



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK  
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HASTANESİ ÇOCUK  
ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN ve TİROİD NODULU  
SAPTANAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ,  
KLİNİK İZLEMLERİ, LABORATUVAR BULGULARI,  
RADYOLOJİK BULGULARI VE PATOLOJİK BULGULARIN  
GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. AYLİN KUL TÜRKÖZ**  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**SAMSUN-2021**

"AYLIN TÜRKÖZ"

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI AD.  
UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021





T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK  
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HASTANESİ ÇOCUK  
ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN ve TİROİD NODULU  
SAPTANAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ,  
KLİNİK İZLEMLERİ, LABORATUVAR BULGULARI,  
RADYOLOJİK BULGULARI VE PATOLOJİK BULGULARIN  
GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aylin KUL TÜRKÖZ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Hasan Murat AYDIN

SAMSUN-2021

## TEŞEKKÜR

Doğumumdan itibaren sonsuz sevgi ve desteklerini hissettiğim annem ve babama,

Hayatımın her döneminde koşulsuz sevgisini hissettiğim ablam Yelda Ayazma'ya teyzesi olmaktan gurur duyduğum Rüya Ayazma'ya ve değerli abim Bayram Ayazma'ya

Eşimin dolayısıyla benim ailem olan Necla Türköz, Salim Türköz, Burcu ve Aytaç Türköz'e

Ve hayattaki en büyük desteğim sevgili eşim Dursun Türköz, kızım İpek Türköz ve minik kızıma...

Mesleki bilgi, donanım ve değerleriyle örnek aldığım sevgili tez hocam Prof. Dr. Hasan Murat AYDIN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanabilme şansını bulduğum başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, yan dal uzmanları, hemşireleri, sekreterleri ve personeline,

Dostlukları ile asistanlık hayatımda mutlu anılar biriktirmemi sağlayan ve zor dönemlerimde hep yanımda olan Hatice Albayrak, Ece Fulden Ayrım, Gizem Korkmaz ve Sebahattin Memiş başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

**En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...**

## BEYAN

“Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğine başvuran ve Tiroid Nodulu Saptanan Hastaların Demografik Özellikleri, Klinik İzlemleri, Laboratuvar Bulguları, Radyolojik Bulguları ve Patolojik Bulgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Aylin Kul Türköz

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada polikliniğimize başvuran çocukluk çağı tiroid nodülü tanı hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları geriye dönük araştırılarak, hastalık profilinin belirlenmesi ve demografik özellikler ile prognoz arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç/Hastalar ve Yöntem:** Polikliniğimize Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran ve tiroid nodülü tanısı alan olgular değerlendirmeye alındı. Hastaların cinsiyet, tanı yaşı, başvuru nedeni, aile öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme ve İİAB sonuçlarına ilişkin veriler kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışma kapsamında 269 hasta (167 kız, 102 erkek) incelendi. Ortanca tanı alma yaşı 12,6 yıl olarak belirlendi. Kız olgular çoğunlukla pubertal dönemde tanı alırken, erkek olgular çoğunlukla prepubertal dönemde tanı almıştı. En sık görülen klinik yakınma ciltte kuruluk (n=26, %29,2) olarak belirlendi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılan olgularda en sık karşılaşılan patolojik durum papiller tiroid karsinomu (n=16, %21,9) olarak belirlendi. Papiller tiroid kanseri olan olgulardan 11'inin (%68,8) total tiroidektomi geçirdiği saptandı. Malignite açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenemedi (p=0,673). Pubertal dönemde malignite insidansının daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,032). Ailede nodül, guatr ve tiroid kanseri öyküsü olan ve olmayan olgular arasında malignite açısından fark yoktu (p=0,590, p=0,159, p=0,962). Ele gelen nodül, guatr ve lenfadenopati tespit edilen ve edilmeyen olgular arasında da malignite açısından fark bulunmadı (p=0,068, p=0,057, p=0,358). Malign nodüllerin ortanca uzun çaplarının ve tiroid hacim SDS değerlerinin benign nodüllere göre daha büyük olduğu ancak aradaki bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi (p>0,05). Tiroid nodül uzun çapı 1cm'den büyük olan olgulardan 30'una (%81,1) İİAB yapılırken, altısının (%16,2) tiroidektomi geçirdiği belirlendi.

**Sonuç:** Çocukluk çağı tiroid nodüllerine ilişkin özellikler bölgeler ve ülkeler arasında çeşitlilik göstermektedir. Çalışmamız Orta Karadeniz Bölgesi'ndeki tiroid nodüllü çocukların profillerini belirlemek amacıyla yapılan ilk ve en geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmadır. İleride yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile çocukluk çağı tiroid nodüllerinin bölgesel profillerinin belirlenmesi, erken tanı ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Pediatrik, tiroid nodülü, tiroid kanseri

## ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to determine the disease profile and relationship between demographic features and prognosis by investigating the clinical, laboratory, and imaging findings of patients with thyroid nodüle admitted to our out patient clinic in childhood retrospectively

**Methods:** Patients who admitted to our out patient clinic between January 2015 and December 2019 and were diagnosed with thyroid nodules were evaluated. Data regarding gender, age of diagnosis, reason for presentation, family history, physical findings, laboratory results, imaging and FNAB results were recorded.

**Results:** 269 patients (167 females, 102 males) were examined with in the scope of the study. The median age at diagnosis was 12.6 years. Female cases were mostly diagnosed in the pubertal period, while male cases were mostly diagnosed in the prepubertal period. The most common clinical complaint was determined as dryness of the skin (n=26, 29.2%). The most common pathological condition in patients who underwent fine needle aspiration biopsy was determined as papillary thyroid carcinoma (n=16, 21.9%). It was found that 11 (68.8%) of the patients with papillary thyroid cancer had undergone total thyroidectomy. There was no statistically significant difference between gender in terms of malignancy (p=0.673). The incidence of malignancy was higher in the pubertal period (p=0.032). There was no statistically significant difference for malignancy between cases with and without a family history of nodule, goiter, and thyroid cancer (p=0.590, p=0.159, p=0.962). There was also no statistically significant difference respect to malignancy between cases palpable nodüle, goiter and lymphadenopathy were detected (p=0.068, p=0,057, p=0,358). It was determined that the median long diameters of malignant nodüles and the thyroid volume SDS values were greater than that of benign nodules, but this difference was not statistically significant (p>0,05). While 30 (81.1%) of the cases with a thyroid nodüle longer than 1cm underwent FNAB, it was found that six (16.2%) underwent thyroidectomy.

**Discussion and Conclusion:** Characteristics of childhood thyroid nodules vary between regions and countries. Our study is the first and largest sample size study conducted to determine the profiles of children with thyroid nodules in the Middle Black Sea Region of Turkey. Determining the regional profiles of childhood thyroid

nodules with multicenter and prospective studies in the future is important for determining early diagnosis and appropriate treatment strategies.

**Keywords:** Pediatric, thyroid nodule, thyroid cancer

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

TEŞEKKÜR .....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	ix
TABLolar .....	x
ŞEKİLLER .....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Tiroid ve Tiroid Anatomisi.....	2
2.2 Tiroid Bezi Fizyolojisi ve Hormonları .....	3
2.3. Tiroid Bezi Embriyolojisi.....	6
2.4. Tiroid Histolojisi .....	6
2.5. Tiroid Nodülleri.....	7
2.6. Tiroid Kanseri .....	7
2.7. Tiroid Kanseri Risk Faktörleri.....	9
2.7.1. İyot Alımı .....	10
2.7.2. Obezite ve Diyabet .....	11
2.7.3. Östrojen ve Üreme Faktörleri .....	11
2.7.4. Yaşam Tarzı .....	12
2.7.5. HashimotoTiroiditi .....	12
2.8. Tiroid Nodülü Patolojik Değerlendirmesi .....	13
2.9. Tiroid Bezinin Radyolojik İncelemesi .....	14
2.10. Pediatrik Tiroid Kanseri .....	15
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>16</b>
3.1. Çalışma Şekli.....	16
3.2. Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirme .....	16
3.3. Tiroid Görüntüleme Yöntemleri.....	16
3.4. İstatistiksel Analiz .....	16

3.5. Etik Kurul .....	17
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
4.1. Demografik Özellikler .....	18
4.2. Hastaların Başvuru Anındaki Yakınmaları .....	20
4.3. Hastaların Başvuru Anındaki Ek Hastalıkları .....	21
4.4. Aile Öyküsüne İlişkin Verilerin İncelenmesi .....	21
4.5. Fizik Muayene Bulguları .....	22
4.6. Olguların Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirmelerine İlişkin Veriler ...	23
4.7. Tiroid Ultrasonografi Bulguları.....	25
4.8. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Bulguları.....	28
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>32</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>41</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>
<b>1. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, Rall JE, Tyler FH. Thyroid nodularity in children. JAMA 1975;233(10):1069-72.....</b>	<b>43</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>57</b>
<b>9. İntihal Raporu .....</b>	<b>58</b>

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>Anti Tg:</b>	anti-tiroglobulin antikoru
<b>Anti-TPO:</b>	anti-tiroidperoksidaz antikoru
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>DIT:</b>	Diiyodotirozin
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>FTC:</b>	FollicularThyroidCarcinoma
<b>HT:</b>	HashimotoTiroiditi
<b>İİAB:</b>	İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
<b>MIT:</b>	Monoiyodotirozin
<b>MRG:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MTC:</b>	Medullar ThyroidCarcinoma
<b>NIFTP:</b>	Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features
<b>PDTC:</b>	Poorly Differentiated Thyroid Cancer
<b>PET:</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PKA:</b>	Protein Kinaz A
<b>PTC:</b>	Papillary Thyroid Carcinoma
<b>PVN:</b>	Periventriküler Nükleus
<b>sT3:</b>	Serbest Triiyodotironin
<b>sT4:</b>	Serbest Tetraiodotironin
<b>T3:</b>	Triiyodotironin
<b>T4:</b>	Tetraiodotironin
<b>TSH</b>	Thyroid Stimulating Hormone
<b>TSH-R</b>	Thyroid Releasing Hormone Receptor

## TABLULAR

### Sayfa

<b>Tablo 1.</b> Tiroid hormonlarının sentez aşamaları.....	4
<b>Tablo 2.</b> İyi farklılaşmış tiroid karsinomlarının DSÖ tarafından belirtilen morfolojik parametreleri ve moleküler belirteçlerine göre sınıflandırılması.....	14
<b>Tablo 3.</b> Tanı alma yaşına ilişkin veriler .....	18
<b>Tablo 4.</b> Cinsiyete göre tanı alma dönemlerine ilişkin veriler .....	19
<b>Tablo 5.</b> Olguların cinsiyete göre boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi standart deviasyon skorlarının dağılımı .....	20
<b>Tablo 6.</b> Olguların başvuru anındaki yakınma sıklıkları.....	21
<b>Tablo 7.</b> Tiroid nodülü tanı hastaların hormonal değerlerine ilişkin veriler .....	24
<b>Tablo 8.</b> Tiroid nodülü tanı olguların tiroid oto antikorları, tiroglobülin ve kalsitonin değerlerine ilişkin veriler .....	25
<b>Tablo 9.</b> Tiroid nodül yapısına ilişkin veriler.....	26
<b>Tablo 10.</b> Tiroid nodüllerine ilişkin ultrasonografik veriler.....	26
<b>Tablo 11.</b> Tiroid nodül büyüklüğüne ilişkin veriler .....	27
<b>Tablo 12.</b> Tiroid nodül büyüklüklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 13.</b> Tiroid nodül büyüklüklerinin prepubertal ve pubertal döneme göre karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 14.</b> İnce iğne aspirasyon biyopsisi geçiren olguların patolojik bulguları .....	29
<b>Tablo 15.</b> Tiroid nodül büyüklüklerinin patolojik tiplere göre karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 16.</b> Literatürde çocukluk çağı nodülleri için bildirilen K/E oranları.....	33

## ŞEKİLLER

### Sayfa

Şekil 1. Tiroid bezinin yerleşimi. (A) Anterior görünüm, (B) Posterior görünüm ve (C) Anterior görünümde belirtilen seviyeden transvers kesit görünümü.....	2
Şekil 2. Olguların cinsiyete göre dağılımı .....	18
Şekil 3. Olguların prepubertal ve pubertal dağılımı.....	19
Şekil 4. Fizik muayene bulgularının cinsiyete göre dağılımı .....	22

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri çocukluk çağında%1-4 sıklıkta görülmektedir(1-3). Ancak malignite oranının erişkin popülasyonla (%5-10) karşılaştırıldığında çocuklarda (%20-25) daha yüksek olduğu raporlanmıştır(4-7). Malign nodüllerde erken tanı ve tedavi hastalığın progresyonunun önlenmesi açısından çok önemlidir.

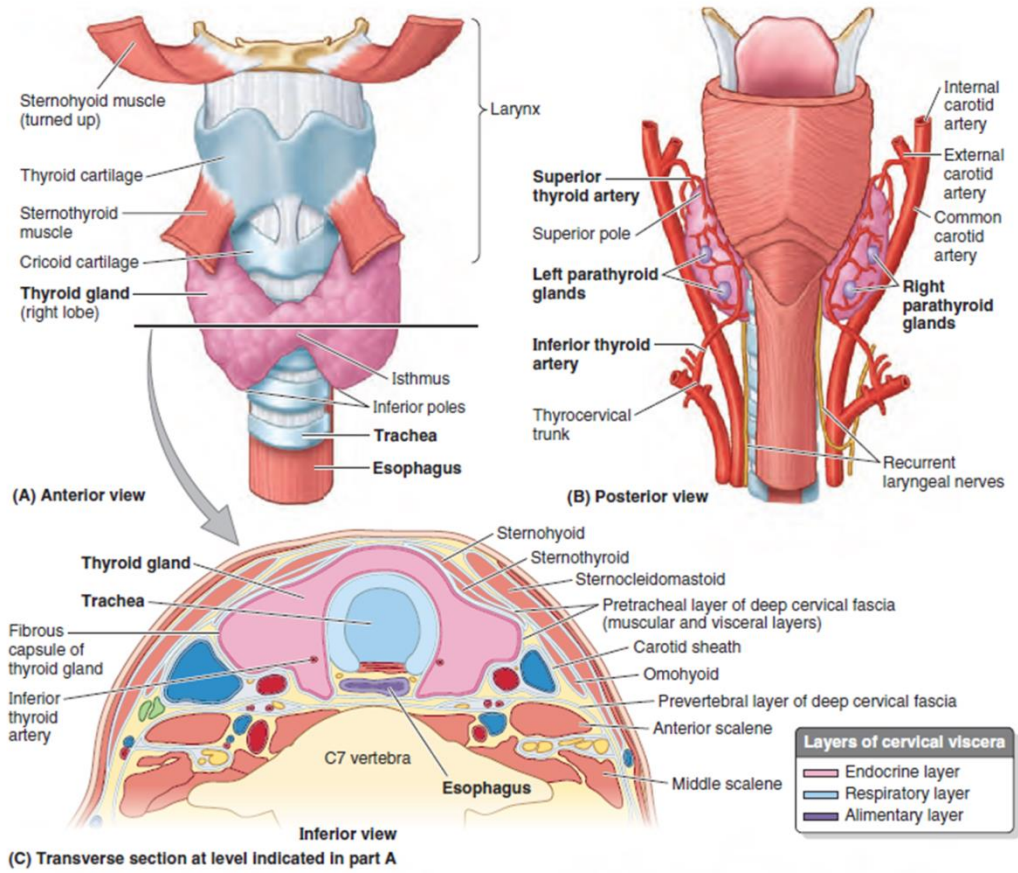
Tiroid nodülleri için bilinen risk faktörleri arasında baş ve boyun bölgesinden radyasyona maruz kalmak, iyot eksikliği, kadın cinsiyet, ergenlik dönemi, aile öyküsü ve genetik faktörler bulunmaktadır.

Benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırt edilmesinde ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) altın standart olarak kabul edilmektedir. İİAB'nin yanı sıra sintigrafi ve sitolojik tecrübelerin artmasıyla tiroid nodüllerine doğru yaklaşım ve tedavi başarı oranında artış sağlanmıştır(8). Erken tanı konulması ve doğru tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için cinsiyet, pubertal dönem, aile öyküsü, radyasyon maruziyeti gibi progresyonla ilgili olduğu düşünülen risk faktörlerinin tiroid nodülleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi gerekliliği gündeme gelmektedir. Bu nedenle bu çalışmada; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğinde 1 Ocak 2015- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında tiroid nodul tanısı alan hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak inceleyerek, tiroid nodülü olan olguların demografik özelliklerini tanımlamak ve demografik özellikler ile prognoz arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid ve Tiroid Anatomisi

Tiroid; boynun alt-ön bölgesinde bulunan, tiroid hormonlarının üretiminde ve vücudun iyot dengesinin düzenlenmesinde görev alan bir endokrin bezdir(9). Kelebek şeklinde olan tiroid bezi, ortada isthmus adı verilen ince bir bağ doku ile bağlanmış iki lobdan oluşmaktadır(10-12). Boyunda, C5 ile T1 vertebralar hizasında olan tiroid, gırtlaktan aşağıya doğru anterior trake etrafını sarmaktadır (Şekil 1)(11, 12).



Şekil 1. Tiroid bezinin yerleşimi. (A) Anterior görünüm, (B) Posterior görünüm ve (C) Anterior görünümde belirtilen seviyeden transvers kesit görünümü (Moore ark. (2013)'ten alınmıştır (12)).

Damar bakımından zengin olan tiroid bezleri, başlıca iki farklı kaynak tarafından beslenmektedir. Superior tiroid arteri, eksternal karotid arterin ilk dalı olup insanların %95'inde tiroidin üst yarısının beslenmesinden sorumludur. Tiroidin alt bölgesi ise

yaygın olarak tiroservikal gövdenin bir alt dalı olan ve subklavyen arterden dallanan inferiortiroid arterinden beslenmektedir. Bazı bireylerde inferiortiroid arterinden iki adet olarak bulunurken, bazı bireylerde hiç bulunmamaktadır(13).

Bunlara ek olarak, tiroid bezinde prelaringeal (veya delphian), pre ve paratrakeal, retrofarengeal, retroözofageal ve internal juguler lenf nodlarının dahil olduğu yüksek lenf drenajı mevcuttur. Bu durum, tiroid karsinomlarının sınıflandırılmasında önem taşımaktadır(14).

## 2.2 Tiroid Bezi Fizyolojisi ve Hormonları

Tiroid hormonunun regülasyonu hipotalamusta sağlanmaktadır(15).Hipotalamustan salınan tirotropin salıverici hormon (*thyrotropin-releasinghormone-TRH*), hipotalamik-hipofizyal portal sistem aracılığı ile anterior hipofiz bezine taşınmaktadır. TRH, hipotalamusun periventrikülernükleus (PVN) hücrelerinin gövdelerinde üretilen, peptit yapıda bir hormondur. Anterior hipofizde bulunan tirotropin hücrelerinden tiroid-stimülan hormon (*thyroid-stimulatinghormone-TSH*) salınımını sağlamaktadır. TSH kana salınmakta ve follikülertiroid hücrelerinin bazolateral yüzünde bulunan tiroid salıverici hormon reseptörüne (*thyroid-releasinghormonereceptor-TSH-R*) bağlanmaktadır. Ligand bağlanması sonucu hücre içi adenilsiklazın ve cAMP'nin hücre içi seviyeleri artış meydana gelmektedir. cAMP aktivitesi sonucu protein kinaz A (PKA) aktivasyonu gerçekleşmektedir. Bu molekül farklı proteinleri, fonksiyonlarını modifiye etmek üzere fosforillemektedir. Tiroid hormon sentez aşamaları **Tablo 1**'de özetlenmiştir (15-19).

**Tablo 1.** Tiroid hormonlarının sentez aşamaları

<p><b>1.Tiroglobulin sentezi</b> Tiroid folliküllerinde bulunan tiroisitler, tiroglobulin (Tg) adı verilen bir protein üretir. Tg, iyot içermeyen, folliküllerin lümeninde depolanan bir öncü proteindir. Endoplazmik retikulumda üretilir. Golgi aparatı bu proteini veziküller içinde paketler ve bu veziküller ekzositoz yoluyla folliküler lümenine girer.</p>
<p><b>2.İyot alımı</b> PKA fosforilasyonu bazolateral sodyum/iyot (<math>Na^+/I^-</math>) simporterlerinin aktivitesini artırır, sonuç olarak dolaşımdan alınan iyortirositlere getirilir. Burada iyot bazolateral yüzeyden hücrenin içine taşınır ve Pendrin ile kolloide gelir.</p>
<p><b>3.Tiroglobulinin iyodinasyonu</b> PKA aynı zamanda tiroid peroksidaz (TPO) enzimini aktive eder. TPO'nun üç işlevi vardır: oksidasyon, organifikasyon ve birleştirme reaksiyonu. <b>Oksidasyon:</b> TPO, hidrojen peroksit aracılığı ile iyodürü (I-) iyoda (I<sub>2</sub>) oksitler. Apikal enzim olan NADPH-oksidad, TPO için hidrojen peroksit üretir. <b>Organifikasyon:</b> TPO, I<sub>2</sub> ile tiroglobulin proteininin tirozin rezidülerini bağlar, monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) üretir. Bu iki molekül sırası ile bir ve iki iyotlu tirozin rezidüsüne sahiptir. <b>Birleştirme reaksiyonu:</b> TPO, triiyodotironin (T<sub>3</sub>) ve tetraiyodotironin (T<sub>4</sub>) üretimi için iyotlu tirozin rezidülerini birleştirir. MIT ve DIT, T<sub>3</sub>'ü oluşturmak için birleşir ve iki DIT molekülü T<sub>4</sub>'ü oluşturur.</p>
<p><b>4.Depolama</b> Tiroid hormonları, tiroglobuline bağlı olarak folliküler lümen içinde depolanır.</p>
<p><b>5.Salverilme</b> Tiroid hormonları, aşağıdaki adımlarda tiroisitler tarafından fenestre edilmiş kılcal ağa salınır: Tiroisitler iyodinli tiroglobulini endositoz yolu ile içeri alır. İyodinli tiroglobulini taşıyan endozom ile bir lizozom birleşir. Tiroglobulin, endolizozomda bulunan proteolitik enzimlerce MIT, DIT, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'e yıkılır. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> MCT8 taşıyıcısı yoluyla kılcal damarlara salınır(16). Deiyodinaz enzimleri, iyot moleküllerini DIT ve MIT'den uzaklaştırır. İyot geri alınarak hücre içi iyodür havuzuna yeniden dağıtılabilir(17-19).</p>

Tiroid tarafından üretilen hormonların %90'ını tiroksin (T<sub>4</sub>), %10'unu ise aktif tiroid hormonu olan antriyyodotiyroninden (T<sub>3</sub>) oluşturmaktadır(9). Dolaşımdaki T<sub>4</sub>, tiroid sekresyonu kaynaklı olup T<sub>3</sub>'ün çoğunluğu (%80), T<sub>4</sub>'ün deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır(20). T<sub>4</sub>, karaciğer ve böbrekler gibi yüksek kan akışına sahip dokularda tip 1 deiyodinaz tarafından periferik olarak T<sub>3</sub>'e dönüştürülmektedir(9). Beyinde ise, glial hücreler tarafından üretilen tip 2 deiyodinaz tarafından aktif T<sub>3</sub>'e dönüştürülür. Tiroid hormonları, insan vücudundaki hemen hemen tüm çekirdekli hücreler üzerinde çeşitli etkilere yol açmakta olup genel etki mekanizması metabolizmanın teşviki yönündedir(9).

Pozitif kronotropik ve inotropik etkiler yoluyla tiroid hormonu; kalp debisi, atım hacmi ve dinlenme kalp hızını artırmaktadır(21). Aktif tiroid hormonu miyokardiyal hücrelerde hücre içi kalsiyumu artırarak kasılma kuvvetini ve hızını yükseltmektedir(9). Aynı zamanda; deri, kas ve kalpteki damar ağını genişleterek periferikvasküler direncin azalmasına neden olmakta ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemini aktive ederek kan hacmini artırmaktadır(22).

Mitokondriyal ayrışma proteinlerinin tiroid hormonu yolu ile aktivasyonu sonucu bazal metabolizma hızı, ısı üretimi ve oksijen tüketiminde artış meydana gelmektedir(9).

Glukoz ile yağ asidi alımı ve oksidasyonunun yükselmesi, termojenezin artışı ile sonuçlanmakta ve bu durumda artış gösteren ısının dağıtımı gerekmektedir. Hipertiroidizm de gözlenen ısı intoleransı, termojenez artışına bağlanabilir. Artan termojenezin etkisiyle yine tiroid hormonu; kan akışı, terleme ve ventilasyonun artışında rol oynamaktadır(9).

Oksidasyonun arttığı durumlarda T3, dinlenme solunum hızı ve dakika ventilasyonunu artırarak arteriyal oksijen konsantrasyonunu dengelemektedir(9). T3'ün doku oksijenasyonunu başlatan mekanizmalar arasında eritropoietin ve hemoglobin üretiminin stimülasyonu ile gastrointestinal sistem yoluyla folat ve kobalamin emiliminin artırımı bulunmaktadır(9).

T3, doğumdan sonra fetal büyüme merkezlerin, doğrusal kemiklerin lineer büyümesinden ve epifiz kemik merkezi olgunlaşmasından sorumludur(9).

T3, sinir sistemini uyararak uyanıklık hali ve dış uyaranlara karşı duyarlılığın artışını sağlamaktadır. Ayrıca periferik sinir sistemini uyararak periferik reflekslerde artışa ve gastrointestinal tonus ile hareketliliğe neden olmaktadır.

Tiroid hormonu üreme ve diğer endokrin organ fonksiyonlarında da rol oynamaktadır. Hem yumurtlama döngüsünü hem de spermatogenezi düzenleyerek normal üreme fonksiyonunun düzenlenmesini sağlar.

Bunlara ek olarak tiroid hormonu hipofiz fonksiyonunu da düzenlemektedir. Büyüme hormonu üretimi ve salınımı bu hormon ile uyarılırken prolaktin üretimini ve salınımını inhibe olmaktadır. Ayrıca, renal kan akışı ve glomerular filtrasyon hızını artırarak bazı ilaçlar da dahil olmak üzere birçok maddenin renal klirensini artırabilmektedir(23,24).

### **2.3. Tiroid Bezi Embriyolojisi**

Tiroid divertikülü ilk olarak gelişimin dördüncü haftasının sonunda, foramen çekumda, ilerleyen evrelerde dil haline gelecek yapının üzerinde bir endoderm kütlesi olarak oluşur(9) Bu endoderm kütlesi, tiroglossal kanal yoluyla gelişmekte olan boyundan aşağıya, krikoid kıkırdağın hemen altındaki bölgeye ilerler. Normal gelişim sürecinde tiroglossal kanal beşinci haftanın sonunda ortadan kalkar. Tiroidin embriyonik gelişimine dair tek kalıntı, gelişen dilin tabanındaki foramen çekumdur. Bu dönemde izole tiroid bezi, bağ doku ile birbirine bağlı iki ayrı lop olarak gelişir ve gelişimin yedinci haftası itibariyle bulunması gereken bölgeye yerleşir. Ultimobrankiyal cisimciklerden gelen hücreler, gelişmekte olan tiroidi sararak kalsitonin üretecek parafoliküler hücreleri (C hücreleri) meydana getirir. Tiroid bezinin ağ dokusu, nöralcrest hücrelerinden meydana gelmektedir(9).

### **2.4. Tiroid Histolojisi**

Sağlıklı tiroid dokusu, septalar oluşturarak parankimi çok sayıda lobüle ayıran fibröz bir kapsülle çevrili çok sayıda follikülden meydana gelmektedir(11). Septalar aynı zamanda her lobüle kan damarları ve sinirlerin ulaşımını sağlamaktadır. Her lobül; ortalama 200µm çapta, fonksiyonel aktivitesine bağlı olarak düz ya da alçak kübik epitelden meydana gelen (folliküler aktivite ne kadar yüksek ise follikülerepitel de o kadar yüksektir) 20-40 yuvarlak follikülden oluşmaktadır(10,11,14). Folliküler hücrelerin merkezlerinde üniform, küçük çekirdekleri olup bazılarında sitoplazmada granüller mevcuttur. Bu hücreler Hürthle hücresi olarak adlandırılmaktadır(11,14). Folliküller esas olarak tiroid hormonu öncülü tiroglobulin içerikli kolloid, viskoz bir materyal ile doludur(11). Tiroid yapısında bulunan bir diğer hücre tipi ise, nöralcrest kökenli parafoliküler hücre ya da C hücresi olarak adlandırılan; folliküller arasında kümecikler oluşturan ve ağırlıklı olarak tiroid loblarının orta-üst kısımlarında bulunan hücrelerdir. Bu hücreler kalsitonin salarak kalsiyum dengesine katkıda bulunmaktadırlar(11,14).

## 2.5. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri, tiroid bezi içinde hücrelerin büyüyerek bir kitle haline gelmesini ifade etmektedir. Bu nodüller halk arasında oldukça yaygın olup ağırlıklı olarak benign bulunmaktadırlar(25). Radyolojik açıdan bu lezyonların, çevresel tiroid parankiminden oldukça farklı yapıda olduğu bilinmektedir. Dünya nüfusunun %3-7'sinin palpe edilebilir bir nodüle sahip olduğu tahmin edilmektedir, ancak hastalar ultrason ile muayene edilebilmeleri durumunda prevalans %70 oranında artış gösterebilmektedir(26). Palpasyondan bağımsız olarak saptanan tiroid nodüllerinin yaklaşık %5'i maligndir, ancak PET taramaları ile saptanan tümörler bu orana dahil değildir. Palpasyon ile saptanamayıp PET taramaları sonucu saptanan tümörlerin malignite riskinin %33 daha yüksek olduğu raporlanmıştır(27,28). Bu nedenle yeni saptanan tiroid nodülleri tiroid kanserini dışlamak için klinik öneme sahiptir.

Bilinen risk faktörleri arasında; baş ve boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, ailede tiroid kanseri veya tiroid hastalıkları öyküsünün varlığı, şüpheli ultrason bulguları, lenfadenopati, guatr geçmişi, kadın ve Asyalı olmak bulunmaktadır(27,29). Tiroid nodüllerine ek olarak boynun önünde ağrısız şişlik, yutkunmada ve nefes almada zorluk, ses değişimi tiroid kanserlerinin diğer semptomlarıdır(30). Malignansi şüphesini artıran diğer risk faktörlerinin olmaması durumunda yalnızca 1 cm üzeri nodüller kanser açısından değerlendirilmektedir. Ultrasonografide tiroidmalignitesinin teşhis edilmesinde kullanılan kriterler; solid yapı, hipoekojenite, düzensiz sınırlar, halo yokluğu, mikrokalsifikasyonlar, merkezi vaskülarizasyon, soliter nodül, heterojenlik, geniş şekle göre daha uzun ve elastikiyet yokluğu olarak belirlenmiştir(31).

İnce iğne biyopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. Çoğu klinik klavuzu 1 cm çapından daha geniş nodüllerin değerlendirilmesinde ince iğne biyopsisini önermektedir(27,32-34). İnce iğne biyopsisinin hata oranı %1-3 arasında değişmekte olup nodülün görece büyük olması durumlarında (>4 cm) bu oran %10-15'e kadar yükselmektedir(34-36).

## 2.6. Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri, ABD'de en yaygın görülen endokrin malignansi olup tüm kanserlerin %1,5'ini oluşturmaktadır(10). ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre 2011 yılında

500.000'den fazla tiroid kanseri vakası bulunmaktadır(37). Amerikan Kanser Birliği, 2020 yılı için 52.890 üzerinde yeni tiroid kanseri vakası beklemekte ve 2.180 tiroid kanseri ile ilişkili ölüm tahmininde bulunmuştur(38).Tiroid kanseri insidansı her yıl %5 oranında artış göstermektedir. Ancak bu artışın nedeni olarak, görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle daha küçük nodüllerin saptanabilmesi ve ince iğne biyopsilerinin olabileceği düşünülmektedir(39-41). Çağlı ve ark.tarafından 2008 yılında yayınlanan çalışmada, tiroid malignansilerinin Türkiye'deki kanserlerin yaklaşık %1'ine karşılık geldiği ve ağırlıklı olarak folliküler hücre kaynaklı iyi diferansiye tümörler olup iyi prognoz gösterdikleri bildirilmiştir(42). Tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre daha yaygın görülmektedir. Ayrıca Beyaz ve Asya/Pasifik ırklarında diğer ırklara göre daha yaygın görüldüğü raporlanmıştır(37, 43).Yakın zamanda yapılan bir çalışmada beyaz ırktaki bireylerde tiroid kanseri insidansında artış olduğu bildirilmiştir(44). Tiroid kanseri her yaş grubunda görülebilmektedir, ancak sıklıkla 45-50 yaş arası bireylerde görülmekte olup ortalama tanı yaşı 50'dir(37).

Klinikte tiroid kanserleri papiller/folliküler kanserleri kapsayan iyi diferansiye kanserler ve medullar/anaplastik kanserleri kapsayan kötü diferansiye kanserler olarak iki ana kategoriye ayrılmıştır(29).

Papiller tiroid kanserlerinin iyi differansiye, klasik papiller kanserlerden oldukça agresif anaplastik tümörlere dek uzanan pek çok farklı alt tipi mevcuttur. İyi diferansiye tümörler, agresifliklerine göre derecelendirildikleri zaman görece az agresif varyantlar folliküler, oksifilik ve sibriform-morular olarak sınıflandırılmaktadır. Çapı 1 cm'den daha küçük olan papiller tiroid karsinomları papiller mikrokarsinomlar olarak adlandırılıp otopsilerin %10-30'unda görülmektedir(45-48).Mikrokarsinomların hastalığa özgü 10-15 yıllık sağkalım oranları %99'u aşmaktadır(49). Genellikle iyi diferansiye papiller tiroid karsinomlarında beş yıllık sağ kalım oranlarının %90'ın üzerinde olduğu belirtilmiştir(50,51). Küçük tümörler, büyük tümörlere göre daha iyi prognoz göstermektedirler.

Folliküler tiroid karsinomları, papiller karsinomlara göre daha kötü prognoz göstermektedirler. Mortalite oranları %5-15 arasında değişmektedir(52). Folliküler

tiroid karsinomunda prognoz, kapsüler ve vasküler invazyonun derecesine bağlıdır. Minimal invaziv tümörler makroskopik olarak tiroid içinde kalsalar da kapsülde mikroskobik invazyon odakları görülebilir. İnvaziv tümörler kapsül ve vasküler ağı tutmakta ve daha kötü bir prognoz göstermektedirler(53-55). İnce iğne biyopsisi ile folliküler adenom ile folliküler karsinom arasında bir ayırım yapılamamakta bu durumda moleküler belirteçlerin analizine gereksinim duyulmaktadır. Güncel yaklaşım olarak, adenom ile karsinomu ayırt edebilmek için diagnostik lobektomi yapılması önerilmektedir(53,56).

Folliküler veya papiller kanserler ilerledikçe veya undiferansiye oldukça prognozları daha da kötüleşmektedir. Anaplastik kanserler, spektrumun en az farklılaşmış ucunda yer alırlar; %0'a yaklaşan beş yıllık hastalısız sağ kalım oranı ve etkene özgü sağ kalım oranı ile en agresif kanserler arasında yer almaktadırlar(57). Anaplastik tiroid kanserleri, iyi farklılaşmış tümörlerin dediferansiyasyonu sonucu oluşabildikleri gibi *de novo* da gelişebilirler(57). Anaplastik tiroid karsinomu özellikle yaşlılarda daha sık görülmektedir.

Medüller tiroid karsinomu, tiroid bezinde doğal olarak bulunan C hücrelerinin kanseri olarak tanımlanmaktadır ve tüm tiroid kanserlerinin %5-8'ini oluşturmaktadırlar. Genellikle çoklu endokrin neoplazileri ile ilişkilidirler(58). Medüller karsinomlarda artmış kalsitonin miktarı önemli bir tümör belirteci olarak bilinmektedir.

## **2.7. Tiroid Kanseri Risk Faktörleri**

Vücuttaki konumu ve iyot tutabilme potansiyelleri nedeniyle özellikle çocukluk çağında tiroid bezleri, radyasyona karşı daha hassastırlar(59,60). Yirmi yaş öncesinde akut radyasyon maruziyetine (örneğin atom bombasından salınan bir enerji) bağlı yükselen tiroid kanseri riski, takip eden 50 yıllık süre boyunca devam etmektedir(61).

ABD'de bireysel radyasyon maruziyet dozu 2000'li yılların ortasına kadar iki katına yükselmiş ancak sonrasında bir düşüş olduğu gözlenmiştir(62,63). Tiroidle ilişkili radyasyonun medikal kaynakları arasında çeşitli tanı ve tedavi prosedürleri (X-ışınları, CT taramaları ve  $^{131}\text{I}$  tedavisi) gösterilebilir. İyonize radyasyon, DNA

kırıklarına ve somatik mutasyonlara yol açması sebebi ile tüm kanserler için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(64).

Moleküler seviyede radyasyon kaynaklı papiller tiroid karsinomları, sahip oldukları kromozomal yeniden düzenlenme mutasyonları ile genellikle BRAF ya da RAS nokta mutasyonları taşıyan sporadik papiller karsinomlardan ayrılmaktadırlar(65,66). Farklı popülasyonlar arasında yapılan çalışmalarda, radyasyon nedenli papiller karsinomlarda azalma ve sporadik papiller karsinomlarda artış raporlanmıştır.

### **2.7.1. İyot Alımı**

İyot, tiroid hormonlarının sentezi için gerekli bir maddedir. Evrensel tuz iyodizasyonun başladığı 1990'lu yıllardan beri, iyotun artan kanser insidansına katkıda bulunup bulunmadığı tartışmalı bir konu olarak gündeme gelmektedir. Fransız Polinezyası, Kaliforniya, Hawaii ve Yeni Kaledonya'da yürütülen çok sayıda olgu kontrol çalışmasında, tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir. Fransız Polinezyası'nda diyetle daha yüksek iyot alımı, tiroid kanseri riskinde anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir(67). Kaliforniya'da iyot maruziyetinin, papiller tiroid karsinomu riski üzerinde zayıf bir etkisi olduğu görülmüştür(68). Hawaii'de yüksek iyot alımı, kadınlar arasında tiroid kanseri için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir(69). Pasifik ada ülkesi Yeni Kaledonya'da iyot alımı ile tiroid kanseri riski arasında önemli bir ilişki saptanamamıştır, ancak iyot bakımından yetersiz olmayan bölgelerde yüksek miktarda balık tüketenler arasında tiroid kanseri riskinde hafif bir artış olduğu belirtilmiştir(70). Çin'de yapılmış bazı araştırmalar, 1996'da zorunlu evrensel tuz iyodizasyonunun başlaması ile papiller tiroid karsinomu insidansındaki artış arasında zamansal bir ilişkiye işaret etmiştir(71). Teng ve ark, 1999-2004 yılları arasında yapılan beş yıllık bir prospektif çalışmada, aşırı iyot alımının olduğu bölgede 13 yeni tiroid kanseri vakası olduğu belirlenirken, yeterli miktardan biraz daha az veya fazla iyot alınan bölgelerde herhangi bir yeni tiroid kanseri teşhis edilmemiştir(72). Danimarka'da iyot takviyesi öncesi ve sonrası tiroid kanseri insidansının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise insidansın, programın uygulanmasından önce artmaya başladığını ve daha sonra artmaya devam ettiğini, ancak insidans artış büyüklüğünün uygulamadan önceki yıllarda daha güçlü olduğu belirtilmiştir(73).

İyot alımının tiroid fonksiyonlarını etkilediği bilinmesine karşın tiroid kanseri ile ilişkili mekanizmalar açıklığa kavuşturulamamıştır. Tiroidstimulan hormonun kronik uyarımı ve papiller karsinomda rol oynayan BRAF mutasyonları olası mekanizmalar olarak düşünülmektedir(74,75).

Ayrıca bazı çalışmalar, iyot alımının genel tiroid kanseri alt tiplerinin dağılımlarını etkileyebileceğini ileri sürmektedir. İyot eksikliği olan alanlarda daha fazla folliküler karsinom ve daha az papiller karsinom bildirilirken, iyot bakımından zengin alanlarda daha fazla papiller alt tip olabileceği raporlanmıştır(68,76,77).

### **2.7.2. Obezite ve Diyabet**

Son 20-30 yılda artan tiroid kanseri insidansı ile artan obezite ve diyabet eğilimi örtüşmekte ancak aralarındaki korelasyon kesin olarak bilinmemektedir(78). Diyabetin; kolon, pankreas, meme, mesane ve prostat kanserleri dahil olmak üzere çeşitli farklı kanser türlerinde artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir(79-81). Ancak diyabet ile tiroid kanseri riski arasındaki ilişki net olarak tanımlanamamıştır. Ondört kohort ve üç olgu kontrol çalışmasını içeren bir sistematik derlemede, önceden diyabeti olan kadınların tiroid kanseri riskinin diyabetik olmayan kadınlara göre arttığı gösterilmiştir(82). Ancak diyabet teşhisinin, kanser insidansında gerçek bir artışa katkı sağlamaktan çok, sağlık taramalarının daha sık gerçekleşmesine vesile olarak tiroid kanserinin daha kolay saptanmasına yol açması olasıdır(83).

Obezite ve diyabet ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiye ait mekanizmalar arasında yüksek seviyelerde insülin direnci ve TSH bulunmaktadır. İnsülin direnci, hücre proliferasyonu ve apoptoz için önemli olan insülini ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yolağını aktive edebilir(84,85). Kronik yüksek insülin seviyeleri, kanser hücreleri tarafından yüksek seviyelerde ifade edilen insülin reseptörlerinin aracılık ettiği tiroid kanseri riskini etkileyebilir. Bununla birlikte, hiperinsülineminin ve insülin direncinin tiroid kanseri riskini artırmadaki özgül etkileri tam olarak bilinmemektedir.

### **2.7.3. Östrojen ve Üreme Faktörleri**

Kadınların tiroid kanseri prevalansının dörtte üçünden fazlasını oluşturduğu göz önüne alındığında, östrojen olası bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(86). Eksojen östrojen maruziyeti; oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi ve

büyüme hormonu ihtiva eden yemler ile beslenen hayvan etlerinin tüketimi gibi çeşitli tıbbi ve çevresel kaynaklar nedeniyle artış göstermektedir. Bununla birlikte, bu faktörlerin tiroid kanseri riski ile ilişkisi net değildir. Hayvan çalışmalarında; östrojen ve reseptörlerinin tiroid kanserinin çoğalmasında, migrasyon ve invazyonda önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir(87,88). Ancak bu verilerin geçerliliği, insan çalışmalarında henüz kanıtlanmamıştır.

#### **2.7.4. Yaşam Tarzı**

İyot alımının yanı sıra değişen beslenme tarzı ve artan gıda katkı maddeleri çeşitleri de tiroid kanseri insidansı ile ilişkilendirilebilir. Örneğin, diyet bileşimimizde artan varlığı ile nitratın tiroid kanseri için bir risk faktörü olduğu kabul görmektedir(89). Nitrat, tiroidin iyodür alımının kompetitif inhibitörü olup potansiyel olarak tiroid fonksiyonlarını etkilemektedir(90).

Fiziksel aktivitenin kanser riski üzerinde rol oynadığı düşünülmeyle beraber birçok kronik durumun giderek inaktif bir yaşam tarzı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Fiziksel aktivitenin tiroid kanseri riskini; endojen DNA onarım kapasitesini yükseltme, vücut yağ oranını azaltma, insülin direncini düşürme ve dolaşımdaki inflamatuvar faktörleri değiştirme gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla etkilediği düşünülmektedir(91-95).

Literatürde sigara kullanımının datiroid kanseri riski ile ilişkili olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır(96,97).

#### **2.7.5. HashimotoTiroiditi**

Kronik otoimmün Hashimototiroiditi (HT) insidansı, tiroid kanseri insidansındaki artışa paralel olarak son yirmi yılda artmıştır(98). Ancak HT ve papiller tiroid karsinomu arasındaki bağlantı tartışmalıdır.

Otoimmün tiroid hastalığı olan hipotiroid hastalarında bulunan yüksek TSH seviyeleri, folliküler epitel proliferasyonunu uyararak papiller karsinom gelişimini teşvik edebilmektedir. Otoimmün tiroidit ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve oksidatif stres yoluyla tiroid tümörü oluşumunu tetikleyebilmektedir(99). Histolojik incelemelerde, HT dokularında folliküler kolloidden yoksun, dağınık mikrofolliküller veya düzensiz şekilli folliküller epitel displazisini işaret etmektedir. Ayrıca sitolojik ve immün-belirteç profilleri de bazı açılardan benzerlik

taşımaktadır(100). Ancak ince iğne aspirasyon sitolojisi ve tiroidektomi örneklerinden elde edilen sonuçlar arasında tutatsızlıklar mevcuttur. İnce iğne biyopsileri ile yapılan çalışmalarda, HT hastalarda belirgin bir papiller tiroid karsinomu artışına neden olmamaktadır(101,102). Tiroidektomi çalışmalarında ise aksine HT papiller karsinom varlığı için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir(103,104).

## **2.8. Tiroid Nodülü Patolojik Değerlendirmesi**

Tiroid kanseri tanı süreci, ameliyat öncesi ve sonrası yapılan patolojik-moleküler değerlendirmeleri içermektedir. Çapı 10mm'den daha küçük nodüller için ince iğne biyopsisine gerek duyulmamaktadır. Daha büyük nodülleri aspire etme kararları, lezyon boyutu ve sonografik görünümüne göre yönlendirilmelidir(4). Sitolojik bulgular, farklı malignite riskleri ile ilişkili tanı kategorilerine sınıflandırılmaktadır(105).

Diferansiye tiroid karsinomları (kötü diferansiye türler de dahil olmak üzere) tanı prosedürleri pre-postoperatif moleküler ve patolojik değerlendirmeleri kapsamaktadır. Çapı 10mm altındaki nodüller için ince iğne biyopsisi gerekli değildir. Daha büyük nodüllerin aspirasyonuna, lezyon büyüklüğü ve sonografik görünümüne göre karar verilmelidir(4). Sitoloji bulguları, farklı malignansi riskleri ile ilişkili tanı kategorilerine göre sınıflandırılmaktadır(105). Çoğu malign tiroid tümörü sitolojik olarak tanımlanabilmekle beraber istisnalara örnek olarak folliküler tiroid karsinomları ile invaziv-olmayan papiller benzeri nükleer özellikli folliküler tiroid neoplazmi verilebilir. Bu tümörler farklı tiroid sitoloji raporlama tablolarında "belirlenemeyen" olarak sınıflandırılmaktadır(106).

Kötü diferansiye karsinomunun ince iğne biyopsisi ile tanısı, belirgin derecede artmış mitotik aktivite ve/veya nekroz izlenmediği sürece zordur. Morfolojik olarak kesinleşemeyen tanılarda özel olarak tasarlanmış gen panellerinin malignansi tanımlamasında faydalı oldukları kanıtlanmıştır(107). Rezekte edilen farklılaşmış tiroid karsinomları, histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün **Tablo 2'**de belirtilen kriterlerine göre sınıflandırılmaktadır(108). Uzun süreli takipte düşük-seviyeli davranışları sebebiyle enkapsüle invaziv olmayan folliküler papiller tiroid karsinom varyantları, invaziv olmayan papiller benzeri nükleer özellikli folliküler

tiroid neoplazmı (NIFTP) olarak adlandırılmakta olup Avrupa'daki tüm vakaların yaklaşık %20'sini meydana getirmektedirler(109).

**Tablo 2.** İyi farklılaşmış tiroid karsinomlarının DSÖ tarafından belirtilen morfolojik parametreleri ve moleküler belirteçlerine göre sınıflandırılması

<b>Tümör Tipi</b>	<b>Morfoloji</b>	<b>Moleküler Belirteçler</b>
<b>NIFTP</b>	Kapsüllü, net çekirdek, papilla yok	RAS, BRAF K601E
<b>Papillerkarsinom</b>		
<b>Klasik</b>	Papilla ve net çekirdek	BRAF V600E, RET/PTC fus, NTRK fus, ALK fus, 1q amp
<b>Foliküler varyant</b>	Folikül ve net çekirdek	BRAF K601E, RAS, PAX8/PPARc, EIF1AX, THADA fus, 22q del
<b>Uzun, kolon hücreli, solid, hobnail</b>	Özgül yapısal ve hücrel özellikler	BRAF V600E, 1q amp, TERT promotor, TP53, PIK3CA, CTNNB1
<b>Folikülerkarsinom</b>	Kapsülerinvazyon (minimal invaziv), vaskülerinvazyon 4> kan damarları (anjyoinvaziv), ekstratiroidalinvazyon (yaygın invaziv)	RAS, PAX8/PPARc, PTEN, PIK3CA, TSHR, TERT promotor, CNA
<b>Hürtle hücreli karsinom</b>	Kapsülerinvazyon (minimal invaziv), vaskülerinvazyon 4> kan damarları (yaygın invaziv)	RAS, EIF1AX, PTEN, TP53, CNA, mtDNA
<b>Kötü diferansiyekarsinom</b>	İnvazyon, mitoz >3, nekroz, karmaşık çekirdek görüntüsü	RAS, TERT promotor, TP53, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, AKT1, EIF1AX, ALK fus, histonmetiltransferazlar, SWI/SNF kromatin yeniden modelleme kompleksi

Amp: Amplifikasyon; CNA: Kopya numarası değişimi; del: Delesyon; fus: füzyon; NIFTP: invaziv-olmayan papiller benzeri nükleer özellikli folliküler tiroid neoplazmı; SWI/SNF: Switch/sükroznon-fermentable

### 2.9. Tiroid Bezinin Radyolojik İncelemesi

Ultrasonografi tiroid nodülünün başlangıç karakterizasyonu için tercih edilen bir yöntemdir(110). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tiroid nodülleri saptanabilmesine rağmen, bu yöntemler bir nodülün

karakterizasyonu için yararlı değildirler. Pozitron emisyon tomografisi (PET) bazen tiroid nodüllerinin belirlenmesine yardımcı olabilmektedir ancak PET'in benign lezyonların malign lezyonlardan ayırt edilmesinde sınırlı faydası olduğu düşünülmektedir(111-113).

Tiroid bezinin ultrasonografi ile incelenmesi sırasında hasta supin pozisyonda yatırılmakta ve boynun ekstansiyonda tutulması sağlanmaktadır. Boynun küçük bir destekle (yastık vb.) desteklenmesi sonucu alt poller daha görünür hale gelmektedir. Transvers ve longitudinal görüntüler alındıktan sonra tiroid volümü hesaplanmaktadır(114).

## **2.10. Pediatrik Tiroid Kanseri**

En yaygın pediatrik endokrin kanser olan tiroid kanseri, 2012-2016 yılları arasında görülen tüm pediatrik kanserlerin %6'sını meydana getirmektedir(115). "Surveillance, Epidemiology and End Results Program" tarafından yayınlanan bilgiler ışığında; Amerika Birleşik Devletleri'nde saptanan tüm tiroid kanserleri vakalarının %1-8'ini genç ve çocukların oluşturduğu ifade edilmiştir(115,116). Nadiren neonatal tiroid karsinomu bildirilmiş olup(117) çoğu pediatrik tiroid karsinom vakasının ikinci on yıllık süreçte meydana geldiği bilinmektedir(115). Yaş artışı ile kadın ve erkek hasta oranında belirgin bir dengesizlik meydana gelmektedir. 15-19 yaş arası hastalarda kadın erkek oranı 6:1 olarak bildirilmiştir(115).

Pediatrik tiroid kanserlerinin %80-90'ını papiller tiroid karsinomu (*papillary thyroid carcinoma-PTC*), yaklaşık %10'unu folliküler tiroid karsinomu (*follicular thyroid carcinoma-FTC*) ve yaklaşık %3-5'ini medullar tiroid karsinomu (*medullary thyroid carcinoma-MTC*) oluşturmaktadır(118). Anaplastik tiroid karsinomu ve kötü diferansiye tümörler (PDTC) ise nadir görülmektedir.

1975-1995 yılları arasında görülen yıllık yüzdesel değişimin pozitif yönde %0,8 iken bu oranın 1996-2016 yılları arasında pozitif yönde %4,6'ya yükselmesi, geçtiğimiz kırk yıllık süreçte pediatrik tiroid kanserinin insidansında meydana gelen artışı göz önüne sermektedir. Bu artışın en yüksek olduğu tiroid kanseri alt tipi, aynı zamanda en yaygın PTC'dir. Ancak folliküler tiroid karsinomu (FTC) için de artış bildirilmiştir(119). Pediatrik hastalarda MTC, ATC ve PDTC'nin nadiren izlenmesi sebebiyle bu artışta etkileri minör seviyededir(118).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Şekli**

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bölümü'ne Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri, arasında başvuran ve tiroid nodülü saptanan 269 hasta dahil edildi. Tiroid nodülütanısı alan hastalar OMÜ Tıp Fakültesi Arşiv'indeki hasta dosyaları taranarak belirlendi. Hastalara ait cinsiyet, tanı yaşı, başvuru nedeni, ailede tiroid hastalığı öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme incelemeleri, İİAB sonuçları, uygulanan tanı ve tedavi yöntemleri retrospektif olarak değerlendirildi.

#### **3.2. Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirme**

Hastaların tanı sırasında tiroid hormon düzeylerinden triiyodotronin (sT3), serbest tiroksin (sT4) ve tirotropin (TSH) düzeyleri kayıt edildi. Tiroid hormonları için hastanemiz laboratuvarının normal referans değerleri; TSH:0,51-4,3µIU/mL; sT3:2560-5010pg/mL; sT4:0,980-1,630ng/dL idi. Tiroid otoantikörlerinden anti-tiroidperoksidaz antikoru (Anti-TPO) referans değeri: 0-26 IU/mL, anti-tiroglobulin antikoru (AntiTg) referans değeri: 0-64 IU/mL idi. Laboratuvarımızda ROCHE602 ve COBAS 8000 adlı cihazlar ve çalışma kiti olarak da TSH, FT3 VE FT4 kullanıldı.

#### **3.3. Tiroid Görüntüleme Yöntemleri**

Tiroid ultrasonografi ile tiroid bezi boyutları, parankim ekojenitesi, doku kanlanması, nodül varlığı incelendi. Tiroid hacmi ultrasonografide ölçülen tiroid bezi boyutları kullanılarak; DSÖ tarafından önerilen formüle göre tiroid volümü hesaplandı(114).

$$\text{Volüm (ml)} = \text{Derinlik (cm)} \times \text{Genişlik (cm)} \times \text{Uzunluk (cm)} \times \pi/6$$

#### **3.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için SPSS-22 yazılım programı kullanıldı. Sürekli değişkenler hem ortalama ± standart sapma hem de ortanca ve minimum/maksimum (dağılım) olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Parametrik test varsayımları sağlanmadığından bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki Kare Analizi ile incelendi. İstatistiksel önemlilik düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi. Birden fazla bağımsız değişken analizi için lojistik regresyon yöntemi kullanıldı.

### **3.5. Etik Kurul**

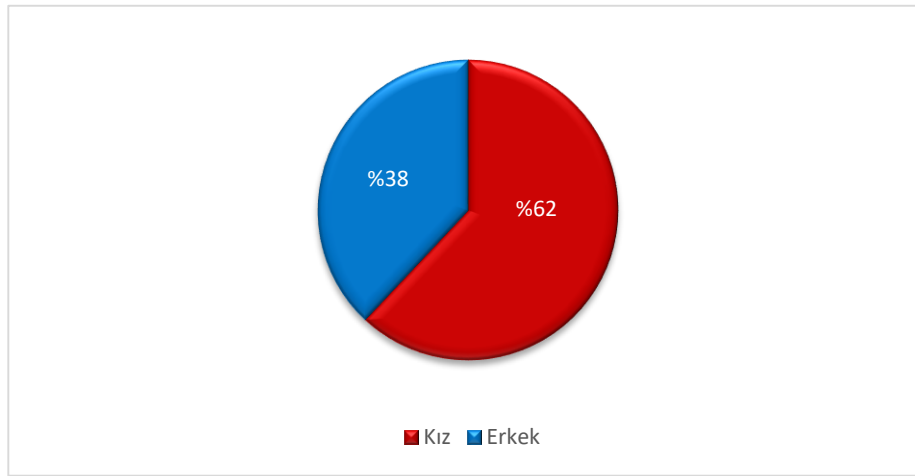
Bu tez çalışması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 29.01.2021 tarihli ve 2021/54 karar numarasıyla etik kurul onayı alındı(Ek-1).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğinde 1 Ocak 2015- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında tiroid nodülü tanısı alan toplam 269 olgu dahil edildi. Hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi.

##### 4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamızın verileri incelendiğinde 269 olgunun, 167'sinin (%62) kız, 102'sinin ise (%38) erkek olduğu saptandı (Şekil 2). K/E oranı 1,6:1 olarak belirlendi.



Şekil 2. Olguların cinsiyete göre dağılımı

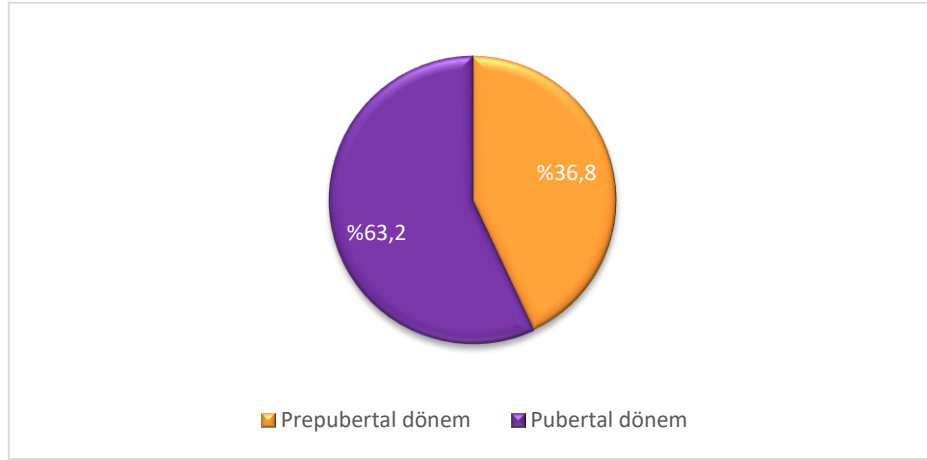
Olguların tanı aldıkları medyan yaş 12,6 yıl (dağılım: 0,1/18,1) olarak saptandı. Kız olguların tanı alma yaşı (14,0 yıl) erkek olguların tanı alma yaşından (9,9 yıl) önemli şekilde yüksekti ( $p<0,001$ ). Erkeklerin daha erken yaşta tanı aldıkları belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Tanı alma yaşına ilişkin veriler

Cinsiyete göre tanı alma yaşı (yıl)				
Kız		Erkek		p
X±SD	Medyan (Dağılım)	X±SD	Medyan (Dağılım)	
12,6±4,0 yıl	14,0 (0,1/17,7)	9,7±4,9 yıl	9,9 (0,1/18,1)	<0,001*

Mann-Whitney U testi, X: Ortalama, SD: Standartdeviasyon, \*:  $p<0,05$

Alınan anamnezlere göre kızlarda Tanner evrelemesine göre telarşın evre 2 ve üzerinde olması, erkeklerde ise testis volümünün 4 ml ve üzerinde olması puberte olarak kabul edildi. Bu ayrıma göre olguların 99'unun (%36,8) prepubertal dönemde, 170'inin (%63,2) pubertal dönemde olduğu tespit edildi (Şekil 3). Kız olguların 44'ü (%26,3) prepubertal dönemde tanı alırken, 123'ü (%73,7) pubertal dönemde, erkek olguların ise 55'i (%53,9) prepubertal dönemde tanı alırken, 47'sinin (%46,1) pubertal dönemde tanı aldığı görüldü (Tablo 4). Prepubertal dönemdeki olguların K/E oranı 0,8:1, pubertal dönemdeki olguların K/E oranı ise 2,6:1 olarak hesaplandı.



Şekil 3. Olguların prepubertal ve pubertal dağılımı

Cinsiyete göre tanı alma dönemleri arasında istatistiksel olarak önemli fark saptandı ( $p < 0,001$ ). Kız olguların çoğunluğu pubertal dönemde tanı alırken, erkek olguların çoğunluğunun prepubertal dönemde tanı aldığı belirlendi.

Tablo 4. Cinsiyete göre tanı alma dönemlerine ilişkin veriler

Cinsiyet	Prepubertal dönem n (%)	Pubertal dönem n (%)	p
Kız	44 (%26,3)	123 (%73,7)	<0,001*
Erkek	55 (%53,9)	47 (%46,1)	

Ki-kare testi, n: Olgu sayısı, %: Yüzde, \*:  $p < 0,05$

Olguların medyan boy SDS değeri 0,08 (dağılım: -2,4/2,5), vücut ağırlığı 0,3 (dağılım: -3,4/3,8) ve vücut kitle indeksi 0,2 (dağılım: -2,7/2,8) olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında boy ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak önemli fark saptanmazken, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak önemli fark olduğu

belirlendi(**Tablo 5**). Boyları ve vücut ağırlıkları -2 SDS ve +2 SDS dışında kalan 11 hasta büyüme gelişme geriliği nedeni ile polikliniğimizde takip edildi.

**Tablo 5.** Olguların cinsiyete göre boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi standart deviasyon skorlarının dağılımı

	Kız		Erkek		p
	Medyan (Dağılım)	X±SD	Medyan (Dağılım)	X±SD	
Boy SDS	0,07 (-2,4/2,4)	-0,03±1,2	0,10 (-2,4/2,5)	0,11±1,5	0,478
Vücut ağırlığı SDS	0,41 (-2,5/3,3)	0,35±1,3	0,17 (-3,4/3,8)	-0,03±1,5	0,118
VKİ SDS	0,50 (-2,7/2,8)	0,44±1,3	-0,24 (-2,5/2,7)	-0,10±1,3	0,009*

Mann-Whitney U testi, VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru, X: Ortalama, SD: Standart deviasyon, \*: p<0,05

#### 4.2. Hastaların Başvuru Anındaki Yakınmaları

Başvuru anında ilk gelişlerinde yakınması olan olgu sayısı 89'du. Bu olguların 56'sının (%63) kız, 33'ünün (%37) erkek olduğu belirlendi. Yakınma bildiren 89 olgudan 17'sinin (%19,1) birden fazla yakınmaya (kabızlık, ishal, ciltte kuruluk, soğuk intoleransı, çarpıntı, terleme, kilo kaybı) sahip olduğu saptandı. Sekiz olguda (%9) ise sinirlilik, tremor, saç dökümesi gibi diğer yakınmalar mevcuttu. Yakınması olan ve olmayan olgular arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak önemli fark yoktu (p=0,842). Puberte öncesi olguların 30'unda (%33,7) başvuru anında yakınma varken, puberteye girmiş olguların 59'unun (%66,3) başvuruda yakınma bildirdiği saptandı. Yakınması olan ve olmayan olgular arasında tanı yaşı açısından önemli bir fark olmadığı tespit edildi (p=0,735). Ayrıca pubertal gelişim açısından yakınma oranında önemli fark yoktu (p=0,503).

Tüm olgular açısından en sık karşılaşılan yakınma ciltte kuruluk olurken (n=26, %29,2), bunu kabızlık (n=22, %24,7), soğuk intoleransı (n=19, %21,4) ve terleme (n=17, %19,1) takip etmekteydi. Prepubertal dönemde en sık karşılaşılan yakınma terleme (n=9, %30) olurken bunu kabızlık (n=6, %20) ve soğuk intoleransı (n=5, %16,7) izlemekteydi. Pubertal dönemde ise en sık karşılaşılan yakınma ciltte kuruluk (n=23, %39) iken, bunu kabızlık (n=16, %27,1) ve soğuk intoleransının (n=14, %23,7) takip ettiği görüldü(**Tablo 6**). Ciltte kuruluk ve kilo kaybı yakınmaları olan

olguların tanı alma dönemleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu ( $p<0,05$ ). Hem ciltte kuruluk hem de kilo kaybı pubertal dönemde daha yaygın görülmekteydi.

**Tablo 6.** Olguların pubertal dönemlerine göre başvuru anındaki yakınma sıklıkları

	<b>Prepubertal (30) n (%)</b>	<b>Pubertal(59) n (%)</b>	<b>p</b>	<b>Toplam(89) n (%)</b>
<b>Kabızlık</b>	6 (20)	16 (27,1)	0,091	22(24,7)
<b>İshal</b>	2 (6,7)	1 (1,7)	0,835	3 (3,4)
<b>Ciltte kuruluk</b>	3 (10)	23 (39,0)	<0,001*	26(29,2)
<b>Soğuk intoleransı</b>	5 (16,7)	14 (23,7)	0,095	19 (21,4)
<b>Terleme</b>	9 (30)	8 (13,6)	0,366	17 (19,1)
<b>Çarpıntı</b>	1 (3,3)	8 (13,6)	0,093	9(10,1)
<b>Kilo kaybı</b>	1 (3,3)	9 (15,3)	0,021*	10(11,2)
<b>Diğer</b>	3 (10)	5 (8,5)	0,726	8 (9,0)

Ki-kare testi, \*:  $p<0,05$ , n: Olgu sayısı, %: Yüzde

#### **4.3. Hastaların Başvuru Anındaki Ek Hastalıkları**

Ek hastalıklara ilişkin veriler incelendiğinde; olguların dokuzunun (%3,4) Haşimato tiroditi ile takipli olduğu görüldü. Bir olgu hem Haşimato tiroditi hem de Turner Sendromu tanısı ile takip edilmekteydi. Haşimato tiroditiden sonra en sık görülen ek hastalık Tip 1 diyabetüs mellitus (DM) idi. Üç olgunun (%1,1) Tip 1 DM olduğu saptandı. Bunlara ek olarak olguların birinin sakrokoksigeal teratom nedeniyle opere edildiği, birinde Graves Hastalığı olduğu, birinde santral hipotiroidi bulunduğu ve birinin ise 2019 yılında AML M5 tanısı aldığı tespit edildi. Bir olgu (%0,4) Metimazol, 23 olgu (%8,6) ise Levotiron kullanmaktaydı. Levotiron kullanan olgulardan biri Haşimato tiroditi ile takipli, biri sol troidektomi boyun disseksiyonu geçirmiş, ikisi ise radyoaktif iyot tedavisi almıştı.

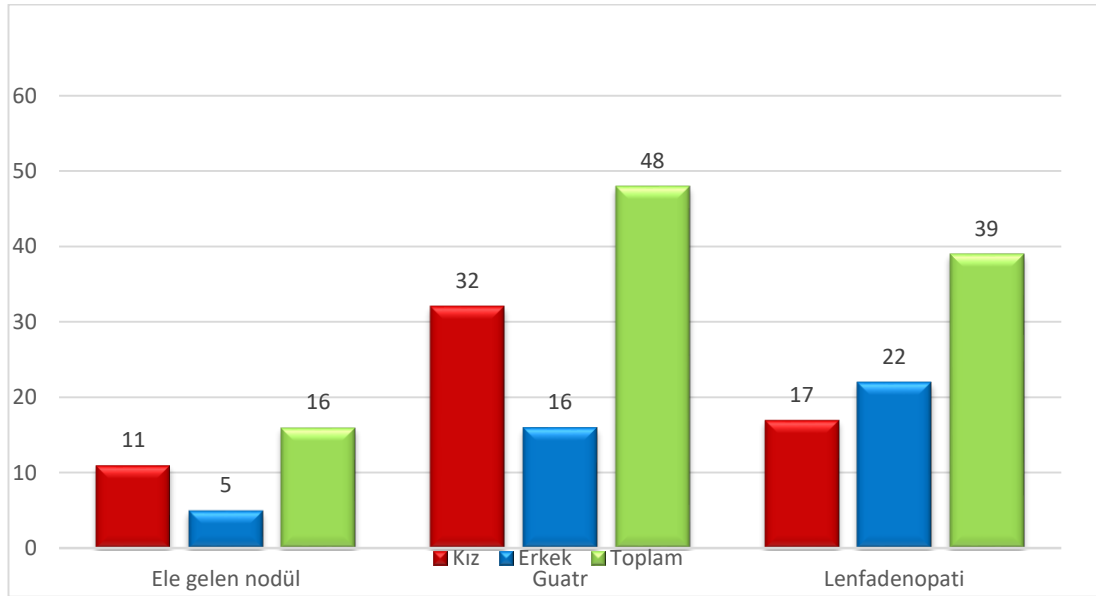
#### **4.4. Aile Öyküsüne İlişkin Verilerin İncelenmesi**

Olguların tümünün aile öyküleri incelendiğinde 29 olgunun (%10,8) ailesinde nodül hikayesi, 75 olgunun (%27,9) ailesinde guatr hikayesi ve sekiz olgunun (%3) ailesinde tiroid kanseri hikayesi bulunmaktaydı. Kızlarda toplamda 78 olgunun

(%46,7) ailesinde hastalık hikayesi varken, erkeklerde bu sayı toplamda 34 (%33,3) idi. Kızlarda 21 olgunun (%26,9) ailesinde nodül hikayesi, 54 olgunun (%69,2) ailesinde guatr hikayesi ve üç olgunun (%3,9) hikayesinde ise tiroit kanseri hikayesi olduğu tespit edildi, erkeklerde ise sekiz olgunun (%23,5) ailesinde nodül hikayesi, 21 olgunun (%61,8) ailesinde guatr hikayesi ve beş olgunun (%14,7) ailesinde tiroit kanseri hikayesi olduğu belirlendi.

#### 4.5. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene bulgularına göre 16 olguda (%6) ele gelen nodül, 48 olguda (%17,8) guatr ve 39 olguda (%14,5) ise lenfadenopati (LAP) tespit edildi. Fizik muayene bulgularının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; erkek olguların beşinde (%11,6) ele gelen nodül, 16'sında (%37,2) guatr ve 22'sinde (%51,2) LAP tespit edilirken; kız olguların 11'inde (%18,3) ele gelen nodül, 32'sinde (%53,3) guatr, 17'sinde (%28,3) LAP saptandı (Şekil 4). Ele gelen nodül ( $p=0,791$ ) ve guatr ( $p=0,515$ ) açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmazken, LAP varlığı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli fark olduğu görüldü ( $p=0,012$ ). Lenfadenopatinin erkeklerde daha fazla görüldüğü belirlendi.



Şekil 4. Fizik muayene bulgularının cinsiyete göre dağılımı

Ele gelen nodül tespit edilen erkeklerden üçü (3/5) pubertal, ikisi (2/5) prepubertal dönemdeyken, kızlardan ikisi (2/11) prepubertal, dokuzu (9/11) pubertal dönemdeydi. Guatr tespit edilen erkek olgulardan beşi (5/16) prepubertal dönemdeyken 11'i (11/16) pubertal dönemde olup, kız olgulardan altısı (6/32)

prepubertal dönemdeyken 26'sı (26/32) pubertal dönemdeydi. LAP tespit edilen erkek olgulardan 13'ü (13/22) prepubertal dönemdeyken dokuzu (9/22) pubertal dönemde olup, kız olgulardan beşi (5/17) prepubertal dönemdeyken 12'si (12/17) pubertal dönemdeydi.

Ele gelen nodülü olan kız ve erkek olguların yaşları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı (Erkek=9,3 yıl (dağılım: 2,4/15,1), Kız=14,4 yıl (dağılım:7,6/16,3) (p=0,062). Guatr tespit edilen erkek olguların medyan yaşı (12,1 yıl dağılım: 2,4/17,9) kızların medyan yaşından (15,2 yıl dağılım: 4,0/17,6) önemli olarak daha düşüktü (p=0,030). LAP tespit edilen erkeklerin medyan yaşı (9,1 yıl dağılım: 1,9/15,6) kızların medyan yaşından (14,2 yıl dağılım: 4,0/16,3) önemli olarak daha düşüktü (p=0,008).

#### **4.6. Olguların Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirmelerine İlişkin Veriler**

Olguların tiroid hormon düzeylerine ilişkin veriler incelendiğinde; serbest triiyodotronin (st3) seviyesinin olguların 233'ünde (%86,6) normal seyrederken 30'unda (%11,2) yüksek, altısında ise düşük olduğu görüldü. Serbest tiroksin (sT4) değerleri olguların 229'unda (%85,2) normal, 27'sinde (%10) yüksek, 13'ünde (%4,8) düşük seviyedeydi. Tirotropin (TSH) değerlerinin ise 185 (%68,8) olguda normal, 70 (%26) olguda yüksek, 14 (%5,2) olguda düşük seviyede olduğu tespit edildi (**Tablo 7**).

**Tablo 7.** Tiroid nodülü tanılı hastaların hormonal değerlerine ilişkin veriler

<b>n (%)</b>	
<b>Serbest triiyodotronin (sT3)</b>	
Normal (2,560-5,010pg/mL)	233 (86,6)
Düşük (<2,560pg/mL)	6 (2,2)
Yüksek (>5,010pg/mL)	30 (11,2)
<b>Serbest tiroksin (sT4)</b>	
Normal (0,980-1,630ng/dL)	229 (85,2)
Düşük (<0,980ng/dL)	13 (4,8)
Yüksek (>1,630ng/dL)	27 (10,0)
<b>Tirotropin (TSH)</b>	
Normal (0,51-4,3µIU/mL)	185 (68,8)
Düşük (<0,51µIU/mL)	14 (5,2)
Yüksek (>4,3µIU/mL)	70 (26,0)

Olguların tiroid otoantikörlerine ilişkin veriler incelendiğinde; 220 (%81,8) olguda antitiroidperoksidaz antikörünün (anti TPO) değerlendirilmiş olduğu görüldü, bu olguların 183'ünde (%68) antitiroidperoksidaz antikörü negatifken, 37'sinde (%13,8) pozitif. Bir diğer tiroidoto antikörü olan antitiroglobulin antikörü (anti Tg) olguların 215 (%79,9)'unda değerlendirilmişti. Elde edilen verilere göre olguların 183'ünde (%68) anti-Tg negatif saptanırken, 32'sinde (%11,9) pozitif (Tablo 8).

Bu parametrelere ek olarak 74 (%27,5) olguda tiroglobülin düzeylerine ilişkin ölçümlerin yapılmış olduğu belirlendi. Bu verilere göre tiroglobülin değerleri olguların 57'sinde (%21,2) normal düzeyde seyrederken, 14'ünde (%5,2) yüksek, üçünde (%1,1) düşük seviyeydi. Kalsitonin yalnızca üç olguda incelenmiş olup olguların ikisinde normal, birinde yüksek seviyede olduğu saptandı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Tiroid nodülü tanılı olguların tiroidotoantikörleri, tiroglobülin ve kalsitonin değerlerine ilişkin veriler

<b>Antitiroidperoksidaz antikoru (anti TPO)n (%)</b>	
Normal (0-26 IU/mL)	183 (68)
Yüksek (>26 IU/mL)	37 (13,8)
Değerlendirilmemiş	49 (18,2)
<b>Antitiroglobulin antikoru (anti Tg)</b>	
Normal (0-64 IU/mL)	183 (68)
Yüksek (>64 IU/mL)	32 (11,9)
Değerlendirilmemiş	54 (20,1)
<b>Tiroglobulin</b>	
Normal (1,6-60 ng/ml)	57 (21,2)
Düşük (<1,6 ng/ml)	3 (1,1)
Yüksek (>60 ng/ml)	14 (5,2)
Değerlendirilmemiş	195 (72,5)
<b>Kalsitonin</b>	
Normal (<11,5pg/ml)	2 (0,7)
Yüksek (>11,5 pg/ml)	1 (0,4)
Değerlendirilmemiş	266 (98,9)

#### **4.7. Tiroid Ultrasonografi Bulguları**

Tiroid nodüllerine ilişkin veriler incelendiğinde; tiroid nodüllerinin 51'i (%19) solid, 156'sı (%58) kistik, 41'i (%15,2) mikst ve 43 nodül ise (%16) kolloidal yapıdaydı. Solid tiroid nodüllerinin 28'ine İİAB yapıldı ve patoloji sonuçlarına göre solid nodüllerden dokuzunun (%32,1) malign özellik, 19'unun (%67,9) benign özellik gösterdiği tespit edildi. Kistik tiroid nodüllerinden 38'ine İİAB yapıldı ve patoloji sonuçları incelendiğinde kistik nodüllerden altısının (%15,8) malign, 32'sinin (%84,2) benign olduğu saptandı. Mikst tip nodüllerin 16'sına İİAB yapıldı ve bunlardan beşinin (%31,3) malign, 11'inin (%68,7) benign özellik gösterdiği belirlendi. Kolloidal yapıdaki nodüllerin altısına İİAB yapılmış olup bunlardan birinin (%16,6) malign, beşinin (%83,4) benign olduğu tespit edildi. Tiroid nodül yapısı ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenemedi ( $p>0,05$ ) (**Tablo 9**).

**Tablo 9.** Tiroid nodül yapısına ilişkin veriler

Tiroid nodül yapısı	n (%)	p
Solid	51 (19)	0,415
Kistik	156 (58)	0,060
Mikst	41 (15,2)	0,748
Kolloid	43 (16)	0,505

Ki-kare testi, \*:  $p < 0,05$ , n: Nodül sayısı, %: Yüzde

Olguların 85'inde (%31,6) nodül vasküleritesinde artış olduğu saptandı. Kanlanmanın belirgin olduğu 43 olguya İİAB yapılmıştı ve patoloji sonuçlarına göre 15 olgu (%34,9) malign, 28 olgu (%65,1) benign nodül bulgularına sahipti. Bunlara ek olarak ultrasonografide 221 olguda (%82,2) halo görülmedi ve 112 olguda (%41,6) LAP tespit edildi (**Tablo 10**).

Halo yokluğu saptanan 59 nodüle (%26,7), vaskülerite artışı olan 43 nodüle (%50,6) ve LAP tespit edilen 39 nodüle (%34,8) İİAB uygulandı. Patoloji sonuçları incelendiğinde; halo yokluğu saptanan 59 nodülden 13'ünün (%22) malign, 46'sının (%78) benign; vaskülerite artışı olan 43 nodülden 15'inin (%34,9) malign, 28'inin (%65,1) benign; LAP tespit edilen 39 nodülden 11'inin malign (%28,2), 28'inin (%71,8) benign özellikte olduğu görüldü. Halo yokluğu, vaskülerite artışı ve LAP ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo10.** Tiroid nodüllerine ilişkin ultrasonografik veriler

		n (%)	p
<b>Halo</b>	<b>Var</b>	5 (1,8)	0,233
	<b>Yok</b>	221 (82,2)	
	<b>Bilgi Verilmemiş</b>	43 (16,0)	
<b>Kanlanma belirgin</b>	<b>Var</b>	85 (31,6)	0,160
	<b>Yok</b>	154 (57,2)	
	<b>Bilgi Verilmemiş</b>	30 (11,2)	
<b>USG'de LAP</b>	<b>Var</b>	112 (41,6)	0,791
	<b>Yok</b>	157 (58,4)	

Ki-kare testi, \*:  $p < 0,05$ , n: Olgu sayısı, %: Yüzde

Olguların medyan tiroid hacim SDS değerleri 0,8(dağılım: -2,5/19,4) iken, medyan nodül uzun çapları 4,0 mm (dağılım: 1,0/60,0) olarak hesaplandı. (**Tablo 11**).

**Tablo 11.** Tiroid nodül büyüklüğüne ilişkin veriler

	<b>X±SD</b>	<b>Medyan (Dağılım)</b>
<b>Tiroid Hacim SDS</b>	1,6±3,1	0,8 (-2,5/19,4)
<b>Tiroid Nodül Uzun Çapı (mm)</b>	6,6±7,8	4,0 (1,0/60,0)

X: Ortalama, SD: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru

Kız olguların medyan tiroid hacim SDS değeri 0,8 (dağılım: -2,5/19,4), tiroid nodül uzun çapı ise 4,5 mm (dağılım: 1,0/60,0) idi. Erkek olgularda ise tiroid hacim SDS değeri 0,8 (dağılım: -2,3/13,3) olarak hesaplanırken, tiroid nodül uzun çapı 4 mm (dağılım: 1,0/38,0) olarak tespit edildi. Tiroid nodül uzun çapı (p=0,250) ve tiroid hacim SDS değerleri (p=0,329) açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunamadı (**Tablo 12**).

**Tablo 12.** Tiroid nodül büyüklüklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	<b>Kız</b>		<b>Erkek</b>		<b>p</b>
	<b>Medyan (Dağılım)</b>	<b>X±SD</b>	<b>Medyan (Dağılım)</b>	<b>X±SD</b>	
Tiroid Hacim SDS	0,8 (-2,5/19,4)	1,9±3,47	0,8 (-2,3/13,3)	1,14±2,36	0,329
Tiroid nodül uzun çapı (mm)	4,5 (1,0/60,0)	7,4±8,8	4,0 (1,0/38,0)	5,4±5,5	0,250

Mann Whitney U testi, X: Ortalama, SD: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru, \*: p<0,05

Prepubertal dönemde tanı alan olguların medyan tiroid nodül hacmi SDS değerleri 0,4 (dağılım: -2,3/7,6) iken, tiroid nodül uzun çapları 4 mm (dağılım:1,0/37,0)idi. Pubertal dönemde tanı alan olguların ise medyan tiroid nodül hacmi SDS değerleri 1,2 (dağılım: -2,5/19,4) olarak belirlenirken, tiroid nodül uzun çapları 5 mm (dağılım: 1,0/60,0) olarak hesaplandı. Tiroid hacim SDS değerleri ve tiroid nodülü uzun çapı açısından prepubertal ve pubertal olgular arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu (p=0,002, p=0,027). Pubertal dönemdeki olguların tiroid nodül uzun çapları daha büyüktü (**Tablo 13**).

**Tablo 13.** Tiroid nodül büyüklüklerinin prepubertal ve pubertal döneme göre karşılaştırılması

	Prepubertal		Pubertal		p
	Medyan (Dağılım)	X±SD	Medyan (Dağılım)	X±SD	
Tiroid Hacim SDS	0,4 (-2,3/7,6)	0,7±1,7	1,2 (-2,5/19,4)	2,2±3,6	0,002*
Tiroid nodül uzun çapı (mm)	4,0 (1,0/37,0)	4,8±4,4	5,0 (1,0/60,0)	7,7±9,0	0,027*

Mann Whitney U testi, X: Ortalama, SS: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru, \*: p<0,05

Çalışmamızda 37 (%13,8) olgunun tiroid nodül uzun çapının 1 cm'den büyük olduğu tespit edildi. Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında kızların 31'inde (%18,6), erkeklerin ise altısında (%5,9) tiroid nodül uzun çapı 1 cm'den büyüktü. Bir cm'den büyük tiroid nodül varlığı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu görüldü (p=0,003). Kızlarda >1 cm tiroid nodül uzun çapının daha fazla görüldüğü saptadı. Çapı bir cm'den büyük olan olguların medyan tanı yaşı 14,3 yıl (dağılım: 5,3/17,6) olarak belirlendi. Tiroid nodül uzun çapı >1 cm olan ve <1 cm olan gruplar arasında tanı alma yaşı açısından istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edildi (p=0,003). Uzun çapı 1 cm'den büyük tiroid nodülü olan olguların (medyan: 14,3 yıl, dağılım: 5,3/17,6), çapı küçük olan olgulardan (medyan: 12,3 yıl, dağılım: 0,1/18,1) daha geç tanı aldıkları saptandı

#### **4.8. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Bulguları**

Olguların 73'üne (%27,1) ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanmış olup, bu olgulardan 22'si (%30,1) erkek, 51'i (%69,9) kızdı. İnce iğne aspirasyon biyopsisi uygulanan olguların 70'i (%95,9)'u bölümümüze sevk ile geldi. Yakınması olan 89 olgunun 36'sına (%40,5), tesadüfen polikliniğimize başvuran 142 olgunun ise 31'ine (%21,8) İİAB yapıldı. Çalışmamızda patoloji sonuçlarından papiller tiroid kanseri, folliküler adenom ve folliküler karsinom malign nodül bulgusu olarak sınıflandırılırken; bening, bening lenfosittik tiroidit, non-diagnostik, önemi belirsiz folliküler lezyon sonuçları ise bening tiroid nodülü bulgusu olarak kabul edildi. Patoloji sonuçlarına göre olguların 19'unda (%26) malign nodül bulgusu (papiller tiroid kanseri, folliküler adenom, folliküler karsinom) tespit edilirken, 54'ünde (%74) bening nodül bulgusu saptandı. İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılan olgularda en

sık karşılaşılan patolojik durum papiller tiroid karsinomu olurken (n=16, %21,9), bu olgulardan 11'inin (%68,8) total tiroidektomi geçirdiği saptandı. Foliküler karsinom saptanan bir olguya sol lob total lobektomi uygulanırken, foliküler adenom saptanan iki olguya sağ subtotal tiroidektomi uygulandı. Geri kalan hastalar dış merkezde takip ve tedavi edilmişlerdi. Olguların beşinde (%1,9) tiroid sintigrafisi uygulandı. İnce iğne aspirasyon biyopsisi geçiren olguların patolojik bulgularına ilişkin veriler **Tablo 14**'te verilmiştir.

**Tablo 14.** İnce iğne aspirasyon biyopsisi geçiren olguların patolojik bulguları

<b>Bulgu(n=73)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Subtotal Tiroidektomi (%)</b>	<b>Total Tiroidektomi (%)</b>
Non-diagnostik	14 (19,2)	0	0
Önemi belirsiz folliküler lezyon	5 (6,9)	0	0
Bening	31(42,4)	0	0
Bening lenfosittik tiroidit	4 (5,5)	0	0
Foliküler adenom	2 (2,7)	2 (2,7)	0
Folikülerkarsinom	1 (1,4)	1 (1,4)	0
Papiller tiroit kanseri	16 (21,9)	0	11 (15,1)

Cinsiyete göre malign nodül dağılımı incelendiğinde 14 (14/19) kız olgunun malign nodüle sahip olduğu tespit edildi. Diğer yandan beş erkek olguda (5/19) malign nodül bulgusu saptandı. Malignite açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenemedi (p=0,673).

Malign nodül dağılımı incelendiğinde; pubertal dönemdeki olguların 18'inde (18/19) malign nodül bulguları olduğu tespit edildi, prepubertal dönemdeki olguların ise bir tanesi (1/19) malign nodül bulgularına sahipti. Olgular prepubertal veya pubertal dönemde tanı alma dönemine göre iki grupta incelendiğinde gruplar arasında malignite açısından istatistiksel olarak önemli fark saptandı (p=0,032) ve pubertal dönemde malignite insidansının daha yüksek olduğu belirlendi.

Ailesinde nodül öyküsü olan olgulardan 14'üne (14/29) İİAB yapıldı. Bu olgulardan üçüne total tiroidektomi, bir tanesine subtotal tiroidektomi uygulandı. Ailesinde

nodül öyküsü olup İİAB yapılan olguların birinde (1/14) folliküler adenom, üçünde (3/14) papiller tiroid kanseri patolojisi mevcuttu.

Ailede nodül, guatr ve tiroid kanseri öyküsü olan ve olmayan olgular arasında malignite açısından istatistiksel olarak önemli fark olmadığı görüldü ( $p=0,590$ ,  $p=0,159$ ,  $p=0,962$ ). Ayrıca, ele gelen nodül ( $p=0,068$ ), guatr ( $p=0,057$ ) ve LAP ( $p=0,358$ ) tespit edilen ve edilmeyen olgular arasında da malignite açısından istatistiksel olarak önemli fark yoktu.

Patoloji sonuçları bulunan olgularda benign nodüllerin medyan tiroid hacim SDS değeri 1,5 (dağılım: -1,9/12,6), tiroid nodül uzun çapı ise 6,5 mm (dağılım: 2,0/42,0) olarak belirlendi. Malign nodüllerde ise medyan tiroid hacim SDS değeri 2,9 (dağılım: -1,0/13,3) olarak hesaplanırken, nodül uzun çapları 10 mm (dağılım: 3,5/60,0) olarak belirlendi. Malign nodüllerin medyan uzun çaplarının ve tiroid hacim SDS değerlerinin benign nodüllere göre daha büyük olduğu ancak aradaki bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi (**Tablo 15**). Bu verilere göre tiroid nodül büyüklüğünün malignite riski üzerinde etkisi bulunmamaktaydı.

**Tablo 15.** Tiroid nodül büyüklüklerinin patolojik tiplere göre karşılaştırılması

	Benign nodül		Malign nodül		p
	Medyan (Dağılım)	X±SD	Medyan (Dağılım)	X±SD	
Tiroid Hacim SDS	1,5 (-1,9/12,6)	2,3±3,1	2,9 (-1,0/13,3)	4,0±4,1	0,109
Tiroid nodül uzun çapı (mm)	6,5 (2,0/42,0)	11,3±10,7	10,0 (3,5/60,0)	15,1±14,3	0,136

Mann Whitney U testi, X: Ortalama, SD: Standart deviasyon, mm: Milimetre, SDS: Standart deviasyon skoru, \*:  $p<0,05$

Tiroid nodül uzun çapı 1 cm'den büyük olan olgulardan 30'una (%81,1) İİAB yapılırken, altısının (%16,2) tiroidektomi geçirdiği belirlendi. İİAB yapılan olgulardan ikisi (2/30) folliküler adenom, yedisi (7/30) papiller tiroid kanseriydi. Dört olgunun patoloji sonucu önemi belirsiz folliküler lezyon (4/30), 14 olgunun (14/30) benign tiroid nodülü, bir olgunun (1/30) ise benign lenfosittik tiroidit şeklindeydi. İki olguda patoloji olmadığı bulundu. Malign olgulardan dokuzunun (9/19) uzun çapının 1 cm'den büyük olduğu saptandı. Ancak tiroid nodül çapı 1

cm'den büyük ve küçük olgular arasında malignite açısından istatistiksel olarak önemli fark bulunamadı ( $p=0,592$ ). Tiroidektomi geçiren olgulardan ikisinin (2/6) patoloji sonucunun folliküler adenom olduğu ve sağ subtotal tiroidektomi geçirdiği, dördünün (4/6) ise papiller tiroid kanseri olup total tiroidektomi geçirdiği tespit edildi.

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin malignite açısından önemini belirlemek amacıyla yapılan regresyon analizi sonucunda; pubertal dönemde olmanın ( $p=0,017$ ), nodülün ele gelecek kadar büyük olmasının ( $p=0,045$ ), artmış tiroid nodül uzun çapı ( $p=0,013$ ) ve artmış tiroid hacim SDS değerlerinin ( $p=0,029$ ) malignite ile ilişkili olduğu tespit edildi.

## 5. TARTIŞMA

Tiroid kanseri, endokrin maligniteler içerisinde en sık görülen ve her iki cinsiyette de görülme hızı hızla artan bir kanser türüdür(115).Genellikle tiroid nodülü olarak ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağında erişkinlere göre daha nadir görülmesine rağmen çocukluk çağında görülen tiroid nodülleri yüksek malignite riski taşımaktadır. Tiroid nodüllerinde malignite riskinin erişkinlerde %5, çocuklarda %25 olduğu bildirilmiştir(120-122). Malign nodüllerde erken tanı ve tedaviyle hastalığın progresyonu engellenebilir. Bu nedenle çocukluk çağı tiroid nodüllerinde dikkatli bir değerlendirme ve geç kalmadan doğru tanının konulması önemlidir. Tanının erken ve doğru bir şekilde konabilmesi amacıyla kadın cinsiyet, pubertal dönem, aile öyküsü, radyasyon maruziyeti gibi bilinen risk faktörlerinin tiroid nodülleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi elzemdir. Bu nedenle çalışmamızda çocukluk çağı nodüllerinin klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini tanımlamak ve demografik verilerin prognoz üzerine etkisini incelemek amacıyla OMÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğine 1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran ve tiroid nodul tanısı alan 269 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi. Elde edilen veriler literatür ile karşılaştırıldı.

Çocukluk çağı tiroid nodüllerinin kızlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir(123). Cinsiyet dağılımı yaşa göre değişiklik göstermektedir. Erişkinlerde K/E oranı 4:1 olarak raporlanırken, 15-20 yaş arası olgularda 3:1, 15 yaşın altındaki çocuklarda ise 1,5:1 olarak bildirilmiştir(124). Scholz ve ark.(125) 2011 yılında yaptıkları çalışmada bu oranın 10 yaşından küçük çocuklarda 1,25:1'e düştüğü gösterilmiştir. Çocukluk çağı tiroid nodüllerinde Taşkınlar ve ark.(126) tarafından 2017 yılında Mersin'de yapılan ve olguların büyük bölümünün adolesanlardan oluştuğu çalışmada K/E oranı 6:1, Çelik ve Anık(127) tarafından 2020'de yapılan çalışmada 1:1, Baş ve ark.(122) tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada 2,5:1 olarak bildirilmiştir. Yip ve ark. tarafından (128)1994 yılında yapılan başka bir çalışmada K/E oranı prepubertal dönemdeki olguların 1,9:1, pubertal dönemdeki olgularda K/E oranı 4,2:1 olarak belirlenmiştir. Scholz ve ark.(125) tarafından 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada ise K/E oranı tüm olgular için 3,7:1 olarak belirlenirken, 10 yaşından küçük olgular için 1,25:1 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda ise K/E oranı tüm olgular için 1,6:1, prepubertal

dönemdeki olgular için 0,8:1 ve pubertal dönemdeki olgular için 2,6:1 olarak saptandı. Çalışmamızın sonuçlarına göre Scholz ve ark.nın raporladığı gibi yaş azaldıkça K/E oranının da azaldığı görüldü. Ancak diğer çalışmalar ile sonuçlarımız uyumlu değildi. Cinsiyet oranlarına ilişkin bu farklı sonuçlara çalışmaların örneklem büyüklüğü ve dahil edilen olguların prepubertal/pubertal dönemde olmasının neden olabileceğini düşünmekteyiz.

**Tablo 16.** Literatürde çocukluk çağı nodülleri için bildirilen K/E oranları

	Çalışmamız Samsun,2021 n=269	Taşkımlar (126) Mersin, 2017 n=14	Çelik(127) İzmir,2020 n=8	Baş(122) Ankara,2012 n=111	Yip(128) Avusturya, 1994 n=122	Scholz(125) Boston,2011 n=146
Kız n (%)	167 (%62)	12 (%85,7)	4 (%50)	80 (%72,1)	95 (%77,9)	115 (%78,8)
Erkek n (%)	102 (%38)	2 (%14,3)	4 (%50)	31 (%27,9)	27 (%22,1)	31 (%21,3)
K/E	1,6:1	6:1	1:1	2,5/1	3,5:1	3,7:1

Tiroid nodül insidansı pubertal dönemde (12-16 yaş) pik yapmaktadır(125). Taşkımlar ve ark.nın yaptığı çalışmada ortanca tanı yaşı 14 yıl olarak raporlanmıştır(126). Çelik ve Anık (127) yaptıkları çalışmada ortanca tanı yaşının 9,7 (7,2/13,8) yıl olduğunu, Baş ve ark. (122) çalışmalarındaki olguların ortalama tanı yaşının 13,2±3,7 yıl olduğunu belirtmişlerdir. Yip ve ark. 122 tiroid nodüllü olgu ile yaptıkları çalışmada; prepubertal dönemdeki olguların yaş ortalamasının 10,3±2,2 yıl olduğunu, pubertal dönemdeki olguların ortalama tanı yaşının ise 16,0±1,7 yıl olduğunu bildirmiştir(128). Corrias ve ark. tarafından 120 olgu ile yapılan başka çalışmada ise ortalama tanı yaşının 11,5±3,2 yıl olduğu saptanmıştır(129). Çalışmamızda olguların tanı aldıkları medyan yaşın 12,6 yıl olduğu belirlendi. Erkek olguların (medyan: 9,9 yıl), kız olgulardan (medyan: 14 yıl) daha erken tanı aldıkları saptandı. Kız olgular daha çok pubertal dönemde, erkek olgular ise daha çok prepubertal dönemde tanı almışlardı. Kız olguların daha sık pubertal dönemde tanı alması durumunun ergenliğe geçiş ile hormon seviyelerinde ortaya çıkan değişimlere bağlı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda kız olguların vücut kütle indeksi SDS değeri erkek olgulara göre daha yüksekti. VKI SDS değeri açısından cinsiyetler arasında görülen bu farkın, kız olguların tanı alma yaşının erkeklere göre büyük olmasından ve ergenliğe daha erken girmelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda tanı alma yaşı yüksek olduğu için VKI SDS değeri kız olgularda erkeklere göre daha yüksekti. İleride tanı yaşları aynı olan çocukluk tiroid nodüllü olgularda VKI değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması başka bir çalışma konusu olabilir.

Çocukluk çağı tiroid nodüllerinde malignite riski erişkinlere göre daha yüksektir. Her dört nodülden birinin malign özellik göstermesi nedeniyle çocukluk çağında erken tanının önemli rolü bulunmaktadır(130). Yip ve ark. tarafından yapılan çalışmada 12 yaşından küçük prepubertal dönemdeki erkek çocuklarda malignite riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir(128). Benzer şekilde Scholz ve ark. da 10 yaş altı çocukların (%48), 10 yaş üzeri çocuklara kıyasla (%33) daha yüksek maligniteinsidansına sahip olduklarını raporlamıştır(125). Ancak literatürde bu çalışmaların aksine tiroid kanserlerinin adölesanlarda küçük yaş gruplarına göre on kat daha sık görüldüğü de bildirilmiştir(131). Çalışmamızda 19 olguda malign nodül bulguları saptandı. Bu olgulardan biri (1/19) prepubertal dönemdeyken, 18'i (18/19) pubertal dönemdeydi. Prepubertal vepubertal olgular arasında malignite açısından önemli fark olduğu görüldü. Pubertal dönemde bulunan olgularda maligniteinsidansı daha yüksekti. Çalışmamızda bu sonuçlara adölesan dönemde cinsiyet hormon düzeylerinin artarak tiroid karsinogeneze katkıda bulunmasının neden olabileceğini düşünmekteyiz(123).

Tiroid nodülleri genellikle diğer tiroid hastalıklarıyla ilişkilidir(132). Corrias ve ark. juvenil otoimmün tiroiditli hastaların %31,5'inde tiroid nodüllerinin bulunduğunu ve bu nodüllerin %9,6'sında primer histolojik tanının papiller karsinom olduğunu bildirmişlerdir(129). Niedziela ve ark. Hashimoto tiroiditindeki bir nodülün karsinomaya, özellikle papiller tiroid karsinomuna progrese olabileceğini veya bening bir neoplazm ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir(133). Hasta anamnezinde yer alan tiroid hastalıkları, tiroid nodülü veya karsinom için bir risk faktörü olabilir(134). Dishormonogenez veya iyot taşıyıcı bir defektin neden olduğu konjenital hipotiroidizm, çocuklarda folliküler tipteki tiroid kanserine dönüşebilen

nodül riskini artırmaktadır(133,135). İyot eksikliğinin tiroid kanserinin gelişiminde de rol oynayabileceği unutulmamalıdır. İyot eksikliği olan bölgelerde folliküler tiroid kanseri prevalansının yüksek olduğu bilinmektedir(121).Baş ve ark. tiroid nodülü olan 111 çocuktan 10'unda dishormonogenez bildirmiştir(122). Bunlara ek olarak radyasyona maruziyet de tiroid nodülleri için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Radyasyona maruz kalma ile tiroid kanseri gelişimi arasındaki ilişki ilk olarak, tiroid malignitesi olan çocukların %36'sının daha önce radyasyon tedavisi veya radyasyona maruz kaldığı bir çalışmada bildirilmiştir(136). Tiroid malignitesi olan 878 çocukta yapılan başka bir çalışmada, olguların %66'sında baş ve boyuna daha önce radyasyon uygulandığı ve tiroid karsinomu teşhisi ile maruziyet arasında ortalama 8,5 yıllık bir gecikme süresi olduğu bildirilmiştir(137). Çalışmamızda olguların yalnızca dokuzu Haşimato tiroiditi tanılı ile takipliyken bir olgu hem Haşimato tiroiditi hem de Turner sendromu tanısı ile takip edilmekteydi. Haşimato tiroiditinden sonra en sık görülen ek hastalık Tip 1 DM idi. Olguların birinin sakrokoksigeal teratom nedeniyle opere edildiği, birinde Graves Hastalığı olduğu, birinde santral hipotiroidi bulunduğu ve birinde ise AML M5 tanısı olduğu tespit edildi. İki olgu daha önce radyoaktif iyot tedavisi almıştı. Radyoaktif iyot tedavisi alan iki olgunun, AML M5 tanısı bulunan bir olgunun, Graves Hastalığı olan bir olgunun ve sakrokoksigeal teratom operasyonu geçiren bir olgunun patoloji sonuçları malign nodül bulgusu olduğunu göstermekteydi. Tiroid bezi, diğer maligniteler için radyasyon tedavisi alan çocuklarda sekonder neoplazmların en sık görülen alanlarından biri olduğundan çalışmamızın sonuçlarına göre tıbbi öykünün baş, boyun ve göğse eksternal ışınlama yapılması ile ilgili soruları içermesi gerektiğini düşünmekteyiz(138).

Tiroid nodülü olan çocukların yaklaşık %41'inde ailede tiroid bozukluğu öyküsü olduğu bildirilmiştir(139). Pediatrik popülasyonda folliküler hücre kökenli tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %5'i familial bir ilişkiye sahipken, bu sayı parafolliküler hücre kökenli kanserler için yaklaşık %25'e yükselmektedir. Bu nedenle hasta anamnezinde sorgulanması gereken bir diğer konu ailesel yatkınlıktır(140). Literatürde Roy ve ark. 2011 yılında total tiroidektomi uygulanan 207 çocuğu retrospektif olarak inceledikleri çalışmada malignitesi bulunan olguların %26,4'ünde ailede pozitif tiroid kanseri öyküsü olduğunu ve ailede tiroid kanserine ilişkin pozitif

öykü varlığının malignite riskini 1,4 kat artırdığını bildirmişlerdir(141). Çalışmamızda 29 olgunun (%10,8) ailesinde nodül hikayesi, 75 olgunun (%27,9) ailesinde guatr hikayesi ve sekiz olgunun (%3) ailesinde tiroit kanseri hikayesi olduğu tespit edildi. Malign tiroid nodülü bulgusu gösteren beş olguda (5/19) (1 folliküler adenom, 4 papiller tiroid kanseri) ailede nodül öyküsü, dört olguda (4/19) (hepsi papiller tiroid kanseri) ailede guatr öyküsü, bir olguda (1/19) ise ailede tiroid kanseri öyküsü (papiller tiroid kanseri) bulunmaktaydı. Ancak literatürden farklı olarak çalışmamızda ailede nodül, guatr ve tiroid kanseri öyküsü olan ve olmayan olgular arasında malignite açısından önemli fark olmadığı saptandı.

Tiroid hormon seviyelerindeki etkilenim sonucu çocuklarda kabızlık, kilo kaybı, terleme gibi yakınmalar ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda olguların geneli için en sık karşılaşılan yakınmalar sırasıyla ciltte kuruluk, kabızlık ve soğuk intoleransydı. Prepubertal dönemde en sık karşılaşılan yakınmaların sırasıyla terleme, kabızlık, soğuk intoleransı olduğu saptandı. Pubertal dönemde ise en sık ortaya çıkan yakınmaların sırasıyla ciltte kuruluk, kabızlık ve soğuk intoleransı olduğu belirlendi. Ayrıca yakınmaların pubertal gelişime göre dağılımı incelendiğinde ciltte kuruluk ve kilo kaybının pubertal dönemde daha yaygın ortaya çıktığı tespit edildi.

Noninvaziv ve ucuz bir değerlendirme yöntemi olan olan ultrasonografi, tiroid nodülü olan tüm çocuklarda ilk tanısal testlerden biri olarak önerilmektedir. Ultrasonografi ile nodül yapısının solid veya kistik oluşu, nodül sayısı, servikal lenf nodlarının büyüklüğü ve yapısı hakkında bilgi sağlanabilmektedir. Solid nodüller maligniteye daha yatkındır ancak birçok solid nodülün benign özellik gösterdiği de bilinmektedir. Aynı zamanda nodülün kistik yapıda olması maligniteyi dışlamamaktadır. Yetişkinlerde solid lezyon, multifokal lezyonlar, hipoekojenik yapıya sahip nodüller, artmış intranodüler vaskülerite, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyonlar ve nodüle eşlik eden bölgesel lenf nodları malignite riski ile ilişkilidir(142-144). Çocuklarda henüz doğrulanmamış olsa da yetişkin kriterleri pediatrik nodüllerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır(141,145). Çalışmamızda tiroid nodüllerinin 51'inin (%19) solid, 156'sının (%58) kistik, 41'inin (%15,2) ise mikst yapıda olduğu görüldü. Solid tiroid nodüllerinin 28'ine İİAB yapıldı ve

dokuzunun malign (%32,14) tiroid nodülü bulgusu gösterdiği tespit edildi. USG verilerine göre olguların 85'inde (%31,6) nodül vasküleritesinde artış olduğu görüldü. Kanlanmanın belirgin olduğu 43 olguya İİAB yapıldı ve patoloji sonuçlarına göre 15 olgu (%34,9) malign nodül bulgularına sahipti. Olguların 221'inde (%82,2) halo yokluğu, 112 olgunun (%41,6) ultrasonografisinde ise LAP varlığı tespit edildi. Halo yokluğu saptanan olguların 13'ü (%5,9), USG'de LAP tespit edilen olguların ise 11'i (%9,8) malign tiroid nodülü bulgusuna sahipti.

Erişkin tiroid nodüllü hastalarda Önver ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada malign nodüllerin ortalama çapının benign nodüllerden daha küçük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli bulunduğu raporlanmıştır(146). Beştepe ve ark. ise 2019 yılında tiroid nodül çapı ve hacminin maligniteyi öngörmedeki rolünü inceledikleri çalışmada malignite riskinin büyük nodül çapı veya hacmi ile artış göstermediğini, 10 cm<sup>3</sup>'den büyük nodüllerin malignite oranının daha az olduğunu, malign ve benign tümörlerde ortalama nodül hacminin ise benzer olduğunu bildirmişlerdir(147). Avcı tarafından 2020 yılında çocukluk çağı tiroid nodüllerinde yapılan başka bir çalışmada, tiroid nodül çapı malign olgularda 3 (0,7-6) cm, benign olgularda ise 2 (1-5) cm olarak hesaplanmış ancak tiroid nodül çapı ile malignite arasında önemli bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca tiroid nodül hacimleri malign olgularda 7,8cm<sup>3</sup>(0,4-59), benign olgularda 7,8cm<sup>3</sup>(0,5-52) olarak belirlenmiş, nodül hacminin artması ile malignite riskinin arttığı görülmüş ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak önemli olmadığı raporlanmıştır(148). Çalışmamızda malign nodüllerin medyan uzun çaplarının benign nodüllere göre daha büyük olduğu ancak iki grup arasındaki farkın önemli olmadığı görüldü.

Ardıçlı ve Ekinci 2016 yılında çocukluk çağı tiroid kanserleri üzerine yayınladıkları çalışmalarında, ultrasonografide tiroid nodül çapının 1 cm'den büyük olmasının malign oluşuma işaret edebileceğini bildirmişlerdir(149). Çalışmamızda 37 (%13,8) olgunun tiroid nodül uzun çapının 1 cm'den büyüktü. Cinsiyetler arasında 1cm'den büyük tiroid nodül varlığı açısından önemli fark mevcuttu. Kız olgularda 1cm'den büyük tiroid nodüllerinin daha çok görüldüğü belirlendi. Ayrıca tiroid nodül uzun çapı 1 cm'den büyük ve küçük gruplar arasında tanı alma yaşı açısından da önemli fark olduğu saptandı. Tiroid nodül uzun çapı 1 cm'den büyük olguların (14,3 yıl),

küçük olan olgulardan (12,3 yıl) daha ileri yaşta tanı aldıkları tespit edildi. Bunlara ek olarak tiroid nodül uzun çapı 1cm'den büyük olguların 30'una (%81,1) İİAB yapıldı, altısı ise (%16,2) tiroidektomi geçirdi. Malign olgulardan dokuzunun (9/19) tiroid nodül uzun çapının 1cm'den büyük olduğu belirlendi. Patoloji sonuçlarına göre İİAB yapılan olguların ikisi (2/30) folliküler adenom, yedisi ise (7/30) papiller tiroid kanseriydi. Tiroidektomi geçiren olgulardan olgulardan ikisinin (2/6) folliküler adenom olduğu görülürken, dördünün (4/6) ise papiller tiroid kanseri olduğu belirlendi.

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin malignite açısından önemini belirlemek amacıyla yapılan regresyon analizi sonucunda; pubertal dönemde olmanın ( $p=0,017$ ), ele gelen nodül varlığının ( $p=0,045$ ), tiroid nodül uzun çapı ( $p=0,013$ ) ve tiroid hacim SDS değerlerinin ( $p=0,029$ ) malignite ile ilişkili olduğu tespit edildi. Ancak cinsiyet, solid/kistik/mikst tip nodül varlığı, ailede nodül-guatr öyküsü, kilo kaybı ve TSH düzeyleri gibi parametreler ile malignite arasındaki ilişki önemli bulunmadı.

Hangi parametrelerin malignite yatkınlık yarattığı araştırıldığında, hastaların pubertal dönemde olmalarının, fizik incelemede tiroide nodül saptanmasının, tiroid nodülü uzun çapının artmış olmasının malignite riskini arttırdığı görüldü. Artmış tiroid hacminin de malignite riskini arttırdığı saptandı, ancak bu durum tiroid nodülünün büyük olmasının bir yansıması olarak kabul edildi. Bu bulgular olgu sayıları arttıkça daha güçlü olabilecektir.

Buryk ve ark. tarafından yapılan çalışmada, çocuk ve adolesanlarda fizik muayenede ele gelen tiroid nodülü varlığında, nodülün malign olma olasılığının, insidental nodül olma olasılığına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(150). Scholz ve ark. 2011 yılında yapılan çalışmada tiroid kanserinin çocuklarda puberte ve özellikle 12-16 yaş arasında pik yaptığını belirtilmiştir(125).

Tiroid nodülü solid veya solid-kistik ve bir cm'den büyükse veya USG özellikleri malign hastalık şüphesi uyandırıyor ise tedavi ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucuna göre belirlenmektedir(151). Malign tiroid nodülleri papiller, folliküler, medüller ve anaplastik karsinomlar, primer tiroid lenfomaları ve metastatik tiroid

kanserlerinden oluşmaktadır(120). Tiroid kanserleri arasında en sık tiroid papiller kanseri görülmekte, bunu folliküler kanser izlemektedir(152). En sık yakınma boyunda şişliktir (>%90), bunu boğazda ağrı ve ses kısıklığı izler(153,154). Çocuklarda papiller tiroid kanseri tiroid bezinin difüz olarak büyümesine yol açan difüz infiltratif bir seyir gösterebilir. Bu nedenle tiroid bezinin büyümesi, özellikle eşlik eden ele gelen boyun lenf düğümleri de varsa, şüphe uyandırmalıdır. Difüz infiltratif papiller tiroid kanserinde genellikle mikrokalsifikasyonlar da görülür. Medüller tiroid kanseri ise daha ender olup, tüm tiroid kanserleri içinde %2-8 oranında görülmektedir(155). Literatürde tiroid nodülleri açısından en sık görülen malign patolojinin papiller karsinom (%22,2) olduğu, bunu folliküler karsinom (%4,7) ve medüller karsinomun (%3,2) izlediği raporlanmıştır(156). En sık görülen benign nodül tipi ise nodüler guatr (%53,4) olup bunu folliküler adenom (%12,7), hurtle hücreli adenom (%3,2) ve benign teratomun (%1,6) izlediği bildirilmiştir(156). Taşkınlar ve ark. tarafından yapılan çalışmada malign olguların %77,7'sinin papiller karsinom, %22,2'sinin folliküler karsinom olduğu belirtilmiştir(126). Çalışmamızda İİAB yapılan olguların 54'ünün (%74) benign, 19'unun (%26) malign olduğu tespit edilmiştir. Malign tiroid nodüllerinin 16'sının (16/19) papiller tiroid kanseri, birinin (1/19) folliküler karsinom, ikisinin (2/19) ise folliküler adenom olduğu belirlenmiştir. Çalışmamız bu açıdan literatürle uyumludur.

Literatürde bildirilen çalışmalar incelendiğinde çocukluk çağı tiroid nodüllerinin özellikleri açısından bölgeler ve ülkeler arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Çalışmamızla benzer şekilde, günümüze kadar yapılan çalışmaların tek merkezli özellikte olması bölgeler ve ülkeler arası farklılıkların anlaşılmasını güçleştirmektedir. Aynı zamanda, tek merkezli özellikteki çalışmaların sonuçlarının tüm popülasyona genellenmesi uygun değildir. Bu tür çalışmalar ancak yapıldıkları ülke veya bölgenin bir kısmının temsili olabilmektedirler. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif özellikte olmasının çalışmamızın limitasyonları olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte, araştırmalarımıza göre çalışmamız Orta Karadeniz Bölgesi'ndeki tiroid nodüllü çocukların profillerini belirlemek amacıyla yapılan ilk çalışmadır. Ayrıca literatürle karşılaştırıldığında çalışmamız örneklem büyüklüğü açısından çocukluk çağı tiroid nodüllerinde yapılan en geniş hasta serisine sahip çalışmadır. Çalışmamızın bu özelliklerinden dolayı literatüre önemli katkılar

sağladığını düşünmekteyiz. İleride yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile çocukluk çağı tiroid nodüllerinin bölgesel profillerinin belirlenmesi, erken tanı ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

## 6. SONUÇ

1. Tüm olguların K/E oranı 1,6:1 olarak belirlenirken, prepubertal dönemdeki olguların K/E oranının 0,8:1, pubertal dönemdeki olguların K/E oranının ise 2,6:1 olduğu tespit edildi.
2. Kız olguların tanı alma yaşı (medyan: 14 yıl) erkek olguların tanı alma yaşından (medyan: 9,9 yıl) daha yüksek bulundu.
3. Kız olguların çoğunluğunun pubertal dönemde tanı aldığı saptanırken, erkek olguların çoğunluğunun prepubertal dönemde tanı aldığı belirlendi.
4. En sık karşılaşılan yakınma ciltte kuruluktü. Bunu sırasıyla kabızlık, soğuk intoleransı ve terleme izlemektedir.
5. Olguların 29'unun (%10,8) ailesinde nodül hikayesi, 75 olgunun (%27,9) ailesinde guatr hikayesi ve sekiz olgunun (%3) ailesinde tiroit kanseri hikayesi bulunmaktaydı.
6. En sık görülen fizik muayene bulgusu guatrdı, bunu sırasıyla lenfadenopati ve ele gelen nodül varlığı takip etmekteydi.
7. Uzun çapı 1 cm'den büyük tiroid nodülü olan olguların (medyan: 14,3 yıl, dağılım: 5,3/17,6), çapı küçük olan olgulardan (medyan: 12,3 yıl, dağılım: 0,1/18,1) daha geç tanı aldıkları saptandı.
8. İİAB patoloji sonuçlarına göre olguların 19'unda (%26) malign nodül bulgusu tespit edilirken, 54'ünde (%74) benign nodül bulgusu vardı.
9. İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılan ve malignansi saptanan olgularda en sık karşılaşılan patolojik durum papiller tiroid karsinomu (16/19) olarak belirlendi.
10. Malignite açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı.
11. Prepubertal veya pubertal gruplar arasında malignite açısından istatistiksel olarak önemli fark mevcuttu. Pubertal dönemde malignite insidansının (18/19), prepubertal dönem malignite insidansından (1/19) daha yüksek olduğu belirlendi. İİAB yapılan 51 kız hastanın 13'ünde malignite tespit edildi. Bu olgulardan birinin (1/13) prepubertal dönemdeyken 12'sinin (12/13) pubertal dönemde olduğu saptandı. İİAB yapılan 22 erkek hastanın

beşinde malignite olduğu ve bu olguların tümünün pubertal dönemde olduğu belirlendi.

12. Malign özellik gösteren olgulardan dokuzunun (9/19) tiroid nodül uzun çapı 1cm'den büyüktü. Malign nodüllerin ortalama uzun çapları benign nodüllere kıyasla daha büyüktü ancak bu fark istatistiksel olarak önemli değildi.
13. Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin malignite açısından önemini belirlemek amacıyla yapılan regresyon analizi sonucunda; pubertal dönemde olmanın, ele gelen nodül varlığının, tiroid nodül uzun çapı ve tiroid hacim SDS değerlerinin malignite ile ilişkili olduğu tespit edildi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, Rall JE, Tyler FH. Thyroid nodularity in children. *JAMA* 1975;233(10):1069-72.
2. Kaloumenou I, Alevizaki M, Ladopoulos C, et al. Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index. *Thyroid* 2007; 17(9): 875-81.
3. Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, et al. Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki. *PLoS One* 2013;8(12):e83220.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
5. Buryk MA, Simons JP, Picarsic J, et al. Can malignant thyroid nodules be distinguished from benign thyroid nodules in children and adolescents by clinical characteristics? A review of 89 pediatric patients with thyroid nodules. *Thyroid* 2015;25(4):392-400.
6. Essenmacher AC, Joyce PH Jr, Kao SC, et al. Sonographic Evaluation of Pediatric Thyroid Nodules. *Radiographics* 2017;37(6):1731-1752.
7. Dallas JS, Foley TP. Hyperthyroidism, In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology Fifth Edition*, Newyork, *Marcel Dekker Inc* 2007:415-42
8. Josefson J, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6(1):14-23.
9. Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. *Physiology, Thyroid Function*. [cited 2020 28 Eylül]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>.
10. Maitra A, *Thyroid gland*, in *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, Schmidt W, Gruliow R Editors. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2010;1107-30.
11. Mescher AL, *Endocrine Glands*, in *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. McGraw-Hill Medical: New York, 2010;348-70.

12. Moore KL, Agur MRA, Dalley AF. *Neck*, in *Clinically Oriented Anatomy*, 7th Edition, Lippincott Williams, Wilkins Editors, Baltimore, 2013;981-1052.
13. Ozgüner G, Sulak O. Arterial supply to the thyroid gland and the relationship between the recurrent laryngeal nerve and the inferior thyroid artery in human fetal cadavers. *Clin Anat* 2014;27(8):1185-92.
14. Rosai J, Tallini G. *Thyroid Gland*, in *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Mosby Elsevier, New York, 2010;487-565.
15. Shahid M, Ashraf M, Sharma S. *Physiology, Thyroid Hormone*. 2020. [cited 2020 Kasım, 22].
16. Schweizer U, Köhrle J. Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(7):3965-73.
17. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob LF. [Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism]. *Rev Med Chil* 2017;145(12):1579-1587.
18. Mallya M, Ogilvy-Stuart AL. Thyrotropic hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(1):17-25.
19. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm* 2018;106:19-44.
20. Sapin R, Schlienger JL. [Thyroxine (T4) and tri-iodothyronine (T3) determinations: techniques and value in the assessment of thyroid function]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2003;61(4):411-20.
21. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):968-74.
22. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2003;5(6):513-20.
23. Choi JH, Cho JH, Kim JH, Yoo EG, Kim GH, Yoo HW. Variable Clinical Characteristics and Molecular Spectrum of Patients with Syndromes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone: Genetic Defects in the THRB and SLC16A2 Genes. *Horm Res Paediatr* 2018;90(5):283-290.

24. Yasoda A. [Secondary osteoporosis. Hyperthyroidism.]. *Clin Calcium* 2018;28(12):1619-1625.
25. Knox MA. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2013;88(3):193-6.
26. Corso C, Gomez X, Sanabria A, Vega V, Dominguez LC, Osorio C. Total thyroidectomy versus hemithyroidectomy for patients with follicular neoplasm. A cost-utility analysis. *Int J Surg* 2014;12(8):837-42.
27. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
28. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2003;67(3):559-66.
29. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits* 2015;8(1):30-40.
30. Sengupta A, Pal R, Kar S, Zaman FA, Basu M, Pal S. Clinico-pathological correlates of incidentally revealed thyroid swelling in Bihar, India. *J Pharm Bioallied Sci* 2012;4(1):51-5.
31. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid* 2015;25(5):538-50.
32. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist* 2008;13(2):105-12.
33. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006;16(2):109-142.
34. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010;16(3):468-475.
35. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, Skinnari P, Sundblad R, Willems JS. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am* 1979;59(1):3-18.

36. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2010;134(2):343-4.
37. National Cancer Institute. *Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer*. [cited 2020 28 Eylül]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
38. American Cancer Society. *How common is thyroid cancer? Key Statistics for Thyroid Cancer* [cited 2020 28 Eylül]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/thyroid-cancer/about/key-statistics.html>.
39. Cabanillas ME, Dadu R, Hu MI, et al. Thyroid Gland Malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(6):1123-43.
40. Carneiro RM, Carneiro BA, Agulnik M, Kopp PA, Giles FJ. Targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 2015;41(8):690-8.
41. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope* 2010;120(12):2446-51.
42. Çağlı S, Yüce I, Bayram A, Güney E. [Thyroid masses: an analysis of 131 cases]. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2008;18(5):289-93.
43. Board PATE. *Breast Cancer Treatment (Adult)(PDQ®)*. PDQ Cancer Information Summaries [cited 2020 28 February]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65857/>.
44. Magreni A, Bann DV, Schubart JR, Goldenberg D. The effects of race and ethnicity on thyroid cancer incidence. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(4):319-23.
45. Bradley DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery* 2009;146(6):1099-104.
46. From G, Mellemegaard A, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H. Review of thyroid cancer cases among patients with previous benign thyroid disorders. *Thyroid* 2000;10(8):697-700.

47. Mantinan B, Rego-Iraeta A, Larrañaga A, Fluiters E, Sánchez-Sobrino P, Garcia-Mayor RV. Factors influencing the outcome of patients with incidental papillary thyroid microcarcinoma. *J Thyroid Res* 2012;2012:469397.
48. Lee YS, Lim H, Chang HS, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. *J Korean Med Sci* 2014;29(5):676-9.
49. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg* 2011;254(4):653-60.
50. Paschke R, Lincke T, Müller SP, Kreissl MC, Dralle H, Fassnacht M. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(26):452-8.
51. Borges AKDM, Ferreira JD, Koifman S, Koifman RJ. Differentiated thyroid carcinoma: a 5-years survival study at a referral hospital in Brazil. *Rev Saude Publica* 2019;53:106.
52. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338(5):297-306.
53. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991;66(1):11-22.
54. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001;91(3):505-24.
55. Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Eckhauser FE, Lloyd RV. Follicular carcinoma of the thyroid gland: trends and treatment. *Surgery* 1984;96(6):972-80.
56. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24(4):761-801.
57. Wreesmann VB, Ghossein RA, Patel SG, et al. Genome-wide appraisal of thyroid cancer progression. *Am J Pathol* 2002;161(5):1549-56.

58. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):475-85.
59. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995. *Radiat Res* 1995;141(3):259-77.
60. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(10):724-32.
61. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer* 2013;132(5):1222-6.
62. Mettler FA Jr, Bhargavan M, Thomadsen BR, et al. Nuclear medicine exposure in the United States, 2005-2007: preliminary results. *Semin Nucl Med* 2008;38(5):384-91.
63. Mettler FA Jr, Mahesh M, Bhargavan-Chatfield M, et al. Patient Exposure from Radiologic and Nuclear Medicine Procedures in the United States: Procedure Volume and Effective Dose for the Period 2006-2016. *Radiology* 2020;295(2):418-427.
64. Nikiforova MN, Stringer JR, Blough R, Medvedovic M, Fagin JA, Nikiforov YE. Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells. *Science* 2000;290(5489):138-41.
65. Jung CK, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):E276-85.
66. Romei C, Fugazzola L, Puxeddu E, et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):E1758-65.
67. Cléro É, Doyon F, Chungue V, et al. Dietary iodine and thyroid cancer risk in French Polynesia: a case-control study. *Thyroid* 2012;22(4):422-9.
68. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001;11(5):483-6.

69. Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukunaga FH, Hinds MW. An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes Control* 1990;1(3):223-34.
70. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):701-12.
71. Dong W, Zhang H, Zhang P, et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. *Med Sci Monit* 2013;19:49-53.
72. Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006;354(26):2783-93.
73. Sehestedt T, Knudsen N, Perrild H, Johansen C. Iodine intake and incidence of thyroid cancer in Denmark. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2):229-33.
74. Fuziwara CS, Kimura ET. High iodine blocks a Notch/miR-19 loop activated by the BRAF(V600E) oncoprotein and restores the response to TGF $\beta$  in thyroid follicular cells. *Thyroid* 2014;24(3):453-62.
75. Guan H, Ji M, Bao R, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1612-7.
76. Bubenhofler R, Hedinger C. [Thyroid neoplasms before and after the prophylactic supplementation of table salt with iodine]. *Schweiz Med Wochenschr* 1977;107(21):733-41.
77. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977;39(1):215-22.
78. Schmid D, Behrens G, Jochem C, Keimling M, Leitzmann M. Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013;28(12):945-58.
79. Fang H, Yao B, Yan Y, et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Diabetes Technol Ther* 2013;15(11):914-22.

80. Häggström C, Van Hemelrijck M, Zethelius B, et al. Prospective study of Type 2 diabetes mellitus, anti-diabetic drugs and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2017;140(3):611-617.
81. Tseng CH, Chong CK, Tai TY. Secular trend for mortality from breast cancer and the association between diabetes and breast cancer in Taiwan between 1995 and 2006. *Diabetologia* 2009;52(2):240-6.
82. Zhao ZG, Guo XG, Ba CX, et al. Overweight, obesity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *J Int Med Res* 2012;40(6):2041-50.
83. Bertakis KD, Azari R. Obesity and the use of health care services. *Obes Res* 2005;13(2):372-9.
84. Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Thyroid* 2011;21(9):957-63.
85. Pazaitou-Panayiotou K, Polyzos SA, Mantzoros CS. Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms. *Obes Rev* 2013;14(12):1006-22.
86. Magri F, Capelli V, Rotondi M, et al. Expression of estrogen and androgen receptors in differentiated thyroid cancer: an additional criterion to assess the patient's risk. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(4):463-71.
87. Kamat A, Rajoria S, George A, et al. Estrogen-mediated angiogenesis in thyroid tumor microenvironment is mediated through VEGF signaling pathways. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(11):1146-53.
88. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid* 2010;20(1):33-41.
89. Gangolli SD, van den Brandt PA, Feron VJ, et al. Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds. *Eur J Pharmacol* 1994;292(1):1-38.
90. Hiasa Y, Kitahori Y, Kitamura M, et al. Relationships between serum thyroid stimulating hormone levels and development of thyroid tumors in rats treated with N-bis-(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Carcinogenesis* 1991;12(5):873-7.
91. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol* 2020.

92. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998;9(5):487-509.
93. Russell JP, Engiles JB, Rothstein JL. Proinflammatory mediators and genetic background in oncogene mediated tumor progression. *J Immunol* 2004;172(7):4059-67.
94. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev* 2007;28(1):20-47.
95. Ulrich CM, Wiskemann J, Steindorf K. [Physiologic and molecular mechanisms linking physical activity to cancer risk and progression]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55(1):3-9.
96. Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes Control* 2012;23(10):1615-24.
97. Soldin OP, Goughenour BE, Gilbert SZ, Landy HJ, Soldin SJ. Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking. *Thyroid* 2009;19(8):817-23.
98. Lun Y, Wu X, Xia Q, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(3):396-402.
99. Khatami M. Inflammation, aging, and cancer: tumoricidal versus tumorigenesis of immunity: a common denominator mapping chronic diseases. *Cell Biochem Biophys* 2009;55(2):55-79.
100. Ma H, Yan J, Zhang C, et al. Expression of papillary thyroid carcinoma-associated molecular markers and their significance in follicular epithelial dysplasia with papillary thyroid carcinoma-like nuclear alterations in Hashimoto's thyroiditis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(11):7999-8007.
101. Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid* 2011;21(1):37-41.

102. Erdogan M, Erdem N, Cetinkalp S, et al. Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey. *Endocrine* 2009;36(3):486-90.
103. Siriweera EH, Ratnatunga NV. Profile of Hashimoto's Thyroiditis in Sri Lankans: Is There an Increased Risk of Ancillary Pathologies in Hashimoto's Thyroiditis? *J Thyroid Res* 2010;2010:124264.
104. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones (Athens)* 2010;9(4):312-7.
105. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009;19(11):1159-1165.
106. Maletta F, Massa F, Torregrossa L, et al. Cytological features of "noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features" and their correlation with tumor histology. *Hum Pathol* 2016;54:134-42.
107. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018;124(8):1682-1690.
108. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1023-9.
109. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-1883.
110. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27(3):847-60;discussion 861-5.
111. Chen YK, Ding HJ, Chen KT, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects. *Anticancer Res* 2005;25(2B):1421-6.

112. Kim JM, Ryu JS, Kim TY, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1630-4.
113. Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, Giubbini R. Diagnostic and clinical significance of F-18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):3866-75.
114. Aydın Ö, Karakoç Aydın E, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0-55 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(2):98-101.
115. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review 1975-2016*. 2019. [cited 2020 1 October]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/).
116. Golpanian S, Perez EA, Tashiro J, Lew JI, Sola JE, Hogan AR. Pediatric papillary thyroid carcinoma: outcomes and survival predictors in 2504 surgical patients. *Pediatr Surg Int* 2016;32(3):201-8.
117. Estevão-Costa J, Gil-Da-Costa MJ, Medina AM, Sobrinho-Simões M. Thyroid carcinoma in a newborn: clinical challenges in managing the first recorded case. *Med Pediatr Oncol* 2000;34(4):290-2.
118. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel)* 2019;10(9).
119. Bernier MO, Withrow DR, Berrington de Gonzalez A, et al. Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998-2013. *Cancer* 2019;125(14):2497-2505.
120. Wiersinga WM. Management of thyroid nodules in children and adolescents. *Hormones (Athens)* 2007;6:194-199.
121. Osipoff JN, Wilson TA. Consultation with the specialist: thyroid nodules. *Pediatr Rev* 2012;33:75-81.
122. Baş VN, Aycan Z, Cetinkaya S, Uner C, Cavuşoğlu YH, Arda N. Thyroid nodules in children and adolescents: a single institution's experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:633-638.

123. Harach HR, Williams ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1995;72: 777-783.
124. Attie JA. Carcinoma of the thyroid in children and adolescents. In *Pediatric Endocrinology*. 3rd edition. Edited by Lifshitz F. New York, Marcel Dekker, 1996:423-432.
125. Scholz S, Smith JR, Chaignaud, Shamberger RC, Huang SA. Thyroid surgery at Children's Hospital Boston: A 35-year single-institution experience. *J Pediatr Surg* 2011;46:437-442.
126. Taşkınlar H, Bahadır GB, Kılılı İ ve ark. Çocukluk çağı tiroid nodüllerine yaklaşım. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;10(2):125-131.
127. Anık A, Çelik E. Tiroid Fonksiyon Testlerinde Anormallik Saptanan Çocukların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2020;10(3):231-8.
128. Yip FWK, Reeve TS, Poole AG, Delbridge L. Thyroid nodules in childhood and adolescence. *Aust N Z J Surg* 1994;64:676-678.
129. Corrias A, Cassio A, Weber G, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:526-531.
130. Önder A, Aycan Z. Approach to thyroid nodules in children and adolescents. *Turkish Journal of Pediatrics* 2014;56:219-225.
131. Wu XC, Chen VW, Steele B, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. *J Adolesc Health* 2003;32:405-415.
132. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:427-453.
133. Niedziela M. Thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;28:245-277.
134. De Keyser LFM, Van Herle AJ. Differentiated thyroid cancer in children. *Head Neck Surg* 1985;8:100-114.
135. Neto GAM, Stanbury JB. *Inherited Disorders of the Thyroid System*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994.
136. Duffy BJ Jr, Fitzgerald PJ. Cancer of the thyroid in children: A report of 28 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950;10:1296-1308.

137. Winship T, Rosvall RV. Thyroid carcinoma in childhood: Final report on a 20 year study. *Clin Proc Child HospDC* 1970;26:327-349.
138. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:725-744.
139. Fowler CL, Pokorny WJ, Harberg FJ. Thyroid nodules in children: Current profile of a changing disease. *South Med J* 1989;82:1472-1478.
140. Bauer AJ. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Endocr Dev* 2014;26:183-201.
141. Roy R, Kouniavsky G, Schneider E, et al. Predictive factors of malignancy in pediatric thyroid nodules. *Surgery* 2011;150:1228-1233.
142. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fineneedle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-691.
143. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation: Multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-770.
144. Saavedra J, Deladoey J, Saint-Vil D, et al. Is ultrasonography useful in predicting thyroid cancer in children with thyroid nodules and apparently benign cytopathologic features? *Horm Res Paediatr* 2011;75:269-275.
145. Corrias A, Mussa A, Baronio F, et al. Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Archives of pediatrics & adolescentmedicine* 2010;164(8):714-719.
146. Önver H, Özbey AO, Duymuş M, Yılmaz Ö, Koşar PN. Tiroit nodüllerinin ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik bulgularının incelenmesi. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi* 2013;(2):80-87.
147. Bestepe N, Ozdemir D, Baser H, Ogmen B, Sungu N, Kilic M, et al. Is thyroid nodule volume predictive for malignancy? *Arch Endocrinol Metab* 2019;63(4):337-344.
148. Avcı V. Çocukluk Çağı Tiroid Nodül Hacmi ve Multisentrisite Malignite Üzerine Etkili midir?. *Van Tıp Dergisi* 2020;27(1):93-96.
149. Ardıçlı B, Ekinci S. Management of thyroid cancers in children. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2016;30(5):496-502.

150. Buryk MA, Simons JP, Picarsic J, et al. Can malignant thyroid nodules be distinguished from benign thyroid nodules in children and adolescents by clinical characteristics? A review of 89 pediatric patients with thyroid nodules. *Thyroid* 2015;25(4):392-400
151. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25:716-759.
152. Piper HG, Skinner MA. Childhood diseases of the thyroid and parathyroid glands, in Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge J-M, Shamberger RC, Caldamone AA (eds): *Pediatric Surgery*. USA, Saunders/ Elsevier, 2012;745-752.
153. Karnak I, Ardicli B, Ekinici S, et al. Papillary thyroid carcinoma does not have standard course in children. *Pediatr Surg Int* 2011;27:931-936.
154. Park S, Jeong JS, Ryu HR, et al. Differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents: 27-year experience in the Yonsei University health system. *J Korean Med Sci* 2013;28:693-699.
155. Viola D, Romei C, Elisei R. Medullary thyroid carcinoma in children. *Endocr Dev* 2014;26:202-213
156. De Luca F, Aversa T, Alessi L, et al. Thyroid nodules in childhood: indications for biopsy and surgery. *Italian Journal of Pediatrics* 2014;40-48.

## 8. EKLER

### Ek-1. Etik Kurul Kararı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/51-161

23.03.2021

Sayın Prof. Dr. Hasan Murat Aydın

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Endokrin Polikliniğine başvuran Tiroid Nodulu Saptanan hastaların demografik özellikleri, klinik izlemleri, laboratuvar bulguları, radyolojik bulguları ve patolojik bulgularının geriye dönük değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KAEK 2021/54 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 29.01.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## 8. EKLER

### Ek-2. İntihal Raporu

#### Aylin Türköz Tez-bilgi intihal.docx

ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://www.journalagent.com">www.journalagent.com</a> Internet	111 words — 1%
2	<a href="http://www.selcukmedj.org">www.selcukmedj.org</a> Internet	72 words — 1%
3	<a href="http://library.cu.edu.tr">library.cu.edu.tr</a> Internet	40 words — < 1%
4	<a href="http://www.turkpediatriarsivi.com">www.turkpediatriarsivi.com</a> Internet	40 words — < 1%
5	<a href="http://halksagligiokulu.org">halksagligiokulu.org</a> Internet	35 words — < 1%
6	<a href="http://oncologypro.esmo.org">oncologypro.esmo.org</a> Internet	31 words — < 1%
7	<a href="http://www.takagazete.com.tr">www.takagazete.com.tr</a> Internet	28 words — < 1%
8	<a href="http://kongre2019.toraks.org.tr">kongre2019.toraks.org.tr</a> Internet	28 words — < 1%
9	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> Internet	27 words — < 1%
10	<a href="http://dspace.baskent.edu.tr:8080">dspace.baskent.edu.tr:8080</a> Internet	27 words — < 1%
11	TAŞKINLAR, Hakan, BAHADIR, Gökhan Berktuğ, KILLI, İsa and YİĞİT, Doğan. "Çocukluk çağı	26 words — < 1%