

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

SUBAKUT GRANÜLOMATÖZ TİROİDİT (DE QUERVAIN
TİROİDİTİ) OLGULARIMIZIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUHAMMED YUNUS AKAR

UZMANLIK TEZİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

RİZE-2023



T.C.

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBAKUT GRANÜLOMATÖZ TİROİDİT (DE QUERVAIN
TİROİDİTİ) OLGULARIMIZIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MUHAMMED YUNUS AKAR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HASAN GÜÇER

UZMANLIK TEZİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

RİZE-2023

ETİK BEYAN

“Subakut Granülomatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi) Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi” adlı tezim bilim ve araştırma etiğine uygun olarak tarafımda yazılmıştır. Tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Muhammed Yunus AKAR

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürem boyunca bana her konuda destek olan, karşılaştığım sıkıntılarda her zaman yanımda varlığını ve desteğini hissettiren,engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, rol model olarak gördüğüm, değerli hocam, tez danışmanım Dr. Hasan GÜÇER'e,

Tıp fakültesi 2. sınıftan beri tanıdığım uzmanlık dalı olarak patolojiyi seçmemde büyük etkisi olan, asistanlık sürecimde bilgi ve becerilerinden yararlanma şansına eriştiğim, kıymetli hocam Dr. Recep BEDİR'e,

Eğitim sürem boyunca bana patolojinin temel inceliklerini gösteren, her zaman güler yüzü ve hoşgörüsüyle yanımda olan saygıdeğer hocam Dr. Gülname FINDIK GÜVENDİ'ye,

Patoloji nosyonumun gelişmesinde katkısı olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sayın hocam Dr. Oğuzhan OKCU'ya,

Berber asistanlık yapma şansına sahip olduğum, öğrendiği her şeyi benimle paylaşan, karşılaştığım zorluklarda desteğini esirgemeyen Dr. Muhammet Safa AYAZOĞLU'na,

Asistanlık hayatımın anılarına şahitlik eden sevgili arkadaşlarım Dr. Orhan SEMERCİ, Dr. Mehpere SUNTUR, Dr. Anıl Can YALÇIN ve Dr. Nazlıcan YALÇIN'a,

Tez çalışmam sırasındaki değerli yardımlarından dolayı Dr. Mert SÜZÜK ve Dr. Gürcan ARSLAN'a

Hayatımın her anında bana güvenen ve destek olan canım anneme, babama, abilerime, ablama ve uzmanlık eğitimim boyunca daima anlayışla yanımda olan, beni yüreklendiren, hayat arkadaşım sevgili Büşra AKAR'a,

Hayatıma neşe katan, en kasvetli zamanlarda bile yüzümü güldüren, yaşama sevincim, güçlü kızım Nihan Zeynep AKAR'a içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Yunus AKAR

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi	2
2.2. Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.3. Tiroid Bezi Histolojisi	4
2.4.Tiroid Bezi Fizyolojisi	7
2.5. Tiroiditler	9
2.5.1. Akut Süpüratif Tiroidit	9
2.5.2. Granüloamatöz Tiroiditler	10
2.5.2.1. Subakut Granüloamatöz Tiroidit (de Quervain Tiroiditi).....	10
2.5.2.2. Fungal Tiroiditler	13
2.5.2.3. Palpasyon Tiroiditi (Multifokal Granüloamatöz Follikülit)	13
2.5.2.4. Sarkoidoz.....	13
2.5.2.5. Tüberküloz	14
2.5.2.6. Post-Operatif Değişiklikler	15
2.5.3. Kronik Tiroiditler	16
2.5.3.1. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit - KLT)	16
2.5.3.2. Riedel Tiroiditi (İnvaziv Fibröz Tiroidit).....	19
2.5.3.3. Postpartum Tiroidit	20
2.5.3.4. Sessiz Tiroidit (Subakut Lenfositik Tiroidit)	21
2.5.3.5. Multifokal Fibrozan Tiroidit (Multifokal Sklerozan Tiroidit)	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1. Olguların seçimi	24

3.2. Olguların klinik ve laboratuvar verileri	24
3.3. Olguların makroskopik ve mikroskopik özelliklerinin incelenmesi	24
3.4. İstatiksel analiz	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımları	26
4.2. Hastaların total tiroidektomi öncesi laboratuvar bulguları	26
4.3. Olguların ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçları.....	26
4.4. Ameliyat nedenleri	27
4.5. Olguların makroskopik özellikleri.....	28
4.6. Olguların mikroskopik özellikleri	28
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
RESİMLER.....	49
7. KAYNAKLAR	60
EKLER.....	70
Ek 1. Etik Kurul Onayı	70
Ek 2. İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma Onayı.....	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Olguların mikroskopik inflamasyon tipi dağılım yüzdeleri	29
Şekil 2. Olgulardaki nötrofil varlığı	30
Şekil 3. Olgularda granülom içi nekroz varlığı	30
Şekil 4. Onkosit Varlığı	31
Şekil 5. Olgulardaki periferik sinir inflamasyonu varlığı	31
Şekil 6. Vaskülitik reaksiyon varlığı	32
Şekil 7. Subakut granümatöz tiroidit lateralizasyonu	33
Şekil 8. Olgularda SGT inflamasyon yüzdeleri	33
Şekil 9. Subakut granümatöz tiroidit yerleşim yeri	34
Şekil 10. Tiroid çevresi yumuşak dokuda inflamasyon ve ödem varlığı	35
Şekil 11. Follikül atrofisi	35
Şekil 12. Folliküler nodüler hastalık varlığı	36
Şekil 13. Folliküler adenom varlığı	36
Şekil 14. Kronik lenfositik tiroidit varlığı	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. AST ve SGT'nin klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması (Shah ve Baum, 2000)	12
Tablo 2. Multinükleer dev hücrelerin görüldüğü tiroid bezi hastalıkları (Prajapati ve Hernandez-Prera, 2019)	15
Tablo 3. Hashimoto tiroiditinin klinikopatolojik formlarının temel özellikleri (Caturegli ve diğerleri, 2014)	18
Tablo 4. İnflamatuvar yanıt ve klinik seyre göre tiroiditlerin sınıflandırılması (Biddinger, 2009c)	22,23
Tablo 5. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları	26
Tablo 6. Hastaların TSH, T4 ve T3 değerleri	26
Tablo 7. İnce iğne aspirasyon sitolojisi sonuçları	27
Tablo 8. Hastaların ameliyat nedenleri	28
Tablo 9. Tiroid bezi ağırlık değerleri	28
Tablo 10. Hastaların fibrozis skorları	32
Tablo 11. Subakut granülomatöz tiroidit inflamasyon skorları	34
Tablo 12. Olgulara eşlik eden lenf nodları	37
Tablo 13. Peritiroidal paratiroid bezine ait bulgular	37
Tablo 14. Olgulara eşlik eden maligniteler	38
Tablo 15. Malignite durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması	38,39

RESİMLER DİZİNİ

Resim No	Sayfa
Resim 1,2. Follikül epitel hücreleri yanı sıra iğsi görünümlü epitelioid histiyositler ve multinükleer dev hücre varlığı (PAPx200), Hücre bloğu kesitlerinde nekrozsuz granülom varlığı ve multinükleer dev hücre (HEx200)	49
Resim 3. Tiroid bezinin sağ lobunu diffüz olarak tutan ve parankimde soluk alanlar şeklinde izlenen SGT. İsthmus ve sol lobda makroskopik olarak belirgin bir değişiklik görülme de mikroskopik incelemede SGT ile uyumlu inflamasyon mevcuttu.	50
Resim 4. Bez parankiminde diffüz ve nodüler tutulum. Bu görünüm malignite ile karıştırılabilir.	50
Resim 5,6. SGT’de granülomlar follikül merkezli olup kolloid multinükleer dev hücreler tarafından fagosite edilir. Epitelioid histiyositler, lenfositler ve plazma hücreleri granülomların yapısına katılan diğer inflamatuvar elemanlardır. Bu granülomlar birbirleri ile birleşerek parankimi ortadan kaldırırlar (HEx400-100).	51
Resim 7,8. Epitelioid histiyositlerin füzyonu ile oluşan multinükleer dev hücreler çeşitli tiplerde görülebilir. Langhans tipi dev hücre, yabancı cisim tipi dev hücre ve osteoklastik tip dev hücre SGT’de görülen dev hücre tipleridir (HEx400).	52
Resim 9. İnflamasyonun erken safhasında etkilenen folliküllerin bazılarında değişen şiddetlerde nötrofil infiltrasyonu izlenir (HEx100).	53
Resim 10. SGT’de granülom odaklarında nekroz izlenmez. Olgularımızdan 2 tanesinde granülom içi minik koagülasyon nekroz odağı izlenmiştir (HEx100).	53
Resim 11,12. SGT ağırlı tiroiditin en sık nedenidir. Ağrının nedeni olarak ödem ve tiroidin psödokapsülünde gerilme ileri sürülse de tiroid içi ve çevresindeki periferik sinirler etrafında saptadığımız değişen şiddetlerdeki lenfositik infiltrasyon, ağrının nedenlerinden biri olabilir (HEx400-200).	54
Resim 13. SGT’de değişen kalibrelerde damarların duvarında gözlenen lenfoplazmasitik iltihabi hücre infiltrasyonu (HEx400).	55
Resim 14. SGT’de folliküler yıkım sonrası parankim içerisinde gelişen değişen şiddetlerde fibrozis odakları (HEx100).	55

- Resim 15.** SGT’de meydana gelen inflamasyon nadiren nodül içi tutulum gerçekleştirebilir (HEx100). 56
- Resim 16.** SGT sonrası bazı olgularda fibrozis ve folliküler atrofi şiddetli olabilir ve parankim meme dokusunu andırabilir (HEx100). 56
- Resim 17.** SGT alanından uzakta, cerrahi sınırdaki devamlılık gösteren invaziv klasik alt tip papiller mikrokarsinom odağı (HEx20). 57
- Resim 18.** SGT alanına komşu, enkapsüle, minimal kapsül invazyonu gösteren folliküler varyant papiller mikrokarsinom odağı (HEx40). 57
- Resim 19.** SGT alanından uzakta ancak KLT (Hashimoto tiroiditi) zemininde gelişen infiltratif klasik alt tip papiller mikrokarsinom odağı (HEx40). 58
- Resim 20.** Palpasyon tiroiditi elementer lezyon olarak SGT granülomlarına benzese de genellikle tek bir follikülü tutar ve granülom odakları birbirleri ile birleşmez (HEx200). 58
- Resim 21.** Sarkoidozda izlenen granülomlar follikül merkezli değildir ve folliküller arasında yerleşir (HEx200). 59
- Resim 22.** Hodgkin lenfomanın tiroid tutulumu nadirdir. Ancak fotoğrafta olduğu gibi neoplastik hücreler tarafından infiltre edilen folliküller SGT’de gözlenen granülomları taklit ederek yanlış tanıya neden olabilirler. Nekroz varlığı ve beklenmeyen atipik hücrelerin gözlenmesi durumunda SGT tanısından kaçınılmalı ve ayırıcı tanı daha dikkatli olunmalıdır. 59

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

Kısaltmalar

AST	Akut süpüratif tiroidit
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CRP	C-reaktif protein
DIT	Diiodotirozin
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FNH	Foliküler nodüler hastalık
H&E	Hematoksilen ve eozin
HHEX	Hematopoietically expressed homebox
HLA	İnsan lökosit antijeni
HMWCK	Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
INSM-1	İnsülinoma ilişkili protein 1
KLT	Kronik lenfositik tiroidit
LMWCK	Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin
MFT	Multifokal fibrozan tiroidit
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MIT	Monoiodotirozin
ng/dl	Nanograms per deciliter
NIS	Sodyum iyodür simporter
NSE	Nöron spesifik enolaz
PAS	Periodic acid-Schiff
PAX-8	Pairedbox gene-8
pg/ml	Picograms per milliliter
PPT	Postpartum tiroidit
RT	Riedel tiroiditi
SGT	Subakut granüloamatöz tiroidit
SHY	Solid hücre yuvaları
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik programı
ST	Sessiz tiroidit
T3	Triiodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin bağlayıcı globulin

TG	Tiroglobulin
TRH	Tirotropin serbestleştirici hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon
TTF-1	Tiroid transkripsiyon faktör-1
TTF-2	Tiroid transkripsiyon faktör-2
TTR	Transtiretin
UBC	Ultimobrankiyal cisim
uIU/mL	Micro-international units per milliliter



Simgeler

&

%

±

Ve

Yüzde

Standart sapma



ÖZET

Subakut Granümatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi) Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi

Subakut granümatöz tiroidit (SGT) tiroid bezinde en sık ağrıya sebep olan hastalıktır. Kendiliğinden ya da medikal tedavi ile gerilediğinden rutin patoloji pratiğinde sık karşılaşılmaz. Çalışmamızın amacı SGT'nin histopatolojik özelliklerini ayrıntılı şekilde ortaya koymak, eşlik eden benign ya da malign lezyonları tespit etmek ve tanısal tuzaklara karşı patoloğlara yardımcı olmaktır. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'na 2009-2019 yılları arasında gelen total tiroidektomi materyalleri içerisinde SGT/de Quervain tiroiditi tanısı almış 48 adet olgu tespit edildi. Olgulardan biri tüm preparatları hastaya teslim edildiğinden, diğer 3 tanesi ise SGT dışı tanılar nedeniyle (sarkoidoz, Hodgkin lenfoma ve akut süpüratif tiroidit) çalışmamızdan çıkarıldı. Kalan 44 olgu demografik özellikleri ve çeşitli klinikopatolojik verileri açısından incelendi. Olguların 30'una (%68,2) ameliyat öncesi ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış olup yalnızca 1 olgunun sonucu SGT ile uyumlu idi. Birleşen granülomların varlığı, olguların tamamında gözlenen en önemli morfolojik bulguydu. Parankim içi fibrozis (%90.9), periferik sinirlerin inflamasyonu, granülomların yapısına katılan nötrofiller ve folliküllerde atrofi (%63.6) sık gözlenen diğer bulguları. SGT, olguların 30'unda (%68,2) her iki lobu, 14'ünde (%31,8) ise tek lobu etkilemişti. Granülomlarda multinükleer dev hücre tiplerinin tamamı mevcuttu. Olguların 19'unda (%43,2) neoplazm saptandı. Bunların 6'sı (%13,6) folliküler adenom, 10'u (%22,7) papiller mikrokarsinom, 3'ü (%6,8) papiller karsinomdu. Yedi (%15,9) olguda ek olarak kronik lenfositik tiroidit mevcuttu. Çalışmamızda 44 SGT olgusu ayrıntılı olarak incelenmiştir. SGT'nin asıl tedavisi medikal olmakla birlikte dirençli ağrı, multipl nodül ya da neoplazm varlığı cerrahi operasyonu tedavi seçenekleri arasına sokar. SGT'de ağrının sebebi psödokapsül gerilmesinin yanı sıra periferik sinir inflamasyonu olabilir. Belirgin nekroz odakları varlığında diğer olasılıklar mutlaka dışlanmalıdır. SGT'ye ikincil makroskopik değişikliklerin yaygın olması durumunda ufak malignite odaklarını gözden kaçırmamak için yaygın ve dikkatli örnekleme yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Subakut granümatöz tiroidit, De Quervain tiroiditi, Birleşen granülom, Periferik sinir inflamasyonu, Neoplazm

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Our Subacute Granulomatous Thyroiditis (De Quervain's Thyroiditis) Cases

Subacute granulomatous thyroiditis (SGT) is the most common cause of pain in the thyroid gland. Since it regresses spontaneously or with medical treatment, it is not frequently encountered in routine pathology practice. The aim of our study is to reveal the histopathological features of SGT in detail, to detect accompanying benign or malignant lesions, and to assist pathologists against diagnostic pitfalls. Among the total thyroidectomy materials delivered to the Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital Medical Pathology Laboratory between 2009 and 2019, 48 cases diagnosed with SGT/de Quervain's thyroiditis were identified. One of the cases was excluded from our study because all the preparations were delivered to patient, and other 3 cases were excluded due to non-SGT diagnosis (sarcoidosis, Hodgkin lymphoma, and acute suppurative thyroiditis). The remaining 44 cases were analyzed in terms of characteristics and various clinicopathological data. Preoperative fine needle aspiration biopsy performed 30 of the cases (68,2%) and the results of only 1 case were compatible with SGT. Presence of confluent granulomas was the most important morphological finding observed in all cases. Other common findings were intraparenchymal fibrosis (%90,9), inflammation of peripheral nerves, involvement of neutrophils in the structure of granulomas, and atrophy of follicles (63,6%). SGT affected both lobes in 30 (68,2%) cases and only one lobe in 14 (31,8%) cases. All multinuclear giant cell types present in granulomas. Neoplasm was detected in 19 (43,2%) of cases. Of these, 6 (13,6%) were follicular adenoma, 10 (22,7%) were papillary microcarcinoma, 3 (6,8%) were papillary carcinoma. Seven (15,9%) patients had additional chronic lymphocytic thyroiditis. In our study, 44 SGT cases were examined in detail. The presence of persistent pain, multiple nodules or neoplasms puts surgical operation among the treatment options. The cause of pain in SGT may be peripheral nerve inflammation as well as pseudocapsule stretching. In the presence of prominent foci of necrosis, other possibilities must be excluded. If macroscopic changes secondary to SGT are prominent, extensive and careful sampling should be performed to avoid missing small foci of malignancy.

Keywords: Subacute granulomatous thyroiditis, De Quervain's thyroiditis, Confluent granulomas, Peripheral nerve inflammation, Neoplasm

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Subakut granüloamatöz tiroidit (SGT), tiroid bezinde ağrıya en sık neden olan ve kendi kendini sınırlayabilen inflamatuvar bir hastalıktır. (Pearce, Farwell ve Braverman, 2003a) SGT kadınlarda erkeklere nispeten daha sık olarak izlenir. Ortalama görülme yaşı 40-50'dir. (V. Fatourech, Aniszewski, Fatourech, Atkinson ve Jacobsen, 2003)

İsviçreli cerrah olan Fritz de Quervain 1904 yılında bu hastalığı diğer tiroidit formlarından ayıran patolojik bulgularını ortaya koyarak tanımlamıştır. SGT'nin sinonimlerinden biri de de Quervain tiroiditidir. (Engkakul, Mahachoklertwattana ve Poomthavorn, 2011)

SGT tanısı çoğunlukla klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konur. Tedavisinde ise asıl amaç ağrının giderilmesidir. Bunun için non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ya da kortikosteroidler yeterlidir. (Pearce, Farwell, ve diğerleri, 2003a) Literatürde çok nadir olsa da kortikosteroid tedavisine dirençli ağrılı SGT vakalarında tiroidektomi yapıldığı bildirilmiştir. (Mazza ve diğerleri, 2015; Parulska-Szczepanek, Zybek, Biczysko, Majewski ve Ruchala, 2012) SGT'nin histopatolojik olarak ayırıcı tanısında granüloamatöz inflamasyona neden olan hastalıkların yanı sıra multinükleer dev hücrelerin izlendiği maligniteler de yer alır. (Sahin ve Akpolat, 2019)

Çalışmamıza 2009-2019 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda SGT tanısı almış 44 vaka dahil edildi. Çalışmamızın amacı asıl tedavisi medikal olduğu için rutin pratikte patoloğların karşısına çok sık çıkmayan bu hastalığın eşsiz histopatolojik özelliklerini ortaya koymak, eşlik eden benign ya da malign tümörleri irdeleyerek hastalığı daha iyi tanımak, ayırıcı tanıda yer alan hastalıklardan ayrımını yapabilmeye yardımcı olmak ve literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi hakkındaki bilgiler, tiroid bezinin birçok patolojisini anlamada anahtar rol oynar. Tiroid bezi, farinks, akciğerler ve üst sindirim sisteminin de ortaya çıktığı yapı olan ön bağırsaktan köken alır. (Biddinger, 2009a)

Tiroid bezi ilk olarak bir medial taslak (ana taslak) ve iki lateral taslak şeklinde izlenir. Medial taslak, foramen çekumdaki (dil tabanındaki çukur benzeri bir görüntü) ilkel farinksin tabanında, kaudal olarak büyüyen medyan bir kanal benzeri invajinasyondan, diğer bir deyişle tiroglossal duktustan gelişir. Bu yapı tiroid bezinin gelişiminin temelini oluşturur. Başlangıçta küresel olan bu yapı gestasyonun 7. haftasında tiroglossal duktusun involüsyona uğramasıyla boyunda trakea önündeki kesin pozisyonuna yaklaşırken iki loblu hale gelir. (A D Hoyes, 1985) Bu migrasyon sırasında normal şartlarda tiroglossal duktus gestasyonun 8. haftasında atrofiye uğrar. Bununla birlikte populasyonun yaklaşık %40'ında piramidal lob olarak varlığını sürdürür. (S Sugiyama, 1971) Medial taslağın hatalı migrasyonu ya da tiroglossal duktusun kısmi involüsyonu nedeniyle boyunda ektopik tiroid dokusu, tiroglossal duktus kisti ve servikal fistüller ortaya çıkabilir. (Carcangiu, 2007)

Gestasyonun 9. haftasında follikül hücre kord ve plakları oluşmaya başlar. 10. haftada küçük folliküller ortaya çıkar ve 12. haftada kolloid sekresyonları izlenir. 14. haftaya gelindiğinde folliküler hücrelerle dizili, lümeninde tiroglobulin pozitif kolloid ihtiva eden iyi gelişmiş folliküller izlenir. (Tallini ve Giordano, 2018)

İkincil folliküller, birincil folliküllerden tomurcuklanarak ortaya çıkar. Embriyo yaklaşık 160 mm olana dek ikincil folliküller oluşmaya devam eder. Bundan sonra folliküller hacim olarak artarlar, sayıları sabit kalır. Yoğun stimülasyon altında yetişkin tiroidi yeni folliküller oluşturabilir. (Carcangiu, 2007)

Tiroid gelişiminde kritik rol oynadığı düşünülen bir dizi gen tanımlanmıştır. Medial taslağın gelişimini başlatan genin bilinmemesine rağmen tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1), tiroid transkripsiyon faktör 2 (TTF-2), Pairedbox gene-8 (PAX-8) ve hematopoietically expressed homeobox (HHEX) tiroid gelişiminin erken embriyolojik evrelerinde yer alan genlerdir. (Fernández, López-Márquez, Martínez, Gómez-López ve Santisteban, 2013) Bu 4 transkripsiyon faktörü gelişmekte olan diğer dokuların farklılaşmasında da rol alır. Ancak sadece tiroid taslağında dördü birlikte eksprese edilir ve birbirlerine bağımlıdırlar. (Parlato ve diğerleri, 2004)

İki lateral taslak ise 4. ve 5. brankial kese komplekslerinden gelişen ultimobrankial cisim (UBC) olarak gelişir. (Carcangiu, 2007) Daha önceden nöral krest kaynaklı olduğu düşünülen ancak güncel çalışmalarla ilk olarak endodermde ortaya çıktığı kanıtlanan C hücreleri UBC'nin yapısına katılır. (Johansson ve diğerleri, 2015) UBC hala farinkse bağlıyken boynun iki tarafından aşağı doğru göçe başlar. 7. ve 8. haftalarda farinksten ayrılır. 8. ve 9. haftalarda medial taslak ile birleşerek tiroidin lateral loblarını oluşturmaya başlar. (Carcangiu, 2007) 9. haftadan sonra UBC dissolusyona uğrar, yapısındaki C hücreleri tiroid içerisine yayılır. Postnatal hayatta UBC'nin kalıntıları solid hücre yuvaları (SHY) olarak tiroid bezi içerisinde görülür. (S Sugiyama, 1971)

Fetal tiroid glandı intrauterin 4. aya kadar çok hızlı büyür. Doğumdan sonra tiroid glandının büyüme hızı vücudun büyüme hızına paraleldir. Normal yetişkin ağırlığına 15. yaş civarında ulaşır. (Carcangiu, 2007)

2.2. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi boynun ön alt bölgesinde 5, 6 ve 7. vertebralar hizasında yer alır. (Biddinger, 2009b) Tiroid bezi ortasından ince bir yapı olan isthmus ile birbirine bağlanan sağ ve sol loblardan oluşur. Yapı itibariyle kelebeğe benzetilir. (Beynon ve Pinneri, 2016)

Her iki lateral lob 2 ila 2.5 cm arasında genişliğe, 5 ila 6 cm arasında uzunluğa ve 2 cm derinliğe sahiptir. Bazen bir lob (genelde sağ lob) diğerinden büyük olabilir. Tiroglossal duktus kalıntısı olan piramidal lobun görülme sıklığı yaklaşık %40'tır. Piramidal lob isthmustan yukarı doğru uzanan ve genellikle sol lobla ilişkili ince bir çıkıntı şeklinde görülür. Hiperplazi ya da Hashimoto tiroiditi gibi diffüz patolojik süreçler sırasında piramidal lob aşırı büyüyebilir. (Carcangiu, 2007)

Normal bir yetişkin tiroid bezinin ağırlığı 15 ila 25 gram arasında değişir. Ağırlık, yaşa, cinsiyete, vücut ağırlığına, hormonal duruma ve iyot alımına bağlı olarak bireyler arasında ciddi farklılıklar gösterebilir. (Hegedüs ve diğerleri, 1983) Örnek olarak tiroid bezi kadınlarda daha büyük ve ağırdır. Menstrüel siklusun sekretuar fazında ya da gebelikte daha da büyür. (Hegedüs, Karstrup ve Rasmussen, 1986)

Tiroid bezinin parankim rengi kırmızı-kahverengidir. Bez parankimi, içerdiği patolojilerin tipine göre renk değişikliği gösterir. Örneğin minosiklin kullanımına bağlı olarak, follikül epitel hücrelerinde melanin benzeri bir pigment birikimine bağlı olarak tiroid bezi kömür karası renginde olabilir. Bu fenomen için siyah tiroid terimi kullanılır. (Carcangiu, 2007; Hanzlick ve Wilson, 1988)

Tiroid bezi, primer olarak subklavyen arterin tiroservikal gövdesinden köken alan inferior tiroid ve eksternal karotid arterden köken alan superior tiroid arter tarafından beslenir. Boyut olarak, belli belirsiz bir damardan inferior tiroid arter ölçüsüne kadar değişebilen orta tiroid arteri de kanlanmaya katkıda bulunur. Superior ve medial tiroid venleri internal juguler vene, inferior ven ise brakiosefalik vene drene olur. (Carcangiu, 2007)

Lenfatik drenaj perifoliküler bağ dokusundaki damarlardan subkapsüler bir ağa akar. Lenfatik damarlar tiroid bezini venlere yakın bir yerde terk eder ve bir dizi bölgesel lenf noduna drene olur. En yakın lenf nodları, boynun önünde veya merkezinde bulunur ve toplu olarak seviye VI lenf nodlarını oluşturur. Bunlar, tiroid bezinin hemen bitişiğindeki (peritiroidal veya perikapsüler lenf nodları) ve ayrıca prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarını içerir. Delphian lenf nodu olarak da bilinen prelaringeal lenf nodu, krikotiroid membranının önünde ve isthmusun üstünde orta hatta bulunur ve klinik olarak önemlidir. Lenfatik akım, internal juguler (özellikle seviye III ve IV), superior mediastinal, supraklaviküler, spinal aksesuar, retrofaringeal ve sınırlı bir ölçüde submandibular ve submental (seviye I) lenf nodları dahil olmak üzere diğer bölgesel lenf düğümlerine drene olur. (Biddinger, 2009b)

Tiroid bezini primer olarak otonom sinir sistemi innerve eder. Vagus siniri ana parasempatik lifleri (nervus laringeus rekürrens) sağlarken, sempatik lifler sempatik gövdenin alt, orta ve üst ganglionlarından kaynaklanır. (Roman, Randolph ve Kamani, 2019)

2.3. Tiroid Bezi Histolojisi

Foliküller, tiroid bezinin ayırt edici temel yapı taşlarını oluştururlar. Komşu folliküllerin birbirleriyle teması sonucu çok yüzlü izlenen küresel şekilli yapılardır. (Biddinger, 2009b) Folliküller, şekilleri aktivite derecelerine bağlı olarak yassıdan kolumnara kadar değişiklik gösterebilen tek sıralı follikül hücreleri ile çevrilidir. (Tallini ve Giordano, 2018) Folliküllerin lümeninde eozinofilik boyanan kolloid mevcuttur. Kolloid yoğun bir materyaldir ve çoğunlukla, tiroglobulin dahil, folliküler hücrelerin salgıladığı proteinlerden oluşur. (Carcangiu, 2007) Normal tiroid bezi 500.000 ila 1.5 milyon arasında follikül içerir. Folliküllerin boyutu 50 ila 500 µm arasındadır ve ortalama boyutu 200 µm'dir. (Biddinger, 2009b) Folliküllerin boyutları tiroid bezinin fonksiyonel durumuna ve kişinin yaşına göre değişiklik gösterebilir. Follikül şekilleri de patolojinin

tipine göre değişiklik gösterebilir. Örneğin uzamış folliküller genelde hiperplastik ya da neoplastik süreçlerin bir bulgusu olabilir. (Carcangiu, 2007)

İntraluminal kolloid aktif çalışan folliküllerde açık eozinofilik olarak izlenirken, inaktif folliküllerde koyu eozinofiliktir. (Tallini ve Giordano, 2018) İçeriğindeki karbonhidrat miktarı ve çeşidine göre değişkenlik gösteren periodic acid-Schiff (PAS) pozitifliği izlenir. (Rigaud ve Bogomoletz, 1987) Kolloid içerisinde, yaşla birlikte sayıları artan, kalsiyum oksalat kristalleri bulunabilir. (Katoh, Kawaoi, Muramatsu, Hemmi ve Suzuki, 1993) Kalsiyum oksalat kristallerinin varlığı, özellikle frozen kesitlerinde, tiroid dokusunu paratiroid dokusundan ayırmada önemli rol oynar. (Isotalo ve Lloyd, 2002) Normal tiroid parankiminde görülmesinin yanı sıra çoğunlukla benign olan patolojik durumlarda da izlenebilirler. (Katoh ve diğerleri, 1993)

Büyük folliküllerin lümenine doğru küçük folliküller topluluğu olarak uzanım gösteren yapılar, özellikle aktif olarak sekresyon yapan tiroid bezlerinde izlenir ve bu yapılar özel olarak Sanderson polsters olarak isimlendirilmiştir. Hiperplastik durumlarda daha belirgin hale gelirler. (Tallini ve Giordano, 2018)

***Folliküler Hücreler:** Folliküler hücreler ya da diğer adıyla tirositler eozinofilik sitoplazmaya ve yuvarlak ya da hafif oval çekirdeklere sahiptir. Çekirdekler bazalde yerleşiktir ve ince granüler kromatin ve göze çarpmayan nükleollere sahiptir. (Biddinger, 2009b) Tiroid bezinin fonksiyonel durumuna bağlı olarak değişik şekil ve hacimde olabilirler. Üç ana morfolojik tip tanımlanmıştır. Bunlar yassı (endotelioid), küboidal ve kolumnar (silindirik) tiplerdir. Yassı tip folliküler hücreler görece daha az aktiftir. Küboidal hücreler sayıca en çok olanlardır ve ana fonksiyonları kolloid sekresyonudur. En az sayıda bulunan kolumnar hücreler ise tiroglobulin içeren kolloidin geri emilimini yapar, aktif hormonların serbestleşmesini ve kan damarlarına salınmasını sağlarlar. (Carcangiu, 2007)

Folliküler hücreler hücresel düzeyde belirgin bir polariteye sahiptir. Tabanları bazal membrana yerleşik iken, uç kısımları follikül lümenine doğru yerleşimlidir. Sitoplazmalarının bazı komponentleri, nükleuslarının büyüklüğü ve yerleşimi değişkenlik gösterebilir. İstirahat halindeki tiroid bezinde nükleuslar hücrenin merkezinde yer alır ve yuvarlak ya da oval şekillidir. Aktif sekresyon yapan hücrelerde ise nükleus bazalde yerleşir ve büyüktür. Sitoplazma açık eozinofilik olarak izlenir. (Carcangiu, 2007)

İmmunohistokimyasal olarak folliküler hücreler tiroglobulin, düşük molekül ağırlıklı keratinler ve vimentin ile sitoplazmik pozitiflik gösterir. TTF-1, TTF-2 ve PAX-8 gibi transkripsiyon faktörleri ile de nükleer pozitiflik izlenir. (Biddinger, 2009b)

***C Hücreleri:** Tiroid bezinin bir diğer majör epitelyal komponenti C hücreleri ya da parafolliküler hücreler olarak bilinen nöroendokrin hücrelerdir. Parafolliküler teriminin yanlış bir adlandırma olduğu sonraları anlaşılmıştır. Çünkü bu hücrelerin ağırlıklı olarak follikül epitel hücreleri arasında yerleştikleri immünohistokimyasal ve yapısal çalışmalar ile gösterilmiştir. (Tallini ve Giordano, 2018) C hücrelerinin çoğu, embriyogenez sırasında ultimobrankiyal cisimlerin medial tiroid taslağı ile füzyon bölgesine karşılık gelen lateral lobların orta ve üst 1/3 bölgesinde bulunur. (Biddinger, 2009b)

C hücrelerinin hacim olarak tüm tiroid bezi hücrelerinin %0.1'inden daha fazla olmadığı tahmin edilmektedir. C hücreleri bir peptid hormon olan kalsitonin üretiminden sorumludur. (Carcangiu, 2007) C hücreleri, rutin hematoksilen ve eozin boyamada kolaylıkla tanınmayabilir. (Biddinger, 2009b) Böyle bir durumda kalsitonin immünohistokimyasal boyasını uygulamak en güvenilir yöntemdir. (Carcangiu, 2007) C hücrelerinin sitoplazmaları şeffaf ya da hafif granülerdir. Nükleusları ise folliküler hücrelerin nükleuslarından daha büyük ve soluktur. C hücrelerinin şekli çokgen, yuvarlak ya da iğsi olabilir. Yenidoğan ve çocukların bezlerindeki C hücreleri, yetişkinlere kıyasla çokgen ve nispeten büyük olma eğilimindedir. (Biddinger, 2009b) Yaşa bağlı olarak C hücre sayısı farklılık gösterir. İnfantlarda ve yaşlılarda yetişkinlere göre daha fazla sayıda bulunur. Çoğu yetişkinin tiroid bezinde düşük mikroskopik büyütmede 10'dan fazla sayıda C hücresi bulunmaz. (Tallini ve Giordano, 2018)

C hücreleri, immünhistokimyasal olarak, kromogranin A ve B, sekretogranin II, sinaptofizin, karsinoembriyonik antijen (CEA), nöron spesifik enolaz (NSE), kalsitonin, katakalsin ve kalsitonin geni ilişkili peptid ve insülinoma ilişkili protein 1 (INSM1) ile pozitifdir. (Seok, Kang, De Peralta-Venturina ve Fan, 2021; Tallini ve Giordano, 2018)

***Solid Hücre Yuvaları:** Solid hücre yuvaları, ultimobrankiyal cismin embriyogenik kalıntısı olduğu düşünülen, folliküllerin arasına serpiştirilmiş olarak izlenen epitelyal hücre kümeleridir. (Carcangiu, 2007) Skuamöz ya da transizyonel epitel hücrelerine benzerler. En sık olarak, embriyonik gelişim sırasında ultimobrankial cisimlerin medial tiroid taslağı ile olağan füzyon bölgesine karşılık gelen lateral lobların orta ve üst 1/3'ünde bulunurlar. (Biddinger, 2009b)

Ortalama boyutları 0.1 mm'dir ve yenidoğanlarda %90 oranında görülürler. Nadiren de olsa daha büyük boyutlarda görülebilirler. Çoğunlukla, esas hücreler olarak da bilinen, çokgen ya da oval hücrelerden oluşurlar. (Tallini ve Giordano, 2018) Nükleusları ince granüler kromatine sahiptir. Nükleolusları belli belirsizdir ya da yoktur. Bazı nükleuslarda çentiklenme izlenebilir. (Biddinger, 2009b) Dissolüsyon sırasında ayrılamamış C hücreleri de yapı içerisinde gözlenebilir. Asidofilik sitoplazmaya sahiptirler. Bazı solid hücre yuvaları intraluminal asidik mûsin içeren küçük kistler içerebilirler. (Carcangiu, 2007)

Solid hücre yuvaları insidental saptanırlar. Ayırıcı tanıda fokal skuamöz metaplazi, intratiroidal timik kalıntı, primer veya metastatik skuamöz hücreli karsinom, tiroglossal kanal kisti, C hücre hiperplazisi ve papiller veya medüller mikrokarsinomlar bulunur. Skuamöz metaplazi, karakteristik olarak kronik inflamasyon ile ilişkilidir ve çoklu dağınık odaklar izlenir. Hassall cisimciklerinin varlığı timik kalıntıları tanımlamaya yardımcı olur. Solid hücre yuvaları, skuamöz hücreli karsinomun sitolojik atipi özelliğini göstermez. İmmünohistokimyasal olarak solid hücre yuvaları düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler (LMWCK), yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler (HMWCK), karsinoembriyogenik antijen, p63, p40, GATA3 ile pozitiflik gösterirler. (Biddinger, 2009b) TTF-1 (Klon SPT24) pozitifliği, papiller mikrokarsinomlar ve medüller mikrokarsinomlar ile karışabilme olasılıklarını artırır. PAX8 (klon MRQ-50) ile negatif oluşları sayesinde papiller mikrokarsinomlardan ayrılabilirler. INSM1 ile negatif ekspresyon göstermeleri sayesinde C hücreli proliferasyonlardan ayrımları mümkündür. (Gucer ve Mete, 2018; Rooper, Bishop ve Westra, 2018)

2.4.Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezinin ana görevi tiroksin(T4) ve triiyodotronin (T3) sentezlemektir. Bu hormonlar metabolizmayı düzenler, vücuttaki her dokuda protein sentezini artırır. Tiroid hormonları vücudun gelişimi ve santral ve periferik sinir sisteminin gelişiminde çok önemlidir. (Carcangiu, 2007) Tiroid hormonlarının sentezi, normal olarak gelişmiş bir tiroid bezi, işleyen bir hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı, yeterli besinsel iyot alımı ve tiroid follikül epitel hücreleri içinde bir dizi düzenlenmiş biyokimyasal aşama gerektirir. (Kopp, 2009)

Yiyeceklerden ve sudan alınan iyot iyonları emilir ve iyodür halinde ekstrasellüler sıvıya taşınır. Aktif iyodür, bazal membran boyunca sodyum iyodür simporter (NIS)

aracılığıyla follikül hücre sitoplazması içine alınır. (Carcangiu, 2007) Sodyum bağımlı bu taşıma işlemi için Na/K ATPaz pompası da gereklidir. (Kopp, 2009) İyodür, tiroid bezi içerisinde iyota oksitlenir. İyodürün iyota oksitlenmesinde ve tirozine bağlanmasında tiroid peroksidaz enzimi görev alır. Tirozine tek iyot molekülü bağlandığında monoiyodotirozin (MIT), iki iyot molekülü bağlandığında diiyodotirozin (DIT) oluşur. Biyolojik olarak aktif tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve triiyodotironini (T3) oluşturmak için iyodotirozinler birleşir. T4, 2 molekül DIT'ın birleşmesiyle, T3 ise bir molekül MIT ve bir molekül DIT'ın birleşmesiyle oluşur. (Carcangiu, 2007)

Biyolojik olarak aktif T4 ve T3 de dahil olmak üzere çok sayıda iyotlu tirozin kalıntısına sahip tiroid hormonları, bu hormonların taşıyıcı proteini olarak önemli bir rol oynayan tiroglobulinde (TG) depolanır. TG, tiroid foliküllerinin merkezinde yer alır ve kolloidin ana bileşenidir. TG sentezi endoplazmik retikulumda başlar, Golgi aparatında devam eder. (Carcangiu, 2007) İhtiyaç halinde TG sitoplazma içine alınır. Lizozomlar tarafından parçalanarak açığa çıkan T4 ve T3, bazolateral membranda kan dolaşımına salgılanır. T4 ve T3 sekresyonunun bazolateral membranda spesifik kanallar gerektirip gerektirmediği bilinmemektedir. (Kopp, 2009)

Tiroid hormonları plazma proteinlerine bağlı olarak dolaşır. Fizyolojik koşullar altında, T4'ün sadece %0.03'ü ve T3'ün %0.3'ü serbest hormon olarak dolaşmaktadır. Üç ana bağlayıcı protein, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albümindir. Bu bağlayıcı proteinlerdeki varyasyonlar toplam tiroid hormon düzeylerini değiştirebilir. Transtiretin varyantları ayrıca çeşitli amiloidoz formlarıyla ilişkilidir. (Kopp, 2009)

Tiroidin biyosentez ve salgı aktiviteleri ön hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir. TSH, folliküler hücre membranında bulunan tirotropin reseptörlerine bağlanır. Tiroid bezi tirotropin tarafından stimüle edildiğinde folliküler hücreler hipertrofi ve hiperplaziye uğrar, kolloid deposu azalır. TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan bir tripeptid olan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) tarafından kontrol edilir. TRH ve TSH salınımı dolaşımdaki T4 ve T3 seviyelerine göre negatif geri bildirim ile regüle edilir. Kan dolaşımında serbest T4 ve T3 az ise TRH ve TSH salınımı stimüle edilir. Eğer dolaşımda serbest T4 ve T3 fazla ise TRH ve TSH salınımı inhibe edilir. (Carcangiu, 2007)

Tiroid bezinden salgılanan bir diğer önemli hormon da C hücreleri tarafından sentezlenen kalsitonindir. Kalsitoninin fizyolojik rolü tartışmalıdır. Suprafizyolojik dozlarda kalsitoninin hipokalsemik etkisi vardır, ancak kalsiyum homeostazı için gerekli

görünmemektedir. (Kopp, 2009) Kalsitoninin rolü büyük olasılıkla büyüme, gebelik ve emzirme gibi kalsiyum ihtiyacının arttığı dönemlerde iskeletin korunmasıdır. (Carcangiu, 2007)

2.5. Tiroiditler

2.5.1. Akut Süpüratif Tiroidit

Akut süpüratif tiroidit (AST) nadir görülen, potansiyel olarak hayatı tehdit edebilen endokrin bir acildir. İnsidansı tüm tiroid hastalıkları içerisinde %0.1 ila %0.7 arasındadır. (Al-Dajani ve Wootton, 2007) Nadir görülmesinin nedeni tiroid bezinin kapsül benzeri yapıyla çevrili olması, lenfatik drenajının zengin olması, hidrojen peroksit ve iyot içeriği gibi beze özgü koruma faktörleridir. (Paes ve diğerleri, 2010) Akut süpüratif tiroidit üst solunum yolu enfeksiyonları, sepsis ya da boyunda açık yaraya sebep olan majör travmalarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. (Berger, Zonszein, Villamena ve Mittman, 1983) Genellikle malnütrisyonlu çocuklarda, bakımsız yaşlılarda ve immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış kişilerde görülür. Streptokoklar, stafilokoklar ve pnömokoklar etiolojisinde en çok suçlanan organizmalardır. (HAZARD, 1955) Fungal enfeksiyonlar da akut süpüratif tiroidite neden olabilir. Bakteriyel enfeksiyonlara nazaran daha nadir görülürler ancak daha ölümcül seyrederler. Özellikle immün sistemi baskılanmış kişiler, hematolojik maligniteli hastalar, otoimmün hastalıklara sahip kişiler ve organ transplantasyonu olanlar risk altındadır. Aspergillus türleri, Candida spp., Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans ve Pseudallescheria boydii izole edilen etkenlerdendir. (Luciano Z. Goldani, Zavascki ve Maia, 2006)

AST'nin tipik prezentasyonu, boynun ön yüzünde, yutkunma sırasında hareket eden ve günler ile birkaç hafta arasında gelişen şişliktir. Havayolu obstrüksiyonu ve dispneye neden olabilir. Palpasyonda tiroid bezi ağrılıdır. Ateş, disfaji, disfoni ve ses kısıklığı eşlik edebilir. Eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış, lökositoz ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği izlenir. Tiroid fonksiyon testleri değişkendir. Boyun ultrasonu genellikle tek lobda gelişen şişliği ortaya çıkarır ve lokal apse oluşumunu tespit etmede son derece yararlıdır. Boyun ultrasonu tanıyı koymada yetersiz olursa bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. (Shah ve Baum, 2000)

İnce iğne aspirasyon yöntemi enfeksiyona neden olan patojeni tanımanın en iyi yoludur. Hem aerobik hem de anaerobik kültürler yapılmalıdır. Diğer kültürler (mikobakteriler ve mantarlar), özel boyamalar (aside dirençli basiller, parazitler ve

Pneumocystis gibi mantarlar) ve spesifik serolojik testler (parazitler için) uygun şekilde yapılmalıdır. (Shah ve Baum, 2000)

AST’de öncelikle antibiyotik tedavisi uygulanır. Piriform sinüs fistülü gibi predispozan bir anatomik defekt varlığında cerrahi tedavi uygulanır. (Paes ve diğerleri, 2010)

2.5.2. Granüloamatöz Tiroiditler

2.5.2.1. Subakut Granüloamatöz Tiroidit (de Quervain Tiroiditi)

İsviçreli bir cerrah olan Fritz de Quervain Mayıs 1868’de Sion’da dünyaya gelmiştir. 1892 yılında Bern Üniversitesi’nde doktorasını yapmıştır. Uzmanlaştığı alanlar tiroid patolojisi ve fizyolojisi, tiroid cerrahisi ve radyolojisidir. Tiroid hastalıkları konusunda önde gelen bir otördür ve birçoğu tiroid hastalıklarıyla ilgili 300’den fazla makale yayınlamıştır. Onlardan biri subakut granüloamatöz tiroiditin (SGT) benzersiz patolojisidir. Bu hastalık Fritz de Quervain’in tanımlamasından sonra de Quervain tiroiditi olarak isimlendirilmiştir. (Engkakul ve diğerleri, 2011)

SGT, de Quervain tiroiditi, subakut tiroidit, ağrılı subakut tiroidit, subakut non-süpüratif tiroidit, dev hücreli tiroidit, psödogranüloamatöz tiroidit ve psödotüberküloz tiroidit olarak da isimlendirilir. (Engkakul ve diğerleri, 2011)

SGT, tiroid bezinde ağrıya en sık neden olan, kendi kendini sınırlayabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Tüm tiroid hastalıkları içerisinde insidansı yaklaşık %5’tir. (Pearce, Farwell ve Braverman, 2003b) Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. En sık 4. ve 5. dekatlarda izlenir. (Erdem ve diğerleri, 2007) Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkması, en yüksek insidansının yaz aylarında olması nedeniyle etiolojisinde enterovirüsler suçlanmıştır. (Martino ve diğerleri, 1987) Ön belirtileri yaygın kas ağrısı, subfebril ateş ve yorgunluktur. Daha sonra hastalarda boyunda ağrı ve şişlik izlenir. Hastaların yaklaşık %50’sinde tirotoksikoz semptomları izlenebilir. Çoğu hastada haftalarca süren tirotoksikozdan sonra tiroid fonksiyonu normale döner. Daha sonra 4-6 ay süren hipotiroidizm görülür. Tiroid fonksiyonu hastaların %95’inde normale dönse de %5 hastada hipotiroidizm devam eder. (Pearce, Farwell, ve diğerleri, 2003b) SGT, hastaların yalnızca %2’sinde tekrarlar. (M, N, J ve K, 1996)

SGT tanısı genellikle klinik özellikler ve laboratuvar bulguları ile konur. (Engkakul ve diğerleri, 2011) SGT’nin ayırt edici özelliği, belirgin yüksek eritrosit sedimentasyon hızıdır. CRP de benzer şekilde yüksektir. Lökosit sayısı normal ya da hafif yüksektir.

(Pearce, Bogazzi, ve diğerkleri, 2003) Tiroid ultrasonografisinde bezde büyüme ve inflamasyon alanında hipoekojenite görülür. (Omori, Omori ve Takano, 2008) SGT'nin toksik fazında sintigrafik incelemede 24 saatlik iyot tutulumu düşüktür (<%5). Bu bulgu Graves' hastalığından ayırırda yararlıdır. Graves' hastalığından ayırırda Doppler ultrasonografi de yararlı olabilir. Doppler ultrasonografik incelemede Graves' hastalığında tiroid bezi hipervasküler iken SGT'de hipoekojeniktir ve düşük ya da normal vaskülerite izlenir. (Hiromatsu ve diğerkleri, 1999)

SGT'de doku tanısına nadiren ihtiyaç duyulur. Lokalize bir alanda ya da tek bir nodülde sınırlı hassasiyetin görüldüğü şüpheli vakalarda, kanamalı kistten ya da neoplaziden ayırır yapmak için ince iğne aspirasyon yöntemi yararlı olabilir. (Engkakul ve diğerkleri, 2011) İnce iğne aspirasyon sitolojisinde çok sayıda multinükleer dev hücreler, kümeleşme eğilimi gösteren epitelioid hücreler, epitelioid hücre granülomları, lenfositler, makrofajlar, nötrofiller, dejenere follikül epitel hücreleri, hücrese debris ve yoğun kolloidden oluşır kirli bir zemin izlenir (Resim 1,2). (Vural, Paksoy, Gök ve Yazal, 2015)

SGT tedavisinde amaç semptomatik rahatlama sağlamaktır. Hafif ağrıyı kontrol altına almak için non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. Şiddetli ağrılarda yüksek doz glukokortikoidler tercih edilebilir. Ancak 4 ila 6 haftalık süre içerisinde glukokortikoid dozu azaltılmalıdır. İyot tutulumu normale döndüğünde glukokortikoid tedavisi sonlandırılır. Tirotoksikoz semptomları eşlik ediyorsa beta blokörler tedaviye eklenir. Hipotiroidizm fazı hafif ya da geçici olduğundan levotiroksin sodyum tedavisine nadiren ihtiyaç duyulmakla birlikte semptomatik hastalarda kullanımı endikedir. (Pearce, Farwell, ve diğerkleri, 2003b)

SGT, lobun ya da lobların bir kısmını tutabileceği gibi tiroid bezinin tamamını da etkileyebilir. Makroskopik incelemede tiroid bezinin kesit yüzünde sarı-beyaz renkli düzensiz sınırlı alan ya da alanlar izlenir. (GÜÇER, 2018) Mikroskopik incelemede çeşitli yıkım aşamalarının görüldüğü düzensiz tutulum izlenir. En erken lezyon olarak nötrofil ve lenfositlerin infiltre ettiğı folliküller görülür. Etkilenen folliküllerde hiperplazi görülür ve normal folliküllere göre boyutları 3-5 kat artar. Orta evre lezyonlarda bazal membranın bozulmasıyla beraber progresif follikül yıkımı izlenir. Yıkılan folliküllerde epitelioid histiyositlerce fagosite edilen kolloid periferinde, multinükleer dev hücrelerin yanı sıra lenfosit ve plazma hücrelerinin de görüldüğü granülomlar izlenir. Bu görüntü SGT için oldukça karakteristik bir bulgudur. SGT'de granülomlar çok sayıdadır, follikül merkezinde yerleşir ve birbirleri ile birleşme eğilimi gösterirler. Tiroid bezinin farklı bölgelerinde

granülomlar izlenebilir. Granülomlarda çoğunlukla lenfositler baskınken nötrofiller de görülebilir. Geç evre lezyonlarında follikülleri çevreleyen retikulin fibrillerinde artış mevcuttur. Folliküller arası fibrozis hemen her zaman görülür. Fibrozisin şiddeti farklılık gösterebilir. Patolojik değişiklikler hastalığın sonlanmasıyla normale döner. (Greene, 1971; GÜÇER, 2018; MEACHIM ve YOUNG, 1963)

SGT'nin klinik olarak ayırıcı tanısında tiroid bezinde ağrıya neden olan hastalıklar yer alır. AST'nin SGT ile birçok klinik benzerliği vardır. AST'de de hastalarda öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olabilir. Lökositoz ve yüksek ESH iki hastalıkta da görülebilir. Bununla birlikte kapsamlı klinik ve tanısal değerlendirme ile iki hastalığın genellikle birbirinden ayrımı yapılır (Tablo 1). (Shah ve Baum, 2000)

Tablo 1. AST ve SGT'nin klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması (Shah ve Baum, 2000)

Özellikler	AST	SGT
Sıklık	Nadir	Yaygın
Tiroid bezinde ağrı, şişlik	Mevcut	Mevcut
Öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu	Bazen	Her zaman
Cinsiyet baskınlığı	E=K	K>E
Lökositoz	Mevcut	Bazen
Yüksek ESH	Mevcut	Mevcut
İnce iğne aspirasyonu ile izole edilen patojen	Mevcut	Yok
Serbest T4	Genellikle normal	Başlangıçta yüksek
Radyoaktif iyot tutulumu	Etkilenmemiş bölgelerde normal	Yaygın olarak düşük

2.5.2.2. Fungal Tiroiditler

Tiroid bezinin fungal enfeksiyonları granümatöz inflamasyon olarak kendilerini gösterebilirler. Aspergillus türleri fungal tiroidite en sık neden olan etkenlerdir. Genelde immün sistemi baskılanmış kişilerde yaygın enfeksiyonun bir parçası olarak görülürler. (Luciano Z. Goldani ve diğerleri, 2006) Histoplazmoz ve koksidiomikozis gibi derin fungal enfeksiyonlar da tiroid bezini tutabilir, ancak bu vakalar oldukça nadir görülür. Fungal tiroidit tanısı özel histokimyasal yöntemler kullanılarak mantar hif ya da sporlarının gösterilmesiyle konur. (L. Z. Goldani, Klock, Diehl, Monteiro ve Maia, 2000; Smilack ve Argueta, 1998)

2.5.2.3. Palpasyon Tiroiditi (Multifokal Granümatöz Follikülit)

Tiroid bezinin palpasyonuna bağlı olarak folliküllerin travmatik olarak hasarlanması ya da rüptürü sonucu palpasyon tiroiditinin meydana geldiği düşünülmektedir. (Carney, Moore, Northcutt, Woolner ve Stillwell, 1975) Herhangi bir tiroid patolojisi ile ilişkili değildir. Klinik olarak önemsiz, insidental olarak saptanan mikroskopik bir bulgudur. Makroskopik olarak fark edilmezler. Histolojik olarak lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler ve multinükleer dev hücrelerden oluşan granülomlar izlenir. (Harach ve Jasani, 1993) Genellikle tek, nadiren iki, çok nadir olarak da üç ya da üçten fazla follikül etkilenir. (Carney ve diğerleri, 1975) Klinik olarak önemsiz olmalarına rağmen ince iğne aspirasyon sitolojisinde multinükleer dev hücrelerin görülmesi yanlış tanılara sebebiyet verebilir (Hwang ve Park, 1988) (Tablo 2). Granülomların parankim içerisinde dağınık yerleşip birbirleri ile birleşmemesi ve genellikle tek follikülü etkilemesi nedeniyle SGT'den ayrılırlar. (GÜÇER, 2018)

2.5.2.4. Sarkoidoz

Sarkoidoz sıklıkla akciğer, lenf nodları, karaciğer, dalak ve deri olmak üzere birçok organda görülebilen non-kazeifiye granülomlarla karakterize nadir sistemik bir hastalıktır. (Lynch, Ma, Koss ve White, 2007) Tiroid tutulumu oldukça nadir görülür. Sarkoidoz tanısı alan hastaların %10'dan azında tiroid tutulumu olduğu düşünülmektedir. Sintigrafik ve ultrasonografik incelemede tiroid bezinde multipl hipoekoik, solid ve soğuk nodüller izlenir. Hastaların kliniğinde hafif hipertiroidizm semptomları bulunabilir. (Ozkan ve diğerleri, 2005)

Sarkoidoza özgü spesifik tanı testi olmadığından sarkoidoz tanısı vermek genelde zordur. Granümatöz inflamasyona neden olan diğer sebepler dışlanarak tanı konulur.

(Ozkan ve diğerkleri, 2005) Histopatolojik olarak sarkoidoz granülomları, SGT ve palpasyon tiroiditinde olduğu gibi follikül merkezli değıldir. Tiroid parankiminde görölür. Bu bulgu ayırırda yararlıdır. (GÜÇER, 2018)

Sarkoidoz şüphesi olan hastada, soğuk tiroid nodüllerinin varlığı tiroidektomi endikasyonu olabilir. Mikroskopik incelemede tiroid parankiminde non-kazeifiye granülomlar görölürse sarkoidoz tanısı verilir. Sarkoidoz tanılı hastada tirotoksikoz ya da malignite şüphesi var ise tiroidektomi düşünölmelidir. Bununla birlikte malignite riski kesin olarak dışlanmış tiroid nodülleri olan sarkoidoz hastalarında cerrahinin gerekliliğı belirsizdir. (Ozkan ve diğerkleri, 2005)

2.5.2.5. Tüberküloz

Tüberküloz, halk sağlığı ve tıbbi bakımdaki yeniliklere karşın gelişmekte olan ölkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Tiroid tüberkülozu ise tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ölkelerde dahi nadir görölen bir durumdur. İlk olarak tiroid semptomu olmayan miliyer tüberkülozlu hastaların otopsilerinde saptanmıştır. (Bulbuloglu ve diğerkleri, 2006) Tüberküloz, tiroid bezini hematojen veya lenfatik yolla tutabileceğı gibi laringeal ya da servikal lenf nodlarından direkt invazyonla da tutabilir. (Terzidis, Tourli, Kiaepkou ve Alevizaki, 2007)

Tiroid tüberkülozunda lokalize şişlik, soğuk apse oluşumu ve kistik komponent içeren ya da içermeyen tiroid nodülü görölebilir. Klinik seyir genellikle değışkendir. Başlangıçta klinik tablo akut enfeksiyöz tiroiditlere benzer. Etkilenen lobda ya da tüm tiroid bezinde ağrı ve hassasiyet izlenir. Tiroid fonksiyon testleri genellikle normaldir. Nadiren tirotoksikoz ya da hipotiroidizm görölebilir. (Terzidis ve diğerkleri, 2007)

Tiroid tüberkülozuna özgü herhangi bir semptom olmadığı için tanı koymak kolay değıldir. Sintigrafi ya da ultrasonografi yardımcı yöntemler olarak kullanılabilir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi basit, hızlı ve ucuz bir yöntem olduğu için oldukça faydalıdır. İnce iğne aspirasyonu yöntemi ile aside dirençli basil kültürü için gerekli materyal kolayca elde edilebilir. (Bulbuloglu ve diğerkleri, 2006) Kesin tanı santral kazeöz nekrozlu epitel hücreli granülomlar, periferik lenfositik infiltrasyon ve Langhans dev hücreleri gibi karakteristik histolojik bulgularla konur. Aside dirençli basillerin eş zamanlı gösterimi, teşhisi neredeyse kesinleştirir. (Terzidis ve diğerkleri, 2007)

Ayırıcı tanı lokal ağrının varlığı ya da yokluğuna bağılıdır. Eğer ağrı var ise AST ve SGT akla gelmelidir. SGT’de de benzer histopatolojik bulgular izlenir. Kazeöz nekroz varlığı tiroid tüberkülozu lehinedir. Ağrının olmaması durumunda tiroid maligniteleri

ayırıcı tanıya girmelidir. (Terzidis ve diğerleri, 2007) Tiroid tüberkülozu ile malignite birlikteliği nadiren de olsa görülebilir. (Suri ve diğerleri, 2002)

Tedavinin temel taşı antitüberküloz ilaçlardır. Tedavide cerrahinin rolü kısıtlıdır. Tiroid bezinin hasarından kaçınarak apse drenajı yapılabilir. (Terzidis ve diğerleri, 2007)

2.5.2.6. Post-Operatif Değişiklikler

Tiroidektomi geçirmiş hastaların ameliyat yatağında ele gelen kitle oluşturan granülomatöz inflamasyon oluşabilir. (Langer ve diğerleri, 2005) Başlangıçta, hastalarda eritem, boyunda şişlik ve ağrı gibi inflamatuvar reaksiyonun klasik özellikleri meydana gelir. Bu semptomlar zamanla kaybolur. Boyunda ağrısız kitle sebat eder. Malignite nedeniyle tiroidektomi yapılan hastalarda hastalığın lokal nüksünü ya da lenfadenopatiyi düşündürebilir. Doğru tanıda en önemli yöntem ince iğne aspirasyon sitolojisidir. İnce iğne aspirasyon sitolojisinde yabancı cisim tipinde multinükleer dev hücreler, histiyositler ve kolloid partikülleri görülmesiyle tanı konur. İnce iğne aspirasyonu, aynı zamanda, manyetik rezonans görüntüleme ya da pozitron emisyon tomografisinin gereksiz kullanımının da önüne geçmiş olur. (Cansu, Taskiran, Bakar ve Cengiz, 2016)

Tablo 2. Multinükleer dev hücrelerin görüldüğü tiroid bezi hastalıkları (Prajapati ve Hernandez-Prera, 2019)

Hastalık	Klinik	Makroskopik özellikler	Mikroskopik özellikler
Subakut granülomatöz tiroidit	-Ağrılı tiroid bezi -Hipertiroid fazını takiben hipotiroid fazı	-Yaygın düzensiz sınırlı sarı- beyaz renkli alanlar -Lokalize formu sert kıvamlı sarı-beyaz renkli düzensiz sınırlı lezyon	- Folliküllerin destrüksiyonu ve nötrofil infiltrasyonu - Lenfosit, histiyosit ve multinükleer dev hücrelerden oluşan granülomlar
Palpasyon tiroiditi	-Ameliyat sonrası insidental olarak saptanır	-Spesifik makroskopik görünüm oluşturmaz	-Genellikle tek follikülde multinükleer dev hücreler, lenfositler ve makrofajlardan oluşan granülom
Sarkoidoz	-Multisistemik -Tiroid bezine özgü semptomu yok	-Spesifik makroskopik görünüm oluşturmaz	-Non-nekrotizan interstisyel yerleşen granülomlar
Mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlar	-Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür -Ağrılı tiroid bezi -Sistemik semptomlar görülür	-Apse formasyonu	-Nekrotizan granülomlar -Histokimyasal boyalar ile saptanabilen mikroorganizmalar
Papiller tiroid karsinomu	-Ağrısız tiroid bezi kitlesi -Soğuk nodül	-İyi sınırlı-invaziv lezyon -Sarı-beyaz renkli, sert kıvamlı pütürlü kesit yüzü -Papiller yapılar	-Neoplastik folliküllerin içerisinde ya da papillalara bitişik multinükleer dev hücreler

2.5.3. Kronik Tiroiditler

2.5.3.1. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit - KLT)

KLT tiroid bezinin sık görülen otoimmün hastalığıdır. Genel popülasyonun yaklaşık %2'sinde görülür. Kadınlarda erkeklere oranla 5-10 kat daha fazla rastlanır. Dünya genelinde yıllık insidansı 0.3-1.5/1000'dir. Diyetin iyot içeriği ve çeşitli çevresel faktörlere bağlı olarak farklı coğrafik bölgelerde insidansı değişiklik gösterir. Tip 1 diyabet, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği görülebilir. Otoimmün tiroidit gelişiminde anahtar faktör, bezdeki inflamatuvar olaylar tarafından başlatılan immün toleransın bozulmasıdır. Bu bozulma, viral, bakteriyel enfeksiyonlar ya da toksinlere bağlı tiroid hücrelerinin hasarı ile olur. (Ahmed, Al-Shaikh ve Akhtar, 2012)

Genetik faktörler KLT gelişiminde önemli rol oynar. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC), insan lökosit antijenlerini (HLA) kodlayan kromozom üzerinde bulunan genlerin kombinasyonundan oluşur. HLA bölgesi oldukça polimorfik ve birçok immün yanıt genini içerdiğinden KLT ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. HLA-DR3, HLA-DR4 ve HLA-DR5 varlığının KLT gelişimi için önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (Menconi ve diğerleri, 2008) KLT'nin, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden daha sık izlenmesi genetik faktörlerin etkisinin göstergesidir. (Brix, Kyvik ve Hegedüs, 2000) Otoimmün sürecin başlamasında çevresel faktörlerin de rolü önemlidir. Yüksek doz iyot içeren diyet, viral ya da bakteriyel enfeksiyonlar, sitokin tedavisi, stres ve gebelik KLT'ye neden olan muhtemel çevresel faktörlerdendir. KLT'de otoimmün sürecin tetiklenmesinde en önemli faktörün diyetle yüksek doz iyot alımı olduğu düşünülmektedir. (Ahmed ve diğerleri, 2012)

KLT, etiyolojik olarak primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer: klasik form, fibröz varyant, IgG4 ilişkili varyant, juvenil varyant, haşitoksikozis ve ağrısız(sessiz) tiroidit olmak üzere 6 ana klinikopatolojik antiteyi kapsar. Sessiz tiroidit, sporadik veya postpartum olarak görülebilir ve ayrı olarak sınıflandırılabilir. Klinik olarak en sık görülen belirti büyümüş tiroid bezidir. Patolojik olarak, tüm varyantların ortak paydası, tiroid bezinde belirgin lenfositik infiltrasyon varlığıdır. Primer KLT, izole ya da diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Özellikle dikkate değer olan nokta primer KLT vakalarına %30'lara varan oranlarda papiller tiroid karsinomunun eşlik etmesidir. Sekonder KLT daha yeni bir tanımlamadır. Etiyolojik etkenin net olarak tanımlanabildiği formları içerir. Genellikle iyatrojeniktir. İmmünomodulator ilaçlara bağlı olarak gelişir. Örneğin hepatit C

tedavisinde kullanılan interferon-alfanın KLT'ye neden olduğu ya da KLT'yi şiddetlendirdiği bilinmektedir. (Caturegli, De Remigis ve Rose, 2014) Klinik özellikler, KLT formlarına özgü özelliklerle birlikte hem lokal hem de sistemik belirtileri içerir. Lokal belirtiler anatomik olarak tiroid bezine yakın servikal yapılara bası sonucu gelişen disfoni, disfaji ve dispnedir. Sistemik belirtiler, tiroid bezinin fonksiyon kaybının ardından ortaya çıkan hipotiroidizm nedeniyle görülür. Tiroid hormonlarının çoğu organ ve doku üzerindeki yoğun ve geniş etkisi göz önüne alındığında, hipotiroidizmin belirti ve semptomları çok sayıda ve değişkendir. Kabızlık, kilo alma, cilt kuruluğu, saç dökülmesi, bradikardi, bradipne, kas ağrı ve krampları, anemi, oligomenore ve/veya menometroraji, konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı ve depresyon KLT'de izlenen belirti ve semptomlardır. (Caturegli ve diğerleri, 2014) Klasik form KLT yaşamın 5. dekatında sıklıkla kadınlarda görülür. Tiroid bezi büyük ve sert izlenir. Hastaların yaklaşık %75'i tanı anında ötiroiddir. Geri kalan hastalarda subklinik hipotiroidizm ya da aşikar hipotiroidizm görülür. (Caturegli ve diğerleri, 2014)

Fibröz varyant KLT de kadınlarda sıktır. Daha ileri yaşlarda görülür. Tiroid bezi büyümesi görülür. Klasik forma göre daha sık olarak semptomatiktirler. Tiroid bezi lobüle olup benign tiroid nodülleri görünümündedir. Çoğu hasta hipotiroidiktir ve tiroid hormon replasmanı ihtiyacı duyar. İleri yaşlarda fibröz form, klinik olarak idiyopatik miksödem olarak ortaya çıkan ciddi bir tiroid atrofisi formuna dönüşür. (Caturegli ve diğerleri, 2014)

IgG4 ilişkili varyant klasik form KLT gibi yaşamın 5.dekatında veya daha erken yaşlarda görülür. Diğer IgG4 ile ilişkili hastalıklarda olduğu gibi, erkekler daha sıklıkla etkilenir. IgG4 ile ilişkili varyant daha hızlı ve agresif bir seyir gösterme eğilimindedir, bu nedenle birçok hastada tiroid hormon replasmanı yapılmasına rağmen subklinik hipotiroidi saptanmıştır. Hastalarda otoantikörler yüksek seviyelerdedir. (Caturegli ve diğerleri, 2014)

Jüvenil varyant KLT 18 yaş altında görülür. Ortalama görülme yaşı 11'dir. Çoğu çocukta tiroid bezi büyümesi görülmesine rağmen genelde asemptomatiktirler. Hastalığın gidişatı değişkenlik gösterir. Remisyon, rekürrens ya da kalıcı hipotiroidizm görülebilir. (Caturegli ve diğerleri, 2014)

Haşitoksikozis varyantı başlangıç safhasında Graves' hastalığından ayrılamayabilir. Haşitoksikoziste tirotoksikoz geçicidir ve Graves' hastalığında gözlenen oftalmopati, dermatopati ve akropati gibi ekstratiroidal bulgular yoktur. Bu safha 3 ila 24 ay arasında sürebilir. Hastalarda sonuç olarak kalıcı hipotiroidizm gelişir. (Caturegli ve diğerleri, 2014)

Hashimoto tiroiditi formlarında görülen klinikopatolojik özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hashimoto tiroiditinin klinikopatolojik formlarının temel özellikleri (Caturegli ve diğerleri, 2014)

	Klasik	Fibröz	IgG4 ilişkili	Jüvenil	Haşitoksikozis	Postpartum
Görülme yaşı	40-60	60-70	40-50	10-18	40-60	20-40
K:E oranı	12:1	10:1	3:1	6:1	5:1	
Tiroid fonksiyonu	Çoğu hastada normal	Hipotiroidizm	Hipotiroidizm	Normal ya da subklinik hipotiroidizm	Hipertiroidizm	Hipertiroidizm ya da hipotiroidizm
Ultrasonografik bulgular	Hipoekojenite	Nodülarite ile birlikte hipoekejenite	Belirgin hipoekejenite	Hipoekojenite	Hipoekojenite	Hipoekojenite
24 saatlik radyoaktif iyot tutulumu	Değişken	Düşük	Bilinmiyor	Değişken	Düşük	Düşük
Fibrozis	Mevcut	Mevcut (Şiddetli)	Mevcut	Yok	Yok	Yok

KLT'de ultrasonografik görünüm hastalığın uzunluğuna ve şiddetine göre değişkenlik gösterir. Hafif formunda küçük, düzensiz hipoekoik alanlar dışında tiroid bezi normal görünümündedir. İleri formlarında tiroid bezi büyümüştür ve diffüz heterojenite gösterir. Hipoekoik alanlar daha yaygın olarak görülür. Geç evrelerde, tiroid bezi küçük ve heterojen veya hipoekoik olabilir. Büyük hipoekoik nodül, mikrokalsifikasyonlar ve servikal lenfadenopati varlığı maligniteyi düşündürür. (Juliano ve Cunnane, 2012)

Tiroidektomi ya da lobektomi materyallerinin makroskopik incelemesinde tiroid bezi, fibröz atrofik varyant hariç simetrik olarak büyümüş izlenir. Bazı vakalarda bir lob diğerinden daha büyük olabilir. Sert kıvamdadır ancak taş sertliğinde değildir. Kesit yüzü kırılğan yapıda, belirgin ya da belli belirsiz nodüler görünümde, nekroz ya da kalsifikasyon kanıtı olmadan sarımsı gri renkte izlenir. (Ahmed ve diğerleri, 2012)

Mikroskopik olarak izlenen 2 ana özellik stromada lenfositik infiltrasyon ve folliküler epitelde onkositik değişikliklerdir. Lenfoid infiltrasyon lobüllerin arasında ve içinde belirgin germinal merkezli folliküller olarak izlenir. Lenfositler baskın olarak T hücrelidir. Değişken sayılarda plazma hücreleri, histiyositler ve intrafolliküler yerleşimli multinükleer dev hücreler izlenebilir. Tiroid follikülleri atrofiktir ancak follikül epitel hücrelerinde rejeneratif hiperplazi bulguları izlenebilir. Folliküllerin çoğu, bol granüler ve eozinofilik sitoplazmalı büyük hücrelerle (onkositik hücreler) döşelidir. Bu hücrelerin çekirdeklerinde genişleme ve orta derecede pleomorfizm görülebilir. Sitoplazmalarında

izlenen granüleritenin sebebi mitokondri sayısının fazlalığıdır. (Ahmed ve diğerleri, 2012) Folliküler epitelyal displazi, şiddetli KLT’de izlenen sitolojik ve yapısal atipi içeren 0.1 cm’nin altında hücre topluluklarıdır. Bu hücre topluluklarının papiller tiroid karsinomunun öncülü olduğu düşünülmektedir. İnvaziv büyüme paterni, papiller yapı ya da intranükleer psödoinklüzyon içermezler. (Chui, Cassol, Asa ve Mete, 2013)

KLT’de esas tedavi medikaldir. Hipotiroidizm tedavisinde hastalar yaşam boyu günlük levotiroksin kullanır. Cerrahi tedavi malignite şüpheli vakalarda, ciddi servikal bası olduğunda veya kozmetik nedenlerle yapılır. (Caturegli ve diğerleri, 2014)

2.5.3.2. Riedel Tiroiditi (İnvaziv Fibröz Tiroidit)

Riedel tiroiditi (RT), tiroid bezi ve çevresindeki dokularda yaygın fibrozisin görüldüğü kronik tiroiditin nadir bir formudur. (Graham ve Gilliland, 1959) Hastalığın görülme insidansı her yüz bin kişide 1.06’dır. Kadınlarda daha sık izlenir. 1976’dan 2008’e kadar doğrulanmış RT tanılarının %81’inin kadın olduğu bir vaka serisinde gösterilmiştir. (M. M. Fatourehci, Hay, McIver, Sebo ve Fatourehci, 2011) RT’nin IgG4 ilişkili hastalıklardan olduğu düşünülmektedir. Retroperitoneal fibrozis, pankreatik fibrozis, mediastinal fibrozis, orbital psödotümör ve sklerozan kolanjit gibi fibrosklerotik hastalıklarla bağlantılıdır. (Kottahachchi ve Topliss, 2016)

RT genelde boyunda bası yapan sert kitle olarak ortaya çıkar. Trakeal daralma, disfaji ve vokal kord paralizisi gibi bası semptomlarına yol açar. (Graham ve Gilliland, 1959) Başlangıçta hastaların çoğu ötiroiddir. Tiroid bezinde fibrozis arttıkça hastaların %30-40’ında hipotiroidizm gelişir. Paratiroid bezi de fibroinflamatuvar süreçten etkilenebileceğinden hipokalsemi yaygın bir bulgudur. (Kottahachchi ve Topliss, 2016) Lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızında artış görülebilir. (HAY, 1985) Ultrasonografik görüntülemelerde tiroid bezi heterojen hipoekoik yapıdadır. Trakeal daralma gibi bası semptomlarını göstermede bilgisayarlı tomografi daha iyi bir seçenek olabilir. (M. M. Fatourehci ve diğerleri, 2011)

Tiroid bezi makroskopik incelemede fibrotik ve taş sertliğindedir. Fibrozis tiroid kapsülünün dışına, boyun etrafındaki yapılara uzanım gösterir. Mikroskopik tanı kriterleri açıkça tanımlanmıştır. Tanı kriterleri: (1) Tiroid bezinin bir kısmını ya da tamamını etkileyen fibroinflamatuvar süreç izlenir. (2) İnfrahyoid kaslar da dahil olmak üzere çevre dokulara yayılan fibrozis görülür. (3) Multinükleer dev hücreler, onkositler, lenfoid folliküller ve granülomlar olmaksızın inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur. (4) Okluziv flebit kanıtı vardır. (5) Neoplazm görülmez. (Papi ve LiVolsi, 2004)

Ayırıcı tanıda fibröz varyant KLT, subakut tiroiditler ve maligniteler yer alır. (Harigopal, Sahoo, Recant ve DeMay, 2004)

Tiroid bezinin sertliğini ve büyüklüğünü azaltmak ve üst solunum yolu semptomlarını gidermek amacıyla kullanılan glukokortikoidler tedavinin temelini oluşturur. Hipotiroidizm tedavisi için levotiroksin, hipoparatiroidizm tedavisi için kalsiyum ve kalsitriol kullanılır. (Kottahachchi ve Topliss, 2016) Erken evrede glukokortikoid kullanımının hastalığın ilerleyişini yavaşlattığı gösterilmiştir. (Vaidya, Harris, Barrett ve Kendall-Taylor, 1997) Tamoksifen ve rituksimab da RT tedavisinde kullanılabilir. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda bası semptomlarını gidermek amacıyla cerrahi uygulanır. (Kottahachchi ve Topliss, 2016)

2.5.3.3. Postpartum Tiroidit

Postpartum tiroidit (PPT), daha önce ötiroid bir kadında doğumdan sonraki ilk yıl içinde geçici tiroid disfonksiyonunun ortaya çıkması olarak tanımlanır. Otoimmün ilişkili tiroidittir. (Nguyen ve Mestman, 2019) PPT insidansı genel popülasyonda %5.4'tür. Tip 1 diyabet gibi diğer otoimmün hastalıkları olan kişilerde görülme sıklığı artar. (Stagnaro-Green, 2012) Hastalarda önce geçici tirotoksikoz fazı, sonra geçici hipotiroidizm fazı olur. Sonrasında ötiroid hale gelirler. Hipertiroidizm her zaman hipotiroidizmden önce gelir ve doğumdan 2 ila 6 ay sonra ortaya çıkar. Hipotiroidizm doğum sonrası 3 ila 12 ay arasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. (Stagnaro-Green, 2004)

SGT'nin aksine PPT'de tiroid hassasiyeti ve ağrısı görülmez. Hipertiroidizm fazındaki semptomlar genellikle hafiftir. Bildirilen semptomlar arasında yorgunluk, çarpıntı, ısı intoleransı ve sinirlilik bulunur. Hipotiroidizm fazında hastalarda kuru cilt, yaygın vücut ağrısı, soğuk intoleransı, kilo vermede güçlük ve konsantrasyon güçlüğü görülebilir. Tirotoksikoz fazında TSH baskılanır, T4 orta derecede yükselir. Hipotiroidizm fazında T4 ve T3 düşüktür. (Nguyen ve Mestman, 2019)

Ultrasonografik görüntülemelerde hipoekojenite sık rastlanan bulgudur. Ancak ultrasonografik görüntülemenin prediktif değeri düşüktür. Yaygın tiroid hipoekojenitesi görülen kadınların önemli bir kısmı doğumdan sonra ötiroiddir. (Stagnaro-Green, 2004) PPT'de tiroid bezinin mikroskopik incelemesinde hastalığın otoimmün doğası ile uyumlu yoğun lenfositik infiltrasyon görülür, ancak KLT'de görülebilen germinal merkezler veya yaygın onkositik değişim yoktur. (Samuels, 2012)

Çoğu PPT vakası kendiliğinden düzelmesine rağmen semptomatik olan hastalarda tedavi gerekebilir. Hipertiroidizm fazında adrenerjik semptomları kontrol altına almak için

propranolol gibi beta bloker ilaçlar kullanılabilir. Semptomları hafifletmek için mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır. Emziren kadınlarda propranolol veya metoprolol tercih edilmelidir. Hipotiroidizm fazında levotiroksin kullanılabilir. (Nguyen ve Mestman, 2019)

2.5.3.4. Sessiz Tiroidit (Subakut Lenfositik Tiroidit)

Sessiz tiroidit (ST) klinik ve patolojik olarak PPT ile benzerlik gösterir, ancak gebelik ile ilişkisi yoktur. Kadınlar erkeklerden dört kat daha fazla etkilendir ve diyetle iyot alımının yüksek olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde risk artar. (Bindra ve Braunstein, 2006) Tirotoksikoz, ardından hipotiroidizm ve sonunda normal tiroid fonksiyonu görülür. Tirotoksikoz fazı hastaların %5 ila %20'sinde görülür ve tipik olarak 3 ila 4 ay sürer. Hipotiroidizm fazı daha sık görülür. Bu faz, 12 ay kadar süren toplam hastalık süresi boyunca normal tiroid fonksiyonuna dönmeden önce tipik olarak 6 ay kadar sürer. (Samuels, 2012) Tablo 4'te inflamatuvar yanıt ve klinik seyre göre tiroiditlerin sınıflandırılması özetlenmiştir.

Hastaların yaklaşık yarısında küçük bir guatr görülür. Tiroid fonksiyon testleri hastalığın fazlarına göre değişkenlik gösterir. Hastaların bir kısmında anti-tiroid peroksidaz antikorları saptanabilir. (Bindra ve Braunstein, 2006) Radyoaktif iyot tutulumu tirotoksikoz fazında düşüktür. Hipotiroidizm fazında ise normal ya da yüksek saptanır. Ultrasonografik incelemede ise tiroid bezi heterojen ve hipoekoik yapıdadır. (Samuels, 2012)

Mikroskopik incelemede tiroid bezinde KLT'ye benzer şekilde diffüz lenfositik infiltrasyon görülür. KLT'de görülen onkositik hücreler, germinal merkezleri belirgin lenfoid folliküller ve fibrozis ST'de görülmez. (Samuels, 2012)

Ayrılcı tanılarda SGT ve Graves' hastalığı yer alır. ST'de tiroid bezinde ağrı ve hassasiyetin olmaması SGT'den ayırıcıda önemlidir. Oftalmopati, pretibial miksödem gibi bulguların olmayışı ve düşük radyoaktif iyot tutulumu olması nedeniyle Graves' hastalığından ayırımı yapılır. (Bindra ve Braunstein, 2006)

Tirotoksikoz fazında görülen semptomları gidermek için beta bloker ilaçlar kullanılabilir. Hipotiroidizm fazında hastalar semptomatik ise levotiroksin kullanılır. Hasta gebelik planlıyorsa semptomlardan bağımsız olarak levotiroksin kullanılmalıdır. Levotiroksin tedavisi, ST başlangıcından itibaren 12 ay geçene kadar sürdürülmelidir, daha sonra kesilebilir. (Samuels, 2012)

2.5.3.5. Multifokal Fibrozan Tiroidit (Multifokal Sklerozan Tiroidit)

Multifokal fibrozan tiroidit (MFT), tiroid bezinde izlenen çok sayıda yıldız şeklinde fibrozis odakları ve bu odakların çevresindeki folliküllerde reaktif atipinin görüldüğü bir tiroidit formudur. MFT'nin tiroid hasarına ya da bilinmeyen bir etkene karşı geliştiği düşünülmektedir. Diğer birçok tiroid hastalığında olduğu gibi kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. MFT'nin gerçek insidansı bilinmemektedir. Orta yaşlı kadınlarda izlenen nadir bir tiroidittir. Ayırıcı tanıya tiroidin birçok benign ve malign hastalığı girer. Özellikle papiller karsinomdan ayrımını yapmak güç olabilir. Papiller tiroid karsinomunda görülen intranükleer psödoinklüzyon ve psammom cisimleri MFT'de görülmez. (Fellegara ve Rosai, 2015)

Tablo 4. İnflamatuvar yanıt ve klinik seyre göre tiroiditlerin sınıflandırılması
(Biddinger, 2009c)

Baskın inflamatuvar hücre	Hastalık	Diğer isimlendirmeler	Alt kategoriler	Klinik seyir
Nötrofil	Akut tiroidit	-Akut süpüratif tiroidit -Enfeksiyöz tiroidit	-Bakteriyel tiroidit -Mikobakteriyel tiroidit -Fungal tiroidit -Parazitik tiroidit	Akut
Makrofaj/Histiyosit	Subakut granüloamatöz tiroidit	-de Quervain tiroiditi -Subakut tiroidit -Ağrılı subakut tiroidit -Dev hücreli tiroidit -Psödötüberküloz tiroidit -Struma granulomatoza		Subakut
	Palpasyon tiroiditi	-Multifokal granüloamatöz follikülit		Subklinik
	Enfeksiyöz granüloamatöz tiroidit	-Enfeksiyöz tiroidit	-Tüberküloz -Fungal tiroidit	Subakut/Kronik
	Sarkoidoz			Subakut/Kronik
	Diğer granüloamatöz reaksiyonlar	-Yabancı cisim reaksiyonu		
Lenfosit	Hashimoto tiroiditi	-Kronik lenfositik tiroidit -Otoimmün tiroidit -Struma lenfomatozum	-Klasik Fibröz varyant -Jüvenil varyant -Haşitoksikozis varyant -Atrofik/fibröz atrofik varyant	Kronik

Tablo 4. Devam

Baskın inflamatuvar hücre	Hastalık	Diğer isimlendirmeler	Alt kategoriler	Klinik seyir
Lenfosit	Sessiz tiroidit	-Sporadik tiroidit -Ağrısız tiroidit -Subakut lenfositik tiroidit -Atipik subakut tiroidit		Subakut
	Postpartum tiroidit	-Ağrısız postpartum tiroidit		
	Fokal lenfositik tiroidit	-Non-spesifik tiroidit -Fokal otoimmün tiroidit		Subklinik
	Riedel tiroiditi	-İnvaziv fibröz tiroidit -Fibrozan tiroidit -Sklerozan tiroidit		Kronik

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olguların seçimi

2009-2019 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'na gelen total tiroidektomi materyalleri arasından, hastane bilgi yönetim sistemi taranarak Subakut Granüloamatöz Tiroidit (SGT)/de Quervain Tiroiditi tanısı almış 48 adet olgu olduğu görüldü.

Bu olgulardan birinin H&E boyalı lamlarının hastanın isteği üzerine kendisine verildiği öğrenildi. Kalan olgulara ait yaklaşık 609 adet H&E boyalı lam arşivden çıkarılarak tekrar değerlendirildi. Bu olgular arasından bir olguda eşlik eden akut tiroidit, yaygın nekroz, lenf nodunda non-nekrotizan kronik granüloamatöz lenfadenit görüldü. Diğer granüloamatöz hastalıklar ekarte edilemediğinden bu olgu çalışmamızdan çıkarıldı. Bir diğer olguda granüloamların follikül merkezli olmadığı görüldü. Hastanın geçmişi incelendiğinde sarkoidoz tanısı aldığı görüldü. Böylece bu olgu sarkoidoz kabul edilip çalışmamızdan çıkarıldı. Son olarak bir olguda tiroid parankiminde atipik lenfoid hücre infiltrasyonu görüldü. Bu alanlarda lenfosit, histiyosit, plazma hücreleri, eozinofil, Reed-Sternberg hücreleri ve varyantları ile uyumlu atipik hücreler görüldü. Bu hastanın geçmişi incelendiğinde Hodgkin lenfoma tanısı aldığı görüldü. Bu olgu da çalışmamızdan çıkarıldı. Sonuç olarak arşivden çıkarılan H&E boyalı lamların tekrar değerlendirilmesi ile 44 olgu çalışmamıza dahil edildi.

3.2. Olguların klinik ve laboratuvar verileri

Hastaların cinsiyetleri, tanı aldıkları zamanki yaşları, tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) değerlerine hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla erişildi. Ölçü birimi olarak, TSH değerleri için uIU/mL (micro-international units per milliliter), T4 değerleri için ng/dL (nanograms per deciliter), T3 değerleri için pg/mL (picograms per milliliter) kullanıldı.

3.3. Olguların makroskopik ve mikroskopik özelliklerinin incelenmesi

Tiroid bezinin ağırlığı ve kesit yüzünün makroskopik özellikleri olgulara ait patoloji raporlarından elde edildi.

Mikroskopik olarak yeniden değerlendirilen preparatlarda birleşen granülom varlığı, fibrozis varlığı ve skoru, granüloamlarda nötrofil varlığı, granüloamlarda dev hücre varlığı ve tipi, inflamatuvar hücrelerce periferik sinir infiltrasyonu, eşlik eden malignite varlığı ve tipi, eşlik eden kronik lenfositik tiroidit varlığı, eşlik eden folliküler adenom

varlığı, granüloomlarda onkositik hücre varlığı, granülom içi nekroz varlığı, tiroid bezi çevresi yumuşak dokuda inflamasyon ve ödem, lenf nodu sayısı ve özellikleri, paratiroid sayısı ve özellikleri, subakut granüloamatöz tiroiditin lateralizasyonu, SGT inflamasyonunun yeri (nodül içi/parankim) ve mikroskopik tipi (diffüz/nodül benzeri), subakut granüloamatöz tiroiditin inflamasyon yaygınlığı ve şiddeti, vaskülitik reaksiyon varlığı, fibromiksoid inflame stroma içerisinde folliküllerin varlığı (meme dokusunu andıran görünüm) ve folliküler atrofi varlığı değerlendirildi.

SGT inflamasyon şiddeti için, inflamasyon yüzdesi $<30\%$ ise skor 1, $\geq 30\%$ ve $<75\%$ ise skor 2, $\geq 75\%$ ise skor 3 olarak kabul edildi. Fibrozis skoru için, fibrozis hafif şiddette ise skor 1, orta şiddette ise skor 2, yaygın ise skor 3 olarak kabul edildi.

3.4. İstatiksel analiz

Verilerin analiz aşamasında SPSS 22,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım koşulu sağlandığında Student T testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa önemlilik seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımları

Çalışmaya alınan SGT (de Quervain tiroiditi) tanılı 44 kişinin 8'i (%18,2) erkek, 36'sı (%81,8) kadındır. Hastaların yaş ortalaması $48,1 \pm 8,9$ 'dur (minimum 32 – maksimum 71) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	36	81,8
Erkek	8	18,2
Yaş (Ort±SS)	48,1±8,9	

4.2. Hastaların total tiroidektomi öncesi laboratuvar bulguları

Olguların tiroidektomi öncesi TSH, T4 ve T3 değerleri incelendi. (Tablo 6) Hastaların ameliyat öncesi 35'inin TSH değerlerine, 31'inin T4 değerlerine ve 22'sinin T3 değerlerine ulaşılabildi. Tiroid fonksiyon testlerine ulaşılabilen hastaların 28'inde (%80) tiroid fonksiyon testleri normalken, 5'inde (%14,2) subklinik hipertiroidi ve 2'sinde (%5,8) hipertiroidi saptandı. En yüksek TSH değeri 3,8 uIU/mL, en düşük TSH değeri 0,01 uIU/mL'ydi. En yüksek T4 değeri 6,5 ng/dL, en düşük T4 değeri 0,8 ng/dL olarak bulundu. En yüksek T3 değeri 3,7 pg/mL iken en düşük T3 değeri 1,2 pg/mL olarak saptandı.

Tablo 6. Hastaların TSH, T4 ve T3 değerleri

	Ort±SS	Ortanca (Minimum – Maksimum)
TSH (n=35)	1,1±1,0	0,8 (0,01-3,8)
T4 (n=31)	1,3±1,0	1,1 (0,8-6,5)
T3 (n=22)	2,8±0,6	2,9 (1,2-3,7)

4.3. Olguların ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçları

İnce iğne aspirasyon sitolojisi total tiroidektomi öncesi 30 (%68,2) kişiye yapılmıştır. İnce iğne aspirasyon sitolojileri tekrar değerlendirilirken 2017 Bethesda Sistemi kullanıldı (I. Tanısal olmayan ya da yetersiz sitoloji, II. Benign sitoloji, III. Önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz folliküler lezyon, IV. Folliküler neoplazm ya da folliküler

neoplazm şüpheli sitoloji, V. Malignite şüpheli sitoloji, VI. Malign sitoloji). Tanıların altısı (%13,6) yetersiz sitoloji, dokuzu (%20,5) benign sitoloji, üçü (%6,8) önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz folliküler lezyon, dördü (%9,1) folliküler neoplazm şüphesi, biri (%2,3) folliküler neoplazm ve yedisi (%15,9) malignite şüpheli sitoloji olarak raporlanmıştır. Benign sitoloji olarak yorumlanan bir olguda bulguların SGT ile uyumlu olduğu belirtilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. İnce iğne aspirasyon sitolojisi sonuçları

	n	%
İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi Yok	14	31,8
İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi Var	30	68,2
Tanısal olmayan sitoloji (I)	6	13,6
Benign sitoloji (II)	9	20,5
Önemi belirsiz atipi / Önemi belirsiz folliküler lezyon (III)	3	6,8
Folliküler neoplazm şüphesi (IV)	4	9,1
Folliküler neoplazm (IV)	1	2,3
Malignite şüpheli sitoloji (V)	7	15,9

4.4. Ameliyat nedenleri

Hastane bilgi yönetim sistemi taranarak hastaların ameliyat nedenlerine ulaşıldı. Olgularımızda en sık ameliyat nedeni olarak multinodüler guatr bulundu (28 olgu, %63,6). Hastaların 7'sinin (%15,9) ince iğne aspirasyon sitolojisi sonucunun malignite şüpheli sitoloji olması, 5'inin (11,4) ince iğne aspirasyon sitolojisi sonucunun folliküler neoplazm / folliküler neoplazm şüpheli sitoloji olması nedeniyle opere edildikleri saptandı. 3 hastanın (%6,8) paratiroid adenomu ve multinodüler guatr birlikteliği nedeniyle ameliyat olduğu görüldü. 1 hastada ise (%2,3) medikal tedaviye cevap vermeyen uzun süreli şiddetli ağrı olması nedeniyle total tiroidektomi uygulanmıştı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların ameliyat nedenleri

Ameliyat nedeni	n	%
Multinodüler guatr	28	63,6
Malignite şüpheli sitoloji	7	15,9
Foliküler neoplazm / Foliküler neoplazm şüpheli sitoloji	5	11,4
Multinodüler guatr ve paratiroid adenomu	3	6,8
Medikal tedaviye cevap vermeyen şiddetli ağrı	1	2,3

4.5. Olguların makroskopik özellikleri

Operasyon yöntemi olarak olguların tamamına total tiroidektomi uygulanmıştı. Makroskopik tariflere ve tiroid bezlerinin ağırlıklarına patoloji raporlarından ulaşıldı.

Tiroidektomi materyallerinin 14'ünde (%31,8) bilateral soluk alanlar izlenirken (Resim 3), 11'inde (%25) tek lobda soluk alan varlığı görülmüştür (Resim 4). 19 (%43,2) olguda ise zeminde bulunan folliküler nodüler hastalık dışı makroskopik özellik saptanmamıştır.

Olgulara ait total tiroidektomi materyallerinin ağırlık ortalaması $28,6 \pm 14,2$ gramdır. Olgularımızın makroskopik tariflerinde 36 hastanın tiroid bezi ağırlıklarına ulaşılabilirken 8 hastanın tiroid bezi ağırlığı bilinmemektedir. En yüksek ağırlıklı tiroid bezi 76 gram iken, en düşük ağırlıklı tiroid bezi 6 gram olarak saptandı (Tablo 9). En düşük ağırlıklı tiroid bezine sahip hasta folliküler neoplazm şüphesi nedeniyle opere edilmişti.

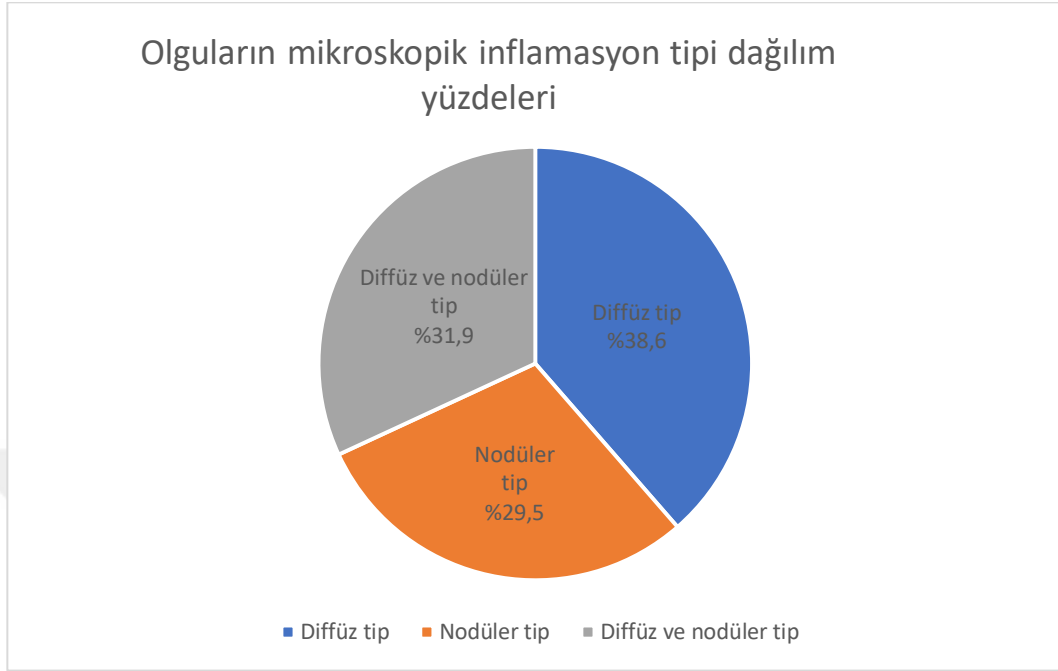
Tablo 9. Tiroid bezi ağırlık değerleri

	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Minimum – Maksimum)
Tiroid Bezi Ağırlığı (n=36)	28,6 $\pm$ 14,2	26 (6-76)

4.6. Olguların mikroskopik özellikleri

SGT'de, mikroskopik olarak inflamasyon tipi, diffüz inflamasyon (parankim içi yayılım gösteren), nodüler inflamasyon (makroskopik ve mikroskopik olarak nodüle benzeyecek şekilde) ya da diffüz ve nodüler inflamasyon (mikst) olarak gruplandı. Olguların mikroskopik inflamasyon tipi dağılım yüzdeleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Diffüz

tip olguların 17'sinde (%38,6), nodüler tip olguların 13'ünde (%29,5), hem diffüz hem nodüler tip olguların 14'ünde (%31,9) izlenmiştir.

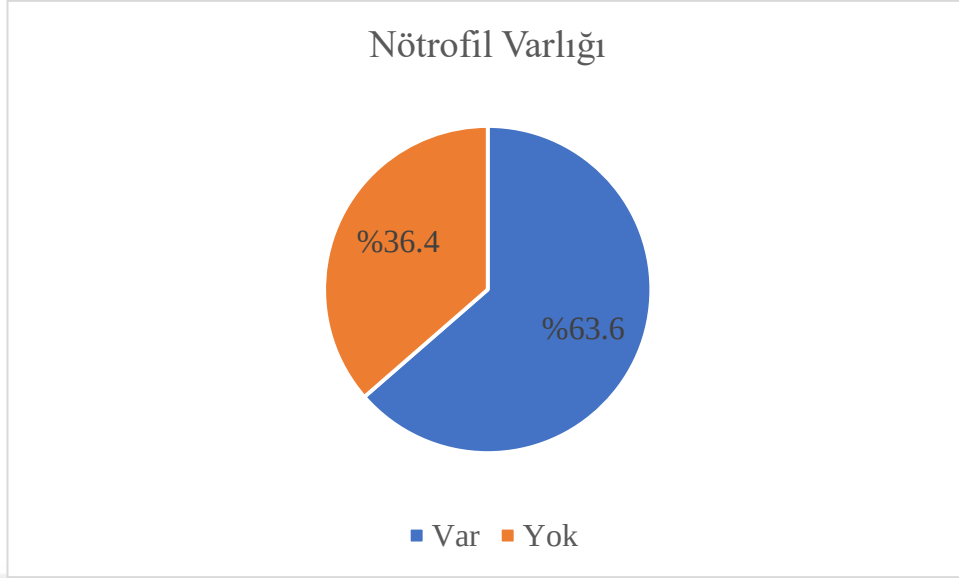


Şekil 1. Olguların mikroskopik inflamasyon tipi dağılım yüzdeleri

SGT'de histopatolojik olarak en sık gözlediğimiz bulgu granülomlardır. SGT'de izlenen granülomlar follikül merkezlidir ve birbirleri ile birleşme eğilimi gösterirler (Resim 5,6). Birleşen granülomlar değerlendirmeye alınan olguların tamamında (%100) izlenmiştir.

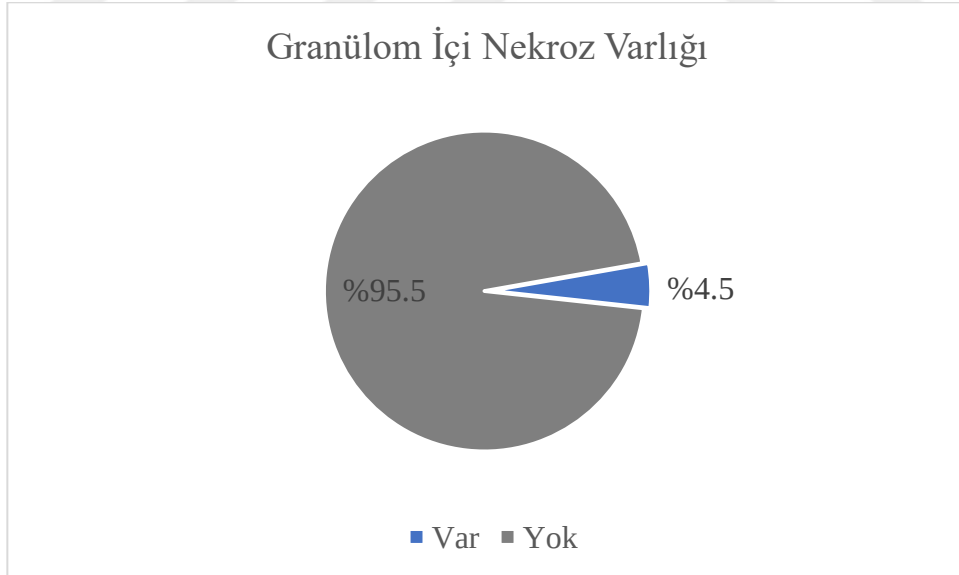
Tüm olgularda, granülom yapısına katılan farklı alt tiplerde (langhans alt tipi, yabancı cisim alt tipi ve osteoklastik alt tip multinükleer dev hücre) multinükleer dev hücreler izlendi. (Resim 7,8)

SGT'nin erken evrelerinde nötrofillerin infiltre ettiği folliküller görüldü (Resim 9). Olgularımızdaki nötrofil varlığı incelendiğinde, 28'inde (%63,6) nötrofiller izlenirken, 16'sında (%36,4) nötrofil varlığı saptanmamıştır (Şekil 2).



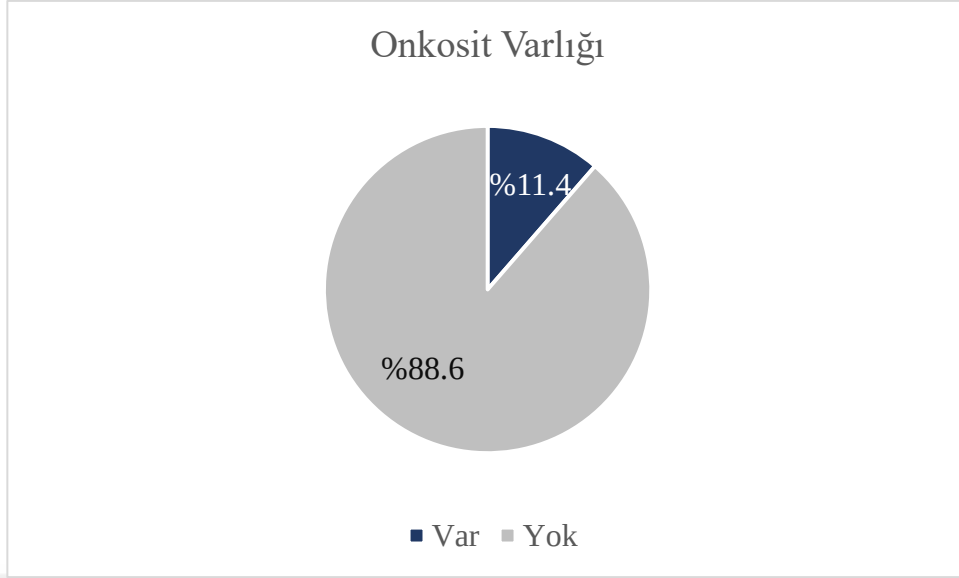
Şekil 2. Olgulardaki nötrofil varlığı

Olgularda granülom içi nekroz varlığı incelendiğinde; 2 (%4,5) olguda granülom içi nekroz saptanmıştır (Resim 10). Her 2 olguda da nekroz odağı submilimetrik, tek ve koagülasyon nekrozu tipindedir. Olguların 42'sinde (%95,5) ise granülom içi nekroz bulunmamıştır (Şekil 3).



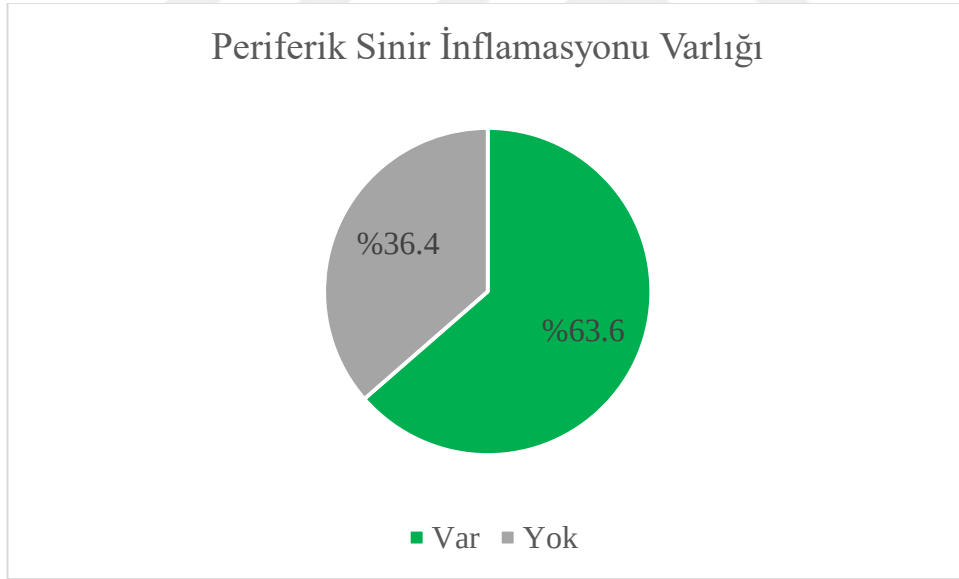
Şekil 3. Olgularda granülom içi nekroz varlığı

Onkosit varlığı açısından olgular değerlendirildiğinde 5 (%11,4) olguda onkosit mevcuttur. Onkosit saptanan olguların 4'ünde SGT ile beraber KLT varlığı görülürken 1'inde KLT izlenmemiştir. 39 (%88,6) olguda ise onkosit bulunmamıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Onkosit Varlığı

Periferik sinirlerin inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu olguların 28'inde (%63,6) mevcutken (Resim 11,12) 16'sında (%36,4) görülmemiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Olgulardaki periferik sinir inflamasyonu varlığı

Olguların bazılarında tiroid bezi parankiminde SGT çevresinde vaskülitik reaksiyon izlendi (Resim 13). Vaskülitik reaksiyon olguların 16'sında (%36,4) görülürken, 28'inde (%63,6) saptanmamıştır (Şekil 6).



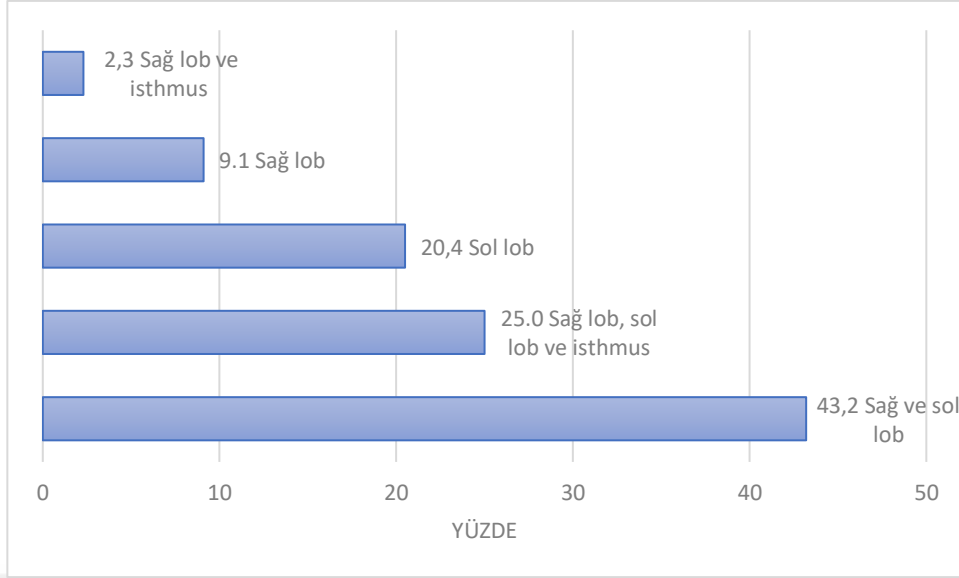
Şekil 6. Vaskülitik reaksiyon varlığı

Foliküller arası fibrozis SGT'nin genellikle geç evrelerinde izlenen bir bulgudur (Resim 14). Fibrozisin yaygınlığı alanlar arasında farklılık gösterebilir. Olgular fibrozis açısından değerlendirilirken, fibrozis yok ise skor 0, fibrozis hafif şiddette ise skor 1, orta şiddette ise skor 2, şiddetli ise skor 3 olarak kabul edildi. Olgularda fibrozis skorlarına bakıldığında, hastaların 4'ü (%9,1) Skor 0, 7'si (%15,9) Skor 1, 8'i (%18,2) Skor 2 ve 25'i (%56,8) Skor 3 olarak değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların fibrozis skorları

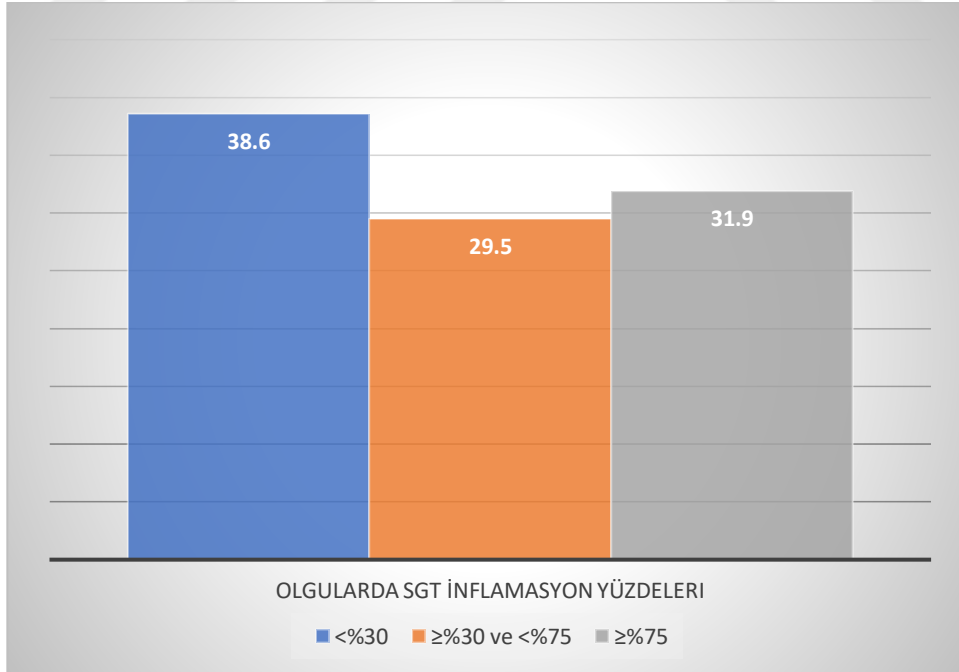
	n	%
Fibrozis Skoru		
0	4	9,1
1	7	15,9
2	8	18,2
3	25	56,8

SGT'ye özgü lezyonların, 19 (%43,2) olguda sağ ve sol lobda, 11 (%25,0) olguda sağ lob, sol lob ve isthmusta, 9 (%20,4) olguda sol lobda, 4 (%9,1) olguda sağ lob ve 1 (%2,3) olguda sağ lob ve isthmusta yerleşmiş olduğu görüldü (Şekil 7).



Şekil 7. Subakut granülatöz tiroidit lateralizasyonu

Olgularda parankim içi SGT inflamasyon yaygınlıklarına ait yüzdelere Şekil 8’de gösterilmiştir. Olguların 14’ünde (% 31,9) inflamasyon yüzdesi ≥ 75 iken, 13’ünde (%29,5) ≥ 30 ve < 75 aralığında bulunmuştur. 17 (%38,6) olguda ise inflamasyon < 30 olarak saptanmıştır.



Şekil 8. Olgularda SGT inflamasyon yüzdeleri

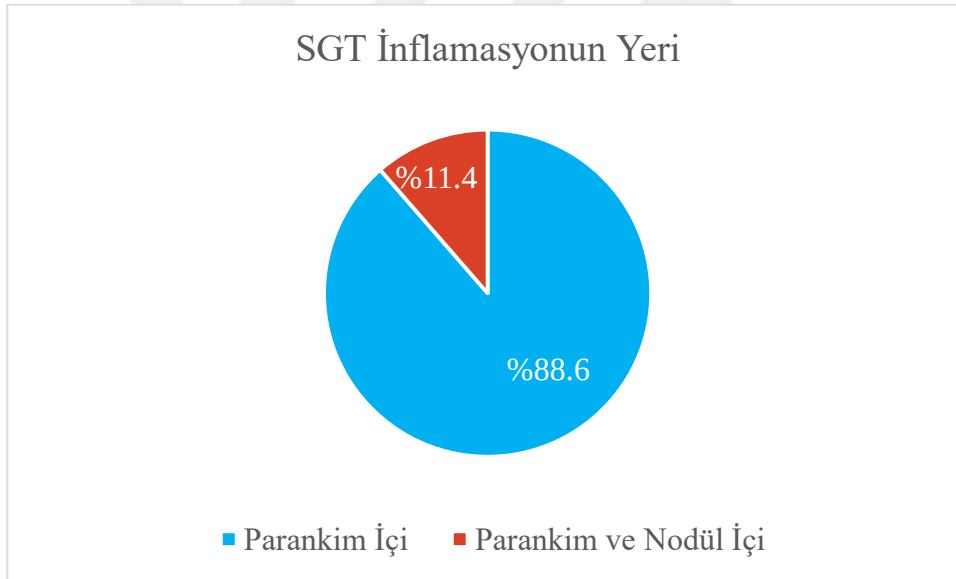
SGT inflamasyonu değerlendirilirken, inflamasyon yüzdesi < 30 ise skor 1, ≥ 30 ve < 75 ise skor 2, ≥ 75 ise skor 3 olarak kabul edildi. SGT inflamasyon skorları

incelendiğinde, 17'si (%38,6) Skor 1, 13'ü (%29,5) Skor 2 ve 14'ü (%31,9) Skor 3 olarak saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Subakut granüloamatöz tiroidit inflamasyon skorları

SGT İnflamasyon Skoru	n	%
Skor 1	17	38,6
Skor 2	13	29,5
Skor 3	14	31,9

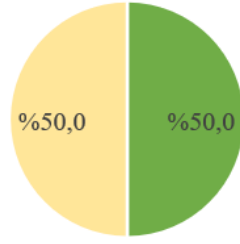
SGT'ye ait elementer lezyonların parankim içi etkilediği alanlar incelendiğinde, 39 olguda (%88,6) yalnızca parankim içinde tutulum görülürken, 5 olguda (%11,4) hem parankim hem de folliküler nodüler hastalık içerisine (Resim 15) yayılım olduğu görülmüştür (Şekil 9).



Şekil 9. Subakut granüloamatöz tiroidit yerleşim yeri

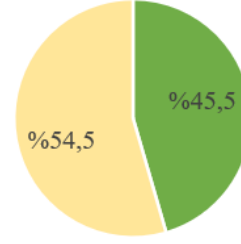
Olgularda tiroid çevresi yumuşak dokuda inflamasyon ve ödem varlığına bakıldığında 22'sinde (%50,0) inflamasyon, 20'sinde (%45,5) ise ödem tespit edilmiştir (Şekil 10). Tiroid çevresi yumuşak dokularda inflamasyon saptanan olgulardan 8'inde ödem izlenmezken, tiroid çevresi yumuşak dokularda ödem saptanan hastaların 6'sında inflamasyon izlenmemiştir.

Tiroid Çevresinde Yumuşak Dokuda İnflamasyon Varlığı



■ Var ■ Yok

Tiroid Çevresinde Yumuşak Dokuda Ödem Varlığı

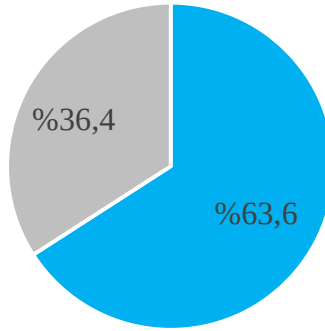


■ Var ■ Yok

Şekil 10. Tiroid çevresi yumuşak dokuda inflamasyon ve ödem varlığı

Olguların 28'inde (%63,6) tiroid bezi parankiminde inflame fibromiksoid stroma içerisinde atrofik folliküllerin varlığı (meme dokusunu andıran görünüm) izlenmiştir (Resim 16) (Şekil 11).

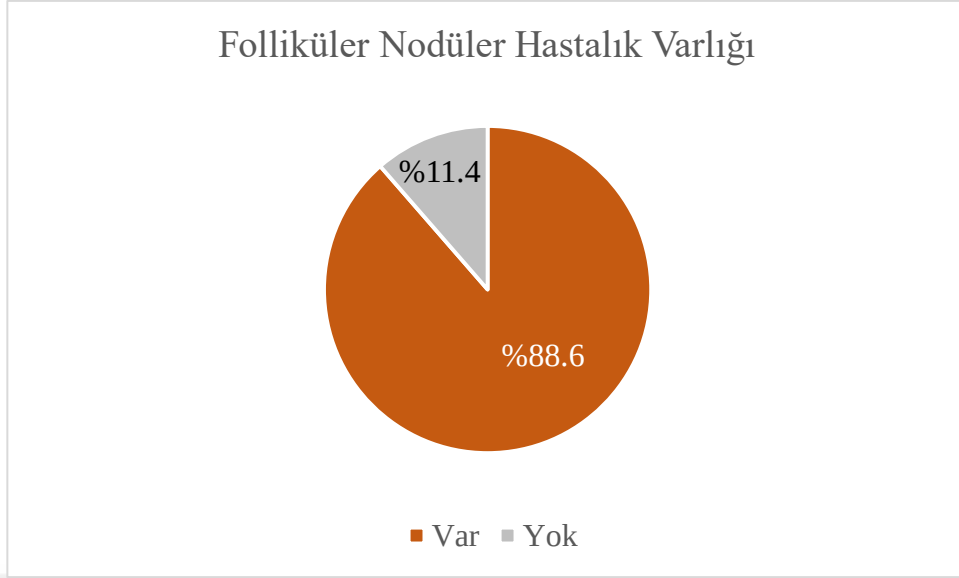
Follikül atrofisi



■ Var ■ Yok

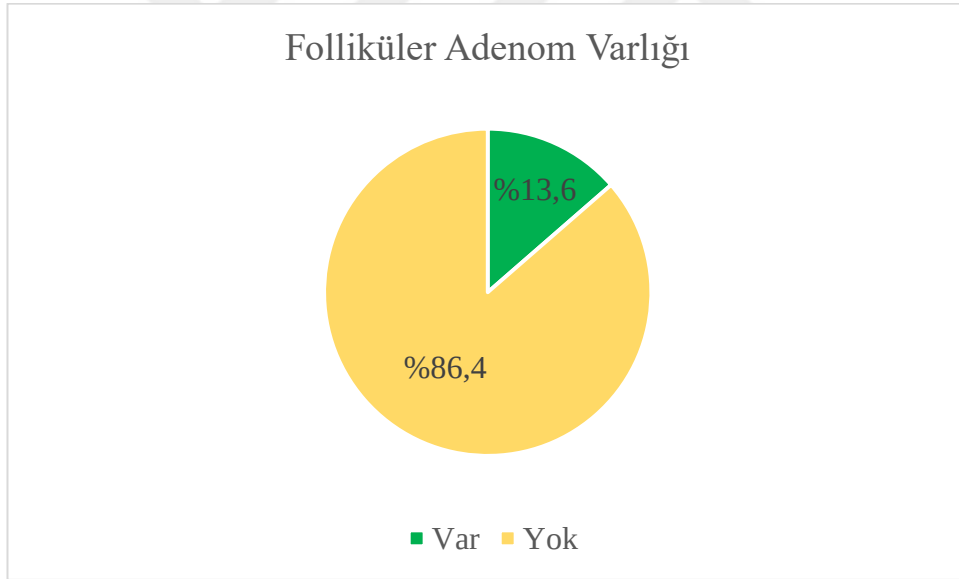
Şekil 11. Follikül atrofisi

Olgular SGT'ye eşlik eden patolojiler açısından da değerlendirilmiştir. Olgularda folliküler nodüler hastalık (FNH) varlığı incelendiğinde, 39 (%88,6) olguda FNH tespit edilirken, 5 (%11,4) olguda FNH saptanmamıştır (Şekil 12)



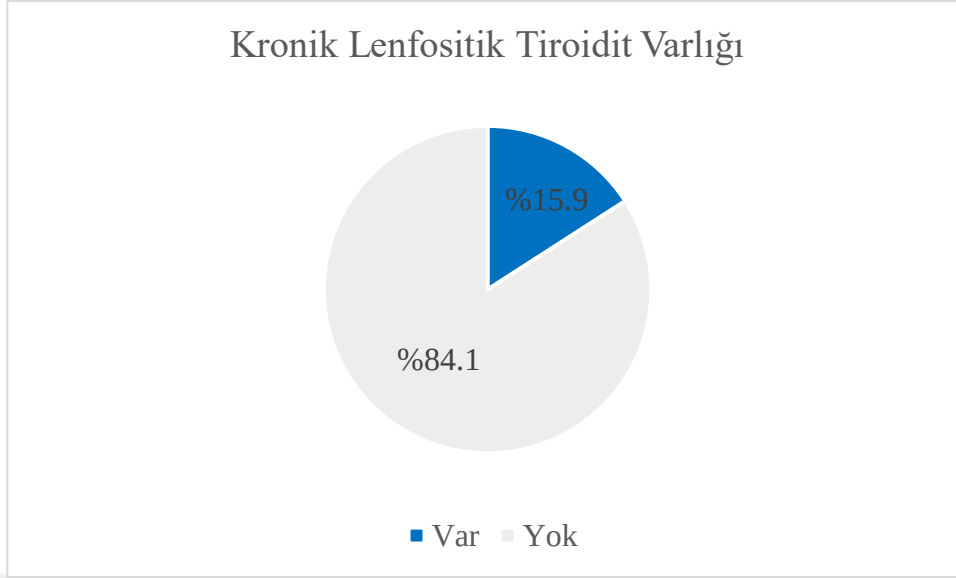
Şekil 12. Folliküler nodüler hastalık varlığı

Foliküler adenom 6 olguda (%13,6) mevcuttur (Şekil 13).



Şekil 13. Folliküler adenom varlığı

Eşlik eden kronik lenfositik tiroidit (KLT) açısından olgular incelendiğinde 7 olguda (%15,9) KLT varlığı saptanmıştır, 37 (%84,1) olguda ise KLT tespit edilmemiştir (Şekil 14).



Şekil 14. Kronik lenfositik tiroidit varlığı

Olguların 17'sinde (%38,6) peritiroidal insidental lenf nodu izlenmiştir. Bu lenf nodlarının tamamı reaktif niteliktedir. Reaktif lenf nodlarının hiçbirinde granülom yapıları saptanmamıştır. 27 (%61,4) olguda peritiroidal lenf nodu saptanmamıştır. (Tablo 12).

Tablo 12. Olgulara eşlik eden lenf nodları

	n	%
Lenf nodu yok	27	61,4
Reaktif lenf nodu	17	38,6

Olgulara eşlik eden paratiroid bezleri değerlendirildiğinde 15 (%34,1) olguda insidental saptanan düzenli yapıda paratiroid bezi izlenirken 3 olguda (%6,8) paratiroid adenomu mevcuttur (Tablo 13).

Tablo 13. Peritiroidal paratiroid bezlerine ait bulgular

Paratiroid Bezi	n	%
Yok	26	59,1
Düzenli Yapıda Paratiroid Bezi	15	34,1
Paratiroid Adenomu	3	6,8

Olgulara eşlik eden maligniteler değerlendirildiğinde, 13 olguda (%29,5) malignite bulunurken (Resim 17,18,19), 31 olguda (%70,5) malignite izlenmemiştir. Malignitelerin 3'ü (%6,8) minimal invaziv enkapsüle folliküler varyant papiller karsinom, 7'si (%15,9)

klasik alt tip papiller mikrokarsinom, 2'si (%4,5) tall cell alt tip papiller mikrokarsinom ve 1'i (%2,3) infiltratif folliküler varyant papiller mikrokarsinomdur (Tablo 14).

Tablo 14. Olgulara eşlik eden maligniteler

	n	%
Malignite Yok	31	70,5
Malignite Var	13	29,5
Minimal invaziv enkapsüle folliküler varyant papiller karsinom	3	6,8
Klasik alt tip papiller mikrokarsinom	7	15,9
Tall cell alt tip papiller mikrokarsinom	2	4,5
İnfiltratif folliküler varyant papiller mikrokarsinom	1	2,3

Cinsiyet, yaş, tiroid bezi ağırlığı, birleşen granülom varlığı, fibrozis skoru, SGT inflamasyon skoru, nötrofil varlığı, periferik sinir inflamasyonu, granülom içi nekroz varlığı, lenf nodu, KLT varlığı, onkosit varlığı ve vaskülitik reaksiyon açısından malignite eşlik eden olgularla malignite izlenmeyen olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Malignite durumuna göre değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Malignite Durumuna Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Malignite Durumu		p
	Malignite Var n %	Malignite Yok n %	
Cinsiyet			
Kadın	11 (84,6)	25 (80,6)	1,000*
Erkek	2 (15,4)	6 (19,4)	
Yaş	48,5±5,7 49 (38-57)	48,0±10,0 47 (32-71)	0,813**
Tiroid Bezi Ağırlığı	29,1±13,2 26 (14-60)	28,3±15,0 28 (6-76)	0,878**
Birleşen Granülom			
Var	13 (100,0)	31 (100,0)	---
Yok	-	-	
Fibrozis Skoru			
0	1 (7,7)	3 (9,7)	0,775*
1	3 (23,1)	4 (12,9)	
2	3 (23,1)	5 (16,1)	
3	6 (46,2)	19 (61,3)	
SGT İnflamasyon Skoru			
1	6 (46,2)	11 (35,5)	0,713*
2	4 (30,8)	9 (29,0)	
3	3 (23,1)	11 (35,5)	
Nötrofil Varlığı			
Var	8 (61,5)	20 (64,5)	1,000*
Yok	5 (38,5)	11 (35,5)	
Periferik Sinir İnflamasyonu			
Var	8 (61,5)	20 (64,5)	1,000*
Yok	5 (38,5)	11 (35,5)	

Tablo 15. Devam

	Malignite Durumu		p
	Malignite Var n %	Malignite Yok n %	
Granülom İçi Nekroz Varlığı Var Yok	1 (7,7) 12 (92,3)	1 (3,2) 30 (96,8)	0,508*
Lenf Nodu Var Yok	7 (53,8) 6 (46,2)	10 (32,3) 21 (67,7)	0,309*
KLT Varlığı Var Yok	4 (30,8) 9 (69,2)	3 (9,7) 28 (90,3)	0,170*
Onkosit Varlığı Var Yok	3 (23,1) 10 (76,9)	2 (6,5) 29 (93,5)	0,144*
Vaskülitik Reaksiyon Var Yok	5 (38,5) 8 (61,5)	11 (35,5) 20 (64,5)	1,000*

*Ki-kare testi, **Student-T testi

5. TARTIŞMA

Subakut granüloamatöz tiroidit (SGT), tiroid bezinde ağrıya en sık sebep olan, kendi kendini sınırlayabilen inflamatuvar bir hastalıktır. (Greene, 1971; Pearce, Farwell, ve diğerleri, 2003b) Çoğu tiroid bezi hastalığında olduğu gibi, kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır. SGT her yaşta görülebilmekle birlikte en sık orta yaş grubunda (ortalama 40-50 yaş) saptanır. Çalışmamıza dahil edilen 44 hastanın 36'sı kadın, 8'i erkektir ve olgularımızın yaş ortalaması 48,1'dir. Serimizdeki olgular yaş ve cinsiyet açısından literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. (V. Fatourech ve diğerleri, 2003; Nishihara, Ohye, ve diğerleri, 2008)

Üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ortaya çıkması, en yüksek insidansının yaz aylarında olması sebebiyle etiyolojisinde viral ajanlar özellikle de enterovirüsler suçlanır. Enterovirüsler arasında ekovirüsler, koksaki A ve B virüslerinin SGT'ye sıklıkla neden olduğu düşünülmektedir. (Martino ve diğerleri, 1987) 2019'da ortaya çıkan koronavirüs pandemisi (COVID-19) sonrası yapılan birçok çalışmada geçirilmiş koronavirüs enfeksiyonunun da SGT'ye neden olabileceği bildirilmiştir. (Brancatella ve diğerleri, 2020; Stasiak ve Lewiński, 2021) COVID-19 aşılarının yaygın olarak yapılmasından sonra immünolojik reaksiyonların artışı nedeniyle SGT vakaları izlenmiştir. Bu aşılardan da SGT'ye neden olabileceği bildirilmiştir. (Sözen ve diğerleri, 2021)

SGT'nin evrelerine göre serum TSH, T4 ve T3 değerleri değişkenlik gösterir, ancak genelde hastalar büyük oranda ötiroiddir. (Duinck ve diğerleri, 2002; Kitchener ve Chapman, 1989; Pearce, Farwell, ve diğerleri, 2003b) Çalışmamıza alınan hastaların 35'inin ameliyat öncesi TSH değerlerine, 31'inin T4 değerlerine ve 22'sinin T3 değerlerine ulaşıldı. Ameliyat öncesi tiroid fonksiyon testlerine ulaşılabilen hastalarda bakılan T3 değerleri normal aralıktaydı. Yedi hastanın TSH değerleri normal sınırın altındayken, iki hastanın T4 değeri normal sınırın üstündeydi. Çalışmamıza alınan 28 (%80) hasta ameliyat öncesi ötiroid iken 5 (%14,3) hastada subklinik hipertiroidi ve 2 (%5,7) hastada ise aşikar hipertiroidi varlığı görüldü.

SGT tanısı genellikle tipik klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile konur. Bazı vakalarda ise SGT klinik olarak tiroid bezi karsinomlarını taklit edebilir veya nadiren de olsa tiroid çevresindeki lenf nodları ile karıştırılabilir. Özellikle böyle vakalarda ince iğne aspirasyon sitolojisi yöntemi doğru tanıya ulaşmada çok yararlıdır. (Lamichaney, Sherpa, Das, Bhutia ve Laishram, 2017) Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 30 tanesine

ameliyat öncesi ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Bunların yalnızca bir tanesinin sonucu SGT ile uyumlu olarak bulundu. Çalışmamıza dahil edilen hastalara yapılan ince iğne aspirasyon sitolojileri genellikle şüpheli ya da dominant nodülden yapıldığı için, çoğu vakada ince iğne aspirasyon sitolojisi ile SGT tanısı vermek mümkün olmadı. İnce iğne aspirasyon sitolojisi uygulanan hastalardan, 7'sinin sonucu malignite şüpheli sitoloji (Bethesda V), 4'ünün sonucu folliküler neoplazm şüphesi (Bethesda IV) ve birinin sonucu da folliküler neoplazm (Bethesda IV) olarak raporlandı. Bu hastalara bu nedenlerle total tiroidektomi uygulandı. Otuz bir hasta ise multinodüler guatr (üçünde eşlik eden paratiroid adenomu) nedeniyle opere edilmişti. SGT tedavisinde asıl amaç ağrının giderilmesidir. Bu amaçla non-streoid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlarla düzelmeyen şiddetli ağrılarda kortikosteroid tedavisi eklenir. Tiroidektomi, tedavi seçenekleri arasında çok nadiren yer alır. (Tabassom, Chippa ve Edens, 2022) Mikroskopik olarak tanı koyulan SGT vakalarının çoğuna malignite şüphesi nedeniyle cerrahi uygulandığı bilinmektedir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi ve iyi bir klinik değerlendirme SGT tanısı koymada en güvenilir yoldur. Gerektiğinde ince iğne aspirasyon sitolojisini tekrar değerlendirmek gereksiz cerrahi operasyondan kaçınmak için faydalı olabilir. (Duininck ve diğerleri, 2002; Ranganath ve diğerleri, 2016) Literatürde nadir de olsa SGT'ye bağlı şiddetli ağrı nedeniyle cerrahi uygulanan hastalar bildirilmiştir. SGT'de medikal tedaviye dirençli vakalarda cerrahi operasyonun tedavi seçenekleri arasında düşünülebileceği belirtilmiştir. (Mazza ve diğerleri, 2015; Parulska-Szczepanek ve diğerleri, 2012) İlginç olarak, çalışmamıza dahil edilen bir hasta da SGT ön tanısıyla, yaklaşık 2 yıl aralıklı olarak kortikosteroid tedavisi almasına rağmen şikayetlerinde gerileme olmaması sebebiyle opere edilmişti.

SGT makroskopik olarak tiroid bezinde asimetric büyüme neden olur. Tiroid bezi kesit yüzünde yaygın soluk ve düzensiz alanlar izlenir. Bazı vakalarda tiroid bezi diffüz olarak tutulmaz, lokalize düzensiz sınırlı sert kıvamlı odaklar olarak görülebilir ve malign tümörlerle ayrımı yapılamayabilir. (Prajapati ve Hernandez-Prera, 2019) Çalışmamıza dahil edilen olguların raporlarındaki makroskopik tarifler incelendiğinde en sık izlenen bulgu tiroid bezi parankiminden kolayca ayrılan soluk alanlar oldu. Soluk alanlar 14 olguda bilateral izlenirken, 11 olguda ise tek lobda lokalize olduğu görüldü. Kalan 19 olguda ise zeminde bulunan folliküler nodüler hastalığa ait makroskopik bulgular izlenirken SGT'ye ait makroskopik bulgu saptanmadı.

SGT'de histopatolojik görünüm hastalığın evresine göre farklılık gösterebilir. Sıklıkla aynı parankim içerisinde farklı evreleri temsil eden lezyonları bir arada görmek mümkündür. Erken evrede nötrofillerin infiltrasyonuna bağlı yıkıma uğramış folliküller ve follikül apseleri izlenir. Bununla birlikte nötrofiller, daha yaşlı granülomlar içerisinde de makrofajlar ve diğer kronik iltihap hücreleriyle birlikte izlenebilirler. (Kojima ve diğerleri, 2002; MEACHIM ve YOUNG, 1963; Prajapati ve Hernandez-Prera, 2019) Çalışmamızda olguların 28'inde (%63,6) granülom içi nötrofil varlığı izlenirken 16'sında (%36,4) nötrofil infiltrasyonu izlenmemiştir.

SGT'nin karakteristik histopatolojik elementer lezyonu, birbirleri ile birleşme eğilimi gösteren granülom formasyonlarıdır. Destrukte olmuş follikülleri merkez alan granülomlar, ortada multinükleer dev hücreler tarafından sindirilen kolloid, bunun çevresinde epitelioid makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerinden ibarettir. (Kojima ve diğerleri, 2002)

Granülomların değişmez hücresel elemanı olan multinükleer dev hücreler makrofajların füzyonu ile meydana gelirler. Multinükleer hücrelerin birçok alt tipi vardır. Subakut ya da kronik inflamasyon bölgelerindeki multinükleer dev hücrelerin alt tiplerinin önemi ve bunların formasyonunu indükleyen sinyal yolları tam olarak anlaşılamamıştır. Morfolojilerine ve fonksiyonel özelliklerine göre genel olarak multinükleer dev hücreler 3 alt tipe ayrılır: Langhans tipi dev hücre, osteoklastik tip dev hücre ve yabancı cisim tipinde dev hücre. (Ahmadzadeh, Vanoppen, Rose, Matthys ve Wouters, 2022; McNally ve Anderson, 2011) Multinükleer dev hücreler SGT tanısı için en önemli bulgulardan biridir. Hatta, SGT'nin sinonimlerinden bir tanesi de dev hücreli tiroidittir. Bununla birlikte multinükleer dev hücreler, papiller tiroid karsinomu, sarkoidoz, mikobakteriyel ya da fungal enfeksiyonlarda da görülebildiğinden SGT tanısı için tek başına yeterli değildir. (Prajapati ve Hernandez-Prera, 2019) Çalışmamızda olguların tamamında, en sık Langhans alt tipi olmak üzere, tüm multinükleer dev hücre alt tipleri izlenmiştir.

SGT'de izlenen granülomlar nekrozsuzdur. (Kojima ve diğerleri, 2002; Ranganath ve diğerleri, 2016) Yaygın nekroz görülmesi başta tüberküloz olmak üzere diğer nekrotizan granümatöz hastalıkların araştırılmasını zorunlu kılmalıdır. Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde yaygın nekroz görülmedi. Yalnızca iki olguda tek bir granülomu tutan, granülom içi minik nekroz odağı saptanmıştır.

Onkositler yoğun mitokondri içeriği nedeniyle granüler eozinofilik sitoplazmalı, poligonal şekilli, büyük epitelyal hücrelerdir. Başta kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) olmak üzere benign ya da malign tiroid bezi hastalıklarında onkositler görülebilir. (Mete ve Asa, 2010) Literatürde 69 SGT olgusunun ince iğne aspirasyon sitolojilerinin incelendiği bir çalışmada 5 (%7,6) olguda, 36 olgunun incelendiği bir diğer çalışmada 5 (%18,8) olguda onkositik hücre varlığı bildirilmiştir. (Sahin ve Akpolat, 2019; Solano ve diğerleri, 1997) SGT’de onkositik hücre varlığı açısından olgularımız incelendiğinde 5 (%11,4) olguda onkosit izlenmiştir. Bu olguların 4’ünde, onkosit varlığını açıklayacak eşlik eden KLT birlikteliği görülmüştür.

Tiroid bezinde nodül içi kanama, Riedel tiroiditi, akut süpüratif tiroidit, agresif hızlı büyüyen tümörler tiroid bezinde ağrıya sebep olabilir. Nadiren de olsa Graves’ hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde de kapsül gerilmesine bağlı olarak ağrı görülebilir. Tiroid bezinde ağrının en sık sebebi ise SGT’dir. (Alves, Eidson, Zakarija ve McKenzie, 1989; Ross ve diğerleri, y.y.; Rotondi, Capelli, Locantore, Pontecorvi ve Chiovato, 2017) SGT’de görülen ağrı, parankim içerisindeki ya da tiroid çevresindeki periferik sinirlerin inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonuna bağlı olabilir. Bu açıdan olgularımız değerlendirildiğinde 28 (%63,6) hastada periferik sinirler içerisinde ve etrafında mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmüştür. Periferik sinir infiltrasyonu ile ağrı varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde SGT’ye eşlik eden vaskülitlerin hastalığın olası başlatıcısı olduğuna dair bazı raporlar bildirilmiştir. SGT inflamasyonunda Takayasu arteriti, Henoch-Schoenlein purpurası ve Granülomatozisli polianjitis gibi vaskülitlerin rolü olabileceği düşünülmüştür. (Mukae ve diğerleri, 2015; Ohta ve diğerleri, 2003; Oner, Demircin, Tinaztepe, Akinci ve Tezic, 1996) Çalışmamıza alınan olgular incelendiğinde 16 (%36,4) hastada lenfosit baskınlığında kronik inflamatuvar hücreler tarafından oluşturulan vaskülitik reaksiyon izlenmiştir. Bu hastaların özgeçmişlerinde eşlik eden vaskülitik hastalık saptanmamıştır.

SGT’nin geç evresinde daha fazla olmak üzere interfolliküler alanda fibrozis görülür. Fibrozis genç hastalarda yaşlılara oranla daha şiddetli olarak izlenir. (Schnyder ve Hedinger, 1986) Çalışmamıza dahil edilen 40 yaş altındaki 8 hastanın tamamında şiddetli fibrozis saptanmıştır. Tekrarlayan SGT’li hastalarda Riedel tiroiditi gelişebileceği

literatürde bildirilmiştir. (Cho ve diğerleri, 2007) Çalışmamızdaki hastalar fibrozis açısından değerlendirildiğinde 4 hastada fibrozis görülmezken, 7 hastada hafif şiddette fibrozis, 8 hastada orta şiddette fibrozis ve 25 hastada şiddetli fibrozis izlenmiştir. SGT’de fibrozis ve beraberinde folliküler atrofi görülebilir. Olgular folliküler atrofi açısından incelendiğinde, 28’inde (%63,6) folliküler atrofi izlenirken, 16’sında (%36,4) izlenmemiştir.

SGT genelde tiroid bezini diffüz olarak tutar. Lokalize formu daha nadir olarak izlenir. (Prajapati ve Hernandez-Prera, 2019) Çalışmamızda olguların 9’u sol lobda, 4’ü sağ lobda ve 1’i sağ lob ve isthmusta yerleşmiş olarak izlenmiştir. Geri kalan 30 olguda hem sağ hem de sol lob SGT’den etkilenmiştir. SGT’ye bağlı inflamasyon olgularımızın tamamında tiroid parankimini ilgilendirmekteyken beş olguda parankimin yanı sıra benign nodülleri tutan granülomlar saptandı.

SGT’de peritiroidal yumuşak dokuları, lenf nodları ve paratiroid bezlerini infiltre eden ciddi bir inflamasyonun oluşması beklenmez. Bununla birlikte literatürde eski bir çalışmada SGT’li bir olguya eşlik eden lenf nodunda multinükleer dev hücrelerin eşlik ettiği granümatöz reaksiyon bildirilmiştir. (Danyluk, Stirrat ve Laskin, 1969) Çalışmamıza alınan olguların 22’sinde (%50) tiroid çevresi yumuşak dokuda hafif ve multinükleer dev hücrelerin eşlik etmediği mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Bununla birlikte eşlik eden lenf nodlarında, normal paratiroid dokularında ya da paratiroid adenomlarında granümatöz inflamasyon görülmemiştir.

Kronik inflamasyonun, kanserlerin başlatıcı nedenlerinden biri olduğuna dair çok ciddi kanıtlar vardır. Kronik inflamasyonda salgılanan mediatörler, tümörlerin oluşmasına ve progresyonuna neden olur. (Chai, Siveen, Shanmugam, Arfuso ve Sethi, 2015) Tiroiditler içerisinde KLT’nin papiller tiroid karsinomu ve lenfoma riskini artırdığını gösteren araştırmalar mevcuttur. (Hu ve diğerleri, 2022; Noureldine ve Tufano, 2015; Repplinger ve diğerleri, 2008) Bununla birlikte SGT’li hastalarda artmış kanser riskini kanıtlayan çalışma bulunmamaktadır. Örneğin, Fatourech ve arkadaşları, 160 SGT olgusunu inceledikleri araştırmada, tiroid karsinomu gözlemlememişlerdir. (V. Fatourech ve diğerleri, 2003) Bununla birlikte, az da olsa, tiroid karsinomuna eşlik eden SGT olgusu bildirilmiştir ve bunların rastlantısal oldukları düşünülmüştür. Malignite şüphesi ya da eşlik eden multinodüler guatr nedeniyle opere edilen bu vakaların tamamı papiller karsinomdur. (Choi ve diğerleri, 2012; King ve Chung, 2002; Nishihara, Hirokawa, ve

diğerleri, 2008; Şenel, Karaman ve Ertan, 2016; Ucan ve diğerleri, 2014) Çalışmamızda hastalar karsinom varlığı açısından değerlendirildiğinde 13 (%29,5) hastada SGT'ye eşlik eden karsinom izlenmiştir. Bunların 3'ü (%6,8) minimal invaziv enkapsüle folliküler varyant papiller karsinom, 7'si (%15,9) klasik alt tip papiller mikrokarsinom, 2'si (%4,5) tall cell alt tip papiller mikrokarsinom ve 1'i (%2,3) infiltratif folliküler varyant papiller mikrokarsinom olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki malignite eşlik eden olguların 10 tanesi mikrokarsinomdur ve 5 tanesi insidental olarak saptanmıştır. Bu olguların tamamının zemininde FNH bulunurken, 4 vakada FNH ile KLT birlikteliği izlenmiştir. SGT zemininde rastlanan malignite sıklığı serimizde %29.5 olup oldukça yüksektir. Kurumumuzda daha önce yapılan Graves' hastalığına ve multinodüler guatra eşlik eden tiroid malignitelerinin araştırıldığı çalışmalarda benzer yüksek oranlar bulunmuştur. (GÜÇER, 2016; Semerci ve Gucer, 2023) Malignite sıklığının yüksek olması ve saptanan malign odakların önemli bir kısmının insidental olması örnekleme miktarının fazla oluşu ile ilişkili olabilir. Malignite odakları ile inflamasyon sahaları arasında, birbirlerinden kaynaklandıklarını düşündürecek mikroskopik bağlantı da gözlenmemiştir. Daha da ötesi, olguların tümünde, malignite riskini artırdığı bilinen KLT ve FNH gibi patolojiler tespit edilmiştir. Dolayısıyla, parankim içerisinde karsinom doğurabilecek kadar uzun ömre sahip olmayan SGT'nin malignite odaklarına neden olmadığını düşünmekteyiz. Yalnızca tek bir olgu için geçerli olsa da, bu görüşü destekleyen bir başka bulgu ise serimizde yer alan ve iki yıl boyunca süren ağrı nedeniyle opere edilmek zorunda kalan olguda da eşlik eden malignite odağının olmamasıydı. Malignite eşlik eden SGT olguları ve malignite eşlik etmeyen SGT vakaları cinsiyet, yaş, tiroid bezi ağırlığı, birleşen granülom varlığı, fibrozis skoru, SGT inflamasyon skoru, nötrofil varlığı, periferik sinir infiltrasyonu, granülom içi nekroz varlığı, lenf nodu, KLT varlığı, onkosit varlığı ve vaskülitik reaksiyon (perivasküler inflamasyon) varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunmadı.

Malignite dışında SGT'ye eşlik eden nodüler ya da inflamatuvar tiroid lezyonları da bildirilmiştir. SGT ile birliktelik gösteren folliküler adenomlarda SGT'ye ait granümatöz inflamasyon görülmez. Bunun nedeni olarak folliküler tümörlerin farklı antijeniteye sahip oldukları ve immün yanıt oluşturmadıkları ileri sürülmüştür. (Feinmesser, Murray, Colapinto ve Asa, 1992; Nikolai, Coombs ve Mckenzie, 1981; Zeppa, Benincasa, Lucariello ve Palombini, 2001) Serimizde ise 39 hastada eşlik eden folliküler nodüler hastalık, 7 hastada KLT ve 6 hastada folliküler adenom saptanmıştır.

SGT, normal tiroid parankimine göre daha düzensiz sınırlı ve soluk alanlar oluşturduğundan makroskopik olarak da malignite ile karıştırılabilir. SGT'ye bağlı oluşan soluk alanlar malignite nedeniyle oluşanlara kıyasla daha parlak ve ıslak görünen kesit yüzüne sahiptir. Ayrıca, bu alanların parankim içerisinde yaygın bir biçimde dağıldığı durumlarda, zeminde gözden kaçabilecek küçük malignite odaklarının varlığı unutulmamalı ve örnekleme yaygın bir biçimde yapılmalıdır.

Histopatolojik olarak, SGT ayırıcı tanısında granümatöz inflamasyon yapan diğer hastalıklar yer alır. Palpasyon tiroiditi, sarkoidoz, tüberküloz ve fungal tiroiditler ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Palpasyon tiroiditi genellikle tek follikülü etkiler, oluşan granülomlar dağınıktır, birbirleri ile birleşmez ve diffüz tutulum görülmez (Resim 20). SGT'nin aksine palpasyon tiroiditinde nötrofil görülmez. Ayrıca palpasyon tiroiditinde klinik, radyolojik, biyokimyasal ve makroskopik bulgu yoktur. Sarkoidozda SGT'nin aksine granülomlar interstisyel yerleşimlidir (Resim 21). Sarkoidoz aynı zamanda multisistemik semptomlara da neden olabilir. Tüberkülozda görülen granülomlarda kazeifikasyon nekrozu izlenir. Aside dirençli basillerin histokimyasal yöntemlerle gösterilmesiyle SGT'den ayrımı yapılır. Fungal tiroiditler de granümatöz inflamasyon yapabilirler. Özel histokimyasal boyalarla mantar hif ya da sporları gösterilerek SGT'den ayrım yapılabilir.(Luciano Z. Goldani ve diğerleri, 2006; Hwang ve Park, 1988; Ozkan ve diğerleri, 2005; Terzidis ve diğerleri, 2007)

SGT'nin karakteristik histopatolojik bulgularından biri de multinükleer dev hücrelerdir. Multinükleer dev hücreler lenfoid malignitelerde de sıklıkla izlenir. (Rengstl, Rieger ve Newrzela, 2014) Çalışmamızdan yanırlıkla SGT tanısı alıp çıkarılan bir olguda tiroid parankiminde dev hücrelerin yanı sıra atipik lenfoid hücre infiltrasyonu görüldü. Bu alanlarda lenfosit, histiyosit, plazma hücreleri, eozinofiller, Reed-Sternberg hücreleri ve varyantları ile uyumlu atipik hücreler görüldü (Resim 22). Hastanın tiroidektomiden yaklaşık 1 yıl sonra Hodgkin lenfoma tanısı aldığı öğrenildi. Özellikle tecrübesiz patologlar açısından multinükleer dev hücrelerin eşlik ettiğı maligniteler de SGT ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bölgemiz (Doğu Karadeniz Bölgesi) endemik guatr bölgesidir. Laboratuvarımızda çeşitli nedenlere bağlı olarak çok sayıda tiroid bezi spesmeni incelenmektedir. Çalışmamıza 2009-2019 yılları arasında farklı nedenlere bağlı olarak yapılan tiroidektomi ameliyatlari sonrası tanı alan 44 adet SGT olgusu dahil edilmiştir. Bu 44 SGT olgusunun histopatolojik bulguları ayrıntılı olarak incelenmiştir.

SGT'nin tedavisi medikaldir. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında çok nadiren yer alır. Olgularımızdan yalnızca bir tanesi, yaklaşık 2 yıl devam eden, kortikosteroid tedavisine rağmen dinmeyen şiddetli ağrı sebebiyle opere edilmişti. Cerrahi operasyon, dirençli ağrıya sebep olan SGT olgularında tedavi seçenekleri arasında düşünülebilir.

SGT tanısında İİAS oldukça yararlıdır. Çalışmamızdaki olguların yalnızca 1 tanesinin İİAS sonucu SGT ile uyumlu olarak raporlanmıştır. Bunun nedeni İİAS işleminin şüpheli/dominant nodüllerden yapılmasıdır. Bu olgunun da opere edilmesinin nedeni multinodüler guatr ve dominant nodül de SGT nedeniyle oluşan heterojen hipoeoik nodüldü.

SGT'de ağrının sebebi olarak tiroid bezinde büyümeye bağlı kapsül gerilmesi suçlanmıştır. Ancak normal tiroid bezi boyutlarına sahip SGT olgularında da ağrı görülür. Çalışmamızdaki 28 (%63,6) hastanın periferik sinirlerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. SGT'li hastalarda ağrının sebebi periferik sinir inflamasyonu olabilir. Periferik sinir inflamasyonu ile ağrı arasındaki ilişkiyi kanıtlayabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Olgularımızın tamamında birleşen follikülosentrik granülomlar izlenmiştir. SGT tanısı için birleşen granülomların varlığı en yaygın saptanan bulgudur.

SGT granülomlarında genellikle nekroz görülmez. Olgularımızın 2 (%4,5) tanesinde granülomlarda fokal minik nekroz odakları izlenmiştir. Daha büyük ve yaygın nekroz odaklarının varlığında diğer olasılıklar mutlaka dışlanmalıdır.

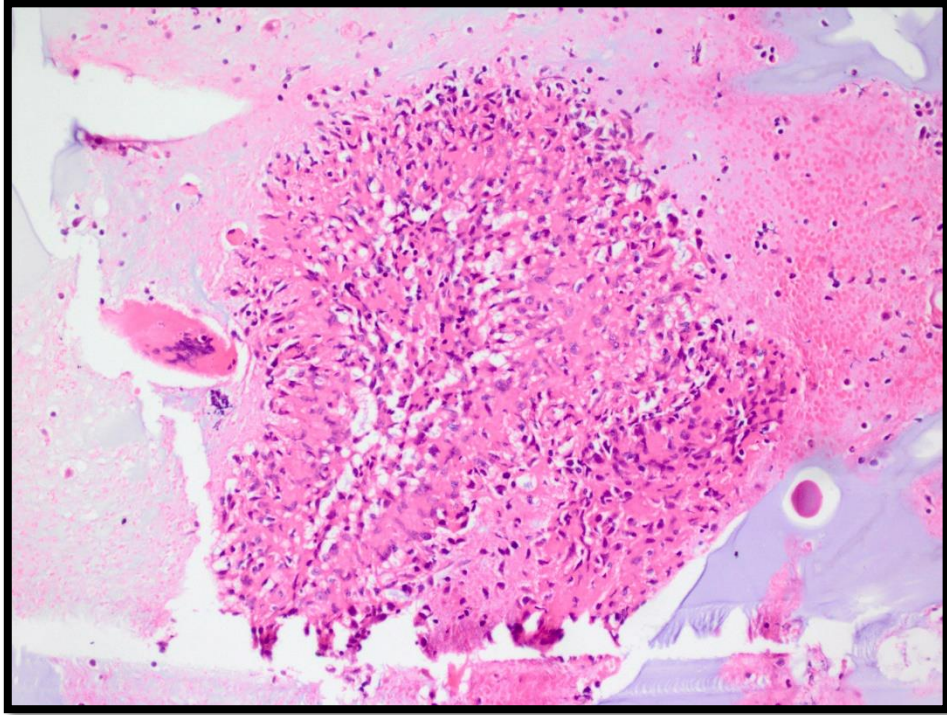
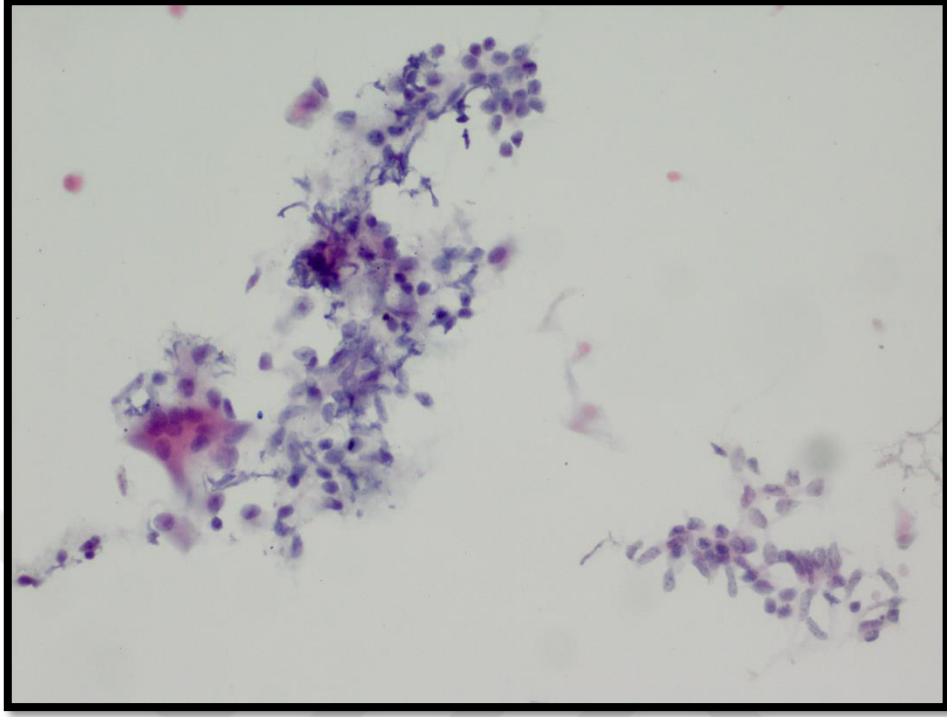
Çalışmamızdaki olguların 22'sinde (%50) SGT'ye bağlı kronik inflamasyon tiroid çevresi yumuşak dokuda izlenmesine rağmen olguların hiçbirinde lenf nodu, timus ya da paratiroid bezinde granümatöz inflamasyon görülmemiştir. Dolayısıyla, bu organlar içerisinde granülomların gözlenmesi, diğer granümatöz hastalıkların dışlanması için uyarıcı olmalıdır.

SGT'ye nadiren de olsa karsinomlar eşlik edebilir. Çalışmamızdaki olguların 13'ünde (%29,5) papiller tiroid karsinomu izlenmiştir. Bunların çoğu mikrokarsinomdur ve bir kısmı da insidental olarak saptanmıştır. SGT'ye bağlı yaygın inflamasyon varlığında parankim içi ufak malignite odakları makroskopik ve mikroskopik olarak gözden kaçabilir. Bu nedenle SGT varlığında eşlik edebilecek malignite odaklarının tespiti için örnekleme daha yaygın ve dikkatlice yapılmalıdır.

Histopatolojik olarak SGT'nin ayırıcı tanısında granüloamatöz hastalıkların yanı sıra multinükleer dev hücrelerin eşlik ettiği maligniteler de yer alır. Asıl tedavisi medikal olduğundan rutin pratikte sıkça karşılaşılmayan SGT tanısı verilirken özellikle deneyimsiz patologlar ayırıcı tanıda dikkatli olmalıdır.



RESİMLER



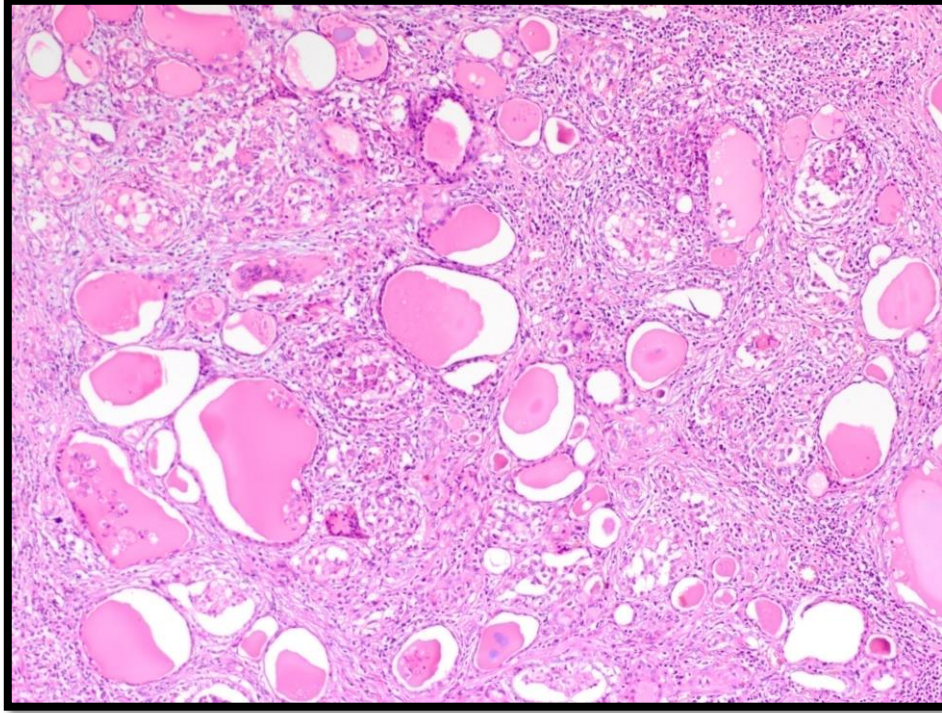
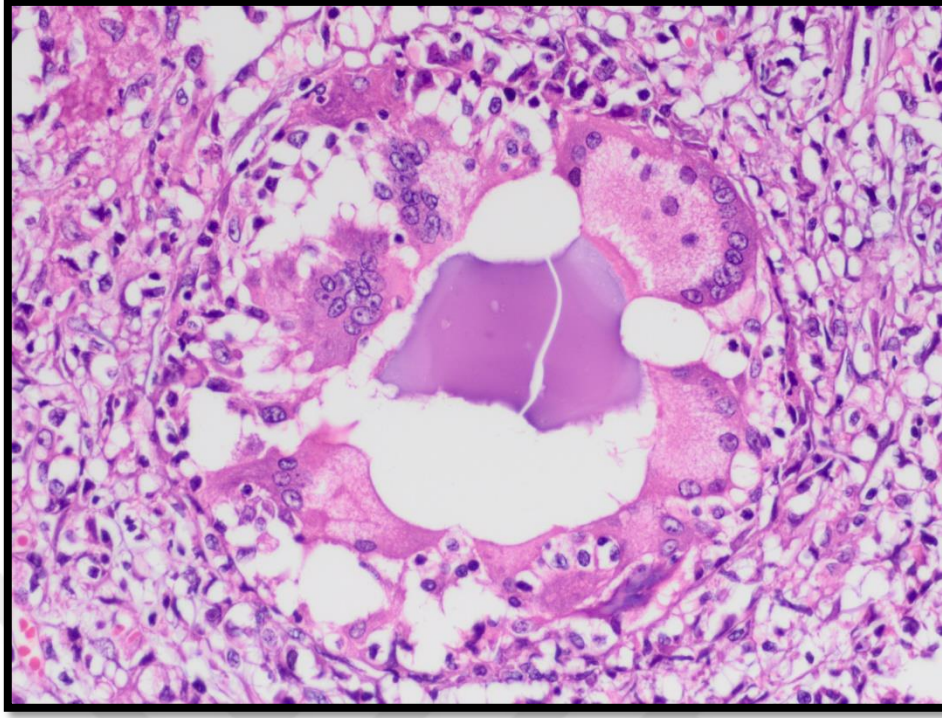
Resim 1,2. Follikül epitel hücreleri yanı sıra iğsi görünümlü epitelioid histiyositler ve multinükleer dev hücre varlığı (PAPx200), hücre bloğu kesitlerinde nekrozsuz granülom varlığı, multinükleer dev hücre ve kolloid partikülü (HEEx200)



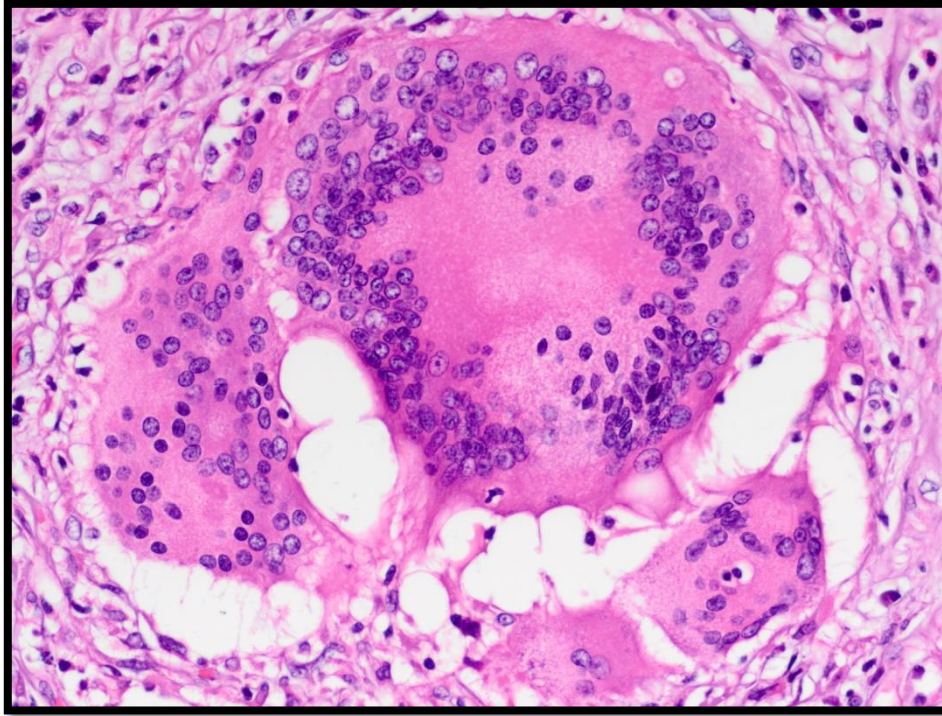
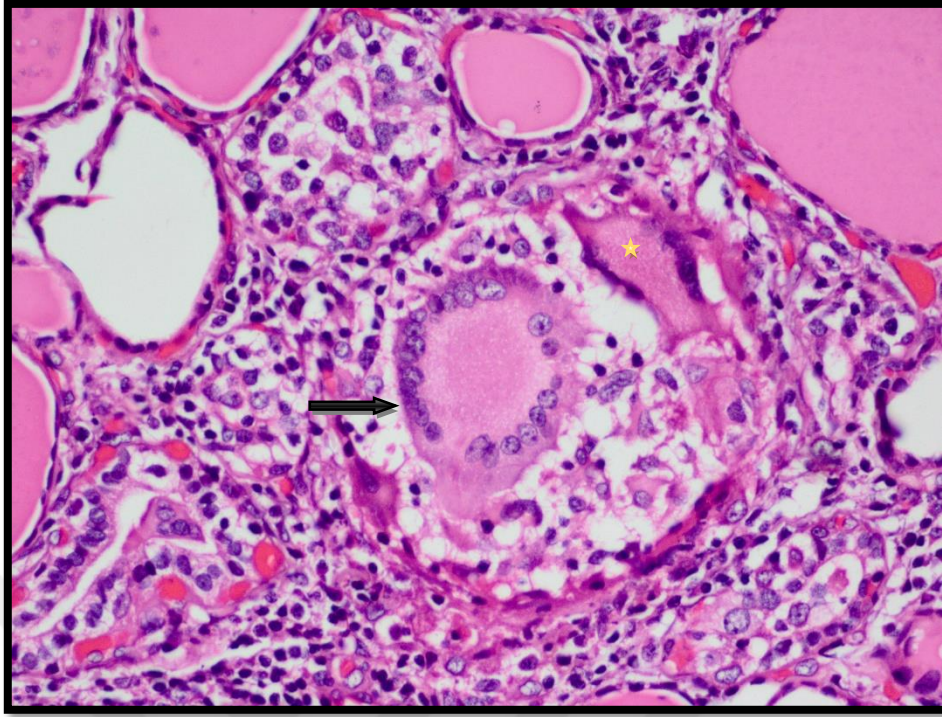
Resim 3. Bez parankiminde diffüz ve nodüler tutulum. Bu görünüm malignite ile karıştırılabilir.



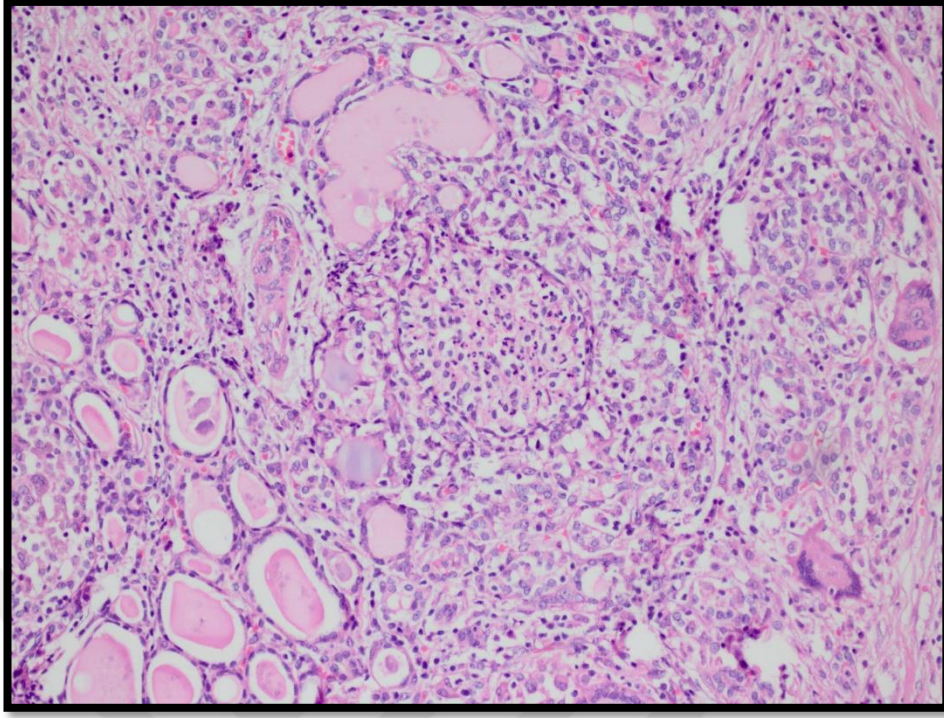
Resim 4. Tiroid bezinin sağ lobunu diffüz olarak tutan ve parankimde soluk alanlar şeklinde izlenen SGT. İsthmus ve sol lobda makroskopik olarak belirgin bir değişiklik görülmesine de mikroskopik incelemede SGT ile uyumlu inflamasyon mevcuttu.



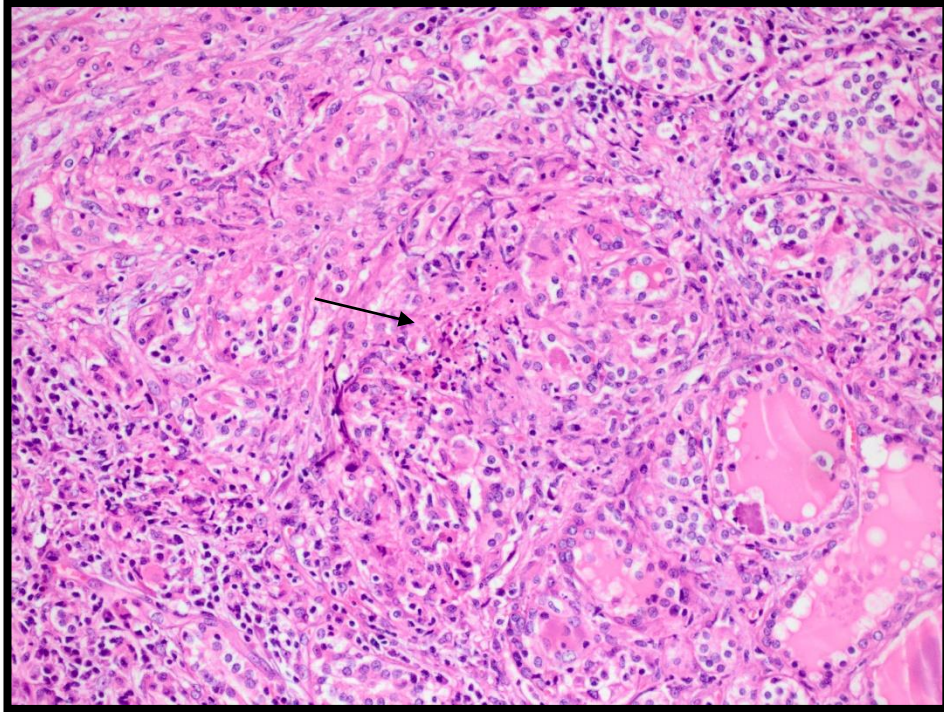
Resim 5,6. SGT’de granülomlar follikül merkezli olup kolloid, multinükleer dev hücreler tarafından fagosit  edilir. Epitelioid histiyositler, lenfositler ve plazma hücreleri granülomların yapısına katılan diğ er inflamatu ar elemanlardır. Bu granülomlar birbirleri ile birleşerek parankimi ortadan kaldırırlar (HEx400-100).



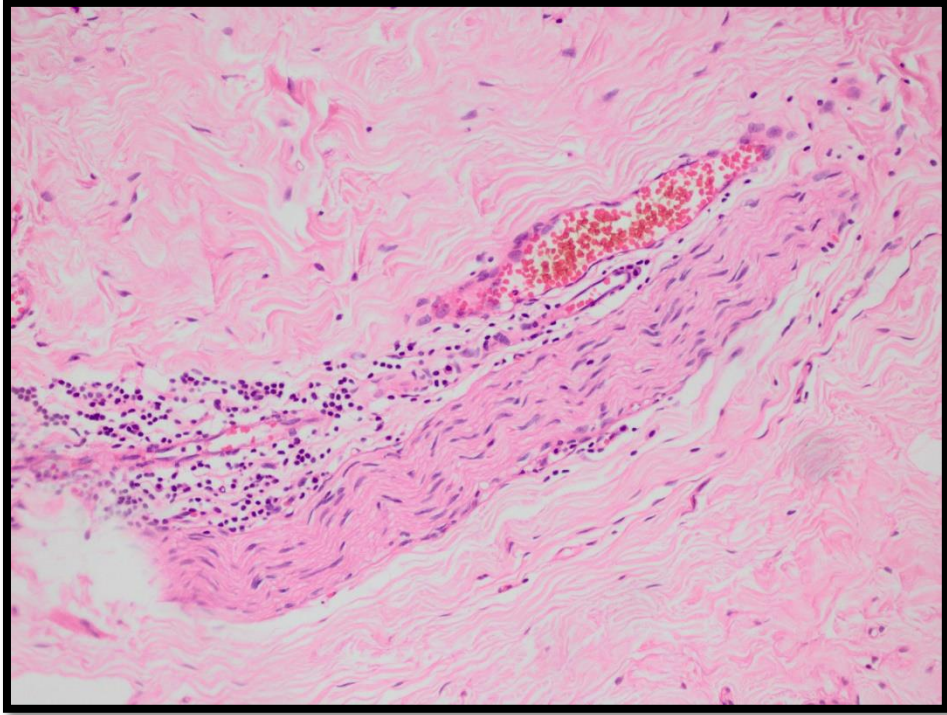
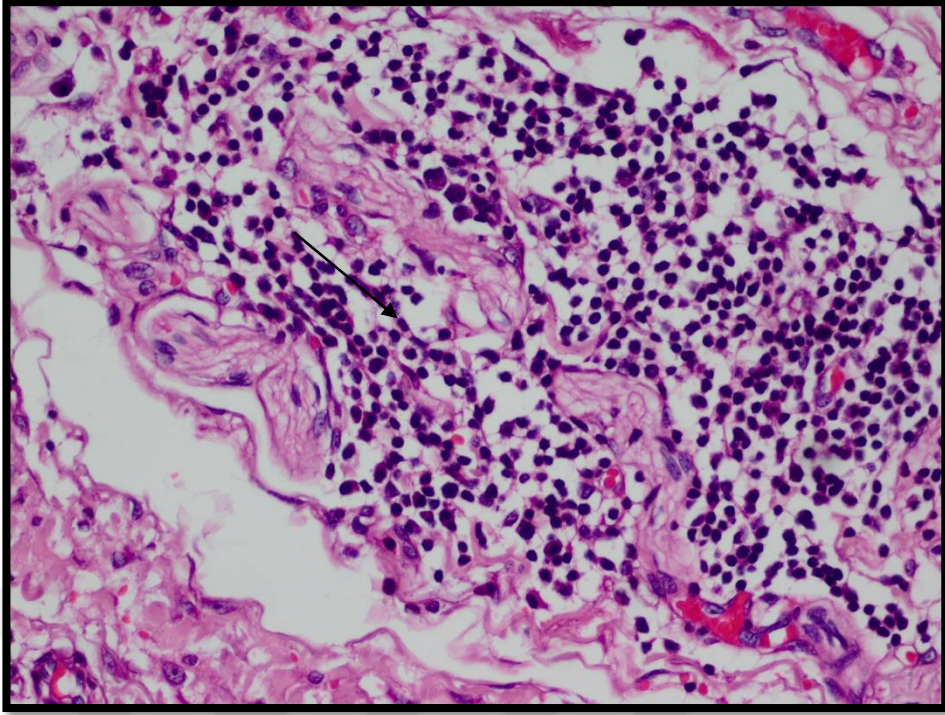
Resim 7,8. Epitelioid histiyositlerin füzyonu ile oluşan multinükleer dev hücreler çeşitli tiplerde görülebilir. Langhans tipi dev hücre (siyah ok), yabancı cisim tipi dev hücre (sarı yıldız) ve osteoklastik tip dev hücre (Resim 8) SGT’de görülen dev hücre tipleridir (HEx400).



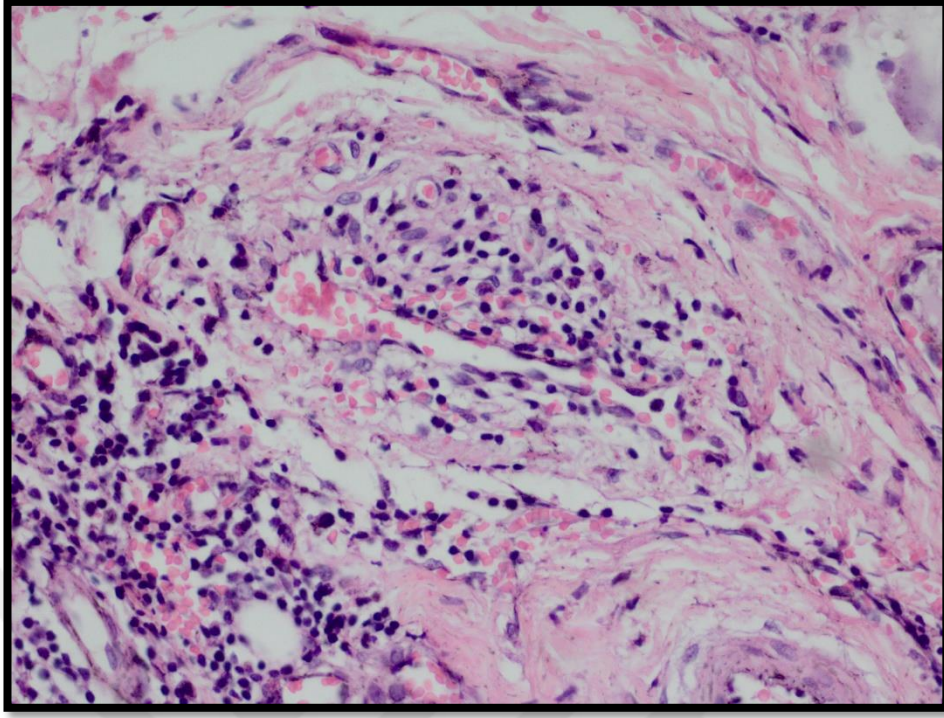
Resim 9. İnflamasyonun erken safhasında etkilenen folliküllerin bazılarında değişen şiddetlerde nötrofil infiltrasyonu izlenir (HEEx100).



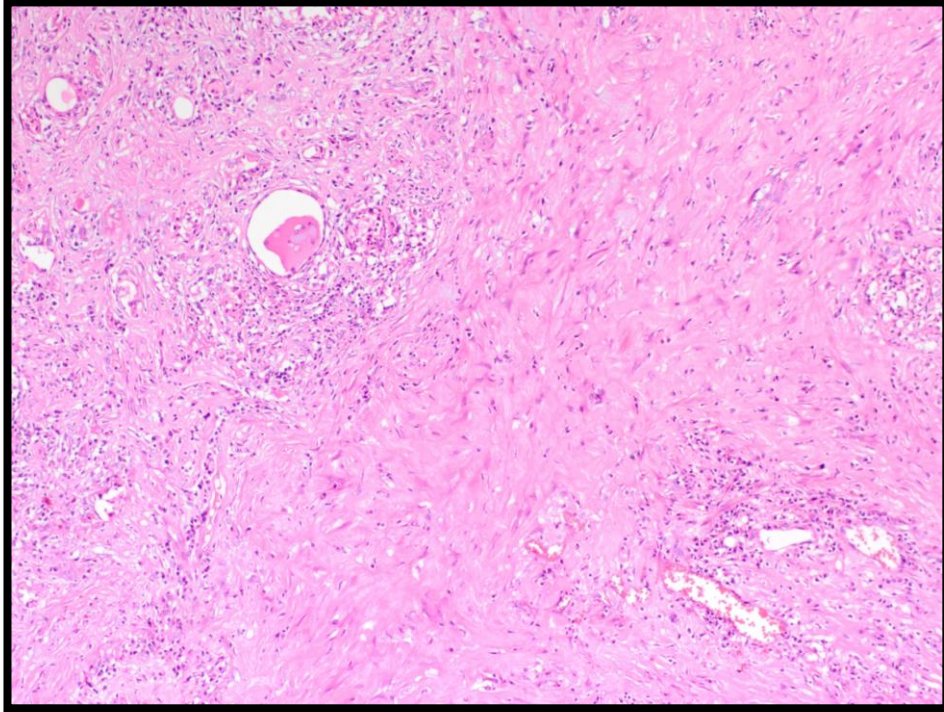
Resim 10. SGT’de granülom odaklarında nekroz izlenmez. Olgularımızdan 2 tanesinde granülom içi minik koagülasyon nekroz odağı izlenmiştir (HEEx100).



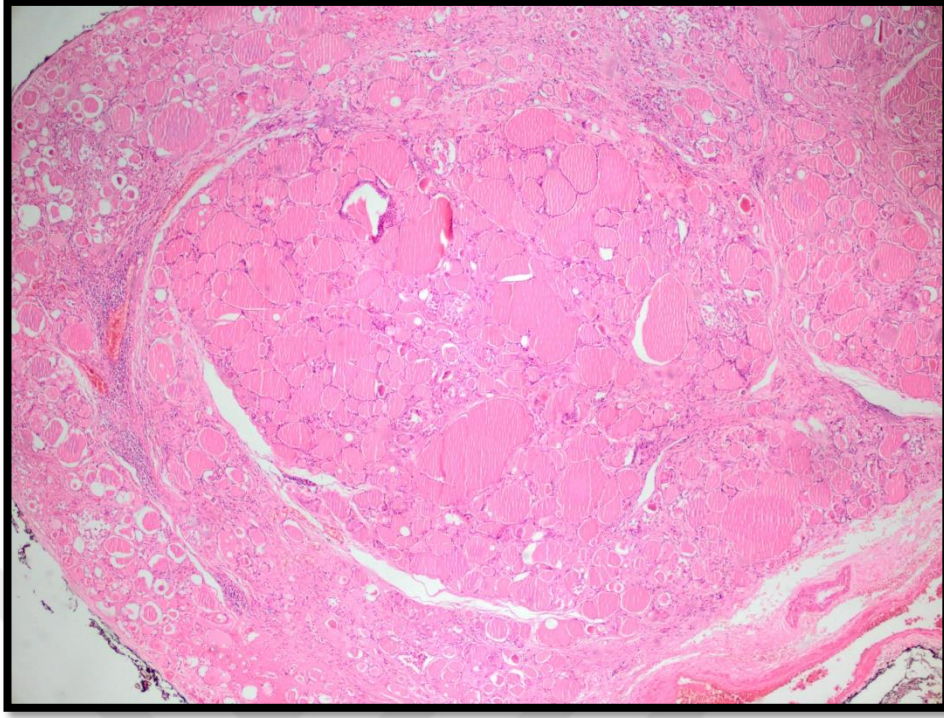
Resim 11,12. SGT ağırlı tiroiditin en sık nedenidir. Ağrının nedeni olarak ödem ve tiroidin psödokapsülünde gerilme ileri sürülse de tiroid içi ve çevresindeki periferik sinirler etrafında saptadığımız değişen şiddetlerdeki lenfositik infiltrasyon ağrının nedenlerinden biri olabilir (HEx400-200).



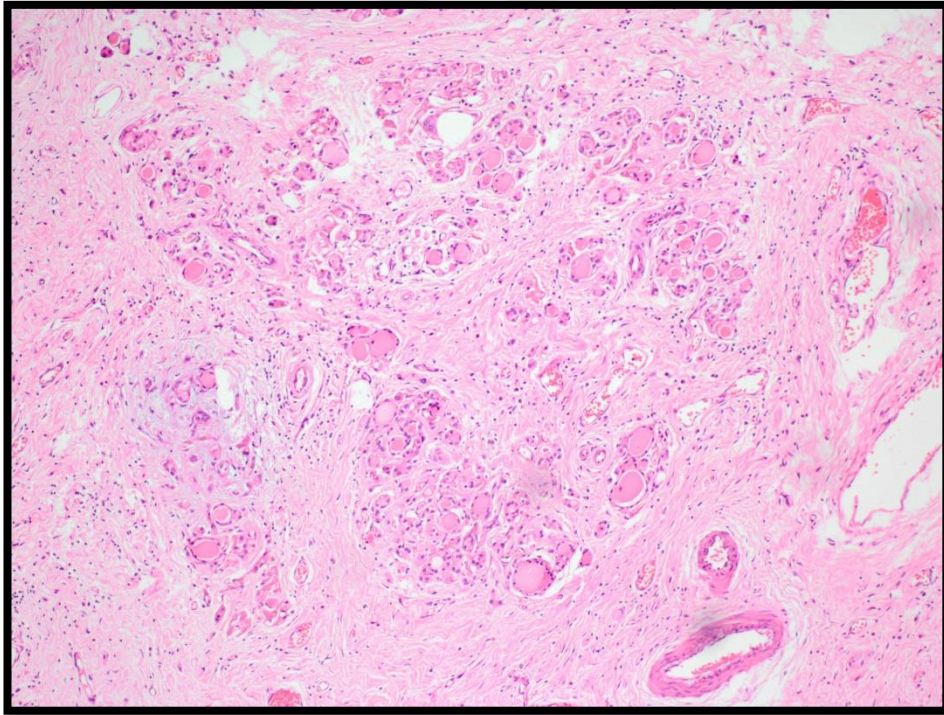
Resim 13. SGT’de değişen kalibrelerde damarların duvarında gözlenen lenfoplazmatik iltihabi hücre infiltrasyonu (HEx400).



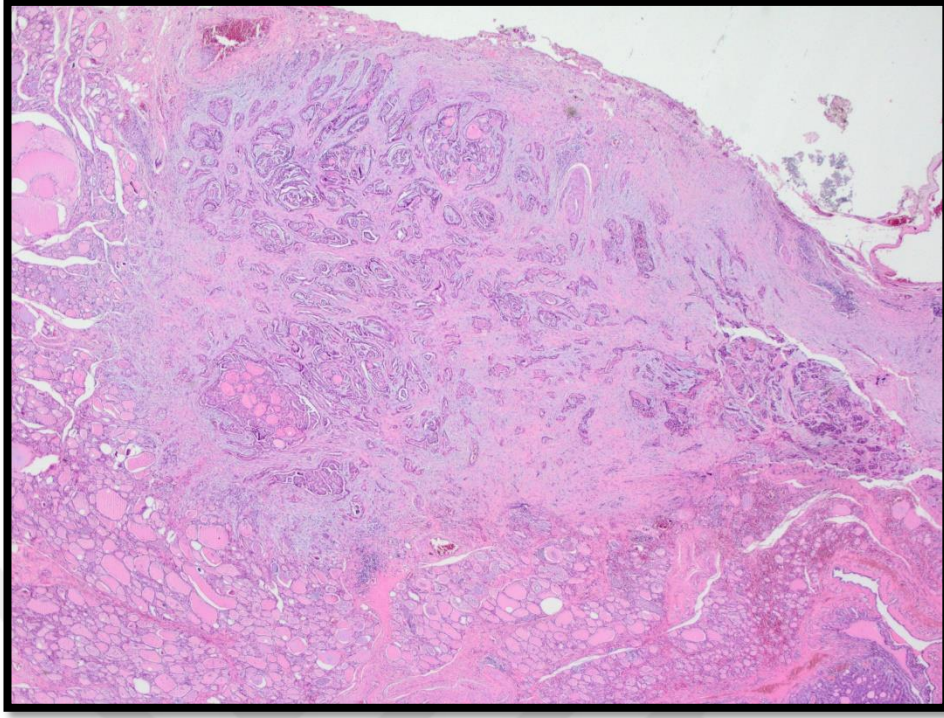
Resim 14. SGT’de folliküler yıkım sonrası parankim içerisinde gelişen değişen şiddetlerde fibrozis odakları (HEx100).



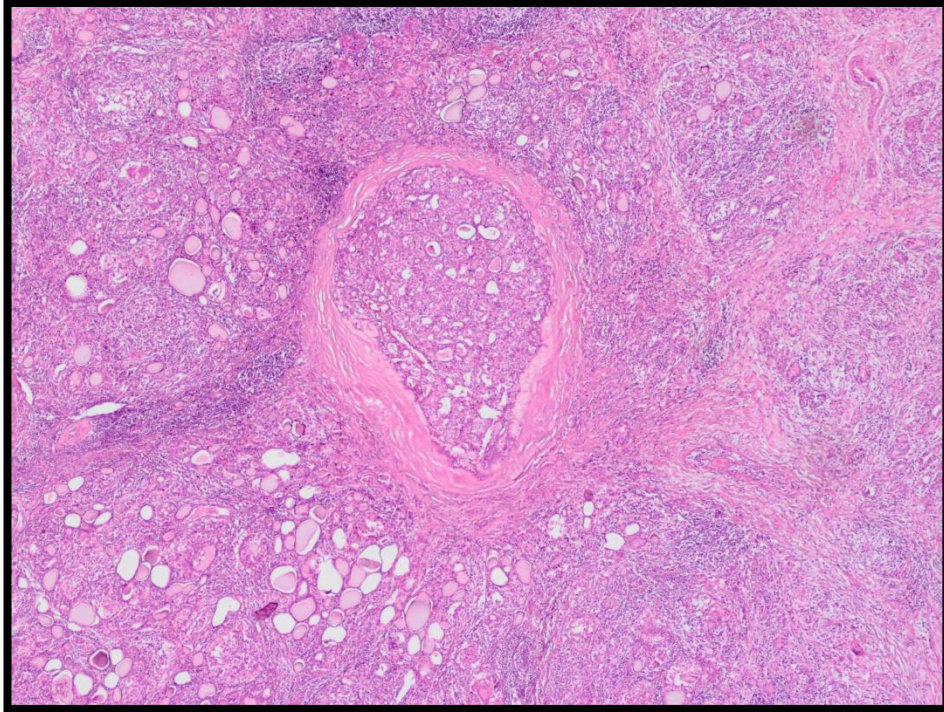
Resim 15. SGT’de meydana gelen inflamasyon nadiren nodül içi tutulum gerçekleştirebilir (HEx100).



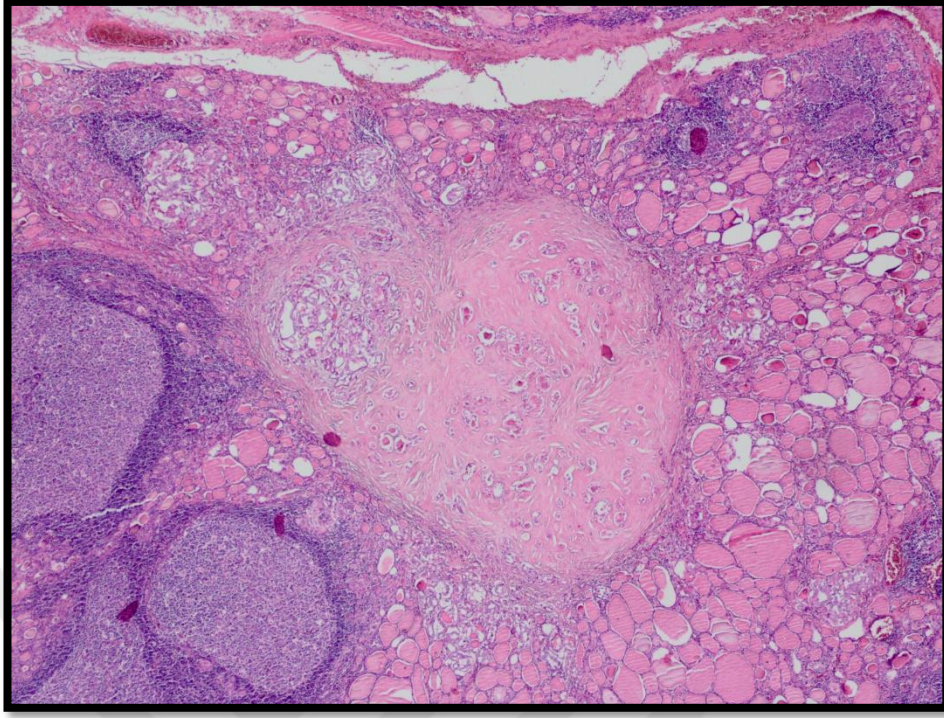
Resim 16. SGT sonrası bazı olgularda fibrozis ve folliküler atrofi şiddetli olabilir ve parankim meme dokusunu andırabilir (HEx100).



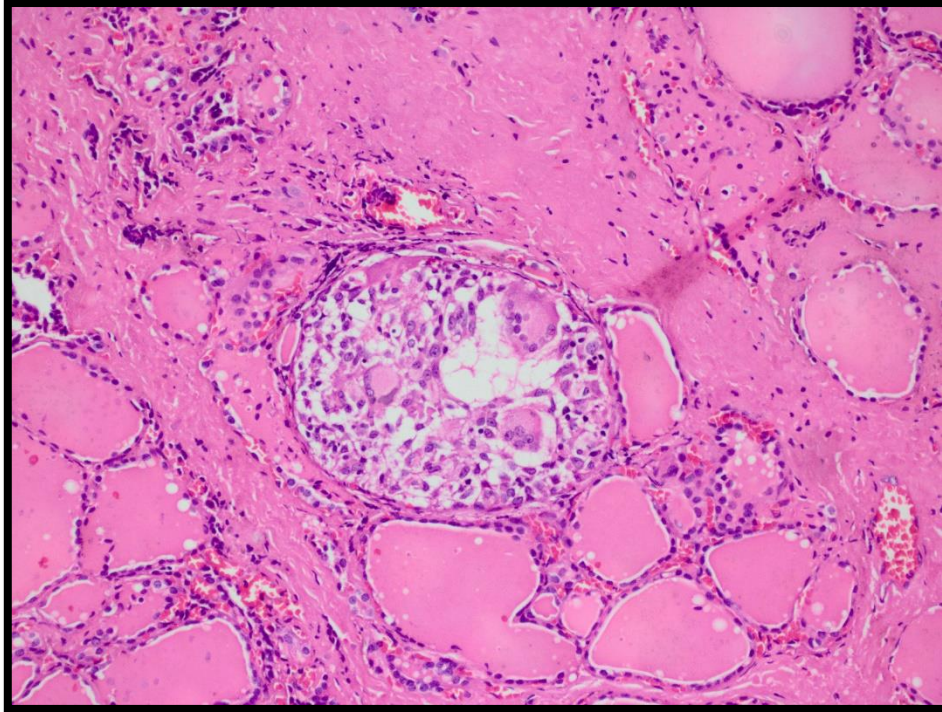
Resim 17. SGT alanından uzakta, cerrahi sınırdaki devamlılık gösteren invaziv klasik alt tip papiller mikrokarsinom odağı (HEx20).



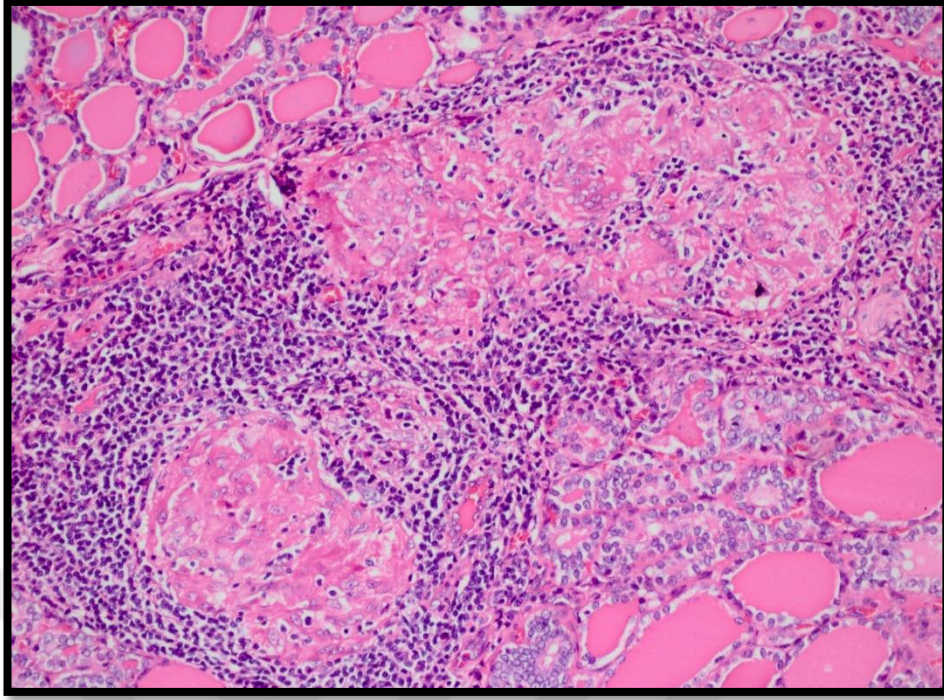
Resim 18. SGT alanına komşu, enkapsüle, minimal kapsül invazyonu gösteren folliküler varyant papiller mikrokarsinom odağı (HEx40).



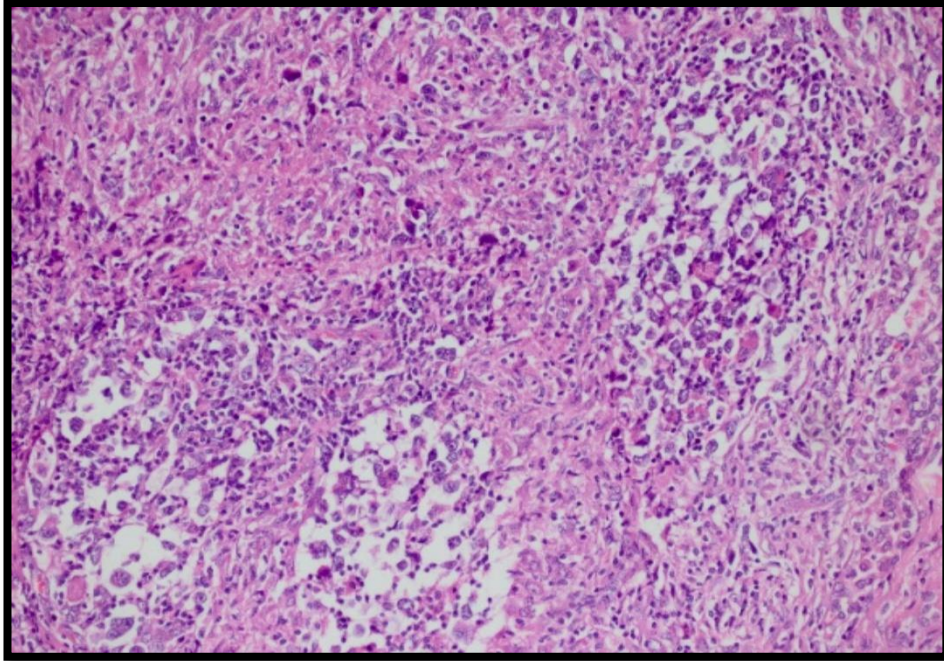
Resim 19. SGT alanından uzakta ancak KLT (Hashimoto tiroiditi) zemininde gelişen infiltratif klasik alt tip papiller mikrokarsinom odağı (HEx40).



Resim 20. Palpasyon tiroiditi elementer lezyon olarak SGT granülomlarına benzese de genellikle tek bir follikülü tutar ve granülom odakları birbirleri ile birleşmez (HEx200).



Resim 21. Sarkoidozda izlenen granülomlar follikül merkezli değildir ve folliküller arasında yerleşirler (HEx200).



Resim 22. Hodgkin lenfomanın tiroid tutulumu nadirdir. Ancak fotoğrafta olduğu gibi neoplastik hücreler tarafından infiltre edilen folliküller SGT'de gözlenen granülomları taklit ederek yanlış tanıya neden olabilirler. Nekroz varlığı ve beklenmeyen atipik hücrelerin gözlenmesi durumunda SGT tanısından kaçınılmalı ve ayırıcı tanıda daha dikkatli olunmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- A D Hoyes, D. R. K. (1985). Anatomy and development of the thyroid gland. *Ear Nose Throat J.*, 64(7), 318–333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3837720/> adresinden erişildi.
- Ahmadzadeh, K., Vanoppen, M., Rose, C. D., Matthys, P. ve Wouters, C. H. (2022). Multinucleated Giant Cells: Current Insights in Phenotype, Biological Activities, and Mechanism of Formation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10. doi:10.3389/FCELL.2022.873226
- Ahmed, R., Al-Shaikh, S. ve Akhtar, M. (2012). Hashimoto thyroiditis: a century later. *Advances in anatomic pathology*, 19(3), 181–186. doi:10.1097/PAP.0B013E3182534868
- Al-Dajani, N. ve Wootton, S. H. (2007). Cervical lymphadenitis, suppurative parotitis, thyroiditis, and infected cysts. *Infectious disease clinics of North America*, 21(2), 523–541. doi:10.1016/J.IDC.2007.03.004
- Alves, C., Eidson, M. S., Zakarija, M. ve McKenzie, J. M. (1989). Graves disease presenting as painful thyroiditis. *European journal of pediatrics*, 148(7), 603–604. doi:10.1007/BF00441509
- Berger, S. A., Zonszein, J., Villamena, P. ve Mittman, N. (1983). Infectious diseases of the thyroid gland. *Reviews of infectious diseases*, 5(1), 108–122. doi:10.1093/CLINIDS/5.1.108
- Beynon, M. E. ve Pinneri, K. (2016). An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist. *Academic forensic pathology*, 6(2), 217–236. doi:10.23907/2016.024
- Biddinger, P. W. (2009a). Embryology and developmental lesions. *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid* içinde (ss. 11–28).
- Biddinger, P. W. (2009b). Normal anatomy and histology. *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid* içinde (ss. 1–10).
- Biddinger, P. W. (2009c). Thyroiditis. *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid* içinde (ss. 39–59).
- Bindra, A. ve Braunstein, G. D. (2006). Thyroiditis. *American Family Physician*, 73(10), 1769–76.
- Brancatella, A., Ricci, D., Viola, N., Sgrò, D., Santini, F. ve Latrofa, F. (2020). Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(7), 2367–2370. doi:10.1210/CLINEM/DGAA276
- Brix, T. H., Kyvik, K. O. ve Hegedüs, L. (2000). A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(2), 536–539. doi:10.1210/JCEM.85.2.6385
- Bulbuloglu, E., Ciralik, H., Okur, E., Ozdemir, G., Ezberci, F. ve Cetinkaya, A. (2006).

- Tuberculosis of the thyroid gland: review of the literature. *World journal of surgery*, 30(2), 149–155. doi:10.1007/S00268-005-0139-1
- Cansu, G. B., Taskiran, B., Bakar, T. ve Cengiz, B. P. (2016). An unusual case in endocrinology practice: Suture granuloma. *Endocrine regulations*, 50(3), 145–147. doi:10.1515/ENR-2016-0016
- Carcangiu, M. L. (2007). Thyroid. *Histology for pathologists* içinde (ss. 1129–1148).
- Carney, J. A., Moore, S. B., Northcutt, R. C., Woolner, L. B. ve Stillwell, G. K. (1975). Palpation thyroiditis (multifocal granulomatous folliculitis). *American journal of clinical pathology*, 64(5), 639–647. doi:10.1093/AJCP/64.5.639
- Caturegli, P., De Remigis, A. ve Rose, N. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*, 13(4–5), 391–397. doi:10.1016/J.AUTREV.2014.01.007
- Chai, E. Z. P., Siveen, K. S., Shanmugam, M. K., Arfuso, F. ve Sethi, G. (2015). Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer. *The Biochemical journal*, 468(1), 1–15. doi:10.1042/BJ20141337
- Cho, M. H., Kim, C. S., Park, J. S., Kang, E. S., Ahn, C. W., Cha, B. S., ... Lee, H. C. (2007). Riedel's thyroiditis in a patient with recurrent subacute thyroiditis: a case report and review of the literature. *Endocrine journal*, 54(4), 559–562. doi:10.1507/ENDOCRJ.K06-186
- Choi, Y., Choi, Y. S., Kim, B. K., Kwon, H. J., Lee, J. S., Heo, J. J., ... Chun, B. K. (2012). Subacute Thyroiditis With Coexisting Papillary Carcinoma Diagnosed by Immediately Repeat Fine Needle Aspiration: A Case Report. *Journal of Medical Cases*, 3(5), 308–311. doi:10.4021/jmc.v3i5.665
- Chui, M. H., Cassol, C. A., Asa, S. L. ve Mete, O. (2013). Follicular epithelial dysplasia of the thyroid: morphological and immunohistochemical characterization of a putative preneoplastic lesion to papillary thyroid carcinoma in chronic lymphocytic thyroiditis. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 462(5), 557–563. doi:10.1007/S00428-013-1397-1
- Danyluk, J. M., Stirrat, J. H. ve Laskin, M. M. (1969). Subacute (granulomatous) thyroiditis associated with granulomatous changes in adjacent lymph nodes - PubMed. *Canadian Medical Association journal*, 100(8), 388–390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5765406/> adresinden erişildi.
- Duininck, T. M., van Heerden, J. A., Fatourech, V., Curlee, K. J., Farley, D. R., Thompson, G. B., ... Lloyd, R. V. (2002). de Quervain's thyroiditis: surgical experience. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 8(4), 255–258. doi:10.4158/EP.8.4.255
- Engkakul, P., Mahachoklertwattana, P. ve Poomthavorn, P. (2011). Eponym : de Quervain thyroiditis. *European journal of pediatrics*, 170(4), 427–431. doi:10.1007/S00431-010-1306-4

- Erdem, N., Erdogan, M., Ozbek, M., Karadeniz, M., Cetinkalp, S., Gokhan Ozgen, A., ... Kabalak, T. (2007). Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single university center in Turkey. *Journal of endocrinological investigation*, 30(7), 546–550. doi:10.1007/BF03346347
- Fatourechi, M. M., Hay, I. D., McIver, B., Sebo, T. J. ve Fatourechi, V. (2011). Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 21(7), 765–772. doi:10.1089/THY.2010.0453
- Fatourechi, V., Aniszewski, J. P., Fatourechi, G. Z. E., Atkinson, E. J. ve Jacobsen, S. J. (2003). Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(5), 2100–2105. doi:10.1210/JC.2002-021799
- Feinmesser, M., Murray, D., Colapinto, N. ve Asa, S. L. (1992). Granulomatous and lymphocytic thyroiditis associated with a follicular adenoma. *Endocrine pathology*, 3(2), 105–109. doi:10.1007/BF02921350
- Fellegara, G. ve Rosai, J. (2015). Multifocal fibrosing thyroiditis: report of 55 cases of a poorly recognized entity. *The American journal of surgical pathology*, 39(3), 416–424. doi:10.1097/PAS.0000000000000337
- Fernández, L. P., López-Márquez, A., Martínez, Á. M., Gómez-López, G. ve Santisteban, P. (2013). New insights into FoxE1 functions: identification of direct FoxE1 targets in thyroid cells. *PLoS one*, 8(5). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0062849
- Goldani, L. Z., Klock, C., Diehl, A., Monteiro, A. C. ve Maia, A. L. (2000). Histoplasmosis of the thyroid. *Journal of clinical microbiology*, 38(10), 3890–3891. doi:10.1128/JCM.38.10.3890-3891.2000
- Goldani, Luciano Z., Zavascki, A. P. ve Maia, A. L. (2006). Fungal thyroiditis: an overview. *Mycopathologia*, 161(3), 129–139. doi:10.1007/S11046-005-0239-3
- Graham, A. ve Gilliland, I. C. (1959). Riedel's thyroiditis. *British medical journal*, 2(5146), 225–226. doi:10.1136/BMJ.2.5146.225-A
- Greene, J. N. (1971). Subacute thyroiditis. *The American journal of medicine*, 51(1), 97–108. doi:10.1016/0002-9343(71)90327-5
- GÜÇER, H. (2016). Graves' Hastalığına Sahip Olgularda Tiroid Maligniteleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 43(3), 460–467. doi:10.5798/diclemedj.0921.2016.03.0713
- GÜÇER, H. (2018). Neoplazi Dışı Tiroid Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Patoloji - Özel Konular*, 3(1), 31–48. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-neoplazi-disi-tiroid-hastaliklari-81792.html> adresinden erişildi.
- Gucer, H. ve Mete, O. (2018). Positivity for GATA3 and TTF-1 (SPT24), and Negativity for Monoclonal PAX8 Expand the Biomarker Profile of the Solid Cell Nests of the Thyroid

- Gland. *Endocrine Pathology*, 29(1), 49–58. doi:10.1007/S12022-017-9511-6/METRICS
- Hanzlick, R. ve Wilson, R. (1988). Minocycline-related black thyroid. *The American journal of forensic medicine and pathology*, 9(3), 201–202. doi:10.1097/00000433-198809000-00003
- Harach, H. R. ve Jasani, B. (1993). Thyroid multifocal granulomatous folliculitis (palpation thyroiditis): An immunocytochemical study. *Endocrine pathology*, 4(2), 105–109. doi:10.1007/BF02914460
- Harigopal, M., Sahoo, S., Recant, W. M. ve DeMay, R. M. (2004). Fine-needle aspiration of Riedel’s disease: report of a case and review of the literature. *Diagnostic cytopathology*, 30(3), 193–197. doi:10.1002/DC.10420
- HAY, I. D. (1985). Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clinic proceedings*, 60(12), 836–843. doi:10.1016/S0025-6196(12)64789-2
- HAZARD, J. B. (1955). Thyroiditis: a review. *American journal of clinical pathology*, 25(3). doi:10.1093/AJCP/25.3.289
- Hegedüs, L., Karstrup, S. ve Rasmussen, N. (1986). Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 155(1), 142–145. doi:10.1016/0002-9378(86)90098-0
- Hegedüs, L., Perrild, H., Poulsen, L. R., Andersen, J. R., Holm, B., Schnohr, P., ... Hansen, J. M. (1983). The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 56(2), 260–263. doi:10.1210/JCEM-56-2-260
- Hiromatsu, Y., Ishibashi, M., Miyake, I., Soyejima, E., Yamashita, K., Koike, N. ve Nonaka, K. (1999). Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 9(12), 1189–1193. doi:10.1089/THY.1999.9.1189
- Hu, X., Wang, X., Liang, Y., Chen, X., Zhou, S., Fei, W., ... Que, H. (2022). Cancer Risk in Hashimoto’s Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 13. doi:10.3389/FENDO.2022.937871
- Hwang, T. S. ve Park, S. H. (1988). Histopathologic study of the so called “palpation thyroiditis”. *Journal of Korean medical science*, 3(1), 27. doi:10.3346/JKMS.1988.3.1.27
- Isotalo, P. A. ve Lloyd, R. V. (2002). Presence of birefringent crystals is useful in distinguishing thyroid from parathyroid gland tissues. *The American journal of surgical pathology*, 26(6), 813–814. doi:10.1097/00000478-200206000-00019
- Johansson, E., Andersson, L., Rnros, J. O., Carlsson, T., Ingesson-Carlsson, C., Liang, S., ... Nilsson, M. (2015). Revising the embryonic origin of thyroid C cells in mice and humans. doi:10.1242/dev.126581
- Juliano, A. F. Y. ve Cunnane, M. B. (2012). Benign conditions of the thyroid gland. *Seminars in*

- ultrasound, CT, and MR*, 33(2), 130–137. doi:10.1053/J.SULT.2012.01.001
- Katoh, R., Kawaoi, A., Muramatsu, A., Hemmi, A. ve Suzuki, K. (1993). Birefringent (calcium oxalate) crystals in thyroid diseases. A clinicopathological study with possible implications for differential diagnosis. *The American journal of surgical pathology*, 17(7), 698–705. doi:10.1097/00000478-199307000-00007
- King, Y. L. ve Chung, Y. Lo. (2002). Papillary carcinoma with subacute thyroiditis. *Endocrine pathology*, 13(3), 263–265. doi:10.1007/S12022-002-0003-X
- Kitchener, M. I. ve Chapman, I. M. (1989). Subacute thyroiditis: a review of 105 cases. *Clinical nuclear medicine*, 14(6), 439–442. doi:10.1097/00003072-198906000-00010
- Kojima, M., Nakamura, S., Oyama, T., Sugihara, S., Sakata, N. ve Masawa, N. (2002). Cellular composition of subacute thyroiditis. an immunohistochemical study of six cases. *Pathology, research and practice*, 198(12), 833–837. doi:10.1078/0344-0338-00344
- Kopp, P. (2009). Thyroid physiology. *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid* içinde (ss. 29–38).
- Kottahachchi, D. ve Topliss, D. J. (2016). Immunoglobulin G4-Related Thyroid Diseases. *European thyroid journal*, 5(4), 231–239. doi:10.1159/000452623
- Lamichaney, R., Sherpa, M., Das, D., Bhutia, C. T. ve Laishram, S. (2017). Fine-Needle Aspiration of De Quervain's Thyroiditis (Subacute Granulomatous Thyroiditis): A Cytological Review of 20 Cases. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 11(8), EC09-EC11. doi:10.7860/JCDR/2017/26054.10355
- Langer, J. E., Luster, E., Horii, S. C., Mandel, S. J., Baloch, Z. W. ve Coleman, B. G. (2005). Chronic granulomatous lesions after thyroidectomy: imaging findings. *AJR. American journal of roentgenology*, 185(5), 1350–1354. doi:10.2214/AJR.04.0920
- Lynch, J. P., Ma, Y. L., Koss, M. N. ve White, E. S. (2007). Pulmonary sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 28(1), 53–74. doi:10.1055/S-2007-970333
- M, I., N, M., J, I. ve K, I. (1996). Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24-year survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81(2), 466–469. doi:10.1210/JCEM.81.2.8636251
- Martino, E., Buratti, L., Bartalena, L., Mariotti, S., Cupini, C., Aghini-Lombardi, F. ve Pinchera, A. (1987). High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *Journal of endocrinological investigation*, 10(3), 321–323. doi:10.1007/BF03348138
- Mazza, E., Quaglini, F., Suriani, A., Palestini, N., Gottero, C., Leli, R. ve Taraglio, S. (2015). Thyroidectomy for Painful Thyroiditis Resistant to Steroid Treatment: Three New Cases with Review of the Literature. *Case reports in endocrinology*, 2015. doi:10.1155/2015/138327
- McNally, A. K. ve Anderson, J. M. (2011). Macrophage fusion and multinucleated giant cells of inflammation. *Advances in experimental medicine and biology*, 713, 97–111.

doi:10.1007/978-94-007-0763-4_7

- MEACHIM, G. ve YOUNG, M. H. (1963). De Quervain's subacute granulomatous thyroiditis: histological identification and incidence. *Journal of Clinical Pathology*, 16(3), 189. doi:10.1136/JCP.16.3.189
- Menconi, F., Monti, M. C., Greenberg, D. A., Oashi, T., Osman, R., Davies, T. F., ... Tomer, Y. (2008). Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(37), 14034–14039. doi:10.1073/PNAS.0806584105
- Mete, O. ve Asa, S. L. (2010). Oncocytes, oxyphils, Hürthle, and Askanazy cells: morphological and molecular features of oncocytic thyroid nodules. *Endocrine pathology*, 21(1), 16–24. doi:10.1007/S12022-009-9102-2
- Mukae, H., Furusyo, N., Murata, M., Ogawa, E., Kainuma, M., Shimizu, M., ... Hayashi, J. (2015). A case of granulomatosis with polyangiitis preceded by subacute thyroiditis. *Clinical Case Reports*, 3(3), 139. doi:10.1002/CCR3.181
- Nguyen, C. T. ve Mestman, J. H. (2019). Postpartum Thyroiditis. *Clinical obstetrics and gynecology*, 62(2), 359–364. doi:10.1097/GRF.0000000000000430
- Nikolai, T. F., Coombs, G. J. ve McKenzie, A. K. (1981). Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. Long-term follow-up. *Archives of internal medicine*, 141(11), 1455–1458. doi:10.1001/archinte.1981.00340120063014
- Nishihara, E., Hirokawa, M., Ohye, H., Ito, M., Kubota, S., Fukata, S., ... Miyauchi, A. (2008). Papillary carcinoma obscured by complication with subacute thyroiditis: sequential ultrasonographic and histopathological findings in five cases. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 18(11), 1221–1225. doi:10.1089/THY.2008.0096
- Nishihara, E., Ohye, H., Amino, N., Takata, K., Arishima, T., Kudo, T., ... Miyauchi, A. (2008). Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 47(8), 725–729. doi:10.2169/INTERNALMEDICINE.47.0740
- Noureldine, S. I. ve Tufano, R. P. (2015). Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Current opinion in oncology*, 27(1), 21–25. doi:10.1097/CCO.0000000000000150
- Ohta, Y., Ohya, Y., Fujii, K., Tsuchihashi, T., Sato, K., Abe, I. ve Iida, M. (2003). Inflammatory diseases associated with Takayasu's arteritis. *Angiology*, 54(3), 339–344. doi:10.1177/000331970305400310
- Omori, N., Omori, K. ve Takano, K. (2008). Association of the ultrasonographic findings of subacute thyroiditis with thyroid pain and laboratory findings. *Endocrine journal*, 55(3), 583–588. doi:10.1507/ENDOCRJ.K07E-163

- Oner, A., Demircin, G., Tinaztepe, K., Akinci, A. ve Tezic, T. (1996). Henoch-Schonlein nephritis associated with subacute thyroiditis - PubMed. *The Turkish journal of pediatrics*, 38(1), 131–135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8819634/> adresinden erişildi.
- Ozkan, Z., Oncel, M., Kurt, N., Kargi, A. B., Ozdemir, N., Kaptanoglu, L., ... Uzun, H. (2005). Sarcoidosis presenting as cold thyroid nodules: report of two cases. *Surgery today*, 35(9), 770–773. doi:10.1007/S00595-005-3004-9
- Paes, J. E., Burman, K. D., Cohen, J., Franklyn, J., McHenry, C. R., Shoham, S. ve Kloos, R. T. (2010). Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 20(3), 247–255. doi:10.1089/THY.2008.0146
- Papi, G. ve LiVolsi, V. A. (2004). Current concepts on Riedel thyroiditis. *American journal of clinical pathology*, 121 Suppl. doi:10.1309/NUU88VAFR9YEHKNA
- Parlato, R., Rosica, A., Rodriguez-Mallon, A., Affuso, A., Postiglione, M. P., Arra, C., ... De Felice, M. (2004). An integrated regulatory network controlling survival and migration in thyroid organogenesis. *Developmental biology*, 276(2), 464–475. doi:10.1016/J.YDBIO.2004.08.048
- Parulska-Szczepanek, E., Zybek, A., Biczysko, M., Majewski, P. ve Ruchala, M. (2012). What might cause pain in the thyroid gland? Report of a patient with subacute thyroiditis of atypical presentation - PubMed. *Endokrynologia Polska*, 63(2), 138–142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22538753/> adresinden erişildi.
- Pearce, E. N., Bogazzi, F., Martino, E., Brogioni, S., Pardini, E., Pellegrini, G., ... Braverman, L. E. (2003). The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 13(7), 643–648. doi:10.1089/105072503322239989
- Pearce, E. N., Farwell, A. P. ve Braverman, L. E. (2003a). Thyroiditis. *The New England journal of medicine*, 348(26), 2646–2655. doi:10.1056/NEJMRA021194
- Pearce, E. N., Farwell, A. P. ve Braverman, L. E. (2003b). Thyroiditis. *The New England journal of medicine*, 348(26), 2646–2655. doi:10.1056/NEJMRA021194
- Prajapati, S. ve Hernandez-Prera, J. C. (2019). Putting All the Pieces Together: Clinical, Macroscopic and Microscopic Characteristics of Subacute Thyroiditis. *Head and neck pathology*, 13(2), 231–234. doi:10.1007/S12105-018-0890-X
- Ranganath, R., Shaha, M. A., Xu, B., Migliacci, J., Ghossein, R. ve Shaha, A. R. (2016). de Quervain's thyroiditis: A review of experience with surgery. *American journal of otolaryngology*, 37(6), 534–537. doi:10.1016/J.AMJOTO.2016.08.006
- Rengstl, B., Rieger, M. A. ve Newrzela, S. (2014). On the origin of giant cells in Hodgkin lymphoma. *Communicative & Integrative Biology*, 7(4). doi:10.4161/CIB.28602

- Repplinger, D., Bargren, A., Zhang, Y. W., Adler, J. T., Haymart, M. ve Chen, H. (2008). Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *The Journal of surgical research*, 150(1), 49–52. doi:10.1016/J.JSS.2007.09.020
- Rigaud, C. ve Bogomoletz, W. V. (1987). "Mucin secreting" and "mucinous" primary thyroid carcinomas: pitfalls in mucin histochemistry applied to thyroid tumours. *Journal of clinical pathology*, 40(8), 890–895. doi:10.1136/JCP.40.8.890
- Roman, B. R., Randolph, G. W. ve Kamani, D. (2019). Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 48(1), 125–141. doi:10.1016/J.ECL.2018.11.003
- Rooper, L. M., Bishop, J. A. ve Westra, W. H. (2018). INSM1 is a Sensitive and Specific Marker of Neuroendocrine Differentiation in Head and Neck Tumors. *The American journal of surgical pathology*, 42(5), 665–671. doi:10.1097/PAS.0000000000001037
- Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Carol Greenlee, M., Laurberg, P., Luiza Maia, A., ... Walter, M. A. (y.y.). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. doi:10.1089/thy.2016.0229
- Rotondi, M., Capelli, V., Locantore, P., Pontecorvi, A. ve Chiovato, L. (2017). Painful Hashimoto's thyroiditis: myth or reality? *Journal of endocrinological investigation*, 40(8), 815–818. doi:10.1007/S40618-017-0655-5
- S Sugiyama. (1971). The embryology of the human thyroid gland including ultimobranchial body and others related . *Ergeb Anat Entwicklungsgesch*, 44(2), 3–111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5559986/> adresinden erişildi.
- Sahin, D. ve Akpolat, İ. (2019). Diagnostic cytological features and differential diagnosis of subacute granulomatous (De Quervain's) thyroiditis. *Diagnostic cytopathology*, 47(12), 1251–1258. doi:10.1002/DC.24294
- Samuels, M. H. (2012). Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *The Medical clinics of North America*, 96(2), 223–233. doi:10.1016/J.MCNA.2012.01.003
- Schnyder, B. ve Hedinger, C. (1986). [Occurrence of fibrosis in subacute de Quervain thyroiditis] - PubMed. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 116(33), 1093–1097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3764385/> adresinden erişildi.
- Semerçi, O. ve Gucer, H. (2023). The Significance of Unsamed Microscopic Thyroid Carcinomas in Multinodular Goiter. *Endocrine pathology*, 34(1). doi:10.1007/S12022-022-09743-Z
- Şenel, F., Karaman, H. ve Ertan, T. (2016). Co-occurrence of subacute granulomatous thyroiditis and papillary microcarcinoma. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB = Journal of ear, nose, and throat*, 26(4), 248–250. doi:10.5606/KBBIHTISAS.2016.36776

- Seok, J. Y., Kang, M., De Peralta-Venturina, M. ve Fan, X. (2021). Diagnostic Utility of INSM1 in Medullary Thyroid Carcinoma. *International journal of surgical pathology*, 29(6), 615–626. doi:10.1177/1066896921995935
- Shah, S. S. ve Baum, S. G. (2000). Diagnosis and Management of Infectious Thyroiditis. *Current infectious disease reports*, 2(2), 147–153. doi:10.1007/S11908-000-0027-7
- Smilack, J. D. ve Argueta, R. (1998). Coccidioidal infection of the thyroid. *Archives of internal medicine*, 158(1), 89–92. doi:10.1001/ARCHINTE.158.1.89
- Solano, J. G., Bascunana, A. G., Perez, J. S., Fernandes, J. C., Parra, D. M., Sanchez, C. S., ... Guillermo-Perez, M. (1997). Fine-needle aspiration of subacute granulomatous thyroiditis (De Quervain's thyroiditis): A clinico-cytologic review of 36 cases - Solano - 1997 - Diagnostic Cytopathology - Wiley Online Library. *Diagnostic Pathology*, 16(3), 214–220. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1097-0339\(199703\)16:3%3C214::AID-DC4%3E3.0.CO;2-F](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-0339(199703)16:3%3C214::AID-DC4%3E3.0.CO;2-F) adresinden erişildi.
- Sözen, M., Topaloğlu, Ö., Çetinarslan, B., Selek, A., Cantürk, Z., Gezer, E., ... Bayraktaroğlu, T. (2021). COVID-19 mRNA vaccine may trigger subacute thyroiditis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(12), 5120. doi:10.1080/21645515.2021.2013083
- Stagnaro-Green, A. (2004). Postpartum thyroiditis. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 18(2), 303–316. doi:10.1016/j.beem.2004.03.008
- Stagnaro-Green, A. (2012). Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(2), 334–342. doi:10.1210/JC.2011-2576
- Stasiak, M. ve Lewiński, A. (2021). New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 22(4), 1027. doi:10.1007/S11154-021-09648-Y
- Suri, V. S., Sakhuja, P., Malhotra, V., Gondal, R., Singh, S. ve Sidhu, N. (2002). Co-existent tuberculosis and papillary carcinoma thyroid. *Tropical doctor*, 32(2), 118. doi:10.1177/004947550203200228
- Tabassom, A., Chippa, V. ve Edens, M. A. (2022). De Quervain Thyroiditis. *Radiopaedia.org*. doi:10.53347/rid-30316
- Tallini, G. ve Giordano, T. J. (2018). Thyroid Gland. *Rosai and Ackerman's surgical pathology* içinde (ss. 278–354).
- Terzidis, K., Tourli, P., Kiaepkou, E. ve Alevizaki, M. (2007). Thyroid tuberculosis. *HORMONES*, 6(1), 75–79.
- Ucan, B., Delibasi, T., Cakal, E., Arslan, M. S., Bozkurt, N. C., Demirci, T., ... Sahin, M. (2014). Papillary thyroid cancer case masked by subacute thyroiditis. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(8), 851–854. doi:10.1590/0004-2730000003222
- Vaidya, B., Harris, P. E., Barrett, P. ve Kendall-Taylor, P. (1997). Corticosteroid therapy in

Riedel's thyroiditis. *Postgraduate medical journal*, 73(866), 817–819.

doi:10.1136/PGMJ.73.866.817

Vural, Ç., Paksoy, N., Gök, N. ve Yazal, K. (2015). Subacute granulomatous (De Quervain's) thyroiditis: Fine-needle aspiration cytology and ultrasonographic characteristics of 21 cases.

CytoJournal, 12(1). doi:10.4103/1742-6413.157479

Zeppa, P., Benincasa, G., Lucariello, A. ve Palombini, L. (2001). Association of different pathologic processes of the thyroid gland in fine needle aspiration samples. *Acta cytologica*, 45(3), 347–352. doi:10.1159/000327629



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-242
Konu : Etik Kurul

11.11.2021

Sayın Doç. Dr. Hasan GÜÇER

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “**Subakut Granülomatöz Tiroidit(De Quervain Tiroiditi) Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi**” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 27.10.2021 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2021/188 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU
Başkan

Ek 2. İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma Onayı



T.C.
RİZE VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

RİZE İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ - RİZE DESTEK
HİZMETLERİ BAŞKANLIĞI
31/08/2021 12:43 - E-64247179 - 799 - 6928



Sayı : E-64247179-799
Konu : Araş.Gör.Dr.Muhammed Yunus
AKAR/Bilimsel Araştırma İzni

MÜDÜRLÜK MAKAMINA

Araş.Gör.Dr.Muhammed Yunus AKAR, kurumumuza bağlı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde "**Subakut Granülatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi) Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi**" konulu çalışmasını yapmak üzere tarafına izin verilmesini talep etmektedir.

Çalışma planı "Bilimsel Araştırma Başvuru İnceleme Komisyonu" tarafından incelenmiş olup, çalışma süresince değişikliğe gidilmeden; sunulan hizmeti aksatmayacak şekilde, hasta mahremiyeti ve bilgi güvenliği hususlarında güvenlik tedbirleri alınarak çalışmanın yürütülmesi, yapılacak çalışma sonucunun Bakanlığımız bilgisi dışında ilan edilmemesi ve çalışma sonucu ile ilgili tarafımıza bilgi verilmesi kaydıyla kurumumuza bağlı ilgili sağlık tesisinde **16/08/2021-16/08/2022** tarihleri arasında yapılması uygun görülmüştür.

Olurlarınıza arz ederim.

Fatih TURAN
Dest.Hiz.Bşk.Yrd.

Uygun görüşle arz ederim.

.../.../2021

Dr.Hakan GÖRGÜLÜ
Dest. Hizm. Başkanı

OLUR

.../.../2021

Dr.Mustafa TEPE
İl Sağlık Müdürü

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞTABIPLIĞINA

Bilgilerinizi ve yazımız ile ekte gönderilen protokol metninin ilgili kişiye tebliği hususunda gereğini rica ederim.

EKLER:
Protokol (2 Sayfa)

Dr.Mustafa TEPE
İl Sağlık Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 311ae1f5-0cd1-42d9-85bf-ab173c8b9cf3 — Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>
Paşakuyu Mahallesi Zübeyde Hanım Cad. Sağlık Kompleksi Kat:4 Rize/Merkez Bilgi için: Esra Nur ŞENTÜRK

Telefon: Faks No: 04642130364

e-Posta: esranur.senturk@saglik.gov.tr İnternet Adresi:
<http://www.rize.egitim@saglik.gov.tr>

EBE
Telefon No: (0 464) 213 03 57

