



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

FDG PET GÖRÜNTÜLEMEDE TESPİT EDİLEN İNSİDENTAL TİROİD LEZYONLARI

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ebuzer KALENDER
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN**

Kasım-2012

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FDG PET GÖRÜNTÜLEMEDE TESPİT EDİLEN
İNSİDENTAL TİROİD LEZYONLARI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ebuzer KALENDER
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN**

I. ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda gerek uzmanlık eğitimim boyunca, gerekse tez çalışmalarım sırasında benden bilgisini, desteğini, hoşgörüsünü ve vaktini esirgemeyen çok değerli hocalarım başta Prof. Dr. Y. Zeki Çelen olmak üzere Prof. Dr. Mustafa Yılmaz ve Doç. Dr. Sabri Zincirkeser'e saygılarımı sunuyorum, teşekkür ediyorum.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve nükleer tıp personeline teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ebuzer KALENDER

Gaziantep-2012

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi Hakkında Genel Bilgiler	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Embriyoloji	2
2.1.3. Anatomi	2
2.1.4. Fizyoloji	4
2.2. Tiroid Bezi Hastalıkları	4
2.2.1. Hipertiroidi	4
2.2.2. Hipotiroidi	5
2.2.3. Tiroiditler	6
2.2.4. Guatr	8
2.2.5. Tiroid Bezinin Selim Tümörleri	9
2.2.6. Tiroid Kanserleri	10
2.3. Tiroid Nodülleri	13
2.3.1. Tiroid Nodülü Gelişiminde Etkili Olan Risk Faktörleri	13
2.3.2. Epidemiyoloji	14
2.3.3. Nodüllerin Klinik Önemi	15
2.3.4. Tanısal Yaklaşım	15
2.3.5. Hasta Özgeçmişi	16
2.3.6. Tanısal Çalışmalar	16
2.3.6.1. Laboratuvar Testleri	17
2.3.6.2. Tiroid Ultrasonografisi	18

2.3.6.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)	19
2.3.7. Takip ve Cerrahi Tedavi	20
2.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	23
2.4.1. Tutulum Mekanizması	26
2.4.2. Fizyolojik FDG Bidağılım Alanları	28
2.5. İnsidental Tiroid Lezyonları	30
2.6. FDG PET Görüntüleme ve İnsidental Tiroid Lezyonları	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Hasta Seçimi	33
3.2. FDG PET Görüntüleme	34
3.3. Histopatolojik Değerlendirme	34
4. BULGULAR	35
4.1. Fokal İnsidental Tiroid Lezyonları	35
4.2. Diffüz İnsidental Tiroid Lezyonları	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53

III. ÖZET

FDG PET GÖRÜNTÜLEMEDE TESPİT EDİLEN İNSİDENTAL TİROİD

LEZYONLARI

Dr. Ebuzer KALENDER

Uzmanlık Tezi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Y. Zeki ÇELEN

Kasım 2012, 67 sayfa

Son yıllarda popülaritesinin artmasıyla birlikte FDG PET insidental tiroid lezyonlarının daha sık tespit edildiği bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Çalışmamızın amacı FDG PET görüntüleme yapılan hastalarda insidental olarak tespit edilen tiroid lezyonlarının sıklığını araştırmak ve bu lezyonlarda tiroid kanser riskini belirlemektir.

Kliniğimizde Ocak 2006 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında tiroid hastalık öyküsü olmayan 5758 hastaya malignite veya malignite şüphesi nedeni ile FDG PET görüntüleme yapıldı. Bu hastalardan insidental tiroid lezyonu olanlar tespit edildi. Maximum SUV değeri ve FDG tutulum paternini içeren FDG PET bulguları, İİAB sonuçları ve operasyon sonrası histopatoloji bulguları retrospektif olarak incelendi.

FDG PET çalışmalarında 123 hastada (%2.1) fokal insidental tiroid lezyonu saptanırken 52 hastada (%0.9) diffüz insidental tiroid lezyonu tespit edildi. Fokal insidental tiroid lezyonu olan 24 hasta ile diffüz insidental tiroid lezyonu olan 5 hastaya İİAB yapıldı. Fokal lezyonların %41.6'sında malign patoloji tespit edildi. Diffüz lezyonlarda ise malignite izlenmedi. Benign ve malign lezyonların maximum SUV değerleri arasında dikkate değer bir fark saptandı (5.7 ± 2.2 ve 10.1 ± 5.3). İİAB yapılan erkek hastaların %57.1'inde, kadın hastaların ise % 20'sinde malign patoloji gözlemlendi.

Çalışmamızın sonuçlarına göre FDG PET görüntülemede saptanan insidental tiroid lezyonlarında FDG tutulumunun fokal oluşu, yüksek SUV değeri ve erkek cinsiyet malignite yönünden yüksek risk taşıyan bulgulardır. Bu bulgulara sahip hastalarda ileri tanısal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: FDG PET görüntüleme, İnsidental tiroid lezyonları, Malignite riski

IV. ABSTRACT

INCIDENTAL THYROID LESIONS DETECTED BY FDG PET SCANNING

Dr. Ebuzer KALENDER

Recidency Thesis

Nuclear Medicine Department

Supervisor: Prof. Dr. Y. Zeki CELEN

November 2012, 67 pages

As FDG PET scanning has become more popular in recent years, it has also become more frequent means of detecting incidental thyroid lesions. The aim of this study is to investigate the prevalence of incidentally found thyroid lesions in patients undergoing FDG PET and determine the risk for thyroid cancer.

FDG PET was performed on 5758 patients for evaluation of suspected or known cancer without any history of thyroid disease between January 2006 and May 2012 in our clinic. Patients with incidental thyroid abnormalities were identified. Medical records related to the FDG PET findings including SUVmax and pattern of FDG uptake, FNA diagnosis and histopathology after thyroid surgery were reviewed retrospectively.

One hundred twenty three patients (2.1%) were identified to have focal incidental thyroid lesions and 52 patients (0.9%) were identified with diffuse incidental thyroid lesions on FDG PET. Twenty four patients with focal and 5 patients with diffuse incidental thyroid lesions underwent FNA. The malignant diagnosis was detected in 41.6% of focal lesions. In diffuse lesions, malignant diagnosis was not observed. There was a significant difference in the SUVmax between the benign and malignant lesions (5.7 ± 2.2 and 10.1 ± 5.3). Malignant diagnosis was noted in 57.1% of male patients and 20% of female patients who underwent FNA.

The results of this study suggest that focal FDG uptake, high SUV and male gender have high risks for thyroid malignancy in incidentally found thyroid lesions by FDG PET. Further diagnostic work-up is needed in patients with these findings.

Key Words: FDG PET scan, Incidental thyroid lesions, Risk of malignancy.

V. KISALTMALAR

USG	:	Ultrasonografi
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
FDG PET	:	Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi
T4	:	Tiroksin
T3	:	Triiyodotironin
TSH	:	Tiroid Stimülan Hormon
Tg	:	Tiroglobulin
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
MNG	:	Multinodüler Guatr
PTK	:	Papiller Tiroid Karsinomu
MTK	:	Medüller Tiroid Karsinomu
CEA	:	Karsinoembriyonik Antijen
TİİAB	:	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MEN	:	Multipl Endokrin Neoplazi
GLUT	:	Glukoz Taşıyıcı Transmembran Protein
BGO	:	Bizmut Germanat
GSO	:	Gadolinium Oksiortosilikat
LSO	:	Lutesyum Oksiortosilikat
Ge	:	Germanyum
Cs	:	Sezyum
fT_{1/2}	:	Fizik Yarı Ömür
SUV	:	Standard Uptake Value

VI. TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Tiroiditlerin sınıflandırılması	6
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü guatr derecelendirilmesi	8
Tablo 3. Tiroid bezi benign tümörlerinin sınıflandırılması	9
Tablo 4. En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler	26
Tablo 5. TİİAB yapılan hastaların demografik özellikleri, lezyonların SUV değerleri ve biyopsi sonucu patolojik tanıları	36
Tablo 6. Malign fokal insidental tiroid lezyonlarının klinik ve patolojik özellikleri	37
Tablo 7. FDG PET görüntülemeye izlenen fokal insidental tiroid lezyonlarının literatür taraması	49

<u>Şekiller</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Tiroid nodüllerine tanısal ve tedavi yaklaşım algoritması	23
Şekil 2. FDG'nin glukoza benzer şekilde hücre içine alınması	27

Resimler	Sayfa
Resim 1. Beyin tümörlü hastada FDG PET görüntülemeye insidental olarak tespit edilen papiller tiroid kanseri	38
Resim 2. Hodgkin lenfoma tanılı hastada FDG PET görüntülemeye insidental olarak tespit edilen papiller tiroid kanseri	39
Resim 3. Akciğer CA tanılı hastada FDG PET görüntülemeye insidental olarak tespit edilen primer squamoz hücreli tiroid kanseri	40
Resim 4. Rektum CA tanılı hastada FDG PET görüntülemeye insidental olarak tespit edilen tiroid bezi metastazı	41
Resim 5. Akciğer CA tanılı hastada FDG PET görüntülemeye insidental olarak tespit edilen tiroid bezi metastazı	42
Resim 6. Nonhodgkin lenfoma tanılı hastada FDG PET görüntülemeye tespit edilen benign fokal insidental tiroid lezyonu	43
Resim 7. Akciğer CA tanılı hastada FDG PET görüntülemeye tespit edilen benign fokal insidental tiroid lezyonu	44
Resim 8. Akciğer kitlesi nedeni ile FDG PET çekimi yapılan hastada tespit edilen benign fokal insidental tiroid lezyonu	45
Resim 9. Mediastinal kitlesi olan hastada FDG PET görüntülemeye tespit edilen benign diffüz insidental tiroid lezyonu	46
Resim 10. Malign melanom tanılı hastada FDG PET görüntülemeye tespit edilen benign diffüz insidental tiroid lezyonu	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bilinen tiroid hastalığı olmayanlarda herhangi bir nedenle yapılan görüntüleme sırasında saptanan tiroid lezyonlarına insidental tiroid lezyonları adı verilir (1). Baş ve boyun görüntülemesi sırasında en sık gözlenen insidental lezyonlar tiroid nodülleridir (2). İnsidental tiroid lezyonlarının görülme oranları yüksek rezolüsyonlu görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte artmaya başlamıştır. Bu görüntüleme yöntemlerinin başında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gelir. İnsidental tiroid lezyonlarının saptandığı diğer önemli bir görüntüleme yöntemi ise fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG PET)'dir. FDG PET çalışması onkoloji alanında çeşitli malignitelerde son yıllarda iyi kabul görmüş fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. FDG PET görüntülemesinde insidental tiroid lezyonlarının görülme oranları diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Bunun sebebi FDG PET'in fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olması ve tiroid lezyonunun metabolizmasını göstermesi ile ilgili olabilir. Bununla birlikte diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında FDG PET görüntülemesinde saptanan insidental tiroid lezyonlarının malignite oranları oldukça yüksektir.

Çalışmamızın amacı kliniğimizde tiroid dışı çeşitli nedenlerle FDG PET görüntüleme yapılan hastalarda insidental olarak tespit edilen tiroid lezyonlarının sıklığını, bu lezyonların malignite oranlarını ve lezyonlarda malignite şüphesi uyandıran bulguları ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1. Tarihçe

Tiroid terimi Yunanca kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. Tıpta ilk olarak bu bezi Galen (Galenos M.S.129-198) tarif etmiştir. 'Tiroid bezi' ismi ise 1656 yılında Adenographia adlı eserinde Thomas Wharton tarafından kullanılmıştır (3). Tarihte ilk defa tiroid bezine cerrahi girişim Egina'lı Paulus'a göre M.S. 500'lü yıllarda gerçekleştirilmiştir (4). Onsekizinci yüzyıl ortalarında Aguapendente tiroid bezinin büyümesini guatr olarak adlandırmıştır. Yine bu yüzyılda Bernard Courtaisi tarafından tiroid glandının fizyolojisi aydınlatılmıştır. Tiroid bezinin salgı yaptığı ilk kez 1836 yılında King tarafından açıklanmıştır. Gosselin tarafından ilk kez tiroid hücresi 1862'de tanımlanmıştır.

2.1.2. Embriyoloji

Tiroid bezi primitif farinks ve nöral krestten köken alır. Primordiyal tiroid bezi ilk olarak gestasyonun dördüncü haftasında saptanabilir. Foramen çekuma yerleşen dilin endodermal bir invajinasyonu olarak başlar. Tiroid yedinci haftanın sonlarında krikoid kıkırdak düzeyine gelir. Tiroid bezinin gelişmesi sırasındaki ilk yedi haftalık süre çok önemlidir, çünkü çoğu tiroid bezi anomalisi bu zaman zarfında oluşur (5). Gelişimin 12. haftasında tiroid hormonu salgılanır. Tiroglossal kanal ise dejenere olur ancak bazen piramidal lob olarak kalabilir. Otuz-otuzbeşinci haftadan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksı fonksiyonel olur.

2.1.3. Anatomi

Tiroid bezi sağ ve sol loblar ile, sıklıkla bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır. Ortalama 15-20 gr ağırlığındadır. Ayrıca %50-80 oranında bu yapılara ilave olarak

isthmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (6,7). Genelde 1. ve 4. trakea halkaları arasına yerleşim gösterir. Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (6,7). Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Lobların lateral kenarlarında posterosüperior yerleşimli üst paratiroid bezleri, posteroinferior yerleşimli alt paratiroid bezleri bulunur. Bağ dokusundan oluşan bir kapsül bezi sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroidin gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki buna yalancı veya cerrahi kapsül adı verilir. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır (8). Tiroid bezinin oldukça zengin bir damar ağı mevcuttur. Hatta boyutları dikkate alındığında, vücudun kanlanması en zengin organlarından biridir. Tiroidin kan akım hızı, her gramı için 5.5 ml/dk'dır (6,9). Tiroid bezinin kanlanması, süperior tiroid arter çifti ve inferior tiroid arter çifti olmak üzere dört ana arter tarafından sağlanır. Nadir olarak trunkus brakiosefalikus'dan çıkıp, tiroide giren beşinci bir arter olan arteria thyroidea ima da bulunur (8). Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroid venlerine dökülür. Üst ve orta tiroid venleri internal juguler vene, alt tiroid veni ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (8). Tiroid bezinin lenfatik drenajı subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölgeye, pretrakeal alana, internal juguler ven ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İsthmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine delphian nodu denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (6,10). Tiroidin sempatik innervasyonu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan çıkan lifler, parasempatik innervasyonu ise vagustan çıkan laringeal sinirlerin dalları ile olur. Tiroid bezinin anatomisinde dikkate alınacak bir diğer husus da rekürren laringeal sinir ve superior laringeal sinir eksternal dalının tiroid ile ilişkisidir. Rekürren laringeal sinir larinksin intrensek kaslarını innerve eder. Tiroidektomi esnasında zedelendiğinde aynı tarafta vokal kord paralizi meydana gelebilir. Bu sinirin yaralanması ses modülasyonunda bozulmaya ve yutma bozukluğuna sebep olabilir. Bilateral zarar gördüğünde ise sese kabalaşma ve ses yorgunluğuna sebep olur (10,11).

2.1.4. Fizyoloji

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroid bezini fibröz bir kapsül çevreler. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri tiroid bezinin temel yapısı olan foliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 folikül vardır. Her bir folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Folikül hücresine tirosit adı da verilir. Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal folikül hücresi, oksifilik hücreler (hurthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafoliküler hücrelerdir. Tiroid bezi insanlarda metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki hormon tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir. Tiroid hormonlarının yapımı gastrointestinal yolla alınan eksojen iyotun varlığına bağlıdır. Diyetle alınan miktarı da su ve topraktaki iyot oranına bağlıdır. Normal tiroksin yapımı için haftada 1mg, yılda 52 mg iyota gereksinim vardır. Tiroid bezi çok sayıda kapalı foliküllerden oluşur. Foliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulin (Tg)'dir.

2.2. Tiroid Bezi Hastalıkları

Tiroid bezi hastalıklarını fonksiyonel (hipertroidi, hipotroidi, tiroditler) ve yapısal (guatr, tiroid bezinin selim tümörleri, tiroid kanserleri, tiroid nodülleri) olmak üzere iki ana gruba ayırmak mümkündür. Bu iki grup problem sıklıkla bir arada olur. Ayrıca benign ve malign tiroid hastalıkları olarak da bir sınıflama yapılabilir.

2.2.1. Hipertiroidi

Tiroid hormon düzeyinin kanda artması sonucu bazal metabolizma ve sempatik sistem uyarımına bağlı semptomlarla giden hastalık halidir. Hipertiroidili hastaların %70-85'inde neden toksik diffüz guatr (Graves Hastalığı)'dır. Bunu toksik adenom ve toksik multinodüler guatr ile bazı tiroditler takip eder.

Graves hastalığı, tiroid hormonlarının fazla salgılanması sonucu ortaya çıkan hipertiroidizm ve diffüz guatrın yanısıra çok sayıda semptom ve bulguyla karakterize, nedeni tam olarak aydınlatılamamış otoimmün bir hastalıktır. Her yaşta görülebilmesine karşın, sıklıkla genç, kadın hastalarda ortaya çıkar (12). Hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir. Genellikle tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür (13). Graves hastalığının klasik triadı; toksik diffüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödemdir. Hastalarda bu özelliklerden bir veya daha fazlası bulunabilir (12). Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada graves hastalığını ekarte ettirmez. Oftalmopatinin gelişimi hipertiroidizm şiddetinden bağımsız olabilir (12). Hipertiroidiye sebep olan diğer nedenler şöyle sıralanabilir (12,13):

Tirotoksikozis factita (dışarıdan yüksek doz tiroid hormonu alımına bağlı gelişen tirotoksikozdur), Jod-Basedow hastalığı (eksojen iyot alımı sonucu ortaya çıkar), tirotoksikozis medikamentoza (günlük 300gr levotiroksin ya da 75gr levotironin'in uzun süre verilmesi sonucu ortaya çıkar), uygunsuz TSH salınımı, tiroid kanserleri (foliküler tiroid karsinomlarında tümörün otoimmün proçesi stimüle etmesine bağlı olarak nadiren gelişir), trofoblastik hastalıklar (koryonik gonadotropin salgısındaki artış TSH reseptörlerini uyararak hipertiroidizme yol açabilir) ve hiperemesis gravidarum (gebelerde geçici olarak muhtemelen yüksek koryonik gonadotropin seviyelerine bağlı gelişir) hipertirodiye neden olabilmektedirler.

2.2.2. Hipotiroidi

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. Kliniği metabolik genel bir yavaşlama ile karakterizedir. Ortaya çıktığı yaşa, tiroid hormonlarının eksikliği veya etkisizlik derecesine bağlı olarak farklı özellikler gösterir. Hipotiroidi, sublinik şekilde olabileceği gibi acil tedaviyi gerektiren miksödem koması şeklinde kendini gösterebilir. Hipotiroidi bebeklikte (kretenizm) ve çocukluk çağlarında (juvenil hipotiroidizm ve juvenil miksödem) ortaya çıktığında büyüme ve gelişme eksikliğine yol açar. Tedavide gecikme geri çevrilemeyecek kalıcı bozukluklara neden olduğundan, erken tanı ve zamanında tedavi gereklidir. Hipotiroidi primer tiroid patolojisine bağlı olarak (Primer Hipotiroidi) veya hipofiz hastalığı nedeniyle (Sekonder Hipotiroidi) veya hipotalamustaki bozukluktan (Tersiyer Hipotiroidi) ileri gelebileceği gibi nadiren de, tiroid hormonlarının periferik dokulardaki etkisizliğine bağlı olarak ortaya çıkabilir veya tiroid hormonlarının periferde aşırı

tüketilmesi sonucu da gelişebilir. Hipotiroidinin etyolojik nedeni araştırılmalıdır; hipotiroidi hastanın esas sorunu olabileceği gibi daha ciddi prognoz taşıyan hipofiz veya hipotalamusu ait bir hastalıktan da gelişebilir. Hipotiroidili bir hastanın hipotalamo-hipofizer aksa ait belirtiler gösterip göstermediği, tiroid hastalığı geçirip geçirmediği, tiroidi baskılayan ilaç alıp almadığı sorgulanmalıdır. Çok nadir olarak tiroid hormonlarına periferik direnç nedeniyle hipotiroidi oluşabilir. Dirençte karakteristik olarak tiroid hormonları yüksektir ve TSH de yüksektir veya azalmamıştır (Refetoff Sendromu). Yine nadir olarak visseral hemangiomalar ve benzeri tümör dokularında tiroid hormonlarının aşırı tüketilmesine bağlı olarak da hipotiroidi gelişebilmektedir (14,15).

2.2.3. Tiroiditler

Günümüzde tiroidit terimi yalnız tiroid bezinin inflamatuvar hastalıkları için değil, belirgin özellikleri fibrozis veya lenfositler infiltrasyon olan hastalıkları için de kullanılmaktadır (16). Tiroid infeksiyonları akut, subakut ve kronik olmak üzere 3'e ayrılabilir (17). Subakut tiroiditler; subakut granülomatöz tiroidit ve subakut lenfositik tiroidit olmak üzere iki gruba ayrılır. Kronik tiroiditlerin Hashimoto tiroiditi ve Riedel tiroiditi olmak üzere başlıca iki tipi vardır. Tiroiditlerin sınıflaması tablo 1'de yapılmıştır.

Tablo 1. Tiroiditlerin sınıflandırması (18)

❖ Akut Süpüratif Tiroidit
❖ Subakut Tiroidit
- Subakut Granülomatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi)
- Subakut Lenfositik Tiroidit (Sessiz Tiroidit)
❖ Kronik Tiroidit
- Hashimoto tiroiditi (Lenfositler Tiroidit)
- Riedel tiroiditi (İnvaziv Fibröz Tiroidit)
- Sifiliz ve Tüberküloz gibi spesifik infeksiyonlara bağlı kronik tiroiditler

Akut süpuratif tiroidit tiroid bezinde bakterilerin yol açtığı piyojenik bir enfeksiyon hastalığıdır (16-18). En sık etken stafilokokkus aureus'tur (17,18). Çocuklarda ve kadınlarda daha çok rastlanır. Akut tiroidit sıklıkla süpürasyon ve apse oluşumu ile birlikte dir. Hastalık boynun ön tarafında şiddetli ağrı, ateş ve titreme ile başlar. Boyun hareketlerinde ağrı, ciltte kızarıklık, ısı artışı, dispne gibi şikayetler gelişebilir. Tedavide antibiyoterapi uygulanır. Eğer apse gelişmişse cerrahi drenaj gerekmektedir.

Subakut granüloamatöz tiroidit 1904 yılında De Quervain tarafından tarif edilmiştir. En sık 20-50 yaş arasında ve kadınlarda görülür (18). Hastalığın viral kaynaklı olduğu düşünülmekte olup, çeşitli virüslere ait antikorlar saptanmıştır (17,18). Hastalığın gelişmesinde genetik bir predispozisyon bulunduğu ve tüm etnik gruplarda hastalık ile HLA B-35 arasında yakın bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir (16,18,19). Çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben gelişir (18). Halsizlik, ateş, boyun ağrısı ve kas ağrısı genellikle mevcuttur. Kanda artmış T3 ve T4 düzeyleri ile birlikte iyot uptake supresyonunun bulunması subakut granüloamatöz tiroidit için tipiktir. Bulgular genellikle 4 ila 10 hafta içinde kaybolur. Kortikosteroid kullanımı ile bu süre azalır (18).

Subakut lenfositik tiroidit genellikle tirotoksikozda görülen semptom ve bulgularla birlikte görülmektedir. Geçici tirotoksikoz ve %50-60 oranında glandda büyüme tespit edilir (18). Ancak hassasiyet nadiren görülür. Hastaların %40'ında 4 ila 16 hafta süren geçici hipotiroidi dönemi olur. Yüzde 5'ten azında hipotiroidi kalıcı hal alır. Tedavide antitiroid ilaçlar fayda sağlamazken, prednizolon tedavisi semptomları ve enflamasyonu azaltabilir.

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup en sık görülen tiroidit şeklidir. Kadınlarda 9 kat fazla görülür (17). En sık 30-60 yaşlarında ortaya çıkar. Klinik belirtiler nospesifik olmakla beraber hastaların %20'sinde hipotiroidizm belirtileri ilk bulgulardır. Literatürde tiroid papiller kanseri ile hashimoto tiroiditi arasında % 1 ila 23 arasında değişen birliktelikler bildirilmiştir (18,20). Hastaların %50-80'inde tiroglobulin antikorları, %90-100'ünde mikrozomal antikorlar bulunur (16,17,19). Tedavide hormon replasmanı uygulanır, ancak bası belirtileri ve habaset şüphesi bulunanlarda cerrahi düşünülmelidir (19).

Riedel tiroiditi 1896 yılında Riedel tarafından tarif edilmiştir. Çoğunlukla 30-60 yaş arasında görülür (19). Ağrısız, yavaş büyüyen taş gibi sert kitle mevcuttur. Hastalar

genellikle ötiroid halindedir. Obstrüksiyon bulguları varlığında cerrahi yöntemler uygulanır (wedge rezeksiyon).

2.2.4. Guatr

Tiroid bezinin herhangi bir nedenle büyümesine guatr denir. Her yaşta görülebilir. Bezin büyüme şekline göre diffüz, lobüler yada nodüler guatr'dan söz edilir. Tiroid fonksiyonlarına göre hipertiroidik, ötiroidik ve hipotiroidik guatr olabilir. Guatr endemik ya da nonendemik olarak sınıflandırılabilir. İyot eksikliği olan bölgelerde nüfusun %10'undan fazlasında guatr ortaya çıkıyorsa bu endemik guatr olarak adlandırılır. İyot kaynakları yeterli olan ülkelerde ise insanlara yiyecek ve ilaçlarla fazla miktarda iyot verildiğinde, tiroid hormon sentezi azalmasına bağlı olarak guatr gelişir; bu da nonendemik guatr olarak adlandırılır (3,21,22). Multinodüler guatr (MNG) ise tiroid bezinin birçok yerinde nodüllerin büyümesiyle oluşur.

Bezin büyüklüğü hacim ya da boyut olarak ultrasonografi ile belirlenebilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün guatr derecelendirmesi tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü guatr derecelendirmesi (22)

Stage O	: Palpasyon ve gözlemle guatr yok
Stage I	: Palpasyonla farkedilebilen guatr
	-IA Guatr yalnız palpasyonla farkedilebiliyor
	-IB Guatr palpasyonla var, boyun ekstansiyonda gözle de görülebiliyor
Stage II	: Boyun normal pozisyonunda iken görülebiliyor
Stage III	: Uzaktan görülen belirgin guatr

Diffüz ve nodüler guatr patogeneğinde, yeni folikül oluşumu için foliküler epitelyum hücrelerinin proliferasyonu esastır. Neoplazik olmayan tiroid büyümesinde TSH etkisi ve tiroidi büyüten immunglobulinler üzerinde durulmaktadır. Deneysel çalışmalarda nodüler guatrlarda epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve transforming büyüme faktörü β 'nın arttığı gösterilmiştir (12,23). Tiroid, trofik uyarılara önce diffüz, daha sonra fokal hiperplazi şeklinde cevap verir. Sonuçta hemoraji ve nekrozla beraber yeni fokal hiperplazi ve regresyon bölgeleri gelişerek multinodüler guatr ortaya çıkar. TSH ve tiroidi büyüten immunglobulinlerin etkisi ile

büyüme, dejenerasyon, kanama, kolloid birikimi ve stromal dokunun büzülmesi yıllar içinde gelişir ve sonuçta morfolojik ve fonksiyonel olarak farklı alanlar içeren büyük multinodüler guatrlar ortaya çıkar (23,24).

2.2.5. Tiroid Bezinin Selim Tümörleri

Tiroid bezinin benign tümörleri denilince akla foliküler adenomlar gelmektedir (25). Adenomlar histopatolojik olarak saptanan, spesifik, yeni ve benign bir doku büyümesidir. Benign tiroid tümörlerin sınıflaması Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Tiroid bezinin benign tümörlerinin sınıflandırılması (25)

• ADENOMLAR - Foliküler Adenomlar: *Fetal (Mikrofoliküler) *Kolloid (Makrofoliküler) *Embriyonal (Trabeküler) *Hürthle hücreli (Oxyphil) - Papiller Adenomlar - Atipik Adenomlar • TERATOMLAR

Adenomlar genellikle yavaş büyürler. Uzun süre teşhis edilemezler. Tipik olarak asemptomatiktirler. Hasta veya doktor tarafından rastlantı sonucu bulunurlar. Adenomlar hemorajik nekroza, kalsifikasyona veya kistik dejenerasyona sebep olabilirler. Adenomun içine doğru olan hemoraji ağrıya, hassasiyete ve büyümeye sebep olur (26). Adenomların %70'i radyoaktif iyotu tutmaz ve sintigrafide soğuk görünür, %20'si diğer normal tiroid dokusu ile aynı oranda radyoaktif iyotu tutar. Bundan dolayı sintigrafide ılık görünür. Adenomların %5 ile %10'u hiperfonksiyonedir. Özellikle lezyonun 3cm'den daha büyük olduğu durumlarda tirotoksikoza sebep olabilir. Adenomlar genellikle mikroinvazyona neden olurlar; bu da malign dejenerasyonun bir belirtisidir. Kolloid adenomların mikroinvazyon potansiyeli yoktur; ancak sellüler adenomların (mikrofoliküler olanlar da buna dahildir), hurthle hücreli adenomların,

embriyonal tiplerin mikroinvazyon potansiyeli vardır. Mikrofoliküler ve hurthle hücreli tümörlerin %5'i kapsüler ve vasküler invazyon göstermektedir. Bu da, malignitenin açık bir belirtisidir. Benign lezyonların malign lezyonlardan ayrılmasında tek yöntem, birçok doku kesitinin kapsüler ve vasküler invazyon açısından incelenmesidir (26). Tiroid adenomları malignitelerden mutlak suretle ayrılmalıdır. Prolifere olarak bası belirtilerine yol açan, ayrıca klinik olarak hastayı rahatsız eden adenomlarda, adenomun olduğu tarafa total lobektomi yapmak uygun cerrahi tedavidir (25).

Tiroid bezinde teratom oldukça ender görülmektedir. Çoğu benign olmakla beraber malign teratomlar da görülebilir.

2.2.6. Tiroid Kanseri

Tiroid karsinomu endokrin sistemin en sık görülen malign hastalığı olup her yıl yaklaşık 7/100.000 kişiye diferansiye tiroid karsinomu tanısı konmaktadır (27). Yıllık yeni tanı konan kanser vakalarının %1.6'sını tiroid kanseri oluşturmaktadır. Son çeyrek dekada tiroid karsinomu insidansında hızlı bir artış mevcut olup, bu artışta özellikle tiroid nodüllerinin daha ayrıntılı incelenebilmesi olmak üzere gelişen tanı yöntemlerinin de katkısı olmuştur (28,29).

Papiller, foliküler ve hurthle hücreli karsinomlar primitif dokulardan kaynaklanırlar. Bu dokular tiroksin ve triiyodotironin yapımından sorumludurlar. Medüller karsinomlar nöral krestten kaynaklanırlar. Foliküler hücrelerden kaynaklanan tiroid kanserleri, indiferansiye (anaplastik) ve diferansiye (papiller, foliküler, hurthle hücreli) karsinomlar olmak üzere 2 gruba ayrılırlar.

Papiller tiroid karsinomu (PTK) tüm tiroid karsinomları içerisinde %80-90 sıklıkla en sık rastlanan tiptir. Yaş grubu olarak genç (20-40 yaş) insanlarda görülme eğilimindedir. Oldukça yavaş gelişir ve yavaş seyirlidir. Uzun dönem lokalize kalma eğiliminde olduğundan iyi bir prognoza sahiptir. Eksternal alınan radyasyon dozu ile geç dönemde papiller kanser oluşum sıklığı artmaktadır. Papiller kanser tiroid folikül hücrelerinden köken alır. Papiller karsinomlarda %40-50 oranında, papillaların fibrovasküler stroma bölgelerinde "psammom cisimcikleri" olarak adlandırılan tabaka şeklinde kalsifikasyonlar bulunur (30). Radyolojik tetkiklerde kitle içinde psammom cisimlerinin görülmesi patognomoniktir (31). Papiller kanserlerin yaklaşık %8-13.8'inde tümör bir kapsül ile çevrelenmiştir (30). İyot tutma yeteneği sayesinde TSH ile

uyarılabilen, tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyebilen tümörlerdir. Tiroid dokusu içi yayılım lenfojen yolla olur. Papiller karsinomlar multisentrik olma eğilimindedir. Uzak metastazlar lenfojen yayılımla olur. Birçok patolojik özellik göstermesine rağmen papiller tiroid karsinomları diğer subtiplere göre prognoz açısından oldukça iyi seyreder.

Foliküler tiroid kanseri, papiller kanserden sonra ikinci sıklıkta görülen diferansiye tiroid kanseridir. Tiroid kanserlerinin %5-15'ini oluştururlar (32). Foliküler epitelden kaynaklanırlar. İleri yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Özellikle 50 yaşını aşmış kadınlarda sıktır. Uzun zamandan beri varolan guatr zemininden gelişebilir. Endemik guatr olan bölgelerde sık rastlanır. Çoğu vakada soliter tek nodül şeklindedir. Foliküler karsinomlar bölgesel lenf bezlerinden çok akciğer ve kemiklere kan yoluyla metastaz yapma eğilimindedirler (33,34). Uzak metastaz sıklığı %3-33 arasında bulunmuştur. Özellikle kemik, akciğer ve karaciğer metastazları sıktır (32).

Medüller tiroid kanseri (MTK), intrauterin hayatta nöral krestten ayrılarak tiroid bezine yerleşen parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık %3-5'ini oluşturur (35). Elli-atmış yaşlarında sık görülür. Olguların %80'inde herhangi bir aile anamnezi bulunmamaktadır. Yüzde 20 olguda otozomal dominant bir geçiş söz konusu olup, multipl endokrin neoplazilerin bir parçası olarak bulunabilir. Parafoliküler C hücreleri tiroid hormonu üretmezler. Vücuttaki nöroendokrin sistemin bir üyesi olarak fonksiyon görürler. TSH gibi düzenleyici faktörlere yanıt vermezler. Bu özellikleri ile foliküler hücrelerden ayrılırlar (35). Kanda kalsitonin seviyesinin yükselmesi karakteristiktir. Metastaz gelişimi için geçen latent süre kısadır. Uzak metastaz oluşturma insidansı fazladır. Takip ve tanıda kalsitonin, serum kalsiyum değeri, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve 24 saatlik idrarda metanefrin tetkikleri kullanılır.

Anaplastik tiroid kanseri (indiferansiye tiroid kanseri) hızlı büyüme göstererek çevre dokulara kısa zamanda invazyon yapan, seyrek rastlanan bir tiroid kanseridir. Tüm tiroid karsinomlarının % 1-3'ünü oluşturur (36). İyot eksikliği olan endemik bölgelerde sık görülür. Özellikle kadınlarda ve 7. dekadda sık görülür. Çoğunlukla ani büyüyen bir kitle söz konusudur. Kısa zamanda hematojen ve lenfojen yolla metastaz yapma eğilimindedir. Teşhis sırasında çoğunlukla inoperabl dönemdedir. Hastaların çoğu 1 yıl içinde kaybedilir. 10 yıllık survi yaklaşık %5'dir. Tanı esnasında %75

oranında uzak metastaz vardır. En çok akciğer metastazları görülür. Diğer tiroid kansinomlarından farklı olarak beyin metastazları sıktır. Sürrenal dokusu ve batın içinde metastazlar yaygındır. Anaplastik tiroid kanserleri bilinen tedavi yöntemlerinin tümüne dirençli olup kür şansı çok nadirdir.

Hurthle hücreli kanser tüm tiroid kanserleri içinde %0.4-10 arasında görülür (31). Tiroid foliküler hücrelerinden kaynaklandığına dair bulgular mevcuttur. Dünya Sağlık Teşkilatı hurthle hücreli neoplazileri, foliküler hücreli neoplazilerin oksifilik bir türü olarak kabul etmiştir. Radyoaktif iyot tutma bakımından foliküler kansinomlardan ayrılırlar. Hurthle hücre neoplazmi olarak adlandırmak için tümörün enkapsüle olması ve tümör hücre grubunun %80'den fazlasını hurthle hücrelerinin oluşturması gerekir. Familial özelliği vardır. En fazla rastlanan klinik bulgu tiroid lojunda ele gelen kitledir. Kadınlarda daha sık görülmesiyle beraber, erkeklerde prognoz daha kötüdür. Olguların %25'inde tanı anında servikal veya ekstra servikal lenf bezi tutulumu vardır. Uzak metastazlar sıktır ve en sık akciğer metastazlarına rastlanır. Beyin, karaciğer, kemik ve sürrenal organ metastazları görülebilir (37). Diğer, tiplerden farklı olarak gastrointestinal sisteme metastazlar bildirilmiştir.

Tiroid lenfomaları olguların büyük kısmında hashimoto tiroiditi ile birlikte bulunur. Yapılan çalışmalarda kronik lenfositler tiroiditli hastalarda, tiroid lenfoması riskinin 70-80 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm tiroid kanserlerinin ancak %1-2'sini lenfomalar oluşturmaktadır (38). Tiroid bezinde görülen lenfomalar genellikle nonhodgkin lenfomalardır.

Tiroid sarkomları oldukça seyrek görülür. Tiroid bezinin en sık rastlanan sarkomu malign hemanjiyoendotelyoma'dır. 50 yaş üstü ve erkeklerde sıktır. Histopatolojik olarak anaplastik kanserlerden ayrımı zordur. Tedavisi cerrahi girişim sonrası radyoterapidir. Lokal rekürensleri sık olup, prognoz kötüdür.

Yassı hücreli karsinom da tiroidin çok nadir görülen malignitelerindendir. Tedavide cerrahi müdahale sonrası radyoterapi uygulanır. Kemoterapinin yeri yoktur.

Tiroid bezinin metastatik tümörleri de vardır. Tiroid bezine en çok renal karsinom; ayrıca akciğer, meme, larinks ve malign melanom metastaz yapar.

Yukarıda tiroid hastalıklarını özetlemeye çalıştık. Aslında birçok tiroid hastalığının zemininde tiroid nodülleri yatmaktadır. Genel olarak bakıldığında en sık görülen tiroid lezyonları nodüllerdir.

2.3. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri, tiroid bezinin içinde kendisini çevreleyen tiroid parankiminden radyolojik olarak ayırt edilebilen lezyonlar olarak tanımlanabilir. Ancak bazı palpabl lezyonlarda ise belirgin bir radyolojik anormallik görülmeyebilir (39). Tiroid nodülü tüm dünyada yaygın görülen klinik bir sorundur. Görüntüleme yöntemlerinin rezolüsyonların artması ile birlikte tiroid nodüllerinin prevalansı da paralel olarak artmaktadır. Nodüllerin çoğu asemptomatik ve benign karakterde olmakla birlikte malignite açısından tetkiki gereken küçük ama önemsiz sayılmayacak riskli bir grup bulunmaktadır. Tiroid nodüllerinin klinik önemi yaş, cinsiyet, radyasyona maruz kalma öyküsü, aile öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak %5–15 oranında ortaya çıkan tiroid kanserini ekarte etme zorunluluğuna dayanır (40,41). Tiroid nodülleri değişik şekilde tespit edilebilir. Hasta nodülü veya nodülleri boyunda şişlik olarak fark edebileceği gibi rutin fizik muayenede de saptanabilir. Büyük, bası semptomlarına neden olan intratorasik nodüllerin yanı sıra, herhangi bir semptoma neden olmayan, tiroid veya tiroid dışı patolojilerin araştırılması için yapılan görüntülemelerde tesadüfen saptanan, küçük (< 1-1.5 cm), insidental (rastlantısal) nodüller de vardır. Nonpalpabl nodüller de aynı boyuttaki palpabl nodüller ile aynı derecede malignite riski taşır (42-44). Nodüller tek nodül (soliter) veya birden fazla (multipl) nodüller şeklinde görülebilir. Palpe edilen soliter nodüllerin USG ile birden fazla olduğu sıklıkla saptanabilir (45,46).

2.3.1. Tiroid Nodülü Gelişiminde Etkili Olan Risk Faktörleri

Birçok araştırmacı tiroid nodüllerinin gelişimi için risk faktörü olabilecek nedenleri araştırmışlardır. Yapılan geniş ölçekli araştırmalarda kadın cinsiyet, sigara kullanımı ve ileri yaş güçlü risk faktörleri olarak bulunmuştur (45,47,48). Diğer önemli bir risk faktörü ise radyasyon maruziyetidir. Özellikle çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon maruziyeti tiroid nodüllerinin gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır (1). Ayrıca mesleki radyasyon maruziyetinde normal bireylere göre nodül gelişme riski 8 kat artmaktadır (49). Kadın cinsiyetin tiroid nodülü gelişmesinde önemli bir risk faktörü olmasında hormonal etkilerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Gebelik ve multiparite mevcut nodüllerin boyutunda artmaya sebep olabileceği gibi yeni nodüllerin gelişiminde de rol oynayabilmektedir (50,51). Nodüller üzerinde etkili olan gestasyonal

etkiler en çok 3. trimestırda ve postpartum 3. ayda östrojen ve progesteron tesiri ile olmaktadır (50). Bu hormonların ayrıca tiroid nodülleri ile uterin fibroidleri arasındaki ilişkiden de sorumlu olabileceği düşünölmektedir (52).

2.3.2. Epidemiyoloji

Tiroid nodülleri toplumda çok yaygın olup, sıklığı önemli ölçüde çalışmanın yapıldığı bölgeye, bölgenin iyot alımına ve nodüllerin saptanması için kullanılan yöntemlere bağılı olarak değışmektedir. Yapılan çalışmalarda geniş ve heterojen toplumlarda palpabl tiroid nodüllerinin görölme oranları kadınlarda ve yaşlılarda daha çok olmak üzere %0.2 ile % 21 arasında değışmektedir (53-57). Yeterince iyot alınabilen bölgelerde ise kadınların yaklaşık %5’inde, erkeklerin ise %1’inde palpabl tiroid nodülü saptanmıştır (58,59). Palpasyonu da içeren baş boyun muayenesi tiroid nodöl ya da tiromegali değıerlendirilmesinde başvurulacak ilk yöntemdir. Ancak fizik muayenenin nodöl değıerlendirilmesinde spesifite ve sensitivitesi düşük olup 1 cm altındaki nodüllerin tespitinde güvenilirmezdir (54). Palpabl bir tiroid nodölü tespit edildiğı takdirde başta USG olmak üzere bir dizi görüntölleme ve laboratuvar yöntemine başvurulur. USG tiroid nodüllerinin değıerlendirilmesinde fizik muayeneden çok daha sensitif bir yöntemdir. Sadece palpasyon yönteminin kullanılmasıyla ultrasonografik olarak tespit edilen nodüllerin üçte ikisinden daha fazlasının saptanamadığı gözlenmiştir (45,54). Tiroid bezinin değıerlendirilmesinde kullanılan görüntölleme yöntemlerinin içerisinde USG en yararlı olanıdır (52). USG’nin boyun görüntölmesinde yaygın olarak kullanılmasına bağılı olarak nonpalpabl nodüllerin tespiti de giderek artış göstermiştir (45,55). Klinik olarak asemptomatik hastalarda USG ile tiroid bezinde % 19-46 oranında bir ya da daha fazla nodöl tespit edilmiştir (45,53-56). Yüksek rezolüsyonlu tekniklerinin kullanımı ile bu oran % 70’e çıkmaktadır (58). Ayrıca palpe edilen soliter nodüllerin USG ile birden fazla olduğı sıklıkla saptanabilir (45,46). Palpabl tek nodölü olan hastaların %20-48’inde tiroid USG ile ilave nodüller saptanmıştır (39). Tiroid nodöl prevalansını en iyi ortaya koyan diğeri bir yöntem ise postmortem otopsi çalışmalarıdır. Birçok otopsi serisinde nodüler tiroid hastalıkları % 50-65 oranında bulunmuştur (53).

2.3.3. Tiroid Nodüllerinin Klinik Önemi

Tiroid nodülleri toplumda oldukça yaygın görülmekle birlikte bu nodüllerin sadece % 5-15'i tiroid kanserlerine sebep olmaktadır. Bu yüzden klinikte hangi nodüllerin dikkate alınması gerektiği sorusu akla gelmektedir. Güvenilir bir dizi kılavuzda 1 cm boyutunun birçok nodül için klinik önemlilik açısından eşik değer olduğu savunulmuştur (1,61-63). İyi diferansiye tiroid mikrokarsinomlarının tespitinin ve bazı olgularda tedavisinin surviye pek katkısının olmadığı tespit edilmiştir (1,64,65). Otopsi serilerinde papiller mikrokarsinomları %2-36 oranında gözükmemektedir (64,66-68). Bu yüksek oran göz önüne alındığında bu malignitelerin yaşam süresi boyunca ciddi bir soruna yol açmadıkları düşünülebilir. İyi seyirleri göz önüne alındığında diferansiye tiroid mikrokarsinomlarının tespiti hastaları özellikle gereksiz cerrahi için potansiyel adaylar yapmaktadır. Bu yüzden daha yüksek risk taşıyıcıları açısından klinikte 1 cm'den büyük nodüller öncelikle dikkate alınmaktadır. Bununla birlikte şüpheli USG bulguları taşıyan, beraberinde lenfadenopati, baş ve boyun ışınlama öyküsü, bir veya daha fazla birinci derece akrabalarında tiroid kanseri öyküsü olan hastalarda nodüller 1 cm'den küçük olsalar da değerlendirmeye alınmalıdır. Ancak 1 cm'den küçük bazı nodüller bu uyarı işaretlerini taşıyamamalarına rağmen morbidite ve mortaliteye neden olabilirler. Bu durumun çok nadir olması ve maliyet-etkinlik değerlendirmesi açısından olumsuz sonuçlar vermesi nedeniyle 1 cm'den küçük tüm tiroid nodüllerinin tanı ve tedavisine çalışmak yarardan çok zarara neden olmaktadır (69) . Kılavuzların dayandığı başka bir nokta ise subsantimetrik nodüllerde hatalı ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarıdır. Bilindiği üzere tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) nodüllerin tanısal değerlendirilmesinde ana yöntemdir. On mm yada daha küçük çaplı nodüllerde yeterli numune alımın yüzdesi ve TİİAB sensitivitesi düşmektedir. Eğer nodül 5 mm'den daha küçükse bu durum daha da belirginleşmektedir (70,71).

2.3.4. Tanısal Yaklaşım

Hasta hikayesi, fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve TİİAB nodüllerin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca yöntemlerdir. Bir tiroid nodülü saptandığında ilk olarak hastanın ayrıntılı hikayesi alınıp tiroid bezi ve komşu lenf bezlerine odaklanan bir fizik muayene yapılmalıdır. Daha sonra görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testlerine başvurulur. Gerek duyulan hastalarda ise TİİAB

yapılır. Sonuçta tüm bu yöntemler tiroid nodülü olan hastaların tiroid karsinomu yönünden düşük ya da yüksek risk taşıyanların ayırımının yapılmasına yardımcı olur ve hastaların medikal ya da cerrahi olarak tedavi edilmesinin karar verilmesine rehberlik ederler. Genel olarak bakıldığında USG ve TİİAB tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ana rolü oynarlar.

2.3.5. Hasta Özgeçmişi

Bir hastada tiroid nodülü gelişmesinde kişinin medikal, ailesel ve sosyal geçmişi etkili olabilmektedir. Bu yüzden bir tiroid nodülü saptandığında ayrıntılı hasta öyküsü alınması gerekmektedir. Nodül oluşumuna yatkınlık oluşturan risk faktörlerinden en önemlisi iyonize radyasyona maruz kalınmasıdır. Özellikle çocukluk çağında iyonize radyasyona maruz kalan hastalar ileri dönemlerde tiroid karsinomu gelişmesi açısından en riskli grubu oluşturmaktadırlar (1,72-74). Radyasyon maruziyeti ile karsinom gelişmesi arasında uzun bir süreç olabilir. Maruziyetten 25-30 yıl sonra karsinom gelişmesi pik yapmaktadır (75). Çocukluk çağında malignite öyküsü oluşu (özellikle de Hodgkin ve Nonhodgkin lenfoma öyküsü) radyasyon terapisinden bağımsız olarak tiroid karsinom gelişmesinde yaklaşık 3.5 kat artışa sebep olabilmektedir (73). Diğer bir risk faktörü ise aile öyküsüdür. Tek bir ebeveynde PTK öyküsü olması tiroid kanser gelişme riskini 3-5 defa artırmaktadır (76,77). Kardeş öyküsü olan birisinde ise bu risk 6 katı aşmaktadır (76). MTK'da aile öyküsü önemli olup etkilenmiş ebeveynlerin çocuklarında MTK görülme oranları oldukça yüksektir (77). Aile öyküsünde Cowden sendromu, Carney kompleksi, famiyal polipozis ve multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 2 sendromu gibi bazı famiyal hastalıklar bulunan kişiler de tiroid kanser gelişimi açısından riskli bir grubu oluşturmaktadırlar (61). Yaşın da malignite gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Kırkbeş yaşından küçük bireylerde nodül varlığında malignite gelişme riski daha olasıdır (78). Olası malignite düşündüren fizik muayene bulguları vokal kord paralizisi, lateral servikal lenfadenopati ve nodülün çevre dokulara fiksasyonu olarak sıralanabilir. Tiroid nodülü olan bir hastada ortaya çıkan ses kısıklığı/boğukluğu malignite göstergesi olabilir (78,79). Böyle bir hastada nodülün ayrıntılı incelenmesinin yanı sıra vokal kordların da değerlendirilmesi uygun olur.

2.3.6. Tanısal Çalışmalar

2.3.6.1. Laboratuvar Testleri

Bilinen tiroid nodülü ya da tiroid nodül şüphesi olan tüm hastalara TSH bakılmalıdır. Bir tiroid nodülünde malignite riski, artmış TSH seviyelerine sahip hastalarda kayda değer bir şekilde yüksek bulunmuştur (80-82). Hipotroidizmin eşlik ettiği nodüler tiroid hastalıklarında malignite riskinin %11'den fazla olduğu saptanmıştır (81). Ötiroid ve hipotroid hastalarla karşılaştırıldığında düşük serum TSH düzeylerine sahip olan hastalarda malignite riskinin belirgin derecede düşük olduğu izlenmiştir (82). Neticede bir hastada tiroid nodülü tespit edildiği zaman takiben serum TSH seviyelerinin ölçülmesi tavsiye edilmektedir (1,61-63). Yüksek ya da normal TSH seviyeleri varlığında maligniteyi dışlamak için ileri tanı yöntemlerine başvurulması önerilir. Eğer TSH düşükse tiroid sintigrafisi bir sonraki en uygun adım olacaktır. Subklinik ya da aşikar hipertroidiye rağmen sintigrafide soğuk görünüm tespit edilmesi nodülün halen malignite riski taşıdığını gösterir ve bu nodüllere biyopsi yapılması uygun olur. Bunun aksine sintigrafide sıcak görünüm veren nodüller hemen daima benign karakterde olup ek inceleme yöntemlerine gerek duyulmamaktadır (83,84). Burada bahsedilmesi gereken diğer önemli bir laboratuvar çalışması ise kalsitonindir. Kalsitonin MTK tanısında, takibinde ve prognoz belirlenmesinde kullanılan sensitif ve spesifik bir tümör markıdır. Aile öyküsünde MTK veya MEN sendromu olan bir kişide tiroid nodülü geliştiğinde hekim MTK yönünden dikkatli olmalıdır. Bu hastalarda serum kalsitonin seviyesinin ölçümü ve RET proto-onkogen çalışması yararlı olur (85). Ailesel tip MTK tüm MTK'larının küçük bir kısmını oluşturur ve birtakım sendromlarla birliktelik gösterir. Tanının temelini aile öyküsü oluşturur. MTK'ların daha büyük kısmını oluşturan sporadik formunda ise klinik bulgular daha azdır. TİİAB'nin MTK tespitinde güvenilirliği düşük olabilmektedir. Çünkü MTK diğer tümörlerle hatırı sayılır miktarda benzer sitolojik tanısal özelliğe sahiptir (86). Bu durumlarda kalsitoninin etkin bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hahm ve arkadaşları (87) yaptıkları çalışmada normal bireylerin sadece %1'inde kalsitonin seviyelerini 10 pg/mL nin üzerinde bulmuşlardır. Bununla birlikte MTK'lı hastaların hiçbirinde serum kalsitonin seviyelerini 10 pg/mL'den daha düşük bulmamışlardır ve bu hastalarda pentagastrin stimülasyonu sonrası kalsitonin seviyelerinin 100 pg/mL'yi aştığını saptamışlardır. Bu hem sporadik hem de familyal tip MTK için geçerlidir (87). Bu ve benzeri sonuçlar kalsitonin ölçümünün tiroid nodüllerinin tanısal algoritmasında gerekli ve uygun

maliyetli bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir (87,88). Ancak bu önerinin halen kapsamlı bir kabule ihtiyacı vardır. Tiroid medüller karsinomunu ekarte etmek veya erken yakalamak için serum kalsitonin ölçümünün rutin kullanılmasını önerenlerin (89-91) yanı sıra rutin kalsitonin ölçümünü desteklemeyenler de vardır (40). Ancak tiroid nodülü olan bir hastada MTK veya MEN tip 2 aile öyküsü var ise serum kalsitonin ölçümü genel kabul görmüş yaklaşımdır (40,92,93).

2.3.6.2. Tiroid Ultrasonografisi

Bilinen ya da şüphe edilen nodüler tiroid hastalığı olan bir olguda öykü, fizik muayene ve serum TSH ölçümü tamamlandıktan sonra bir sonraki adım tiroid bezi ve lateral boyun kompartmanlarının USG ile incelenmesi olmalıdır (1,61-63). USG tiroid bezinin değerlendirilmesinde kullanılan en faydalı görüntüleme yöntemidir (60). Ayrıca USG tiroid nodüllerinin tespitinde kullanılan en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemidir. USG palpabl ve nonpalpabl nodüllerin kesinleştirilmesi ve karakterizasyonlarının belirlenmesini sağlar. USG kullanımının boyun görüntülenmesinde yaygınlaşması ile birlikte nonpalpabl nodüllerin tespiti de artış göstermiştir (45,55). Bir nodülde artmış malignite riski ile korelasyon gösteren bir çok sonografik bulgu mevcuttur. Nodülde mikrokalsifikasyon varlığı, nodül boyutunun 4 cm den büyük oluşu, hipoekojenite, nodülün solid karakterde olması, intranodüler vaskülarite artışı, irregüler veya mikrolobüle kenar yapısı, uzunluk/genişlik oranının birden büyük oluşu bu bulgulardan en güçlü olanlarıdır (94-99). Tiroidde nodül varlığında lateral boyun kompartmanlarının değerlendirilmesi de büyük önem taşır. Boyun bölgesinde 1 cm'den büyük patolojik lenf nodu tespit edildiğinde bu durum malignitenin göstergesi ya da mikrokarsinomlu bir hastada kötü prognoz habercisi olabilir (1,79). Hiçbir sonografik bulgu tek başına malign nodülleri saptamak için yeterli değildir. Ancak bazı özellikler ve bunların kombinasyonu malignite için yüksek prediktif değer taşımaktadır. Ayrıca papiller ve foliküler tiroid kanserinin sonografik görüntüsü de birbirinden farklıdır. PTK genellikle solid veya predominant solid ve hipoekoik olup, sıklıkla düzensiz sınırlı ve artmış nodüler vaskülariteye sahiptir. Kolloidden ayırt etmek güç olsa da mikrokalsifikasyon varlığı PTK için oldukça spesifiktir. Foliküler tiroid kanseri ise tam tersine izo veya hiperekoik olup, kalın ve düzensiz bir halo içerirken,

mikrokalsifikasyon içermez (100). Bazı sonografik görünümde de benign nodüller için ileri derecede tanı koydurucu olabilir. Tamamen kistik bir nodül nadir görülmesine rağmen (tüm nodüllerin <2'si) büyük ihtimalle malign değildir (95). Buna ek olarak nodül hacminin yarısından fazlasının multipl mikrokistik içerikle dolu olması şeklinde tanımlanan süngerimsi görünüm %99.7 oranında benign tiroid nodülüne işaret eder (101-103). Yapılan bir çalışmada bu görünüme sahip 360 nodülden sadece 1 tanesinde malignite saptanmıştır (101).

2.3.6.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

TİİAB tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde, benign-malign ayrımının yapılmasında ve cerrahi tedavi gerektiren hastaların seçiminde kullanılan çok değerli bir yöntemdir. TİİAB'nin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde yaygın kullanımı ile cerrahiye verilen hasta sayısı %35-75 oranında azalmıştır. Ameliyatla saptanan tiroid karsinomu oranı ise iki-üç kat artmıştır (104,106). TİİAB poliklinik koşullarında uygulanabilen, basit, ucuz, hasta tarafından iyi tolere edilen, gerektiğinde tekrarlanabilen, yan etkileri çok az (çok nadir hematoma) olan bir tanı yöntemidir. Biyopsi, bu konuda eğitim almış, deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır. TİİAB yaymaları ise deneyimli sitopatologlar tarafından değerlendirilmelidir. Bir cm'den büyük ya da eşit büyüklükteki nodüllere genellikle TİİAB yapılması önerilmektedir (1,61-63). Subsentimetrik nodülü olan ancak medikal ve aile öyküsünde yüksek risk özellikleri taşıyan, şüpheli USG bulguları olan, USG'de boyun bölgesinde patolojik lenf nodu saptanan ve vokal kord paralizi tespit edilen hastalara da TİİAB yapılması göz önünde bulundurulmalıdır (1,61,63,65,70). Sensitivite ve doğruluğun düşük olması nedeni ile 5 mm'den daha küçük nodüllere TİİAB yapılması önerilmemektedir (61,70,71).

TİİAB USG eşliğinde ya da tek başına uygulanabilir. TİİAB'nin USG eşliğinde yapılması etkinliğini artırmaktadır. USG eşliğinde yapılan TİİAB yanlış negatif biyopsi oranlarını düşürürken (1,106), multinodüler guatrli vakalarda dominant ya da şüpheli nodüllerden de daha doğru örnek alınmasına olanak sağlamaktadır (107). USG eşliğinde TİİAB'nin tüm nonpalpabl, kistik ve posterior yerleşimli nodüllere uygulanması tavsiye edilir (61). Tüm bunların yanında TİİAB sonucu alınan materyalin uzman kişiler

tarafından çok dikkatli bir biçimde incelenmesi gerekmektedir. Bu adım nondiagnostik ve tekrarlayan aspirasyon sayısının azaltılmasında büyük önem taşır (108).

2.3.7. Takip ve Cerrahi Tedavi

Bir hastanın cerrahiye gönderilmesine karar verilmesi TİİAB sonuçlarının çok iyi değerlendirilmesine dayanır. Klinikler arasındaki küçük farklılıklar göz ardı edildiğinde patologlar tanılarını nondiagnostik ya da yetersiz numune, benign, sellüler foliküler lezyon, foliküler neoplazm, malignite yönünden şüpheli ve malign olmak üzere genel kategorilere ayırırlar (109). Biyopsi materyalinin yeterli denebilmesi için 10-20 iyi korunmuş foliküler epitel hücreleri içeren, en az altı hücre topluluğu görülmelidir (110). Yetersiz materyal en sık yalancı negatif sonuç nedenidir. Bu durumda TİİAB tekrarlanmalıdır. Yetersiz numune gelen hastalarda rebiyopsi önerilir ve öncesinde USG kullanılmamışsa rebiyopsinin USG eşliğinde yapılması tavsiye edilir. Biyopsi tekrarı USG eşliğinde yapılırsa nondiagnostik sonuç oranının %15'ten %3'e indiği gösterilmiştir (110). Biyopsi sonucu ısrarla nondiagnostik olan nodüllerin %50'sinin malign olduğu saptanmıştır (104). Bu nedenle bu hastalar cerrahi tedaviye verilmeli veya yakın takip edilmelidir (104). Biyopsi sonucu benign gelen bir hastada malign patoloji olması düşük bir ihtimaldir. TİİAB sonucu benign gelen hastaların ancak % 1-11'inde nihai patoloji sonucu malign olarak bulunmuştur (63,111,112). Benign nodüllerin her 6-18 ayda bir USG ile takip edilmesi uygun olur (61). Takipte klinik ya da sonografik özelliklerin değişmesi rebiyopsi için neden oluşturur. Eğer ikinci veya üçüncü biyopsi sonuçları da benign gelirse bu nodülde malignite ihtimalinin çok düşük olduğu sonucuna varılır ve bu hastalarda cerrahi harici diğer medikal tedavilere başvurmak yerinde olur (111,113,114). Benign solid nodüller levotiroksin süpresyonu, etanol enjeksiyonu ve perkutan lazer ablasyonu ile başarıyla tedavi edilebilmektedir (114-116). Tekrarlayan kistik nodüller opere edilebilir ya da etanol skleroterapisi ile tedavi edilebilir (61).

Sellüler foliküler lezyonlar %5-20 oranında malignite riski taşımaktadırlar (63,110). Bu hasta grubunda operasyon kararı verilmesi karsinom için kuvvetli klinik şüphe oluşuna dayanır. Yaşın 60'dan büyük 20'den küçük olması, erkek cinsiyet, nodül boyutunun 4 cm den büyük olması, hızlı büyüme, nodülün sert kıvamda oluşu, vokal kord paralizi, önceden radyasyon maruziyeti, ailede tiroid kanser öyküsü olması ve

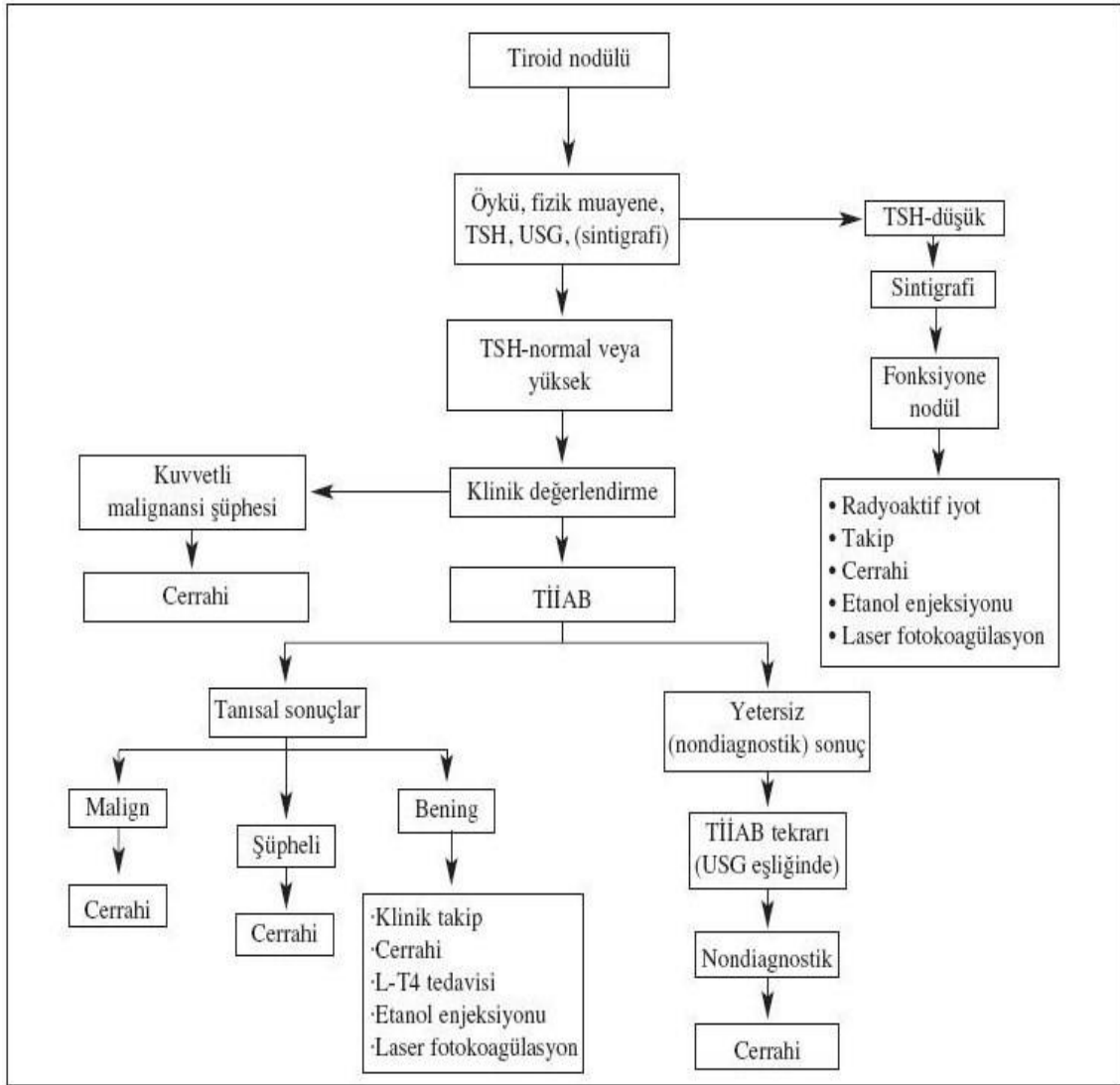
levotiroksin süpresyonuna rağmen nodül boyutunun artması kanser gelişimi açısından yüksek risk faktörleridir (109). Sellüler foliküler lezyonu olan bir hastada bu risk faktörlerinden birinin ya da birkaçının olması durumunda cerrahi seçeneği düşünülmelidir (61,62). Risk faktörlerinin olmaması durumunda beraberinde biyopsi yapılsın ya da yapılmasın 6-18 ayda bir USG takibi yapılması uygun olur.

Foliküler neoplazi en çok düşündürücü biyopsi bulgusudur. Tiroid nodüllerinin TİİAB ile papiller, medüller ve anaplastik karsinom tanınırken, foliküler karsinom tanısı konamaz. Foliküler karsinom tanısı için vasküler veya kapsül invazyonu gösterilmelidir. TİİAB materyalinde ise bunların görülmesi mümkün değildir ve materyal "foliküler neoplazm" olarak tanımlanır. Foliküler neoplazm olarak tanımlanan nodüller malignite yönünden şüpheli gruba girenlerdir. Bu hastalarda cerrahi tedavi önerilir. Foliküler neoplazilerin nihai olarak %25-30'unun malign karakterde olduğu saptanmıştır (63,117,118). Yüzde 45'e yaklaşan oranlarda ise sellüler atipi tespit edilmiştir (121). TİİAB sonucu malignite yönünden şüpheli olarak rapor edilen nodüller % 50-75 oranında malignite riski taşırlar ve bu hastalar için genellikle cerrahi tedavi önerilir. TİİAB sonucu malign gelen nodüller de cerrahi tedaviye yönlendirilir. Malign nodüllerde biyopsi tekrarı pek önerilmez, çünkü yanlış pozitiflik oranı % 2'den daha azdır (112).

Biyopsi sonucu malignite yönünden şüpheli gelen hastalara ilk planda lobektomi ve isthmektomi; frozen ya da nihai patoloji sonucu malign geldiği takdirde ise tamamlayıcı tiroidektomi yapılması önerilir. Biyopsi sonucunda malign tiroid nodülü tespit edilen hastalara total tiroidektomi ve etkilenen lenf nodlarının diseksiyonu yapılır (61,62). Son zamanlarda tiroid cerrahi alanında bazı yeni teknolojiler sahne almıştır. Son dönemdeki gelişmelerle birlikte endoskopik ve robotik tekniklerin tiroid cerrahisinde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte daha küçük ve kozmetik olarak daha iyi duran insizyonlar yapılabilmektedir. Bu yöntemler sayesinde tiroidektomi operasyonları daha az invaziv olmakta ve daha az komplikasyon oranları ile uygulanabilmektedir. Ayrıca cerrahi müdahaleyi yapan ekibin deneyimi ve merkezin donanımı cerrahinin başarısını ve komplikasyon derecesini etkileyen önemli bir etkidir. Kullanılan tekniğe bakmaksızın tiroid cerrahisinin en endişe verici komplikasyonları rekürren laringeal sinir hasarı ve total tiroidektomi sonrası gelişen hipokalsemidir. İatrojenik sinir hasarının yaklaşık % 1 oranında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tiroidektomi esnasında laringeal sinirin

monitörize edilmesi riski azaltabilir (120). Kalıcı hipoparatiroidizm ve takiben gelişen hipokalsemi total tiroidektomiye giden vakaların % 0,4-13'ünde görülmektedir (121). Bu hastalarda postoperatif dönemde yakın takip ve gerekli olduğu takdirde kalsiyum replasmanı yapılması önemlidir.

Şüpheli histopatoloji ve foliküler neoplazmlar nedeni ile cerrahiye giden hastalarda nihai patoloji sonuçlarının önemli bir kısmının benign gelmesi gerçeği göz önünde bulundurulduğunda TİİAB'nin bazı vakalarda yeterli olmadığı söylenebilir. Bu gereksiz operasyonları önlemek amacıyla foliküler neoplazm veya malignite yönünden şüpheli histopatoloji sonucu olan nodüllerde benign-malign ayırımı için sitopatologlar son zamanlarda immünohistokimyasal ve genetik belirteçler kullanmaktadır (110). Papiller ve foliküler tiroid karsinomlarına özgü birçok genetik mutasyon bulunmaktadır. Nikiforov ve ark. (122) preoperatif TİİAB spesmenlerinde bu mutasyonları (BRAF, RET/PTC, RAS ve PAX8/PPAR) tanımlamışlardır. Yaptıkları çalışmada 470 TİİAB örneğinde mutasyon pozitif nodüllerin %97'sini malign olarak bulmuşlardır. Uzmanlar bu mutasyon çalışmalarının TİİAB'nin tamamlayıcısı olarak kullanıldığında preoperatif biyopsi sonuçlarının doğruluğunu artırdığı sonucuna varmışlardır. Bunlardan başka galektin-3 (123), BRAF (126) ve microarrays (125) gibi genetik belirteçlerle de yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu belirteçlerin bir kısmı laboratuarlarda genel kullanıma girmekle birlikte henüz yaygın bir klinik kullanım alanı bulabilmiş değildirler. Ayrıca bu testlerin kullanım açısından yeterli deneyim de yoktur. Şimdilik bu testler araştırma aşamasında olup belki de ileride patolojik incelemelerde standart yöntemler haline geleceklerdir.



Şekil 1. Tiroid nodüllerine tanısal ve tedavi yaklaşım algoritması (40)

2.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (126). FDG PET birçok tümörün malign/benign ayırımında, evrelemede, rekürrens saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmaya başlanan non-invaziv bir yöntemdir. FDG PET, FDG'nin glukoz analogu olmasından ve malign hücrelerin artmış

glukoz metabolizması mantığına dayanan bir yöntemdir. FDG, hücrelere glukoz gibi alınır ve fosforillenerek sitozolde hapsedilir.

Onkolojide PET'in kullanım alanları şunlardır (126):

1. Primeri bilinmeyen metastatik kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
2. Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
3. Cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi,
4. Hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması,
5. Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,
6. Tedavi öncesi evreleme,
7. Tümörün tedaviye (kemoterapi, radyoterapi) yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrası yeniden evreleme,
8. Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı,
9. Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
10. Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi.

PET diğer nükleer tıp yöntemlerinde olduğu gibi emisyon tekniğine dayalı bir görüntüleme yöntemi olup, yapısal detaylardan ziyade fonksiyonel-metabolik aktivite hakkında bilgi verir. Bu yöntemde, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel gama ışınları saptanarak vücut içerisindeki dağılımları belirlenir ve üç farklı uzaysal düzlemde görüntüleme elde edilir. Vücut içerisinde radyofarmasötiklerden pozitron bozunması sonucu yayılan ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşur. Bu foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki detektör halkaları içerisinde yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir. PET dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinden gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon (ışılta) meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan, pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda da elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (127-129).

PET tarayıcısının karakterini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ile dedektörlerin dizaynıdır. Şu anda kullanılan PET tarayıcılarında bizmut germanat (BGO), gadolinium oksitortosilikat (GSO) ve lutesyum oksitortosilikat (LSO) kristalleri kullanılmaktadır. Kristallerin ışın durdurma gücü, dedeksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi özelliklerine göre görüntü kalitesi ve süresi değişir. Bu üç tip kristal içinde günümüzde en çok tercih edileni LSO kristalleridir. Dedektörleri dizaynları bakımından ise; “dedicated” diye adlandırılan tam bir halka şeklinde dizilmiş kristal paketleri ile daha az sayıda kristal bulunduran kısmi halka (partial ring) tarayıcıları şeklinde ikiye ayırabiliriz. Tam halka şeklindeki dedektörlerin rezolüsyonu kısmi halka şeklindeki dedektörlere göre daha yüksektir. PET tarayıcılarının gama kameralardan önemli bir farklı özelliği de transmisyon görüntüleme yapabilmeleridir.

Konvansiyonel PET tarayıcılarında detektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş germanyum (Ge)-68 veya sezyum (Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir. Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri (hibrid sistemler) elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmeleri ile sağlanan transmisyon görüntülemenin süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmıştır. Ayrıca aynı pozisyonda PET ve BT’den elde edilen hem yapısal hem de fonksiyonel görüntülerin üst üste getirilerek füzyon görüntülerin oluşturulmasıyla lezyon yerinin belirlenmesi kolaylaşmıştır (130,131). PET görüntülemesinde kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri 1.3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fizik yarı ömür ($t_{1/2}$) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. Rutin PET uygulamalarında, nispeten diğerlerine göre daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğu için nakledilmesi mümkün olan Flor-18’li (^{18}F) bileşikler kullanılmaktadır. F-18’in fizik yarı ömrünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri ve elde ediliş yöntemleri Tablo 6’da özetlenmiştir (126).

Tablo 4. En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler (126)

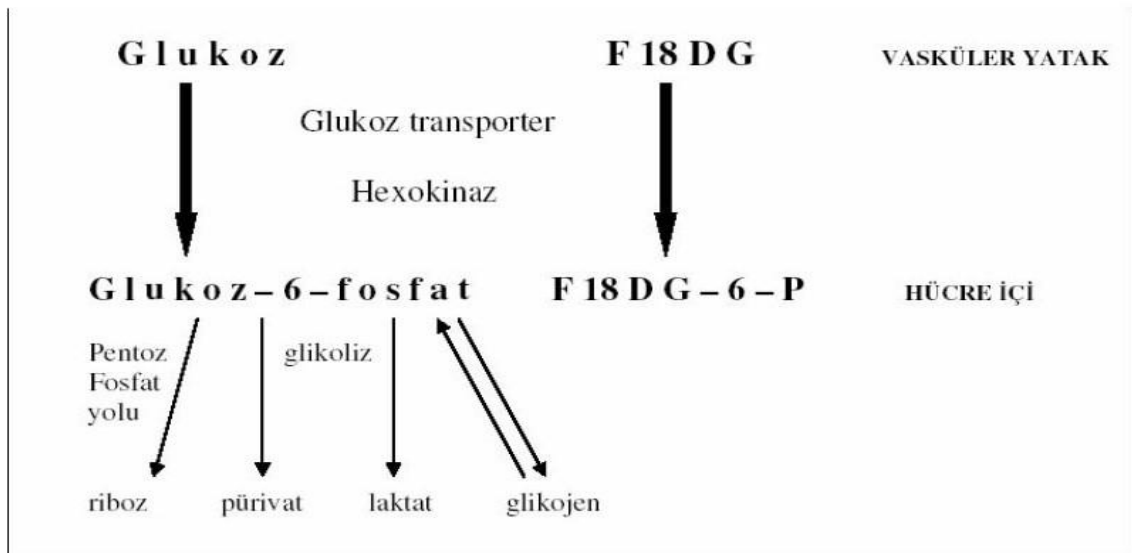
Radyonüklid	Fizik yarı ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2.07	Siklotron
Azot-13	9.96	Siklotron
Karbon-11	20.4	Siklotron
Galyum-68	68.3	Jeneratör
Flor-18	109.7	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör

F-18 ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) onkolojik PET görüntülemesinde en çok kullanılan ajandır. Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında DNA sentezi, amino asit kullanımı ve glikolizisde artış gibi metabolizmalarında birtakım önemli farklılıklar meydana gelir. Malign hücrelerdeki artmış aerobik glikolizis yaklaşık 70 yıl önce Warburg tarafından tanımlanmış olup bu değişiklik onkolojide FDG kullanımının biyokimyasal temelini oluşturmaktadır. Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hızı sebep olacak pek çok faktör ileri sürülmüştür.

2.4.1. FDG Tutulum Mekanizması

FDG'nin malign hücrelerdeki birikimi, artmış hipoksi sonucu artmış glikoliz, glukoz taşıyıcılarının (GLUT-1) over-ekspresyonu ve glikolizde belirgin rol oynayan hekzokinaz enzim düzeylerinde artışın kombinasyonu sonucu oluşur. FDG, glukoz kullanım metabolik yollarından benzer şekilde geçer, özellikle GLUT-1 ile olmak üzere glukoz taşıyıcı proteinler ile hücre içine geçer, daha sonra sitozol içinde FDG 6-fosfat'a fosforile olur. FDG 6-fosfat glukoz-6-fosfat izomeraz enzimi için substrat olmadığı için sonraki diğer basamaklar gerçekleşemez. Ek olarak defosforilasyon enzimi olan glukoz 6 fosfataz malign hücrelerde düşük düzeyde eksprese edildiğinden FDG-6-fosfat daha fazla katabolize edilmez ve bundan dolayı metabolize olmadan kanser hücrelerinde biyokimyasal olarak birikime uğrar. Her tümör sisteminde olmamakla birlikte FDG uptake'i, bazı tümörlerde proliferasyon oranı ile ilişkilidir ve bu çoğalan hücre nükleer antijen işaretleme indeksi ile de kanıtlanmıştır (130). Bu konu oldukça detaylı olarak gösterilmiş olmakla birlikte FDG tutulumunun proliferasyon oranıyla değil canlı hücre sayısı ile ilişkili olduğunu gösteren karşıt verilerde

bulunmaktadır (131). Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (GLUT 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle GLUT 1 ve GLUT 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir (132,133). D-glukoz gibi hücre membranından geçen FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfata fosforile edilir. FDG-6-fosfat bu aşamadan sonra artık katabolize edilemez ve hücre içinde akümüle olmaya baslar. Glukoz ise heksokinaz ile glukoz-6-fosfata dönüştükten sonra krebs siklusuyla katabolize olmaya devam eder ve CO₂ ve H₂O oluşur (Şekil 2) (134). Sonuç olarak FDG, glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokularda daha fazla birikecek ve görüntülemeye normal dokulara göre daha yüksek sayım elde edilecektir.



Şekil 2. FDG'nin glukozu benzer şekilde hücre içine alınması (134)

Ne yazık ki glukoz metabolizması sadece tümör hücrelerinde artmadığı için FDG tümör için spesifik bir ajan değildir. Sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve apse gibi pek çok enflamatuar lezyonda da artmış FDG tutulumu izlenir. Bu durum enflamatuar hücrelerdeki artmış glikoliz hızıyla ilgilidir. Artmış FDG tutulumunun malign bir patolojiye mi yoksa benign patolojilere mi ait olduğunu saptayabilmek için dual faz çalışmaları geliştirilmiştir. Dual faz çalışmalarında, ek olarak geç görüntüleme yapılmakta ve bu geç görüntülerde FDG tutulumunun devam edip etmediğine veya artış

gösterip göstermediğine bakılmaktadır. Geç görüntülerde FDG tutulumunun devam etmesi veya artış göstermesi lezyonun malign karakterde olduğuna işaret eder, ancak yine de bu durum kesin değildir (135-139).

FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenmekte olup, yüksek kan düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumu azalma göstermektedir. FDG tutulumunun glukoz tarafından engellenmemesi için en az 6 saat açlık ve kan glukoz düzeyinin 150-200 mg/dL altında olması gereklidir. Kan glukoz düzeyi yüksek kimselerde kan glukoz düzeyini 150-200 mg/dL altına indirmek için eş zamanlı insülin uygulaması yapılmamalıdır. Çünkü insülin FDG'nin kas hücrelerinde birikimini artırarak tümör hücrelerindeki FDG birikimini azaltır. Bazı durumlarda mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla saptanabilmesi için myokardiyal aktiviteyi minimuma indirmek amacıyla 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Genel olarak tüm vücut görüntüleme kafa tabanından femur proksimaline kadar olan aralıktan yapılır. Bu görüntüleme yeni geliştirilmiş hibrid sistemlerle ortalama 20-30 dakika kadar sürmektedir (140). FDG'nin vücuttaki biodağılımı glukozla oldukça benzerlik gösterir. Görüntüler değerlendirilirken FDG'nin biodağılım alanlarının bilinmesi fizyolojik FDG tutulumlarının yanlış pozitif yorumlanmasını önler (141).

2.4.2. Fizyolojik FDG Biodağılım Alanları

Serebral korteks glukoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun FDG tutulumuna sahiptir. Myokardiyal FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve kan glukoz düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermekte olup, toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG tutulumu izlenir. Açlık durumunda myokardda düşük düzeyde FDG tutulumu izlenmesinin nedeni enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin tercih edilmesidir. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller, dilkökü ve tükürük bezlerinde düşükten orta düzeye kadar FDG tutulumu izlenebilir. Ayrıca ağız tabanı ön kesiminde ve FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyenlerde masseter kas grubunda, konuşarlarda larinkste de FDG tutulumu gözlenebilir. Karaciğerde ve dalakta hafif düzeyde artmış FDG tutulumu izlenirken, granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir. Kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir. Kemoterapi

sonrası ilk bir ay içerisinde ve granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak artmış kemik iliği aktivitesi gözlenir. Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı, fibröz displazi, osteodejeneratif eklem-disk hastalıkları ve iyileşmekte olan akut kırıklarda artmış FDG tutulumu gözlenebilir. İskelet sisteminin radyoterapi yapılan bölgelerinde erken dönemde enflamasyona bağlı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış FDG tutulumu izlenebilmektedir. Normalde düşük düzeyde çizgili kas tutulumu izlenirken, yoğun egzersiz yapılması durumunda artmış çizgili kas tutulumu izlenir. Düz kaslardaki peristaltizime bağlı olarak gastrointestinal sistemde özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz tarzda değişik düzey ve paternlerde FDG tutulumu izlenebilir. Düz kas aktivitesine bağlı olarak midede, yutulan tükürükteki FDG'ye bağlı olarak ise özefagusta hafif düzeyde tutulum izlenebilir. Çocuklarda timus dokusunda ters "V" şeklinde izlenen fizyolojik FDG tutulumu, adölesan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte gerilemektedir. Kemoterapi sonrası gelişen timus hiperplazisi nedeniyle olguların %16'sında izlenen artmış timus tutulumu ise tedavi sonrası altıncı aya kadar devam edebilmektedir. Ciddi aterosklerotik hastalık ve anevrizmalarda ayrıca daha yoğun olarak tromboflebitte, vasküler sistemde FDG tutulumu izlenebilir. Vasküler greftlerde, ayrıca kateter portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi normal bir bulgu olarak kabul edilmelidir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusunda değişik düzeyde aktivite tutumu saptanabilir. Premenapozal olgularda, hormon replasman tedavisi alanlar ve emziren bayanlarda meme dokusunda değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir. FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir. Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk 1 saat içerisinde, %50'si ise 135 dakika içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (140,141). Görüntülerin yorumlanmasında fizyolojik tutulumlar dışında background aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. PET'in en önemli özelliklerinden birisi de tutulum alanlarındaki aktivitenin sayısallaştırılabilmesidir.

Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak maksimum standardize edilmiş uptake oranı (maxSUV) ya da

maksimum standardize edilmiş uptake değeri (maxSUV) adı verilen semikantitatif bir değer elde edilir. Bu değeri; plazma glukoz düzeyi, enjeksiyondan sonra geçen süre, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, belirlenen alanın büyüklüğü, tarayıcı sistemin rezolüsyonu, rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltmenin tipi gibi faktörler etkiler. Eğer FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterir olsa idi, SUV değeri olarak “1” elde edilecekti. SUV’un 1’den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1’den küçük olması ise azalmış uptake fonksiyonunu yansıtır. Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir. Örneğin; soliter akciğer nodüllerinde 2.5’un üzerindeki SUV değerleri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir (131,142).

$$maxSUV = \frac{\text{Seçilen alandaki ortalama aktivite (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (kg)}}$$

PET sistemleri rezolüsyon ve uzaysal çözünürlük bakımından gama kamera ve SPECT sistemlerine göre daha üstün olup daha doğru ve daha iyi görüntüleme imkanı sağlarlar. FDG PET normal dokularla kıyaslandığında bir çok malign tümörün artmış glukoz tutulumu ve metabolizmasına sahip olması prensibine dayanmaktadır. Tümör hücreleri işaretlenmiş glukoz analoglarını tutmakta, bu glukoz analogları fosforilasyona uğradıktan sonra daha sonraki glikolitik yola girememektedir. Diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi FDG PET’de de yanlış-pozitif ve yanlış-negatif sonuçlar görülebilmektedir. Yanlış pozitif sonuçlar enfeksiyon, enflamasyon ve nekrotik tümör dokusunun makrofajlar tarafından infiltrasyonuna bağlı olabilmektedir. Beyin ve kalp gibi bazı organlar yüksek glukoz tutulumuna sahip olmalarına rağmen sıklıkla problem oluşturmazlar. Negatif FDG PET taramaları minimal rezidüel hastalığı dışlayamaz. PET bulgularının klinik veriler, diğer görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile korele edilmesi gerekir.

2.5. İnsidental Tiroid Lezyonları

Bilinen tiroid hastalığı olmayanlarda herhangi bir nedenle yapılan görüntüleme sırasında saptanan tiroid lezyonlarına insidental tiroid lezyonları adı verilir (1).

İnsidental kelimesi rastlantısal veya tesadüfi anlamına gelmektedir. İnsidental tiroid lezyonlarının görülme oranları yüksek rezolüsyonlu görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte son zamanlarda artmaya başlamıştır. Baş ve boyun görüntüleme sırasında görülen en sık insidental bulgu tiroid nodülleridir (2). Toplumun neredeyse yarısında tiroid nodülü mevcut olduğu halde bunların ancak küçük bir kısmı palpasyonla tespit edilebilmektedir. Bu yüzden çeşitli nedenlerle baş-boyun görüntülemesi yapılan kişilerde insidental tiroid nodülü tespit edilmesi çok şaşırtıcı olmasa gerekir. İnsidental tiroid nodüllerinin sıkça tespit edildiği görüntüleme yöntemlerinin başında USG gelir. Klinik olarak asemptomatik hastalarda USG ile tiroid bezinde %19-46 oranında bir ya da daha fazla nodül tespit edilmiştir (45,53-56). Bu nodüllerde malignite riski %1.5-10 civarlarındadır (44). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda palpe edilemeyen insidental tiroid nodüllerinde malignite oranının palpe edilebilen nodüllerle benzer olduğu gösterilmiştir (43,44)

Tiroid dışı endikasyonlar nedeniyle yapılan CT ve MR görüntülemede % 10-17 oranında insidental tiroid nodülü tespit edilmiştir (143-145). Bu nodüllerin yaklaşık % 10'unun malign karakterde olduğu saptanmıştır. CT ve MR görüntülemede benign ve malign nodül ayrımının yapılması pek mümkün değildir. Bununla birlikte kalsifikasyon varlığı, anteroposterior çapın transvers çaptan büyük olması ve nodülde Hounsfield ünitesinin 130'dan yüksek oluşu maligniteyi destekleyen bulgulardır (143). Sonuç olarak CT ve MR görüntülemede tespit edilen insidental tiroid nodüllerinin USG ile incelenmesi ve gerekirse TİİAB yapılması önerilir (1,143-145).

İnsidental tiroid lezyonlarının tespit edildiği bir diğer yöntem FDG PET görüntülemesidir.

2.6. FDG PET Görüntüleme ve İnsidental Tiroid Lezyonları

FDG PET birçok tümörün malign/benign ayrımında, evrelemede, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve takibinde son zamanlarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmaya başlanan non-invaziv bir yöntemdir. FDG glukoz analogudur. Normal tiroid bezinin FDG tutulumu homojen ve düşük indensitede olup çoğu zaman FDG PET görüntülemede vizüalize edilemez (146,147). Bunun sebebi tiroid bezinin substrat olarak ilk planda glukozu değil serbest yağ asitlerini tercih etmesidir (148,149). Bilinen tiroid hastalık öyküsü olmayan bir kişide tiroid bezinde görülen anormal FDG

tutulmaları insidental bulgular olarak tanımlanır. FDG PET çalışmasında izlenen insidental lezyonları fokal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür. Fokal insidental tiroid lezyonları % 1.1-4 oranında görülmektedir (146,150-158). Bu lezyonlarda malignite oranı oldukça yüksek olup %14 ile % 56 arasında değişmektedir (146,150-158). Diffüz insidental tiroid lezyonları ise % 0.6-3.3 oranında izlenmektedir (146, 150,159,160). Bu lezyonlar genel olarak tiroidit, graves gibi benign karakterdeki tiroid hastalıklarında görülür (159,161,162). Bazı çalışmacılar ise tiroid bezindeki diffüz FDG artışlarının normalin varyasyonu olabileceğini düşünmektedirler (163,164).

USG, CT ve MRG'de tespit edilen insidental tiroid nodüllerine kıyasla FDG PET görüntülemeye tespit edilen fokal insidental tiroid lezyonlarının malignite oranları oldukça yüksektir (151). Bu da tiroid bezinde saptanan fokal FDG artışlarının klinik önemini ortaya koymaktadır. Güncel American Thyroid Association (ATA) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında FDG PET görüntülemeye tespit edilen her fokal insidental tiroid lezyonu için ileri inceleme önerilmektedir (165).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çeşitli endikasyonlar nedeni ile FDG PET görüntülemesi yapılan ve tiroid hastalık öyküsü olmayan 5758 hasta (3594 erkek, 2164 kadın) dahil edildi. Bu hastalardan tiroid bezinde anormal FDG tutulumu gösterenler tespit edildi ve bu tutulumlar insidental tiroid lezyonları olarak tanımlandı. Bu hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri, FDG tutulum paternleri (fokal ya da diffüz), lezyonların SUV değerleri ve histopatolojik inceleme yapılmış olan hastaların patoloji bulguları incelendi. İnsidental tiroid lezyonları fokal ve diffüz olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Lezyonların maksimum FDG uptake düzeyleri SUV değerleri olarak kaydedildi. Tanı ve tedavi amacıyla uygulanan girişimler sonucunda çıkarılan materyaller, hastanemiz patoloji departmanında histopatolojik olarak incelendi ve gereğinde immünohistopatolojik boyamalar yapıldı. Tanı amaçlı TİİAB yapılmış olan hastaların histopatolojik tanıları malign, benign ve şüpheli olmak üzere kategorize edildi. Ayrıca bu hastalardan cerrahiye gönderilenlerin nihai histopatolojik tanıları tespit edildi. FDG PET bulguları, histopatolojik sonuçlarla karşılaştırıldı. Ocak 2006-Mayıs 2012 tarihleri arasında FDG PET çekimi yapılan hastalarda insidental tiroid lezyonlarının görülme oranları, bu lezyonların malignite potansiyelleri ve klinik önemi, lezyonların FDG tutulum paternleri ile elde edilen SUV değerlerinin hastaların histopatolojik sonuçları ile ilişkisi incelendi. FDG PET görüntüleme sonuçları nükleer tıp bölümündeki arşivden, histopatolojik sonuçları ise hasta dosyası ve patoloji arşivinden ulaşılmak suretiyle retrospektif bir değerlendirme yapıldı. Bu retrospektif çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan (tarih:25.10.2011, sayı no:10-2011/195) etik kurul onayı alınarak yapıldı.

3.2. FDG PET Görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET-BT görüntülemesi anabilim dalımızda Siemens Biograph 2 PET-BT cihazı ile yapıldı. Hastalar en az 6 saatlik açlık sonrasında randevularına çağrıldı ve radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen önce glukometre ile parmaktan kan şekeri ölçüldü. Görüntüleme öncesi bütün hastalar oral kontrast madde kullandı. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 0.15–0.20 mCi/kg 18F-FDG iv yoldan enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötüğün biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşmasının sağlanabilmesi için, hasta sakin ve rahat bir ortamda, hareket etmemesi söylenerek 45-60 dakika oturtuldu. Bekleme süresi sonunda hastanın mesanesi boşalttırılarak sırtüstü pozisyonda PET-BT tarayıcının yatağına yatırıldı. Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri, ardından verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin i.v. kontrastsız BT ve takiben PET görüntüleri alındı. Hastaların görüntüleri ortalama 7-8 yatak pozisyonunda olmak üzere yaklaşık 20-25 dk'da tamamlandı. PET-BT çekiminin BT görüntüleri nondiyagnostik görüntüleme olup, esas olarak FDG PET imajlarının atenüasyon düzeltilmesinde ve anatomik lokalizasyonunda kullanıldı.

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Tanı ve tedavi amacıyla uygulanan işlemler (TİİAB, tiroidektomi) sonucunda çıkarılan materyaller hastanemiz patoloji bölümünde histopatolojik olarak incelendi ve gereğinde immünohistopatolojik boyamalar yapıldı. FDG PET bulguları, histopatolojik sonuçlarla karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. Fokal İnsidental Tiroid Lezyonları

Kliniğimizde Ocak 2006-Mayıs 2012 tarihleri arasında tiroid hastalık öyküsü olmayan 5758 hastaya çeşitli endikasyonlar nedeni ile FDG PET çekimi yapıldı. Bu hastaların 3594'ü erkek, 2164'ü kadın idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 51.6 ± 17 , erkek hastaların yaş ortalaması 52.3 ± 17.3 , kadın hastaların yaş ortalaması ise 50.6 ± 16.5 idi. Bu hastaların 123'ünde (%2.1) tiroid lojunda fokal artmış FDG tutulumu izlendi. Bu hastalardan 49'u erkek (%39.8), 74'ü kadın (%60.2) idi. Erkek hastaların %1.4'ünde, kadın hastaların ise %3.3'ünde fokal insidental tiroid lezyonu tespit edildi. Fokal insidental tiroid lezyonu tespit edilen tüm hastaların yaş ortalaması 58 ± 13 (en genç 22-en yaşlı 90), erkek hastaların yaş ortalaması 57.3 ± 12.5 (en genç 22-en yaşlı 78), kadın hastaların yaş ortalaması ise 58.7 ± 13.5 (en genç 25-en yaşlı 90) olarak hesaplandı. Hastaların 105 tanesinde FDG artışı unifokal olup 4'ü isthmusta, 51'i sağ lobda, 50'si ise sol lobda izlendi. 18 hastada ise tutulum multifokal idi. Hastaların 24'üne TİİAB yapıldı. TİİAB yapılan hastaların 14'ü erkek, 10'u kadındı. TİİAB sonucunda 10 hastada benign (%41.6), 10 hastada malign (%41.6), 4 hastada ise malignite yönünden şüpheli (%16.6) histopatolojik bulgular elde edildi (tablo 5). Malign patolojiye sahip 6 hastaya tiroidektomi yapıldı.

Tablo 5. TİİAB yapılan hastaların demografik özellikleri, lezyonların SUV değerleri ve biyopsi sonucu patolojik tanıları

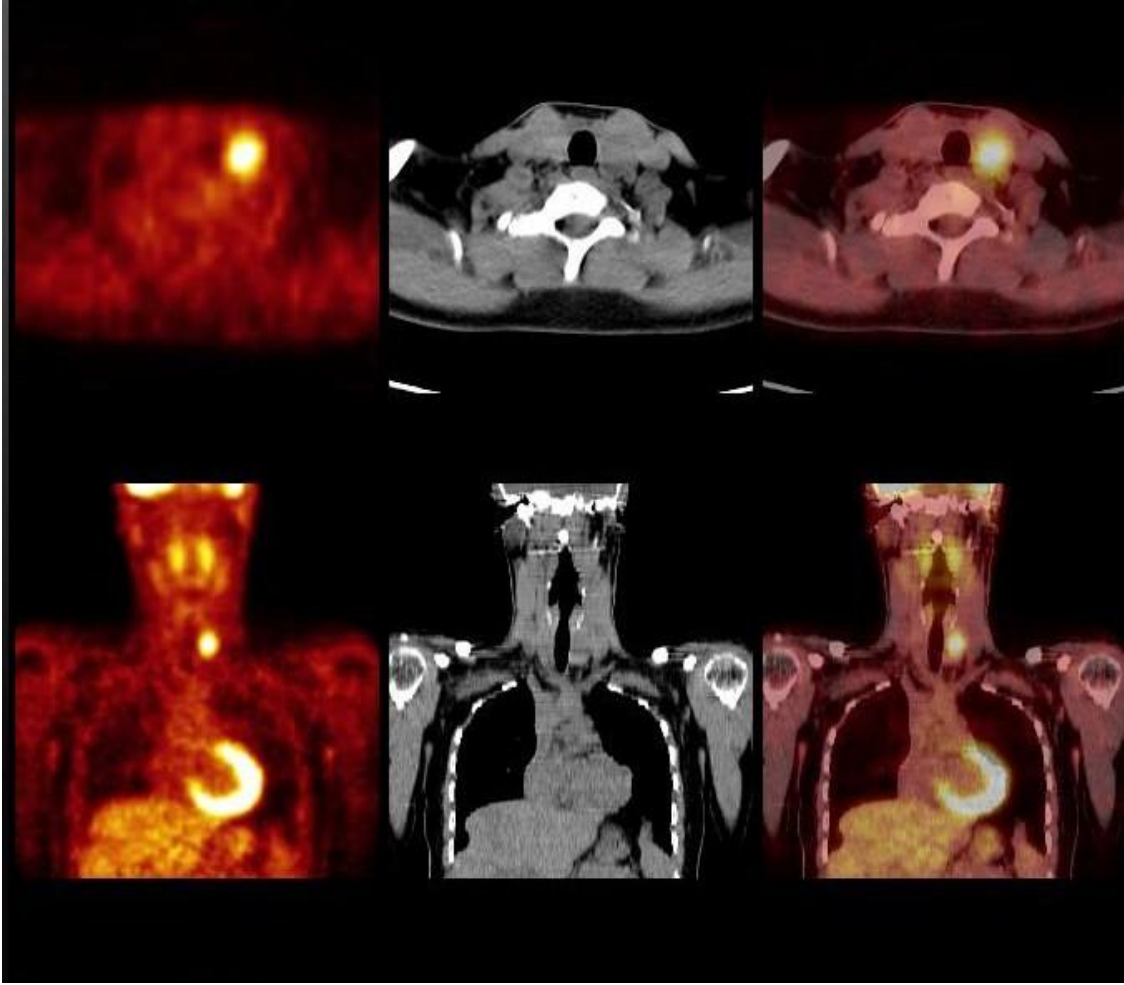
Sıra	Cins.	Yaş	Primer Tanı-Ön Tanı	SUV Değerleri	TİİAB Sonucu
1	K	70	Meme CA	3.9	Benign
2	K	62	Serviks CA	4	Benign
3	E	67	Akciğer CA	4.9	Benign
4	K	50	Akciğer CA	6.6	Benign
5	E	53	Akciğer CA	5.7	Benign
6	E	73	Akciğer CA	11.5	Benign
7	K	59	Serviks CA	3.6	Benign
8	E	50	Nonhodgkin Lenfoma	5.2	Benign
9	E	62	Akciğer CA	6.2	Benign
10	K	56	Nonhodgkin Lenfoma	5.5	Benign
11	E	71	Mediastinal Kitle	2.9	Malign
12	E	52	Akciğer CA	15.3	Malign
13	E	51	Akciğer CA	13.5	Malign
14	E	40	Hodgkin Lenfoma	18.9	Malign
15	K	55	Akciğer CA	9.2	Malign
16	E	24	Beyin Tm	5.1	Malign
17	E	34	Kolon CA	7.3	Malign
18	E	67	Hodgkin Lenfoma	5.1	Malign
19	E	49	Akciğer CA	8.9	Malign
20	K	68	Boyunda Kitle	15.1	Malign
21	E	22	Akciğer CA	16	Şüpheli
22	K	48	Mide CA	4.4	Şüpheli
23	K	59	Meme CA	7.8	Şüpheli
24	K	40	Malign Melanom	6	Şüpheli

Tüm hastaların ortalama SUV değeri 6.2 ± 4 (en düşük 1.9-en yüksek 23), benign patolojiye sahip hastaların ortalama SUV değeri 5.7 ± 2.2 (en düşük 3.6-en yüksek 11.5), malign patolojiye sahip hastaların ortalama SUV değeri 10.1 ± 5.3 (en düşük 2.9-en yüksek 18.9), şüpheli patolojiye sahip hastaların ortalama SUV değeri ise 8.5 ± 5.1 (en düşük 4.4-en yüksek 16) olarak hesaplandı. TİİAB yapılan erkek hastaların 8'inde malign (% 57.1), 5'inde benign (% 35.7), 1'inde ise şüpheli (% 7.2) patoloji bulguları elde edildi. TİİAB yapılan kadın hastaların ise 2'sinde malign (% 20), 5'inde benign (% 50), 3'ünde ise şüpheli (% 30) patoloji bulguları tespit edildi. Malign patolojiye sahip 10 hastadan 6'sında primer tiroid kanseri, 4'ünde ise metastatik tiroid hastalığı tespit edildi (tablo 6).

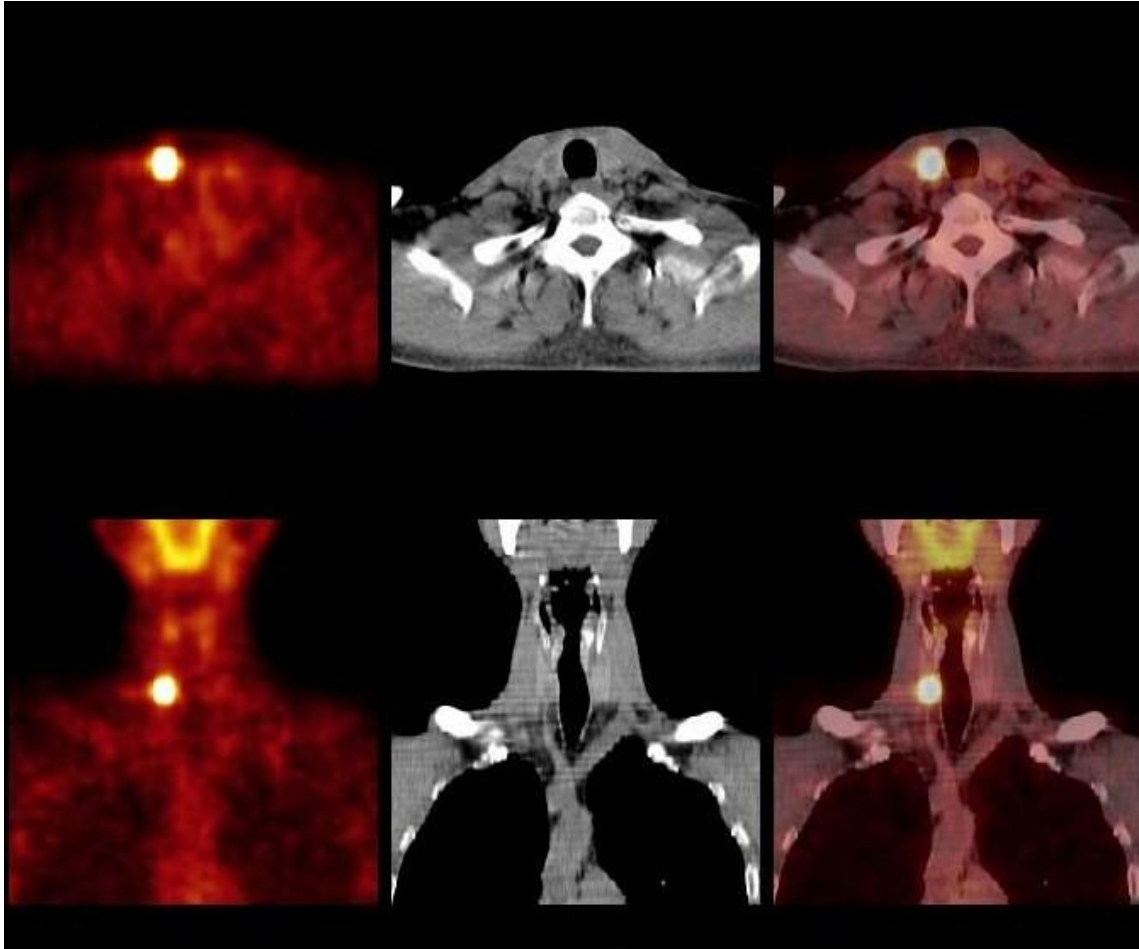
Tablo 6. Malign fokal insidental tiroid lezyonlarının klinik ve patolojik özellikleri

Sıra	Cins	Yaş	Primer Tanı- Ön Tanı	SUV	Histopatolojik Tanı	Tanı Şekli
1	E	71	Mediastinal Kitle	2.9	PTK Enkapsüle Foliküler varyant (2.7 cm)	Tiroidektomi
2	E	52	Akciğer CA	15.3	Squamoz Hücreli Tiroid CA (Çevre yumuşak dokuya yayılım)	Tiroidektomi
3	E	51	Akciğer CA	13.5	Akciğer CA metastazı	TİİAB
4	E	40	Hodgkin Lenfoma	18.9	PTK Enkapsüle Foliküler-Trabeküler varyant (1.1 cm)	Tiroidektomi
5	K	55	Akciğer CA	9.2	PTK Tall-cell varyant (lenf nodu metastazı mevcut)	Tiroidektomi
6	E	24	Beyin tm	5.1	PTK Enkapsüle Trabeküler varyant (2.4 cm)	Tiroidektomi
7	E	34	Kolon CA	7.3	Rektum Adenokarsinom metastazı	TİİAB
8	E	67	Hodgkin Lenfoma	5.1	Hodgkin Lenfoma metastazı	TİİAB
9	E	49	Akciğer CA	8.9	Akciğer CA metastazı	TİİAB
10	K	68	Boyunda Kitle	15.1	mikro PTK Enkapsüle Foliküler varyant (0.1 cm)	Tiroidektomi

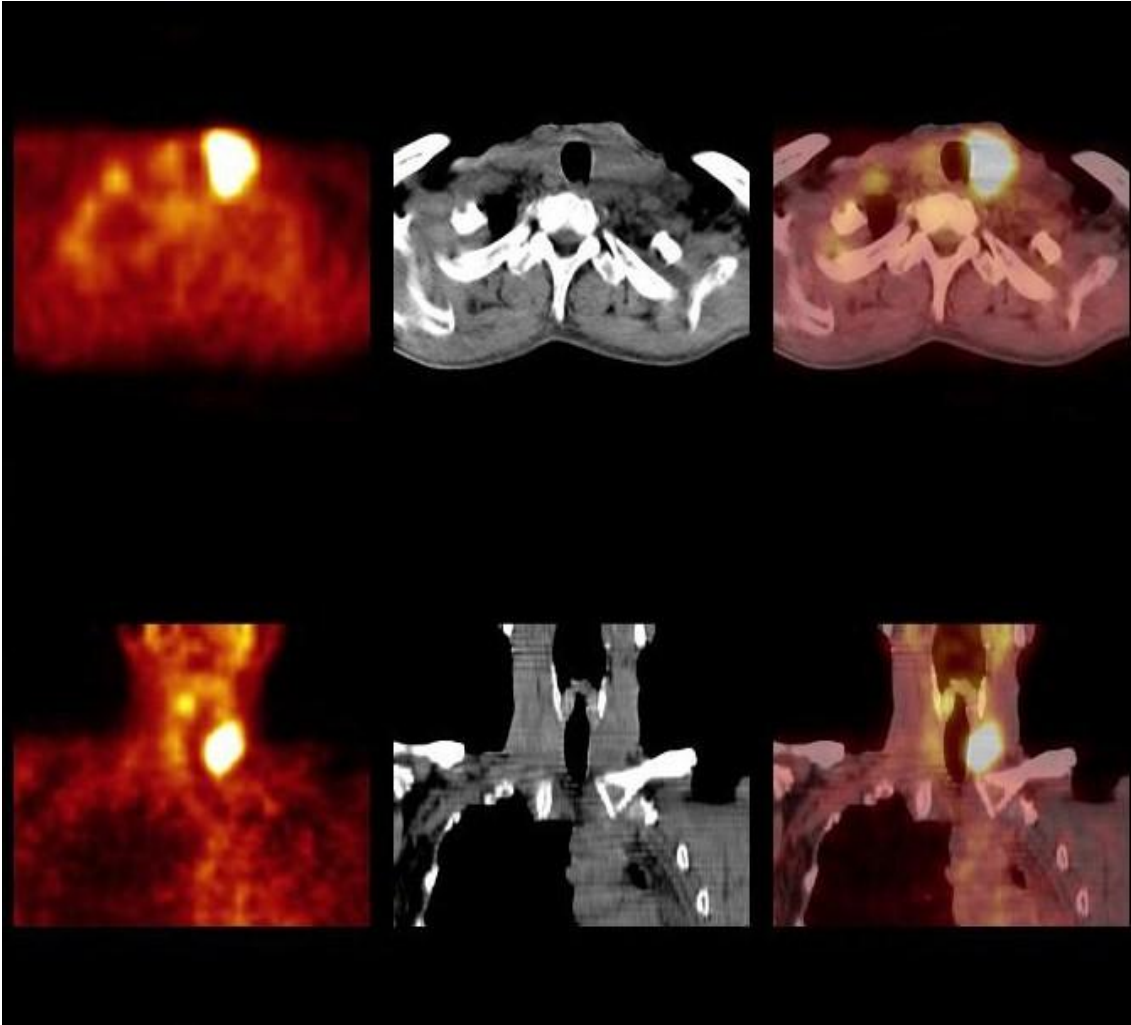
Primer tiroid kanserlerinden 5'i papiller tiroid kanseri, biri ise skuamoz hücreli kanser idi (Resim 1-3). Metastatik tiroid hastalıklarından ikisi akciğer CA, biri rektum CA, biri ise hodgkin lenfomanın tiroid metastazı olarak rapor edildi (Resim 4,5). Hastaların 10'unda ise benign TİİAB sonuçları elde edildi (Resim 6-8).



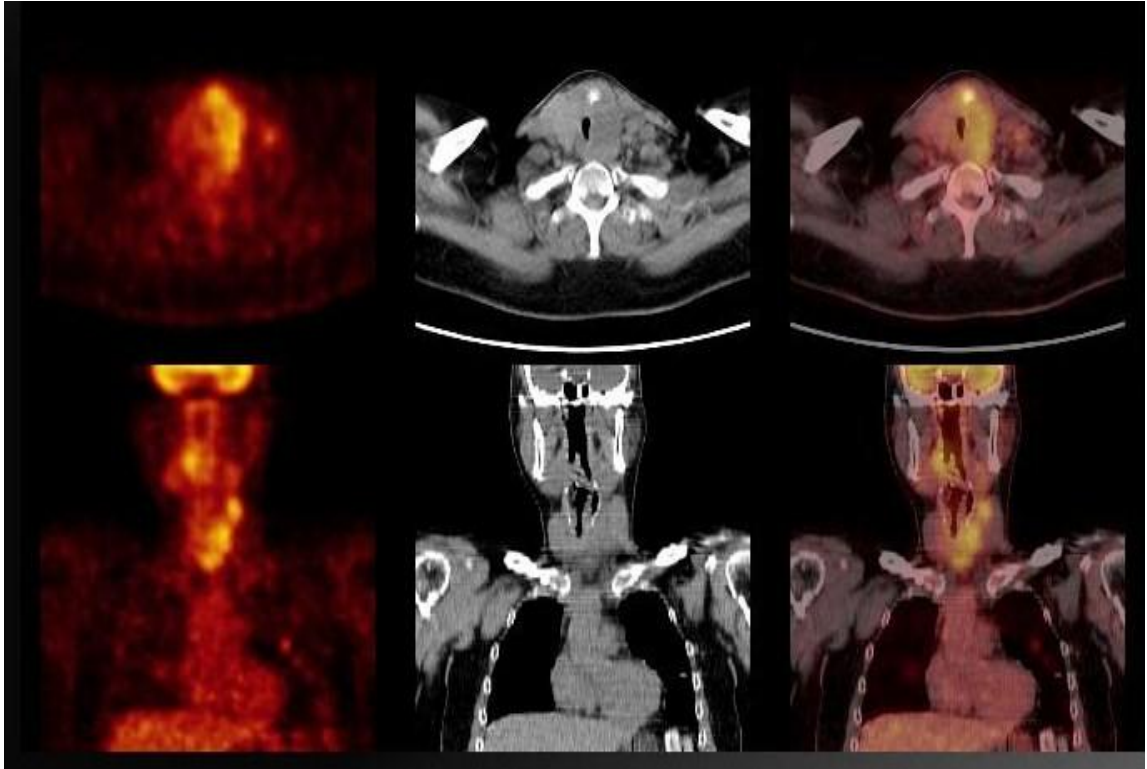
Resim 1. Beyin tümörlü hastada FDG PET görüntülemeye insidental olarak tespit edilen papiller tiroid kanseri. Beyin tümörü nedeni ile takip edilen 24 yaşındaki erkek hastaya nüks şüphesi nedeni ile PET-BT çekimi yapıldı. Hastanın sol tiroid lobunda fokal FDG artışı izlendi (max SUV:5.1). Yapılan TİİAB sonucu malign olarak rapor edilince hasta cerrahiye gönderildi. Total tiroidektomi sonrası histopatolojik tanı papiller tiroid karsinomu enkapsüle trabeküler varyant olarak geldi. Tümörün çapı 2.4 cm olarak rapor edildi.



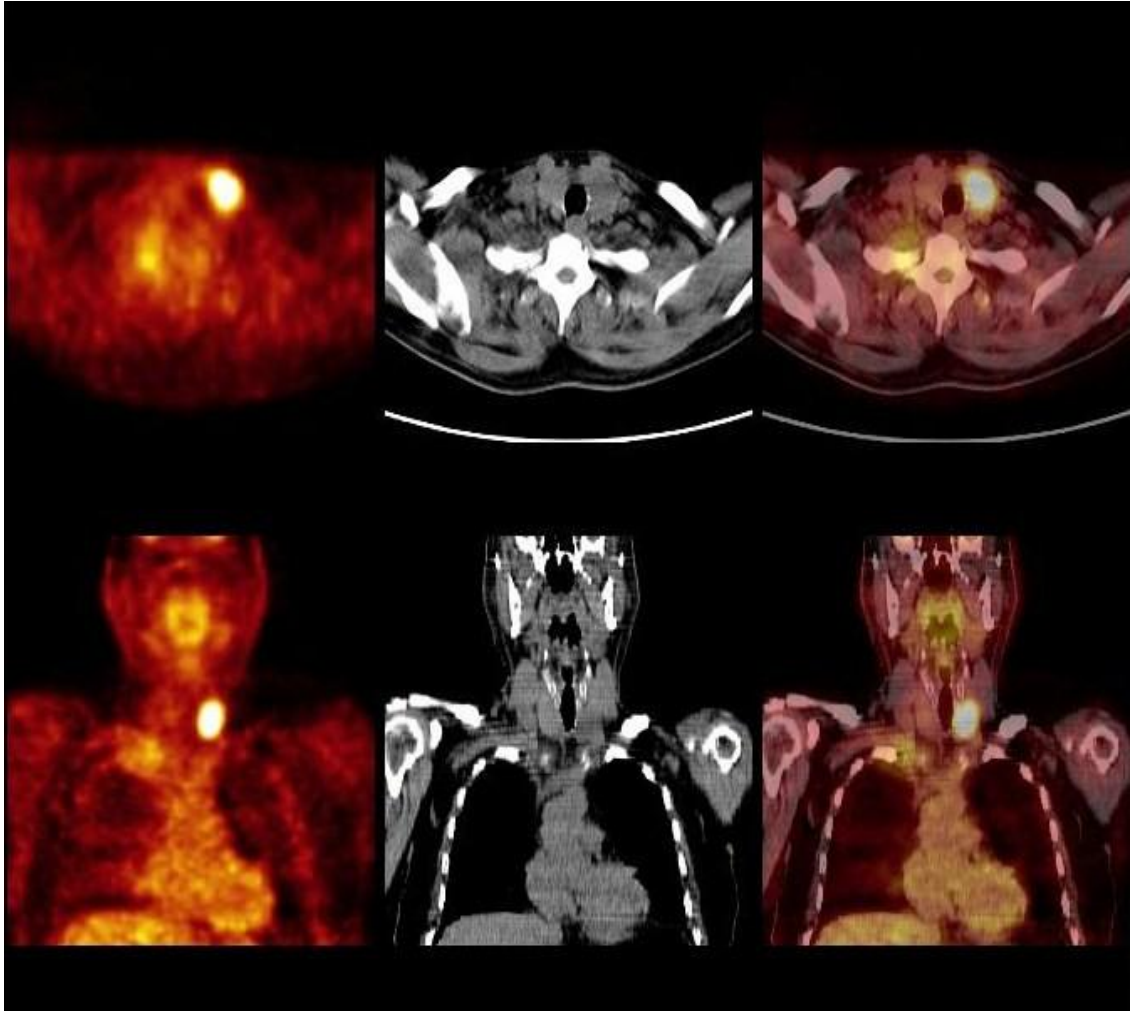
Resim 2. Hodgkin lenfoma tanılı hastada FDG PET görüntülemeye insidental olarak tespit edilen papiller tiroid kanseri. Hodgkin lenfoma tanısı konan 40 yaşındaki erkek hastaya evreleme amacıyla PET-BT çekimi yapıldı. Hastanın tiroid sağ lobunda fokal hipermetabolik görünüm izlendi (max SUV:18.9). Bu bölgeden yapılan TİİAB sonucunda malign patoloji saptandı. Bunun üzerine hastaya total tiroidektomi yapıldı. Histopatolojik tanı papiller tiroid karsinomu enkapsüle trabeküler varyant olarak geldi. Tümör çapı 1.1 cm idi.



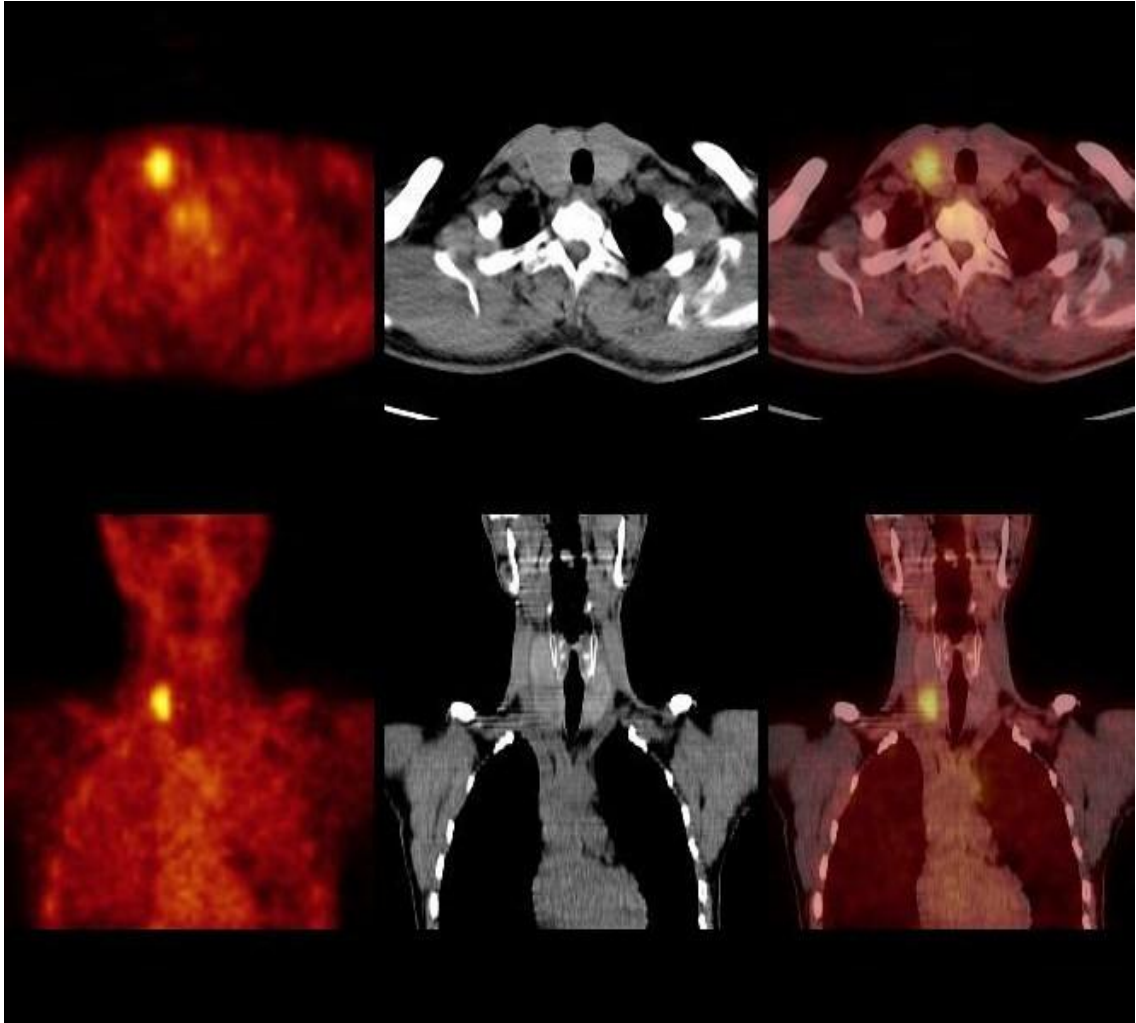
Resim 3. Akciğer CA tanılı hastada FDG PET görüntülemeye insidental olarak tespit edilen squamoz hücreli tiroid kanseri. Akciğer CA tanılı 52 yaşındaki erkek hastaya tedavi yanıtı değerlendirilmesi amacıyla PET-BT çekimi yapıldı. Hastanın tiroid bezi sol lobunda yoğun fokal FDG artışı izlendi (max SUV:15.3). Yapılan TİİAB sonucu malign olarak geldi. Bunun üzerine hastaya total tiroidektomi yapıldı. Histopatolojik tanı squamoz hücreli tiroid karsinomu olarak geldi. Ayrıca tümörün çevre yumuşak dokuya yayılım gösterdiği saptandı.



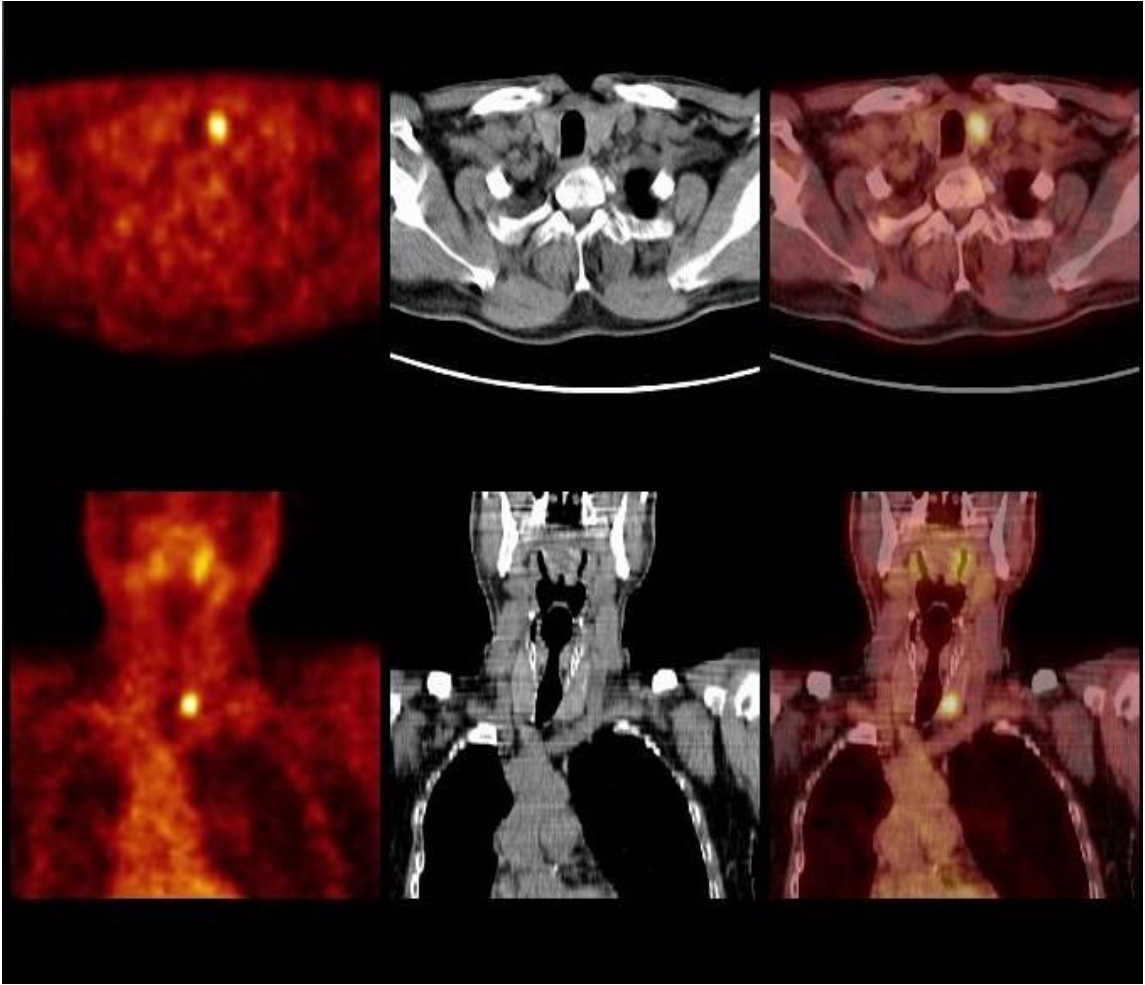
Resim 4. Rektum CA tanılı hastada FDG PET görüntülemesinde insidental olarak tespit edilen tiroid bezi metastazı. Rektum adenokarsinom tanısı konan 46 yaşındaki erkek hastaya evreleme amacıyla PET-BT çekimi yapıldı. Hastanın tiroid sol lob lojunda multifokal FDG artışları izlendi (max SUV:7.3). Hastaya yapılan TİİAB sonucunda rektum adenokarsinom metastazı ile uyumlu histopatolojik bulgu elde edildi.



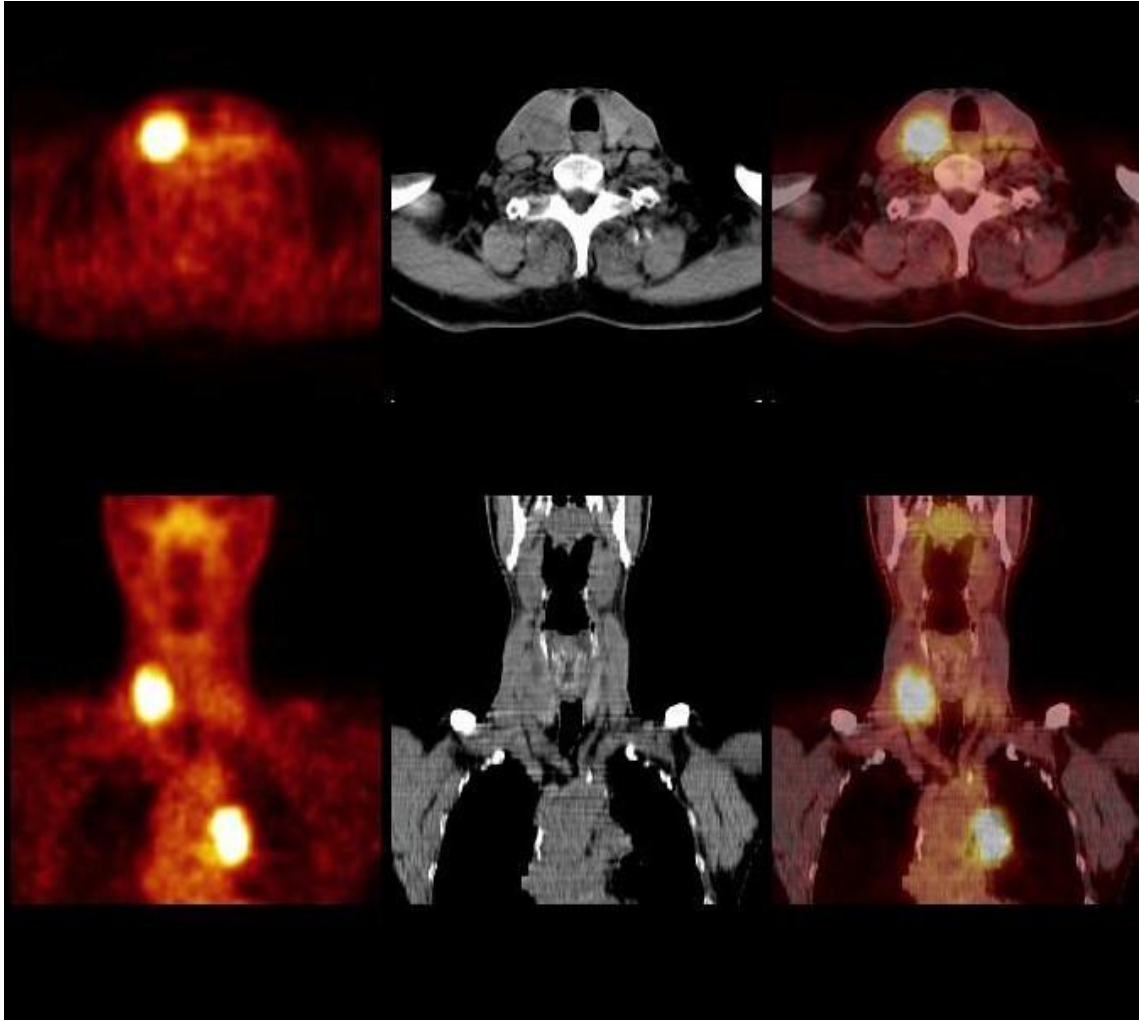
Resim 5. Akciğer CA tanılı hastada FDG PET görüntülemeye insidental olarak tespit edilen tiroid bezi metastazı. Akciğer adenokarsinom tanısı konan ve evreleme amaçlı PET-BT çekimi yapılan 49 yaşındaki erkek hastanın sol tiroid lobunda fokal FDG artışı saptandı (max SUV:8.9). Yapılan TİİAB sonucu histopatolojik tanı akciğer adenokarsinom metastazı olarak rapor edildi.



Resim 6. Nonhodgkin lenfoma tanılı hastada FDG PET görüntülemeye tespit edilen benign fokal insidental tiroid lezyonu. Nonhodgkin lenfoma tanısı konan 50 yaşındaki erkek hastaya evreleme amacıyla PET-BT çekimi yapıldı. Hastanın sağ tiroid lobunda fokal hipermetabolik görünüm izlendi (max SUV:5.2). Hastaya TİİAB yapıldı ve patoloji sonucu benign olarak geldi.



Resim 7. Akciğer CA tanılı hastada FDG PET görüntülemesinde tespit edilen benign fokal insidental tiroid lezyonu. Altmışiki yaşındaki akciğer adenokarsinom tanılı hastaya yeniden evreleme amacıyla PET-BT çekimi yapıldı. Sol tiroid lobunda küçük fokal FDG artışı saptanması üzerine (max SUV:6.2) hastaya TİİAB yapıldı. Patoloji sonucu benign olarak geldi.

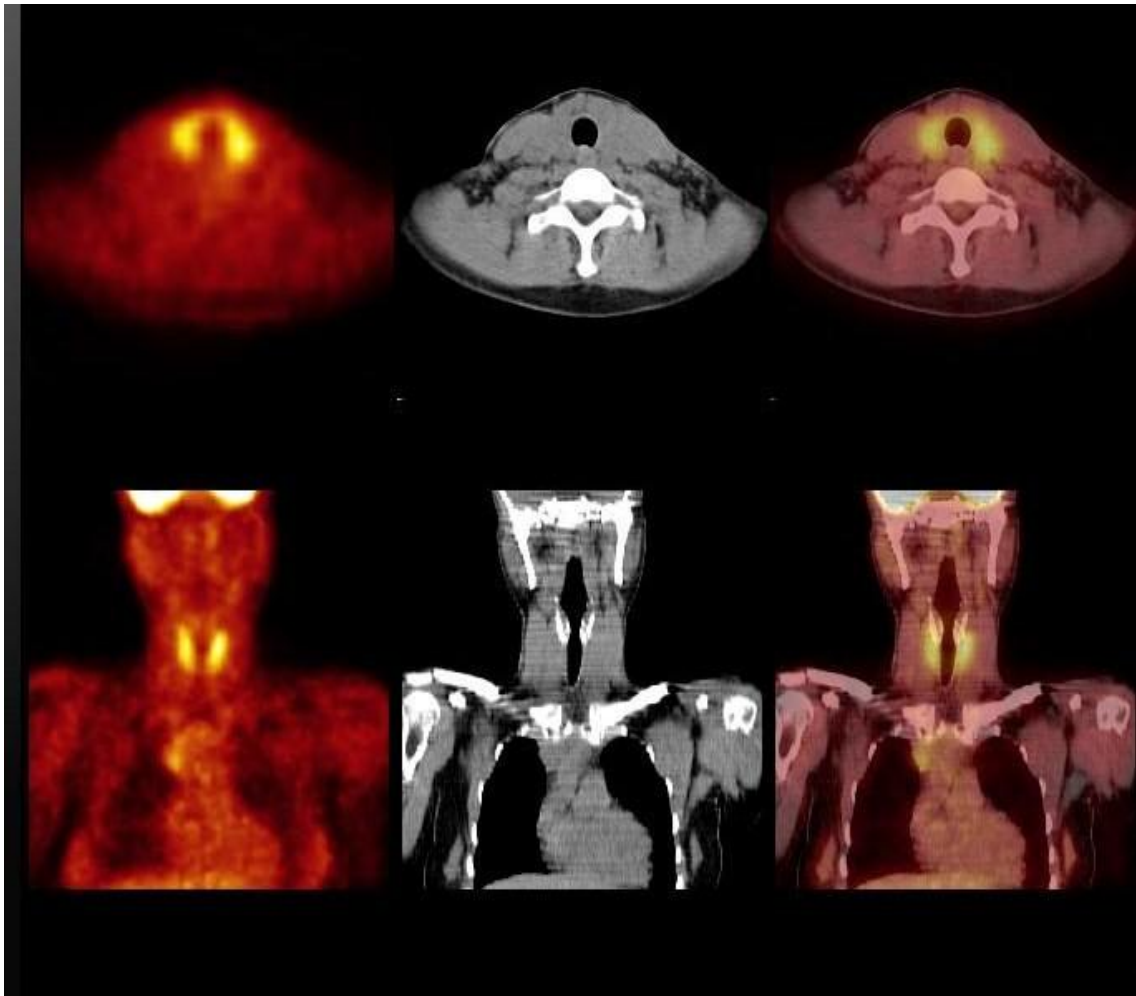


Resim 8. Akciğer kitlesi nedeni ile FDG PET çekimi yapılan hastada tespit edilen benign fokal insidental tiroid lezyonu. Akciğerde kitlesi olan 73 yaşındaki erkek hastaya tanı amacıyla PET-BT çekimi yapıldı. Hastanın sağ tiroid lobunda fokal yoğun artmış FDG tutulumu izlendi (max SUV:11.5). Hastaya TİİAB yapıldı. Patoloji sonucu hurthle hücre değişikliği gösteren benign tirosit grupları olarak raporlandı.

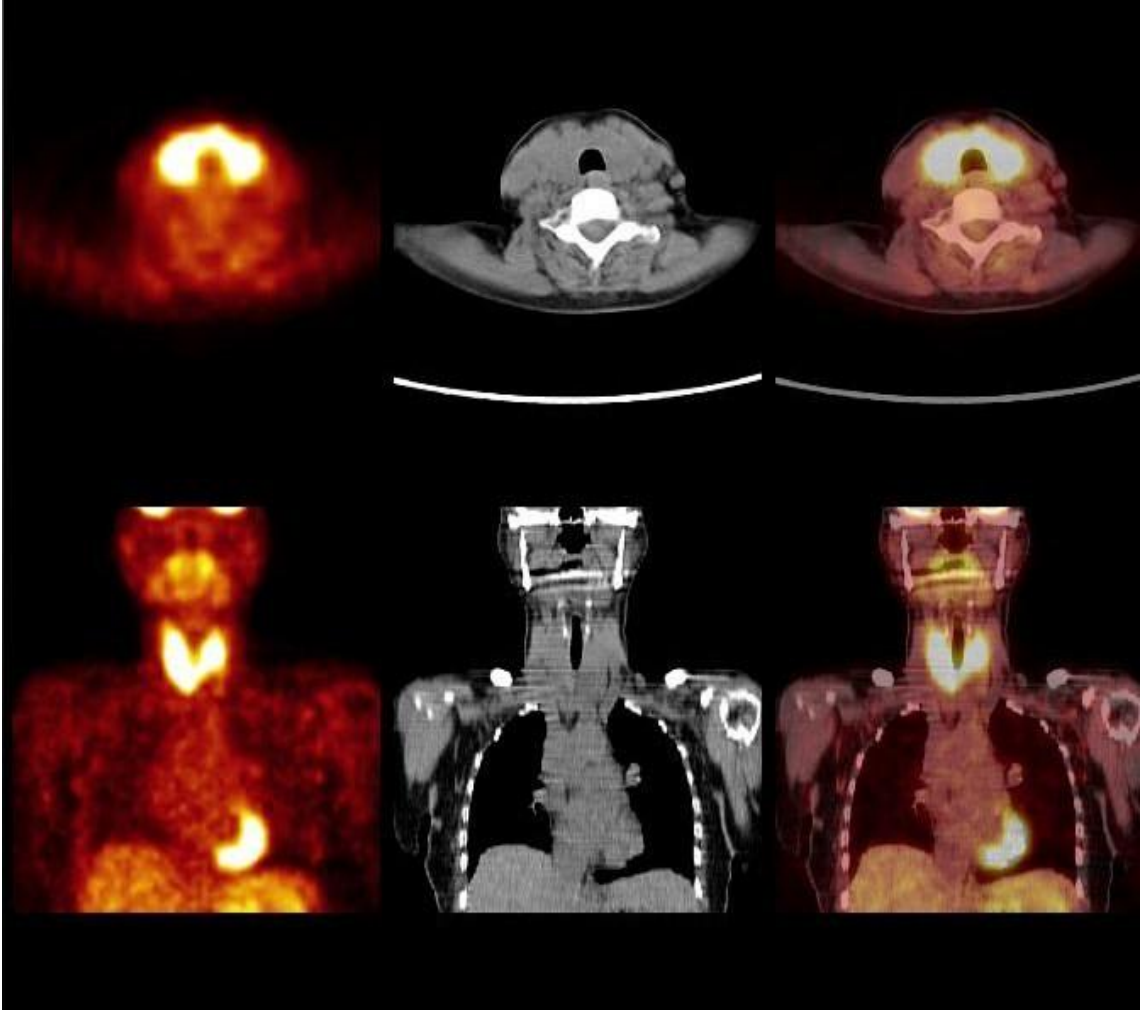
4.2. Diffüz İnsidental Tiroid Lezyonları

Kliniğimizde çeşitli endikasyonlar nedeni ile PET-BT çekimi yapılan ve tiroid hastalık öyküsü olmayan 5758 hastanın 52'sinde (% 0.9) tiroid bezinde diffüz artmış FDG tutulumu izlendi. Bu hastaların 16'sı erkek (%30.8), 36'sı kadın (% 69.2) idi. Erkek hastaların %0.45'inde, kadın hastaların ise %1.6'sında diffüz insidental tiroid lezyonu tespit edildi. Diffüz insidental tiroid lezyonu saptanan tüm hastaların yaş ortalaması 54.8 ± 15.5 (en genç 25-en yaşlı 81), erkek hastaların yaş ortalaması

58.9±14.5 (en genç 32-en yaşlı 81), kadın hastaların yaş ortalaması ise 52.9±15.1 (en genç 26-en yaşlı 79) olarak hesaplandı. Diffüz FDG tutulumu 44 hastada her iki lobda, 6 hastada sadece sol lobda, 2 hastada ise sadece sağ lobda izlendi. Tüm hastaların ortalama SUV değeri 6.6±3.5 (en düşük 2.8-en yüksek 17.8) olarak hesaplandı. Hastalardan 5'ine TİİAB yapıldı. Beş hastada da benign histopatolojik bulgular elde edildi. Bu hastalardan birisi cerrahiye gönderildi ve histopatolojik tanı kronik lenfositik tiroidit olarak rapor edildi.



Resim 9. Mediastinal kitlesi olan hastada FDG PET görüntülemeye tespit edilen benign diffüz insidental tiroid lezyonu. Mediastinal kitle nedeni ile tanı amaçlı PET-BT çekimi yapılan 36 yaşındaki kadın hastanın tiroid bezinde diffüz artmış FDG tutulumu izlendi (max SUV:5.1). TİİAB yapılan hastanın patoloji sonucu benign olarak geldi.



Resim 10. Malign melanom tanılı hastada FDG PET görüntülemesinde tespit edilen benign diffüz insidental tiroid lezyonu. Malign melanom tanısı konan 58 yaşındaki erkek hastaya evreleme amacıyla PET-BT çekimi yapıldı. Hastanın tiroid bezi normalden büyük boyutlarda ve FDG tutulumu diffüz artmış görünümde idi ((max SUV:9.1). Yapılan TİİAB sonucu benign olarak geldi. Hasta bir süre sonra cerrahiye gönderildi. Histopatolojik tanı kronik lenfositik tiroidit olarak raporlandı.

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri toplumda oldukça sık karşılaşılan klinik bir problemdir. Birçok otopsi serisinde nodüler tiroid hastalıkları %50-65 oranında bulunmuştur (53). Tiroid nodüllerinin yalnızca küçük bir kısmı palpasyonla tespit edilebilmektedir. Geri kalan büyük bölümü ise çeşitli görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak tespit edilir. Baş ve boyun görüntüleme sırasında görülen en sık insidental bulgu tiroid nodülleridir (2). Görüntüleme yöntemlerinin rutinde yaygınlaşması ve rezolüsyonlarının artması ile birlikte insidental tiroid lezyonları klinikte daha sık tespit edilmeye başlanmıştır (166). İnsidental tiroid nodüllerinin tespit edildiği görüntüleme yöntemlerinin başında USG gelir. USG'nin boyun görüntülemesinde yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak nonpalpabl nodüllerin tespiti de giderek artış göstermiştir (45,55). Klinik olarak asemptomatik hastalarda USG ile tiroid bezinde %19-46 oranında bir ya da daha fazla nodül tespit edilmiştir (45,53-56). Bu nodüllerde malignite riski %1.5-10 civarlarındadır (44).

Tiroid dışı endikasyonlar nedeniyle yapılan CT ve MR görüntülemelerde %10-17 oranında insidental tiroid nodülü tespit edilmiştir (143-145). Bu nodüllerin yaklaşık %10'unun malign karakterde olduğu saptanmıştır.

İnsidental tiroid lezyonlarının tespit edildiği diğer bir yöntem ise FDG PET görüntülemesidir. FDG PET birçok tümörün malign/benign ayırımında, evrelemesinde, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve takibinde son zamanlarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmaya başlanan non-invaziv bir yöntemdir. Normal tiroid bezinin FDG tutulumu homojen ve düşük indensitede olup çoğu zaman FDG PET görüntülemesinde vizüalize edilemez (146,147). Bu yüzden bilinen tiroid hastalık öyküsü olmayan bir olguda tiroid bezindeki fokal ya da diffüz FDG artışları insidental tiroid lezyonu olarak tanımlanmaktadır. FDG PET çalışmasında izlenen insidental tiroid lezyonlarını fokal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür. Yapılan birçok çalışmada fokal

insidental tiroid lezyonları %1.1-4 oranında bulunmuştur (146,150-158). Bizim çalışmamızda ise fokal insidental tiroid lezyonları %2.1 oranında tespit edilmiş olup literatür ile uyumluluk göstermiştir. Fokal insidental tiroid lezyonlarında malignite oranları oldukça yüksek olup %14 ile %56 arasında değişmektedir (146,150-158). Bizim çalışmamızda hastaların % 46.6'sında malign histopatolojik bulgu elde edilmiştir. FDG PET görüntülemeye tespit edilen fokal insidental tiroid lezyonlarının literatür taraması tablo 7'de verilmiştir. Yapılan çalışmalarda diffüz insidental tiroid lezyonları % 0.6-3.3 oranında tespit edilmiştir (146,150,159,160). Bizim çalışmamızda ise diffüz insidental tiroid lezyonları %0.9 olarak bulunmuş olup literatürle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Diffüz insidental tiroid lezyonları genel olarak tiroidit, graves gibi benign karakterdeki tiroid hastalıklarında gözükmemektedir (159,161,162). Bazı çalışmacılar ise tiroid bezindeki diffüz FDG artışlarının normalin varyasyonu olabileceğini düşünmektedirler (163,164). Bizim çalışmamızda TİİAB yapılan 5 diffüz insidental tiroid lezyonunun hepsinde de benign histopatolojik bulgular elde edilmiştir.

Tablo 7. FDG PET görüntülemeye izlenen fokal insidental tiroid lezyonlarının literatür taraması

Çalışma	Hasta sayısı	Fokal lezyon sayısı/yüzdesi	Histopatolojik inceleme yapılan hasta sayısı	Malign lezyon sayısı/yüzdesi
Cohen ¹⁵³	4525	71/1.6	15	7/47
Choi ¹⁵⁵	1763	70/4.0	44	17/38.6
Chen ¹⁵⁴	4803	60/1.2	50	7/14
Nishimori ¹⁶⁶	4726	103/2.2	30	9/30
Kim ¹⁴⁶	4136	45/1.1	32	18/56
Are ¹⁵²	8800	101/1.1	57	24/42
Bogsrud ¹⁵⁶	7347	79/1.1	48	15/31.3
Chu ¹⁵⁷	6241	76 /1.2	14	4/28.6
Bizim çalışmamız	5758	123/2.1	24	10/41.6

Fokal insidental tiroid lezyonlarının benign malign ayrımının yapılmasında lezyonların SUV değerlerinin faydası tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda malign

lezyonların SUV değerleri benign lezyonlara göre belirgin yüksek bulunurken (153-155,158,160), bazı çalışmalarda ise benign ve malign lezyonların SUV değerleri arasında belirgin fark saptanmamıştır (146,150,156,166). Kang ve ark. (160) yaptıkları çalışmada malign lezyonlarda ortalama SUV değerini 16.5 bulurken benign lezyonlarda bu değeri 6.5 olarak bulmuşlardır. Choi ve ark (155) ise ortalama SUV değerini benign lezyonlarda 6.7, malign lezyonlarda 10.7 olarak saptamışlardır. Bununla birlikte Are ve ark (154) yaptıkları çalışmada ortalama SUV değerini benign lezyonlarda 9.2, malign lezyonlarda ise 8.2 olarak bulmuşlardır. Nishimori ve ark. (166) benign lezyonlarda 5.2, malign lezyonlarda ise 5.8 ortalama SUV değeri hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda ise malign lezyonlarda ortalama SUV değeri benign lezyonlara oranla dikkate değer şekilde yüksek bulunmuştur (benign lezyonların ortalama SUV değeri: 5.7 ± 2.2 , malign lezyonların ortalama SUV değeri 10.1 ± 5.3). Her ne kadar çalışmamızda malign lezyonların ortalama SUV değerini benign lezyonlara göre belirgin yüksek bulmuş olsak da bu parametre tek başına malign-benign lezyon ayrımında yeterli değildir. Hurthle hücreli adenomlar benign lezyon olmalarına karşın yüksek FDG tutma eğilimindedirler (167). Ayrıca küçük çaplı papiller tiroid karsinomlarının düşük FDG tutma eğiliminde olduğu ve/veya volüm etkisi nedeni ile ölçülen SUV değerlerinin gerçek değerlerinden daha düşük olabileceği düşünülmektedir (167). Kim ve ark. (146) benign ve malign lezyonlar arasında ortalama SUV değerinde anlamlı bir fark bulamamakla birlikte malign patolojiye sahip hastalarda SUV değeri ile tümör çapı arasında doğru orantı saptamışlardır. Bizim çalışmamızda tümör çapı ile maksimum SUV değeri arasında ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızda her iki tip insidental tiroid lezyonu da kadın hastalarda daha sık tespit edilmiştir. Fokal ve diffüz insidental tiroid lezyonları kadın hastalarda sırasıyla %3.3 ve %1.6 oranında görülürken erkek hastalarda %1.4 ve %0.45 oranında görülmüştür. Fokal insidental tiroid lezyonlarının % 60.2'si, diffüz insidental tiroid lezyonlarının ise %69.2'si kadın hastalarda görülmüştür. Bu oranlar tiroid hastalıklarının kadınlarda daha çok görüldüğü gerçeği ile örtüşmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda malign insidental tiroid lezyonları kadınlara göre erkek hastalarımızda daha yüksek oranlarda izlendi. Çalışmamızda histopatolojik inceleme yapılan 24 hastadan 14'ü erkek, 10'u kadın olup erkek hastaların %57.1'inde, kadın hastaların ise %20'sinde malign patoloji tespit edildi. Bu bulgu FDG PET çalışmasında

izlenen insidental tiroid lezyonlarının malignite şüphesi uyandıran kriterleri arasında erkek cinsiyetin de olabileceğini akla getirmektedir.

Toplumun yaklaşık yarısında tiroid nodülü olmasına karşın FDG PET çalışmasında tespit edilen fokal insidental tiroid lezyonlarının oranı oldukça düşüktür. Bu yüzden hangi tip nodüllerin artmış FDG tutulumu gösterdiği sorusu akla gelmektedir. FDG PET görüntülemesinde tespit edilen fokal insidental tiroid lezyonlarının yüksek malignite oranları düşünüldüğünde bu soru kısmen yanıt bulmaktadır. Ancak biz en güzel cevabın FDG PET görüntülemesinde FDG tutmayan nodüllerle FDG tutan nodüllerin malignite oranlarının karşılaştırılması ile alınacağını düşünmekteyiz.

Diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen tiroid nodülleri ile karşılaştırıldığında FDG PET görüntülemesinde tespit edilen fokal insidental tiroid lezyonlarının malignite oranlarının çok daha yüksek olduğu aşıkardır. Bu yüzden FDG PET görüntülemesinde tespit edilen tiroid lezyonlarına (özellikle fokal lezyonlara) gerekli önem verilmelidir. BT ya da MRG'de insidental olarak saptanan tiroid nodülü veya FDG PET görüntülemesinde tiroidal tutulumu olan tüm hastalara tanısal USG yapılmalıdır (61). FDG PET görüntülemesinde diffüz ya da fokal tiroid tutulumu varlığında serum TSH'sı araştırılmalıdır. Referans aralığının üst sınırında bile olsa yüksek serum TSH değerleri tiroid nodülünün malignite riski taşıdığına işaret edebilir (81). Fokal insidental tiroid lezyonlarında serum TSH'sının normalin altında olması durumunda, nodülün fonksiyonel özelliğini saptamak için tiroid sintigrafisi yapmak gerekir. Hiperaktif nodülün malignite barındırma riski çok az olduğundan bu durumda histopatolojik bir değerlendirmeye genelde gerek yoktur. Diffüz insidental tiroid lezyonlarında ise tiroidit, graves gibi hastalıkların tespiti için tiroid sintigrafisi yapılabilir. FDG PET görüntülemesinde tespit edilen her fokal insidental tiroid lezyonu için ileri inceleme önerilmektedir (69). Yüksek malignite potansiyeli taşımaları nedeniyle FDG PET görüntülemesinde tespit edilen fokal insidental tiroid lezyonlarına TİİAB'ni de içeren bazı tanısal değerlendirilmelerin yapılması uygun olacaktır.

6. SONUÇ

FDG PET görüntülemesinde insidental tiroid lezyonları çok sık izlenmemekle birlikte fokal lezyonlardaki yüksek malignite oranları bu lezyonları dikkate değer kılmaktadır. Diffüz insidental tiroid lezyonları hemen her zaman tiroidit, graves gibi benign karakterdeki tiroid hastalıklarında gözükmemektedir. Bu yüzden FDG PET görüntülemesinde tespit edilen diffüz insidental tiroid lezyonlarının tanısal değerlendirilmesinde histopatolojik incelemeye genelde gerek yoktur. Fokal insidental tiroid lezyonlarında ise malignite oranları oldukça yüksektir. Tiroid bezindeki FDG tutulumunun fokal oluşu, lezyonun yüksek FDG tutulumu göstermesi (yüksek SUV değeri) ve erkek cinsiyet çalışmamızda insidental tiroid lezyonlarında malignite riskini artıran belli başlı bulgulardır. Bununla birlikte bu bulgular tek başına malignite tanısı koymak için yeterli değildir. Bu yüzden yüksek malignite oranları da göz önüne alındığında FDG PET görüntülemesinde tespit edilen fokal insidental tiroid lezyonları mutlaka dikkate alınmalı ve bu lezyonlara TIİAB'ni de içeren tanısal değerlendirmeler yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, de Agustin PP, Doherty GM, Faquin WC, et al. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:390–399.
2. Taheri MS, Hemadi H, Haghighatkhah HR, Kamyar K, Jalali AH, Shakiba M. Prevalance of incidental thyroid nodules diagnosed by ultrasound in an Iranian population. *Iran J Radiol*. 2008;5:19-23.
3. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. in: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds). *Principles of Surgery* (7th ed). New York, McGraw-Hill Book Comp, 1999: 1661-1687.
4. Ureles AL, Freedman ZR. Thyroidology-Reflections on Twentieth Century History. in: Falk S (ed) *Thyroid Disease, endocrinology, surgery. Nuclear medicine, andradiotheraphy* (2th ed). New York, Lippincott-Raven Publishers, 1990:1-14.
5. Buckman LT. Lingual thyroid. *Laryngoscope* 1986; 46:765-784.
6. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Anatomy of the Thyroid Gland*. İn: Skandalakis JE(ed). *Surgical Anatomy and Technique* (1th ed). New York, Springer-Verlag, 1995; 11-97.
7. Dere F. *Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi* (2th ed). Adana, Nobel Tıp Kitapevi, 1990:497-550.
8. Keith LM, Arthur FD. *Neck in Clinically Oriented Anatomy* (4th ed). Toronto, ST Comp, 2000: 1030-1031.
9. Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. *Anatomical Complications in General Surgery* (1st ed). New York, McGraw-Hill Book Comp, 1986: 2-36.
10. Kaynaroglu ZV. *Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri*. in: Sayek İ (ed). *Temel Cerrahi* (2. baskı). Ankara, Güneş Kitabevi, 1996:1523-1524.
11. Kuran O. *Sistematik Anatomi* (1st ed). İstanbul, Filiz Kitapevi, 2000:579-583.

12. Uysal AR. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. in: İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi (1. baskı). İstanbul , Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 299-324.
13. O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. in: Falk SE (ed). Thyroid Disease (2th ed). Philadelphia, Lippincott Raven, 1997: 241-252.
14. Huang SA, Fish SA, Dorfman DM, Salvatore D, Kozakewich HP, Mandel SJ, et al. A 21-year-old woman with consumptive hypothyroidism due to a vascular tumor expressing type 3 iodothyronine deiodinase. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4457-4461.
15. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, Fishman SJ, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. N Eng J Med 2000;343:185-189.
16. Hay İD. Thyroiditis: A Clinical Update. Mayo Clin Proc 1985; 60:836-843.
17. Lida F, Sugeno A. Thyroiditis: Acute, Subacute, Hashimoto's and Riedel's. in: Clark OH, Duh QY (eds). Textbook of Endocrine Surgery. 1997:33-38.
18. Ünal G. Tiroiditler. in: Ünal G.(ed). Tiroid Hastalıkları (1. baskı). İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2000: 260-272.
19. Singer PA. Thyroiditis: Acute, Subacute, and Chronic. Med Clin North Am. 1991;75: 61-77.
20. Hirabayashi RN, Lindsay S. The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis. Surg Gynecol Obstet 1965; 121:243-252.
21. Hanks JB. Thyroid. in: Sabiston DC (ed). Textbook of Surgery (16th ed). Philadelphia, WB Saunders Comp, 2001: 603-628.
22. İşgör A. Multinodüler Guatr. in: İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi (1. Baskı). İstanbul, Avrupa Tıp Kitapevi, 2000:233-238.
23. Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, et al. Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. J Clin Ultrasound 2000; 28: 347-352.
24. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, Perlmutter S et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. Thyroid 2000; 10: 235-239.
25. Özyeğin A, Yavuz M. Benign Tiroid Tümörleri. in: İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi (1. Baskı). İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 365-366.

26. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A 12 year experience with 11.000 biyopsies. Clin Lab Med. 1993;13: 699-710.
27. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. in: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine (16th ed). New York, The McGraw Hill Companies, 2005:2014-2126.
28. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1447-1463.
29. Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L. Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. Thyroid 2004 ;14:1056-1060.
30. Ünal G. Papiller Tiroid Kanseri in: Ünal G (ed). Tiroid Hastalıkları (1.baskı). İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2000:336-348.
31. Başkan S, Koçak S. Papiller Tiroid Karsinomu. in: İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi (1. baskı). İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 383-389.
32. Aydınтуğ S. Foliküler Tiroid Karsinomları. in: İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi (1. baskı), İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 391-396.
33. Doherty GM. Follicular Neoplasms of the Thyroid. in: Clark OH, Duh QY (eds). Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1997:95-102.
34. Ünal G. Foliküler Tiroid Kanseri in: Ünal G (ed). Tiroid Hastalıkları (1. baskı). İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2000:386-397.
35. Ünal G, Çerçel A. Medülller Tiroid Kanseri in: Ünal G (ed). Tiroid Hastalıkları (1. baskı). İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2000:422- 435.
36. Ünal G, Çerçel A. İndiferansiye Tiroid Kanseri (Anaplastik Kanser). in: Ünal G (ed). Tiroid Hastalıkları (1. baskı). İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2000:436-443.
37. Kebelew E, Clark OH. Hurthle Hücreli Tiroid Karsinomu. in: İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi (1st ed). İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000:397-403.

38. Ünal G. Tiroid Lenfomaları ve Tiroidin Nadir Görülen Diğer Tümörleri. in: Ünal G. (ed). Tiroid Hastalıkları (1. baskı). İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000:452-462.
39. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;1339:696–700.
40. Hegedus L. Clinical practice: The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764–1771.
41. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 2004;292:2632–2642.
42. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasoundguided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:989–995.
43. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-1946.
44. Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 3-4.
45. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838-1840.
46. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:187-203.
47. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülov I, Ovesen L, Jorgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002;12:879–888.
48. Galanti MR, Granath F, Cnattingius S, Ekbom-Schnell A, Ekbom A. Cigarette smoking and the risk of goitre and thyroid nodules amongst parous women. *J Intern Med* 2005;258:257–264.
49. Antonelli A, Silvano G, Bianchi F, Gambuzza C, Tana L, Salvioni G, et al. Risk of thyroid nodules in subjects occupationally exposed to radiation: a cross sectional study. *Occup Environ Med* 1995;52:500–504.
50. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1010–1014.

51. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993;3:7–10.
52. Spinos N, Terzis G, Crysanthopoulou A, Adanokis G, Markaou KB, Vervita V, et al. Increased frequency of thyroid nodules and breast fibroadenomas in women with uterine fibroids. *Thyroid* 2007;17:1257–1259.
53. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189–218.
54. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995;155:2418–2423.
55. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181:683–687.
56. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in middleaged women with no previous thyroid disease. *Radiology* 1989;173:507–510.
57. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009;39:699–706.
58. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481–493.
59. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 1968;69:537–540.
60. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:339–360.
61. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–1214.
62. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63–102.

63. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:1–17.
64. Pazaitou-Panayiotou K, Capezzone M, Pacini F. Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2007;17:1085–1092.
65. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010;34:1222–1231.
66. Kovacs GL, Ganda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Görömbey Z, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series found in areas of different iodine uptake. *Thyroid* 2005; 15:152–157.
67. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol* 2006;17:165–173.
68. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990;65:1173–1179.
69. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142.
70. Kim DW, Lee EJ, Kim SH, Kim TH, Lee SH, Kim DH, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison of efficacy according to nodule size. *Thyroid* 2009;19:27–31.
71. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouezic D, et al. Indications and limits of ultrasoundguided cytology in the management of non-palpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:24–28.
72. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi C. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009;20:75–86.
73. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 2009;125:2400–2405.
74. Kicuchi S, Perrier ND, Ituarte P, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Latency period of thyroid neoplasia after radiation exposure. *Ann Surg* 2004;239:536–543.

75. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:362–369.
76. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5747–5753.
77. Hemminki K, Dong C. Familial relationships in thyroid cancer by histopathological type. *Int J Cancer* 2000;85:201–205.
78. Raza SN, Shah MD, Palme CE, Hall FT, Eski S, Freeman JL. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:21–26.
79. Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 2006;139:357–362.
80. Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianu D, et al. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:953–960.
81. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard JC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295–4301.
82. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1251–1260.
83. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med* 2002;29:425–438.
84. Wilhelm SM. Utility of I-123 thyroid uptake scan in incidental thyroid nodules: an old test with a new role. *Surgery* 2008;144:511–5.
85. Jimenez C, Hu MI, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:481–496.
86. Forrest CH, Frost FA, de Boer WB, Spagnolo DV, Whitaker D, Sterrett BF. Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Cancer Cytopathol* 1998;84:295–302.

87. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73–80.
88. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2173–2180.
89. Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, Yilmaz CC, Tuzun M, Yetkin E, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999; 9: 579-582.
90. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B, et al. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1589-1593.
91. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163-168.
92. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2165-72.
93. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12:63-102.
94. Wang N, Xu Y, Ge C, Guo R, Guo K. Association of sonographically detected calcification with thyroid carcinoma. *Head Neck* 2006;28:1077–1083.
95. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411–3417.
96. Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007;17:461–466.

97. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004;14:953–958.
98. Ahn SS, Kim EK, Kang DR, Lim SK, Kwak JY, Kim MJ. Biopsy of thyroid nodules: comparison of three sets of guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:31–37.
99. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007;142:837–844.
100. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 2007;8:192–197.
101. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762–770.
102. Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia (“leave me alone” lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiologica* 2009;50:383–388.
103. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:207–213.
104. Pacini F, Burroni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: A clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1443-1449.
105. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-289.
106. Pitman MB, Abele J, Ali SZ, Duick D, Elsheikh TM, Jeffrey RB, et al. Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:407–424.
107. Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, et al. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed* 2004;75:114–117.
108. Zhu W, Michael CW. How important is on-site adequacy assessment for thyroid FNA? An evaluation of 883 cases. *Diagn Cytopathol* 2007;35:183–186.

109. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol* 1996;15:84–89.
110. Castro MR, Gharib H. Thyroid disorders. Thyroid nodules. in: Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW (eds). *Evidence-Based Endocrinology*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins Co, 2003: 39-73.
111. Oertel YC, Felipe LM, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid* 2007;17:1061–1066.
112. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules:a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer Cytopathol* 2007;111:306–315.
113. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow up. *Thyroid* 2005;15:274–278.
114. Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:391–396.
115. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:830–835.
116. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Graziano F, Bianchini A, Brufani C, et al. Treatment of benign cold nodules:a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid* 2007;17:229–235.
117. Mihai R, Parker AJ, Roskell D, Sadler GP. One in four patients with follicular thyroid cytology (THY3) has a thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:33–37.
118. Raparia K, Min SK, Mody DR, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for “suspicious” category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: patient’s sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:787–790.
119. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 2002;235:656–662.

120. Miller MC, Spiegel JR. Identification and monitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:121–144.
121. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:189–206.
122. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2092–2098.
123. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008;9:543–549.
124. Bentz BG, Miller BT, Holden JA, Rowe LR, Bentz JS. B-RAF V600E mutational analysis of fine needle aspirates correlates with diagnosis of thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:709–714.
125. Lubitz CC, Ugrass SK, Kazam JJ, Zhu B, Scognamiglio T, Chen YT, et al. Microarray analysis of thyroid fine-needle aspirates accurately classifies benign and malignant lesions. *J Mol Diagn* 2006;8:490–498.
126. Özgüven MA, Öztürk E. Pozitron Emisyon Tomografisi el kitabı. 2004 (23 Ağustos 2006):1-14. Web adresi:<http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/veriler>
127. Fahey FH. PET instrumentation. *Radiol Clin North Am*. 2001;39:919-929.
128. Knesaurek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET. *J Nucl Med*. 2001;42:1831-1843.
129. Bailey DL. Transmission scanning in emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:774-787.
130. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T. Comparison of (18) FDG PET and (201) Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2001;42:1489-1496.
131. Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary non-small cell lung cancer, *J Nucl Med*. 1999;40:556-565.
132. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. *J Nucl Med*. 1999;40:591-603.
133. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: Histologic immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med*. 2001;42:9-16.

134. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2000;126:560-574.
135. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M, et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F FDG PET and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med*. 2002;43:173-180.
136. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax*. 1998;53:703-712.
137. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the distribution of (18F) 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med*. 1978;19:1154-1161.
138. Schoder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, Yeung HW, et al. Clinical implications of different image reconstruction parameters of interpretation of wholebody PET studies in cancer patients. *J Nucl Med*. 2004;45:559-566.
139. Shalom RB, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. *Sem Nucl Med*. 2000;30:150-185.
140. Dobert N, Menzel C, Hamscho N. Atypical thoracic and supraclavicular FDG uptake in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;48:33-38.
141. Carretta A, Landoni C, Melloni G. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases-a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:377-383.
142. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura: Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*. 1986;58:1540-1551.
143. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, Nam ES, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:810–815.
144. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1349–1356.
145. Yousem DM, Huang T, Loevner LA, Langlotz CP. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1423–1428.

146. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope* 2005; 115:1074-1078.
147. Nakamoto Y, Tatsumi M, Hammoud D, Cohade C, Osman MM, Wahl RL. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology* 2005, 234:879-885.
148. Hosaka Y, Tawata M, Kurihara A, Ohtaka M, Endo T, Onaya T. The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. *Endocrinology*. 1992;131:159–165.
149. Gould GW, Thomas HM, Jess TJ, Bell GI. Expression of human glucose transporters in *Xenopus* oocytes: kinetic characterization and substrate specificities of the erythrocyte, liver, and brain isoforms. *Biochemistry*. 1991;30:5139–5145.
150. Are C, Hsu JF, Schoder H, Shah JP, Larson SM, Shaha AR. FDG PET detected thyroid incident alomas: Need for further investigation? *Ann Surg Oncol* 2006;14:239-247.
151. Salvatori M, Melis L, Castaldi P, Maussier ML, Rufini V, Perotti G, et al. Clinical significance of focal and diffuse thyroid disease identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Biomed Pharmacother* 2007;61:477-481.
152. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, Schoder H, Shah JP, Shaha AR. Histological aggressiveness of fluoro deoxyglucose positron-emission tomogram (FDG PET)-detected incidental thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3210-3215.
153. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM, Lairmore TC, Brunt LM, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001;130:941-946.
154. Chen YK, Ding HJ, Chen KT, Chen YL, Liao AC, Shen YY, 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;25:1421-1426.
155. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, Kwon OJ, Park K, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006;47:609-165.

156. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Collins DA, et al. The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl Med Commun* 2007;28:373-381.
157. Chu QD, Connor MS, Lilien DL, Johnson LW, Turnage RH, Li BD. Positron emission tomography (PET) positive thyroid incidentaloma: the risk of malignancy observed in a tertiary referral center. *Am Surg* 2006;72:272-275.
158. Bae JS, Chae BJ, Park WC, Kim JS, Kim SH, Jung SS, et al. Incidental thyroid lesions detected by FDG PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. *World J Surg Oncol* 2009; 7:63-70.
159. Yasuda S, Shohtsu A, Ide M, Takagi S, Takahashi W, Suzuki Y, et al. Chronic thyroiditis: diffuse uptake of FDG at PET. *Radiology*. 1998;207:775–778.
160. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4100–4104.
161. Boerner AR, Voth E, Theissen P, Wienhard K, Wagner R, Schicha H. Glucose metabolism of the thyroid in Graves' disease measured by F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Thyroid* 1998, 8:765-772.
162. Erdi YE, Nehmeh SA, Mulnix T, Humm JL, Watson CC. PET performance measurements for an LSO-based combined PET/CT scanner using the National Electrical Manufacturers Association NU 2-2001 standard. *J Nucl Med* 2004, 45:813-821.
163. Gordon BA, Flanagan FL, Dehdashti F. Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations. *AJR*. 1997;169:1675–1680.
164. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics*. 1999;19:61–77.
165. Mitchell J, Parangi S. The thyroid incidentalomas: an increasingly frequent consequence of radiologic imaging. *Semin Ultrasound CT MRI* 2005; 26:37–46.
166. Nishimori H, Tabah R, Hickeson M, How J. Incidental thyroid PETomas: clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG PET thyroid uptake. 2011;54:83-88.
167. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the

preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery* 2003; 133:294–299.