılır ve birkaç santimetre inişten sonra üst polün boynundan her birtiroid lobuna girer. Bezeulaşmaları ile anterior ve posterior dallara ayrılır. Tiroid lobunun üst kısmına doğru inferior farengeal konstrüktör kasın medialinden inferiora doğru inerken süperior larengeal sinirin eksternal dalı ile yakın komşuluk gösterir.

b) İnférieur tiroid arter çifti: Subklavian arterin tiroservikal trunkusundan orijin alır ve karotid kılıfın posteriorunda yukarı doğru uzanarak tiroid loblarının orta noktası seviyesinden beze posterolateral pozisyondan girer. % 0.2-6 oranında tek taraflı olabilir. % 15 oranında direkt subklavian arterden çıkar. Anterior ve posterior dalı vardır. Anterior dal tiroide, posterior dal paratiroide gider.

c) Arteria tiroidea İma: %1-12 sıklığında görülür. Beşinci bir arterdir. Arkus aortadan, sağ karotis komunisden ya da innominate arterden orjinini alarak trakenin önünden yükselerek alttan orta hattan beze girer. Daha çok sağda ve trakeanın önünde bulunur (13,14).



Şekil 2. Tiroid bezinin arter ve venleri

2.2.2. Venöz Sistem

Vena (v.) thyroidea superior, v. thyroidea inferior ve v. thyroidea media venöz drenajdan sorumludur (Şekil 2). Bu venler bez kapsülü altında geniş bir pleksus oluştururlar. V. thyroidea superior bezin üst kesimini, v. thyroidea media bezin lateral kesimini, v. thyroidea inferior bezin alt kesimini drene eder. V. thyroidea superior, v. thyroidea media v. jugularis interna'ya, v. thyroidea inferior v. brachiocephalica'ya açılır (15).

2.2.2. Tiroid bezinin lenfatik drenajı

İntraglandüler lenfatik kapiller önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroidi terk ettikten sonra direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (juktaviserale santral grup) ve direkt veya indirekt

olarak derin lateral boyun zincirine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (13,14). Sonuç olarak üst kutup hariç, tiroidin lenfatik drenajı esas olarak santral gruba doğru olur. Lateral boyun lenf zinciri tiroid lenfatığının drene olduğu ikincil bölgedir. Santral bölgenin lenfatik drenajında obstrüksiyon olursa retrograd yolla lateral boyun lenfatik sisteme yayılma olabilir (13, 14).

2. 2. 3. Sinir Sistemi

Tiroid bezi ile rekürren laringeal sinir arasında yakın ilişki vardır. Rekürren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekürren laringeal sinir larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve eğer bir taraf hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizisine neden olur. Benzer olarak superior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası innerve eder, bu da tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. Sinirin zarar görmesi ile fonasyonda zorluklar ortaya çıkar (16, 17, 18). Rekürren laringeal sinir vagustan orijinini alır. Sağ rekürren sinir vagusun subklavyan arterin ilk kısmını çaprazladığı yerden çıkar. Sinir subklavyan arterin altından dolanır ve krikotiroid kasa posteriordan ve larinkse krikoid kartilaj seviyesinden girerek hafif oblik olarak yukarı çıkar. Sol rekürren sinir vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosumun arkasından dolanır, medialde trakeoözefageal aralıktan yukarı çıkıp larinkse girer (16,17, 19, 20).

Tablo 1. İnferior tiroid arter ile rekürren laringeal sinir arasındaki ilişkiler

Trakeoözefageal aralıkta	Sağ	%64	İnferior tiroit arter dalları arasında	Sağ	%7
	Sol	%77		Sol	%6
Trakeanın lateralinde	Sağ	%28	Arterin arkasında	Sağ	%53
	Sol	%17		Sol	%69
Trakeanın önünde	Sağ	%8	Arterin önünde	Sağ	%37
	Sol	%6		Sol	%24

Rekürren sinir, her zaman rekürren değildir. İnsanların %1'inde sinirlerden biri nonrekürren olabilir. Bu özellikle sağ subklavyan arter anomalisi ile birlikte görülür. Nadiren sol tarafta dekstrocardi veya situs inversus ile beraber görülür. Bu durumlarda sinir vagustan direkt olarak larinkse girer, sıklıkla superior tiroid damarlarına yakın seyreder ve bu damarların bağlanması sırasında risk altında

olabilir. (16,17,19). Süperior laringeal sinir kafa tabanına yakın bir yerde vagustan ayrılır. Karotis damarlarının medialinde aşağı iner, hyoid kemik hizasında 2 dala ayrılır. Bunlardan internal dalıduyusal, eksternal dalı ise motor fonksiyonu görür. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyreder ve aşağı inerek krikotiroid kası innerve eder. Bu kas vokal kord gerilimini düzenler ve sesin seviyesini ayarlar. Çoğu vakada (%21) üst pol damarlarına yakın (21) komşulukta seyreder ve operasyon sırasında dikkat edilmezse önemli derecede yaralanma riski vardır. Yaralanmayı önlemek için üst pol damarları tek tek tiroid bezi üzerinde bağlanmalı ve krikotrioid kasın lateraline doğru disseke edilmelidir (16,17, 22,23).

2.3. Tiroid Bezinin Histolojik Yapısı

Embriyolojik olarak gelişimini bitiren tiroid bezi dışardan servikal fasya ile devam eden bağ dokusundan oluşmuş bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsülün altında beze sıkıca yapışmış gerçek fibröz bir kapsül bulunur. Bu kapsülden bezin içine doğru uzanan ve bezi lob ve lobüllere bölen uzantılar vardır. Bezin görev gören dokusu foliküler (asinus) epitelyal keselerden oluşmuştur. Her lobülde ortalama 2-40 folikül vardır. Erişkinlerde tiroid bezinde yaklaşık 3×10^6 folikül bulunur. Folikül hücreleri tiroisitolarak da bilinir. Bu foliküllerin içinde kolloid adı verilen jelatinöz madde bulunur. Kolloid tiroid bezinin salgısının depolanmış şeklidir (24). Folikül hücreleri genellikle küp şeklinde olup bezin fonksiyon durumuna göre şekilleri değişebilir. Hücrelerin şekil ve boyutları üzerinde yaş, cinsiyet, diyet vemevsim gibi faktörlerin de etkili olduğu saptanmıştır. Bir tiroid follikülünde esas olarak üç çeşit hücre vardır. Bunlar hem folliküler lümen, hem de bazal membranla ilişkisi olan “normal follikül hücreleri”, lümenle ilişkisi olmayan ancak bazal membranla ilişkisi olan “parafolliküler hücreler” ve “oksifilik (Hurthle) hücreler” dir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B, C hücreleri de denmektedir. **A hücreleri**-Tiroid hormonlarının yapım ve salınımindan sorumludur. TSH hormonunun kontrolü altındadır. **B hücreleri** (*Askanazy hücreleri, onkosit*)-çok miktarda serotonin depolamaktadır. B hücreleri tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörü içerip tiroglobülin (TG) üretebilmesine rağmen, fonksiyonunun tam olarak bilinemediği ifade edilmiştir. **C hücreleri** (*parafolliküler hücre*)- esas olarak tirokalsitonin hormonunun sentez ve salınımindan sorumludur. TSH'nın kontrolünde değildir (25).

2.4. Troid Bezi Embriyolojisi

Embriyonda ilk gelişen endokrin bez tiroid bezidir. Fertilizasyondan sonra 24. günde 2 mm'lik embriyonda primitif farinks tabanında median bir endoderm kalınlaşmasından oluşur. Birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bu bölgede tiroid bezi bir divertikül şeklinde gelişmeye başlar ve ventrale doğru büyür. Primitif mide barsak sisteminin uzantısı olan bu divertiküler sistemin dil köküne açıldığı noktaya foramen çekum, divertikülü farinkse bağlayan kanala tiroglossal kanal denir. Tiroglossal kanal 6. haftada solid bir sap halini alıp dağılır. Bu kanal kapanmazsa triglossal kanal kisti, fistülü veya dile yakın (lingual), dil içinde (intralingual), dilaltında (sublingual), larinks önünde (prelaringeal), trakea içinde (intratrakeal) veya sternum arkasında (substernal) ektopik tiroid dokuları gelişebilir (26,27).

Tiroid bezi taslağı dil büyürken gelişen tiroid ve larinks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağı inip laterale doğru büyüyerek 2.-3. trakea halkalarının önünde istmus ile birbirine bağlı sağ ve sol loblara ayrılmış solid yapı olarak gelişimini sürdürmeye devam eder. Başlangıçta tiroid divertikülünün içi boştur. Gelişmekte olan kalbin aşağı çekilmesi ile tiroid bezi 7. haftada erişkindeki konumuna ulaşır ve tam şeklini alır. Tiroid bezi ile ilgili gelişim anomalilerin çoğu 7. haftaya kadar olan sürede gelişir (26).

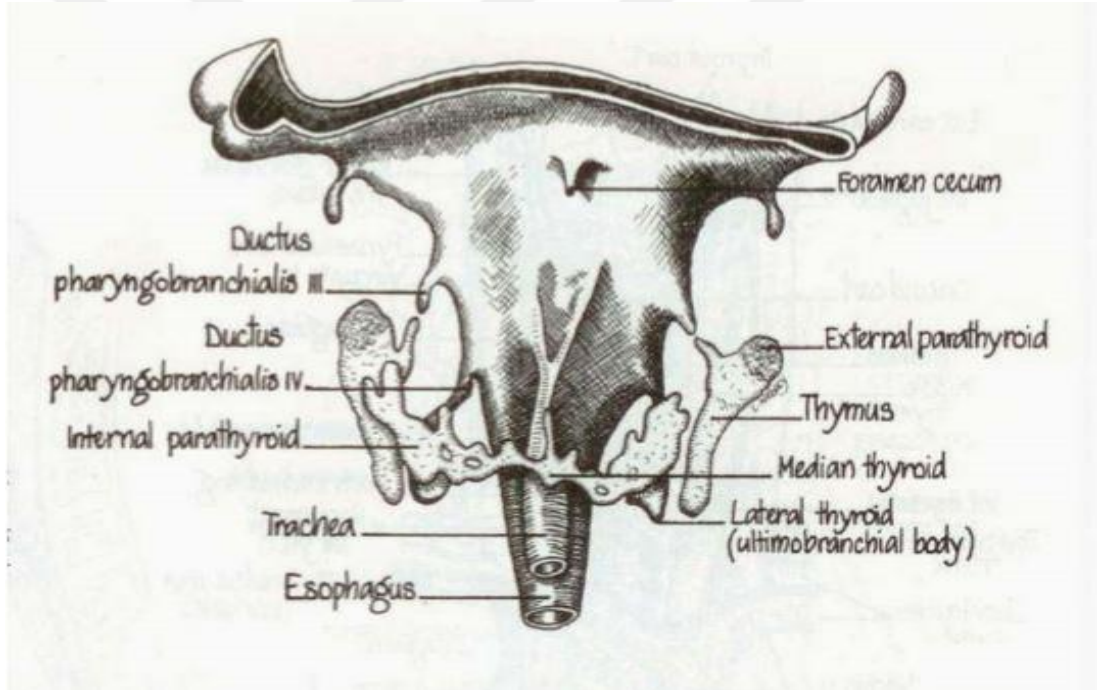
Üçüncü faringeal poştan alt paratiroid ve primitif timus ortaya çıkar. Timus faringeal poşun ventralinden, alt paratiroidler dorsal bölgesinden gelişir. Dorsal ve ventral olarak ikiye ayrılan 4. faringeal poşun dorsal kısmından üst paratiroidler, ventral kısmından nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi gelişir. Tiroid aşağı doğru inerken 4. ve 5. faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin sekresyonundan sorumlu olan parafoliküler ya da C hücrelerinin kaynağıdır (27).

Gestasyonun 11.-12. haftalarında foliküller görülür ve tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Ayrıca bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinde TSH tanınmaya başlanır. Hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenli gestasyonun 35. haftalarında tam olarak gelişir ve doğumdan sonra birkaç hafta içinde TSH, triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) erişkindeki düzeyine ulaşır (27). Piramidal lob

tiroglossal kanalın distal son parçasının kalıntısı olup düz kas veya fibrotik bir doku ile hyoid kemiğe yapışabilir (26).

2.5. Anomaliler

Tiroglossal kanal kisti: En sık görülen konjenital anomalidir. Normalde 5.haftada oblitere olmaya başlar ve 8.haftada kaybolur. Orta hatta herhangi bir lokalizasyonda olabilir ve %80 supra veya infrahyoid yerleşimlidir. Genellikle asemptomatik olup kist enfekte, rüptüre olursa veya kanarsa ağrı yada şişlik gibi semptomlar ortaya çıkar. Tanı dilin protrüzyonu ile yukarı hareket eden, 1-2cm'lik, sınırları belirgin boyun orta hat kitlesinin görülmesi ile konur. %1 oranında kanser görülebilir. Kanserlerin %85 oranında papiller olduğu bildirilmiştir. Tedavi: Sistrunc operasyonudur (sistektomi + santral hyoid kemik eksizyonu) (28,29).



Şekil 3. 7. haftanın başındaki 14.5' mmlik embriyonun farinksinin ventral görüntüsü

Şekil Rogers WM: Tiroidin normal ve anormal gelişimi, Werner SC, Ingbar SH (eds) : The Thyroid, 3d ed. Hagerstown, MD, Harper and Row, 1971.

Lingual tiroid: Median tiroid primordiumu normal inişini gerçekleştirmezse tiroid dil posteriorunda lokalize olur. Obstrüktif semptomlar (boğulma, disfaji gibi), hemoraji,tümör gelişebilir. Bu durumlarda müdahale gerekebilir. Medikal tedavide

tiroksin ile TSH supresyonu, radyoaktif iyot sonrası hormon replasmanı yapılır. Cerrahiye nadiren ihtiyaç duyulur, hipotiridi riski yüksektir (28,29).

Ektopik tiroid: Normal tiroid dokusu özofagus, trakea ve ön mediasten gibi tiroidin embriyolojik göç yolu üzerinde herhangi bir yerde arkus aortada, aortapulmoner pencerede veya üst perikardda bulunabilir ve benign olur (28,29).

Lateral aberran tiroid: Karotis kılıfının lateralindeki tiroid dokusudur. İpsilateral tiroid dokusundaki ve lenf nodlarında metastatik papiller tiroid kanseri ile beraber görülüp papiller tiroid kanserinin lenf noduna metastazı ve tümörün nodun tamamına yayılımı sonucu ortaya çıktığı düşünülür (28,29).

Piramidal lob: Normal olarak tiroglossal kanal atrofiye olur veya fibröz bir bant olarak kalır. İnsanların %50'sinde kanalın tiroidle birleşen distal ucu isthmustan yukarı doğru, orta hattın sağ veya sol tarafında uzanan piramidal lob olarak kalır. Piramidal lob normal erişkinde nonpalpabl olup tiroide hipertrofiye yol açan (Graves hastalığı, diffuz nodular guatr veya lenfositik tiroidit) durumlarda piramidal lob da genişler ve palpabl olur (28,29).

2.6. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Bu bölümde tiroid bezinin fizyolojisi iki grupta incelenmiştir:

- a) Tiroidin çalışmasından sorumlu olan hormonlar
- b) Tiroidin ürettiği hormonlar

2.6.1. Tiroid çalışmasından sorumlu hormonlar TRH ve TSH'dır.

2.6.1.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon(TRH)

TRH hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (16,30). TRH hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir. ProTRH 29000 d molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizilerinin beş adet kopyasını içerir. ProTRH beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek aktif TRH haline gelir (30). TRH tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanarak TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır. TRH'nin yarı ömrü

çok kısa olup bu süre hipertiroidili hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda 6 dakika civarında belirtilmiş (30).

2.6.1.2. Tiroid Uyarıcı Hormon(TSH)

TSH glikoprotein yapısında bir hormon olup anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılı ve salgılanır. 28000-30000 d arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. 92 aminoasitten oluşan α ve 118 aminoasitten oluşan β olmak üzere iki polipeptit zincirinin non-kovalen bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir (30, 31). TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı, somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (30). TSH'nin salınması belirli bir ritm şeklinde olur. Sağlıklı bir insanda uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nin sirkadiyen ritmi denir (30). TSH tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tiroositlerin gelişmesini kontrol ederken diğer yandan tiroositlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, T3-T4 hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar TSH'nin tiroosit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar (30,31,32)

2.6.2. Tiroid Bezinin Ürettiği Hormonlar

Tiroid bezinin ürettiği hormonlar T3 ve T4 hormonlarıdır. Bu hormonların yapımı öncelikle vücuda alınan iyodun metabolizması, organifikasyonu ve tiroid hormonlarının sentezi şeklinde gerçekleşir.

İyot ve İyot Metabolizması

İyot başlıca toprakta olmak üzere su ve havada bulunan eserelementtir. Et, süt, yumurta ve tahıllardaki iyot miktarı, bölgenin iyot düzeyine ve mevsimlere göre değişebilmektedir (5, 33). Günlük iyot gereksiniminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık olarak %50'si emilmektedir. İyodun emilimi mide-bağırsak sisteminde olur ve bir saatte tamamlanır. Plazmada inorganik iyot halinde bulunur. Vücuda alınan iyodürün 4/5'i normal olarak idrarla atılır, kalan

1/5'i ise seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından alınarak tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır. Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk aşama, iyodürlerin ekstrasellüler sıvıdan tiroit bezi hücrelerine ve foliküllere taşınmasıdır(34).

İyodun Organifikasyonu

İyodaktif taşıma ile tiroid bezi ve follikül hücreleri tarafından alındıktan sonra okside olarak TG içerisinde tirozin ile birleşir. Tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT birleştiğinde T4, bir MIT ile bir DIT birleştiğinde T3 oluşur (35).

Tiroid Hormonlarının Sentezi

Folikül hücreleri yapı ve nitelikleri bakımından birbirine benzeyen, aralarında sadece kantitatif fark bulunan T3 ve T4 hormonlarını sentezler. T3'ün gravimetrik etki gücü T4'ünkinden daha yüksek olup daha az miktarı ile daha fazla miktardaki T4'e eşit etkinlik gösterir. Parafoliküler hücrelerden ise kalsiyum metabolizmasından sorumlu olan kalsitonin salgılanır (35). T3 ve T4 hormonları genel olarak bazal metabolizmayı düzenlemekten sorumludurlar. Hücrede bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını düzenlerler. Ayrıca bu hormonlar hücrelerde büyüme hormonu reseptörlerinin salgılanma hızını ve sayısını artırır (25,35). Tiroid hormonlarının vücutta bulunan bütün hücrelerin gelişimi ve normal çalışması için gerekli temel biyolojik olaylar üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Diğer hormonların salgılanma ve yıkılma hızlarının ve ayrıca hedef hücrelerin hormonlara duyarlılığının düzenlenmesi, dolaylı etkilerinin önemli bir bölümünü oluşturduğu bildirilmiştir (35). Tiroid hormonları ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırır. Ayrıca hücre zarı yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmektedirler. Bu etkilerinden dolayı tiroid hormonlarının yaşam için kesin olarak gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (25). Tiroid hormonlarının eksikliğinde hücre metabolizması yavaşlar, fazlalığında ise hızlanır. Tiroid hipofonksiyonu doğuştan veya gelişme dönemi içinde olmuşsa somatik ve mental gelişme belirgin şekilde geri kalır. Erişkinlerde ise hipofonksiyonun en göze çarpan belirtisi metabolizma hızının yavaşlamasıdır. Buna ek olarak letarji, apati, nabızda yavaşlama, soğuğa duyarlılık, barsak hareketlerinin azalması, kabızlık, saç dökülmesi ve plazma kolestrol düzeyinin yükselmesi gibi belirtiler ortaya çıkar.

Hipofonksiyona bağlı olarak erişkinlerde ortaya çıkan belirtiler dışarıdan tiroid hormonu transferi ile ortadan kalkar hatta tersine çevrilir. Örneğin bazal metabolizma, nabız sayısı ve barsak hareketliliği normal insanlara göre daha da artar, kolesterol düzeyi normal kimselerdeki değerin altına iner, sıcağa karşı duyarlılık ve soğuğa karşı dayanıklılık gelişir. Tiroid hipofonksiyonu olan bebeklerde ve çocuklarda tedaviye erken başlandığı zaman somatik büyümedeki ve mental gelişmedeki gerilik, geri dönüşsüz duruma geçmeden düzeltilebilir (17).Tiroid hormonları TG'ye bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyaını karşılamaya yetecek kadar olur. T3 ve T4 TG'den ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanır ve salgılanan hormonlar plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu proteinler Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG), Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin (TBPA) ve albümindir. Hormonlara bağlanma eğilimi en fazla olan TBG'dir. T4'n TBG'ye bağlanması T3'e göre daha kuvvetlidir. Varolan hormon miktarının 2/3' TBG'ye, 1/4' TBPA'ya ve 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının çok az bir kısmı (%0.02) serbesttir ve serbest olan kısım fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur. Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü (%75-85) kanda T3'e dönüşür (T4'n T3'e deiyodinasyonu). Bu evrilme çok önemlidir, çünkü T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'n yarılanma ömrü 1 gün iken T4'n 7 gündür (36,37,38). Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya Adenozin Trifosfat (ATP) bağımlı aktif transportla taşınır. Daha sonra i mitokondrial membranda veya hücre çekirdeğinde bulunan tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini oluştururlar. Tiroid hormonu–reseptör etkileşimi sonucunda hücre ekirdeğindeRibo NukleikAsid (RNA) polimerazın etkinliğinde artış gözlenir. Tiroid hormonunun metabolik süreçler içerisindeki birçok etkisi RNA oluşumunun ve onu takip eden protein sentezinin artmasına neden olan çekirdek reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelmektedir (36,37).

2.7. Tiroid Bezinin Hastalıkları

Tiroid bezinin hastalıkları benign ve malign olmak üzere iki gruba ayrılır. Tiroidin benign hastalıkları diffüz tiroid büyümeleri, otoimmün tiroid hastalıkları, benign nodüler tiroid lezyonları şeklinde gruplandırılabilir. Bu hastalıklar bazen

hiçbir bulgu vermeyebilir. Tiroid kanserlerinin büyük bir çoğunluğunu oluşturan diferansiye tiroid karsinomları (DTC) papiller (PTC) ve folliküler (FTC) karsinomların ortak adıdır. Anaplastik karsinom folliküler hücrelerden kaynaklanır (39,40,41). DTC genel olarak iyi prognozlu ve tedavi edilebilir olmakla birlikte yıllar içinde nüksler, yakın ve uzak metastazlar da gelişebilmektedir. Hastalığın prognozunu hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün patolojik alt tipleri ve bölgesel yaygınlığı, lenf bezlerinin durumu, metastazların varlığı değiştiriyor. Tiroid bezi hastalıklarının tedavisinde medikal tedavi, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi ve cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

2.7.1. Tiroid Bezinin Benign Hastalıkları

Nodüler tiroid hastalığı sık görülür. Palpe edilebilir tiroid nodülleri erkeklerin%0.8-1.5'inde ve kadınların%5.3-6.4'ünde tespit edilebilir (39, 42). Bu nodüllerin çoğu bol miktarda kolloid içeren düzensiz büyümüş foliküllerden oluşan benign kolloid nodüllerdir. Benign soliter nodüllerin nedenleri tiroid adenomları, kistler, tiroidit veya klinik olarak tanınmayan multinodüler guatrdir(43,44,45). Multinodüler guatr (MNG), yapısal ve fonksiyonel olarak heterojen bir tiroid genişlemesi olup çoğu zaman iyot yetersizliğinden (endemik guatr) veya kötü beslenme, ilaç, tiroid hormon sentezinde kalıtsal kusurlar ve büyüme uyarıcı antikorlardan kaynaklanır. Artan yaşla birlikte tiroid fonksiyonu daha otonom hale gelebilir ve subklinik hipertiroidizm veya açık hipertiroidizm gelişebilir (46).

2.7.1.1. Adenomlar

Tiroid adenomları çoğunluğu folikül epitel hücrelerinden kaynaklanan benign neoplazilerdir. Adenomlar genellikle soliter olup 3 cm'den küçüklerdir. Ancak multinodüler süreçte de eşlik edebilirler. Herhangi bir yaş grubunda görülmekle beraber kadınlarda erkeklere göre daha sık görülürler (47). Foliküler adenomlar çevre parankime bası yapan fibröz kapsüle sahip gerçek tiroid neoplazileridir. Bu özellikleri ile hiperplastik nodüllerden ayrılırlar (48). Foliküler adenomun sitolojik özellikleri foliküler karsinomdan ayırt edilemez. Vasküler ve/veya kapsüler invazyon karsinoma işaret eder, ancak invazyon sitolojik olarak değil histopatolojik olarak tespit edilir. Bu nedenle İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) patolojik olarak ayırt etmede yeterli olmayıp cerrahi gerekmektedir (49). Foliküler adenomlar kistik, hemorajik ve kalsifik-dejeneratif değişiklikler gösterebilirler. Foliküler adenomlar

çevre tiroid parankimine göre daha az radyoaktif iyot tutarlar, bu nedenle radyonüklid incelemede soğuk nodül olarak izlenirler. Soğuk nodüllerin %10'u histolojik olarak maligndir. Sıcak nodüllerde malignite oldukça az görülür (48).

2.7.1.2. Multinodüler Guatr

Asimetrik tiroid bezi büyüklüğünün en sık sebebi adenomatöz veya kolloidal multinodüler guatrdır. Gelişmiş ülkelerde yaklaşık %3-5 oranında insidansa sahip olmakla beraber endemik bölgelerde bu oran daha da fazladır. Hiperplazi ve onu takiben tekrarlayan involüsyon dönemleri sonucunda tiroide düzensiz büyümeler, nodüler guatr oluşur. Folikül epitel hücreleri eksternal stimülasyona aynı oranda yanıt vermezler. Bazı hücrelerde intrinsek genetik anomalilerden dolayı büyümeye yatkınlıkları vardır, hatta eksternal stimülasyon olmaksızın otonomik olarak büyümeye, hücre proliferasyonuna yatkınlıkları vardır. Folikül hücrelerindeki hiperplazi, kolloid akümüasyonu folikül hücrelerinde ve damarlarda basıya, basınç artışına neden olup rüptürlerine ve buna sekonder hemoraji, skar dokusu oluşumu ve kalsifikasyon gibi dejeneratif değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Nodüler guatrdaki dominant nodülün adenomdan ayırıcı tanısı kapsül yapısı varlığı ile yapılabilir. Adenom tam bir kapsülle çevrilidir ve çevre dokuya bası yapar. Nodüler guatrdaki dominant nodülde kapsül tam değildir (48, 50). Klinikte genelde hastalar ötiroid olup, az bir kısmında nodüller hiperfonksiyone olabilir. Hipertiroidizm bulguları ile karakterize bu tabloya 'Plummer Sendromu' denir. Hiperfonksiyone olan bu nodüller radyonüklid incelemede radyoaktif iyodu (sıcak nodül) tutarlar (48). Multinodüler guatr zemininde kanser gelişebilir ve eşlik eden kanser olasılığı literatürde farklı oranlarda bildirilse de yaklaşık %10-16 oran civarında izlenmiştir.

2.7.1.3. Kistler

Cerrahi olarak opere edilen tiroid nodüllerinin %15-37'si kistik tiroid nodülleridir. Bu nodüller epitel ile çevrili basit tiroid kistleri olabileceği gibi büyük oranda sıvı-hemorajik komponent içeren mikst nodüllerde olabilir (51). Tiroid kistlerinin çoğu kistik dejenerasyona uğramış hiperplastik nodüller-adenom veya primer kanserlerdir. Epitel ile çevreli sıvı içerikli boşluklara gerçek kist denir ve gerçek kistler oldukça nadir görülür (%4). Gerçek kistler benign lezyonlardır (52). Tiroid kistlerin %95'i tiroid hiperplastik nodüllerinin, adenomlarının veya karsinomlarının kolliküasyon nekrozu sonucu oluşur ve psödokist adını alır (52).

Psödokistlerin yaklaşık %6-15'i tiroid karsinomlarının dejenerasyonu sonucunda oluşur (53). Tiroid nodüllerinde kistik dejenerasyon nekroz sonucu oluşur. Büyüyen tiroid nodülü ile anjiogenez aynı oranda olmayıp, nodülde vasküler beslenme yetersizliği sonucunda hücre hasarı ve kolliküasyon nekrozu oluşur (52).

2.7.1.4. Tiroidit Zemininde Gelişen Nodüller

Nodüler lenfositik tiroidit iki farklı şekilde görülebilir. Hiperplastik veya normal tiroid bezinde nodül şeklinde gelişen lenfositik tiroidit formunda olabileceği gibi, diğer nodüler tiroid hastalıklarına eşlik eden lenfositik tiroidit şeklinde de olabilir (52). Nodüler lenfositik tiroidit oldukça nadir görülen bir form olmakla beraber genelde Haşimoto tiroiditi zemininde gelişir. Nodüler lenfositik tiroiditin patogenezi otoimmün kronik lenfositik tiroidit ile aynıdır (54). (44). Lenfositik tiroiditin birlikte görülebileceği diğer hastalıklar ise de Quarvain's tiroiditi, Riedel's struma, primer tiroid lenfoması, medüller karsinom, papiller karsinom sayılabilir (52). Papiller karsinom tümördeki eksprese olan anormal tiroid antijenlerine karşı immün yanıt sonucunda oluşabilir. Carta ve ark.'larının (1991) yaptığı bir çalışmada papiller karsinomda anormal tiroglobulin molekülü saptanmıştır (55).

Tiroid dışı Hodgkin lenfomalarının yaklaşık yarısında kronik lenfositik tiroidit hikayesi bulunur ve vakaların üçte ikisine kadarında kronik lenfositik tiroidit ile uyumlu patolojik ipuçları vardır (56). Bu geniş çeşitlilikte primer alanlardan kaynaklanan lenfomaların kronik inflamatuvar veya otoimmün süreç boyunca edinilen lenfositik dokunun habis bir dönüşümünü temsil ettiği düşünülmektedir (57).

2.7.1.5. Hipertiroidi

Hipertiroidi tiroid hormonları olan serbest tiroksin (sT4) ve sT3 aşırı salınması nedeni ile sistemik bulgularla seyreden bir hastalık olup birçok nedeni bulunmaktadır. Hipertiroidinin en sık formu olan otoimmün Graves' hastalığında hipertiroidiye tiroid stimulan immünglobulinler yol açar (39,40, 58). Graves' hastalığı başlangıçta semptom vermeyebilir. Kişiyeye yakın zamanda iyot fazlalığına yol açabilecek durumlara maruz kalıp kalmadığı sorulmalı, geçmişinde tiroid

hormonu kullanıp kullanmadığı, boynun ön yüzünde ağrı olup olmadığı, hamilelik durumu ve ailesel guatröyküsü de sorgulanmalıdır. Fizik muayenede nabız hızı ve düzeni, kan basıncı, kalp muayenesi, ekstremitelerde proksimalinde kuvvetsizlik, derin tendon refleksleri, tremor incelenmelidir. Göz muayenesinde ekzoftalmi, kapak inversiyonu, genişlemiş palpebral fissürler gibi bulgular görülebilir(58). Cildin yumuşak ve düz olduğu, palmar eritem ve pretibial miksedem bulunduğu fark edilebilir (58). Graves' hastalığında genellikle homojen ve diffüz bir büyüme olduğundan tiroid boyutları ve yapısı da incelenmelidir. Tanıda yüksek T3 ve T4 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyi aranmalıdır (58). Eğer serbest T4 yüksekken TSH baskılanmamışsa, TSH üreten bir hipofizer adenomdan şüphelenilebilir. Tiroid otoantikoları ve radyoaktif iyot uptake testleri Graves hastalığı ile ağrısız postpartum ve subakut tiroiditler arasında ayırıcı tanı yapmaya yardımcı olabilirler (39,40, 58). Graves' hastalığı tedavi seçeneklerinde antitiroid ilaçlar, tiroid cerrahisi ve radyoaktif tedaviler bulunmaktadır.

Toksik nodüler guatr (Plummer Hastalığı) yaşlılarda daha sık olup artmış tiroid hormonsentezi görülür. Graves' ten farklı olarak tiroid bezi küçük ya da büyük olabilir, mikro veyamakronodüller, tek veya multiple nodüller olabilir. Hipo ve hipertirodi gözlenebilir. Tiroidotoantikolarının bulunmaması Graves' hastalığından ayırımına yardımcı olur (40,58).

2.7.1.6. Hipotiroidi

Hipotiroidi tiroid bezinin yeterli hormon salgılamaması sonucu oluşur. Primer, sekonder veya tersiyer olabilir. Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, yorgunluk, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanabilir veya palpabl bir gland olmayabilir, bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, hipotansiyon veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma izlenebilir (39,58). Laboratuarda yüksek TSH ve düşük T4 hipotiroidiyi destekler. Hipotalamik veya hipofizer kökenli hipotiroidilerde düşük T4 ve düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerleri görülebilir (58). Özellikle hastanede yatan hastalarda TSH ve T4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir, çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilirler (39,40,58). Boyun sertliğinden

şikayet eden, diffüz büyümüş guatr ve düzensiz yüzey gibi otoimmün tiroidit düşündürülen bulgular mevcut ise antikor tetkikleri yapılmalıdır. Antimikrozomal antikor (Anti TPO - Anti M), antitiroglobulin (Anti Tg) testinden daha duyarlı ve özgündür (58).

2.7.2. Tiroid Bezinin Malign Hastalıkları

Tiroid kanseri Amerika'da genel popülasyonda %0.07 oranında izlenmektedir. 2003 yılında her yıl yaklaşık 20.000 yeni vaka bildirilmiştir (39). Tiroid kanseri herhangi bir yaşta erkeklere oranla kadınlarda üç kat daha sık izlenmektedir. Kadınlarda 44-49 yaş arasında erkeklerde ise 65-69 yaşları arasında pik yapmaktadır (39). Türkiye'de tiroid kanseri epidemiyolojisi ile ilgili bir çalışmada her 100.000 kişiden 8'inde tiroid kanseri mevcut olduğunu bildirmektedir (59).

2.7.2.1. Papiller Tiroid Karsinomu

Papil tiroid kanseri en yaygın tiroid kanseri olup tiroid malignitelerinin %70'inden fazlasını oluşturur. Kadınlarda daha sık olup farklı toplumlarda değişkenlik gösterir. Erkek/kadın oranı 1:2 ile 1:10 arasında değişir. Sıklıkla hayatın 3.-5. dekadında ortaya çıkar (39,40,58,60). Radyasyona maruziyet ile ilişkili diferansiye tiroid karsinomu tipi olup özellikle çocukluk çağında maruz kalınan radyasyon papiller tiroid karsinomu gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Çernobil'de meydana gelen nükleer kaza sırasında o bölgede yaşayan çocuklar arasında bugün papiller tiroid karsinomu oldukça yaygın görülmektedir. Nadiren ailesel geçiş gösterir. Diyetle ve çevrede iyot miktarı arttıkça papiller tiroid karsinomunun diğer tiroid karsinomu tiplerine oranı artar(39,40,60). Papiller tiroid karsinomuna Basedow hastalığı, Hashimoto hastalığı, adenomlar ve nodüller eşlik edebilir. Fakat bu hastalıklar arasındaki ilişki kesin ortaya konulamamıştır(39,40). Papiller tiroid karsinomu etyolojisinde rol oynayan faktörler tablo 2'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Tiroid papiller kanser etyolojisinde rol oynayan faktörler (84)

*Radyasyon	*Cinsiyet
*Diyette iyot eksikliği	*İrk
*Coğrafi bölge	*Aile öyküsü
*Guatrojenler	*Obesite
*Daha önce var olan tiroid hastalıkları	*Multiparite

*Daha önce geçirilen tiroid ameliyatları	*Alkolizm
*İlaçlar (fenobarbitol, prolaktin inhibitörleri...)	*Meme kanseri, Gardner sendromu, Cowden hastalığı
*Yaş	*Paratiroid adenomu

Papiller tiroid karsinomunun 10 yıllık sağ kalımı yaklaşık %93'tür (39). Vakaların üçte birinde tiroid dışı yayılım görülmekte olup larenks, trakea, özefagus ve cilde direk uzanımı nadirdir(39,40,61,62). Lateral servikal, santral servikal ve mediastinal lenf nodlarına metastazları sıktır. Tanı sırasında vakaların yarısında büyük, %85'inde mikroskobik lenf nodu metastazları vardır. Lenf nodu metastazları ile tümör boyutu arasında doğru orantılı ilişki vardır. Tümör isthmusta yerleşimli veya bilateral ise servikal lenf nodu metastazları bilateral olma eğilimindedir (39,40,61,62).

Tablo 3. Papiller tiroid karsinomun alt tipler

• Klasik tip	• Berrak hücreli
• Folliküler varyant	• Kribriform - morular
• Mikrokarsinom	• Makrofolliküler
• Yüksek silendirik hücreli (tall cell)	• Fasciitis benzeri stromalı
• Onkositik	• Hobnail hücreli
• Kolumnar	• Kombine papiller + medüller karsinom
• Diffüz sklerozan	• Solid
• Anaplastik karsinoma dediferansiyasyon gösteren	

-Klassik veya kapsüler varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller karsinomların %10'unu oluşturur. Fokal olarak tümör ile infiltre olmuş veya intakt komplet kapsülü bulunur. Servikal lenf bezi metastazı yapabilirler, fakat uzak metastaz ve ölüm görülmez. Papiller hiperplazili folliküler adenomdan tipik yapısal paterni ve en önemlisi nükleer özellikleri ile ayrd edilir. İmmunohistokimyasal olarak da benign hücrelerde yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin, S-100 proteini ile ve lüminal yüzeyde Alcian blue,EMA ile boyanma olmaz (40).

-Folliküler varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomlarının %10'unu oluşturur. Büyük kısmı kapsülsüz olup mikrofolliküler yapısı ile folliküler tiroid karsinomundan ayırt edilemez. Tipik hücre yapısı ile papiller tiroid karsinomu olduğu anlaşılır. Bazen ise immünohistokimyasal ve moleküler belirteçlerin kullanımı, zorlu vakalarda tanının konmasında çok yararlı olabilir. Metastazlarında psammoma cisimleri bulunur ve metastaz özelliği alışılmış papiller tiroid karsinomuna benzerdir (39,40,62). Bu tümörler foliküler neoplaziye benziyorlar. Değişken ebatlarda folliküllerden oluşurlar. Kolloid komşu non-neoplastik tiroidin kolloidine kıyasla genellikle daha koyu ya da hipereozinofiliktir. Folliküller içinde bazen çok çekirdekli dev hücreler bulunur. PTC'nin sitolojik özellikleri bu tümörlerde tanı koymada önemlidir(63,64). PTC'nin folliküler varyantının tanısı oldukça zordur ve tartışmalıdır (65,66). Bu tümörlerin prognozu tipik PTC'ye benzerdir. İstisna, daha agresif bir klinik seyri olan diffüz veya multinodüler folliküler varyanttır (64). PTC'nin foliküler varyantının prognozu, bunların tamamen kapsüllü veya invaziv olmasına bağlıdır (64,67).

-Mikrokarsinom varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Bu tümörler genellikle tesadüfen bulunur ve çapı 1 cm'den daha azdır. Yaklaşık %20'si çok odaklıdır. Çok odaklı mikrokarsinomlar sıklıkla lenf nodu metastazı yaparlar, ancak nadiren büyük kitle oluştururlar. Akciğer metastazları ise nadirdir. Tümörler genellikle tiroid kapsülüne yakındır. Kapsül içine alınmadığında ve kapsamlı skleroz gösterdikleri zaman, tamamen kapsüllü tümörlerden daha agresif olabilirler (63,64).

-Tall Cell varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %30'unu oluşturur. Alışılmış papiller tiroid karsinomu hücrelerine göre iki kat daha uzun hücrelerden oluşan yaygın papiller yapılar oluştururlar. Bu varyantın tanısı için hücrelerin % 70'inde "tall cell" özelliği olmalıdır. Ortalama tanı yaşı 55'tir. Tiroid dışına invazyon ve uzak metastazlar daha sıktır. Hücreleri I-131'i daha az konsantrasyon ederler. Mortalite hızı alışılmış papiller tiroid karsinomuna göre iki-üç kat daha fazladır (39,40,62).

-Onkositik varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Bu tümörler foliküler Hurthle hücresi tümörlerine benzer şekilde incelemede belirgin bir kahverengi renge sahiptir. Folliküler veya papiller yapıya sahip olabilirler

(68). "Warthin benzeri" onkositik tümör bol miktarda lenfositik stromal infiltrata sahiptir ve genellikle Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülür (64, 69). Teşhis genellikle papiller tiroid karsinomun nükleer özelliklerine dayanır.

-Kolumnar hücreli varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Tall cell varyant papiller tiroid karsinomu ile ilişkili olabilecek nadir varyantlardan birisidir. Berrak sitoplazmalı ve köşeleri belirgin hücrelerden oluşmaktadır. Yaklaşık %1 oranında izlenmektedir. Erkeklerde daha sıktır. Uzak metastazlara %90 sıklıkta rastlanır. Genellikle RAI tedavisine dirençlidir. Eğer tümör kapsülle çevrelenmişse prognozu daha iyidir (39,40,62).

-Diffüz sklerozan varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomlarının %5'ini oluşturur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık izlenmektedir. Genellikle her iki tiroid lobu etkilenmiştir. Yaygın skuamöz metaplazi vardır. Skleroz ve çok sayıda psammoma cisimlerine rastlanır. Lenf nodu metastazları çok sık olup %25 sıklıkta akciğer metastazlarına rastlanır. Sitolojisini tiroiditten ayırmak zordur. Alışılmış papiller tiroid karsinomu ile kıyaslandığında metastazları daha fazla ve mortalite hızı daha yüksektir (39,40).

-Solid hücreli varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Bu tümörler, tipik PTC'nin sitolojik özelliklerine sahip olan tümör hücrelerinin tabakalarından oluşur (70). Olguların yaklaşık üçte birinde vasküler invazyon ve tiroid dışı yayılım mevcuttur (64). Radyasyona maruz kalma öyküsü olan çocuklarda daha sık görülürler.

-Berrak hücreli varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Başlıca berrak hücrelerden oluşan bu tümörler PTC'nin papiller yapısı ve sitolojik özelliklerine sahiptir. Bazı tümörler onkositik ve berrak hücre özelliklerine sahip olabilir (64). TTF-1 ve tiroglobulin için immün boyama, bu tümörleri metastatik berrak hücreli bir karsinomdan ayırmak için gerekebilir.

-Kribriform – morular varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Bu nadir varyant genellikle ailesel adenomatöz polipozis ve Gardner Sendromu ile ilişkilidir. Tümör, katı ve içsi hücre alanları ile birlikte skuamöz morüller bulunan belirgin bir kribriform desenine sahiptir. Fokal papiller yapı

genellikle mevcuttur. Tümörler genellikle her iki tiroid lobunda yerleşir. Literatürde bunun PTC'nin bir varyantı mı yoksa farklı bir lezyon olup olmadığı konusunda bazı tartışmalar vardır (64). Tümör tiroglobulin için fokal pozitif ve beta katenin için pozitif nükleer boyanma gösterir.

-Makrofolliküler varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Bu tümör nadiren görülür. Genellikle makrofoliküllerden oluşur ve hiperplastik veya kolloid nodüller ile kolayca karışabilir. PTC'nin sitolojik özellikleri daha yüksek büyütme ile görülmektedir (64). Lenf düğümlerine metastatik tümörler genellikle makrofolikül kalıplarını korurlar.

-Fasiitis benzeri stromalı varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Bunlar, fasiit benzeri stroma veya fibromatoz benzeri stroma ile ilişkili PTC'nin nadir görülen varyantıdır. Bu varyantın tanınmasının önemi, klasik PTC'nin anaplastik karsinoma dediferansiyasyon gösteren tümör ile karıştırılmamasıdır.

-Hobnail hücreli varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Bu nadir varyant yakın tarihte tanımlanmıştır (71). Bazı olgularda bu tümörlerin küçük bir yüzdesinde uzun hücreli ve diffüz sklerozan paternler mevcuttur (71). Bunlar metastatik PTC'den kaynaklanan mortaliteye bağlı çok agresif karsinomlardır (71). Hücrel polariteyi kaybetme konusundaki genel kavram (72) meme, pankreas, akciğer ve mesane gibi diğer alanlardaki mikropapiller karsinomlarla ilişkili olabilen benzer tip tiroid tümörleri tanımlamak için kullanılmıştır (69).

-Kombine papiller + medüller karsinom

Bu tümör, PTC veya medüller tiroid karsinoması olan ayrı alanlardan veya hücrelerden oluşur (64). Tiroglobülin ve kalsitonin için immün boyama, iki bileşenin ayrımını sağlar.

-Anaplastik karsinoma dediferansiyasyon gösteren

PTC anaplastik karsinomaya dediferansiyasyon veya dönüşüm geçirebilir (63,64). Albores Saavedra ve ark. 109 anaplastik karsinom ile yapılan bir çalışmada %46.8 oranında PTC anaplastik karsinom birlikteliğini bulmuşlar. 34 konvansiyonel

tip, 14 yüksek hücre varyantı ve 3 foliküler varyant'da anaplastik karsinomaya yol açan PTC'nin dedifferansasyonu birlikte bulunmuştur (73).

-Oksifilik (Hurthle hücreli) varyant Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomunun ayrı bir alt tipi olarak bildirilmiştir. Papiller tiroid karsinomlarının %3'ünde hücre yapısı Hurthle hücreli folliküler tiroid karsinomuna benzer şekilde oksifiliktir. Ailesel olma eğilimi vardır. İİAB ile ayırt edilemez. Daha geniş alanı kapsayan kesitler incelenerek papiller yapı görülür ve tanı konur. Tanı sırasında lenf nodu metastazları az olmasına karşın rekürrens hızı ve kansere spesifik mortalite hızı yüksektir. Bu özellikleri ile de folliküler Hurthle hücreli karsinoma benzer (39,40,62).

Tablo 4. Papiller tiroid karsinomunda prognostik faktörlerin özeti(86).

Kriterler	Prognoz
Tanı sırasında yaş 40'dan büyük	Kötü
Hasta erkek	Kötü
Tümör çapı 4 cm'den büyük	Kötü
Differansiyasyon az	Kötü
İlk operasyonda kapsül invazyonu var	Kötü
İlk tanıda yaygın ve uzak metastaz var	Kötü
İlk operasyon totale yakın	iyi
I-131 ablasyonu yapılması	iyi
Yeterli T4 supresyonu yapılması	iyi
Yetersiz tedavi	Kötü

2.7.2.2. Folliküler Tiroid Karsinomu

Foliküler Karsinom tiroid karsinomlar arasında ikinci sıklıkta görülür (%5-10). Papiller kansere göre daha ileri yaşlarda görülmekte olup ortalama 5. dekatta daha sık izlenmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. İyot eksikliği olan endemik bölgelerde daha sık görülür. Genelde multifokal olmayıp soliter görümlüdür (74,75). Folliküler karsinoma İİAB ile tanı konulması zordur.

Kapsül invazyonu veya damar invazyonunun gösterilmesi foliküler adenomdan ayırım için önemli bulgulardır. Minimal invaziv ve geniş invaziv olmak üzere iki tip foliküler karsinom vardır. Minimal invaziv tipde kapsüle sadece birkaç noktada invazyon görülürken, geniş invaziv tipde kapsüle çepeçevre invazyon görülmekte olup damar invazyonu da vardır (76,77). Foliküler karsinomlar genelde soğuk nodüllerdir. Papiller karsinomun aksine bölgesel lenf bezlerine metastaz sık değildir. Kan yoluyla kemik ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedir (48). Literatürde tiroid dokusu içinde iken bile uzak metastazlar bildirilmiştir. Bazen izole metastazlarla rastlantısal olarak saptanabilmekte de bu durumlarda bile total tiroidektomi yapılmalıdır (39,40,62). Nadiren büyük boyutlara ulaştığı için klinikte pek sık fizik muayene bulgusu vermez. Uzak metastaz %25'in üzerindedir (47). Mikroskopik olarak az da olsa papiller yapılar varsa, Orphan Annie nükleusu bulunuyorsa ve bu görünüme psammoma cisimleri eşlik ediyorsa bu varyasyonun adı papiller tiroid karsinomunun folliküler varyantıdır (39,40).

2.7.2.3. Hurthle hücreli Tiroid Karsinomu

Tiroid kanserlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Vakaların %50'sinde bilateral olma eğilimindedir. Hurthle hücre neoplazmi olarak adlandırmak için tümörün enkapsüle olması ve tümör hücre grubunun %75'ten fazlasını Hurthle hücrelerinin oluşturması gerekir. Papiller ve folliküler kanserlere göre daha saldırgan seyirli olup folliküler tiroid karsinomu ile patolojik ve histokimyasal olarak benzerlik gösterir. Ancak bölgesel lenf tutulumu tanı anında %25, uzak metastaz oranları %2-30'lara kadar yükselir. Kapsüler invazyon, çevre dokulara invazyon, kan damarı invazyonu, uzak metastaz Hurthle hücreli tiroid karsinomlarının karakteristik özelliğidir. Bu özellikleri ile adenomdan ayırt edilirler. RAI tutma yeteneği çok azdır. Ailesel geçiş özelliği olup çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyon alanlarda sık görülür (39,40,62). İİAB yanlış sonuçlar verebileceği gibi tanı koymak için de yetersizdir. Tedavi kesinlikle cerrahi olup total tiroidektomi yapılmalıdır.

2.7.2.4. Medüller Karsinom

Tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır. Medüller karsinom parafoliküler hücrelerinden köken almaktadır. Bu hücreler 4.-5. Bronşial poşların ultimobronşial cisimciklerinden köken alan nöroektodermal hücrelerdir. Bu nedenle medüller karsinomlar nöroendokrin neoplazi olarak incelenir, biyolojik ve patolojik yapıları

epitelyal tümörlerden farklıdır (78). Medüller tiroid karsinomları tiroidin diğer neoplazilerinden bazı özellikleri ile ayrılır. Bu kanserlerde tiroid stroması içinde amiloid bulunur. Kalıtsal geçiş ve ailesel formlar ile birlikte sporadik olarak da görülebilirler. Sporadik formları daha sık görülmekle beraber %25'i herediter geçiş özelliğindedir. Herediter grup MEN IIA ve IIB ile birliktelik gösterebileceği gibi, non-MEN (Multipl Endokrin Neoplazi) ailevi medüller tiroid karsinomları da bulunabilir. MEN IIA'da feokromasitoma, hiperparatiroidi, MEN IIB'de feokromasitoma, ganglionöromatozis, Marfan sendromu medüller tiroid karsinomlarına eşlik eder. Non-MEN herediter medüller tiroid karsinomu tüm herediter karsinomların %35'ini oluşturmaktadır. Kliniği MEN IIA'ya benzerlik gösterir, ancak başlama yaşı daha geçtir (80).

Medüller kanserler endokrin olarak aktif olup kalsitonin başta olmak üzere birçok peptid salgırlar. Kalsitonin salgıladıklarından dolayı kalsitonin hastalığın takibi ve taraması için önemli belirteçtir (79). C hücreleri tiroid hormonu salgılamadığı için TSH gibi düzenleyici faktörlere yanıt vermezler. Bu özellikleri ile folliküler hücrelerden ayrılırlar (39,40). Multisentrik olma eğilimi olup agresif tümörlerdir. 10 yıllık sağ kalım oranı %50 civarındadır. Tümör öncelikle boyun ve üst mediastendeki lenf bezlerine yayılma eğilimindedir. Karaciğer, kemik, akciğere hematojen yolla metastaz yapar, hematojen metastaz daha geç ortaya çıkar. Kemik metastazları genellikle osteoblastiktir. Özofagus ve trakeaya lokal invazyon da olabilir (78,80,81).

Medüller tiroid karsinomları radyoaktif iyot ablasyon tedavisi, radyoterapi, tiroid supresyon tedavilerine cevap vermez. Cerrahi operasyonlardan sonra hastaların paratiroid ve sürrenal bezlerini tetkik etmek gerekir (1,14,20).

2.7.2.5. Anaplastik Karsinom

Anaplastik tiroid karsinomu oldukça nadir görülüp tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Prognozu oldukça kötü seyirli olup genellikle tanı konduktan 4 ila 12 ay sonrasında ölüm gerçekleşmektedir (82). Tümör erkeklerde daha fazla izlenir (5/1) ve genellikle 7.-8. dekatlarda ortaya çıkar. Endemik guatr bölgelerinde foliküler karsinom gibi daha sık görülür (74). Tümör çok hızlı büyür ve deride dahil olmak üzere çevre dokulara (özofagus, trakea) invaze olur. Genellikle tanı sırasında lenf nodu tutulumu vardır (78). Oldukça kötü seyirli ve kısa zamanda hematojen ve

lenfojen yolla metastaz yapma eğilimindedir. Ameliyat sırasında olguların %20'sinde hastalık tiroide sınırlı olarak bulunurken, çoğunlukla inoperabl dönemdedir. İğsi hücreli, dev hücreli ve skuamoid olmak üzere 3 farklı histolojik tipi olup seyir açısından farklılık göstermezler. En sık rastlanan metastatik klinik bulgu vena kava superior sendromudur. En çok akciğer metastazları görülür. Tedavi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi üçlüsünden oluşur. Radikal cerrahi girişim yapılabilen vakalar literatürde son derece azdır. Çoğunlukla tanı konduğu anda inoperabl'dır. Ölüm sebebi genellikle akciğer metastazları ile ilgilidir (39,40).

2.7.2.6. Diğer Tiroid Maligniteleri

Tiroid lenfomalarının, otoimmün tiroid hastalıkları, özellikle Hashimoto tiroiditlerinden sonra seyrek de olsa görülme potansiyelleri vardır. Tiroidde görülen lenfomalar genellikle Hodgkin dışı lenfomalardır. Primer tedavisi radyoterapidir. Boyun dışına yayılım varsa kemoterapi ve radyoterapi beraber uygulanır. Nükslerde kemoterapi uygulanmakta olup cerrahi uygulanmaz. Bazen yaygın vücut lenfomasının bir parçası olabilir. Yayılımı fazla olan hastalarda prognoz kötüdür. Erken yakalanan vakalarda beş yıllık yaşam oranı kanser tiroid içinde sınırlı ise %80 civarında olup boyun dışına yayılım varsa bu oran %20'nin altına iner (39,40,62).Tiroid sarkomları oldukça seyrek olup prognozu çok kötüdür. Endotelyomalar tarzında görülmektedir (39). Yassı hücreli karsinom ise çok seyrek görülür. Kan kalsiyum seviyesinin yükselmesi eşlik edebilir. Yaşlı kadınlarda ortaya çıkma eğilimindedir (40).

2.7.2.7.Metastatik Kanserler

Tiroid bezi vaskülarizasyonu oldukça zengin olan bir organ olmasına rağmen metastaz nadirdir. Tiroid bezine metastaz yapan maligniteler arasında malign melanom, akciğer, mide, meme ve böbrekler sayılabilir. Tanı İİAB ile rahatlıkla konulabilir (83).

Tiroid kanserinde prognozu belirleyen risk faktörleri: (40, 85).

1-) Yaş: En önemli kriterdir. 40 yaş üstü erkeklerde, 50 yaş üstü kadınlarda daha kötü prognozludur. Ölüm vakalarının çoğu 40 yaş üstünde bildirilmiştir.

2-) Cinsiyet: Kadınlarda tiroid kanserleri daha sık görülmekle birlikte prognozu kadınlarda erkeklerden daha iyidir.

3-) Ekstratiroidal yayılım: Kötü prognostik parametrelerdendir.

4-) Mikroskopik varyant

5-) Öncesinde radyasyon hikayesi olması kötü prognoz göstergesidir.

6-) Tümör boyutu: 1.5 cm ve altındaki tümör boyutunda prognoz daha iyidir. 5 cm'in üzerindeki tümör boyutunda rekürens siktir.

7-) Kapsül ve cerrahi sınır: Enkapsüle tümörler, cerrahi sınırı infiltr eden tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir.

8-) Multisentrisite: Lenf bezi ve akciğer metastazı daha sık görülmektedir.

9-) Uzak metastaz: Akciğer ve kemik metastazları nisbeten sık rastlanılan metastazlar olup, kötü prognozu gösterirler.

10-) Az diferansiye, skuamöz ve anaplastik alanların varlığı:

11-) Grade: Papiller karsinomlarda tümör grade'inin büyük anlamı yoktur.

Vakaların çoğu (%95) iyi diferansiye düzeyinde saptanır. Ancak mitoz artışı, nekroz, vasküler invazyon prognostik yönden daha değerli kriterlerdir.

12-) EMA ve Leu-M1 pozitifliği: Klinik seyri daha agresiftir.

13-) Anöploid: Sıklıkla yaş, cinsiyet, tümör tipi açısından yüksek risk grubunda olan vakalardır.

14-) Rb proteini: Artışı rekürrensi tetiklemektedir.

15-) Sirküle olan tümör hücreleri: Metastaz riski bunlarda çok yüksektir.

16-) Papilla ve follikül yapıları, fibrosiz varlığı, skuamöz metaplazi varlığı, servikal lenf bezi metastaz varlığı gibi faktörler de vardır.

2.8. Tiroid Bezi Hastalıklarının Tanı Yöntemleri

2.8.1. Biyokimyasal Testler

Tiroid nodülü saptanan hastada hipertiroidiye neden olabilecek otonom fonksiyonu olan nodülün ön tanısını koymak için ilk yapılacak test TSH ölçümüdür. Ayrıca sT4, sT3 ve T4 ölçümleri de ilk yapılacak tetkik parametrelerindendir

(1,68,92). Tiroid otoantikörleri olarak bilinen Anti Tg, Anti TPO ölçümü Hashimoto tiroiditi, Graves' hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarını ayırmada yardımcı olmaktadır. Ayrıca Hashimoto tiroiditi ile Hurthle hücre tümörlerini ayırmak için önemlidir, çünkü İİAB ile her ikisinde de Hurthle hücrelerinden zengin içerik elde edilebilir. Tg 660.000 dalton ağırlığındadır. Serum Tg ölçümünün değeri çok düşüktür. Benign tiroid nodülü olan hastalarda tiroidektomi operasyonu yapılmamışsa tiroglobulin değeri yüksek saptanabilir (1,52,68,92). Kalsitonin 32 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Farmakolojik dozlarda kemik rezorpsiyonuna neden olan osteoklastları inhibe etmektedir. Fizyolojik dozlarda kas - iskelet sistemi üzerinde etkisi minimal ve geçicidir. Kalsitonin medüller tiroid kanserinde tümör markırı olarak kullanılmaktadır. Kalsitonin seviyesi ölçmenin mutlaka gerekli olduğu koşullar ailesinde medüller tiroid karsinomu, MEN2 ya da histolojik tipi bilinmeyen tiroid karsinomu olan hastalardır. Bununla birlikte serum kalsitonin ölçümünün sporadik medüller tiroid karsinomunu saptamada değeri vardır (1,65, 92,93) Yukarıda anlatılan biyokimyasal olarak tiroid fonksiyonlarını gösteren parametrelerin normal değerleri laboratuvaradan laboratuvara değişiklik göstermektedir.

2.8.2. Nükleer tıp yöntemleri

2.8.2.1. Tiroid Sintigrafisi

Hastaya verilen radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesi işlemi sintigrafinin ana prensibidir. Sintigrafi tiroid bezi anatomik yapısı ve bezin fonksiyonu hakkında bilgi verebilir (94). Tiroid nodüllerinin sintigrafide saptanabilmeleri için 5 mm'den büyük ve çevre tiroid dokusundan farklı aktiviteye sahip olması gerekir. Tiroid sintigrafisinde kullanabileceğimiz maddeler I-131, I-123, I-125 izotopları ve teknesyum-perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) sayılabilir. İyot izotopları tiroid bezi tarafından kullanılabilir, ancak Tc-99m bez tarafından tutulur, organik hale getirilemez (95,96). I-131 sıklıkla kullanılan izotoptur. Oral veya intravenöz (İV) olarak verilebilir. Parçalandığında yüksek enerjili beta partiküller ve gamma ışını ortaya çıkar. I-131 yüksek enerjisinden dolayı substernal guatr veya tiroid ablasyonundan sonra metastaz tespiti amacı ile tüm vücut taramasında kullanılır

(97).Yarı ömrü 8 gündür. I-125 düşük enerjili bir izotop olup beta partikülü ortaya çıkarmaz, ancak düşük enerjili olduğu için substernal guatrların değerlendirilmesi güçtür. Nodül saptama amacı ile kullanılabilir. I-123 yarı ömrü 13 saat olup az oranda beta partikülü ortaya çıkarır. Sık sintigrafi çekilen hastalarda kullanılabilir ancak pahalıdır. Diğer radyoizotop bileşiklerine göre çekim süresi daha uzundur (96). Yarı ömrü 6 saat olup, radyasyonu az yayması, ucuz olması ve daha kolay bulunmasından dolayı teknesyum-perteknetat en çok tercih edilen radyoizotoptur. Teknesyum perteknetat tiroid bezi, tükürük bezi, mide, kolon ve mesanede konsantre edilir. Dışarı yayılan radyasyon oranı oldukça azdır (95,96). İncelemede radyoaktif bileşikler kullanıldığından gebe ve süt verenannelerde, çocuklarda inceleme açısından dikkatli olunmalı, gerekmedikçesintigrafi çekilmemelidir. Çekimden önce iyotlu ilaçlar bırakılmalı veantitiroid ilaçlar, antikoagülanlar, salisilatlar ve antihistaminik gibi ilaçlaralmamalıdır. Eğer iyotlu kontrast madde kullanılarak radyolojik bir inceleme gerçekleştirilirse bu incelemeden yaklaşık 4-6 hafta sonrasında sintigrafiçekilmelidir (96). Tiroid sintigrafisi tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde, tiroid nodüllerinin anatomik ve fizyolojik değerlendirilmesinde kronik tiroiditlerin değerlendirilmesinde, iyi diferansiye tiroid kanserlerinde fonksiyone metastatik lezyonların değerlendirilmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid dokusu aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, operasyondan veya radyoaktif iyot ile ablasyondan sonra geride kalan tiroid dokusunun miktarını tespit etmek amacı ile kullanılmaktadır (96, 98).Normal tiroid bezi sintigrafisinde H veya U şeklinde sağ-sol lob olmak üzere aktivite tutulumu gösteren iki alan mevcuttur. Loblar arasında asimetri olabilir. Bazen istmus görülmeyebilir. Tiroid bezinin sintigrafide kenarlarının düzensiz olması, bez içinde düzensiz dağılımın olması bezin normal olmadığını gösterir. Graves hastalığı gibi hipertiroidi ile giden difüz hastalıklarda, iyot yetmezliğinde teknesyum-perteknetat tutulumu fazla olur. Nodül çevre dokuya göre daha fazla radyoaktif madde tutmuşsa sıcak nodüladını alır. Teknesyum-perteknetat ile yapılan incelemede soğuk nodüller hipoaktif, sıcak nodüller hiperaktif saptanır. Sıcak nodüller otonom hiperaktif nodüller olup, genelde benign lezyonlardır. Sintigrafide çevre doku ile aynı aktiviteyi gösteren nodüllere normoaktif nodül denir. Soğuk

nodüller ise radyoaktif bileşiği tutmaz. Soğuk nodüllerin çoğu kolloidal guatr, adenom veya kistlerdir. Histopatolojik olarak soğuk nodüller tiroid kanserleri ile uyumlu olabilir (96). Sıcak nodül zeminin detiroid kanseri gelişme riski %1-4 oranında iken, soğuk nodüllerde bu oran %15-25'e çıkmaktadır. Teknesyum-perteknetat ile yapılan incelemede soğuk nodüller hipoaktif, sıcak nodüller hiperaktif saptanır. Sintigrafide soğuk nodül sayısı ne kadar fazla ise malignite riski azdır (99).

2.8.2.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET radyoizotopları vücutta bulunan temel elementler ile benzer biyokimyasal özellikler taşırlar. Bu radyoizotoplar düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlüdürler. Pozitron emisyon tomografi incelemesinde kullanılan biyokimyasal ajan Flor-18 ile işaretlenmiş glikozdan oluşan Fluoro-2-DeoksiGlukoz'dur (18F-FDG) (100). PET incelemesi nüks ve metastatik diferansiye tiroid kanserlerinin tespiti için kullanılabilir. Medüller tiroid kanseri gbinöroendokrin tümörlerde Flor-18 ile işaretlenmiş 3,4dihidroksifenilalanin (F-18-DOPA) kullanılır. PET incelemede inflamatuvar süreçlerde de tutulumolacağı için incelemenin yanlış pozitif oranı yüksektir. Bu nedenle malign lezyonların saptanmasında diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirme daha anlamlı sonuçlar verir (96).

2.8.3. Radyolojik Yöntemler

Tiroid bezi hastalıklarını tanımlamada kullanılan radyolojik yöntemler; Direkt Grafi, Tiroid USG'si, Renkli Doppler USG, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Tiroid Sintigrafisi olmak üzere 6 gruba ayrılır.

2.8.3.1. Direkt Grafi

Bu yöntemin, tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmamakla birlikte, indirekt bulgular için yol gösterici olabileceği bildirilmektedir (23). Tiroid bölgesinde opasite artışı, genişleme, üst mediastende genişleme, trakeada deviasyon görülebilir. Tiroid lojuna uyan lokalizasyonda yumurta kabuğu şeklinde cidar kalsifikasyonu, punktat şekilli psammoma cisimcikleri görülebilir (101).

2.8.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tiroid bezinin normal yapısı ve hastalıkları hakkında BT bilgi verebilir. Tiroid dokusunun dansitesi yüksek iyot içermesi nedeniyle fazladır (70-120HU).

Kontrastsız BT incelemelerde normal tiroid bezi hiperdens izlenir. Diffüz tiroid hastalıklarında dansitesi daha düşük izlenir. BT boyun incelemelerinde 3-5 mm kesit kalınlığında aksiyel olarak taranmalıdır (97). Tiroid kitlelerini değerlendirmede (3cm'den büyük), tiroid kitlesini boyundaki lezyondan ayırt etmede BT kullanılabilir. BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleri ile trakea ve larinksteki deviyasyonu, lümen içi daralmayı ve komşu dokulara invazyonu tespit edebiliriz. Ekstraglandüler uzanım, vasküler ve çevre yumuşak doku invazyonu, lenf bezi metastazı saptamak için malign nodüllerde intravenöz kontrast madde kullanılmalıdır. Hipertiroidili hastalarda kontrast madde kullanılmamalıdır (97). BT ile kalsifikasyonlar ve kistik lezyonlar tespit edilebilir. Kistik lezyonların BT'de görünümü kistin içeriği ile değişkenlik gösterir. Basit seröz içerikler su dansitesinde, hemoraji veya tiroglobuline bağlı yüksek içerikli nodüller kas ile izointens saptanabilirler. Malign tiroid nodüllerinde lenf nodu metastazı BT ile gösterilebilir. Tiroid karsinomları sıklıkla paratrakeal, supraklaviküler, inferior ve midjuguler ven lenf nodlarına metastaz yapar. Daha az sıklıkla parafaringeal veya retrofaringeal lenf nodlarına da metastaz yapabilirler. BT ile retrosternal uzanım rahatlıkla saptanabilir (97).

2.8.3.3. Manyetik Rezonans (MR)

MR görüntüleme BT gibi tiroid kanserlerinin uzanımı ve özellikle mediastinal uzanımı olan büyük guatlarda kullanılabilir. Aksiyel, koronal ve sagittal planlarda görüntüler elde edilir. 3 mm kalınlıkta T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler ve neoplazik olgularda gadolinyum enjeksiyonu sonrasında yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüler ile inceleme gerçekleştirilebilir. Normal tiroid bezi T1 ağırlıklı görüntülerde kasa göre hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens veya ara sinyal özelliğindedir (102). MR ile tiroid bezi malign lezyonlarında ekstrakapsüler invazyon bulguları, substernal alanlar, boyun ve üst mediastendeki vasküler yapılar kontrast maddeye gereksinim duyulmadan incelenebilir ve metastatik odaklar saptanabilir. Kontrast maddeye her zaman gereksinim duyulmaması ve hastanın X ışınına maruz kalmaması yöntemin BT'ye olan üstünlükleri arasındadır (103). MR incelemede kistik lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal özelliğindedir. Yüksek tiroglobulin içerikli kistler ise T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesindedir. Tiroid bezindeki

heterojen lezyonlar T1 ağırlık görüntülerde hipo-hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal özelliğinde saptanırlar. Hemorajik komponent veya kolloid birikimine bağlı T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenebilirler. (102). Postoperatif dönemde tiroid kanser rekürrensi genelde T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek veya ara sinyal intensitesinde, postoperatif alan ise T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal özelliğinde izlenir ancak operasyon lojunda enfeksiyon, hemoraji rekürrensi taklit edebilir (104).

2.8.3.4. US-Elastografi

Elastografi dokunun mekanik özellikleri ile ilgili bir tetkiktir. Dışarıdan prob basısı ile kuvvet uygulanmasıyla dokudaki gerinim derecesini ölçerek dokunun sertliği/kıvamı hakkında bilgi sağlayan yeni gelişmiş dinamik bir ultrasonografi tekniğidir. Prob ile doku üzerinde minimal basınç uygulanır ve bu basınç değişiklikleri ile elastografi görüntüleri elde edilir. Prob ile uygulanan kompresyon dokunun pozisyon değişikliğine neden olur. Pozisyondeğişikliği sert dokularda daha azdır. Uygulanan basınç sonucunda doku kayması ne kadar az ise lezyonun sertliği o kadar fazla ve lezyon ne kadar sert ise malignite olasılığı da o kadar yüksektir. Bu teknikte lezyonlar pozisyon değiştirme özelliklerine göre renklerle kodlanabilmekte ve derecelendirilmektedir (105). US elastografi tekniği ilk olarak 1991 yılında tanıtılmıştır. Elastografi konvansiyonel US'yi tamamlayarak, lezyonların natürünün belirlenmesini kolaylaştırır, tiroid nodüllerinde benign ve malign ayırımını yapmakta kolaylık sağlayıp, gereksiz biyopsileri önler (106).Lyshchik ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (2005) malign nodül tespit etmede US elastografinin %96 özgüllük, %82 duyarlılık oranlarına sahip olduğu vurgulanmıştır (107).

2.8.3.5. Ultrasonografi-Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

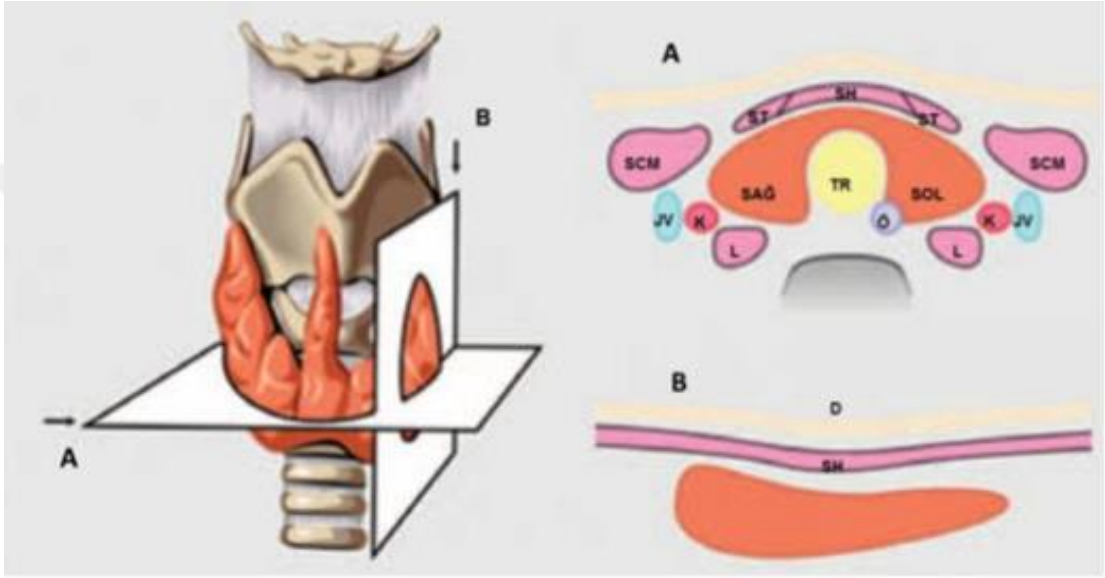
Fujimato ve ark.'ları ilk olarak 1967 yılında tiroid nodüllerinin US inceleme ile karakterizasyonunu tanımlamıştır (108). US ve RDUS normal tiroid anatomisini ve patolojik yapıları oldukça iyi gösteren, tanı esnasında radyasyon içermeyen, ulaşılması kolay, ucuz, noninvasiv etkin bir tanı yöntemidir. Tiroid bezi boyunda yüzeysel olarak yerleştiğinden US ile ayrıntılı incelenebilir, bu nedenle nodüllerin

tanı-ayırıcı tanısında en sık başvuru yöntemidir. BT ve MR gibi incelemeler tiroid bezi ve patolojileri için US kadar duyarlı ve özgül değildir. US ve RDUS inceleme birlikte kullanıldığında tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek doğruluk oranlarında malign ve benign nodül ayırımı yapılabilmektedir (109). İnceleme sırasında yüksek frekanslı (7.5-15 mHz) lineer problar kullanılır. Bu sayede 5 cm derinliğe kadar 0.7-1mm gibi yüksek çözünürlük elde edilir ve 2-3 mm çapındaki küçük tiroid nodülleri saptanabilir (110). RDUS inceleme ile gri skala bulguları birleştirilerek tiroid nodüllerinde tanıda oldukça doğru sonuçlar elde edilmektedir. Tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırımı nodüllerde İİAB'ye kılavuzluk yapmaktır. Boyunda ve tiroide bulunan kitlelerin operasyon öncesi tespiti ve operasyon sonrasında kontrolü tiroid US incelemenin endikasyonları arasındadır. İnceleme esnasında hasta supin pozisyonda, boyun ekstansiyonda olmalıdır. Hasta kısa boyunlu veya kilolu ise omuzlarının altına yastık koyularak incelemeyi gerçekleştirmek kolaylık sağlar. Rutin olarak tiroid bezitransvers ve longitudinal olmak üzere iki ana planda incelenir. Transvers planda üst polden başlanıp alt pole kadar tüm tiroid bezi ayrı loblar için taranır. Sonrasında prob 90° çevrilerek sternokleidomastoid kasına paralel tutularak her iki kutup görülecek şekilde inceleme yapılır (111). İncelemeye submandibuler ve supraklavikular alanda dahil edilmelidir. Ektopik tiroid dokusu veya piramidal lob açısından tiroid bezi superioruna doğru parasagittal alanda inceleme devam ettirilmelidir. Tiroid bezi kanlanması yüksek olan bir organdır. A. thyroidea inferior ve a. thyroidea superior olmak üzere bezin başlıca iki ana arteri vardır. Doppler incelemede a. thyroidea inferior ve a. thyroidea superior rahatlıkla izlenebilir. Ortalama çapları 1-2 mm kadardır. Spektral incelemede ana tiroid arterlerinde maksimum sistolik hız 20-40 cm/sn, intraparaklavikular düzeyde 15-30 cm/sn ölçülebilir (96).

Tiroid Bezi Topografisi

Tiroid bezi boyun alt kesimde yüzeysel olarak yerleşen endokrin organdır. Tiroid bezi hiperekojenik ciltten ince hipoekoik kas grupları ile ayrılır. Bunlar tiroid bezinin anteriorunda bulunan sternohyoid, sternotiroid ve en dışta sternokleidomastoid kaslarıdır. Ana karotis arteri ve juguler ven tiroid bezinin lateralinde sonolüsent boşluklar olarak izlenir. Posterolateral duvarında ise longus kolli kası bulunur. Her iki lob trakea lateralinde bulunur. Özofagus ise tiroid bezinin

posteromedialinde bulunur (Şekil 4) (111). A. thyroidea inferior özofagus, tiroid bezi ve trakea arasındaki alanda bulunur.



Şekil 4. Transvers (A) ve longitudinal (B) planlarda tiroid bezi ve çevre anatomik yapılar ile ilişkisi

K: karotis arteri; Ö: özofagus; JV: juguler ven; L: longus kolli kası; D: deri; SCM:sternokleidomastoid kası; SH: sternohyoid kası; ST: sternotiroid kası; TR: trakea

Tiroid Bezi Hacmi Hesaplanması

US ile tiroid bezinin her bir lob için üç boyutu da ölçülebilmektedir. Böylece US ile tiroid bezi hacmi hesaplanabilir. Tiroid bezi lobları elipsoid şekillidir. En sık kullanılan formül düzeltme faktörü kullanılan elipsoid formüldür:

Uzunluk x genişlik x derinlik x pi/6

Pratikte en sık uygulanan formül ise üç parametrenin 0.52 ile çarpılmasıdır. Genişlik lobun medial ve lateral duvarı arasındaki uzaklık, derinlik ise anterior ve posterior duvar arasındaki uzaklıktır. Bu ölçümler istmus düzeyinden yapılmalıdır. Uzunluk ise, longitudinal planda tiroid bezinin orta kesiminden alınmalıdır. Tiroid hacmi hesaplanırken piramidal lob veya ektopik tiroid dokularının hacmi toplama

katılmaz. WHO'ya göre erkeklerde tiroid bezi hacmi ortalama 25 ml (cm³), kadınlarda ise 18 ml (cm³) olmalıdır. Tiroid hacmi guatr hastalığı tanısında ve takibinde, tedavide gerekli olan radyoaktif iyot dozunu hesaplamada kullanılır (111).

Tiroid Nodüllerinde US ve RDUS Bulgularının Değerlendirilmesi

Tiroid nodülleri oldukça sık görülmekte ve prevalansında artış olmaktadır. Erişkinlerde palpasyonda %4-8, US inceleme ile %41, otopsi serilerinde %50 oranında saptanmaktadır (112). Tiroid bezinde nodül saptandığında benign-malign ayırımı için bazı kriterler değerlendirilmelidir (96,112,113).

a-Ekojenite

b-Çevre parankim ile olan sınırı

c-Periferik halo varlığı

d-Nodülün yapısı (kistik, solid, mikst içerik)

e-Kalsifikasyon varlığı

f-Nodül kan akım deseni

a) Ekojenite

Tiroid nodülleri ekojen, hipoekoik veya parankim ile izoekoik olabilirler. Tiroid bezinde mevcut olan nodüllerin çoğu hipoekoiktir (96). Malign nodüllerin de çoğunluğu hipoekoik izlenir. Papiller kanserlerin çoğu (%63-90) tiroid parankimine göre hipoekoik izlenir (114,115). Papini ve ark.'larının (2002) 8-15 mm çapında palpe edilemeyen tiroid nodülleri içeren çalışmalarında malign nodüllerin yaklaşık %87'sinin hipoekoik olduğu saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada benign nodüllerinde %56.6 oranında hipoekoik olduğu vurgulanmıştır (116). Bu nedenle malign ve benign nodül ayırımı için sonografik olarak eko natürü ile birlikte diğer bulguların da eşlik etmesi önemlidir. Dogra ve ark.'larının yaptığı retrospektif bir çalışmada (2010) hipoekoik natürün malign nodüller için %41.7 özgül, %95.3 duyarlı olduğu vurgulanmıştır (117).

b) Nodülün Sınırı

Malign lezyonlarda irregüler sınır daha sık görülen bir bulgudur (111). Papini ve ark.'larının (2002) yaptığı çalışmada düzensiz, irregüler sınırın malign nodüller için duyarlılığı %77.5, özgüllüğü %85 bulunmuştur (116).

c) Kalsifikasyon

Nodülde kalsifikasyon varlığının malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Solid nodülde mikrokalsifikasyon varlığı kalsifikasyon olmayan nodüle göre kanser riskini 3 kat, makrokalsifikasyon varlığı kanser riskini iki kat artırmaktadır. Ancak nodül içinde kalsifikasyonun değerlendirilmesi uygun yapılmalıdır. Posterior akustik gölgelenmesi olan 2 mm çapında veya daha küçük kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyon olarak yorumlanmalıdır. Eğer arkasında kuyruklu yıldız artefaktı varsa ekojenik fokus olarak kabul edilmelidir. Kuyruklu yıldız artefaktı yoksa nodüller içinde izlenen ekojeniteler malignite riski yüksek olduğundan kalsifikasyon olarak kabul edilmelidir (118). Yumurta kabuğu tarzında periferik kalsifikasyon veya makrokalsifikasyonlar genelde benign nodüllerde, mikrokalsifikasyonlar ise genelde malign nodüllerde görülmektedir. Ancak medüller tiroid karsinomlarda da makrokalsifikasyonlar görülebilir. Multinodüler guatrda kalsifikasyonlar sık olarak görülmektedir. Regresif ya da hiperplastik nodüllerin içinde, kistlerin duvarlarında ince kalsifikasyonlar görülebilir (96,111, 112). Kim ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (2002) US inceleme ile nodülde saptanan mikrokalsifikasyonun malignite için duyarlılığı %59.2,özgüllüğü %85.8 bulunmuştur (119).

d) Periferik Halo

Malign nodüllerin %15'inde, benign nodüllerin %60-80'inde nodülün tamamını veya bir kısmını çevreleyen anekoik-hipoekoik halo izlenebilir. Periferik halo oluşumu ile ilgili bazı hipotezler vardır. Periferik halo nodülün çevre parankime basısına, nodülün periferik vasküler yapısına veya nodületrafındaki kapsüle bağlı sonografik görünüm olabilir. Kapsül içermeyen hiperplastik nodüllerde halo izlenmektedir. Ayrıca kalın, irregüler, inkomplet haloya sahip hızlı büyüyen malign nodüllerin bir kısmında kanlanma izlenmemektedir. Bu iki olay göz önüne alındığında periferik halonun çevreparankim kompresyonuna bağlı olabilecek görünüm hipotezinin daha mantıklı olduğu düşünülmektedir (96). Appetecchia ve ark.'larının (2006) yaptığı bir çalışmada %75 duyarlılık ve %71.9 özgüllük oranları ile mikrokalsifikasyon ve kesintili, kalın periferik halo kombinasyonu malign nodül ekartasyonunda en iyi gri mod US kriteri olarak bulunmuştur (113).

e) Nodülün Yapısı

Bir cm'den küçük soliter veya multipl sıvı içerikli nodüller, benign nodüler tiroid hiperplazisinde görülür. Bu kistler genişlemiş, içi kolloid dolu folikülleri

yansıtmaktadır. Genelde bu kistlerin içinde kuyruklu yıldız artefaktına neden olan milimetrik ekojenik odaklar bulunabilir (112). Kist içindeki ekojenik odaklar kondanse kolloid ile uyumlu olabilir. Ultrasonografi ile değerlendirilen 100 hastalık bir çalışma grubunda kuyruklu yıldız artefaktına sahip nodüllerin hepsinin benign olduğu saptanmıştır (120). Solid veya solid komponenti egemen olan mikst nodüllerin malignite riski kistik komponenti daha fazla olan mikst nodüllere veya pür kistik nodüllere göre daha fazladır(118). Tiroid nodüllerinin çoğu solid özelliktedir. Cerrahi olarak opere edilen tiroid nodüllerinin %15-37'si kistik tiroid nodülleridir (121,122). Kistik tiroid nodüllerinin çoğu kistik dejenerasyona uğramış benign adenomatöz nodüllerdir. Al-Tamami ve ark.'larının (2000) yaptığı bir çalışmada ise benign nodüllerin %54'ünde kistik dejenerasyon saptanmıştır (123). Malign nodüllerde papiller tiroid karsinomlarında olduğu gibi kistik değişiklik gösterebilir. Kistik papiller karsinom oldukça nadir görülmektedir (%2.5). Mikst nodüllerde kistik alan içindeki solid komponent iyi değerlendirilmelidir. Hatta bu alandan İİAB yapılmalıdır. Hatabu ve ark.'ları (1991) kistik papiller tiroid karsinomu için kist içinde kalsifiye nodül tanımını kullanmışlar ve papiller tiroid karsinomu için özgül bir bulgu olabileceğini vurgulamışlardır (124). Yayınlarda benign nodüler hiperplazide izlenen kistik dejenerasyon alanlarına özgül bal peteği morfolojisi tanımlanmıştır. İnce septa ile birbirinden ayrılan multipl kistlerle karakterize bu görünüm benign olup İİAB gibi ileri tetkik gerektirmez (117,125).

f) Nodülün Kan Akım Deseni

RDUS nodülün malign veya benign karakterizasyonunda bize önemli bilgi verir. İyi differansiye tiroid karsinomları çevre tiroid parankimine göregenelde daha hipervasküler olup dezorganize internal vaskülariteye sahiptirler. Ancak bazı tiroid karsinomları (anaplastik karsinom gibi) hipovasküler de olabilir (96, 126). Nodülün kanlanma deseni intranodüler, perinodüler veya intra-perinodüler olmak üzere sınıflandırılabilir. Papini ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (2002) intranodüler kanlanma deseninin malign nodüller için özgüllüğü %80.8, duyarlılığı %74.2 saptanmış ve bubulgunun malign nodül saptamada değerli bir kriter olduğu ifade edilmiştir (116). Ancak bazı çalışmalarda bu görüşe karşıt sonuçlar saptanmıştır (118).US ile nodüllerde malignite ile uyumlu olabilecek bütün veriler değerlendirildiğinde hiçbir US bulgusu tek başına maligniteyi ekarte ettirmemektedir

(118). US ile maligniteyi işaret edebilecek genel kabul görmüş kriterler henüz ortaya konamamıştır. Buna göre tiroid nodüllerinin US eşliğinde değerlendirilmesinde kullanılacak kriterlerin bir arada kullanılabilmesi için Amerikan Ulusal Radyoloji Topluluğu'nun konsensus panelinde (2004) bazı temel standartlar belirlenmiştir. Bu panelde nodül ekojenitesi, nodül kompozisyonu, mikrokalsifikasyon varlığı bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerekliliği ve böylece gereksiz İİAB'den kaçınılacağı vurgulanmıştır. Ayrıca gene bu panelde US bulgularının klinikle beraber değerlendirilmesinin malign ve benign nodül ayırımında daha doğru sonuçlar vereceği ifade edilmiştir (127).

2.8.4. İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Boyun ultrasonografisinin dünya çapında kullanımındaki artış ile tiroid nodüllerinin saptanması hızla boyun US'ye giren hastaların %67'sine kadar yükselmiştir (128). Bunların arasında fizik muayenede palpabl nodüller sadece %4 ile %7 arasında bulunur (129). İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid kanseri tespitinde kullanılan standart bir araçtır ve tiroid cerrahisi sayısının azalmasına ve tiroid cerrahisinde saptanan kanser artışına neden olmuştur (130-132) Tiroid kanserlerinin genel insidansı TNS'na bağlı tiroid nodüllü hastalarda yaklaşık %9.2 ila %13'tür (133-135). Ayrıca, Us'nin yüksek algılama hızı US tarafından tespit edilen tüm nodüller için İİAB'yi imkansız olmasa da pratik yapmaz. Bu nedenle hangi nodüllerin biyopsiye alınması gerektiğine karar vermek klinik olarak önemli hiçbir tiroid kanserinin atlanmamasını sağlamak için önemli tıbbi bir konudur. Tiroid nodüllerinde İİAB endikasyonları için birkaç kılavuz vardır (136-140).

2.8.4.1. Boyut

Tiroid nodülünün boyutu malignite için prediktif bir faktör değildir (133,135-137). Bununla birlikte, birçok kılavuzda hastaların yüksek risk faktörleri (141) veya şüpheli US özellikleri (139) olmadığı sürece İİAB'nin 10 mm'den daha büyük nodüller için (137,139,141) önerilmektedir. Kore Tiroid Radyolojisi Derneği (KSThR) daha katı boyut kriterlerine sahiptir (140). Şüpheli US özellikleri bulunan 5 mm'den büyük tiroid nodüllerinde bir hastada yüksek risk faktörü bulunmasa bile İİAB önermektedirler. Boyut kriterlerindeki bu çeşitlilik düşük riskli hastalarda küçük tiroid kanserlerinde erken tanının klinik anlamı ile ilgili belirsizlikten kaynaklanmaktadır. Daha büyük nodüllerde İİAB tavsiyelerinin arkasındaki mantık,

5 mm'den küçük tiroid nodüllerinde yanlış pozitiflik oranı ve tanısal olmayan sitoloji oranına dayanmaktadır

2.8.4.2. Nodül sayısı

Geleneksel olarak tekli nodüller malignite açısından birden çok nodüle göre daha fazla risk altında kabul edilir. Bununla birlikte çok sayıda tiroid nodülü olan hastalarda tekli nodüllü hastalarla karşılaştırıldığında tiroid kanseri olasılığı düşüktür (133,142). Çoklu nodüllü hastalarda tiroid kanseri insidansı tek başına nodül bulunan hastalardakiyle aynıdır, ancak nodül başına kanser oranı birden çok nodüle sahip hastalarda azalmaktadır (143). Bu nedenle bir İİAB'yi yapan kişi İİAB gerçekleştirip yapmamaya karar vermek için her bir nodülün US özelliklerini değerlendirmelidir.

2.8.4.3. Büyüme aralığı

Nodül büyümesi gözlemciler arası önyargıyı en aza indirmek için katı veya karışık nodüllerin katı kısmında minimum 2 mm'lik bir artışla (141) hacimde%50'den fazla artış veya en az iki nodül boyutunda%20'lik bir artış gösterdiğinde tanımlanır (144). Büyüme tek başına malignite kriteri olmamasına (145) ve benign sitolojili nodüllerde malignite riski düşük olmasına (139) rağmen boyut artışı gösteren nodüllerde tekrarlanan İİAB endikedir (140,141).

2.8.4.4. US bulguları

a) Nodüllerin iç içeriği

Tiroid nodülünün iç kısmının bileşenlerine bağlı olarak nodüller kistik, miks (solid ve kistik bileşenler) ve solid nodüller olarak sınıflandırılabilir (146-148). Mikrokistlerin miks nodüllerde toplandığı durumlarda nodül spongiform olarak tanımlanmaktadır (149).

Anekoik bir kist kesinlikle iyi huyludur ve kuyruklu yıldız artefaktı içeren hiperekojenik spotlar içerebilir. Kuyruklu yıldız artefaktları kolloid kistlerin içindeki mikrokristallerle ilgili olup malign nodüllerin mikrokalsifikasyonlarından ayırt edilmelidir. Solid görünüm kendisi şüpheli bir US özelliği olarak değerlendirilmemektedir. Bununla birlikte bazı kılavuz ilkeler 10 mm'den büyük solid nodüller ve 15 mm'den büyük miks nodüllerde kullanılan yönergelerle bağlı olarak nodül boyutundaki bazı değişikliklerle İİAB önermektedir (137,141).

b) Ekojenite

Geleneksel olarak hipoekojenite malignite ile ilişkili bir özellik olup çoğu tiroid kanseri çevredeki tiroid parankimi ile karşılaştırıldığında hipoekoiktir (136, 150,151). Hipoekojenite malignite açısından çok hassas bir işarettir, ancak diğer özelliklere göre daha az spesifiktir. Bariz hipoekojenite komşustrep kasınıkinden daha az ekojenite olarak tanımlanır (136) ve tiroid kanserinin spesifik bir işaretidir. ATA ve AACE/AME hipoekojeniteği şüpheli bir US özelliği olarak görmektedir (139,141). Buna karşılık KSThR şüpheli bir US özelliği olarak bariz hipoekojeniteği kabul etmektedir (140).

c) Kalsifikasyon

Mikrokalsifikasyon tiroid maligniteyi işaret eden çok spesifik bir bulgudur (137,139,141,146,148) Posterior gölgelenme ile ya da posterior gölgelenme olmaksızın belirgin bir ekojenik odak olarak tanımlanmaktadır. Diğer bildirimlerin (137,139,141,146,148) aksine KSThR hem mikrokalsifikasyon hem de makrokalsifikasyonu şüpheli US özellikleri olarak kabul etmektedir (140).

d) Kenar

Nodül sınırının analizi çok öznel bulgu olup, gözlemciler arası anlaşma çok düşüktür (152-156). Mikrolobule, düzensiz, infiltratif veya spekülasyonlu kenarlar şüpheli US özellikleri olarak düşünülmüştür.

e) Şekil

Ön-arka çapın genişlikten büyük olması ilk önce Kim ve ark. Tarafından tariflenmiş, daha sonra şüpheli bir US özelliği olarak kabul edilmiştir (139,141). ATA yönergeleri ön-arka çapın çapraz (transvers) düzlemde genişlikten büyük olmasını tek başına şüpheli US özelliği olarak kabul etse de, kısa bir süre önce yapılan çalışmada çapraz veya uzunlamasına düzlemde genişten daha uzun bir şeklin tiroid malignite tahmininde doğru ve hassas olabileceği gösterilmiştir (157).

f) Vaskularite

Intranodüler ve kaotik vaskularite şüpheli US özellikleri olarak düşünülmüştür (139,141). Son zamanlarda, Moon ve ark. (158) renkli Doppler US ile 1.083 nodül üzerinde yapılan bir çalışma yayınladı ve benign nodüllerde malign

nodüllerden çok daha fazla kan akımı olduğunu ve vaskülaritenin benign ve malign nodüllerin ayırımında yararlı olmadığını gösterdi. KSThR vasküler paternişüpheli bir US özelliği olarak kabul etmemektedir (140).

g) Şüpheli US özelliklerinin kombinasyonları

Şimdiye kadar açıklanan tüm US özellikleri tiroid nodüllerini tek başına teşhis edemez. Şüpheli US özellikleri arttıkça malignite riski artar (139,148). Mevcut yönergeler tiroid nodüllerinin US yoluyla benign veya malign nodüllere nasıl ayrıldığına göre değişir. Bildirilen kılavuz ilkeler benign ve malign nodüllerin tanımlanmasında önemli çakışmalar olduğunu göstermektedir. Örneğin bir yönergede benign kabul edilebilenebulgu başka biri tarafından habis olarak kabul ediliyor. Bir diğer konu US değerlendirmesinin öznel ve operatöre bağımlı olmasıdır. Bu nedenle bu işlemi yapan kişiler yeterli teşhis kabiliyetlerini korumak ve geliştirmek için bilgilerini kabul edilmiş teşhis sonuçlarıyla sürekli olarak karşılaştırmalıdır.

Ultrasonografi (US) bulgularına göre ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulamaları

ULTRASONOGRAFİ (US) BULGULARI	TAVSİYE EDİLENLER
Mikrokalsifikasyon varlığı	1 cm ve üzeri ise US eşliğinde İİAB'yi şiddetle düşün
Solid veya makrokalsifikasyon içeren nodül	1,5 cm ve üzeri ise US eşliğinde İİAB'yi şiddetle düşün
Mikst solid ve kistik nodüller	2 cm ve üzeri ise US eşliğinde İİAB düşün
Önceki ultrasonografi incelemesine göre boyut artışı	US eşliğinde İİAB düşün
Tamamen kistik nodül, yukarıdaki bulguları içermeyen nodüller	US eşliğinde İİAB büyük ihtimalle gereksiz
Multipl nodüller	Bir ya da birden fazla nodüle, özellikle yukarıda tanımlanan US özellikleri taşıyanlara İİAB düşün

Tiroid dokusundan İİAB ilk olarak 20. yy'ın ortalarında tanımlanmış, ancak klinik kullanıma 1970'li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir (159). İİAB'nin %65-98 duyarlılık, %72-100 özgüllük oranları ile malign ve benign

tiroid nodül ayırımı yapan en iyi yöntem olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır (160,161). Ancak İİAB ile her zaman malignite tanısı konamamakta, foliküler karsinom ve adenom ayırımı yapılamayıp foliküler neoplazi olarak yorumlanmaktadır. Bu gibi durumlarda RDUS ve US bulgularının önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. RDUS ve US bulguları ile foliküler neoplazi düşünülen hastalar cerrahiye yönlendirilerek gereksiz İİAB'den kaçınılmış olunur. Gereksiz yapılan İİAB'ler iş gücü kaybına ve gereksiz maliyete yol açmaktadır.

İİAB sonucu sitopatolojist tarafından Bethesda sınıflamasına göre 6 kategoriye ayrılır (162).

- 1- nondiagnostik
- 2- benign
- 3- önemi belirsiz follikuler lezyon
- 4- follikuler neoplazi ve Hurtle hücreli neoplazi
- 5- şüpheli malign
- 6- malign

İİAB de yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuç nedenleri

-Biopsi sırasında yapılan hatalar

-Yetersiz materyal- Yetersiz iğne hareketi veya negatif basınç nedeniyle

-Hücreden fakir materyal alınması- Solid kısımdan alınan materyalin kist içeriğiveya farklı nedenlerle dilüe olması, materyalde pıhtı kalması, aspirasyon sonrasındaki hatalara bağlı olarak hücre kaybı

-Sitopatolojik yorumlamada hatalar- Deneyimsiz sitopatolog, farklı merkezlerdeki farklı yorumlama kriterleri, aspire edilen materyalin malignite tanısı için yeterli ayrıntıya sahip olmaması

-Tümörün kendisine bağlı yanlış negatif sonuçlar- İyi diferansiye karsinom veya mikst lenfoma olması tanıyı güçleştirir, lenfositten zenginse yanlış kronik tiroidit tanısı konulabilir, hemorajik nekroze tümörde malign hücreler kanla dilüe olabilir.

-Yanlış pozitif sonuçlar- Tiroidde sitolojik-hiperplastik değişikliklerin olması, deneyimsiz sitopatologa bağlı olarak.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü ve Vaka Seçimi

Retrospektif olarak yapılan bu araştırmanın kapsamı içine Ocak 2015- Haziran 2017 arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğine F-18 FDG PET/BT çekimi için refere edilen onkoloji hastalarından tiroid glandında insidental F-18 FDG tutulumu olup devamında Ultrason eşliğinde biyopsi yapılan hastalar dahil edilmiştir. İlk önce Ocak 2015- Haziran 2017 tarihleri arasında F-18 FDG PET/BT çekimi yapılan hastaların listesi ve aynı tarihler aralığında Ultrason eşliğinde tiroid biyopsisi yapılan hastaların listesi hazırlandı. Ardından her iki liste karşılaştırılarak hem F-18 FDG PET/BT çekilen hem de tiroid biyopsisi yapılan aynı isimli hastalar bulundu ve kaydedildi. Tüm hastaların PET/BT raporları, tiroid lezyonlarının Ultrasonografi bulguları ve patoloji sonuçları incelendi. Hastaların primer patolojileri incelendi.

3.2. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme ve Değerlendirmesi

Hastanemizin Nükleer Tıp kliniğinde çekim teknikleri ile ilgili bilgiler alındı. Görüntülemeler en az altı saat açlık sonrası ve açlık kan şekeri (AKŞ) 140 mg/dl altında olan hastalarda yapılmıştır. Enjekte edilen F-18 FDG (Monrol, Eczacıbaşı) dozları 3.7-5.2MBq/kg arasında olmuş. Görüntülemelerde oral nötralkontrast sağlanması amacıyla 1,5 litre suya ilave edilerek hazırlanan 75 cc mannitol ve 2 gr keçi boynuzu tozu karışımı kullanılmıştır. PET-BT görüntüleme, Siemens mCT 20 ultra HD LSO PET-BT tarayıcı (IL, USA) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalarda F-18 FDG verilmesini takiben 50-70 dakika sonra tüm vücut görüntüleme rutin protokolle uygulanmıştır.

BT görüntüleme, 20 kesitli multidedektörlü tarayıcıda, 80-140 kV, 20-666 mAs [otomatik ekspozur kontrol sistemi tarafından kişiye göre ayarlı, üretici firmanın kullandığı yazılım (CareDose 4D) tarafından çekim yapılan hasta ve incelenen bölgeye göre otomatik olarak belirlenmektedir], pitch 0.8 değerlerinde ve 512x512 matriks ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar supin pozisyonda PET-BT tarayıcının yatağına yatırılarak önce rehber amaçlı topogram görüntüleri alınmıştır. BT görüntülemelerde kontrast madde enjeksiyonu otomatik enjeksiyon sistemi ile yapılmıştır. Kontrastlı incelemeler tüm hastalarda, ön kol venlerinden toplam 75-100

ml (300 mg/ml) noniyonikkontrast madde, doktor gözetiminde, I.V. verildikten 50 sn sonra gerçekleştirilmiştir. Hastaların kolları yukarı kaldırılmış şekilde, verteks-üst uyluk arasında kraniokaudal doğrultuda kesit kalınlığı 5 mm, rotasyon süresi 0.5sn ile önce BT çekimi, ardından yine aynı aralıkta kaudakranial doğrultuda, her yatak başına 1,5 dakika olacak şekilde 8-9 yatak pozisyonunda PET çekimi gerçekleştirilmiştir. PET kristal maddesi LSO, kristal boyutları 4x4x20 mm, kristal sayısı 24.336, kristal halka sayısı 39, halka çapı 84.2 cm, rezolüsyonu 4.2 mm, gantry açıklığı 70 ve 78 cm, dedektörpixelartransvers FOV 70 cm, aksiyel FOV (field of view-görüntü alanı) 16.2 cm'dir. PET görüntülerinin attenüasyon düzeltilmesi yapılmıştır. Rekonstrüksiyon için iterasyon 2, subset 16 değerlerinde Time of flight (TOF) + True X algoritma kullanılarak ultra HD görüntüler elde edilmiştir. Tüm hastaların PET-BT görüntüleri deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde raporlanmıştır. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla yarı sayısal bir değer olan SUV kullanılır. Bu değer, dokudaki (lezyondaki) FDG aktivitesini gösteren ve malign ile benign dokuların ayırımında kullanılan yarı kantitatif bir kriterdir. SUV değerinin belirlenmesinde "Region Of Interest" (ROI) adı verilen ilgi alanı çizilir. SUV hesaplanırken ROI içerisindeki FDG akümülyasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV değeri seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin enjekte edilen doza bölünmesi ile elde edilir (36). Dokudaki (tümördeki) aktivite konsantrasyonu (mCi/ml veya Bq/ml) $SUV = \frac{\text{Enjekte edilen aktivite (mCi veya Bq)}}{\text{vücutboyutları} *}$

**Vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı veya yağsız vücut kitlesi alınabilir. En sık kullanılan yöntem vücut ağırlığıdır. Bu durumda nihai birim kg/ml olur.*

Elde edilen görüntülerde tiroid bezinde izlenen fokal ve/veya diffüz F-18 FDG tutulumlarının SUVmax değeri ölçülüp raporlanmıştır.

3.3. USG Görüntüleme Protokolü

Hastaların USG görüntülemeleri radyoloji kliniğinde biyopsi işlemleri gerçekleştiren radyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Tetkik için 2D mod ve 10-14 MHz yüksek çözünürlüklü "Toshiba Aplio 300 Ultrasound System" cihazı

kullanılmıştır. Boyun USG tetkikleri F-18 FDG PET/BT görüntülemesi sonrası iki ile 7 gün içinde yapılmıştır. USG görüntüleme hastalar supine pozisyonda ve baş hiperekstansiyonda iken yapılmıştır. Değerlendirmede tiroid glandı sağ ve sol lobları ile isthmus boyutları ölçülmüştür. Veriler genişlik ve derinlik olarak kaydedilmiştir. Tiroid glandının genel ekojenitesi değerlendirilmiştir. Nodül tespit edilen hastalarda nodül boyutları, nodül içeriği (kistik, solid veya kistik-solid), nodül ekojenitesi ve nodülde kalsifikasyon varlığı değerlendirilmiş, kayıt edilmiştir. Nodülün hiperekojen olması, nodülde kistik komponentin solid komponentden fazla olması, nodülün kalsifikasyon içermemesi veya makrokalsifikasyon varlığı radyolojik olarak benign kriterler olarak kabul edilmiştir (24). Malignite kriterleri olarak ise nodülün hipoekojen olması, solid olması ve mikrokalsifikasyon varlığı kabul edilmiştir (24). Ayrıca nodülün derinliğinin genişliğinden fazla olması (solbiati index) malignite kriteri olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda nodüllerde malignite olasılığı nodülün hipoekojen olması, solid olması ve mikrokalsifikasyon temel alınarak değerlendirilmiştir (24). USG’de boyunda patolojik lenfadenopati olup olmadığı ayrıca incelenmiştir.

3.4. İİAB Tetkiki

İİAB tetkiki önerilen hastalara İİAB işlemi radyoloji anabilim dalında USG eşliğinde yapılmıştır. Hastalara supine pozisyonunda, boyun hiperekstansiyonda olmak üzere 21 Gauge (0.70x32mm) 5 ml enjektör ile negatif basınç oluşturularak İİAB yapılmıştır. Alınan sitolojik materyal lam üzerine yayılarak hem havada kurutularak fikse edilerek, hem de %96 alkolde fikse edilerek sitopatolojik inceleme için Tıbbi Patoloji kliniğine gönderilmiştir.

3.5. Sitopatolojik İnceleme

Havada kurutularak fikse edilen ince iğne aspirasyon materyallerine May-Grünwald Giemsa, alkolde fikse edilen materyallere ise Hematoksilen-Eozin boyası uygulanarak Bethesda Sistemine göre sitopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Materyallerin yeterliliği değerlendirilirken net olarak izlenebilen (bozulmamış, artefakt içermeyen, iyi boyanmış), her biri en az on hücre içeren, en az altı-sekiz folliküler hücre grubu içermesi kriteri aranmıştır. Bethesda sistemi tiroid sitopatolojisi raporlamasında altı kategoride değerlendirme yapmaktadır. 1- Nondiagnostik ya da yetersiz (sadece kist sıvısı, asellüler örnek, diğer), 2- Benign

sitolojik bulgular [benign folliküler nodül ile uyumlu, lenfositik tiroidit, granulomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu, diğer], 3- Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon, 4- Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi şüphesi [Hurthle hücreli (onkositik) tip ise belirtiniz]. 5- Malignite kuşkulu sitolojik bulgular (papiller karsinom şüphesi, medüller karsinom şüphesi, metastatik karsinom şüphesi, lenfoma şüphesi, diğer), 6- Malign sitolojik bulgular [papiller tiroid karsinomu, az differansiye tiroid karsinomu, meduller tiroid karsinomu, andifferansiye (anaplastik) tiroid karsinomu, skuamöz hücreli karsinom, metastatik karsinom, Non-Hodgkin lenfoma, diğer].

3.6. Veri Değerlendirme

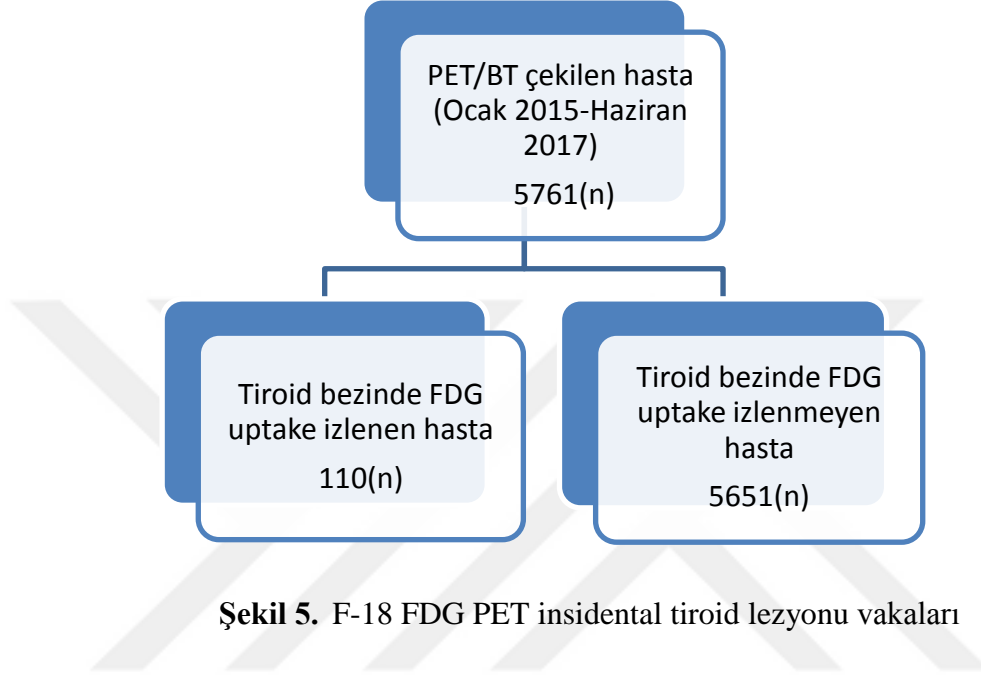
Nükleer tıp departmanında F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılan hastaların raporlarına Probel sistemi üzerinden ulaşıldı. Hastanın tiroide FDG tutulumu saptanan ilk PET/BT raporu baz alındı ve SUV değerleri kaydedildi. Radyoloji anabilim dalında yapılan USG görüntülerine ve raporlarına PACS üzerinden bilgisayar ekranından ulaşıldı. Hastaların USG raporlarında bildirilen nodüller lokalizasyonlarına göre değerlendirilerek F-18 FDG tutulumu gösteren nodüller ile uyumuna bakıldı ve kaydedildi. Hastaların tüm verileri toplandı ve olgu rapor formuna kaydedildi. Hastalara ait tiroid hormon değerlerine hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. Hastaların tüm verileri toplandı ve olgu rapor formuna kaydedildi.

3.7. İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorovsimirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

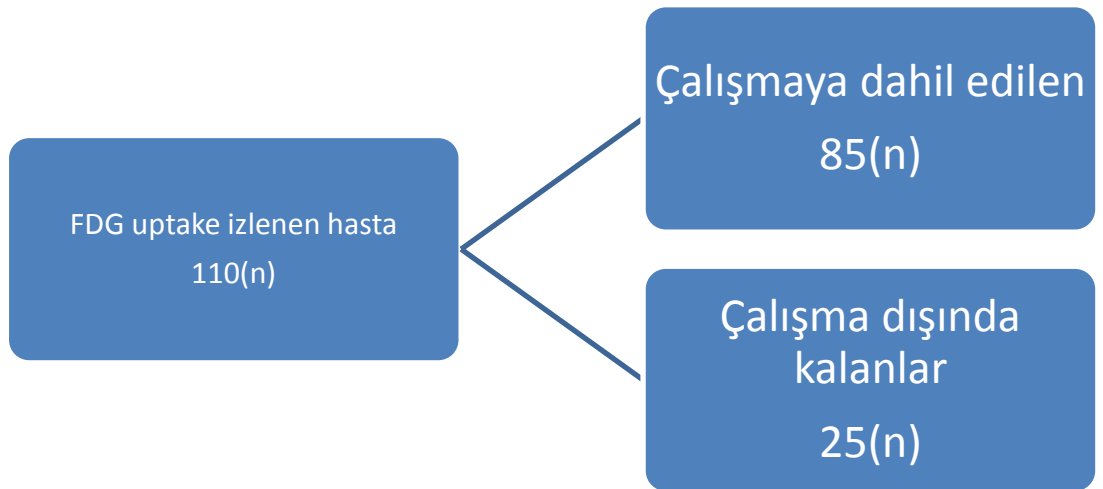
4. BULGULAR

Ocak 2015-Haziran 2017 tarihleri arasında F-18 FDG PET/BT çekimi yapılan 5761 hastanın 110'unda (%1.9) tiroid glandında insidental uptake izlendi (Şekil 5).



Şekil 5. F-18 FDG PET insidental tiroid lezyonu vakaları

Biyopsi yapılmayan 25 hasta (%22.7) çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 85 hasta (%77.3) dahil edildi. (Şekil 6)



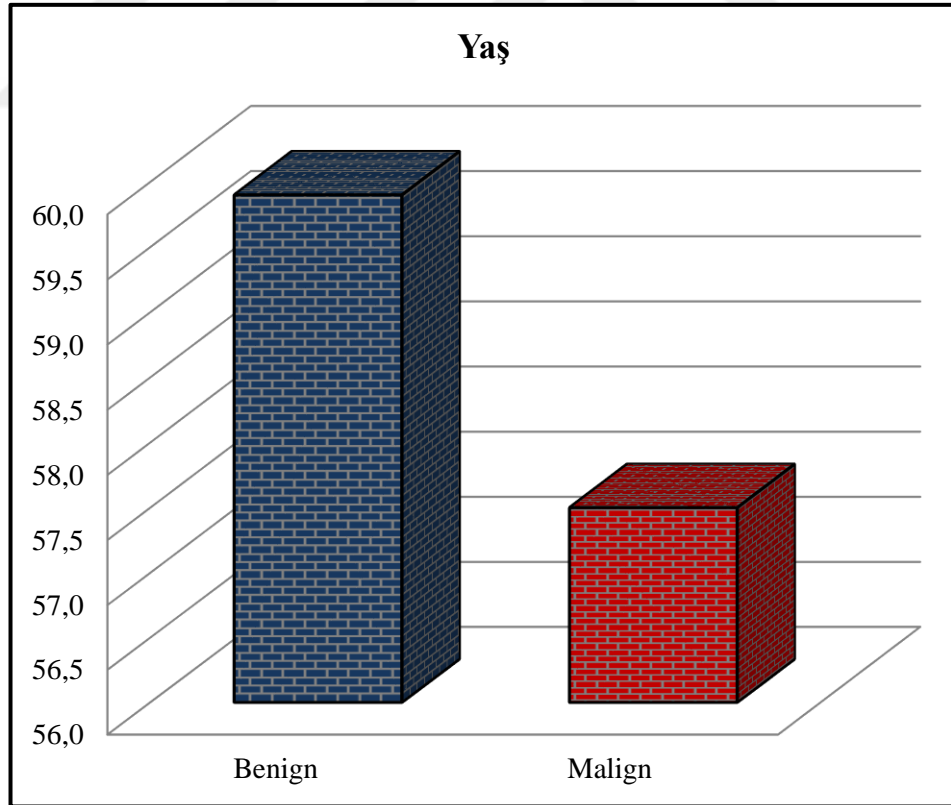
Şekil 6. Biyopsi yapılan ve yapılmayan hasta sayısı

Hastaların yaş ortalaması 59.8 ± 12 (min:32-max:88) idi. Benign grupta yaş ortalaması 59.9 ± 12.5 , malign grupta ise 57.5 ± 12.1 olarak hesaplandı. Malign ve benign olan grupta ortalama yaşta anlamlı ($p > 0.05$) fark saptanmadı (Tablo 5, Şekil 7).

Tablo 5. Grupların yaş ortalama değerleri

	Benign		Malign		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	$59,9 \pm 12,5$	59,0	$57,5 \pm 12,1$	60,0	0,511 ^t

t test



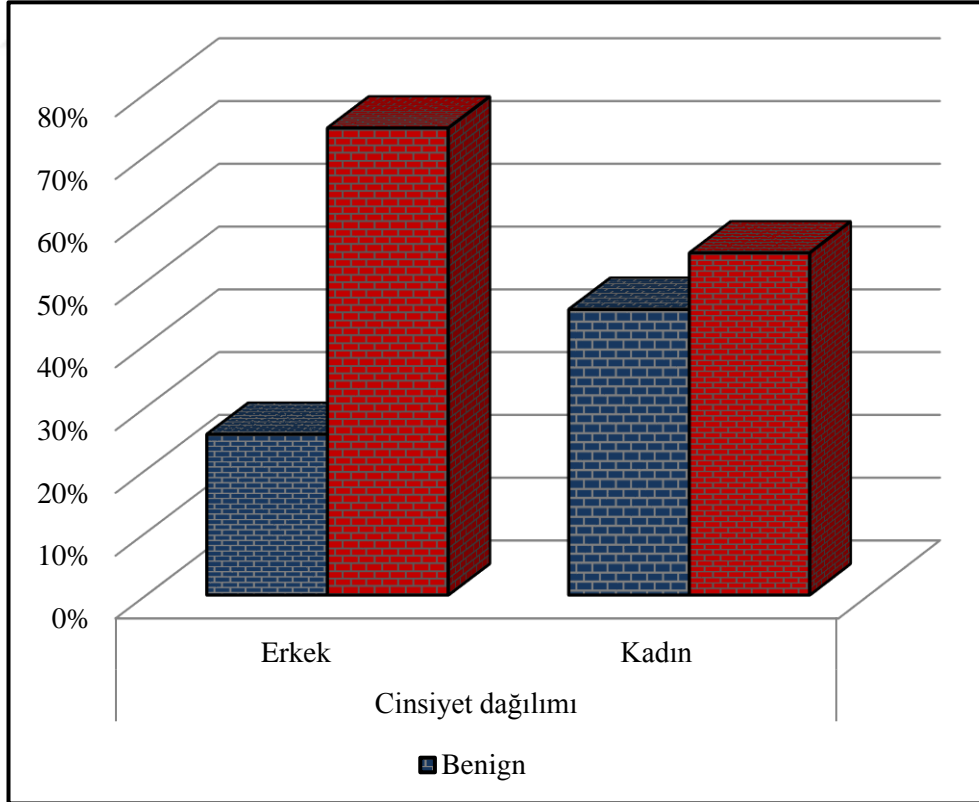
Şekil 7. Grupların yaş ortalamalarının dağılımları

Seksen beş hastanın 54'ü (%63.5) kadın, 31'i (%36.5) erkek olup cinsiyet dağılımında anlamlı ($p>0.05$) fark saptanmadı (Tablo 6, Şekil 8).

Tablo 6. Grupların cinsiyet ortalama değerleri

	Benign		Malign		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kadın 29	74,4%	12	54,5%	0,157 ^{X²}
	Erkek 10	25,6%	10	45,5%	

ki-kare test



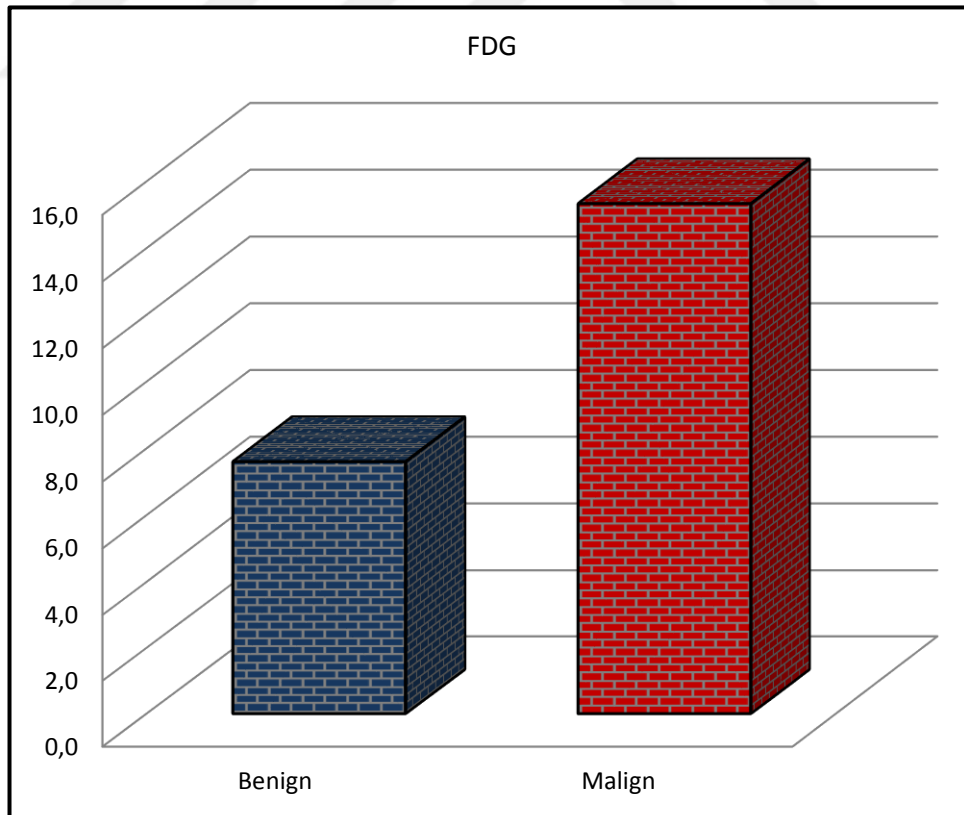
Şekil 8. Grupların cinsiyet ortalamalarının dağılımları

Uptake izlenen hastalarda F-18 FDG uptake'i izlenen nodüllerde SUVmax ortalaması 10.9 ± 9.2 (min:1.0-max:43) olarak tespit edildi. Benign ve malign grupta F-18 FDG tutulum paterninde anlamlı ($p > 0.05$) fark saptanmadı (Tablo 7, Şekil 9).

Tablo 7. Grupların SUVmax ortalama değerleri

	Benign				Malign				p
	Ort.±s.s./n-%		Medyan	Ort.±s.s./n-%		Medyan			
FDG	7,6	± 4,2	5,6	15,3	± 13,7	9,3	0,079 ^m		

Mann-Whitney u test



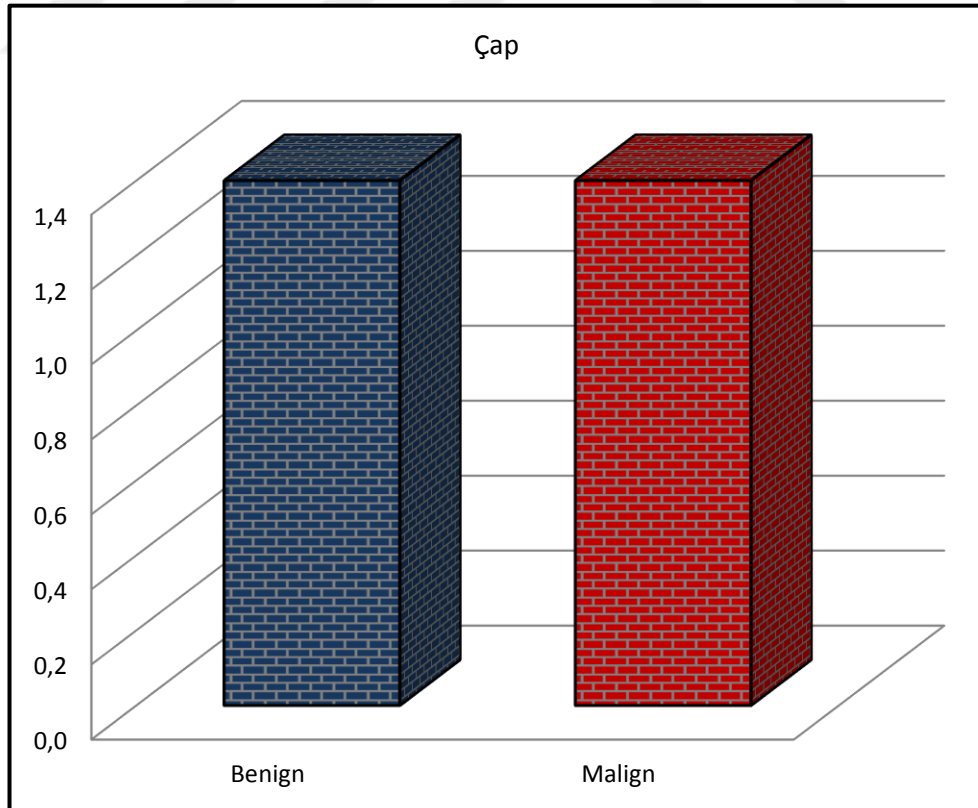
Şekil 9. Grupların SUVmax ortalamalarının dağılımları

Uptake izlenen hastalarda F-18 FDG uptake'ı izlenen nodüllerin en büyük çapları 4.1-83mm arasında değişmekte olup ortalama 20.0 ± 11.5 mm (min: 4.1-max:62) olarak hesaplandı. Malign olan grupta nodül çapı benign olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak yüksek saptandı (Tablo 8, Şekil 10).

Tablo 8. Grupların nodül çaplarının ortalama değerleri

	Benign		Malign		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Çap	16,8 ± 8,6	15,0	21,9 ± 9,9	21,0	0,037^m

Mann-Whitney u test



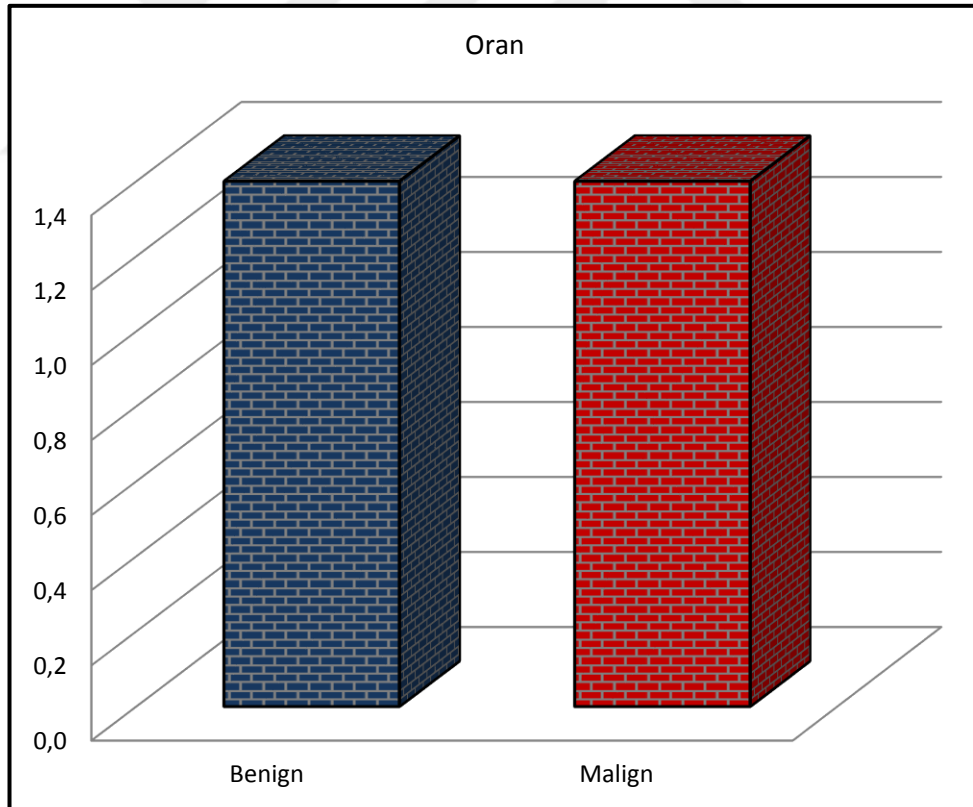
Şekil 10. Grupların nodül çaplarının ortalamalarının dağılımları

Uptake izlenen hastalarda F-18 FDG uptake'ı izlenen nodüllerin AP/transver çap oranı 0-2.5 arasında değişmekte olup ortalama benign grupta 1.4 ± 0.4 , malign grupta 1.4 ± 0.3 olarak hesaplandı. Malign ve benign grupta oranda anlamlı ($p > 0.05$) fark saptanmadı (Tablo 9, Şekil 11).

Tablo 9. Grupların nodül AP/transvers çap oranlarının ortalama değerleri

	Benign			Malign			p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan		Ort.±s.s./n-%	Medyan		
Oran	1,4 ± 0,4	1,4		1,4 ± 0,3	1,5		0,566 ^m

Mann-Whitney u test



Şekil 11. Grupların nodül AP/transvers çap oranlarının ortalamalarının dağılımları

Fokal uptake izlenen seksen beş hastanın USG bulguları. FDG tutulum alanlarında izlenen nodüler komponent, ekojenite, kalsifikasyon içeriğine göre değerlendirildi. Bu özelliklerin görülme sıklığı tablo şeklinde verildi (Tablo 10).

Tablo 10. FDG tutulumu gösteren nodüllerin USG bulguları

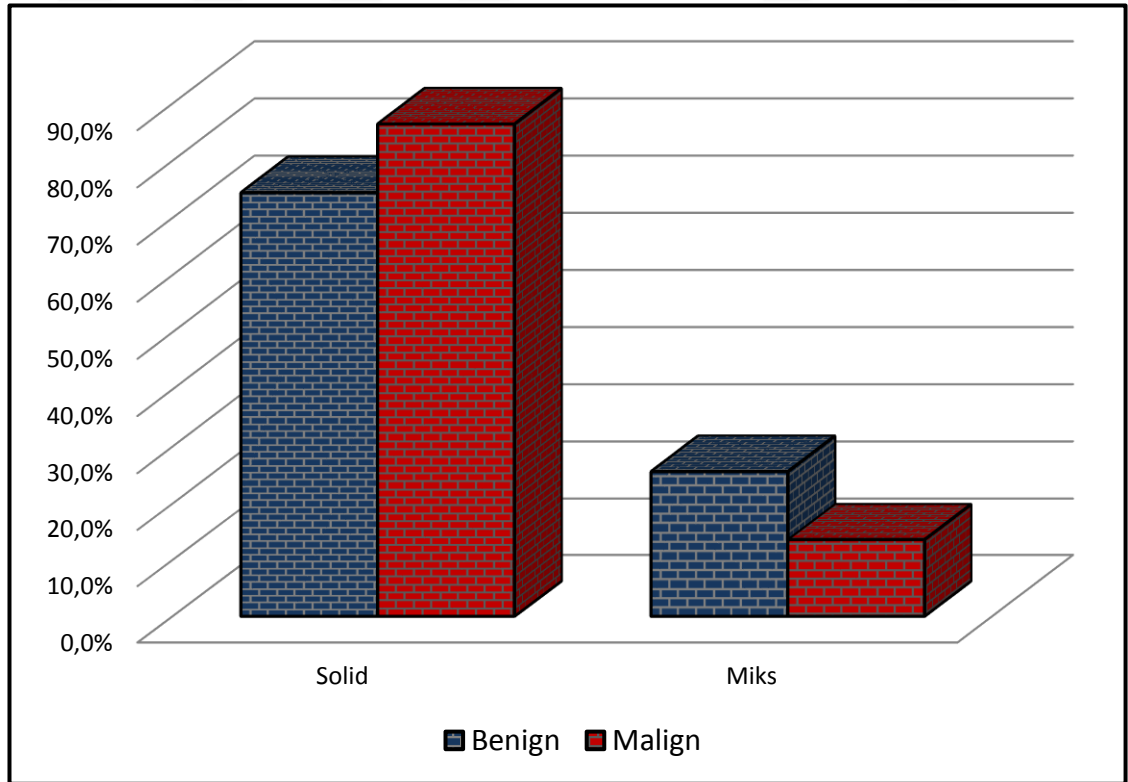
Komponent	Ekojenite	Kalsifikasyon
Solid Komponent %80	İzoekojen %3.5	Mikrokalsifikasyon %27.1
Kistik Komponent %0	Hipoekojen %31.8	Makrokalsifikasyon %15.3
Kistik-solid komponent %20	Heterojen %64.7	Mikro+makrokalsifikasyon %9.4
Tiroidit %0	Hiperekojen %0	Kalsifikasyon yok %48.2

Malign ve benign grupta nodüllerin natür dağılımı şekli benign grupta %25.6 miks, % 74.4solid, malign grupta %13.6 miks, %86.4 solid olarak saptanmış olup malign ve benign grupta anlamlı ($p>0.05$) fark saptanmamıştır(Tablo 11, Şekil 12).

Tablo 11. Grupların nodül natürünün ortalama değerleri

	Benign		Malign		p
	Ort.±s.s./n-%	Medya n	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Komponent	Mixed	10 25,6%	3 13.6%		0,342 χ^2
	Solid	29 74,4%	19 86,4%		

ki-kare test



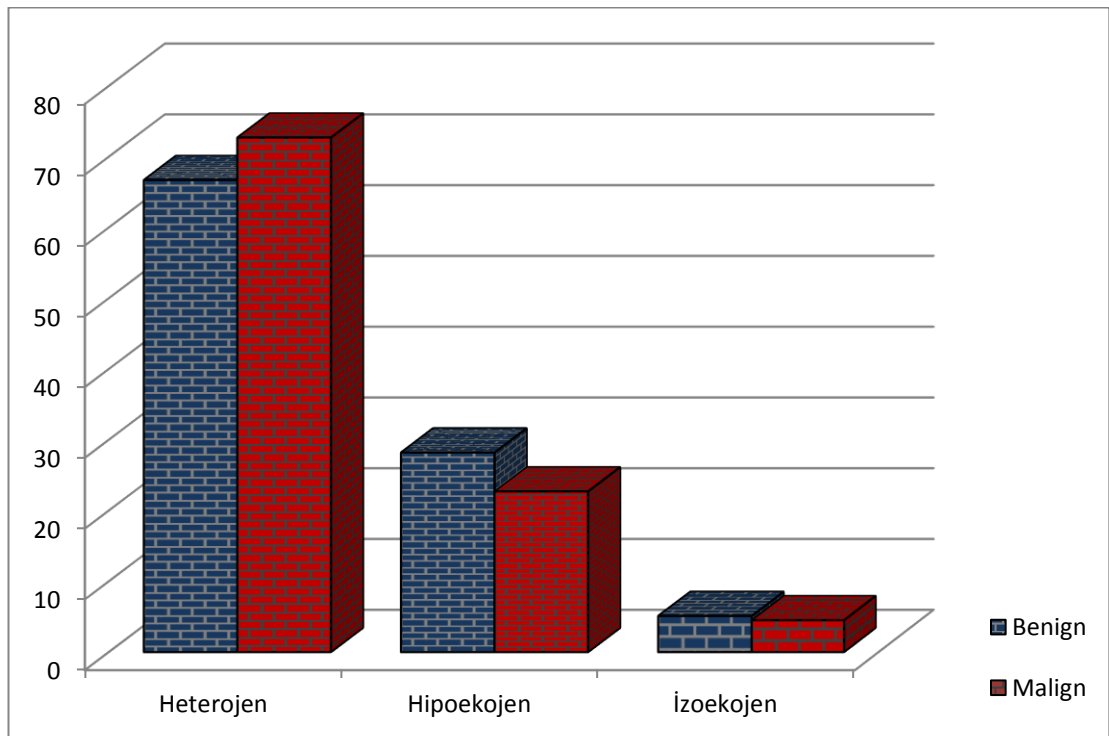
Şekil 12. Grupların nodül natürünün ortalamalarının dağılımları

Malign ve benign grupta nodüllerin eko özelliğinin dağılım şekli benign grupta heterojen %66.7, hipoekojen %28.2, izoekojen %5.1, malign grupta heterojen %72.7, hipoekojen %22.7, izoekojen %4.5 olarak saptanmış olup malign ve benign grupta anlamlı ($p>0.05$) fark saptanmamıştır (Tablo 12, Şekil 13).

Tablo 12. Grupların nodül eko özelliğinin ortalama değerleri

	Benign		Malign		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Heterojen	26	66,7%	16	72,7%	0,884 ^{X²}
Hipo	11	28,2%	5	22,7%	
İzo	2	5,1%	1	4,5%	

ki-kare test



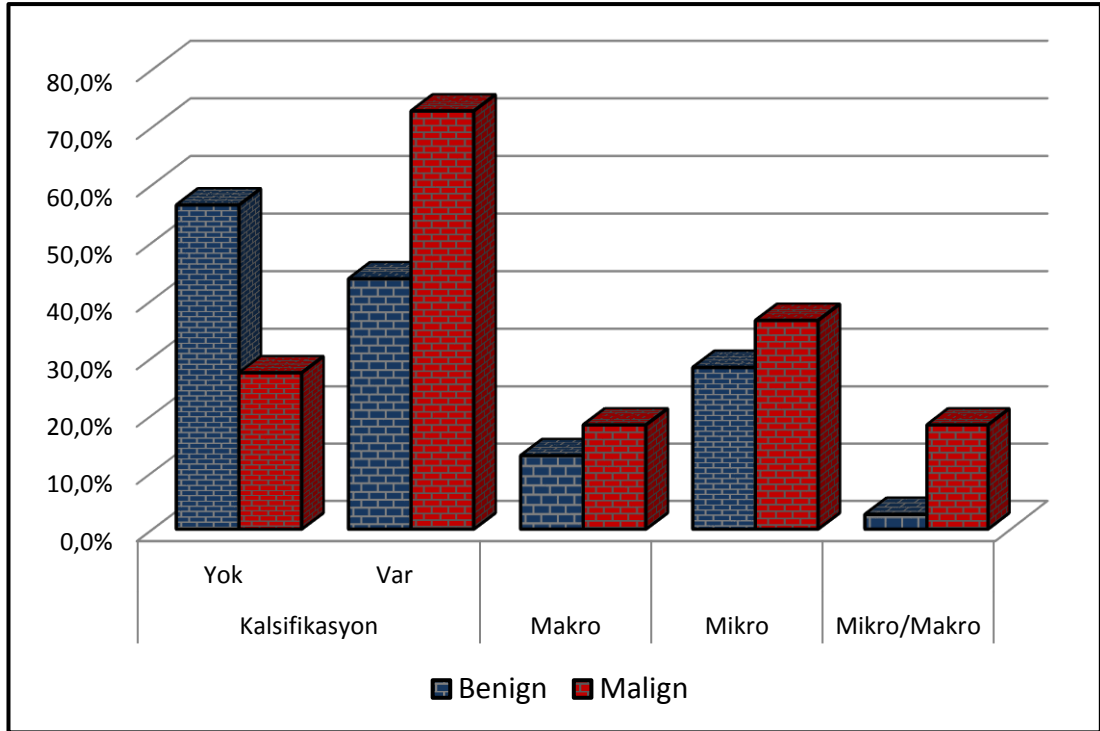
Şekil 13. Grupların nodül eko özelliğinin ortalamalarının dağılımları

Malign ve benign grupta nodüllerde kalsifikasyon dağılımı malign grupta %72.7, benign grupta %43.6 olup malign grupta istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) olarak yüksek saptandı. Mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon ve mikro+makrokalsifikasyon dağılımı sırasıyla malign grupta %36.4, %18.2, %18.2 ve benign grupta %28.2, %12.8, %2.6 olarak hesaplanmış olup malign ve benign grupta anlamlı ($p > 0.05$) fark saptanmamıştır (Tablo 13, Şekil 14).

Tablo 13. Grupların nodül kalsifikasyon özelliğinin ortalamalarının dağılımları

		Benign		Malign		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Kalsifikasyon	Yok	22	56,4%	6	27,3%	0,040 ^{X²}
	Var	17	43,6%	16	72,7%	
	<i>Makro</i>	5	12,8%	4	18,2%	0,447
	<i>Mikro</i>	11	28,2%	8	36,4%	0,577 ^{X²}
	<i>Mikro/Makro</i>	1	2,6%	4	18,2%	0,052

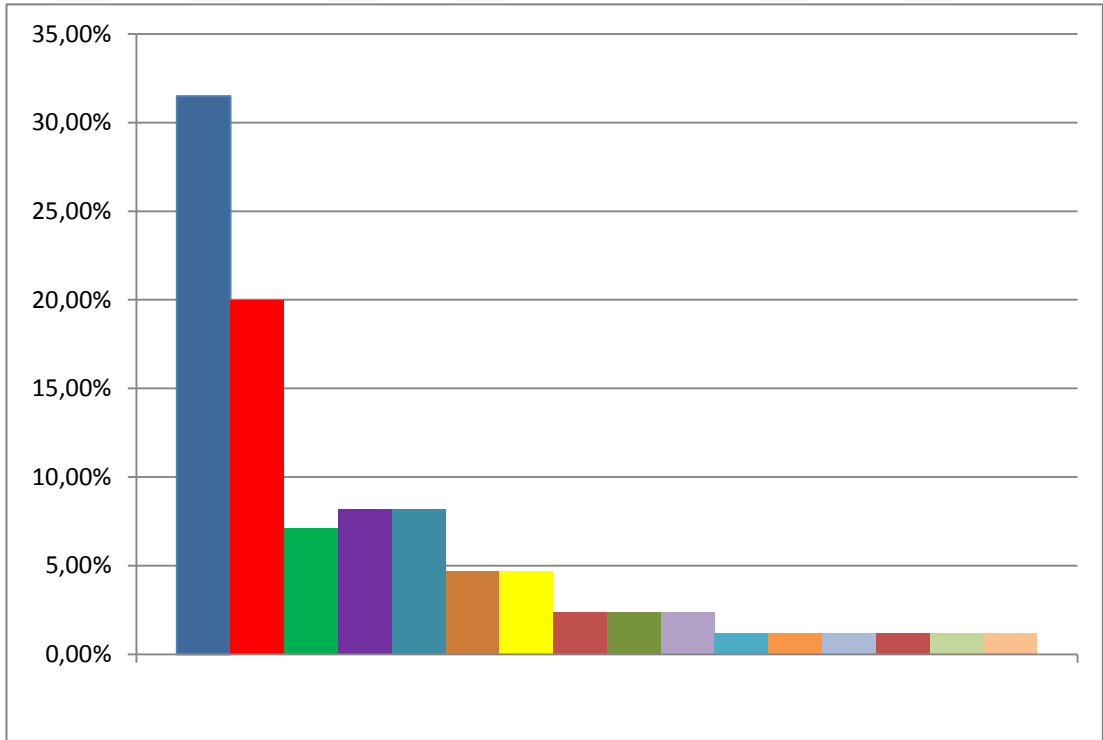
ki-kare test



Şekil 14. Grupların nodül kalsifikasyon özelliğinin ortalamalarının dağılımları

Çalışma Grubunda Primer Malignite Sınıflandırması

Hastaların maligniteleri analiz edildi. 27 hastanın (%31.5) akciğer kanseri, 17 hastanın (%20) meme kanseri, 6 hastanın (%7.1) alt gastrointestinal sistem (GIS) kanseri (kolon, rektosigmoid, rektum), 7 hastanın (%8.2) üst GIS kanseri (mide, duodenum, safra kesesi v.b), 7 hastanın tiroid kanseri (%8.2), 4 hastanın (%4.7) kadın genital sistem kanseri (endometrium, over ve serviks), 4 hastanın larinks kanseri (%4.7), 2 hastanın malign melanom (%2.4), 2 hastanın erkek genital sistem kanseri (prostat, testis) (%2.4), 2 hastanın pankreas kanseri (%2.4), 1 hastanın akciğer+rektum kanseri (%1.2), 1 hastanın multipl miyelom(%1.2), 1 hastanın renal hücreli karsinom (%1.2), 1 hastanın timoma(%1,2), 1 hastanın paratiroid kanseri(%1.2), 1 hastanın dış kulak yolu kanseri(%1.2) olduğu tespit edildi. Bu hastalardan 11 hasta (%12.9) diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen kitlesel lezyonların (10 hastada akciğer lezyon, 1 hastada meme lezyon) metabolik karakterizasyonunun belirlenmesi için referans edilmiştir (şekil 3). Primeri bilinmeyen 6 hastanın (%7.1) takibinde 1 hastada serebral kitle, 3 hastada akciğer kanser, 2 hastada tiroid kanseri olduğu bulundu. (Şekil 15)

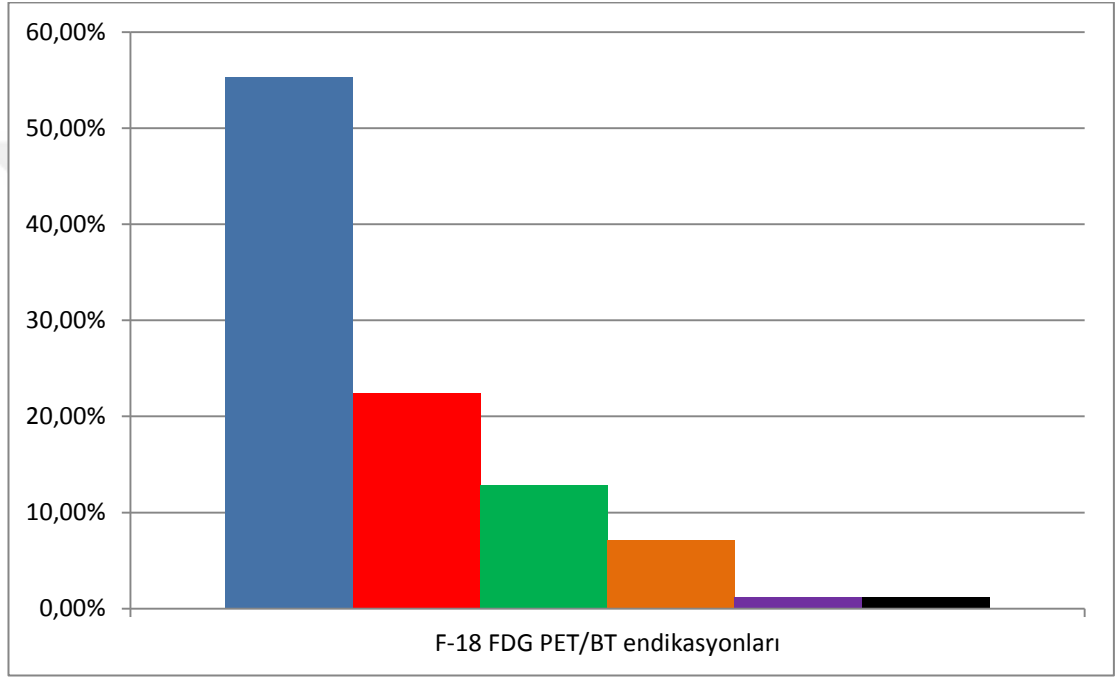


Şekil 15. Çalışma vakalarının tanıların grafik gösterimi

1	Akciğer kanseri
2	Meme kanseri
3	Alt gastrointestinal sistem kanseri
4	Üst gastrointestinal sistem kanseri
5	Tiroid kanseri
6	Kadın genital sistem kanseri
7	Larinks kanseri
8	Malign melanom
9	Erkek genital sistem kanseri
10	Pankreas kanseri
11	Akciğer+rektum kanseri
12	Multipl miyelom
13	Renal hücreli kanser
14	Timoma
15	Paratiroid kanseri
16	Dış kulak yolu kanseri

Çalışma grubunda F-18 FDG PET/BT Tetkik Endikasyonları

Hastaların PET/BT çekilme endikasyonları incelendi. 47 hasta (%55.3) evreleme, 19 hasta (%22.4) nüks-metastaz, 11 hasta (%12.9) metabolik karakterizasyon, 6 hasta (%7.1) primer odak arama, 1 hasta kesin tanı (%1.2), 1 hasta (%1.2) tedaviye yanıt amacı ile PET/BT tetkikine refere edilmişti. Hastaların PET/BT çekilme endikasyonlarına göre grafik yapısı verilmiştir (Şekil 16).



Şekil 16. Çalışma grubunda F-18 FDG PET/BT tetkik endikasyonları

Evreleme	Nüks-metastaz	Metabolik karakterizasyon	Primer odak arama	Kesin tanı	Tedaviye yanıt
----------	---------------	---------------------------	-------------------	------------	----------------

Çalışma Grubunda Tiroid Hormon Düzeyleri:

Çalışmaya katılan 85 hastanın 67'sinde TSH, 53'ünde sT3, 62'sinde sT4 değerleri elde edilmiştir. Hastaların TSH değerinin ortalaması $2.7 \pm 5.9 \mu\text{IU/mL}$ (min: 0.01-max: 48.8), sT3 değerinin ortalaması $3.2 \pm 0.6 \text{ pg/mL}$ (min: 1.9-max: 4.7), sT4 değerinin ortalaması $0.9 \pm 0.2 \text{ ng/mL}$ (min: 0.5-max: 1.8). Laboratuvar referans değerleri TSH: 0.38-5.33 $\mu\text{IU/mL}$, sT3: 2.5-4.37 pg/mL , sT4: 0.61- 1.12 ng/mL .

Bethesda sınıflaması:

F-18 FDG uptake izlenen ve uptake alanında USG'de nodül saptanan hastaların 85'ine (%77.3) İİAB yapılmıştır. Hastaların 25'ine (%22.3) ise İİAB yapılmamıştır. Bunları Bethesda klasifikasyonuna göre kategorilendirdik. İİAB yapılan 85 hastadan 2'sinde (%2.3) sitopatolojik incelemede bulgular Bethesda I, 38 hastada (%44.7) Bethesda II, 14 hastada (%16.5) Bethesda III, 14 hastada Bethesda IV (%16.5), 8 hastada (%7.9) Bethesda V, 9 hastada (%10.2) Bethesda VI sitoloji sonucu bildirilmiştir (Tablo 13).

Tablo 14. İİAB sonuçları

Kategori	I	II	III	IV	V	VI
Sayı	2 (%2.4)	38 (%44.7)	14 (%16.5)	14 (%16.5)	8 (%9.4)	9 (%10.6)

**İİAB sonucu benign gelen bir hastada, önemi belirsiz follikuler lezyon gelen bir hastada, İİAB sonucu Hurtle hücreli neoplazi gelen bir hastada, İİAB sonucu follikuler neoplazi gelen iki hastada total tiroidektomi sonucu papiller tiroid karsinomu, İİAB sonucu follikuler neoplazi gelen bir hastada medüller tiroid karsinomu tanısı konmuştur.*

İİAB sonuçları “non-diagnostik sitolojik bulgular”(Bethesda I) olarak bildirilen 2 hastada nodül ekojenitesi heterojen bildirilmiş, hastalardan birinde mikrokalsifikasyon saptanmış olup (SUVmax değeri 5.4) diğer hastada kalsifikasyon izlenmemiştir (SUVmax değeri 10.04).

İİAB sonuçları “benign sitolojik bulgular” (Bethesda II) olarak bildirilen 38 hastada nodül ekojenitesi 12'de hipoekoik, 24'de heterojen, 2'de izoekoik bildirilmiştir. Bu hastalardan 15 hastada kalsifikasyon (9'da mikrokalsifikasyon, 5 hastada makrokalsifikasyon, 1 hastada mikro+makrokalsifikasyon) izlenmiştir.

Tamamen benign kriterlere sahip olup İİAB sonucu tiroidit gelen, SUVmax değeri 5.5 olan hastada total tiroidektomi sonrası papiller mikrokarsinom tanısı konulmuştur. Benign nodüllerden birinde (SUVmax: 17.2) USG'de malignite kuşkulu kriterler izlenmiş, İİAB sonucu benign gelmiştir.

İİAB sonucu önemi belirsiz follikuler lezyon (*Bethesda III*) gelen 14 hastadan SUVmax değeri 4, malignite kriterlerinden solid komponentli ve mikrokalsifikasyon içeren nodülü olan bir hastaya tiroidektomi uygulanmış ve patoloji sonucu papiller karsinom gelmiştir. SUVmax değeri 11.7 ve malignite kriterlerinden solid komponentli ve mikrokalsifikasyon içeren nodülü olan bir hastaya tiroidektomi uygulanmış ve patoloji sonucu Haşimoto tiroiditi gelmiştir. Bethesda III olan bir hastada lenf nodu tutulumu saptanmıştır.

İİAB sonucu follikuler neoplazi ve Hurtle hücreli neoplazi (*Bethesda IV*) gelen 14 hastadan 4 hastaya tiroidektomi uygulanmış ve patoloji sonucu 3 hastada papiller karsinom, 1 hastada medüller karsinom gelmiştir (SUVmax 5.3-6.5-19.8-28.97). Bu hastaların nodülleri solid, ekojenitesi heterojen olup sadece birinde mikrokalsifikasyon saptanmıştır.

İİAB sonucu malignite kuşkulu (*Bethesda V*) olarak bildirilen 8 hastadan 4 hastaya tiroidektomi uygulanmış ve patoloji sonucu 2 hastada papiller karsinom, 1 hastada medüller karsinom gelmiş olup bu hastaların ikisinde mikrokalsifikasyon, birinde mikro+makrokalsifikasyon saptanmıştır. Bir hastada tiroidektomi sonrası patoloji sonucu subakut tiroidit olarak belirtilmiştir (nodül özellikleri solid, heterojen ve mikrokalsifikasyon). Genelde ise 8 hastadan 2'sinde kalsifikasyon izlenmemiş, 2 hastada hem mikrokalsifikasyon hem de makrokalsifikasyon, 4 hastada mikrokalsifikasyon izlenmiştir. Bu hastalardan nodül ekojenitesi 1 hastada izoekoik, 3 hastada hipoeoik, 4 hastada heterojen izlenmiştir. Bir hastada lenf nodu tutulumu saptanmıştır. SUVmax değeri 9 ve malignite kriterlerinden solid komponentli ve mikrokalsifikasyon içeren nodülü olan bir hastaya tiroidektomi uygulanmış ve patoloji sonucu subakut tiroidit gelmiştir.

İİAB sonucu kesin olarak malign (*Bethesda VI*) gelen 9 hastadan birinde kalsifikasyon izlenmemiş, bir hastada mikro+makrokalsifikasyon, iki hastada mikrokalsifikasyon, beş hastada makrokalsifikasyon izlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda nodül ekojenitesi iki hastada hipoeoik, yedi hastada heterojen izlenmiştir. Hem

hipoekoik olup hem de mikrokalsifikasyon içeren solid nodülü olan, yani tüm malign kriterlere sahip hastanın İİAB sonucu papiller karsinom gelmiştir. İİAB sonucu kesin malign gelen 9 hastadan dördünde tiroidektomi uygulanmıştır. Bu hastaların ikisinde lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Bir hastada primer hastalığı akciğer skuamoz hücreli karsinom (SCC) olup tiroide SCC metastazı bulunmuştur.

Postoperatif patoloji sonucu malign lenf nodu gelen hasta sayısı 5 olup bunlardan 2'sinde hem İİAB hem postop patoloji sonucu papiller karsinom, 1'inde İİAB hurtle hücreli neoplazi olup postop papiller karsinom, 1'inde İİAB malign sitolojik bulgular olup postop medüller karsinom gelmiştir. Bir hastada İİAB sonucu önemi belirsiz follikuler lezyon olup önceden papiller kanser nedeniyle operasyon öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 15. Bethesda kategorisine göre lenf nodu tutulumu

I	II	III	IV	V	VI
0	0	1	1	1	2

Sonuç olarak tiroid bezinde uptake izlenen 85 hastanın sadece 17'sinde total tiroidektomi uygulanırken hastaların 68'inde total tiroidektomi yapılmamıştır. Total tiroidektomi sonrası on üç hastada (%76.4) papiller tiroid karsinom, iki hastada (%11.8) medüller tiroid karsinomu saptanırken, iki hastada ise (%11.8) malignite saptanmamıştır.

İnsidental Tiroid lezyonlarında Malignite Oranı

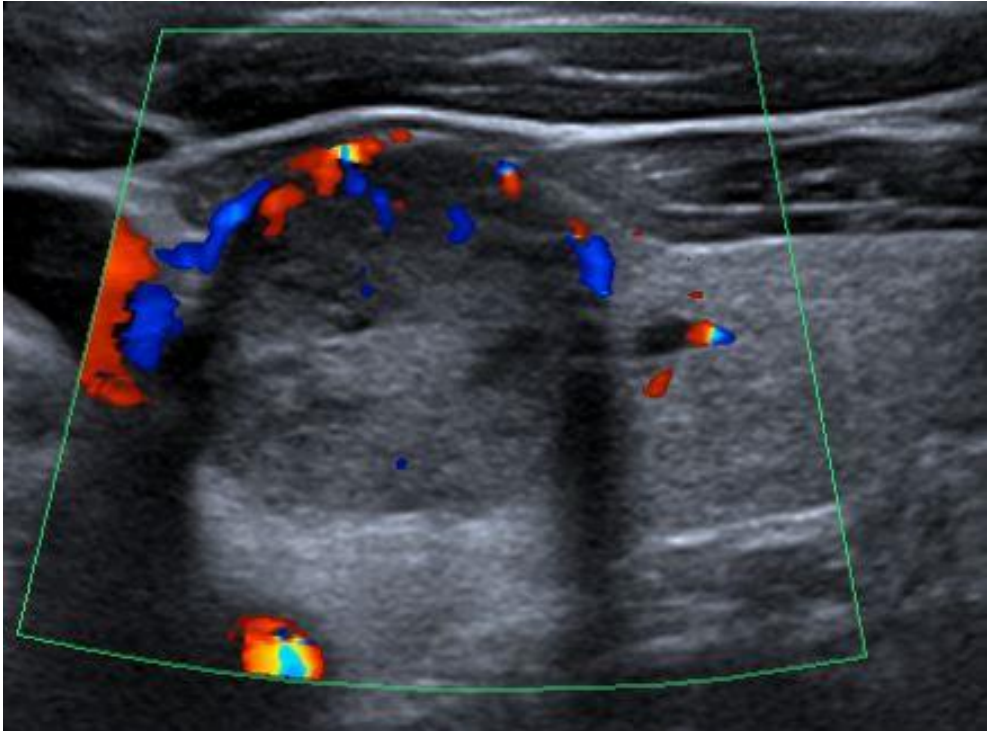
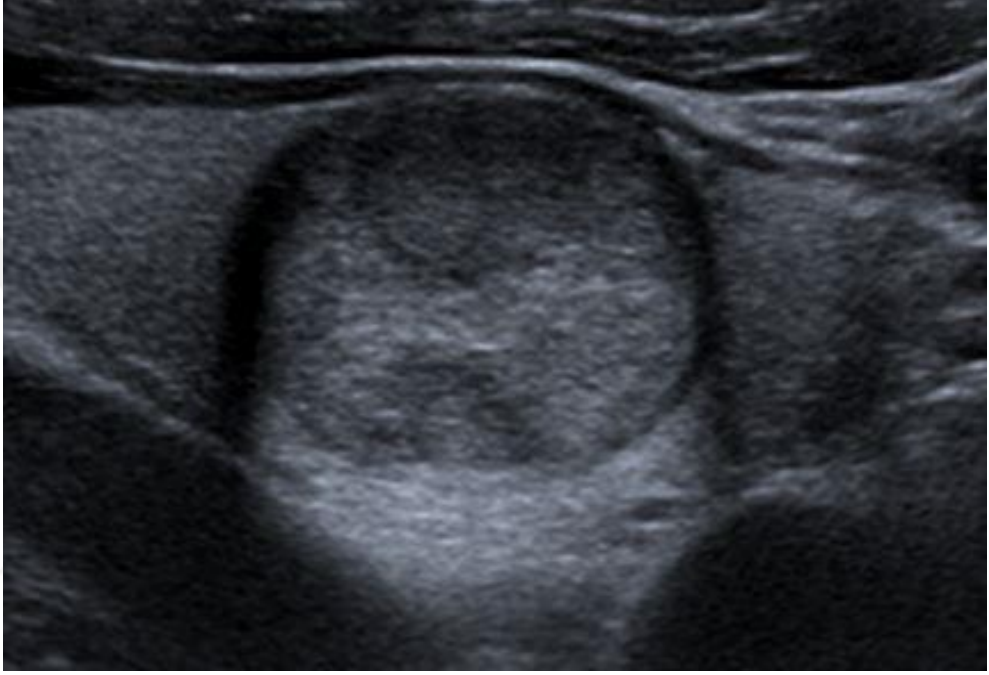
Total tiroidektomi sonrası malignite tanısı alan hastalar (15 hasta), opere olmayıp İİAB sonucu Bethesda sınıflamasına göre malignite ile uyumlu olan hastalar (8 hasta) malign hasta grubuna dahil edildi. FDG uptake'i izlenen 85 hastadan toplam 15'inde tiroid malignitesi kanıtlandı. Total tiroidektomi sonrası (2hasta), İİAB sonrası (38 hasta) histopatolojik olarak benign nodül tanısı aldı. Fokal F-18 PET insidental lezyon saptanan hastalarda malignite oranı %27 (23/85) olarak hesaplandı. Malignite tespit edilen 23 hastada yapılan tanısal girişimler ve sonuçlara ait tablo 15'de yer almaktadır.

Tablo 16. Malign hastaların özellikleri

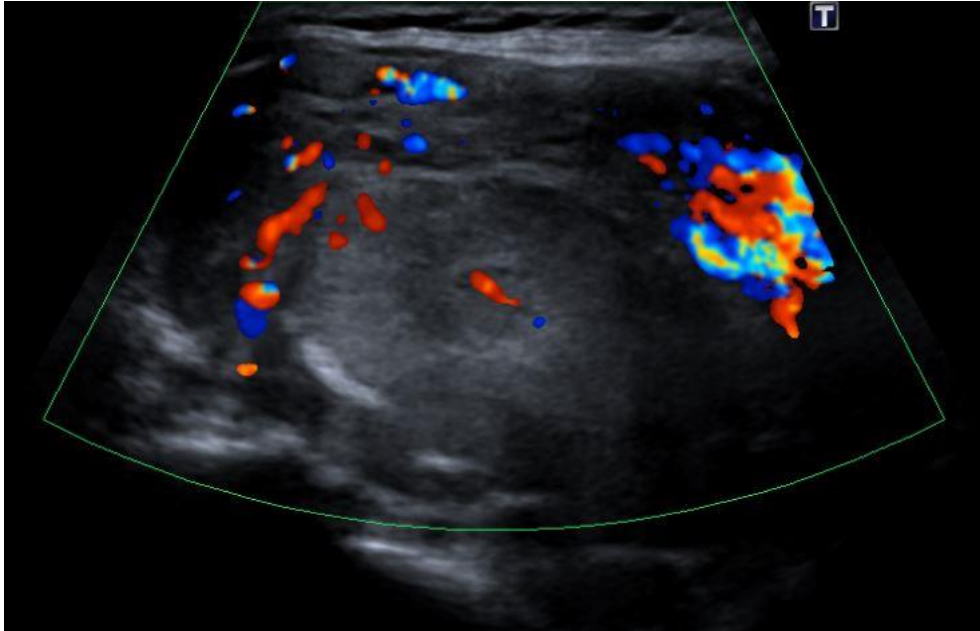
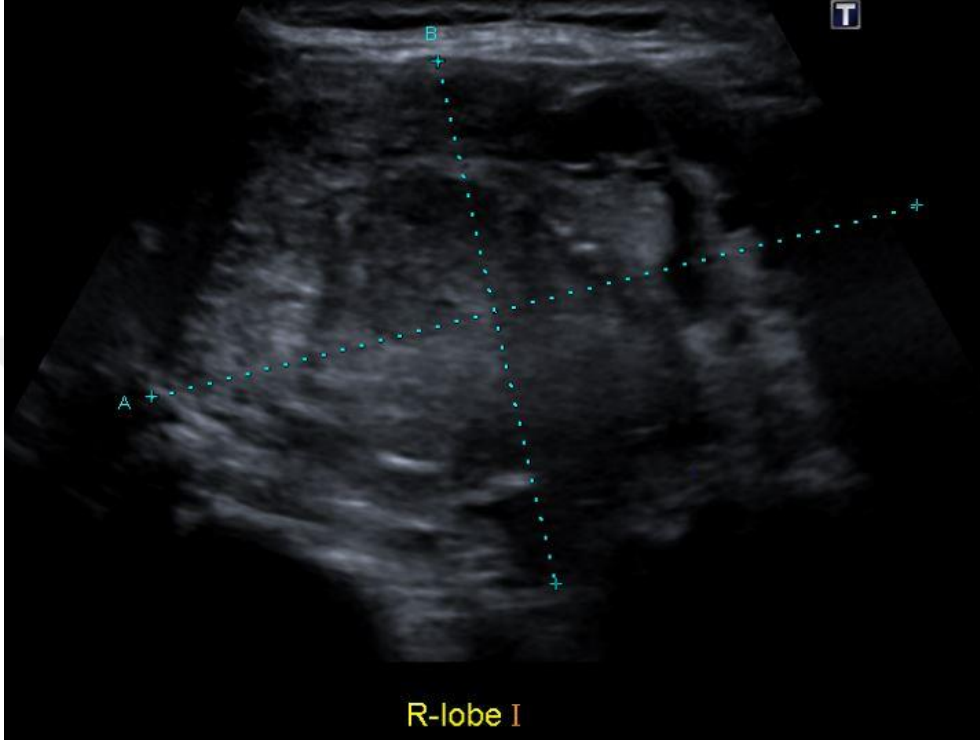
Hasta no	Cinsiyet	Yaş	USG	Nodül çapı (mm)	SUVmax	Tanı yöntemi	Tanı
1	E	81	Benign	34	38.3	İİAB	SCC met
2	E	67	Kuşkulu	15	4	TT	PTC
3	K	60	Kuşkulu	19	3.5	İİAB/TT	PTC
4	K	53	Kuşkulu	19	4.1	İİAB/TT	PTC
5	K	32	Benign	14	12	İİAB	MTC
6	K	65	Benign	60	28.97	TT	PTC
7	E	42	Kuşkulu	35	6.5	TT	PTC
8	E	65	Kuşkulu	38	43	İİAB	PTC
9	K	70	Kuşkulu	26	25.5	İİAB	PTC
10	E	67	Kuşkulu	36	8.8	İİAB/TT	MTC
11	K	55	Kuşkulu	12	41.9	İİAB/TT	PTC
12	K	51	Kuşkulu	13	6.4	İİAB	PTC
13	K	41	Benign	53	14.2	TT	PTC
14	E	39	Benign	32	19.8	TT	PTC
15	K	57	Benign	16	9.3	İİAB/TT	PTC
16	E	58	Kuşkulu	27	2.3	İİAB	PTC
17	K	64	Benign	5	5.3	TT	MTC
18	K	38	Benign	23	5.7	İİAB	MTC
19	E	67	Kuşkulu	36	16.7	İİAB	SCC
20	E	52	Benign	15	5,5	TT	PTC
21	E	41	Benign	4.1	8	İİAB	PTC
22	K	61	Kuşkulu	25	13.96	İİAB/TT	PTC
23	K	61	Kuşkulu	21	3.9	İİAB/TT	PTC

5. OLGU ÖRNEKLERİ

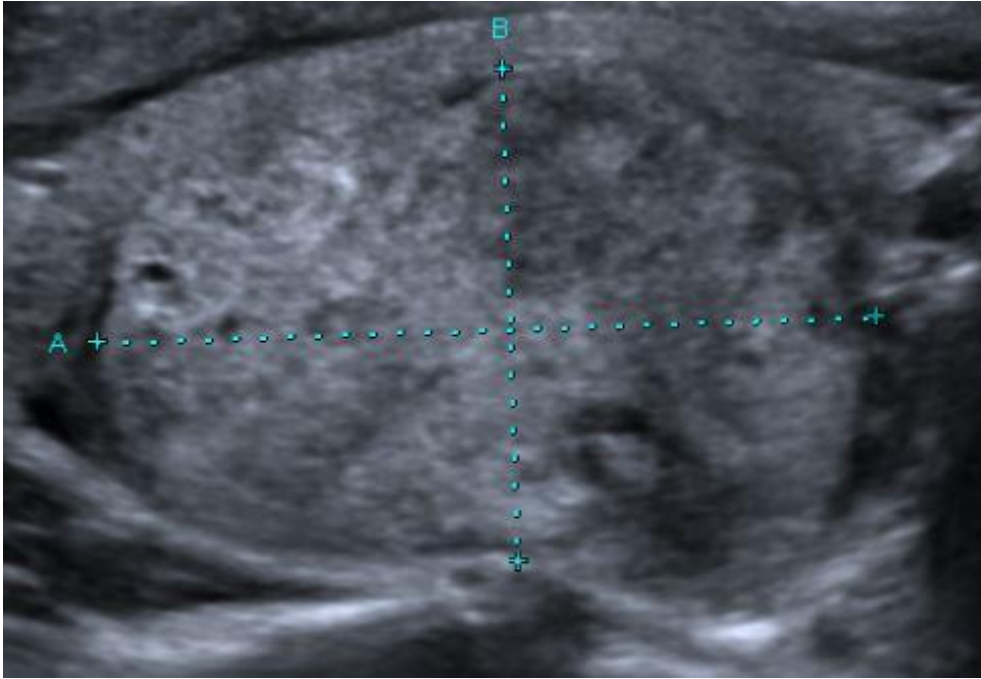
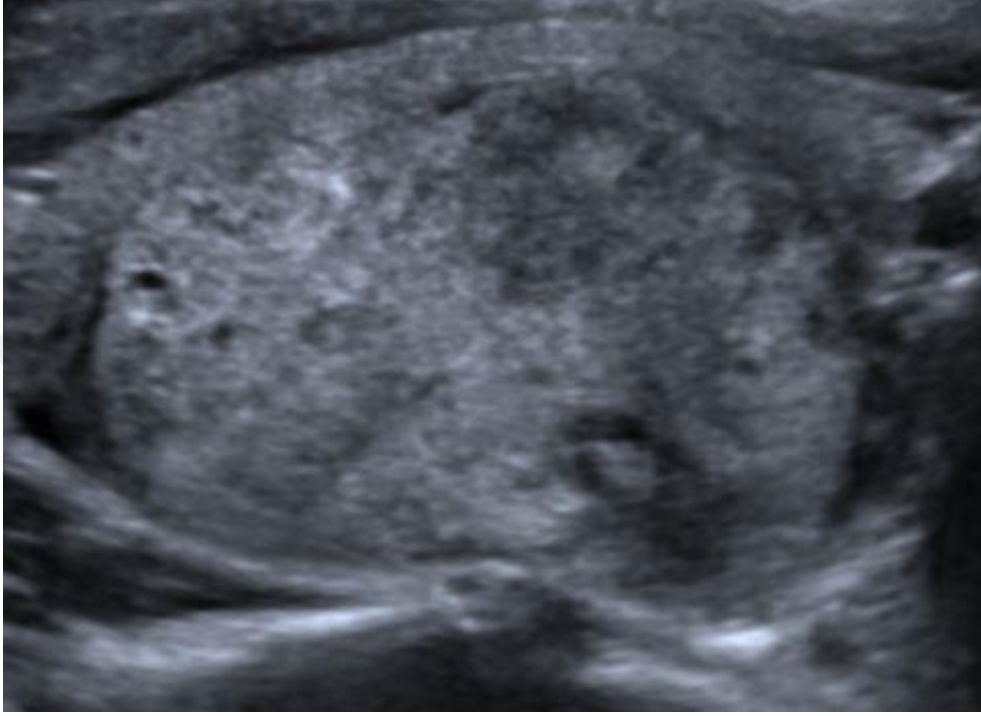
Olgu 1: 59 yaşında erkek hasta. Tiroid sağ lob lateralde 20x18mm boyutlarda heterojen görünümlü solid nodül izlenmiştir. Yapılan İİAB sonucu Hurtle hücreli neoplazi şüphesi gelmiştir (Bethesda 4).



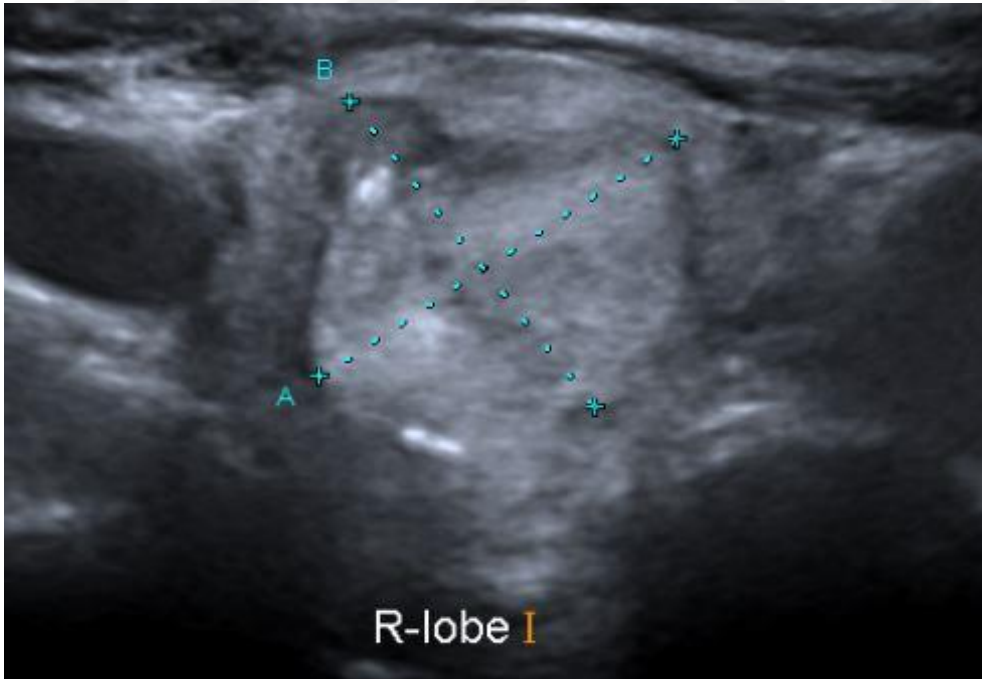
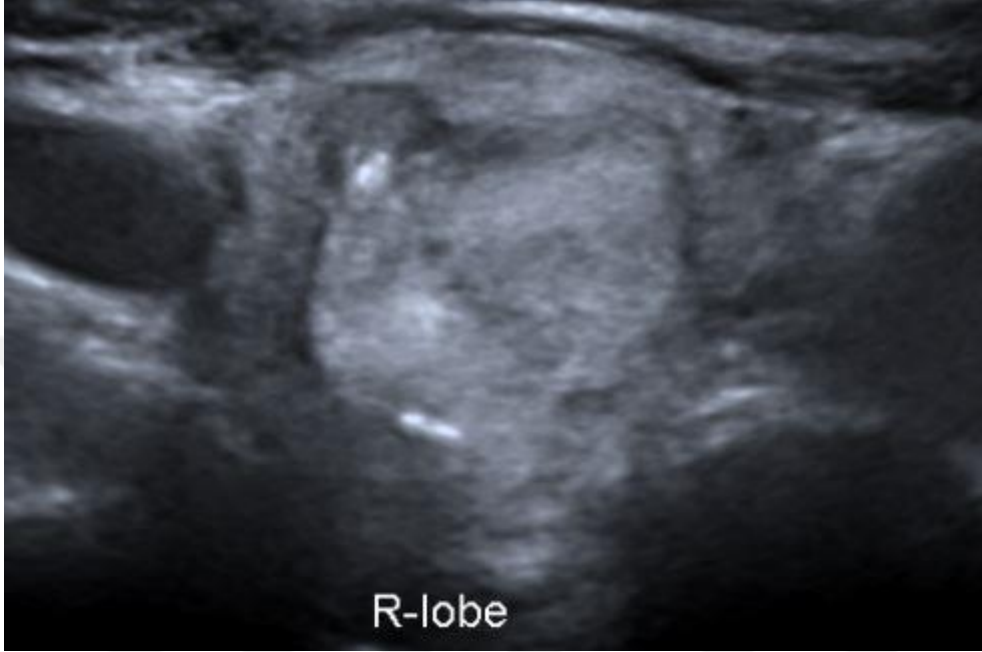
Olgu 2: 66 yaşında bayan hasta. Tiroid sağ lobda 60x40mm boyutlarda heterojen solid nodül izlenmiştir. Yapılan İİAB sonucu Hurtle hücreli neoplazi şüphesi gelmiştir (Bethesda 4). Total tiroidektomi sonrası patoloji sonucu onkositik tipte az diferansiye tiroid karsinomu gelmiştir.



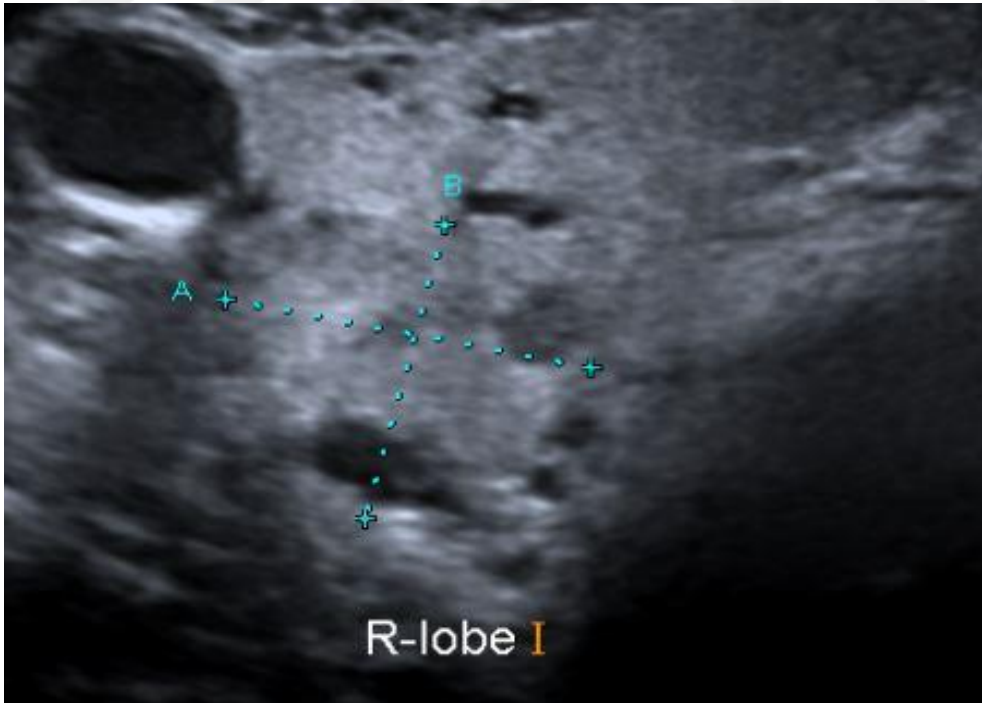
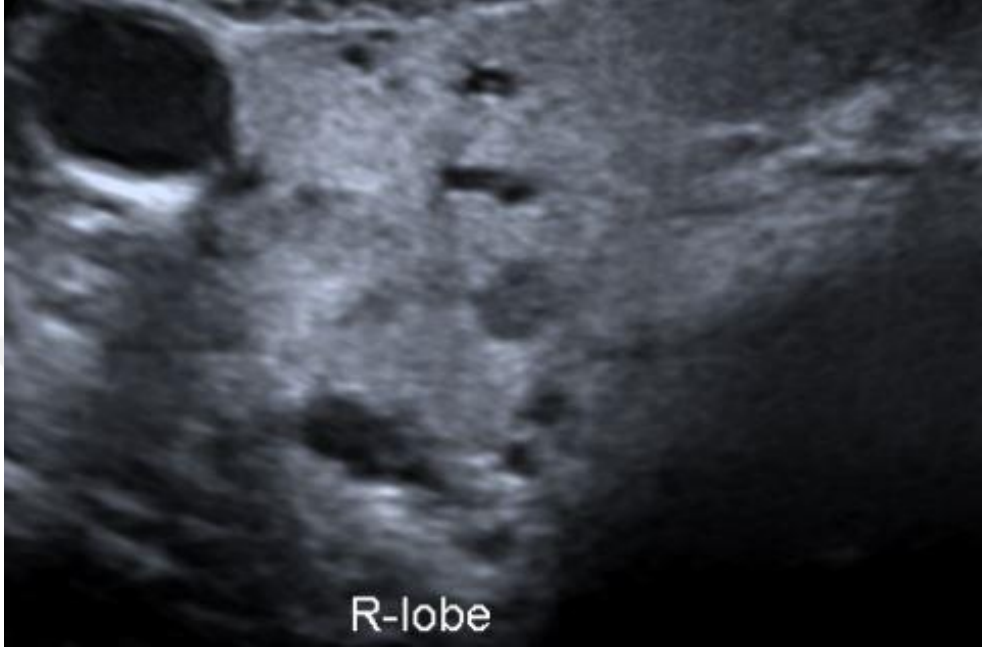
Olgu 3: 39 yaşında erkek hasta. Tiroid sağ lobda 32x20mm boyutlarda heterojen solid nodül izlenmiştir. Yapılan İİAB sonucu folliküler neoplazi şüphesi gelmiştir (Bethesda 4). Total tiroidektomi sonrası patoloji sonucu onkositik varyant papiller tiroid karsinomu gelmiştir.



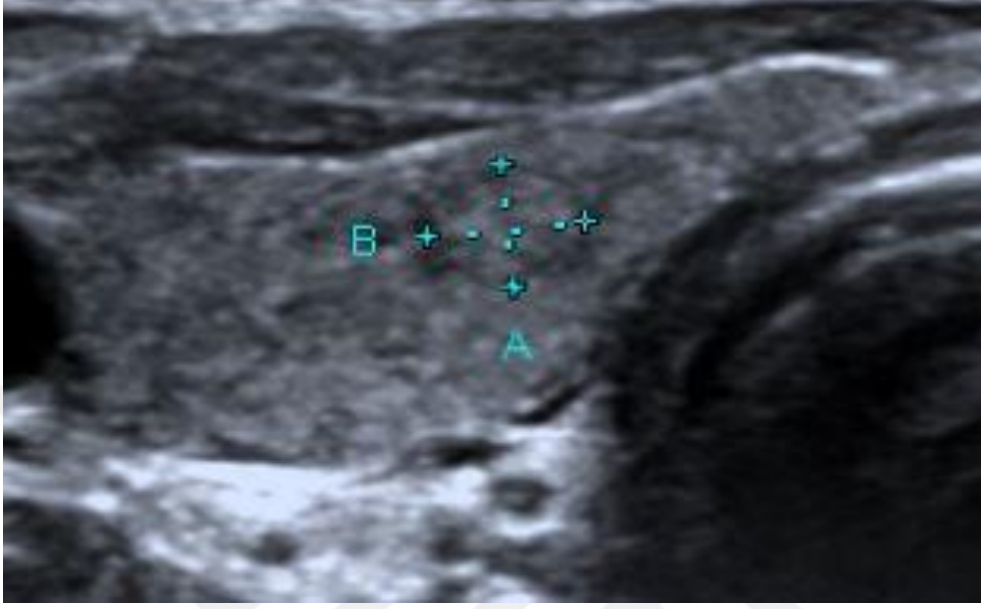
Olgu 4: 57 yaşında bayan hasta. Tiroid sağ lobda 16x13mm boyutlarda makrokalsifikasyonlar içeren heterojen solid nodül izlenmiştir. Yapılan İİAB sonucu papiller tiroid karsinomu gelmiştir (Bethesda 6). Total tiroidektomi sonrası patoloji sonucu da makrofolliküler varyant papiller tiroid karsinomu gelmiştir.



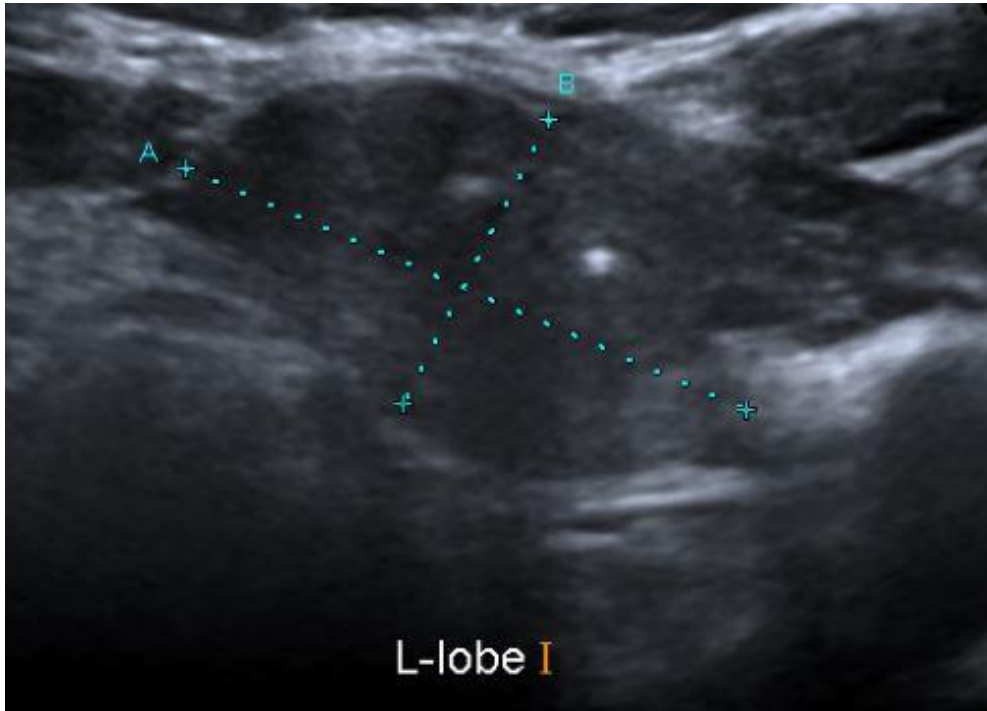
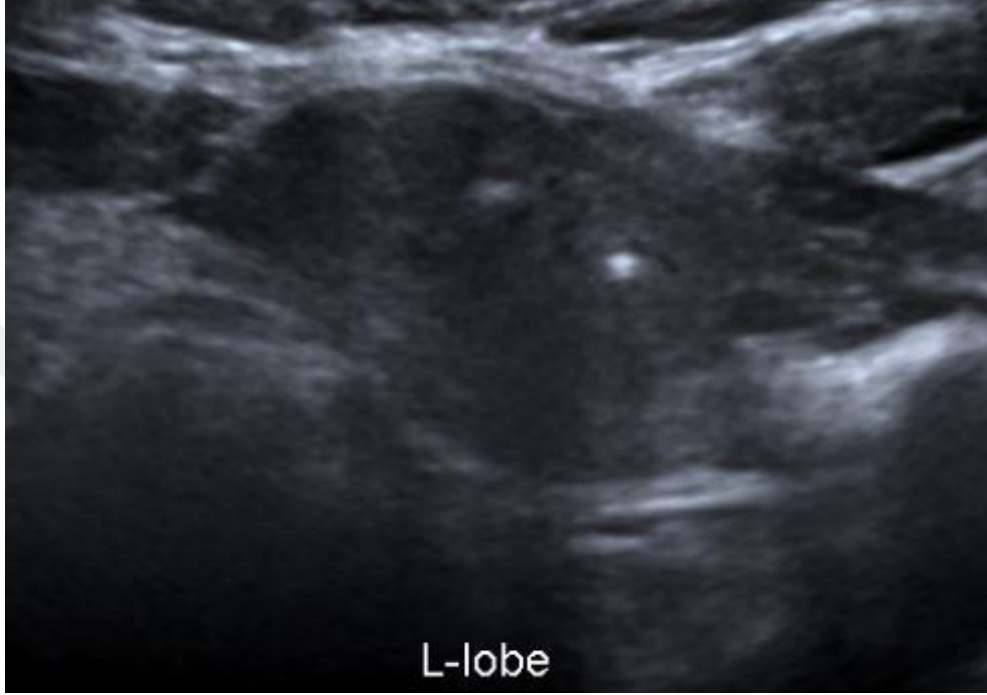
Olgu 5: 53 yaşında erkek hasta. Tiroid sağ lobda 15x12mm boyutlarda heterojen miks yapıda nodül izlenmiştir. Yapılan İİAB sonucu benign sitolojik bulgular gelmiştir (Bethesda 2). Total tiroidektomi sonrası patoloji sonucu papiller tiroid karsinomu gelmiştir.



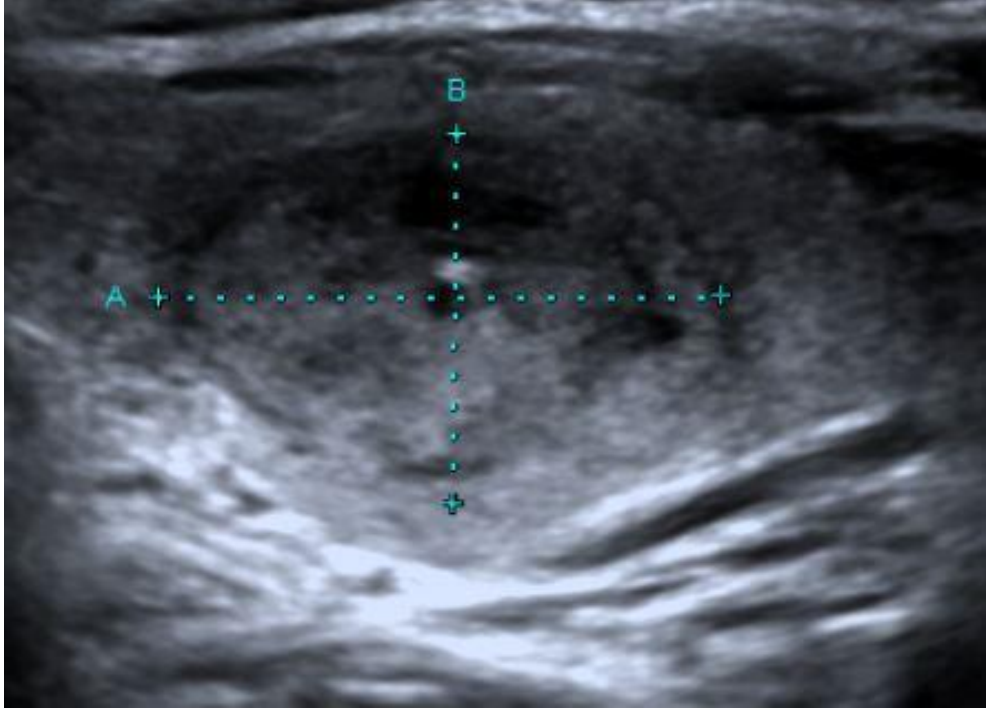
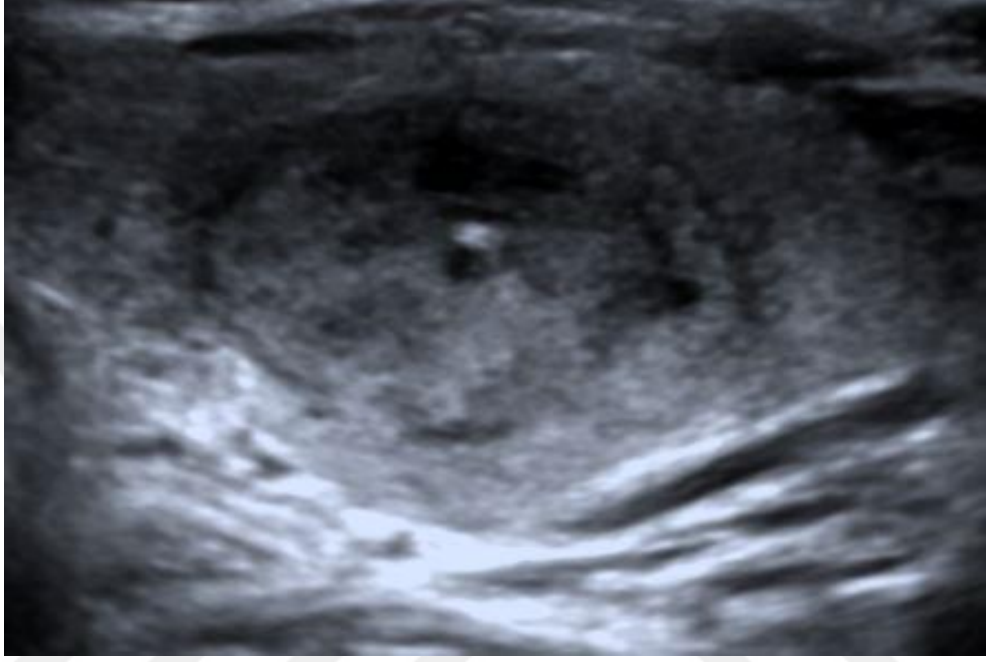
Olgu 6: 41 yaşında erkek hasta. Tiroid sağ lob-isthmus bileşkesinde 4,1x3,3mm boyutlarda izoekoik solid nodül izlenmiştir. Yapılan İİAB sonucu papiller tiroid karsinomu gelmiştir (Bethesda 5).



Olgu 7: 61 yaşında bayan hasta. Tiroid sağ lobda 25x15mm boyutlarda mikro ve makrokalsifikasyonlar içeren hipoekoik solid nodül izlenmiştir. Yapılan İİAB sonucu papiller tiroid karsinomu gelmiştir (Bethesda 5). Total tiroidektomi sonrası da patoloji sonucu papiller tiroid karsinomu gelmiştir.



Olgu 8: 62 yaşında bayan hasta. Tiroid sol lobda 21x14mm boyutlarda makrokalsifikasyonlar içeren hipoekoik solid nodül izlenmiştir. Yapılan İİAB sonucu onkositik varyant papiller tiroid karsinomu gelmiştir (Bethesda 6). Total tiroidektomi sonrası patoloji sonucu da varyant papiller tiroid karsinomu gelmiştir.



6. TARTIŞMA

Klinik uygulamalarda tiroid nodülü saptanması sık rastlanan bir durumdur. Palpasyon ile nodül tespit etme oranı yaklaşık %2-7 olarak bildirilmiştir (163,164). Farklı bir amaçla yapılan boyun USG'de ise insidental lezyon saptanması olasılığı %14-46 civarındadır (2,3,165-168). Farklı çalışmalarda değişik görüntüleme yöntemleri ile nodül varlığı çok farklı oranlarda bildirilmiştir. Yousem ile arkadaşları ve Shetty ile arkadaşları CT ve MR'da insidental tiroidlezyon varlığını %16, Yin ve arkadaşları ise %55-56 oranında bildirmişlerdir (2,169,170). İnsidental nodül varlığı otopsi serilerinde daha sıktır. Mortensen ve arkadaşları klinik olarak normal tiroid bezinde otopsi serisinde makroskopik kesitlerde hastaların %50'sinde en az 1 nodül izlendiğini ve tüm hastaların %36'sında nodüllerin 2 cm üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (171). Boyun USG ile yapılan bir taramada Türkiye'de 1831 hastada nodül varlığı %33 olarak saptanmıştır (172). Tiroid nodülünün yaygınlığı göz önüne alındığında tiroid dışı patolojilerin araştırılması amacıyla yapılan F-18 FDG PET çalışmalarında F-18 FDG tutan nodüllerin saptanması beklenen klinik bir durumdur. Literatürde PET/BT tetkikinde tiroid bezinde F-18 FDG tutulması FDG PET insidental lezyonu olarak adlandırılmıştır. Bu klinik durum %1.1-%4.3 oranında bildirilmiştir (1-7).

Çalışmamızda 5761 PET/BT tetkikinde 110 hastada (%1.9) tiroid bezinde insidental F-18 FDG tutulumu izlendi. Bu oran literatür ile uyumludur. Kadınlarda tiroid nodüllerinin daha sık olduğu bilinmektedir (2,11,19,25,39). Benzer şekilde F-18 FDG PET insidental lezyonlarının da kadınlarda daha fazla olduğu bilinmektedir (2,11,163,173,174). Çalışma grubumuzda tespit ettiğimiz tiroid insidental lezyonların %63.5'i kadınlarda saptandı.

F-18 FDG glukoz analogu bir maddedir. Bu nedenle öncelikli kullanım alanı malign hücrelerde izlenen diferansiyasyona sekonder gelişen metabolik artışın belirlenmesi amacıyla onkolojik hastalıklardır. Tiroid bezi enerji olarak serbest yağ asitlerini kullandığından ve tiroid dokusunda GLUT1 ekspresyonu mevcut olmadığından normal koşullarda F-18 FDG tutulumu beklenmemektedir (175). Kanserlerin ise ciddi bir kısmında glukoz transport proteinlerinin bir izoformu olan GLUT1 yüksek düzeyde eksprese edilmektedir (8,175-178). Ancak normal tiroid

bezinin enerji olarak glukozu da kullandığını bildiren yayınlar da mevcuttur (178). Bu durum FDG PET insidental lezyon vakalarında herhangi bir tiroid patolojisi saptanamayan olgular için bir açıklama olabilir. Dolayısıyla, F-18 FDG PET/BT tetkikinde insidental lezyonu olarak bildirilen vakalar gerçekte nodül varlığını değil, FDG tutulumunu bildirmektedir. Bu tutulum tiroid nodülüne veya nodül dışı tiroid patolojisine bağlı olabileceği gibi normal vakalarda da izlenebilir. FDG PET/BT tetkikinde tiroid bezinde insidental olarak saptanan tutulum alanında izlenen nodülün malign olma potansiyeli yüksektir. Bu nedenle fokal FDG tutulum alanı nodül varlığı yönünden BT görüntüsü ile ve USG ile değerlendirilmeli ve İİAB yapılmalıdır(67,68).

Çalışmamızda tutulum izlenen 110 hastadan 85'inde İİAB ve 17'inde devamında total tiroidektomi yapılmıştır. Tiroid kanseri tanısı için altın standart olarak total tiroidektomi ve/veya İİAB ile malignite uyumlu sitoloji kullanıldığında hastalardan 23'ünde malignite tespit edilmiştir. İİAB yapılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldığında malignite riski %27 olarak (23/85) hesaplanmıştır.

Bu konuda yapılan sistematik bir derlemede tiroid bezinde insidental F-18 FDG tutulumu izlenen hastaların İİAB veya total tiroidektomi ile elde edilen malignite riskleri %29.3-%33.2 olarak bildirilmiştir (12). Bu risk oranları bizim çalışma grubumuzda saptadığımız oranlarla uyumludur. Yine Bae ve arkadaşları tutulum izlenen hastalarda malignite riskini %30.9 olarak bildirmiştir (11). Bu rakamlar bizim saptadığımız malignite riski ile örtüşmektedir. Ancak, insidental lezyonlarda malignite riski bazı çalışmalarda daha yüksek olarak bildirilmektedir. Bu çalışmalarda %47 ile %63.6 arasında oranlar bildirilmektedir(10,173,179). Bu çalışmalar incelendiğinde tamamının retrospektif çalışmalar olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda insidental lezyonlardakelerin tanıya ulaşılabilenlerin oranı çok düşük düzeydedir ve %15'e varan çok düşük oranlar mevcuttur (173). Bazı çalışmalarda ise kesin tanıya ulaşılan vaka sayısı çok düşüktür, kimi çalışmalar 11 hasta verisi içermektedir(10). Bu çalışmaların retrospektif olması ve nihai sonuca ulaşılabilen vaka oranlarının ve sayısının düşüklüğü hesaplanan malignite riskindeki büyük farklılıkların nedeni olabilir. Bizim çalışmamız da retrospektif olmasına rağmen malignite riski kesin tanıya ulaşılan yayınlarla benzerlik göstermektedir. Ayrıca çalışmamızın yapıldığı coğrafya farklılıkları farklı malignite risklerinin nedeni olabilir.

Bilindiği gibi Bethesda sınıflamasında benign İİAB sonucu %1-3 oranında malignite riski taşımaktadır. Ancak bu test sonrası risk, test öncesi riskin %5-10 olduğu popülasyon için geçerlidir. FDG PET insidental lezyonlarında sistematik değerlendirme çalışmalarında verilen malignite riskinin %30 olduğunu düşünürsek, test öncesi riskin %30 olduğu bir grupta negatif İİAB sonucunun malignite riskini öngörülen seviyelere düşürmeyeceği açıktır. Çalışmamızda insidental lezyon saptadığımız bir hasta İİAB sonucu benign olmasına rağmen total tiroidektomi sonucu papiller mikrokarsinom olarak bildirilmiştir. Bu hastanın USG bulgularında malignite riski yoktu. Bu nedenle FDG PET insidental lezyon vakalarında İİAB sonuçları değerlendirilirken benign sonuçlara daha kuşkulu yaklaşmak önemlidir.

Çalışmamızda tutulum izlenen bir hastada total tiroidektomi ile Hashimoto hastalığı tanısı konulmuştur. Tutulum izlenen gruplarda SUVmax değeri benign hasta grubunda 7.6 ± 4.2 (min: 2.6, max: 20.12), malign hasta grubunda ise 15.3 ± 13.7 (min: 2.3, max: 41.9) olarak bulundu. Bu konuda yapılan sistematik değerlendirme yazılarında birçok çalışmada SUV değerlerinin verilmediği bildirilmektedir. SUV değerleri verilen çalışmalarda ortalama SUVmax değerleri benign nodüllerde 4.8 ± 3.1 , malign nodüllerin ise 6.9 ± 4.7 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda benign ve malign hasta grupları arasında SUVmax değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde yer alan çalışmalardan çok azında benign nodüllerle malign nodüller arasında SUVmax değeri açısından anlamlı fark bildirilmiştir ($p < 0.001$) (7,8,11,12,173). Kang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada malign nodüllerde SUVmax ortalaması literatürde bildirilenlerden ve bizim çalışmamızda saptadığımızdaki gibi yüksektir. Bu çalışmada malign nodüllerde SUVmax değeri 16.5 ± 4.7 , benign lezyonlarda ise 6.5 ± 3.8 olarak bildirilmiş, lakin bizim çalışmamızdan farklı olarak benign nodüller ile malign nodüller arasında SUVmax değeri açısından anlamlı farklılık olduğu belirtilmiştir (174). Ayrıca diğer birçok çalışmada da benign ve malign lezyonlar arasında SUVmax yönünden anlamlı fark bildirilmemiştir (180,181,182,183,184).

Çalışmamızda benign-malign ayırımında kullanılabilecek eşik değer bulunamadı. Literatürde benign-malign ayırımı için bildirilen SUVmax eşik değerleri 3.8 ile 6.0 arasında yer almaktadır (11,182,183). Kim ve ark. tiroid bezinde fokal

uptake izledikleri nodüllerin çapları ile SUVmax değerleri arasında pozitif korelasyon izlemişlerdir (r: 0.56, p: 0.04) (180). Ancak yapılan başka bir çalışmada nodül çapları ile SUVmax değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır (181,182).

Literatür incelendiğinde F-18 FDG PET tiroid insidental lezyonu izlenen hastaların TFT değerleri bir kaç çalışmada değerlendirilmiştir(173,183) Literatüre benzer şekilde biz de çalışmamızda benign ve malign gruplarında biyokimyasal parametrelerini değerlendirdiğimizde fark ve korelasyon saptamadık. Tiroid bezine metastaz nadirdir. Tiroidin metastatik kanserleri tiroid kanserleri içinde %1'den az görülmektedir. Ancak çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri %26, akciğer kanseri %25, böbrek kanseri %10 oranında tiroide metastaz yapabilmektedir (185). Çalışmamızda İİAB yapılan primer hastalığı akciğer kanseri olan hastanın İİAB sonucu skuamoz hücreli kanser metastazı olarak bildirilmiştir.

Tiroid malignitesi ile nodül boyutu arasında ilişkinin olmadığı çeşitli yayınlarda vurgulanmış ve ek olarak çapları <10 mm olan nodüllerde malignite sıklığının azımsanmayacak kadar fazla olduğu belirtilmiştir. Malignite prevalansında <10 mm nodüllerle >10 mm nodüller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını, nodüllerde İİAB için önerilen 10 mm 'cut off' değerinin yararlı olmayacağı da vurgulanmıştır (116,186). Benzer şekilde Dogra ve ark.'larının (2010) 211 nodül üzerinden yaptığı çalışmada, benign ve malign nodüller arasında boyut açısından istatistiksel (p=0.48) olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Çalışmalarında benign nodüllerin boyut ortalaması 24 mm, malign nodüllerin boyut ortalaması 22 mm olarak saptanmıştır (117). Diğer çalışmalarda da benzer şekilde malignite ile nodül boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (109,113,118,119,187). Ancak foliküler neoplaziler ile yapılan yeni bir çalışmada nodül boyutunun ve doğru orantılı olarak nodül hacminin foliküler karsinomlar için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (188).

Bizim çalışmamızda nodül boyutu ile patoloji grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p=0.037). Çalışmamızda benign nodüllerde boyut ortalaması 16,8 mm (7-49 mm), malign nodüllerde boyut ortalaması 21.9mm (4,1-60 mm) olarak bulunmuş olup malignite ile nodül boyutu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Solid veya büyük oranda solid nodüllerde kistik nodüllere göre daha fazla maligniteye rastlanmaktadır. Yayınlarda solid kompozisyonun malign nodül

saptamada %69-75 duyarlılık oranına sahip olduğu ancak %15.6-27 arasında değişen düşük pozitif tahmini değere sahip olduğu vurgulanmıştır (112). Frates ve ark.'larının (2006) ve Dogra ve ark.'larının (2010) yaptıkları çalışmalarda solid içerik ile malignite arasında ilişki bulunmuştur ($p \leq 0.01$, $p = 0.0038$) (117,187). Ancak bazı çalışmalarda da bu görüşe karşı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Phuttharak ve ark.'larının 2009 yılında yaptığı geniş boyutlu çalışmada malign nodüllerin %100'ü, benign nodüllerin %70'i solid natürde olup; solid natürün tek başına malign ve benign tanısında anlamlı bir kriter olmadığı ifade edilmiştir (189). Benzer şekilde Moon ve ark.'larının yaptığı retrospektif başka bir çalışmada (2008) ise bizim çalışmamızla benzer şekilde malign ve benign nodüllerinin çoğunun solid natürde olduğu izlenmiş ve natürün malign ve benign ayırımında tek başına yeterli bir kriter olmadığı vurgulanmıştır (190).

Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde malign patoloji grubu ile nodül natürü arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p = 0.342$). Çalışmamızda malign nodüllerin %86.4'ü, benign nodüllerin %74.4'ü solid natürde izlenmiştir. Fakat biz de diğer yayınlarda olduğu gibi nodül natürünün tek başına malignite ekartasyonu için yeterli bir kriter olmadığını düşünüyoruz (82,113,189,190).

Tiroid nodüllerinde eko patterninin malign ve benign ayırımında önemli bir kriter olduğu ve hipoekoik eko patterninin malign nodüller için anlamlı olduğu bazı yayınlarda bildirilmiştir (114,115,187,190,191). Malign nodüllerde özellikle papiller karsinomlarda hipoekoik eko patterni nodül içi birbirine sıkı komşulukta olan yoğun hücre sayısına ve hücre içinde kolloid içeriğin az olmasına bağlıdır. Papiller tiroid karsinomlarının yoğun selülaritesi ses demeti için çok az ara yüz oluşturur ve hipoekoik görünüme neden olur (112,192). Dogra ve ark.'larının (2010) yaptığı çalışmada hipoekoik eko patterninin malign nodül saptamada %41.7 özgül, %95.3 duyarlı olduğu vurgulanmıştır (117). Rahmani ve ark.'larının yaptığı çalışmada (2004) 38 malign nodülden 27'si hipoekoik patternde saptanmış ve hipoekoik pattern ile malign nodüller arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p \leq 0.001$). Bu çalışmada hipoekoik eko patternin malign ve benign nodül ayırımındaki özgüllüğü %69.4, duyarlılığı %71, negatif tahmini değeri %78.8 olarak saptanmıştır (193).

Çalışmamızda nodül ekojenitesi açısından malign ve benign nodüller arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,884$). Hipoekoik eko patterni malign nodüllerin %22,7'sinde, benign nodüllerin %28,2'inde izlenmiştir. Appetecchia ve ark.'ları da benzer şekilde hipoekoik eko patterninin benign-malign nodüllerde sıklıkla rastlanan sonografik görünüm olduğunu vurgulamış, yaptıkları çalışmada (2006) hipoekoik eko patterninin benzer oranlarda malign ve benign nodüllerde saptandığı ifade edilmiştir. Sonuç olarak hipoekoik eko patterni ile malign nodül arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.38$) (113). Hem malign (%4.5) hem benign (%5.1) nodüllerde benzer oranda izoekoik eko patterni saptanmış olup nadir izlenmiştir. Appetecchia ve ark.'larının çalışmalarında da malign nodüllerde izoekoik eko patterni oldukça nadir izlenmiştir. Jeh ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (2007) foliküler kanserlerde hipoekoik pattern daha az (%35) görülmüştür. Bu bulgu foliküller kanserlerde değişik oranlardaki nodül içi kolloid miktarına bağlanmıştır (192). Papini ve ark.'larının (2002) yaptığı ayrı bir çalışmada ise 8-15 mm çapında nonpalpabl tiroid nodülleri incelemeye alınmış ve malign nodüllerin yaklaşık %87'sinin hipoekoik olduğu saptanmıştır. Ancak aynı zamanda benign nodüllerinde %56.6 oranında hipoekoik olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, hipoekoik eko patterninin tek başına malignite tanısı için istatistiksel olarak anlamlı olmadığı vurgulanmıştır (116).

Çalışmamız doğrultusunda biz de hipoekoik eko patterninin malign benign ayırımında tek başına anlamlı bir kriter olmadığını düşünüyoruz.

Kalsifikasyonlar benign ve malign lezyonların her ikisinde de görülebilir. Tiroid bezindeki kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon veya periferik kalsifikasyon olarak sınıflandırılabilir (194). Nodülde kalsifikasyon varlığının malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Solid nodülde mikrokalsifikasyon varlığı kalsifikasyon olmayan nodüle göre kanser riskini 3 kat, makrokalsifikasyon varlığı kanser riskini iki kat artırmaktadır.

Bizim çalışmamızda da mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon ayırımı yapılmadan kalsifikasyon varlığının malignite açısından anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.04$). Ancak kalsifikasyonun değerlendirilmesi doğru yapılmalıdır. Punktat kalsifikasyonlar (2 mm çapında veya daha küçük) posterior akustik gölgelenmesi varsa mikrokalsifikasyon olarak yorumlanmalıdır. Mikrokalsifikasyonlar küçük

olduğu için her zaman posterior akustik gölgelenmesi seçilemeyebilir, bu nedenle kuyruklu yıldız artefaktı yoksa nodüller içindeki ekojeniteler malignite riski yüksek olduğundan kalsifikasyon olarak kabul edilmelidir (187,118). Mikrokalifikasyonlar papiller karsinomlarda sıklıkla görülen psammoma cisimleri denilen laminer kalsifik depositleri göstermektedir. Makro kalsifikasyonlar genelde benign nodüllerde izlenirken, medüller tiroid karsinomlarda da makrokalsifikasyon görülebilir (96,111,112,126).

Bizim çalışmamızda malign nodüllerin 17'si papiller karsinom olduğu halde on bir hastada mikrokalsifikasyon, üç hasta makrokalsifikasyon, üç hastada makrokalsifikasyon ve mikrokalsifikasyon saptanmıştır. Bugüne kadar bir çok yayında mikrokalsifikasyon varlığının malignite saptamada istatistiksel olarak anlamlı bir kriter olduğu ve malignite tanısı koymada oldukça yüksek duyarlılık ve pozitif tahmini değerlere sahip olduğu vurgulanmıştır (109, 112, 113, 116, 117, 119, 187, 190, 193, 194). Çalışmamızda 23 malign nodülün 11'inde, 39 benign nodülün 12'sinde mikrokalsifikasyon saptanmış olup malign ve benign nodüller arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p= 0.577$).

Bizim çalışmamızda gri mod US kriterleri içinde kalsifikasyon varlığı ikinci en yüksek pozitif tahmini değere sahip kriter olarak bulunmuştur. Dogra ve ark.'larının (2010) 156 nodülü inceledikleri retrospektif çalışmada da mikrokalsifikasyon varlığının malign nodül saptamada sonografik en özgül kriter olduğu ifade edilmiştir (117). Gene başka bir çalışmada (2004) nodül ekojenitesi, kenar yapısı ve kan akım deseninde malign ve benign nodüller arasında fark saptanmayıp, mikrokalsifikasyon varlığının istatistiksel olarak malignite saptamada sonografik tek anlamlı kriter olduğu vurgulanmıştır (195). İİAB'nin yüksek özgüllük (%87) ve duyarlılık (%93) oranları ile tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımında en önemli tanı yöntemi olduğu yayınlarda ifade edilmektedir. Ancak nondiagnostik veya karar verilemeyen patoloji sonuçları doğrultusunda bazı limitasyonları bulunmaktadır. İnvaziv bir teknik olması ile birlikte sonuçların %15-20'sinde materyal yetersiz olup sonuç nondiagnostik gelmektedir. Ayrıca yanlış negatif oranları %3-21 arasında değişmektedir. Bu sonuçlar ışığında nondiyagnostik, pozitif veya şüpheli İİAB sonuçlarına göre hastaların %18'i opere edilmekte ve bu nodüllerin çoğu benign olarak gelmektedir. İİAB sonucuna göre opere edilen

hastaların %15-32'sine kanser tanısı konulmaktadır (112,117,189). Son yıllarda yapılan çalışmalar US incelemede morfolojik olarak tanımlanabilecek bazı kesin parametrelerin İİAB'ye gereksinim oranını %60'a kadar düşürebileceğini vurgulamıştır (117).US nodül boyutunu, sayısını, yerleşimini ve yapısını inceleme ile aynı zamanda noninvaziv olarak göstermektedir. Ayrıca İİAB ile foliküler adenom ve karsinom ayırıcı tanısı yapılamamakta ve İİAB sonucunda foliküler neoplazi olarak yorumlanmaktadır. Foliküler neoplazinin ayırıcı tanısında foliküler karsinom, adenom ve papiller kanserin foliküler varyantı bulunmaktadır. Foliküler kanserlerde tanı vasküler ve/veya kapsüler invazyonun gösterilmesi ile olur ve ancak cerrahi eksizyon sonrasında tanı konulabilmektedir. Bizim çalışmamızda foliküler neoplazi olarak raporlanan 7 olgudan 3'ü opere olmuş ve patoloji sonucu 2 hastada papiller karsinom, 1hastada medüller karsinom bildirilmiştir. Ancak literatürde foliküler neoplazi olarak raporlanan olgular opere edilmekte ve bunların %85'inin benign olduğu bildirilmiştir (196,197). Bu nedenle günümüzde foliküler neoplazi ve benign-malign nodül ayırımını yapabilecek daha az invaziv ve daha az riskli bir yöntem aranmakta, hastaların gereksiz yere opere edilmesini önlemek amaçlanmaktadır. Gri mod US'de saptanan bazı özellikler ile malign ve benign nodül ayırımının yapılabilirliği bazı yayınlarda vurgulanmıştır. Bunların başında hipoekoik pattern ve mikrokalsifikasyon gelmekle beraber irregüler kenar yapısı, kesintili periferik halo varlığı bu kriterler içindedir. Ancak bunların malignite tanısını koymada bazen yetersiz olduğu vurgulanmış ve nodül kanlanması benign ve malign nodül ayırımında öneme sahip olduğu çalışmalar ile saptanmıştır.

7. SONUÇ

Onkoloji hastalarında F-18 FDG PET tiroid insidental lezyonu izlenmesi nadir görülmeyen bir durumdur. Bu çalışmada SUVmax değeri ile malignite arasında anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen FDG tutulumu izlenen hastalarda malignite oranı önemsenmeyecek derecede belirgin olduğundan kesin sonuca varılması gerekmektedir.

Ayrıca FDG tutulumu izlenen nodüllerde İİAB sonucu benign sitolojik bulgular tanımlasa dahi azımsanamayacak bir malignite riski devam etmektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürde bu konuda yer alan çalışmalar retropektif çalışmalardır ve bu çalışmalarda tiroid insidental lezyonlarında tanıya ulaşılan vaka oranı düşüktür, toplam vaka sayısı azdır.

Gri skala US bulguları ile benign ve malign nodül ayırımı için çok sayıda çalışma yapılmış ve tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen gri skala bulgularından hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı ve nodül natürü ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda nodül çapının malign nodül saptamada en değerli gri mod US kriteri olduğu bulunmuştur. Kalsifikasyon varlığı malign-benign ayırımını yapan anlamlı kriterdir. Ancak makrokalsifikasyon bazı çalışmalarda malignite kriteri olarak kabul görmediğinden malign nodül tanısında diğer sonografik kriterler ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

1. Amdur RJ, Mazzaferi EL. Essentials of thyroid cancer management. Inc. Springer Science-Business Media. New York. 2005;3-39
2. Jin J, Wilhelm SM, McHenry CR. Incidental thyroid nodule: patterns of diagnosis and rate of malignancy. The American Journal of Surgery 2009;197:320-4
3. Bruel AV, Maes A, Potter TD ve ark. Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1517-20
4. Yasuda S, Ide M, Fujii H ve ark. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. British Journal of Cancer 2000;83:1607-11
5. Van Westreenen HL, Westertep M, Jager PL, Van Dullenen HM ve ark. Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. J Nucl Med 2005;46:1321-5
6. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Oncology: Positron Emission Tomography, In: Thrall JH, ed. Nuclear Medicine The Requisites in Radiology Inc. Mosby Elsevier Pres. Philadelphia. 2006;302-45
7. Choi JY, Lee KS, Kim HJ ve ark. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. J Nucl Med 2006;47:609-15
8. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography: A systematic review. Thyroid 2012;22:918-25
9. Kwak JY, Kim EK, Yun M ve ark. Thyroid incidentalomas identified by 18FDG PET: sonographic correlation. AJR 2008;191:598-603
10. Chen W, Parsons M, Torigian DA ve ark. Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. Nucl Med Commun 2009;30:240-4

11. Bae JS, Chae BJ, Park WC ve ark. Incidental thyroid lesions detected by FDGPET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2009;7:63
12. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K ve ark. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2009;30:742-8
13. Harrison BJ, Welbourn RB. History of Thyroid Surgery in Wheeler MH, Lazarus JH: *Diseases of Thyroid: Pathophysiology and Management*. London, Chapman and Hill, 1994. Chap 1, pp 11-18. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
14. Pearse AGE, Polak JM. Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial cells. *Histochemie* 1971; 27: 96. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
15. Welbourn RB. *The History of Endocrine Surgery*, New York, Praeger, 1907. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
16. Werner SC. Historical resume. In Braverman LE, Utiger RD: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 6th edi, Philadelphia, JB Lippincott; 1991: Chap 1, pp 3-6,. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
17. Ede B. Tiroit Cerrahisinde Tiroit Hormonlarının Peroperatif Değişimleri, Uzmanlık Tezi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006: 74.
18. George R, Murray BA., Camb MB. Notes on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid of a Sheep. *British Medical Journal* 1891; 796-797.
19. 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.

20. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. Wener I (ed). The Thyroid. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 679-685.
21. Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). The Thyoid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1-5.
22. Güler N. Hiperaktif Adenom ve/veya Hipertiroidi Olan Hastalarda Tiroit Kanser İnsidansına Etki Eden Olası Parametrelerin Uygun Kontrol Grupları ile Karşılaştırılması, Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul 2009: 58.
23. Abanuz Ü. Hipertiroidide Tiroid Kanser İnsidansı, Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2005: 53.
24. İlçe HT. Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulanan Hipertiroidili Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Dansitometre ile Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce 2009: 53.
25. Hilger AW, Thompson SD, Smallman LA ve ark. Papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: A case report and literature review. J Laryngol Otol, 1995;109:1124.
26. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
27. Arıncı K, Elhan A. İç organlar. Anatomi. 2nd ed. Ankara: Güneş Kitapevi, 1997: 442-444.
28. 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.
29. Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed).
30. Thompson NW. Thyroid Gland. Greenfield L.J (ed). Surgery, scientific principles and practice. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers; 1997. 1283 - 1308.

31. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surg Clin N Am* 2004; 84 (3): 849-874.
32. Kuran O. Tiroid Anatomisi. Kuran O (ed). Sistematik anatomi. 3. baskı. İstanbul: Filiz kitabevi; 1993. 631-632.
33. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. *Anatomi* 1990; 497-502
34. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S. The superior nerve in thyroid surgery. *Surgery* 1987; 102:999-1007.
35. İşgör A. Anatomi. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. 515-540.
36. Paker Ş. Histoloji, Paker Ş.(Edt), Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 1990: 300-304.
37. Tezelman ST, Siperstein AE. Signal Transduction In: Thyroid Neoplasms, In: Textbook of Endocrine Surgery, Clark OH, Duh QY. (Edt), WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: 214-227.
38. Moore KL, Persaud TVN. Review of medical embryology. 6th ed. İstanbul: Nobel Yayınları, 2002: 230-231.
39. İşgör A. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. 1th ed. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 3-12.
40. Mansberger AR Jr. Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin. North Am*;1993; 73:727.
41. Pearce SHS, Brown EM The genetic basis of endocrine disease. Disorders of calcium ion sensing. *J Clin Endocrinol Metab.*1996 ; 81(6) :2030.
42. Kaynaroğlu ZV. Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 1523-1524.
43. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Tiroit bezi ve Metabolik Hormonlar. Gökhan N, Çavuşoğlu H (çeviri ed). Tıbbi Fizyoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 1989. 1293-1309.

44. Bouknight AL. Throid physiology and thyroid function testing. *Otolaryng Clin N Am.* 2003; 36: 9-15.
45. Kurtoğlu S. İyot Eksikliği Sorununun Değerlendirilmesi ve Çözüm Yolları. *Türk Pediatri Arşivi* 1997; 32: 4.
46. Gökhan N. ve Çavuşoğlu H. Tiroit Bezi ve Metabolik Hormonlar. In: *Tıbbi Fizyoloji 3*, Gökhan N. ve Çavuşoğlu H (Edt), Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 1989: 1293-1309
47. Kayaalp SO. ve Gürlek A. Tiroid İlaçları: Tiroid Hormonları, Antitiroid İlaçlar, Tirotropin ve Tirotropin Salıverici Hormon In: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 10*, Hacettepe TAŞ Basımevi, Ankara, 2002: 1108-1125.
48. Guyton AC. Bölüm 76, In: *Textbook of Medical Physiology 11*, Çavuşoğlu H, Yeğen B. (Edt), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2007: 931-943.
49. Kaynaroğlu ZV. Tiroit Fizyolojisi Ve Fonksiyon Testleri, In: *Temel Cerrahi. 2*, Sayek İ. (Edt), Güneş Kitapevi, Ankara, 1996: 1523-1524.
50. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoglu F. Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012; 28(1): 1-9.
51. Sarkar SD. Thyroid gland. The pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. In Elgazzar AH, eds. Inc. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York. 2006;7:209-22
52. Rosai J. Thyroid Gland, In: Rosai J, ed. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Inc Philadelphia Mosby Elsevier Pres. New York. 9rd. 2004;515-94
53. Chiferi V, De Nicola H, Logullo AF, Szejnfeld J, Souza LR, Wolosker AM. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 897-904.
54. Abbas AK, Maitra A. The Endocrine System. In: Abbas AK, Fausta N, Kumar V, eds. Robbins and Catron Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
55. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2006; 13: 89-98.

56. Oertel YC, Oertel JE. Thyroid cytology and histology. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000; 14: 541-57.
57. Bellantone R, De Crea C, Fadda G, Lombardi P, Raffaelli M, Rossi E, Traini E. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid* 2004; 14: 43-47.
58. Salabè GB. Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomed Pharmacother.* 2001; 55: 39-53.
59. Goellner JR, Grant CS. Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 1376-1377.
60. Weetman AP. New aspects of thyroid immunity. *Horm Res.* 1997; 48: 51-54.
61. Carta S, Fazzini C, Gilardi E, Marzullo A, Olivieri A, Salabè GB. Isoelectric focusing and immunoblotting analysis of thyroglobulin from different thyroid diseases. *Thyroidol Clin Exp.* 1991; 3: 13-16.
62. Foppiani L, Secondo V, Arlandini A, Quilici P, Cabria M, Del Monte P. Thyroid lymphoma: A rare tumor requiring combined management. *Hormones (Athens)* 2009;8:214–8.
63. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: Analysis of 108 patients. *J Clin Oncol.* 1997;15:1624–30.
64. Brams EO. *Thyroid Disease A Case-Based and Practical Guide for Primary Care.* Inc.Humana Press. New Jersey. 2005;3-143.
65. Acar H, Çakabay B, Bayrak F, Evrenkaya T. Effects of the Chernobyl disaster on thyroid cancer incidence in Turkey after 22 years. *ISRN Surgery* doi:10.5402/2011/257943.
66. McDougall IR. *Management of thyroid cancer and related nodular disease.* Inc. SpringerVerlag London. 2006;1-377.
67. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR ve ark. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19:11.

68. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology. *Cancer J Clin* 2009;59:99-110.
69. Khan A, Nose V. In: Lloyd RV, editor. *Endocrine pathology: differential diagnosis and molecular advances*, 2nd ed. New York: Springer 2010; p. 181–236.
70. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. In: Kleihues P, Sobrin LH, series editors. World health organization. *Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2004.
71. Wallander M, Layfield LJ, Jarboe E, et al. Follicular variant of papillary carcinoma: reproducibility of histologic diagnosis and utility of HBME-1 immunohistochemistry and BRAF mutational analysis as diagnostic adjuncts. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010;18:231–5.
72. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1336–40.
73. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, et al. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. *Hum Pathol*. 2010;41:172–80.
74. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, et al. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg*. 1992;16:669–74.
75. Nassar H. Carcinomas with micropapillary morphology: clinical significance and current concepts. *Adv Anat Pathol*. 2004;11: 297–303.
76. Lappinga PJ, Kip NS, Jin L, et al. HMGA2 gene expression analysis performed on cytologic smears to distinguish benign from malignant thyroid nodules. *Cancer Cytopathol*. 2010;118: 287–97.
77. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately

- differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:44–52.
78. Kakudo K, Tang W, Ito Y, et al. Papillary carcinoma of the thyroid in Japan: subclassification of common type and identification of low risk group. *J Clin Pathol*. 2004;10:1041–6.
79. Albores-Saavedra J, Hernandez M, Sanchez-Sosa S, et al. Histologic variants of papillary and follicular carcinomas associated with anaplastic spindle and giant cell carcinomas of the thyroid: an analysis of rhabdoid and thyroglobulin inclusions. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:729–36.
80. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992; 93: 363-369.
81. Borrello MG, Degl'Innocenti D, Greco A, Miranda C, Pierotti MA. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 53: 440-453.
82. Kovacevic O, Skurla MS. Sonographic diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound*. 2007; 35: 63-67.
83. Altun H, Hamaloğlu E. Diferansiye tiroid kanserleri. In: Sayek İ, ed. *Temel Cerrahi*. 3rd ed. Ankara: Güneş Kitapevi, 2004: 1605.
84. Clark OH, Lal G. Thyroid, parathyroid and adrenal. In: Andersen DK, Billiar T, Brunnicardi FC, Dunn DL, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th edition. New York: MC Graw Hill, 2005: 1413-1426.
85. Bottici V, Di Coscio G, Elisei R, 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; 8: 163-168.
86. Delbridg L, Learoyd D, Lundgren C, Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51: 818824

87. Castagna MG, Cipri C, Pacini F, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol.* 2010; 22: 475-485.
88. Hickey RC, Goepfert H, Ordonez NG, Samaan NA, Schultz PN, Venkatesh YS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66: 321-330.
89. Bhalla A, D'Cruz S, Handa U, Lehl SS, Sachdev A, Singh R. Metastasis to Thyroid from Lung Carcinoma. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003; 45: 203-204.
90. İşgör A: Tiroid Hastalklar ve Cerrahisi. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınlar; 2000.
91. Erdoan G: Nodüler guatr ve tiroid neoplazileri. In *Endokrinoloji Temel ve Klinik.* İstanbul, Medikal-Nobel; 2005. p. 242-258.
92. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Endocrinology, In: Thrall JH, ed. *Nuclear Medicine The Requisites in Radiology.* Philadelphia Mosby Elsevier Pres Inc; 2006;72112
93. Kabalak T. Tiroid el kitabı. ed. Kabalak T. İzmir Güven Kitabevi. 2009;70-145
94. O'Mara RE, Wilson AG. Uptake tests, thyroid and whole body imaging with isotopes. In: Falk SE, ed. *Thyroid Disease.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997: 113-131.
95. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29: 187-203.
96. Aygün S, Aytaç S. Labratuar ve radyolojik tanı yöntemleri. In: Acar HZ, ed. *Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi.* 1st ed. Ankara: Mükay, 2010: 55-91.
97. Aksoy FG, Randolph G, Weber A. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am.* 2000; 38: 1105-1129.
98. Cavalieli RR, McDougall IR. In vivo radionuclide tests and imaging. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid.* 8th ed. Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 355-375.

99. Price DC. Radioisotopic evaluation of the thyroid and the parathyroids. *Radiol Clin North Am.* 1993; 3: 1991-1015.
100. Demir B, Demir M, Okutan M. Pozitron emisyon tomografi ve radyoterapi tedavi planlama. *Türk Onkoloji Dergisi* 2009; 24: 88-97.
101. Burgener A, Martti Kormano. Mediastinal or hilar enlargement. In differential diagnosis in conventional radiology. Burgener A, Martti Kormano. 2. Ed. Stuttgart. New York Thieme pp: 1991; 347-360.
102. Fujisawa I, Itoh K, Kasagi K, et al. Thyroid gland. MR Imaging *Radiology* 1987; 164: 495-499.
103. Akan H. Hyoid altı mesafe yapılar. *Baş ve Boyun Radyolojisi*. 1st ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2008: 360-362.
104. Auffermann W, Clark OH, Galante M, Higgins CB, Thurnher S. Recurrent thyroid carcinoma: characteristics on MR images. *Radiology* 1988; 168: 753-757.
105. Chaturvedi P, Hall TJ, Insana MF. Ultrasonic and elasticity imaging to model disease-induced changes in soft tissue structure. *Med Image Anal.* 1998; 2: 325-338.
106. Asteria C, Cozzaglio L, Giovanardi A, Morabito A, Pizzocaro A, Somalvico F, Zoppo A. US-Elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18: 523-531.
107. Asato R, Brill AB, Higashi T, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005; 237: 202-211.
108. Fujimoto Y, Hirose M, Oka A, Omoto R. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics* 1967; 5: 177-180.
109. Bogazzi F, Chiovato L, Liperi A, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138: 41-46.
110. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22: 913-928.

111. Ruchala M, Szczepanek E. Thyroid ultrasound - a piece of cake? *Endokrynol Pol.* 2010; 6: 330-344.
112. Charboneau JW, Hay ID, Reading CC, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* 2005; 21: 157-65.
113. Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res.* 2006; 66: 249-256.
114. Ahuja AT, Metreweli C. Ultrasound of thyroid nodules. *Ultrasound Q.* 2000; 16: 111-122.
115. Chow LC, Jeffrey RB, Jun P. Ultrasound Q. The sonographic features of papillary thyroid carcinomas: pictorial essay. *Ultrasound Q.* 2005; 21: 39-45.
116. Crescenzi A, Bianchini A, Guglielmi R, 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.
117. Butani D, Dogra V, Giampoli J, Ginat D, Patel N. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration. *Ultrasound Q.* 2010; 26: 171-177.
118. Benson C, Cibas E, Doubilet P, Frates M, Marqusee E. Can color doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med.* 2003; 22: 127-131.
119. Chung W, Lee J, Kim E, Oh K, Park J, Yoo H. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR.* 2002; 178: 687-690.
120. Chick W, Ahuja A, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound.* 1996; 24: 129-133.
121. Khiyami A, McHenry CR, Slusarczyk SJ. Recommendations for management of cystic thyroid disease. *Surgery* 1999; 126: 1167-1172.
122. Salabè GB. Physiopathology of thyroid cysts in euthyroid nodular goitre. *Thyroidol Clin Exp.* 1991; 2: 125-128.

123. Al-Tamami M, Al-Khawari H, Al-Sayer H, Jumaa T. Sonographic diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Med Principles Pract.* 2000; 9: 25-34.
124. Hatabu H, Hidaka A, Higuchi K, et al. Cystic papillary carcinoma of the thyroid gland: a new sonographic sign. *Clin Radiol.* 1991; 43: 121-124.
125. Kwag HJ, Moon WJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol.* 2009; 50: 383-388.
126. Sheth S. Role of ultrasonography in thyroid disease. *Otolaryngol Clin N Am.* 2010; 43: 239-255.
127. Benson CB, Charboneau JW, Cibas S, et al. Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
128. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
129. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
130. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-9.
131. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982;73:381-4.
132. Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 2002;132: 648-53.
133. 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;87:1941-6.
134. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-32.

135. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-8.
136. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-91.
137. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
138. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
139. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules, Gharib H, Papini E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63-102.
140. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR); Korean Society of Radiology. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2011;12:1-14.
141. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
142. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133:696-700.

143. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
144. Brauer VF, Eder P, Miehle K, Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R. Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid* 2005;15:1169-75.
145. Asanuma K, Kobayashi S, Shingu K, et al. The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules. *Eur J Surg* 2001;167:102-5.
146. Kwak JY, Jung I, Baek JH, et al. Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR); Korean Society of Radiology. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: multicentric Korean retrospective study. *Korean J Radiol* 2013;14:110-7.
147. Lee MJ, Hong SW, Chung WY, Kwak JY, Kim MJ, Kim EK. Cytological results of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: emphasis on correlation with sonographic findings. *Yonsei Med J* 2011;52: 838-44.
148. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011;260:892-9.
149. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation: multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-70.
150. Kim KE, Kim EK, Yoon JH, Han KH, Moon HJ, Kwak JY. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma using clinicopathologic and sonographic features. *World J Surg* 2013;37:385-91.
151. Kwak JY, Kim EK, Chung WY, Moon HJ, Kim MJ, Choi JR. Association of BRAFV600E mutation with poor clinical prognostic factors and US features in

- Korean patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Radiology* 2009; 253:854-60.
152. Park SJ, Park SH, Choi YJ, et al. Interobserver variability and diagnostic performance in US assessment of thyroid nodule according to size. *Ultraschall Med* 2012;33:E186-90.
153. Kim HG, Kwak JY, Kim EK, Choi SH, Moon HJ. Man to man training: can it help improve the diagnostic performances and interobserver variabilities of thyroid ultrasonography in residents? *Eur J Radiol* 2012;81:e352-6.
154. Park SH, Kim SJ, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:W416-23.
155. Choi SH, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ. Interobserver and intraobserver variations in ultrasound assessment of thyroid nodules. *Thyroid* 2010;20:167-72.
156. Park CS, Kim SH, Jung SL, et al. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules. *J Clin Ultrasound* 2010;38:287-93.
157. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Kim MJ. A taller-than-wide shape in thyroid nodules in transverse and longitudinal ultrasonographic planes and the prediction of malignancy. *Thyroid* 2011;21:1249-53.
158. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010;255:260-9.
159. İnce Ü. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tekniği. In: İşgör A, ed. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 2nd ed. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 187-194.
160. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995; 24: 663-710.
161. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc*. 1994; 69: 44-49.
162. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:658–665.

163. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2008;22:901-11
164. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Eng J Med 2004;351:1764-71
165. Taheri MS, Hemadi H, Haghghatkhah HR ve ark. Prevalence of incidental thyroid nodules diagnosed by ultrasound in an Iranian population. Iran. J. Radiol 2008;5:19-23
166. Mazzaferi EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: findings a needle in a haystack. Am J Med 1992; 93:359-62
167. Carroll BA. Asymptomatic thyroid nodules: incidental sonographic detection. AJR Am J Roentgenol. 1982;183:499-501
168. Stark DD, Clark OH, Moss AA. Magnetic resonance imaging of the thyroid, thymus, and parathyroid glands. Surgery 1984;96:1083.
169. Yousem DM, Huang T, Loevner LA, Langlotz CP. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. AJNR 1997;18:1423-8
170. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF ve ark. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography and pathology. AJR 2006;187:1349-56.
171. Nam SY, Roh JL, Kim JS ve ark. Focal uptake of 18F-fluorodeoxyglucose by thyroid in patients with nonthyroidal head and neck cancers. Clinical Endocrinology 2007;67:135-9
172. Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Yenici O ve ark. Tiroid Hastalıkları: Hatemi H ed. Endokrinoloji. İstanbul, Dergah Tıp Yayınları. 1982;94-7
173. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F ve ark. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. Surgery 2001;130:941-6
174. Kang KW, Kim SK, Kang HS ve ark. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission

- tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4100-4
175. Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* 2005;202:654-62
176. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* 1999;40:591-603
177. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T ve ark. Comparison of (18F) FDG PET and 201 Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2001;42:1489-96
178. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D. A fluorinated glucose analog 2-Fluoro-2-DeoxyDGlucose (F-18) non-toxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980;21:670-5 60. Wolf G, Aigner RM, Schaffler G, Schwarz T ve ark. Pathology results in [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the thyroid gland. *Nucl Med Commun* 2003;24:1225-30
179. Ismihori T, Patel, PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J. Nucl Med.* 2005;46;752-7
180. Kim TY, Kim WB, Ryu JS ve ark. 18F-Fluorodeoxyglucose uptake thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope* 2005;115:1074
181. Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A ve ark. High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up. *Endocrine Journal* 2010;57(5):395-401
182. Are C, Hsu JF, Schoder H ve ark. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation?. *Annals of Surgical Oncology* 2007;14(1):239-47
183. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA ve ark. The value of quantifying 18FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nuclear Medicine Communications* 2007;28:373-81

184. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH, Soares J ve ark. Role of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4485-88
185. Leboeuf R, Bénard F, Langlois MF. Thyroid cancer presenting as a PET incidentaloma in a patient with concomitant breast cancer metastases to the thyroid. *Clin Nucl Med* 2006;31:382-5
186. Gharib H, Papini E, Valcavi R. American Association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006; 12: 63-102.
187. Alexander E, Benson C, Cibas E et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3411-3417.
188. Charboneau JW, Hay ID, Henrichsen TL, Mandrekar JN, Reading CC, Sillery JC. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 Cases. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194: 44-54.
189. Hongdomnern G, Phuttharak W, Somboonporn C. Diagnostic performance of gray-scale versus combined gray-scale with colour doppler ultrasonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009; 10: 759-764.
190. Baek JH, Byun JS, Jung SL et al. Benign and malignant thyroid nodules: us differentiation. Multicenter retrospective study1. *Radiology* 2008; 247: 762-770.
191. Ahn SM, Lee HK, Hur MH. Diagnosis of occult thyroid carcinoma by ultrasonography. *Yonsei Med J.* 2003; 44: 1040-1044.
192. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported Ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiology* 2007; 8: 192-197.

193. Behjati M, Firouznia K, Ghasemian A, Rahmani M, Saberi A, Samghabadi S. Sonography and color doppler in the evaluation of cold thyroid nodules. *Iran J Radiol.* 2004; 14: 13-16.
194. Farrell S, Hoang JK, Johnson D, Lee M, Lee WK. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007; 27: 847-860.
195. Cronan JJ, Iannuccilli JD, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med.* 2004; 23: 1455-1464.
196. Kaserer K, Niederle B, Raber W, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty. *Thyroid* 2000; 10: 709-712.
197. Gharib H, Goellner JR, Rosales RF et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 913-916.