



**T.C  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

# **TİROİD NODÜLLERİNDE İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİNİN TANISAL DEĞERİ**

**(Retrospektif Çalışma)**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hekim KUZU**

**DİYARBAKIR- 2013**



**T.C  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

# **TİROİD NODÜLLERİNDE İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİNİN TANISAL DEĞERİ**

**(Retrospektif Çalışma)**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Hekim KUZU

**TEZ DANIŞMANI**

Yrd. Doç. Dr. Fatih TAŞKESEN

**DİYARBAKIR- 2013**

## **TEŞEKKÜR**

*İhtisas sürem içerisindeki tüm katkıları ve uzmanlık tezimin yazılmasındaki yardımlarından dolayı değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Fatih TAŞKESEN, Doç. Dr. Murat KAPAN, Doç. Dr. Akın ÖNDER, Doç. Dr. Metehan GÜMÜŞ*

*Ayrıca eğitimimdeki büyük katkılarından dolayı değerli hocalarım Prf. Dr. Celalettin KELEŞ, Prf. Dr. Bilsel BAÇ, Prf. Dr. İbrahim Halil TAÇYILDIZ, Doç. Dr. Sadullah GİRGİN, Doç. Dr. Ercan GEDİK, Yrd. Doç. Dr. H.Gülşen YILMAZ, Doç. Dr. Abdullah BÖYÜK, Yrd. Doç. Dr. Mesut GÜL, Yrd. Doç. Dr. İbrahim ALİOSMANOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Zülfü ARIKANOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Ömer USLUKAYA, Yrd. Doç. Dr. Abdullah OĞUZ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TÜRKOĞLU, Yrd. Doç. Dr. M. Veysi BAHADIR, Dr. Cemal POLAT'a sonsuz teşekkürler.*

*Uzmanlık eğitimim süresince hep yanımda yer alan değerli asistan arkadaşlarım ve diğer tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.*

*Asistanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Zeynep, kızlarım Asmin, Lorin ve aileme çok teşekkür ederim.*

**Dr.Hekim KUZU**

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TARİHÇE.....	2
2.2. ANATOMİ.....	3
2.3. EMBRİYOLOJİ.....	7
2.4. HİSTOLOJİ.....	8
2.5. FİZYOLOJİ.....	9
2.6. NODÜLLERİN OLUŞUMU.....	12
2.7. TİROİDİN MUAYENE YÖNTEMLERİ.....	13
2.8. TANI YÖNTEMLERİ.....	15
2.9. İĞNE BİYOPSİSİ.....	19
2.10. TİROTOKSİKOZ VE HİPERTİROİDİZM.....	25
2.11. TİROİD BEZİNİN BENİGN HASTALIKLARI.....	29
2.12 TİROİD KANSERİ GELİŞİMİ VE ONKOGENEZ.....	34
2.13. TİROİD KANSERLERİ VE CERRAHİ TEDAVİSİ.....	34
2.14. TİROİD KANSERLERİNDE PROGNOSTİK EVRELEME SİSTEMLERİ.....	46
2.15. TİROİD NÖDÜLLERİNE YAKLAŞIM.....	48
3. MATERYAL VE METOD.....	59
4. BULGULAR.....	62
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ VE ÖZET.....	68
7. KAYNAKLAR.....	69

## TABLolar VE ŞEKİLLER

**Tablo–1** Dünya Sağlık Örgütü Guatr derecelendirmesi

**Tablo–2.** Tiroiditlerin sınıflandırması

**Tablo–3.** Tiroid bezinin benign tümörlerinin sınıflandırılması

**Tablo–4.** Tiroid kanserleri ile ilişkili gen ürünleri

**Tablo–5.** Tiroid kanseri etiyolojisinde etkili faktörler

**Tablo–6.** Tiroid bezinin malign tümörleri

**Tablo–7.** Tiroid medüller kanserinin klinik şekilleri.

**Tablo–8.** TNM sınıflamasına göre evreleme

**Tablo–9.** 11 İnce iğne aspirasyon biopsisinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif, negatif prediktif ve doğruluk oranları

**Tablo–10.** Demografik özelliklerin dağılımı

**Tablo–11.** postoperatif histopatolojik bulguların karşılaştırılması postoperatif histopatolojik bulguların karşılaştırılması

**Tablo–12.** Histopatolojik alt guruplar

**Tablo–13.** İnce iğne aspirasyon biopsisinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif negatif prediktif ve doğruluk oranları

**Şekil–1.** Tiroid bezin anatomisi

**Şekil–2.** Folikül epiteli ve koloidin izlendiği tiroid bezinin histopatolojik görünümü

**Şekil–3.** Tiroid hormonu biyosentezi

**Şekil–4.** Konvansiyonel yöntemle tiroid İİAB alımı

**Şekil–5.** AACE/ AME/ ETA ve ATA Kalavuzlarına göre tiroid nodüllerine **yaklaşım**

**Şekil–6.** Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi Bulguları

**Şekil–7.** tiroid nodüllerinde İnce iğne aspirasyon biyopsisi

**Şekil–8.** İİAB sonuçlarının değerlendirilmesi

**Şekil–9.** Benign tiroid nodüllerinin izlemi

## KISALTMALAR

- Anti-TRAb:** TSH reseptör antikorları  
**AP:** Anteriyoposterior  
**ATA:** Anti Tiroglobulin antikorlar  
**ATP:** Adenozintrifosfat  
**CEA:** Karsinoembriyonik antijen  
**DIT:** Diiyodotirozin  
**hCG:** Human chorionik gonotropin  
**HHK:** Hürthle hücreli kanser  
**İİAB:** İnce iğne aspirasyon biopsisi  
**İTA:** İnferyor tiroid arter  
**LATS:** Long acting thyroid stimulator  
**MEN:** Multipl endokrin neoplazi  
**MİT:** Monoiyodotirozin  
**MNG:** Multinoduler guatr  
**MRG:** Magnetik rezonans görüntüleme  
**MTK:** Medüller tiroid kanseri  
**RAI:** Radyoaktif iyot  
**RLS:** Rekürren laringeal sinir  
**SLS:** Süperior laringeal sinir  
**STA:** Süperior tiroid arter  
**sTSH:** Non-izotop immunometrik TSH analizi  
**TBAb:** Tiroid bloke edici antikorlar  
**TBG:** Tiroksin bağlayıcı globülin  
**TgAb:** Anti tiroglobulin antikoru  
**TPOAb:** Tiroid peroksidaz antikorları  
**TSAb:** Tiroid stimüle eden antikor  
**TSİ:** Tiroid stimulan immünglobulin  
**TSN:** Toksik soliter nodul  
**LAP:** Lenfadenopati  
**FNAB:** Fine needle aspiration biopsy

## ÖZET

**Giriş:** Tiroid nodüllerine popülasyonda sık rastlanmaktadır. Bunların %5-10'u malign özellik taşımaktadır. İİAB ile tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgilere ulaşıldığından yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda İİAB'nin duyarlılık ve özgüllüğünü saptamayı amaçladık.

**Materyal ve metod:** Ocak 2006 - Mart 2013 tarihleri arasında Kliniğimizde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanan ve takiben tiroidektomi yapılan toplam 354 hasta demografik bulgular, fizik muayene, preoperatif radyoloji ve laboratuvar bulguları, preoperatif İİAB sonuçları, operasyon ve postoperatif histopatolojik inceleme bulguları açısından retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamızda hastaların 266(%75,2)'sı kadın, 88(%24,8)'i ise erkek idi. Yaş ortalamaları sırasıyla 44.44±13.71 (12-87) ve 48.76±12.58 (21-81) yıl idi. Preoperatif dönemde fizik muayenede 232(% 65,6) hastada tiroid nodülü palpe edilirken, 122(% 34,4) hastada nodül palpe edilmedi. Boyun muayenesinde 5(%1,4) hastada servikal lenfadenopati palpe edildi. Ultrasonografide ise hastaların 284(% 80,2)'ünde tiroid bezinde birden fazla nodül tespit edilirken 70(% 19,8) hastada soliter nodül tespit edildi. Bunların 263'ü (% 74,2)ötiroidik, 34(% 9,6)'ü hipotiroidik ve 57'si (% 16,2) hipertroidik olarak saptandı. İİAB yapılan hastaların biyopsi sonucu 283(% 79,9) hastada benign 38(% 10,7) hastada malign, 22(% 6,2) hastada önemi belirsiz atipi ve 11(% 5,2) hastada yetersiz materyal olarak tespit edildi. İİAB'ni takiben 337(% 95,1) hastaya bilateral total tiroidektomi, 6(% 1,8)'sına lobektomi, 11(% 3,1)'ine tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı Postoperatif histopatolojik bulgular 57(%16,2) hastada malign 297(%(83,8)) hastada benign olarak raporlandı.

**Sonuç:** İİAB ile malign ve benign lezyon ayırımı yapılarak endikasyon dışı tiroid operasyonları önlenir. İİAB Tiroid malignitelerinin tanısında en güvenilir yöntem dir.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid İİAB, Tiroid nodülü

## ABSTRACT

**Introduction:** Thyroid nodules are frequently observed in population. 5-10% of these are malign. As more acute information is obtained with FNAB about thyroid nodule pathology, it is more frequently used. In this study, we aimed to determine the sensitivity and the specificity of FNAB.

**Material and Methods:** 354 patients have been retrospectively examined for demographic observations, physical examination, preoperative radiology, laboratory observations, preoperative FNAB results, operation and postoperative histopathologic analyses results obtained after thyroidectomy following thin needle aspiration biopsy performed on the patients applying to our clinic between January 2006 and March 2013.

**Observations:** In our study, 266 (75,2%) of our patients were women, while 88 of them (24,8%) were men. The mean ages were respectively  $44.44 \pm 13.71$  (12–87) and  $48.76 \pm 12.58$  (21–81). Thyroid nodules were palpated in 232 (65,6%) patients during physical examination in preoperative period, while it was not palpated in 122 patients (34,4%). In neck examination, cervical lymphadenopathy has been palpated in 5 (1,4%) patients. In ultrasonography, while more than one nodule have been detected in thyroid tissue in 284 (80,2%) patients, solitary nodules have been detected in 70 (19,8%) patients. 263 (74,2%) of these were euthyroid, 34 (9,6%) were hypothyroid and 57 (16,2%) were hyperthyroid. The results of the patients undergoing FNAB were as follows: benign in 283 (79,9%) patients, malign in 38 (10,7%) patients, unknown atypical in 22 (6,2%) patients and insufficient material in 11 (5,2%) patients. Following the FNAB, bilateral total thyroidectomy has been performed on 337 (95,1%) patients, lobectomy in 6 (1,8%) patients and supplementary thyroidectomy in 11 (3,1%) patients. The postoperative histopathologic observations have been reported as malign in 57 (16,2%) patients and benign in 297 (83,8%) patients.

**Results:** Unrecommended thyroid surgery may be prevented by doing malign and benign lesion separation using. FNAB is the most reliable method for the diagnosis of thyroid malignities.

**Key Words:** Thyroid FNAB, Thyroid nodules



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de tiroid hastalıkları oldukça sık görülmektedir. Tiroid nodülleri genel popülasyonda %4–7 arasında bulunmakta olup, bunların %5-10'u malign özellik taşımaktadır. Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %50'sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir (1). Tiroid nodüllerinde klinik ve diagnostik yaklaşımda rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte benign ve malign lezyonların ayırımı bu tetkiklerle kesin olarak yapılamamaktadır. 1980'lerin başından beri uygulamalarda geniş yer bulan ince iğne aspirasyonu ile yapılan biyopsiler hasta seçiminde önemli bir yer tutmaktadır(1). Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB), benign tiroid nodüllerinin malign tiroid nodüllerinden ayırımında en güvenilir teşhis yöntemi olarak kabul edilmektedir. Tehlikesiz, az maliyetli ve doğru sonuç veren bir yöntem olduğundan, ince iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercihtir. Bunun sebepleri güvenilir sonuçlar vermesi, az sayıda komplikasyona sebep olması ve hastalar tarafından iyi tolere edilmesidir (2). Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem kanseri olup, klinikte görülen kanserlerin % 1 kadarını oluştururlar. Genelde yavaş bir seyir izlediklerinden iyi bir prognoza sahip olmakla birlikte, diğer tüm endokrin organ kanserlerinden daha çok ölüme sebep olmaktadır (3,4). Tiroid cerrahisinde amaç, doğru endikasyon ve uygun tedavi yöntemiyle kanser riskini veya varlığını ortadan kaldırmaktır.

İİAB sonuçları diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgilere ulaşılabildiğinden İİAB tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

Bu çalışmamızda tiroidektomi yapılan hastaların preoperatif dönemde bakılan İİAB sonuçları ile postoperatif histopatolojik inceleme bulgularını karşılaştırmayı, İİAB'nin duyarlılık ve özgünlüğünü saptamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Tiroid bezi M.Ö. 4000 yılında Mısır Uygarlığı hiyelogrif yazıt ve şekillerinde dahi gösterilmiştir. Mevcut tapınak resimlerinde boyunun servikal yapıları ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir. Özellikle sternokleidomastoid adele ve krikoid kıkırdak yapıları anatomik olarak resimlere yansımıştır. Ancak gerçek anlamda tiroid bezi Rönesans dönemi İtalya'sındaki tıbbi metinlerde kendine yer bulmuştur. Rönesans ressamaları glandı larenksin her iki yanında, ayrı ayrı loblar halinde çizmişlerdir. Tiroid terimi Grekçe kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. Tıpta ilk olarak bu bezi Galen (Galenos M.S.129–198) tarif etmiştir. Tiroid bezi ismi ise 1656 yılında Adenographia adlı eserinde Thomas Wharton tarafından kullanılmıştır(6). Tarihte ilk defa tiroid bezine cerrahi girişim Egina'lı Paulus'a göre M.S. 500' lü yıllarda gerçekleştirilmiştir(7).

18.yy. ortalarında Aguapendente tiroid bezinin büyümesini guatr olarak adlandırmıştır. Yine bu yüzyılda Bernard Courtaıs tarafından tiroid glandının fizyolojisi aydınlatılmıştır. Tiroid bezinin salgı yaptığı ilk kez 1836 yılında King tarafından açıklanmıştır. Gosselin tarafından ilk kez tiroid hücresi 1862' de tanımlanmıştır. 19.yy.' da tiroid bezinin vücudun olgunlaşması için gerekli bir endokrin organ olduğu kabul edilmiş ve insan vücudunun kadvralar üzerinde yapılan çalışmalarla endokrinolojik haritası çıkarılmıştır. 19. yy. sonlarında ise atrezik kalmış tiroid bezinin büyüme ve gelişme geriliğine sebep olduğu açıklanmıştır. Hashimoto, De Quervain ve Riedel 20 yy. başlarında, bugün de geçerli olan klasik tiroidit tariflerini yapmışlardır. Pary, Graves ve Basedow peş peşe hipertiroidiyi tanımlamışlardır. 19.yy.'da özellikle iyotun tiroid metabolizmasındaki rolü tıbbi kaynaklarda kendine yer bulmuştur. 19.yy. ortalarında gelişme geriliği bulunan çocuklara iyotlu besinler verilmeye başlanmıştır. İlk tiroid ameliyatı 1711 yılında Roger Frugardi tarafından yapılmıştır. Bu ameliyatta Seton tekniği kullanılmıştır ancak başarılı olamamıştır. Tiroid operasyonlarından sonra yarayı tümünden açık bırakıp iyileşme dönemleri kayıtlara alınmıştır. Günther 1864 yılında tiroidektomi ameliyatının endikasyonlarını belirtmiş ve solunum güçlüğüne yol açan büyük guatrların mutlaka ameliyat

edilmesi gerektiğini söylemiştir. Tiroid cerrahisi tarihinde en önemli isimlerden biri de, tiroid bezinin fizyopatolojisi, cerrahisi ve komplikasyonlarına medikal yaklaşım konularındaki çalışmaları ile 1909 yılında Nobel Tıp Ödülünü alan Theodor Kocher'dir(6). 1912 yılına kadar 5.000'den fazla tiroidektomi ameliyatını başarı ile gerçekleştirmiştir. Başlangıçta total tiroidektomi yaptığı hastalarında miksödem oluşması üzerine subtotal rezeksiyonu uygulamıştır. Weiss ilk kez total tiroidektomi ameliyatından sonra tetani geliştiğini bildirmiştir(8). Eiselberg total tiroidektomi yapılan olgularda tetani gelişmesine neden olan olayın paratiroid glandlarının beraberce çıkarılması olduğunu bildirmiştir. Charles Mayo postoperatif olarak tetani gelişmemesi için paratiroid glandlarının ameliyat esnasında iyi korunması gerektiğini belirtmiştir. Mac Callum ve Voegtlin ilk kez paratiroid glandlarının kalsiyum metabolizmasındaki önemini, Halsted ve Evans ise cerrahi anatomisini ortaya koymuşlardır (9).

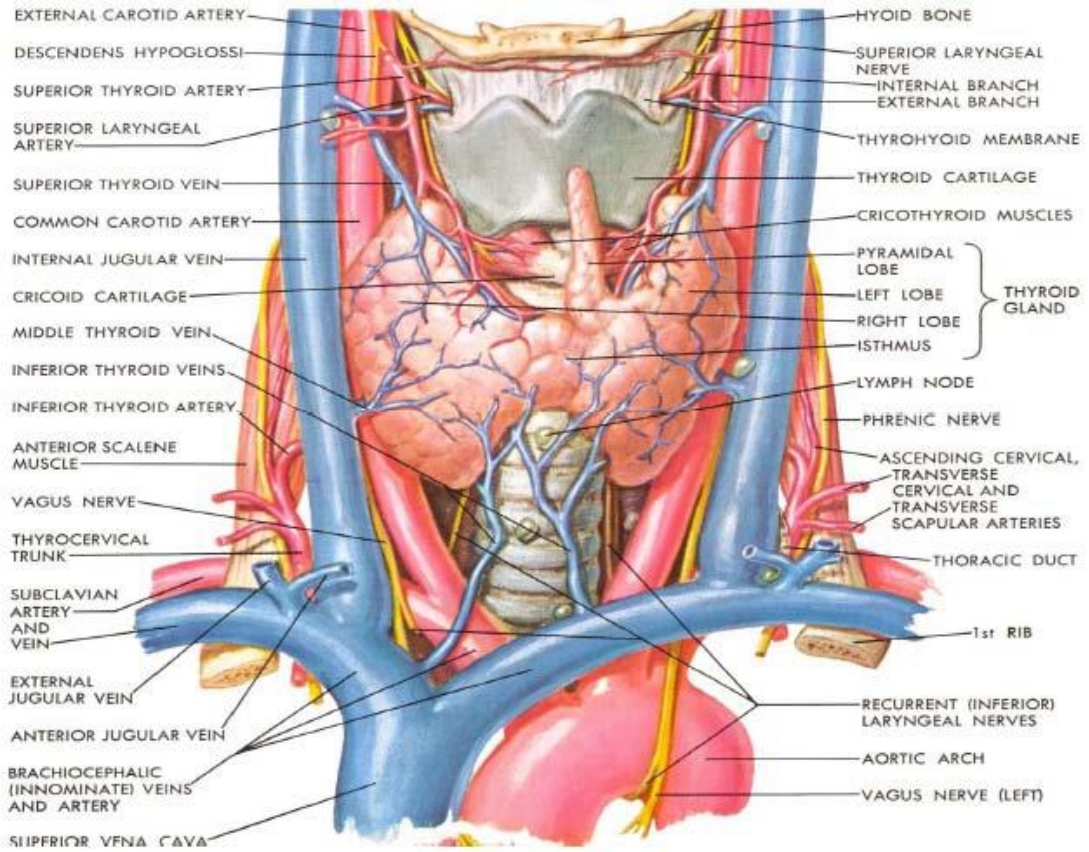
William Steawart Halsted tiroid hakkında yazılmış olan ilk kitap olma özelliğini taşıyan yazılarında, insizyon, ligasyon ve ekstirpasyonu detaylı olarak açıklamıştır. Hipertiroidi ve tiroid kanserinin tanınması, tedavisi ve nasıl başarılı olunacağı onun ayrıntılı açıklamaları ile öğrenilmiştir. Her biri isim yapmış tiroid cerrahları olan Mayo, Lahey ve Crile için önder olmuştur (10). 1935'li yıllara kadar tiroid operasyonları çok tehlikeli ve oldukça komplikasyonlu sayılmıştır. 1950'li yıllardan sonra anestezi maddelerin gelişimi ve hemostaz devrimi ile cerrahi müdahaleler daha rahat uygulanmaya başlanmıştır. 1982 yılında Gamma probun cerrahide kullanıma girmesi ile özellikle tiroid kanserli hastaların ameliyatlarında kullanım alanı bulmuştur.

## **2.2 ANATOMİ**

Tiroid bezi sağ ve sol loblar ile, sıklıkla bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır. Ortalama 15-20 gr ağırlığındadır. Ayrıca %50-80 oranında bu yapılar ilave olarak, isthmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (11). Her bir lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup, tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakea halkası arasında uzanır. Genelde 1. ve 4. trakea halkaları arasına yerleşim gösterir ( şekil 1). Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır.

Tiroid bezi ön tarafta yüzeleden derine doğru; deri, süperfisyal fasya, derin boyun fasyasının yüzeysel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları (strap kasları) yer alır. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (11). Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Lobların lateral kenarlarında posterosüperior yerleşimli üst paratiroid bezleri, posteroinferior yerleşimli alt paratiroid bezleri bulunur.

Bağ dokusundan oluşan bir kapsül bezi sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroidin gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki buna yalancı veya cerrahi kapsül adı verilir. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır (12).



**Şekil 1:** Tiroid bezin anatomisi

### **2.2.1. Vasküler yapısı**

Tiroid bezinin oldukça zengin bir damar ağı mevcuttur. Hatta boyutları dikkate alındığında, vücudun kanlanması en zengin organlarından biridir. Tiroidin kan akım hızı, her gramı için 5.5 ml/dk'dır (11,13). Tiroid bezinin kanlanması, süperior tiroid arter(STA) çifti ve inferior tiroid arter (İTA) çifti olmak üzere dört ana arter tarafından sağlanır. Nadir olarak trunkus brakiosefalikus'dan çıkıp, tiroide giren beşinci bir arter olan arteria thyroidea ima da bulunur(12).

#### **2.2.1.1. Süperior Tiroid Arter (STA)**

Sağ ve sol taraflarda bulunmak üzere iki adettir. Daha sık olarak, karotis arter bifurkasyonu seviyesinde, ekstenal karotis arterin ilk dalı olarak başlar. Karotis komunis arterin en üst kısmından kaynaklanabilir. Tiroid lobunun üst ucuna doğru, inferior faringeal konstrüktör kasın medialinden inferiora doğru inerken, süperior laringeal sinirin ekstemal dalı (SLS-E) ile yakın komşuluk içerisinde. Tiroid lobektomisi uygulanırken, SLS-E ile STA ilişkisi ortaya konulamaz ise, STA'nın klemplenmesi sırasında bu sinir travmaya maruz kalabilir (11,13,14).

#### **2.2.1.2 İnfierior Tiroid Arter (İTA)**

Sağ ve sol taraflarda bulunmak üzere iki adettir. % 0.2-6 oranında tek tarafta olabilir(13). Bazı kaynaklara göre bu oran, sağda % 2 ve solda %5 olarak belirtilmiştir (11,13). İTA; subklavian arterin tiroservikal trunkusundan, %15 oranında direkt olarak subklavian arterden çıkar (13). Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroid bezine girer. Anterior dal; tiroid bezinin ön yüzüne dağılmadan önce, STA'den inferiora doğru inen bir dalla anastomoz yapar. Posterior dal ise tiroid bezinin alt kutbuna dağılmadan önce, %86 oranında her iki paratiroid beze ya da sadece alt paratiroid beze son arter olarak giden, ince bir paratiroid arter dalı verir(14,15).

#### **2.2.1.3. Tiroidea İma Arteri**

Olguların %1,5–12,2'sinde bulunur (11,13,16). Bu arter daha sıklıkla sağ tarafta olmak üzere, trakeanın önündedir. Hastaların %1 ila 4'ünde, en sık trunkus

brakiosefalikus, sağ karotis komunis ya da aortik arktan direkt olarak kaynaklanır. Nadiren, internal torasik arterden gelir. Trakeayı ön tarafından geçtikten sonra, genellikle istmusun alt kısmından ya da daha az sıklıkla sağ lobun alt kutbundan tiroid bezine girer. Trakeanın önündeki pozisyonu itibariyle, trakeostomi işleminde sırasında büyük önemi vardır (11,13,14).

Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroid venlerine dökülür. Üst ve orta tiroid venleri internal juguler vene, alt tiroid veni ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (12).

### **2.2.2. Sinirler ve lenfatik drenaj**

Tiroid bezinin lenfatik drenajı subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölgeye, pretrakeal alana, internal juguler ven ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine Delphian Nodu denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (11,16). Tiroid, inferior laringeal sinir (rekürren laringeal sinir), süperior laringeal sinirin eksternal dalı ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluktur. Dolayısıyla tiroid cerrahisi sırasında travmaya uğrayabilirler.

#### **2.2.2.1. Rekürren laringeal sinir ( RLS )**

Sağ ve sol RLS tiroid bezine oldukça yakın seyrederek. Sağda vagus siniri subklavian arterin önünden geçerken RLS dalını verir. Sağ RLS subklavian arterin etrafında dönerek yukarı doğru trakeözofageal olukta seyrederek. Tiroidin sağ lobunun posteriorundan geçerek krikotiroid kıkırdak arkasından larinkse girer. Solda vagus siniri arkus aortayı geçtikten hemen sonra RLS dalını verir. Sol RLS aorta etrafında dönerek yukarı doğru trakeözofageal olukta seyrederek ve sağ RLS gibi larinkse girer. Her iki tarafta da RLS' ler, inferior tiroid arteri tiroidin orta 1/3' ü hizasında çaprazlarlar. RLS krikotiroid kas dışındaki laringeal kasları (vokal kord abdükörleri olan internal arytenoid ve tiroarytenoid kaslar, vokal kord addükörleri olan lateral ve posterior arytenoid ve tiroarytenoid kaslar, vokal kord addükörleri olan lateral ve posterior kaslar) innerve eder. RLS' in pek çok varyasyonları vardır. Bu da tiroidektomi sırasında sinir hasarı riskini arttırmaktadır. RLS trakeözofageal olukta (%50), paratrakeal alanda (%17- 40), paraözofageal alanda (%6) ya da tiroid

parenkimi içinde (%4) seyredebilir (17). RLS krikoid kartilaja yakın lokalizasyonda larinkse girmeden 2 ya da 3 dala ayrılabilir; bu nedenle tiroidektomi sırasında dalların da korunması gerekir. RLS tiroidin orta 1/3' ü hizasında inferior tiroid arteri çaprazlar; arterin önünden (%21), arkasından (%50) ya da dallarının arasından (%25) geçebilir (17). Çok ender olarak RLS servikal bölgede vagustan ayrılır ve 'non-rekürren' laringeal sinir adını alır. Bu anomali sağda %0.6, solda %0.04 oranında görülür (17).

#### **2.2.2.2. Süperior laringeal sinir (SLS)**

SLS kafatası kaidesi civarında vagustan ayrılır, karotis damarların medialinden aşağı doğru iner ve hiyoid kemik hizasında internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal duyu dalı olup tirohiyoid membranı delerek larinkse girer, bu dal epiglot ve larinksin duyusunu sağlar. Eksternal dal inferior faringeal konstriktör kasın lateral yüzeyinden aşağı döner ve süperior tiroid damarlar ile birlikte seyrederek krikotiroid kasa girer; bu dal krikotiroid ve krikofaringeus kasının motor innervasyonunu sağlar (18). SLS' in eksternal dalı, krikotiroid kasları ve buna bağlı olarak vokal kordları gererek sesin tarzını belirler. Sinire olan travma sonucu o taraftaki vokal kord "flask" hale gelir. Böylece hastalar konuşurken çabuk yorulur ve tiz sesleri yeteri kadar çıkaramazlar (18).

#### **2.2.2.3. Servikal sempatik zincir**

İnferior tiroid arter krikoid kıkırdak düzeyinde mediale doğru dönerken servikal sempatik zinciri çaprazlar. Genellikle RLS' i zedelememek için inferior tiroid arterin lateralde bağlanması çabası sırasında servikal sempatik zincir travmaya uğrayabilir. Hasarı Horner sendromuna yol açar (18).

### **2.3. EMBRİYOLOJİ**

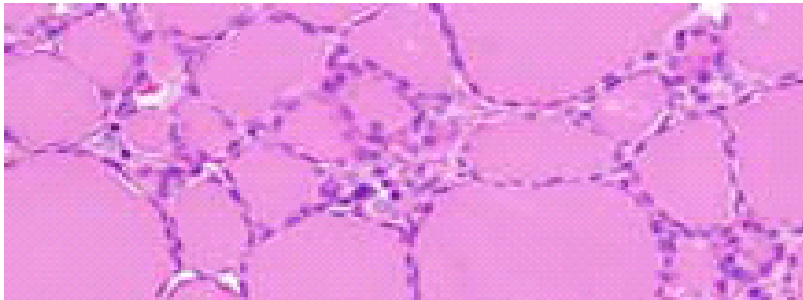
Tiroid bezi merkezi sinir sistemi ile bir bütün olarak çalışır. Embriyolojik gelişim süreçlerinde de bir paralellik söz konusudur. Hipofizin arka bölümü hipotalamusun eminentia medialisinden; hipofizin ön bölümü ise bukkofaringial boşluğun çökmesi ile meydana gelen Rathke tabakasından gelişir. Tiroid glandı ise 1. ve 2. faringeal poşlar arasındaki primitif farinksin tabanından başlayıp, aşağıya

doğru bir yol izleyerek gelişmesini tamamlar. Gebeliğin 14. haftasından itibaren fetal serumda TSH belirlenebilir. 18. haftadan itibaren ise TSH ve T4 bereber belirlenebilir. Fetusta hipotalamus, hipofiz, tiroid eksenini gebeliğin 12–16 haftalık süreçleri içinde tamamlanır. Fetal tiroid fonksiyonları maternal fonksiyonlardan bağımsızdır. Fisher ve arkadaşları maternal TSH'nın önemli oranda plasentayı geçebildiğini ve fetusta tiroid bezini geliştirdiğini saptamışlardır (19).

Anomalilerden en sık rastlananları ektopik tiroid ve tiroglossial kisttir. Ektopik tiroid dokularının diğer bir önemi de kalp anomalileri ile beraber bulunabilmesidir. Kalp dokusu içinde yer alma insidansı yüksektir (19).

## 2.4. HİSTOLOJİ

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroid bezini fibroz bir kapsül çevreler. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobulasyonlara neden olur. Bu lobulasyonlardan her biri tiroid bezinin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücresine tiroisit adı da verilir. Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi, oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir (20).



**Şekil-2:** Follikül epiteli ve kolloidin izlendiği tiroid bezinin histopatolojik görünümü



## 2.5. FİZYOLOJİ

Tiroid hormonları genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler Mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırır. Membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol ederler. Fetüs ve yenidoğanın yaşamında, beyin ve sinir sisteminin gelişimi tiroid hormonlarına bağlıdır. Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının azlığı, somatik büyüme ve gelişimin engellenmesi demektir. Geriatrik popülasyonda hipotiroid reversibl demansla sonuçlanabilir. Bu nedenle tiroid hormonları, yaşam boyunca vücuda mutlak gerekli bir hormon olarak tanımlanabilir (21).

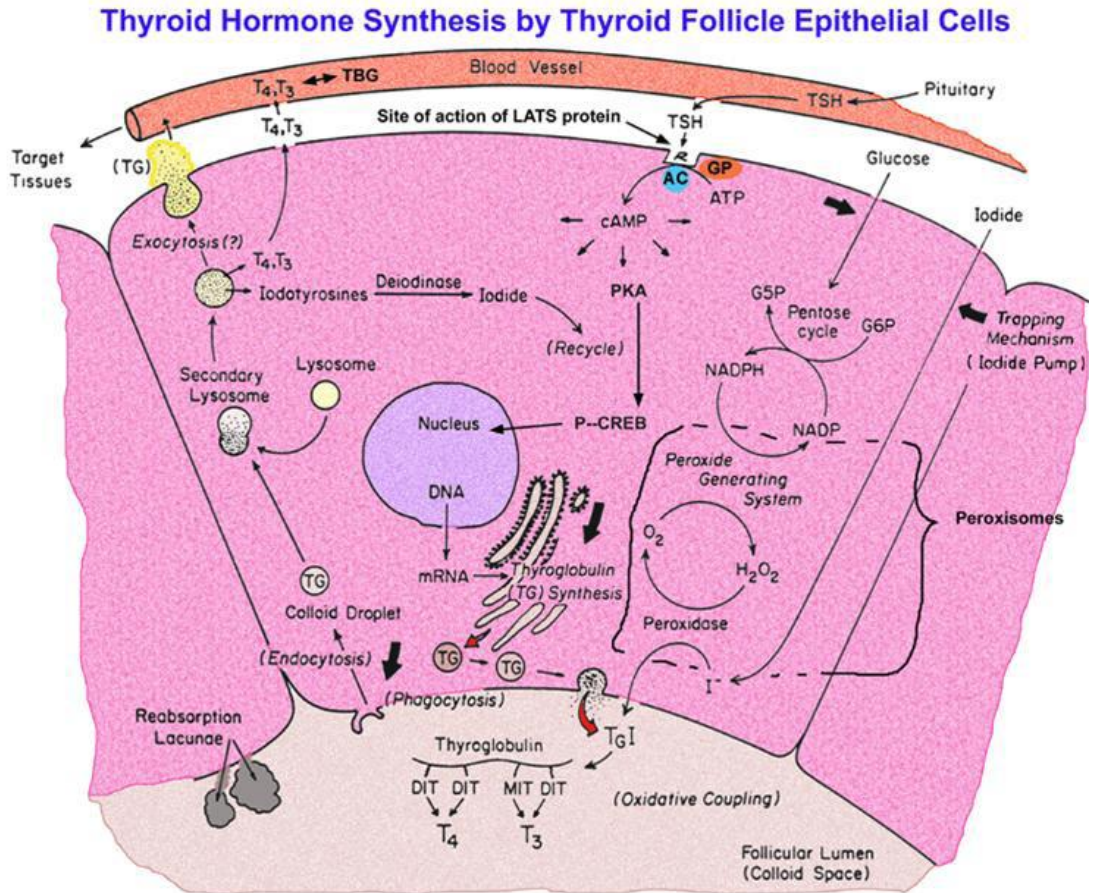
Tiroid bezinden triiyodotronin (T3) ve tiroksin(T4) sekresyonu anterior hipofizden salgılanan TSH'nın kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back). TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormonun (TRH) kontrolü altındadır. TRH, hipotalamusun paraventricüler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (6,16). TSH'nın yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, alfa reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı iken; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (16). TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nın sirkadiyen ritmi denir (16).

### 2.5.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgı Mekanizması

Tiroid bezinin en fazla sentezlenen hormonu T4, en etkin hormonu ise T3'dür. Her iki hormonun yapısında kimyasal köprülerle birbirine bağlı iki tirozin aminoasiti bulunur. Tiroid hormonları tirozin aminoasitlerine iyot bağlanması ile oluşurlar. Günlük iyot gereksiniminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık %50'si emilmektedir. Plazmada inorganik iyot halinde bulunur ve düzeyi 0.1-0.5 µg/dl arasındadır (22). Belirgin iyot eksikliği

içeren diyetle beslenen hastalarda, tiroid bezinin iyot konsantrasyonu ve tiroglobulin iyodinasyonu azalır, ancak tiroitte monoiodotironin (MIT)/diiodotironin (DIT) ve T3/T4 oranı artar. Serum T4 düzeyi düşerken, TSH artar (23).

Tiroid folikül hücrelerinde sentezin ilk adımı iyotun hücre içine alınmasıdır. İyot hücreye difüzyonla girebilen bir elementtir. Organifiye olmamış iyot ekstrasellüler sıvıya geri verilir. İyot hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) sistemi aracılığıyla okside olur. Okside olmuş iyot, tirozin aminoasitine bağlanmaya hazır demektir. Bu olaya organifikasyon denir. Tirozine bağlanan her iyot, farklı hormon formlarını oluşturur.



**Şekil 3.** Tiroid hormonu biyosentezi

Monoiodotirozin(MIT) bir iyotun, diiodotirozin (DIT) iki iyotun tirozine bağlandığını belirtir. MIT ve DIT hormonun inaktif formlarıdır. iyodize olmuş tirozin aminoasitlerinin eşleşmesi sentezin son aşamasıdır. T<sub>4</sub>; iki DIT molekülünün

birleşmesi, T3; bir MIT ile bir DIT'in eşleşmesi sonucu oluşur. Tiroksinin önemli bir bölümü (%75-85) dolaşım sistemiyle ulaştığı pek çok dokuda triiyodotironine çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Tiroid bezinde sentezlenen ve tiroid hormonlarının yapımı için mutlak gerekli olan tiroglobulin, büyük bir glikoproteindir. DIT ve MIT iyodotirozinleri, T3 ve T4 hormonları tiroglobulin molekülüne bağlı olarak folikül içindeki kolloidde depolanırlar. Bu depo vücudun 1 ile 3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. Tiroglobulin moleküllerinin normal serumda çok düşük düzeylerde olması gerekir. Ölçülebilir düzeyde tiroglobulinin konsantrasyonu, tiroid hastalıklarının tipine göre değişmekle birlikte, özellikle tiroid tümörlerinde artış gösterir (24).

### **2.5.2. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması**

Sağlıklı bir erişkinde tiroid bezinden salgılanan T4 miktarı 80 ng/gün, T3 ise 6 ng/gün'dür. Bununla beraber T4'ün %80'i periferik organlarda deiyodinasyon ile T3'e çevrilir. T3 plazmada 10–20 kat daha az miktarda bulunsa da T4'ten dört kat daha aktiftir(25). T4'ün T3'e dönüşümü 5' deiyodinaz enzimiyle, öncelikle karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. Tiroid hormonları kana verildikten hemen sonra tama yakını özel taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. Bu bağlanma küçük fraksiyonlar halinde bulunan hormonun böbrekten kaybını önler. Ayrıca bağlı hormon rezervi, yedek depo görevi yapar. Serbest hormonun kanda gereken oranda bulunması sağlanabilir

Tiroid bezinin hormon sentezlemesi, depolaması ve salgılaması hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde sıkı kontrol altındadır. Tetikleme olayı TRH sentezi ile başlar. Tiroid hormonları hipofiz bezini etkiler, TSH sentez ve salgısı baskılanır. TSH salgısının azalmasıyla birlikte, TRH'nın da azaldığı görülür.

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (16,24).

## 2.6. NODÜLLERİN OLUŞUMU

Tiroid glandında görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüzyonlar aktivite ve inaktivite fazlarının siklik şeklinde görülmesiyle ortaya çıkarlar ve mutlaka glandda hastalık derecesinde değişikliğe neden olmazlar. Guatr, tiroid glandının diffüz yada nodüller genişlemesidir. Genellikle guatr oluşumu, iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Yani gland, ötiroid durumunu koruyabilmek için aktivite ve kitlesini arttırmaktadır. Dolaşımdaki immun faktörlerde tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalmasında etkili olabilirler. Basit nontoksik guatlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür (26).

Bazı fizyolojik ve patolojik stimuluslara karşı tiroid glandında hipertrofi meydana gelir. Esasen de hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapmak için gland, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır. Bu safhada nodülleşme yoktur. Hücrelerin boyu düz veya alçak küboidal yapıdan yüksek kolumnar yapıya kadar artış gösterebilir. Basit hiperplazide görülen bu değişiklikler, folliküllerin lümeninde daralma veya kolloid içeriğinde azalmaya yol açar. Nukleuslar genişler, hiperkromatik hale gelir. Stromada folliküllere paralel bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik follikül hücreleri follikül lümenine doğru çıkıntı yaparlar. Bu çıkıntıların çoğunun organize vasküler uzantıları olmadığından, gerçek papiller neoplazilerden ayırmak gerçekten güçtür (26).

Hiperplaziye yol açan stimulus ortadan kalktığı zaman veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman glandda involüsyon görülür. Eğer involüsyon bütün glandda aynı düzeyde meydana gelirse gland eski normal haline döner. Eğer glandda normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (Hiperinvolüsyon) diffüz kolloidal guatr meydana gelir. Hücre sayısı azalır. Follikül epitel hücreleri küboidal hatta düz hale gelirler. Follikülün büyüklüğü ve kolloid kapsamı artar. Hiperinvolüsyona uğramış tiroid dokusunun mikroskopik görünümünde, kolloide dolu yassı follikül epitel hücreleriyle çevrili büyük folliküller görülür. Buna folliküllerin “ekshaustion” atrofisi denir. Gland bu safhada da halen nodüler değildir. İnvölüsyon olayı glandda yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid follikülleri bulunursa, nodüler kolloidal guatr meydana gelir. Bazen follikül epitel

hücrelerinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla değişik tiplerde lokalize hiperplazi oluşabilir. Böylece adenomatöz hiperplaziler ve nodüller ortaya çıkar. Bu sırada konnektif doku yapımı da artar. Bu yeni oluşan folliküllerin kaynaklandıkları epitel hücre grubuna göre, büyüme ve fonksiyon kapasiteleri ile tirotropine cevapları farklılık gösterir.

Adenomatöz guatrda, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu hastalarda, TSH stimülasyonu devamlı olacağından, uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük folliküller bulunur ve diffüz hiperplazi meydana gelir. Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu nedenle ortaya çıkar (27). Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar.

Adenomatöz guatrların ileri dönemlerinde glandda nodülasyon klinik ve makroskopik olarak gerçek neoplazmalara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar (28).

Eğer nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzerlik gösterirlerse, iyot transportu için yüksek kapasiteye sahipse ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur (29,27).

Yapılan teorik ve deneysel çalışmalarda adenomatöz guatr ve tiroid kanseri oluşumunda aynı etyolojinin rol oynadığı ortaya konulmuşsa da klinik olarak adenomatöz guatr'ın ancak düşük derecede prekanseröz bir lezyon olduğu bilinmektedir.

## **2.7. TİROİDİN MUAYENE YÖNTEMLERİ**

Nodüler guatrlı veya tiroidinde nodül bulunan bir hastayla karşılaşıldığında klinisyenin problemi, lezyonun semptomatik, selim veya habis olup olmadığıdır. Tiroid hastasının muayenesinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene esastır.

Genellikle çocuk yaşlarda timus, tonsillere veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır. Yaklaşık 300 rad

üzerindeki radyasyon dozu karsinojenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki dozda ise bu risk, hücre replikasyon mekanizmasının destrüksiyonu sonucu daha fazla olmak üzere artmaktadır (30).

Bir erkekteki tiroid nodülü kadınlıkından, genç bir hastadaki tiroid nodülü yaşlı hastadakinden daha fazla malignite riski taşır (31). Yaşlı hastalarda gençlere oranla tiroid glandı daha küçüktür ve nodüler guatr graves'e oranla daha fazladır (32). Belli coğrafik bölgelerde endemik guatr daha sıktır ve buralarda nodüller daha fazla oranda selimdirler.

Klinisyen tiroid palpe ederken sistematik olarak tek veya daha fazla nodül olup olmadığını, boyunda LAP olup olmadığını değerlendirmelidir. Tek bir nodülün malign olma şansı multinodüler olandan daha fazladır (31).

Tiroid glandının muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak glandın genişlemesi, nodüllerin varlığı ve özellikleri, thrill ya da üfürümler araştırılır. Üfürümlerin sistolik olup olmadığı, tek yada iki taraflı olup olmadığı önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla Tiroid glandının büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır (27)

0 : Nonpalpable; normal tiroid bezi

1 a: Palpabl; ancak baş tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen tiroid,

1 b: Palpabl; ve baş ekstansiyona getirildiğinde görülebilen tiroid,

2: Baş normal pozisyonda iken görülebilen tiroid,

3: Uzaktan fark edilebilen tiroid

Palpasyon tiroid muayenesinin en önemli kısmıdır. Her iki lobun ve isthmusun iyi bir şekilde palpasyonu ile glandın boyutları, büyümenin diffüz ya da lokalize mi olduğu, simetrik olup olmadığı, nodül bulunup bulunmadığı, trakea'nın itilip itilmediği, tiroid glandının intratorasik uzanım gösterip göstermediği boyun cildine fikse olup olmadığı, glandın sert veya yumuşak olup olmadığı saptanabilir. 5 mm. veya daha büyük tiroid kitleleri tiroid nodülü düşündürür. Toksik adenomun büyüklüğü ile hipertiroidizm yapması arasında ilişki vardır.

Nodülün çapı 4 cm.'den büyük ise hipertiroidizm bulguları vardır. 3 cm.'den küçük ise hipertiroidizm bulguları yok denecek kadar azdır (30,33).

## 2.8. TANI YÖNTEMLERİ

Tiroid hastalıklarında tanı için noninvazif olarak tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi, tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye; minimal invazif yöntem olarak da ince iğne aspirasyon biyopsisine başvurulabilir.

### 2.8.1. BİYOKİMYASAL YÖNTEMLER

#### 2.8.1.1. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid bezinin fonksiyonel bozukluğu yaşla artmakla beraber, popülasyonda %5 oranında görülmektedir. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur (34). Total hormon düzeyleri tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtamaz. Bu nedenle Tiroid fonksiyonlarını belirlemede serbest hormon düzeyleri daha güvenilirdir. sTSH ile saptanan hipertiroidizm ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir.

**2.8.1.1.1. sTSH:** Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini, hipofizdeki tiroid hormonu etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle sT4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin laboratuvar testi sTSH'dır. Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (sT4), eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak sT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir (34).

**2.8.1.1.2 Total Tiroksin (tT4):** Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T4 sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir (34).

**2.8.1.1.3. Serbest Tiroksin (sT4):** Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feedback etkisini oluşturur. Klinik hipertiroidi ya da hipotiroidi gibi fonksiyonel

tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm sT4 testlerinin tanısallık keskinliği %90–100 dolayındadır. sT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemenin mümkün olmadığına dikkat etmek gerekir(26).

**2.8.1.1.4. Total Triiyodotironin (tT3):** tT3 proteine bağlı ve serbest T3' den oluşur. T3 en çok TBG'ye bağlanır. Bu yüzden TBG düzeyindeki değişiklikler tT3 değerlerinin de değişmesine neden olur. Tiroid dışı hastalıklarda da düzeyi değişebildiğinden T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa tT3, tT4'den daha duyarlı bir testtir (34).

**2.8.1.1.5. Serbest Triiyodotironin(sT3):** sT3 TBG düzeyindeki değişikliklerden çoğunlukla etkilenmez. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin sT3 olması gerekir. Ancak klinik olarak sT3 ve tT3' den hangisinin daha değerli olduğu konusu belirgin değildir (34).

## **2.8.1.2. TİROİD OTOANTİKORLARI**

Tiroid bezinin kendi antijenine vücudun otoantikör oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditi ile tanımlanmıştır. Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikörlerinin varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları antitiroid peroksidaz antikoru (TPOAb), antitiroglobulin antikörleri (ATA) ve TSH reseptör antikörleri (anti-TRAb)'dir.

**2.8.1.2.1. Anti tiroid peroksidaz antikoru (TPOAb):** Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında TPOAb'u pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90- 100, Graves hastalığında ise %65–80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

**2.8.1.2.2. Anti-TSH reseptör antikörleri (Anti-TRAb):** TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikörler önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nun iki tipi



mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimulan immünglobulin (TSİ); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır.

**2.8.1.2.3. Anti tiroglobulin antikor (ATA):** TgAb otoimmün tiroiditlerde %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPOAb ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (34).

## **2.8.2. RADYOLOJİK YÖNTEMLER**

### **2.8.2.1. DİREKT GRAFİ**

Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior (AP) ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilerinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anestezi hem de cerrah için dikkat edilmesi gereken bulgulardır (35).

### **2.8.2.2. TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ(USG)**

Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmak şartıyla en fazla yararlanılan radyolojik yöntemdir(36). USG tiroid bezinin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken; tiroid bezindeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını; nodüllerin sayıları, boyutlarını ve eko özelliklerini; çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi verir.

USG'de tespit edilen nodüller eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperokoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler (36).

Nodüllerin malign-benign ayrımında USG fikir verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4cm'den küçük nodüllerle,

genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve/veya düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite ihtimali fazladır (36)

#### **2.8.2.3. RENKLİ DOPPLER USG**

Renkli Doppler USG'de tiroid parankiminde vaskülerite artışı saptanması Graves hastalığının akut alevlenme döneminde veya Hashimoto tiroiditinde saptanmaktadır. Psödonodüllerin ayırımında da Doppler USG'den faydalanılmaktadır. Tiroid nodüllerinin vaskülerite paterni de malign-benign ayırımında fikir verici olabilir. Servikal lenf nodlarındaki vaskülerite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir (36).

#### **2.8.2.4. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)**

BT özellikle tiroid bezinin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal ve planjon guatrların tanısında da kullanılmaktadır.

#### **2.8.2.5. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)**

MRG tiroid kanserli hastalarda servikal lenf nodlarının değerlendirilmesinde önemli fayda sağlamaktadır. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajıdır (36).

#### **2.8.2.6. TİROİD SİNTİGRAFİSİ**

Tiroid sintigrafisi tiroid bezinin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (37). Tiroid sintigrafisi yorumlanırken hastanın anamnezinin, muayene bulgularının, varsa tiroid hormon değerlerinin ve USG sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi en sağlıklı sonucu elde etmemizi sağlayacaktır. Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa soğuk nodül, radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa ılık nodül ve radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa sıcak nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Tüm nodüllerin %85 i soğuktur ve bunların malign olma riski

%10-25'tir. Sintigrafik sıcak bulunan nodüllerin oranı %5 ve bunların %1i maligndir.

## **2.9. İĞNE BIYOPSİSİ**

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılmaya başlanan iğne biopsisi tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir. Grieg ve Gray 1904 yılında lenf nodülünden aspirasyon yaparak Trypanosoma izole etmişlerdir. 1921 yılında Guthrie, habis lenfomalarda iğne biopsisini bildirmiştir. 1930 Martin ve Ellis ilk olarak vücudun çeşitli yerlerine uyguladıkları 65 iğne aspirasyon biopsisi serisini bildirmişlerdir. 3 yıl sonra Stewart 2500 tümörden yaptığı iğne aspirasyon biopsisi serisini yayınlamıştır (29). Tiroid glandına iğne aspirasyon biopsisi 1950'lerden beri geniş olarak uygulanmaktadır. İsveç'te Karolinska Hastanesi'nde Söderström, 1952 yılında tiroid iğne biopsisini tanımlamıştır. Karolinska Hastanesinde 20 yıl içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biopsisi yapılmıştır (38). Yapılan ilk biopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Daha sonra geliştirilen iğne aspirasyon biopsisi tekniği ile cerrahi ekzizyon gerektirmeden histolojik inceleme mümkün olmuştur.

Tiroid aspirasyon biopsisinde üç yöntem tanımlanmıştır:

### **2.9.1 Kalın İğne Biopsisi:**

12–15 nolu Tru-cut iğneler kullanılır. İğnenin dış çapı 1,8–2,6 mm. arasında değişir. Lokal anestezi gerektirir. 1.5 cm. ya da daha büyük nodüllere uygulanır. Genellikle ciltde delici insizyon gereklidir. Kitlenin tam üzerine ve en az iki üçkez uygulanması gerekir. Bu yöntemle tiroidin incelenmesi yapılabilir.

Neoplazmin dağılması, derine yerleşmiş nodüllerde yeterli materyal alınamamasına bağlı yanlış negatif değerlendirme, ağrının fazla oluşu, kanama görülebilmesi, laryngeal sinir hasarı riskinin olması nedeniyle bu yöntem pek kullanılmamaktadır (33).

### **2.9.2. Aspirasyon Biyopsisi:**

İki tür iğne bu yöntemde kullanılır:

**2.9.2.1. Wim-Silverman iğneleri kullanılan yöntem:** 16–19 nolu dış çapı 1,1–1,7 mm. olan iğnelerdir. Bunda lokal anestezi gerekli değildir. 1–1,5 cm. çapındaki nodüllere uygulanabilir. Küçük doku parçaları ihtiva eder. Bununlada tiroidin

histolojik incelemesi yapılır. Tümörün dağılması, lokal hemoraji, laryngeal sinir hasarı, trakea fonksiyonu, ağrının fazla olması risklerini taşır (33,39).

**2.9.2.2. İnce İğne Aspirasyon biyopsisi (İİAB):** Bu metod'da 20–27 no, dış çapı 0.4–0.9 mm. olan ince iğneler kullanılır. Bu metod tiroidin histolojik incelemesinin yapılmasına olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0,5–1 cm. çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir (29).

Uygulamada genellikle 20–22 no ve dış çapı 0,6–0,7 mm. olan iğneler kullanılmaktadır. Vasküler ya da sklerotik olan nodüllerde 25 no'dan büyük iğneler daha etkilidir.

Lokal anesteziye gerek duyulmaması sonucu;

- a) Biopsi alma süresi kısalmır,
- b) Cilde uygulanan ilaç reaksiyonlarından kaçınılmış olur,
- c) Küçük nodüller anestetik madde infiltrasyonu sonucu kaybolmamış olurlar.

Eğer anestezi gerekecek olursa %1 lidocain (ksylocaine) 1 ml.'lik disposable insülin enjektörü ile ya da 28 no iğne infiltrasyon anestezisi yapılır.

Küçük nodüllerde İİAB'nin başarısı yapan kişinin deneyimine, kitlenin immobilize edilip edilmemesine, nodülün yüzeyde ya da derinde olup olmaması gibi faktörlere bağlıdır (40).

#### **2.9.2.2.1. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin uygulanışı(İİAB):**

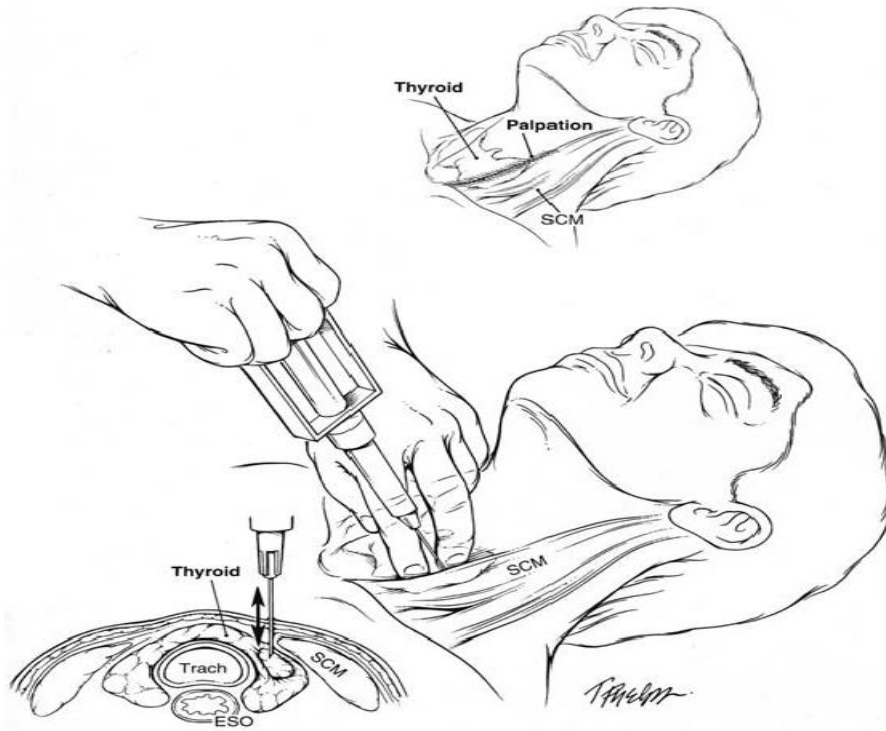
Hasta sırtüstü yatırılır, omuz altına bir yastık konur, baş ekstansiyona getirilir, tiroid glandı ve nodül muayene edilir. Klinisyen İİAB için optimal pozisyonu ayarlar. Nodül nondominan elin parmaklarıyla tutulur ve immobil duruma getirilir. Nodül üzerindeki deri alkol ile silinir. Hastaya önce yutkunması sonra 10 sn. kadar yutkunmaması söylenir. Klinisyen uygun kalınlıkta ince iğne ile kitlenin en belirgin yerinden kitleye girer. Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksenine boyunca çeşitli yönlerde hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyal alınması sağlanmış olur. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarılır. Böylece materyalin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Daha sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir yeniden iğneye takılır. İğne içindeki materyal bir lam üzerine püskürtülür. Bir diğer lam yardımıyla materyelin yayması yapılır. Eğer materyal az ise işlem birkaç kez denenebilir.

İşlemden sonra biopsi yapılan yere 5 dk. kadar basınç uygulanıp hemostaz sağlanır.

Biopsi materyali bazı durumlarda kitleye yakın yerlerde bulunan kan, sıvı ve iltihap elemanları ile kontamine olabilir. Bu da teşhiste yanlışmalara sebebiyet verebilir. Bu durumlarda 2. bir lam püskürtülmüş materyalin yakınına getirilip hafifçe dokundurur. 1 lamın uzun eksenine paralel olarak lam üzerinde hareket ettirilir ve uzaklaştırılır. Böylece sıvı ve kan materyaldan uzaklaştırılmış olur.

Materyelleme yapılır. Kurumasına izin vermeden tespit solüsyonuna konur ve patoloji laboratuvarına gönderilir.

#### 2.9.2.2.2. Şekil 4: Konvansiyonel yöntemle tiroid İİAB alımı



#### 2.9.2.2.3. İİAB' nin Komplikasyonları:

İlk uygulamaların yapıldığı dönemlerde en önemli komplikasyon olarak iğnenin girdiği trakt boyunca, lenf kanallarına ve venöz sistemine tümör yayılması olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak yapılan yüzbinlerce iğne aspirasyon biopsisinde bunun klinik olarak önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (29). Engzell ve arkadaşları, pleomorfik adenomlu 147 hastayı 10 yıl boyunca takip ettiklerini ve

hiçbir lokal nükse rastlamadıklarını bildirmişlerdir (29).

Zajicek ve arkadaşları, tiroid iğne aspirasyon biopsisi uyguladıkları 1023 olguda sadece subkutan hematoma rastladıklarını ve başka hiçbir komplikasyon görmediklerini bildirmişlerdir (29).

İİAB uygulandığında yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Genel olarak bu durum aşağıdaki nedenlere bağlıdır (29, 41).

#### **2.9.2.2.4. Biopsi Yapılırken Yapılan Hatalar:**

##### **a) Nodülden Yetersiz Materyal Alınması:**

- 1- Hastanın pozisyonu ve kitlenin immobilizasyonunda yapılan hatalar sonucu nodüle ulaşamama,
- 2- Yetersiz negatif basınç uygulanması ve /veya iğnenin uzun ekseni boyunca yapılan hareketlerin yetersiz olması.

##### **b) Hücreden Fakir Materyal Alınması:**

- 1- Tiroid glandında bulunan kist ya da başka nedenlere bağlı olarak görülen sıvının, solit dokudan alınan materyali dilüe etmesi sonucuna bağlı olabilir.
- 2- Materyalde pıhtı kalıntıları bulunmasına bağlı olabilir.
- 3- Materyalin aspirasyonundan sonraki hazırlanmasında yapılan hatalar sonucu olabilir.

#### **2.9.2.2.5 Materyalin Sitopatolojik Yorumunda Yapılan Hatalar:**

- a) Deneyimsiz sitopatolojistin yorum hatalarına,
- b) Çeşitli merkezlerdeki İİAB patolojik yorumlama kriterlerinin birbirinden farklı olmasına,
- c) Aspire edilen materyalin malignite teşhisi için yeterli ayrıntıya sahip olmamasına bağlı olabilir.

#### **2.9.2.2.6 Tümörün Kendisine Bağlı Olarak da Yanlış Negatif Sonuçlar Alınabilir:**

- a) Tümör kistik yapıya sahiptir ve kist sıvısında sitolojik inceleme için yeterli hücre olmayabilir,
- b) Tümörün iyi diferansiye karsinom ya da mikst lenfoma olması durumunda değerlendirme güç olabilir,

c) Tümör lenfositten zengin olabilir ve değerlendirmede kronik tiroidit tanısı konabilir,

d) Tümörde hemorajik nekroz sonucu habis hücreler kan ile dilüe olabilir.

Yanlış pozitif sonuçlar sıklıkla sitopatolojistin deneyimsiz olmasına, tiroide sitolojik değişiklikler ve hiperplastik değişiklikler bulunmasına bağlıdır.

#### **2.9.2.2.7. İ.İ.A.B' nin avantajları**

1.Kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntemdir.

2.İnce iğneler kullanıldığı için komplikasyon oranları düşüktür.

3.Hasta uyumu daha iyidir.

4.Yetersiz örnek alınan hastalarda tekrarlama kolaydır.

1 cm' den küçük ve 4 cm'den büyük olan nodüllerden İİAB ultrasonografi eşliğinde yapılmalıdır. İİAB foliküler hücreli adenomu ve hurthle hücreli adenomu karsinomdan ayıramaz. Bu ayrımı yapmak için damar ve kapsül invazyonunun gösterilmesi gerekir. Bu da ancak histopatolojik inceleme ile yapılabilir. İİAB'nin negatif olması kanser olmadığı anlamına gelmez. Nodülün diğer özellikleri göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır.

#### **2.9.2.2.8. Yalancı pozitif ve negatiflik:**

Yetersiz örnekleme yalancı negatiflik değildir. İİAB' nin tekrarlanması gerektirir. 13.071 hastayı kapsayan 8 ayrı seri incelendiği zaman benign sitoloji saptanan hastaların %26'sında cerrahi sonrası malignite saptanmıştır. Şüpheli malignite bulguları olan hastalarda bu oran %50 olarak saptanmıştır. 18.183 hastayı içeren bir başka çalışmada İİAB'nin yanlış pozitiflik oranı %2.9, duyarlılığı %83, özgüllük %92 olarak saptanmıştır. Genel anlamda yalancı pozitiflik ve negatiflik oranları %5'den azdır. İİAB'nin güvenli bir tanı aracı olmasından dolayı nodüllerde cerrahi girişim %40 oranında düşerken, çıkarılan nodüllerde kanser oranı %50 oranında artmıştır(41). İİAB kistik nodüllerde tedavi amaçlı da kullanılabilir (42).

#### **2.9.2.2.9. Tiroid İİAB endikasyonları:**

- Tiroid bezinde soliter veya dominant nodül:

-Nodül çapı> 1.5 cm

-Nodül çapı <1.5 cm ve klinik risk faktörlerinin varlığı

\*İlk kez görüntüleme yöntemleri ile saptanan:

- USG' de solid ve/veya sintigrafide soğuk alan

\*Nodül çapı <1.5 cm ve USG de malignite kriterleri

USG 'de;

- Mikst nodül

- Kistik nodül içinde solid kesim

- Kistik nodül, çap >4 cm (tanı ve tedavi amaçlı)

- Boyunda tiroid dışı kitle (lenf düğümü)

-Tiroiditler (subakut tiroidit, Hashimoto tiroiditi, Riedel tiroiditi)

İİAB endikasyonu konurken hastanın geçmişte tedavi amacıyla boynuna düşük doz radyoterapi alıp almadığı önemlidir, çünkü bu hastalarda kanser çoğunlukla multisentrik olarak ortaya çıkmakta ve İİAB sonucu benign geldiğinde yanıtıcı olabilmektedir. Eksternal radyasyon öyküsü olan hastalarda nodül tespit edildiğinde direkt cerrahi tedavi uygulanması genel kabul gören bir görüştür. Nodül değerlendirilmesi dışında; bazen inatçı subakut tiroidit ile tümöre bağlı psödotiroidit tablolarının ayırımında, Hashimoto tiroiditinin zemininde gelişebilecek lenfoma veya karsinomun tanımlanmasında da İİAB kullanılmaktadır.

Benign lezyonların önemli bir kısmını kolloidal nodüller, tiroiditler ve kistler oluşturmaktadır. Benign rapor edilen olgularda yalancı negatif sonuçlarda alınabilir. Bunlarda yalancı negatifliği etkileyen en önemli faktörler; kanserin İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3 cm den büyük olması ya da kistik dejenerasyon gösteren nodülde solid komponentten alınmamış olması olabilir. Yapılan bir çalışmada 3 cm ve daha büyük nodüllerde, mikst nodüllerde ve 4 cm' den büyük kistlerde İİAB'nin %25–30 yanlış negatiflik oranı olduğu bildirilmiştir. Bu olgulara total lobektomi önerilmektedir (43).

**2.9.2.2.10. USG eşliğinde İİAB endikasyonları:** İlk İİAB'de yetersiz veya şüpheli sonuç gelmesi, palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter ve dominant nodül varlığı, küçük ve tiroid bezinin posterolateralinde yerleşmiş nodül varlığı, mikst yapıdaki nodül varlığı, aspirasyon tedavisi yapıldıktan sonra geride solid kısım kalması ve USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü varlığıdır (3, 44).



## 2.10. TİROTOKSİKOZ VE HİPERTİROİDİZM

**Hipertiroidizm:** Tiroid glandının işlevinin artışına bağlı olarak salgılanan hormon miktarının artmasıdır.

**Tirotoksikoz:** Dokuların yüksek yoğunlukta tiroid hormonları ile karşılaşması sonucu gelişen klinik görünüm ya da sendroma verilen isimdir. Hipertiroidili hastaların %70-85'inde neden toksik diffüz guatr (Graves Hastalığı)'dır. Bunu toksik adenom ve toksik multinodüler guatr ile bazı tiroiditler takip eder. Tirotoksikoz durumunda değişik organ ve sistemleri ilgilendiren bulgu ve belirtiler saptanabilir. Bunlar;

-Göz Belirtileri: Canlı bakış, okülopalpebral asinerji, okülofrontal asinerji, seyrek göz kırpma. Graves Oftalmopatisi: Ekzoftalmus, proptozis, konjestif okülopati, kornea ülserasyonu, optik nörit.

-Kardiovasküler sistem bulguları: Çarpıntı, taşikardi, efor dispnesi, atrial fibrilasyon

-Diğer bulgular: Sinirlilik, ince tremor, myopati, terleme, termofobi, ince, yumuşak, sıcak ve pigmentli deri, ince ve yumuşak saçlar, zayıflama, halsizlik, osteoporoz, glikoz intoleransı, poliüri, polidipsi, kadın hastalarda oligomenore, amenore (45).

### 2.10.1. GRAVES HASTALIĞI:

Graves hastalığı, tiroid hormonlarının fazla salgılanması sonucu ortaya çıkan hipertiroidizm ve diffüz guatrın yanısıra çok sayıda semptom ve bulguyla karakterize, nedeni tam olarak aydınlatılamamış otoimmün bir hastalıktır. Her yaşta görülebilmeye karşın, sıklıkla genç, kadın hastalarda ortaya çıkar(45). Hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir. Genellikle tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür (46). Graves hastalığının klasik triadı; toksik diffüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödem'dir. Hastalarda bu özelliklerden bir veya daha fazlası bulunabilir (45). Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada Graves hastalığını ekarte ettirmez. Oftalmopatinin gelişimi hipertiroidizm şiddetinden bağımsız olabilir (45).

Hastalığın tedavisinde; medikal tedavi, I-131 tedavisi ve cerrahi tedavi üç önemli seçenektir. Avrupa ve ABD'de yaklaşık %80, Japonya'da da yaklaşık %30 oranda ilk basamak medikal tedavidir (47). Bununla birlikte Avrupa ve ABD'de I-131 tedavisi, gittikçe artan oranda ön sıraya geçmektedir (48). Cerrahi tedaviye

başvurma oranı ise Japonya'da daha fazla olmak üzere yaklaşık %2–5 oranındadır (48).

### **2.10.2. TOKSİK NODÜLER GUATR:**

Bu başlık altında iki ayrı patoloji mevcuttur. Bunlar; toksik soliter nodül (TSN) ve toksik multinodüler guatrdir (TMG). TSN ve TMG' de nodüller diğer tedavi yöntemleri ile tamamen ortadan kaldırılamayacağı için, seçilecek ilk tedavi yöntemi cerrahi tedavi olmalıdır (49).

**-Sıcak Nodül:** Radyoaktif iyot izotoplarını artmış bir şekilde tutan nodüllerdir.

**-Otonom Nodül:** TSH kontrolünde olmayan ve T3 ile süprese edilemeyen sıcak nodüllerdir. Bütün otonom nodüller sıcakken, sıcak nodüllerin ancak bir kısmı otonomdur. Serum TSH düzeyinin baskılanmış olması tiroid bezinin otonom çalıştığını gösterir(6).

**-Toksik Nodül:** Hipertiroidizm semptomlarına yol açan otonom nodüllerdir. Tüm toksik nodüller otonom iken, otonom nodüllerin hepsi toksik değildir.

#### **2.10.2.1. Toksik Multinodüler Guatr (TMG):**

TMG gelişmesinde, nodüllerin büyüklüğünden ziyade sayısı önemlidir. TMG'lı olguların %20'sinde tiroid bezinin belirgin bir şekilde büyüme yapmadığı da akılda tutulmalıdır. TMG olgularında medikal tedavide kalıcı remisyon oranı graves hastalığına göre çok daha düşük olup, %5'ten fazla değildir (48). Ayrıca guatrın büyüklüğü ve bası semptomları da tedavi seçimini etkileyen bir diğer husustur. Tüm veriler göz önüne alındığında; çabuk kontrol gerektirmeyen orta ve hafif hipertiroidizm semptomları bulunan yaşlı hastalarla, cerrahi kontrendike olan hastalarda radyoaktif iyot tedavisi ilk tercih olabilir. Kanseri şüphesi, büyük guatr, bası semptomu, düşük I-131 uptake'i, hızlı kontrol gereken ve şiddetli hipertiroidizm bulguları olan hastalarda cerrahi tedavinin seçilmesi daha uygun olacaktır. TMG'de bırakılacak doku miktarı 10-15 gramı geçmemelidir (50). Bu hastalara bilateral subtotal tiroidektomi, dominant nodül varlığında o tarafa total tiroidektomi uygulanması uygun bir yaklaşım olarak kabul görmektedir.

### **2.10.2.2. Toksik Soliter Nodül (TSN):**

Otonom olmayan yani TSH'ya bağımlı nodüller genellikle tiroid hormonu ile süprese edilebilir. Ancak otonom nodüllerin baskılanma şansı yoktur. Otonom nodüler 2.5-3 cm boyutuna ulaştıklarında toksik hale gelme ihtimalleri artar. Fazla hormon üretimine bağlı (genellikle 3 cm üzerindeki nodüller) hipofizer TSH yapımı baskılanmış olduğundan, nodül dışı tiroid dokusu atrofiye uğrar. Serum T4'ü normal bulunurken serum T3 artmış olabilir (T3 toksikozu) (45). Toksik karakter kazanmış otonom nodüllerde kanser görülme oranının, serilere göre değişmekle beraber %4'e kadar çıktığı belirtilmektedir (48). Toksik soliter nodüllerde medikal tedavi ile kalıcı remisyon sağlama oranı çok düşüktür. İyot tutulumu az olduğundan RAI tedavisi ancak yüksek dozlarda etkin olmakta, nodül çapı arttıkça gerekli doz da artmaktadır TSN'lerde kontrendikasyon yoksa, hasta medikal tedavi ile ötiroid hale getirildikten sonra cerrahi tedavi ilk seçenek olmalıdır (48). Önerilen cerrahi yaklaşım nodülünün olduğu tarafa subtotal veya total lobektomi ve istmektomidir.

### **2.10.3. TİROİDİTLER:**

Tiroiditlerin (subakut tiroidit, sessiz tiroidit, kronik tiroidit) gidişi sırasında görülen tirotoksikoz, tiroid bezindeki inflamasyon nedeniyle follikül epitelyum bütünlüğünün bozulmasına bağlıdır. Bu şekilde tiroid hormonları ve iyodoproteinler follikül dışına sızar ve dolaşıma geçer(45). Subakut tiroidit genellikle bir viral enfeksiyon sonrası gelişir. Ağrısız tiroidit genellikle kadınlarda postpartum dönemde gelişen ve 3-6 ayda kendiliğinden gerileyen bir klinik tablodur. Radyasyon tiroiditinde ise radyasyona bağlı tiroid bezi hasarı depolanmış tiroid hormon salınımına neden olur (45,46).

### **2.10.4. EKZOJEN HİPERTİROİDİZM:**

**2.10.4.1. Tirotoksikozis factita:** Dışarıdan yüksek doz tiroid hormonu alımına bağlı gelişen tirotoksikozistir. Tiroid hormonu ilaç şeklinde alınmış olabileceği gibi, kilo problemi olan hastalarda ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda da bu tür alımlar söz konusudur (45).

**2.10.4.2. Jod-Basedow:** Dışardan iyot alımı sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla iyotun profilaktik olarak kullanıldığı endemik guatr bölgelerinde görülür.

**2.10.4.3. İyatrojenik hipertiroidizmde (tirotoksikozis medikamentoza):** Günlük 300 Mcg Levotiroksin ya da 75 Mcg Levotironin'in uzun süre, hastaya verilmesi klinik olarak hipertiroidi gelişimine sebep olur (TSH baskılanmıştır).(46).

**2.10.5. EKTOPIK HİPERTİROİDİZM:**

Struma ovarii adı verilen ektopik tiroid içeren over teratomları ve foliküler tiroid karsinomu metastazlarına bağlı gelişen tirotoksikozis durumudur (46).

**2.10.6. UYGUNSUZ TSH SALINIMI:**

TSH düzeyinin normal ya da yüksek olması söz konusudur ve başlıca 2 nedene bağlı olabilir;

1.TSH salgılayan hipofiz adenomu: Tirotropin salgılatıcı hormona(TRH) karşı TSH yanıtı yoktur. Ameliyat etkili bir tedavidir.

2.TRH'ya TSH yanıtı vardır ancak tiroid hormonuna direnç söz konusu olup 3 şekilde görülmektedir; tiroid hormonuna genel direnç, yalnız hipofizde direnç, yalnız hipofiz dışı periferik dokularda direnç(46).

**2.10.7. TİROİD KARSİNOMU:**

Tiroid kanserleri nadiren hipertiroidizme sebep olabilirler. Folliküler tiroid karsinomlarında tümörün otoimmün süreci stimüle etmesine bağlı olarak hipertiroidi gelişir (46).

**2.10.8. TROFOBLASTİK HASTALIKLAR:**

Koriyonik gonadotropin salgısındaki artış, TSH reseptörlerini uyararak hipertiroidizme yol açmaktadır.

**2.10.9. GEBELİK HİPERTİROİDİZMİ:**

Hiperemesis gravidarumlu gebelerde geçici olarak, muhtemelen yüksek hCG seviyelerine bağlı hipertiroidizm gelişebilir(46).

## 2.11. TİROİD BEZİNİN BENİGN HASTALIKLARI

### 2.11.1. GUATR TANIMI VE MULTİNODÜLER GUATR

Tiroid bezinin herhangi bir nedenle büyümesine guatr denir. Bezin büyüklüğü, objektif bir şekilde hacim ya da boyut olarak ultrasonografi ile belirlenebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün derecelendirmesinde ise guatr subjektif olarak saptanır (6,51). Tablo 1 (51).

**Tablo 1:** Dünya Sağlık Örgütü Guatr derecelendirmesi

0	Palpasyon ve gözlemlenilen guatr yok
IA	Sadece palpasyonla farkedilebilen guatr
IB	Guatr palpasyonla var, boyun ekstansiyonda gözlede görülebiliyor
II	Boyun normal pozisyonda iken görülebiliyor
III	Uzaktan görülen belirgin guatr

Guatr endemik ya da nonendemik olarak sınıflandırılabilir. İyot eksikliği olan bölgelerde, nüfusun %10'undan fazlasında guatr ortaya çıkıyorsa; bu endemik guatr olarak adlandırılır. İyot kaynakları yeterli olan ülkelerde ise, insanlara yiyecek ve ilaçlarla fazla miktarda iyot verildiğinde, tiroid hormon sentezi azalmasına bağlı olarak guatr gelişir; bu da nonendemik guatr olarak adlandırılır (6,51). Multinodüler guatr (MNG) ise; tiroid bezinin birçok yerinde nodüllerin büyümesiyle oluşur. Tiroid nodülleri; toksik ya da nontoksik, diffüz ya da nodüler ve soliter nodül ya da multiple nodüler şeklinde sınıflandırılabilir (52). Soliter nodüler guatrlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilen 1.5 cm'nin altındaki nodüllerde hem klinik hem de sitopatolojik malignite kriterleri yoksa; medikal tedavi ile izlem yapılabilir. Diffüz ve ötiroid guatrlarda, supresyon tedavisinin yararı olmakla birlikte, soliter nodüllerde bu tedavinin yararı sınırlıdır (53). Supresyon uygulanan hastalar yakından izlenmeli, her yıl ultrasonografi ile nodülün büyüüp büyümediği belirlenmeli ve sitopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Tedavi altında iken büyüyen nodülde tek tedavi cerrahidir (6,54).

Multinodüler guatrlarda, kötü kozmetik görünüm, hava yolu tıkanıklığı, malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi önerilmektedir. Baş ve boyuna radyasyon almış veya ailede tiroid kanseri öyküsü olan multinodüler guatrlı hastalarda, kanser riski

%40'tır. Ayrıca; bu hastaların yarısında kanserin, dominant nodül dışındaki bir bölgede yerleştiği gösterildiğinden, cerrahi tedavi endikedir. Küçük asemptomatik MNG'de, ultrasonografi ile izlem yapılabilir. Büyüyen nodüller, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite gelişimi açısından takip edilirler (51).

### **2.11.2. ENFLAMATUAR HASTALIKLARI**

Günümüzde tiroidit terimi yalnız tiroid bezinin inflamatuvar hastalıkları için değil, belirgin özellikleri fibrozis veya lenfositler infiltrasyon olan hastalıkları için de kullanılmaktadır. Tiroid infeksiyonları akut, subakut ve kronik olmak üzere 3'e ayrılabilir (55). Subakut tiroiditler; subakut granümatöz tiroidit ve subakut lenfositik tiroidit olmak üzere iki gruba ayrılır. Kronik tiroiditlerin Hashimoto tiroiditi ve Riedel tiroiditi olmak üzere başlıca iki tipi vardır (tablo 2) (56).

**Tablo-2:** Tiroiditlerin sınıflandırması

**\*Akut Süpüratif Tiroidit**

**\*Subakut Tiroidit**

- Subakut Granümatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi)
- Subakut lenfositik tiroidit

**\*Kronik Tiroidit**

- Hashimoto tiroiditi (Lenfositler Tiroidit)
- Riedel tiroiditi (İnvaziv Fibröz Tiroidit)
- Sifiliz ve Tüberküloz gibi spesifik infeksiyonlara bağlı kronik tiroiditler

#### **2.11.2.1. Akut Süpüratif Tiroidit**

Tiroid bezinde bakterilerin yol açtığı piyojenik bir infeksiyon hastalığıdır(55,56). En sık etken stafilokokus aureus'tur (55,56). Çocuklarda ve kadınlarda daha çok rastlanır. Akut tiroidit sıklıkla süpürasyon ve abse oluşumu ile birlikte olur. Hastalık boynun ön tarafında şiddetli ağrı, ateş ve titreme ile başlar. Boyun hareketlerinde ağrı, ciltte kızarıklık, ısı artışı, dispne gibi şikayetler gelişebilir. Tedavide antibiyoterapi uygulanır. Eğer abse gelişmişse cerrahi drenaj gerekmektedir.

#### **2.11.2.2. Subakut Granüloamatöz Tiroidit**

Hastalık 1904 yılında De Quervain tarafından tarif edilmiştir. En sık 20-50 yaş arasında ve kadınlarda görülür (56). Hastalığın viral kaynaklı olduğu düşünülmekte olup, çeşitli virüslere ait antikorlar saptanmıştır (55,56). Hastalığın gelişmesinde genetik bir predispozisyon bulunduğu ve tüm etnik gruplarda hastalık ile HLAB35 arasında yakın bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir (56,57). Çoğunlukla üst solunum yolu infeksiyonunu takiben gelişir (56). Halsizlik, ateş, boyun ağrısı ve kas ağrısı genellikle mevcuttur. Kanda artmış T3 ve T4 düzeyleri ile birlikte iyot uptake süpresyonunun bulunması subakut granüloamatöz tiroidit için tipiktir. Bulgular genellikle 4 ila 10 hafta içinde kaybolur. Kortikosteroid kullanımı ile bu süre azalır(56).

#### **2.11.2.3. Subakut Lenfositik Tiroidit**

Hastalıkta genellikle tirotoksikozda görülen semptom ve bulgular görülmektedir. Geçici tirotoksikoz ve %50–60 oranında glandda büyüme tespit edilir(56). Ancak hassasiyet nadiren görülür. Hastaların %40'ında 4 ila 16 hafta süren geçici hipotiroidi dönemi olur. %5'ten azında hipotiroidi kalıcı hal alır. Tedavide antitiroid ilaçlar fayda sağlamazken, prednizolon tedavisi semptomları ve inflamasyonu azaltabilir. Hipotiroidi dönemde ise T4 verilerek semptomlar tedavi edilebilir.

#### **2.11.2.4. Hashimoto Tiroiditi**

Otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi en sık görülen tiroidit şeklidir. Kadınlarda 9 misli fazla görülür(55). En sık 30–60 yaşlarda ortaya çıkar. Klinik belirtiler nospesifik olmakla beraber hastaların %20'sinde hipotiroidizm belirtileri ilk bulgulardır. Literatürde tiroid papiller kanseri ile Hashimoto tiroiditi arasında % 1–23 arasında değişen birliktelikler bildirilmiştir (56). Hastaların %50-80'inde triglobulin antikorları, %90-100'ünde mikrozomal antikorlar bulunur (55,57). Tedavide hormon replasmanı uygulanıp, ancak bası belirtileri ve malignite şüphesi bulunanlarda cerrahi düşünülmelidir (56).

### 2.11.2.5. Riedel Tiroiditi

1896 yılında Riedel tarafından tarif edilmiştir. Çoğunlukla 30-60 yaş arasında görülür (57). Ağrısız, yavaş büyüyen taş gibi sert kitle mevcuttur. Hastalar genellikle ötiroid halindedir. Obstrüksiyon bulguları varlığında cerrahi yöntemler uygulanır.

### 2.11.3. TİROİD BEZİNİN BENİGN TÜMÖRLERİ

Yapılan çalışmalarda tüm insanların yaklaşık %4'ünde tiroid nodülü olduğu saptanmıştır. Bunların %50'sinde tek, %50'sinde ise çok sayıda nodül mevcuttur(58). Ancak küçük çapta nodülü olan ve fizik muayenede saptanamayan nodüller bazen bir ömür boyu semptoma neden olmazlar. Çoğu insidental olarak saptanırlar. Semptoma yol açtıkları zaman kanama, nekroz, kistik dejenerasyon, kalsifikasyon gibi bir komplikasyon akla gelmelidir. Tiroid nodülleri normal bez lobülü veya herhangi bir fokal lezyon olabileceği gibi karsinom da olabilir. Adenomlar ise histopatolojik olarak saptanan, spesifik, yeni ve benign bir doku büyümesidir. Tiroid bezinin benign tümörleri denilince akla folliküler adenomlar gelmektedir (58). Benign tiroid tümörlerin sınıflaması Tablo-3: te gösterilmektedir.

#### 2.11.3.1. ADENOMLAR

Histolojik inceleme ile saptanan, spesifik olarak yeni ve benign doku hiperplazisidirler

**Tablo-3:** Tiroid bezinin benign tümörlerinin sınıflandırılması

#### ADENOMLAR

- Foliküler Adenomlar:

\*Fetal (Mikrofoliküler)

\*Kolloid (Makrofoliküler)

\*Embriyonal (Trabeküler)

\*Hürthle hücreli (Oxyphil)

- Papiller Adenomlar

- Atipik Adenomlar

•TERATOMLAR



#### **2.11.3.1.1. Folliküler adenomlar**

Foliküler hücre klonlarının aşırı üretimi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (58). İyi sınırlı tek lezyonlar şeklinde olup, genellikle adenomu normal tiroid dokusundan ayıran bir kapsül vardır. Hücresel özellik ve içerdikleri kolloid miktarına göre alt gruplara ayrılırlar

#### **2.11.3.1.1.1. Kolloid adenomlar**

Jelatinöz kıvamda nodüler guatr lezyonlarına benzerler. Malign potansiyel taşımazlar. Büyük miktarda kolloid içeren folikülerden oluşurlar.

#### **2.11.3.1.1.2. Hürthle hücreli adenomlar**

Çoğu zaman malignite potansiyellerini saptamak zor olduğundan genellikle Hürthle hücreli neoplazm olarak adlandırılırlar. Cerrahi girişim çoğu zaman kaçınılmazdır.

#### **2.11.3.1.1.3. Fetal adenomlar**

Küçük foliküllerden oluşan tiroid adenomu olup, malignite potansiyelleri oldukça düşüktür.

#### **2.11.3.1.1.4. Embriyonel adenomlar**

Normal tiroid dokusuna benzeyen üç boyutlu şeritler halinde yerleşen hücrelerden oluşurlar.

#### **2.11.3.1.1.5. Papiller adenomlar**

Malignite potansiyelleri oldukça yüksektir. Cerrahi endikasyon kaçınılmazdır.

#### **2.11.3.2. TERATOMLAR**

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

**Tedavi:** Tiroid adenomları malignitelerden mutlak suretle ayrılmalıdır. Prolifere olarak bası belirtilerine yol açan, ayrıca klinik olarak hastayı rahatsız eden adenomlarda, adenomun olduğu tarafa total lobektomi yapmak uygun cerrahi tedavidir(58).

## 2.12. TİROİD KANSERİ GELİŞİMİ VE ONKOGENEZ

Tiroid malignitelerinin çoğu yavaş seyirlidir. Çoğunluğu yaşam süre ve kalitesini etkilemez. Pek az bir kısmı ise lokal nüks ve metastazlar yaparak mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Günümüzde tiroid kanserinde prognozun yaş, tümör boyutu, histolojik grade, lokal yayılım ve uzak metastazlara bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Tiroid hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması için hücreye önce bir stimulus gereklidir. Uyaranların bağlandığı reseptörler aracılığı ile sitoplazmada bulunan sinyal aktarım proteinleri aktive olur, hücre çekirdeğinde bulunan trans faktörler aktive edilerek gen aktivasyonu ve protein sentezi başlar. Böylece ilgili gen de transkripsiyonlar başlar. Bu genlerin tumor başlangıcı ve gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Beraber bulduklarında ise tümör oluşturucu etkileri artmaktadır. Özellikle burada belirtilmesi gereken nokta, bir dizi hücre p53 mutasyonuna uğrar ise oldukça invazif bir kanser olan anaplastik karsinomun ortaya çıkacağıdır. Yine tümör süpresör genlerin kaybı, anaplastik tiroid kanserlerinde %42 oranında saptanmaktadır(59). Tablo-4: Tiroid kanserleri ile ilişkili gen ürünleri.

**Tablo-4:** Tiroid kanserleri ile ilişkili gen ürünleri.

<b>Tiroid kanserleri</b>	<b>Gen ürünleri</b>
Papiller tiroid karsinomu	Ret /PTC, c-met, H-ras, trk, myc, fos
Foliküler tiroid karsinomu	K-ras, myc, fos
Medüller tiroid karsinomu	Ret, Ret / MTC
Anaplastik tiroid karsinomu	P53

## 2.13. TİROİD KANSERLERİ VE CERRAHİ TEDAVİSİ

Tiroid kanserlerinde Kadın/Erkek oranı 3/1'dir. İyi diferansiye tiroid karsinomlarında yaşam beklentisi yüksektir. Hastaların çoğu başka hastalıklar nedeni ile kaybedilmektedir.

Tiroid kanserlerinin nasıl tedavi edileceği konusunda dünyanın farklı yerlerinde farklı protokollerin uygulanması ve tedavi konusunda tam bir mutabakat sağlanamamış olması hastalığı daha önemli bir noktaya taşımaktadır.

Tiroid kanserleri, endokrin kanserler içinde over kanserlerinden sonra ikinci

sıradadır. Kanserden ölümlerde tiroid kanserinin oranı %0,4' tür (59). Toksik nodüler guatr olgularının %1' inde, nontoksik multinodüler guatr olgularının %4-16' sında, soliter tiroid adenomlarının %33'ünde kansere dönüşme tarif edilmiştir. Eksternal alınan radyoterapi, beslenme faktörleri (iyot eksikliği, guatrojenler), hormonal faktörler, alkol ve selim tiroid hastalığı, tiroid kanserinin etyolojisinde yer alan faktörlerdir (60). (Tablo-5). Yapılan hayvan deneylerinde artmış TSH düzeylerinin tiroid tümörlerine yol açabileceği ortaya konmuştur (60).

**Tablo-5: Tiroid kanseri etiyolojisinde etkili faktörler**

- Radyasyon
- Diyette iyot eksikliği
- Coğrafi bölge (İzlanda, Hawaii, volkanik bölgeler)
- Guatrojenler (kimyasal, diet)
- Daha önce varolan tiroid hastalıkları (Koloidal nodüler guatr, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi)
- İlaçlar (fenobarbital, difenoksilat, griseofulvin, bisacodil, spironolakton, oral kontraseptifler, prolaktin inhibitörleri, östrojen preparatları)
- Yaş (genç orta yaşta insidans yüksek)
- Cinsiyet (kadınlarda insidans yüksek)
- İrk (Yahudiler)
- Aile öyküsü
- Obezite
- Multiparite
- Alkolizm
- Meme kanseri öyküsü
- Gardner sendromu, Cowden hastalığı
- Paratiroid adenomu

Tiroid karsinomlarında klinik bulgular kanser türüne ve hastalara göre oldukça geniş bir alanda farklılık gösterir. Genellikle iyi diferansiye tiroid karsinomları uzun süreden beri varolan ve gelişme göstermeyen asemptomatik kitleler halinde başvururlar. Bununla birlikte uzun süreden beri sessiz duran guatrdaki hızlı bir büyüme veya yeni gelişen bir tiroid kitlesi şeklinde de ortaya çıkabilir. Ancak esas olarak papiller ve folliküler karsinomların %70'i, medüller karsinomların %50'si asemptomatik seyrederek. Erişkin popülasyonun %4-7' sinde klinik olarak belirgin tiroid nodülü mevcuttur. Ancak bu nodüllerin çoğu benign olup, malignite oranı %5'tir (59). Otopsi raporlarında insidental olarak rastlanabilen tiroid karsinomları yaşam süresinin uzun olabileceğini akla getirmektedir. Okült karsinomlar genelde

benign davranışlıdır. Anaplastik tip tiroid karsinomunda ortalama yaşam beklentisi 1 yıldır. Papiller, folliküler ve hürthle hücreli karsinomlar primitive dokulardan kaynaklanırlar. Bu dokular tiroksin ve triiyodotironin yapımından sorumludurlar. Medüller karsinomlar nöral krestten kaynaklanırlar. Foliküler hücrelerden kaynaklanan tiroid kanserleri, indiferansiye (anaplastik) ve diferansiye (papiller, folliküler, hürthle hücreli) karsinomlar olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Mikst papiller-foliküler karsinomlar ve papiller karsinomun folliküler varyantı, papiller kanserler içinde sınıflandırılır.(Tablo–6)(61)

Hastalara tiroid kanseri tanısını koyabilmek için sintigrafi, ultrasonografi ve İİAB yaklaşım triadı çok önem kazanmaktadır(58). Komplike olgularda boyun ve toraks MRG çalışmaları giderek önem arzetmektedir. Sonuç olarak diyebiliriz ki, tiroid kanseri birçok hastada insidental olarak saptanabileceğinden tanıda bize yardım edebilecek tüm tetkikler yapılmalı fakat cerrahi yaklaşıma yardımcı olamayacak gereksiz tetkiklerden özellikle kaçınılmalıdır. Anaplastik varyasyonlar tiroid karsinomlarında her zaman varolabilir.

**Tablo–6:** Tiroid bezinin malign tümörleri

Papiller karsinom % 80-90	Klasik tip %70-79 Foliküler variant %8-13 Uzun hücreli %12 Hurtle hücreli %2
Foliküler karsinom %5-15	
Hurtle hücreli karsinom %0.4-10	
Medüller karsinom %3-5	Klasik tip Medüller-foliküler karsinom
Anaplastik karsinom	
Kötü diferansiye karsinomlar	İnsüler karsinom Kolumnar karsinom Müsinöz karsinom
Malign lenfoma % 1-2	
Teratomlar	
Karsinosarkom	
Fibrosarkomlar	

### 2.13.1. PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU

Tüm tiroid karsinomları içerisinde %80–90 sıklıkla en sık rastlanan tiptir. Yaş grubu olarak genç(20–40 yaş) insanlarda görülme eğilimindedir. Oldukça yavaş gelişir ve yavaş seyirlidir. Uzun dönem lokalize kalma eğiliminde olduğundan iyi bir prognoza sahiptir. Eksternal alınan radyasyon dozu ile geç dönemde papiller kanser oluşum sıklığı artmaktadır. Papiller kanser tiroid follikül hücrelerinden köken alır. Mikroskopik olarak büyük veziküller arasında düzensiz nucleus yapıları vardır. Papiller karsinomlarda %40–50 oranında, papillaların fibrovasküler stroma bölgelerinde Psammom cisimcikleri olarak adlandırılan tabaka şeklinde kalsifikasyonlar bulunur(62). Radyolojik tetkiklerde kitle içinde psammom cisimlerinin görülmesi patognomoniktir(63). Papiller kanserlerin yaklaşık %8-13.8'inde tümör bir kapsül ile çevrelenmiştir(62). İyot tutma yeteneği sayesinde TSH ile uyarılabilen, tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyebilen tümörlerdir. Bu kitleler tiroid dokusu gibi çalışırlar. Lezyon eğer tek tiroid lobunda ise eski araştırma ve kaynaklara göre istmusuda içine alan tek taraflı lobektomi yeterlidir. Ancak yeni yapılan çalışmalarda asıl lezyonun karşı tarafında bulunan lobda da mikrokanser görülme olasılığı %85 olarak bulunmuştur. Yine Russel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda papiller kanserlerde birden çok odakta kanser görülme oranını %87,5 olarak bulunmuştur (63). Literatürde multifokalite ile ilgili olarak %20 ile %88 arasında oranlar verilmektedir(64). Bu nedenle seçilecek cerrahi tedavi şekli total tiroidektomi olmalıdır.

Papiller kanserlerde de indiferansiye gelişim süreci olabileceğinden total tiroidektominin önemi daha da artmaktadır. Lenfatik yolla metastaz yapma eğilimindedir. Ameliyattan sonra TSH'yi kontrol altında tutmak için ömür boyu tiroid hormon replasman tedavisi gerekebilir. Tiroid operasyonlarından sonra yapılan I-131 ablasyon tedavisi ve TSH baskılama süreci ile hastalığın sürvisi anlamlı ölçüde uzamaktadır. Hastalarda varolan akciğer matastazları da I-131 ablasyon tedavisine çok iyi cevap vermektedir.

Papiller tiroid kanserleri, tümörün büyüklüğüne ve lokal yayılma durumuna göre üç sınıfa ayrılır (62);

- 1- Okkült papiller kanser
- 2- İntratiroidal papiller kanser
- 3- Ekstratiroidal papiller kanser

Çapı 1 cm'den küçük olan kanserler okkült papiller kanser olarak adlandırılır. Ayrıca Dünya Sağlık Teşkilatı papiller mikrokarsinom deyimini kullanmıştır. Çoğu zaman papiller karsinomların tiroid içi büyüklüğü 1cm'yi geçmesine rağmen kapsül invazyonu sık değildir. Papiller mikrokarsinomlu olgularda yapılan çalışmalarda; multifokal ve bilateral bulunma oranları %20 olarak, bölgesel lenf nodlarına metastaz oranları ise %23–67 olarak saptanmıştır (63). Çeşitli otopsi çalışmalarında okkült papiller kanser oranları %2 ile %36 arasında bulunmuştur. Okkült papiler kansere bağlı mortalite oldukça nadirdir (62).

Tiroid dokusu içi yayılım lenfojen yayılım şeklidir. Papiller karsinomlar multisentrik olma eğilimindedir. Uzak metastazlar lenfojen yayılımla olur. Birçok patolojik özellik göstermesine rağmen papiller tiroid karsinomları diğer subtiplere göre prognoz açısından oldukça iyi seyredir. Klinik bulgular çeşitlilik gösterebilir. Tiroid bezinde sert ağrısız bir nodül veya nodüller bulunabilir. Servikal lenfadenopatiyle karşımıza çıkabilir. Uzak metastaz bulgusu ilk bulgu olabilir. En sık akciğer ve kemik metastazları görülür. Tanı anında ses kısıklığı olabilir. Çocuklarda tanı anında %80 oranında servikal lenfadenopati, % 15 oranında akciğer metastazı bulunmaktadır.

#### **Cerrahi tedavi:**

Papiller tiroid karsinomları yavaş seyirli, lokalize kalma eğiliminde olan, seyrek metastaz yapan, oluşumu için uzun yıllar gereken, tedaviye çoğu zaman olumlu cevap veren bir tümör olduğundan amaç hastaların normal hayat süresinin yeniden kazandırılmasıdır. Ancak cerrahi tedavide tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Yapılabilecek minimum operasyon, lezyonun olduğu tarafı içine alan lobektomi ve istmusektomidir (63). Bu girişimde karşı taraftaki rekküren laringeal sinir ve paratiroidlerin zarar görme riski yoktur. Ancak bu olgularda yaklaşık %7 oranında lokal rekürrens görülmekte, ve bunların da yarısı mortal seyretmektedir. Son yıllarda birçok araştırmacı lezyonların total veya totale yakın tiroidektomi ve

istmektomi ile tedavi edilmesinden yana tavır koymuşlardır. Son yapılan çalışmalarda hipertiroidi olgularında bile, total tiroidektomi yaklaşımı ön plana çıkmaktadır. Keza hipertiroidili hastalarda da karsinom görülebildiğinden, total tiroidektominin önemi ortaya çıkmaktadır. Papiller karsinomlarda total tiroidektomi tercih edilmesinin çeşitli nedenleri ortaya konmuştur;

- Papiller karsinomlarda tümörün multisentrik olma eğiliminin fazla olması,
- Kemik metastazlarını saptamada radyoaktif iyot ile tüm vücut taraması yapılabilmesi için,
- Kalan tiroid dokusundaki mikroskopik kanser odaklarından indifferansiye kanser gelişebileceğinden,
- Tiroglobulinin bir belirteç olarak kullanılabilmesi için,
- Radyoaktif iyot dozunu terapötik olarak azaltmak için de tiroid kitlesinin olabildiğince küçültülmesi gereklidir.

Sonuç olarak papiller tiroid kanserlerde ideal tedavinin total tiroidektomi olduğu söylenebilir. Yine hastaların tümüne santral lenfatik disseksiyon uygulanması, bu bölgeden çıkacak metastazlara müdahalenin zorlaşmasından dolayı bazılarınca önerilmektedir. Lateral boyun disseksiyonu ise yalnızca bu bölgeye metastaz saptanırsa uygulanmalıdır. Disseksiyon modifiye radikal boyun disseksiyonu şeklinde olmalıdır.

### **Radyoaktif iyot tedavisi**

Radyoaktif iyot, tiroid karsinomlarında hem metastazların saptanması. hem de tedavisinde kullanılır. Tümör hücreleri TSH' nin etkisi ile I -131' i tutarlar. Ancak papiller kanser tedavisinde radyoaktif iyot rutin bir tedavi yöntemi olmamalıdır. Yalnızca cerrahi olarak tedavi edilemeyen metastazlarda uygulanmalıdır.

### **TSH' nin baskılanması**

TSH'nin baskılanması ile tümör dokusunun büyümesi engellenir ve bakiye dokunun supresyonu sağlanır. Bu amaçla hastalara ömür boyu T4 ile supresyon uygulanmalıdır.

### **Prognoz**

Genel olarak insanlarda görülen tüm solid tümörler içinde en iyi prognozlu tümörlerdendir. 10 yıllık sağkalım %85'dir. Papiller tiroid karsinomlarında cerrahi ve diğer neoadjuvan tedavilerden sonra nüks veya metastaz sıklığı fazla değildir.

Modifiye radikal lenf nodu disseksiyonu ve metastazektominin sürviye katkıları konusu halen tartışmalıdır (64).

### **2.13.2 FOLLİKÜLER TİROİD KARSİNOMU**

Foliküler tiroid kanseri, papiller kanserden sonra ikinci sıklıkta görülen diferansiye tiroid kanseridir. Tiroid kanserlerinin %5-15'ini oluştururlar(65). Foliküler epitelden kaynaklanırlar. İleri yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Özellikle 50 yaşını aşmış kadınlarda sıktır. Genellikle tek ve ünisentrik, kapsüllü tümörlerdir. Küçük boyutlarda olma eğilimi fazladır. Yavaş bir seyir ve gelişim izlemesine rağmen yaygın damar ve kapsül invazyonu olan büyük tümörlerde prognoz kötüleşmektedir. Uzun zamandan beri varolan guatr zemininden gelişebilir. Endemik guatr olan bölgelerde sık rastlanır. Çoğu olguda soliter tek nodül şeklindedir. Foliküler karsinomlar bölgesel lenf bezlerinden çok akciğer ve kemiklere kan yoluyla metastaz yapma eğilimindedirler (66,64). Uzak metastaz sıklığı %3–33 arasında bulunmuştur. Özellikle kemik, akciğer ve karaciğer metastazları sıktır (65). Literatürde tiroid dokusu içinde iken bile uzak metastazlar bildirilmiştir.

İİAB yapılan hastalarda folliküler adenom ile karsinom ayrımı yapılamayacağından folliküler neoplazi sonucu ile karşılaşırsak, lezyonun olduğu tarafa lobektomi ve istmusektomi yapıp, frozen sonucuna göre total tiroidektomi uygulanabilir. Adenom, karsinom ayrımında en önemli husus kapsül ve kan damarı invazyonudur (65).

Klinik olarak hastalarda genellikle ötroidi tablosu vardır. Ancak tüm tiroid karsinomlarında olabileceği gibi bazen sıcak bir nodülle de karşımıza çıkabilir. Bazen multinodüler guatr nedeni ile opere olan hastaların patoloji raporlarında folliküler karsinomlarla karşılaşılabilir. Büyük boyutlara seyrek olarak ulaştığı için genellikle fizik muayene bulgusu vermez. Ayırıcı tanıda adenom ile karsinom ayrımı yapılmalıdır.

Eğer mikroskopik olarak az da olsa papiller yapılar varsa, optik olarak şeffaf nükleuslar (Orphan Annie nükleusu) bulunuyorsa ve bu görünüme psammoma cisimleri eşlik ediyorsa bu varyasyonun adı papiller tiroid karsinomunun foliküler varyantıdır. Zira bu tümörler papiller tiroid karsinomu gibi seyredeler (65).



## **Tedavi**

Seçilmiş bazı foliküler kanser olgularına yapılabilecek minimum cerrahi operasyon, lezyonun bulunduğu tarafa lobektomi ve istmusektomidir. Bunun için hastanın 35 yaşından genç olması, tümör çapının 1 cm' den az olması ve sadece minimal kapsül invazyonunun bulunması gereklidir. Bu saydığımız kriterlere uymayan diğer tüm hastalara uygulanacak tedavi total veya totale yakın tiroidektomi olmalıdır. Aşkar lenf bezi saptanan hastalarda lenf bezi disseksiyonu yapılır.

Herhangi bir endikasyonla ilk operasyonlarında totalden daha az tiroidektomi yapılan hastalarda foliküler tiroid karsinomu saptandığında, yaş, tümör büyüklüğü ve invazyon derecesi gibi prognostik faktörler gözden geçirilir. Eğer 1 cm.'den daha büyük bir tümör varsa, kan damarı invazyonu pozitif ise, kapsüler tutulumda buna eklenirse kalmış tamamlayıcı tiroidektomi endikasyonu konulmuş olur. Özellikle erkeklerde 50 ve kadında 55 yaş üzeri bir durum söz konusu ise, tümör çapıda 3 cm.'den büyükse tamamlayıcı tiroidektomi mutlaka yapılmalıdır. Uzak metastazla başvuran hastalarda mutlak endikasyon total tiroidektomidir. Metastazlara yapılabiliyor ise metastazektomi yapılmalıdır (65). Radyoaktif iyot tedavisi ya uzak metastazların tedavisi, ya da boyunda teorik olarak mikroskopik odakların ablasyonu amacı ile kullanılır. Foliküler tiroid karsinomlu olgulara cerrahi sonrası ömür boyu TSH süpresyonu uygulanması genel olarak kabul görmektedir (65) .

### **2.13.3 MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU**

Medüller tiroid kanseri (MTK), intrauterin hayatta nöral krestten ayrılarak tiroid bezine yerleşen parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık %3-5'ini oluşturur (67). 50–60 yaşlarında sık görülür. Olguların %80'inde herhangi bir aile anamnezi bulunmamaktadır. %20 olguda otozomal dominant bir geçiş söz konusu olup, multipl endokrin neoplazilerin bir parçası olarak bulunabilir.(Tablo–7) Karsinom gelişmesi bezin farklı kısımlarında birden fazla odakta olabilir. Parafoliküler hücreler genellikle bezin 1/3 üst kısmıyla, 2/3 alt kısmını birleştiren noktada yer alırlar. Parafoliküler C hücreleri tiroid hormonu üretmezler. Vücuttaki nöroendokrin sistemin bir üyesi olarak fonksiyon görürler. TSH gibi düzenleyici faktörlere yanıt vermezler. Bu özellikleri ile foliküler hücrelerden ayrılırlar (67). Kanda kalsitonin seviyesinin yükselmesi

karakteristiktir. Metastaz gelişimi için geçen latent süre kısadır. Uzak metastaz oluşturma insidansı fazladır.

**Tablo-7:** Tiroid medüller kanserinin klinik şekilleri.

Medüller tiroid kanserleri	Birlikte Bulunan Anomaliler
I- Sporadik medüller tiroid karsinomu	Yok
II- Herediter medüller tiroid karsinomu	Yok
•MEN2A (Sipple's sendromu)	Feokromasitoma, Hiperparatiroidizm
•MEN 2B	Feokromasitoma, Ganglionöroma
•Familyal Non-MEN Medüller tiroid ca	Yok

Hastalarda özellikle boyun ağrısı görülmesi patognomoniktir. Diare, Cushing sendromu, depresyon, ses kısıklığı ve uzak metastazlara ait klinik belirtiler görülebilir. MTK tanısı İİAB ile konabilir. Takip ve tanıda kalsitonin, serum kalsiyum değeri, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve 24 saatlik idrarda metanefrin tetkikleri kullanılır.

### **Tedavi**

Tedavi için mutlak suretle total tiroidektomi ve santral lenf disseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Lenf gangliyonu pozitif olan veya tümör çapı 2 cm'den büyük olan olgularda santral lenf disseksiyonuna, ipsilateral modifiye boyun disseksiyonu da eklenir. Medüller tiroid karsinomları radyoaktif iyot ablasyon tedavisi, radyoterapi ve tiroid supresyon tedavilerine cevap vermez. MTK'ya yönelik cerrahi operasyondan önce, hastaların paratiroid ve sürrenal bezlerini tetkik etmek gerekir. Metastatik lezyonlara metastatektomi yapılamıyorsa, palyatif amaçla radyoterapi yapılır. Akciğer metastazlarında ise kemoterapi yapılır (67).

### **Prognoz**

10 yıllık sağkalım %10'dur. MEN-2B'de diğer tiplere göre prognoz daha kötüdür. Kalsitonine bağlı olarak diare görülür. Bazen somatostotine bağlı olarak flushing olur. Tedavi olarak somatostatin analogları kullanılır. CEA seviyesinin yüksek seyretmesi metastatik hastalığın göstergesidir (67). Nüks ve metastazların takibinde

serum kalsitonin değeri önemli bir yere sahiptir.

#### **2.13.4. İNDİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU (ANAPLASTİK KANSER)**

Anaplastik tiroid kanseri hızlı büyüme göstererek çevre dokulara kısa zamanda invazyon yapan, seyrek rastlanan bir tiroid kanseridir. Tüm tiroid karsinomlarının % 1-3'ünü oluşturur (68). İyot eksikliği olan endemik bölgelerde sık görülür. Özellikle kadınlarda ve 7.dekatta sık görülür. Çoğunlukla ani büyüyen bir kitle söz konusudur. Trakeaya bası bulgularına ve metastatik lezyonlara bağlı klinik belirtiler ile ortaya çıkabilir. Kısa zamanda hematojen ve lenfojen yolla metastaz yapma eğilimindedir. Teşhis sırasında çoğunlukla inoperabl dönemdedir. Hastaların çoğu 1 yıl içinde kaybedilir. 10 yıllık sürvi yaklaşık %5'dir. Tanı esnasında %75 oranında uzak metastaz vardır. En çok akciğer metastazları görülür. En sık rastlanan metastatik klinik bulgu vena cava superior sendromudur. Diğer tiplerde görülen klinik bulgulardan farkı yoktur. Diğer tiroid karsinomlarından farklı olarak beyin metastazları sıktır. Sürrenal dokusu ve batın içinde metastazlar yaygındır (68).

Anaplastik tiroid kanserleri, bilinen tedavi yöntemlerinin tümüne dirençli olup, kür şansı çok nadirdir. En iyi yaşam süresi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ile elde edilmektedir. Radyoaktif iyot veya hormon tedavisinin olumlu etkisi yoktur. Ölüm sebebi genellikle akciğer metastazlarına bağlı obstrüksiyon bulgularıdır (69).

#### **2.13.5 HURTHLE HÜCRELİ TİROİD KARSİNOMU**

Hürthle hücreli kanserin (HHK), tüm tiroid kanserleri içindeki sıklığı çeşitli yayınlarda %0.4-10 arasında değişmektedir. Tiroid folliküler hücrelerinden kaynaklandığına dair bulgular mevcuttur. Benign hürthle hücreli neoplazilere göre daha fazla küboidal ve kolumnar hücre içerir. Tümör olguların %50'sinde bilateral, %30'unda ise multifokal olma eğilimindedir (63). Dünya Sağlık Teşkilatı hürthle hücreli neoplazileri, folliküler hücreli neoplazilerin oksifilik bir türü olarak kabul etmiştir. Radyoaktif iyot tutma bakımından folliküler karsinomlardan ayrılırlar. Hürthle hücre neoplazmi olarak adlandırmak için tümörün enkapsüle olması ve tümör hücre grubunun %80'den fazlasını Hürthle hücrelerinin oluşturması gerekir. Familyal özelliği vardır. Diğer tiroid malignitelerinde, hürthle hücrelerinin görülmesi ve kapsül bulunmaması hürthle hücre varyantı olarak adlandırılır.

## **Klinik**

En fazla rastlanan klinik bulgu, tiroid lojunda ele gelen kitledir. Kadınlarda daha sık görülmesiyle beraber, erkeklerde prognoz daha kötüdür. Olguların %25'inde tanı anında servikal veya ekstra servikal lenf bezi tutulumu vardır. %5 oranında uzak metastaza ait klinik belirtiler mevcuttur. Uzak metastazlar sıktır ve en sık akciğer metastazlarına rastlanır. Beyin, karaciğer, kemik ve surrenal organ metastazları görülebilir (70). Diğer tiplerden farklı olarak gastrointestinal sisteme metastazlar bildirilmiştir. Çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyona maruz kalanlarda sık görülür. Preoperatif olarak bakılan tiroglobulin seviyesinin fazla olması anlamlıdır İİAB yaparak hürthle hücreli karsinomu, neoplaziden ayırmak mümkün değildir.

## **Tedavi**

İİAB'sinde hürthle hücre neoplazisi saptanan hastalara yaklaşım lobektomi ve istmektomi şeklinde olmaktadır. HHK saptanması durumunda, bilateral ve multifokal olma özelliğinden dolayı tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmalıdır. Ancak tümör boyutu 5 cm'den büyük veya 3-5 cm arası ve DNA paterninde anöploidi gösteriliyorsa ideal tedavi doğrudan total tiroidektomiye santral boyun disseksiyonunun eklenmesidir. Yapılan çalışmalarda frozen section duyarlılığı %78 olarak bulunmuştur. Hastaların yalnızca %10'unda radyoaktif iyot tutulumu saptanmıştır (71). Postoperatif radyoaktif iyotla sintigrafi yapılarak rezidüel tiroid dokusunun ablasyonu sağlanabilir. Böylece nüks ve metastazları saptamada, serum tiroglobulin seviyesi duyarlı hale gelir. Kemik metastazlarında radyoterapi sadece palyatif amaçlı olarak yapılmaktadır.

## **Prognoz**

HHK'ler papiller ve foliküler kanserlere göre daha agresif seyirlidir. Anöploidi varlığı kötü bir prognostik faktördür. HHK nedeniyle ölen hastaların tümünde anöploidi saptanmıştır. Yine 60 yaş üstünde ve 5 cm'den büyük tümörlerde prognoz daha kötü seyretmektedir. On yıllık sürvi %80 olarak bulunmuştur (70). Nüks ve metastaz takibinde serum tiroglobulini ve sintigrafi kullanılmaktadır.

## **2.13.6. DİĞER TİROİD TÜMÖRLERİ**

### **2.13.6.1. Tiroid lenfomaları**

Olguların büyük kısmında tiroid lenfomaları, Hashimoto tiroiditi ile birlikte bulunur. Yapılan çalışmalarda kronik lenfositer tiroiditli hastalarda, tiroid lenfoması riskinin 70-80 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm tiroid kanserlerinin ancak %1-2'sini lenfomalar oluşturmaktadır (72). Tiroid bezinde görülen lenfomalar genellikle non-Hodgkin lenfomalardır. Fizik muayenede sert, fiks, sıklıkla tek taraflı palpabl tiroid kitlesi mevcuttur. Deneyimli sitologlar tarafından incelendiğinde, tanı için İİAB yeterlidir. Lenfoma tanısı konulduğunda, tiroid glandının sekonder tutulması ile seyreden sistemik lenfomadan ayırımının yapılması gerekmektedir. Günümüzde cerrahi tedavi yalnız tiroid bezinde sınırlı lenfomalı hastalarda önerilmektedir (73). Boyun dışına yayılımı olmayan hastalarda primer tedavi seçeneği radyoterapidir. Boyun dışına yayılım varsa, boyundaki yayılım ileri derecede ise veya lenfomanın grade'i yüksekse tedaviye kemoterapi kombine edilir. Tiroid dışına yayılım olduğunda cerrahi sadece biopsi amacıyla uygulanmaktadır (74). Nükslerde kemoterapi uygulanır. Tiroid lenfomalarında prognoz hastalığın yayılımına ve tümörün grade'ine bağlıdır. Erken saptanan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı kanser tiroid içinde sınırlı ise %80 civarında olup, boyunda lenfatik yayılım varsa bu oran %35, yaygın tutulurunda ise %5 olarak bulunmuştur (74).

### **2.13.6.2. Tiroid sarkomları**

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

### **2.13.6.3. Yassı hücreli karsinom**

Oldukça seyrek görülür. Tedavide cerrahi müdahale sonrası radyoterapi uygulanır. Kemoterapinin yeri yoktur.

### **2.13.7 NÜKS TİROİD KANSERLERİ**

Cerrahi veya cerrahi ve adjuvant tedaviden sonra tiroid kanserlerinin yeniden ortaya çıkması rekürrens olarak kabul edilir ve üç şekilde kendini gösterir;

- Lokal rekürrens,
- Bölgesel lenf düğümlerinde rekürrens,
- Uzak metastazlar.

Genel anlamda diğer kanserlerle karşılaştırıldığında nöksler daha nadir görülmektedir. Rekürrens olan hastaların yaklaşık yarısı bu hastalıktan kaybedilir. Rekürrensin önlenmesi, preoperatif veya en azından intraoperatif dönemde malignitenin tanınması ile mümkündür. Tiroid cerrahisi sırasında dokuların parçalanması da implant yoluyla nökslere neden olabilmektedir (75). Rekürren veya inatçı hastalığın erken tanımı için serum tiroglobulin ve kalsitonin düzeyleri belirli aralıklarla ölçülmelidir. I-131 sintigrafisi, USG, BT ve MRG yöntemleri tanı amaçlı kullanılabilir. Seçilecek tedavi yöntemi total tiroidektomidir.

### **2.14. TİROİD KANSERLERİNDE PROGNOSTİK EVRELEME**

Diferansiye tiroid karsinomları diğer sistem kanserlerine göre daha selim seyirli ve yaşam beklentisi daha uzun olduğundan prognostik indeks sistemleri önem kazanmaktadır. Evreleme sistemlerinin oluşturulma nedeni kanserlerin seyrini önceden tahmin ederek, uygun tedavi seçimini yapmaktır (76). Tiroid kanseri için uzun süren çalışmalar sonucu birçok evreleme sistemi ortaya konmuştur. Evreleme sistemlerinde genellikle göz önüne alınan kriterler şunlardır:

1. Tümör Boyutu,
2. Yaş,
3. Metastatik özellikler,
4. Histolojik grade,
5. İnvaziv özellikler,
6. DNA ploidi.

### **2.14.1. TNM SINIFLAMASI**

TNM sınıflamasında; yaş, tümörün histolojik tipi ve yayılımı esas kriterlerdir (tablo:8)

#### **T :TÜMÖR**

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

TO: Primer tümör bulgusu yok.

T1: Tümör çapı $\leq$ 2 cm, tiroidle sınırlıdır.

T2: 2–4 cm tiroid içi tümör.

T3: 4 cm' den büyük tiroid içi tümör veya minimal extratiroidal invazyon

T4: Tümör tiroid kapsülü dışına invaze.

T4a: tümör kapsül invazyonu yaparak komşu dokulara invaze veya intratiroidal anaplastik kanser

T4b: tümör prevertebral fasya, karotis arteri mediastinal damarları invaze extratiroidal anaplastik kanser

#### **N: LENF NODU**

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.

NO: Bölgesel lenf bezlerine metastaz yok

NI: Bölgesel lenf bezlerine metastaz var.

N1 A: İpsilateral servikal lenf tutulumu.

N1B: Kontralateral servikal, bilateral veya mediastinal lenf tutulumu.

#### **M: METASTAZ**

Mx: Metastaz değerlendirilemiyor.

MO: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

### **2.14.2. DİĞER EVRELEME SİSTEMLERİ**

DAMES (Paseika Sınıflaması)

MACIS (Mayo Klinik–1993 Sınıflaması)

EORTC

AGES (Mayo Klinik–1987 Sınıflaması)

AMES (Lahey Klinik Sınıflaması)

DE GROOT (Chiago Üniversitesi Sınıflaması)

NTCTCS (Ohio Sınıflaması)

**Tablo-8:** TNM sınıflamasına göre evreleme (AJCC Cancer Staging Manual 6th ed.New York: Springer-Verlag, 2002)(77)

<b>Papiller veya Foliküler Tümörler</b>	
<b>Evre</b>	<b>TNM</b>
45 Yaşından genç	
I	Herhangi bir T, herhangi bir N, M0
II	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1
45 Yaş ve üzerinde	
I	T1,N0,M0
II	T2-3,N0,M0
III	T1-3,N1a,M0
IVA	T4a,N0-1a M0;T1-4a,N1b,M0
IVB	T4b,herhangi bir N,M0
IVC	Herhangi bir T,herhangibir N,M1
<b>Medüller Tiroid Kanseri</b>	
I	T1,N0,M0
II	T2-3,N0,M0
III	T1-3,N1a,M0
IVA	T4a,N0-1a M0;T1-4a,N1b,M0
IVB	T4b,herhangi bir N,M0
IVC	Herhangi bir T,herhangibir N,M1
<b>Anaplastik Kanser</b>	
IVA	T4a,herhangi bir N,M0
IVB	T4b,herhangi bir N,M0
IVC	Herhangi bir T,herhangibir N,M1

)

## **2.15. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM**

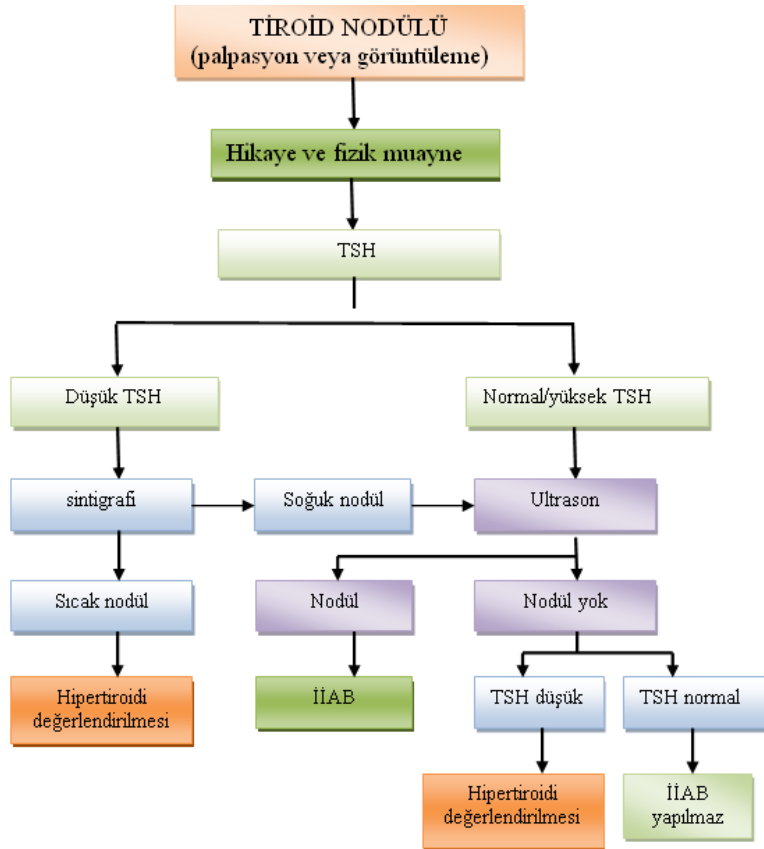
### **2.15.1. TİROİD NODÜLÜ**

Genel popülasyonda palpe edilen tiroid nodülü sıklığı kadınlarda %10, erkeklerde %2 dir. Klinik bulgu vermeyen tiroid nodüllerinin ultrasonografi ile belirlenme oranı %20–76 olup, bu oran otopsi serilerinin sonuçlarıyla benzerdir. Bu



nodüllerin büyük bölümü selim olmasına karşın, nodülün özelliklerine göre ileri tetkikler gerektirebilir. Fizik muayenede tek nodül belirlenen hastaların %20-50'sinde US inceleme ile ilave nodüller saptanmaktadır. Tiroid nodülleri ileri yaşta, kadınlarda ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür.

**Şekil-5:** AACE/ AME/ ETA ve ATA Kalavuzlarına göre tiroid nodüllerine yaklaşım(78)



Ultrasonografi veya diğer görüntüleme yöntemleriyle belirlenen nonpalpabl nodüller “insidental nodüller” olarak tanımlanır. İnsidental tiroid nodüllerinde karsinom riski, klinik bulgu veren nodüllerle benzer orandadır. Genellikle çapı 1 cm ‘nin üzerinde olan nodüller değerlendirilmekle birlikte kuşku ultrasonografi bulguları, eşlik eden lenfadenopati, baş/ boyun radyasyon öyküsü veya ailede tiroid kanser öyküsü varsa, tiroid nodülünün çapı 1 cm den küçük de olsa incelenmelidir.

Başka nedenlerle Pozitron Emülsiyon Tomografisi(PET) incelenmesi yapılan hastaların %1-2'sinde insidental tiroid nodülü belirlenmektedir. PET incelemesi sırasında 18 fluoro-d-glucose(FDG) tutan tiroid nodüllerinde malignite riski %30 olarak bildirilmekte ve bu karsinomların daha agresif seyredebileceği illeri

sürülmektedir. PET incelemede tutulum gösteren tiroid nodüllerinin ayrıntılı değerlendirilmesi önerilmektedir. Tiroid bezinde FDG tutulumu diffüz ise, otoimmün tiroidit düşünülmelidir.

### **2.15.1.1. Özgeçmiş ve fizik muayene**

Tiroid nodülü belirlenen hastanın ayrıntılı özgeçmiş sorgulanmalı, tiroid bezi ve çevre lenf ganglionlarının muayenesi yapılmalıdır. Çocukluk çağında baş ve boyuna

radyasyon uygulanması, kemik iliği transplantasyonu için total vücut ışınlanması yapılması, ailede tiroid kanseri öyküsü ve birinci derece akrabalarda tiroid kanseri sendromu belirlenmiş olması, maligniteyi düşündürmesi gereken bilgilerdir. Vokal kord paralizisi, lateral servikal lenfadenopati varlığı ve nodülün çevre dokulara fikse olması aksi kanıtlanana kadar nodülün malign olduğunu düşündürür. Çocukluk ve adolesan çağında tiroid nodüllerinin malign olma riski erişkinlerden 3-4 kat fazladır. Yaşlı erkeklerde tiroid karsinom riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir.

Tiroid nodülleri hastaların çoğunda klinik bulgu vermemekle birlikte, nodülün asemptomatik olması karsinom riskinin olmadığı anlamına gelmez. Tiroid nodülleri genellikle fizik muayene veya başka nedenlerle yapılan görüntüleme incelemeleri sırasında rastlantısal olarak saptanır. Semptomatik nodüllerde ayrıntılı fizik muayene ve özgeçmişin sorgulanması, klinik yaklaşımda yönlendirici olacaktır. Nodüllerde yavaş ancak süreklilik gösteren büyüme maligniteyi düşündürür. Ani gelişen ağrı genellikle kistik nodül içine kanama sonucudur. Nodüllerde belirgin büyüme ve ağrı anaplastik karsinom veya primer tiroid lenfomasını akla getirmelidir. Multinodüler guatr olmamasına karşın, öksürük ve ses değişikliği gibi trakeal kompresyon belirtileri malignite bulgusu olarak kabul edilmelidir. Tiroid bezinde ve vokal kord paralizisi olan hastalarda, sitolojik inceleme sonucu malign olmasa bile cerrahi girişim uygulanmalıdır.(78)

Fizik muayenede malignite riskini artıran koşullar; baş ve boyuna radyasyon öyküsü, ailede medüller karsinom, multipl endokrin neoplazi tip2 veya papiller karsinom öyküsü, yaşın 14' ten küçük, 70'ten büyük olması, erkek cinsiyet, nodülde büyüme, sert kıvamlı nodül, servikal lenfadenopati, nodülün fikse oluşu, seste değişiklik, yutma güçlüğü ve dispnedir.

### **2.15.1.2. Tiroid stimulan hormon(TSH)**

Tiroid bezinde 1 cm'in üzerinde herhangi bir çapta nodül saptandığında veya 18 PDG-PET' de diffüz veya fokal tutulum izlendiği zaman, serum TSH düzeyine bakılmalıdır. Serum TSH düzeyi normalin altında olduğu zaman tiroid sintigrafisi ile nodülerin fonksiyonu değerlendirilir. TSH düzeyi düşük olan hastaların tiroid nodüllerinde malignite riski düşüktür.

Tiroid otoantikörleri, sadece otoimmün tiroid hastalığı kuşkusu olan hastalarda istenmelidir. Tiroid lenfoması olgularının hemen hemen hepsinin zemininde hashimoto tiroiditinin bulunduğu unutulmamalıdır.

Tiroid nodülü olan bir hastada rutin kalsitonin bakılması konusu tartışmalı olup, ATA klavuzunda olumlu veya olumsuz öneride bulunulmazken, ETA klavuzunda rutin olarak bakılması önerilmektedir. Birçok tiroid hastalığında kan tiroglobulin düzeyi yüksek olmakla birlikte, tiroid kanseri ayırıcı tanısında duyarlılığı olmadığı için rutin bakılması gerekli değildir.

### **2.15.1.3. Tiroid sintigrafisi**

Nodülün fonksiyonu hakkında bilgi verir. Çevre tiroid dokusundan daha fazla radyoaktif madde tutan nodüller "hiperfonksiyonel", çevre tiroid dokuya benzer oranda tutulum olan nodüller "izofonksiyonel", çevre tiroid dokusundan daha az radyoaktif madde tutan nodüller "nonfonksiyonel" olarak sınıflandırılır.

Hiperfonksiyonlu nodüllerde malignite riski çok düşük olduğu için sitolojik incelemeye gerek yoktur. Hiperfonksiyonlu multinodüler guatr olgularında, hem sıcak hem de soğuk olanlarda malignite riski vardır. Aşık veya subklinik hipertiroidi varlığında ayrıntılı inceleme gerekmektedir. Hashimoto tiroiditi ve graves hastalığında nodül saptandığında diğer hastalarda belirlenen nodüller gibi değerlendirilmelidir. Tiroid sintigrafisinde soğuk nodül saptandığı zaman ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.

### **2.15.1.4. Tiroid ultrasonografisi**

Tiroid nodülü saptanan hastada TSH düzeyi normal veya normalden düşükse, nodüller ultrason ile değerlendirilir. Ultrason inceleme ile, palpasyonla saptanan nodülün gerçek olup olmadığı, nodülün karakteri(solid,kistik,mikst),ekojenitesi,

tiroid bezindeki lokalizasyonu, palpe edilen dışında başka nodüllerin olup olmadığı, nodülün boyutu, eşlik eden patolojik lenf ganglionu ve nodülde malignite riski taşıyan özelliklerin olup olmadığı değerlendirilebilir. Nodül saptanmayan hastalarda izlem sırasında TSH süpresyonu saptanırsa hipertiroidi ayırıcı tanısı amacıyla illeri araştırmalar yapılır.

Normal popülasyonda ultrason, tiroid nodülü taraması için kullanılmaktadır. Palpe edilen nodüllerde, multinodüler guatrda, papiller kanser riski yüksek olan hasta grubunda(aile öyküsü veya radyasyon öyküsü), boyunda lenf ganglion varlığında ve PET’de saptanan insidental nodüllerde, ultrason önerilmektedir.

#### **2.15.1.4.1. Malign nodül düşündüren Ultrason bulguları**

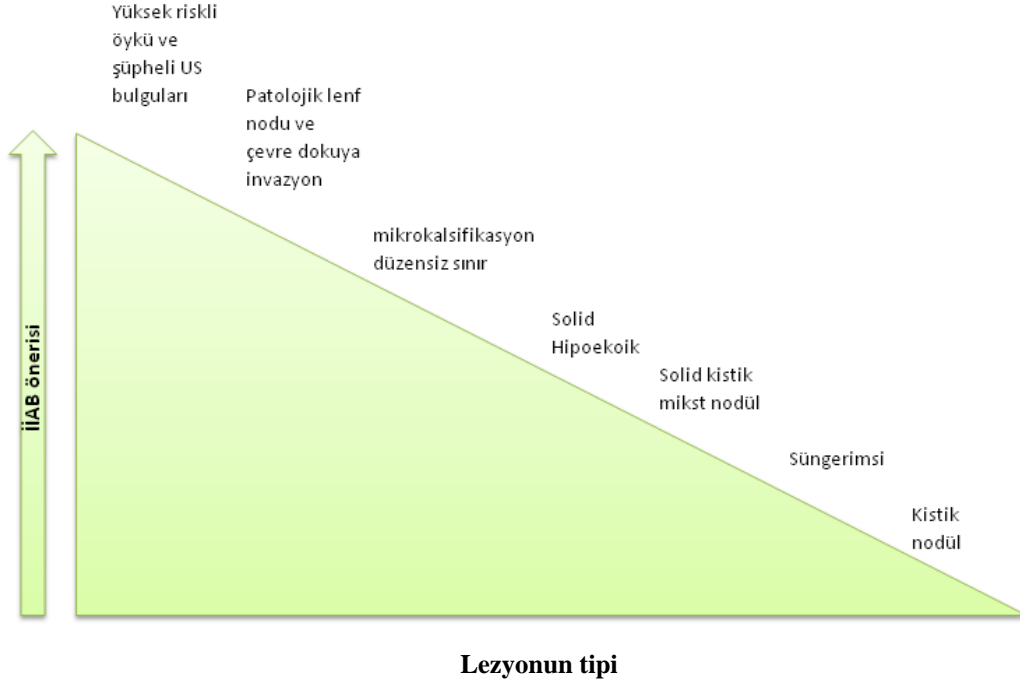
Hipoekojenite, nodül içi vaskülaritenin artışı, sınırlarda düzensizlik, mikrokalsifikasyon, halo yokluğu, eşlik eden patolojik lenf gangliyonları, nodülün ön-arka çapının transvers çapından uzun olması maligniteyi düşündürür. Boyunda eşlik eden patolojik lenf gangliyonu dışında hiçbir ultrason özelliği, maligniteyi ön görmede yeterli duyarlılık ve özgüllükte değildir.

Ancak bir nodülde birden fazla şüpheli ultrason bulgusu olduğunda malignite riski daha yüksektir. Mikrokalsifikasyon papiller kanser için tipik olmasına karşın kolloid ile karşılaştırılabilir. Papiller kanserde izlenen mikrokalsifikasyonlar küçük, intranodüller, noktasal, hiperekoik spotlar halinde ve posterior akustik bölge vermeyen özelliktedir. Hipoekojenitenin maligniteyi ön görü duyarlılığı %40–90, mikrokalsifikasyonun %44–95, düzensiz sınırın ise %48–92 olarak bildirilmektedir.

#### **2.15.1.4.2. Benign nodül düşündüren ultrason bulguları**

Tiroid nodüllerinin %2’sini pür kistik nodüller oluşturur ve malignite riski düşüktür. Nodülün volümünün %50’sinden fazlasını oluşturan multipıl mikroçeriğe sahip olan nodüller, süngerimsi nodül olarak adlandırılır ve süngerimsi nodüllerin %100’e yakını benignidir.

**Şekil-6: Tiroid nodüllerinde ultrason bulguları(78)**



#### **2.15.1.5. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**

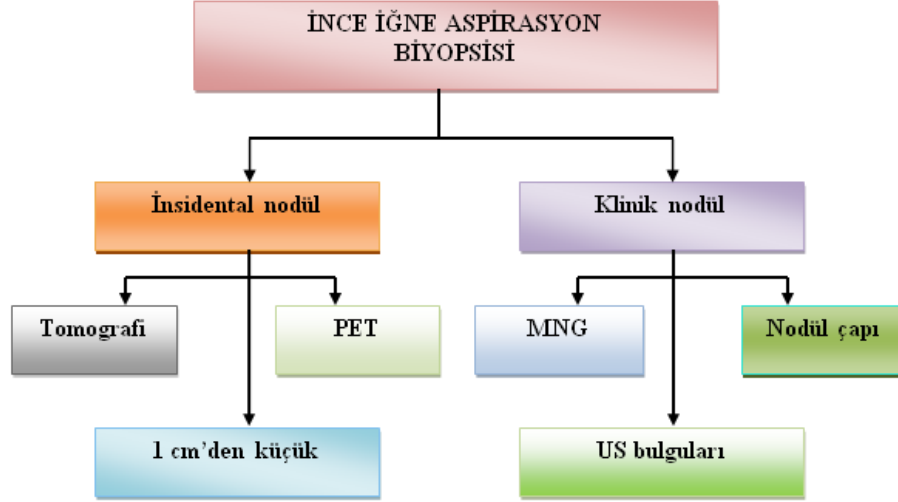
İnce iğne aspirasyon biyopsisinin(İİAB) doğru sonuç verebilmesi için İİAB yapılacak her bir nodülden en az iki örnek alınmalıdır. Aspiratın en az altı foliküler hücre grubunu içermesi ve herbirinde 10–15 hücrenin olması önerilmektedir.

İİAB’de ortalama %5 oranında “yanlış negatif” sonuç bildirilmektedir. Bu oranın en aza indirgenmesi için, örneklerin uygun alınması, özellikle mikst nodüllerde ultrason eşliğinde örnek alınması, selim nodüllerin izleminde İİAB’nin tekrarlanması, alınan aspiratın hemen fikse edilmesi ve preparatların deneyimli sitolog tarafından değerlendirilmesi gerekir.

İİAB’ nin “yanlış pozitiflik” oranı%1-7’dir hücrelerdeki dejeneratif değişiklikler, yetersiz materyal, deneyim eksikliği, yanlış pozitif sonuçların en önemli nedenleri arasındadır. Yanlış pozitif tanı en sık papiller tiroid karsinomları için bildirilmektedir. Yeni İİAB sınıflamasına göre sonuçlar; benign önemi belirlenemeyen folliküler lezyon, folliküler neoplazm, malignite kuşkusunu ve malign olarak bildirilmektedir.

### 2.15.1.5.1. Hangi nodüllere ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalı?

Şekil-7: Tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (78)



#### 2.15.1.5.1.1. BT veya PET incelemede saptanan insidental nodüller

PET incelemede belirlenen tiroid nodüllerinde %30 oranında karsinom riski olduğu için İİAB yapılması önerilmektedir. BT incelemede insidental saptanan nodüllere rutin İİAB önerilmemektedir. Bu nodüllerin ultrason ile değerlendirilmesi ve malignite kriterleri içeriyorsa İİAB yapılması gereklidir.

#### 2.15.1.5.1.2. Bir cm den küçük insidental nodüller

Papiller mikrokarsinomlar genellikle klinik önemi olmayan karsinomlar olarak kabul edilmekle birlikte, cerrahi tedavi ve izlem konusunda tartışmalar devam etmektedir. Hastanın yüksek risk oluşturan öyküsü varsa (ailede tiroid kanseri öyküsü veya baş/ boyun radyasyon öyküsü) 5 mm'nin üzerindeki nodüllere İİAB önerilmektedir. Yüksek risk grubunu oluşturan hastalarda ultrason bulguları malignite riski içermiyorsa, İİAB yapıp yapılmaması konusunda fikir birliği yoktur. Boyunda patolojik lenf gangliyonlarının eşlik ettiği koşullarda nodülün çapı ne olursa olsun İİAB yapılmalıdır.

#### 2.15.1.5.1.3. Multinodüler guatr

Birden fazla nodül içeren olgularda, her nodül ultrason ile değerlendirilerek malignite riski taşıyan nodül veya nodüllere (hipoekojenite, nodül içi vaskülaritenin

artışı, sınırlarda düzensizlik, mikrokalsifikasyon, halo yokluğu eşlik eden lenf gangliyonları) İİAB yapılması önerilmektedir. Nodüllerin değerlendirilmesinde sintigrafik inceleme TSH düzeyinin düşük olduğu koşullar dışında önerilmemekle birlikte, sintigrafi sıcak alanlardan İİAB yapılmaması yönünde yol gösterici olabilir.

#### **2.15.1.5.1.4. Nodül çapı ve ultrasonografi bulgularına göre İİAB**

Patolojik servikal lenf gangliyonu saptanan hastalarda nodül çapı kaç cm olursa olsun İİAB yapılması önerilmektedir(öneri gücü A).

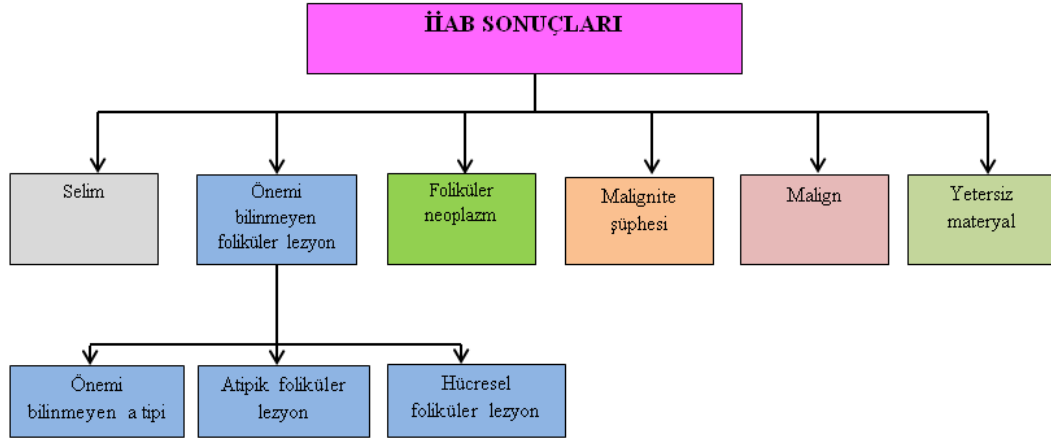
Çapı 1 cm'nin üzerinde solid ve hipoekoik veya mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde( öneri gücü B), çapı 1-1,5 cm'in üzerinde solid ve izo veya hiperekoik nodüllerde (öneri gücü C), çapı 1,5-2 cm çapında kuşkulu ultrason bulguları olan mikst nodüllerde (öneri gücü B), çapı 2 cm'in üzerinde kuşkulu ultrason bulguları olmayan mikst nodüllerde ve çapı 2 cm'den büyük süngerimsi nodüllerde İİAB önerilmektedir.(öneri gücü C). Pür kistik nodüllerde İİAB'nin yapılması önerilmemektedir. Hipoekojenite, nodül içi vaskülaritenin artışı, sınırlarda düzensizlik, mikrokalsifikasyon, halo yoluğu, solid içerik malignite düşündüren bulgular olmasına karşın, hiçbiri tek başına malignite öngörüsünde yüksek duyarlılıkta değildir.

#### **2.15.1.5.2. İİAB sonuçlarının değerlendirilmesi**

##### **2.15.1.5.2.1. Benign**

İİAB uygulanan hastalarda sitolojik incelemeye gönderilen materyalin istek formuna, hastanın öyküsü(daha önceki biyopsi sonucu, tiroid hormonu kullanıp kullanmadığı), TSH düzeyi (hastada hashimoto tiroidit veya graves varlığı sitolojik bulguları etkileyebilir), ultrason ve/ veya sintigrafi bulguları mutlaka yazılmalıdır. İİAB sonucu benign olarak bildirilen nodüllerde malignite riski çok düşüktür. Kolloidal nodül, hiperplastik/ adenomatoid nodül ve kronik lenfositik tiroidit bu alt guruba girer. Bu hastalar klinik muayene ve ultrason inceleme ile izlenir, izlem sırasında büyüme saptanan nodüllerde İİAB tekrarlanır.

**Şekil-8:** İİAB sonuçlarının değerlendirilmesi(78)



#### **2.15.1.5.2.2. Önemi bilinmeyen foliküler lezyon**

Malignite riski %5-10 oranındadır ve İİAB sonuçlarının %7'sini oluşturur. Atipik hücrelerin yapısal özellikleri ve atipinin derecesi nedeni ile kesin olarak benign, foliküler neoplazm veya malignite şüphesi tanısı konulmayan, heterojen kategoride lezyonlardır.

Hücreden zengin olmayan ve iyi fiksasyon yapılmayan bazı lezyonlarda bu sınıflamada değerlendirilmektedir. Bu lezyonlarda cerrahi veya izlem kararı klinik ve radyolojik bulgularla değerlendirilerek verilmelidir. Radyolojik ve klinik bulgular selim nodül düşündürüyorsa, İİAB'nin 3 ay sonra tekrarı, yine aynı sonuç gelmesi koşullarında cerrahi girişim önerilmektedir. İİAB tekrarında bu lezyonların %50'sine kesin tanı konulabildiği bildirilmektedir.

#### **2.15.1.5.2.3. Foliküler Neoplazm/ folüküler Neoplazm şüphesi**

Foliküler neoplazm hem benign hemde malign foliküler lezyonlar için kullanılır. Bu kategoride nonpapiller foliküler paternli lezyon ve neoplazmlar ve hurtle hücreli lezyonlar veya neoplazmlar yer alır. Foliküler neoplazmların sitolojik görünümü, monoton foliküler hücrelerde oluşması ve kolloid yokluğudur. Bazı folikül hücrelerinde nükleer atipi görülmekle birlikte, malignite tanısı için yeterli bir kriter değildir, çünkü benign nodüllerde de nükleer atipi izlenilebilir. Malignite riski %20-30'dur. Nodül çapı 3 cm'den büyük olduğu zaman malignite riski artar.

Bu kategoride bazı lezyonlar mikrofoliküler proliferasyon gösterir ve bu lezyonların foliküler neoplazm olarak adlandırılıp adlandırılmaması tartışma konusudur. Hurtle



hücreli neoplazmların sitolojisinde, hücre gurubu Hurtle hücrelerinden oluşur ve çok az kolloid içerir. Tiroidit zemininde de Hurtle hücreleri görüldüğünden, İİAB istek formlarında klinik bilgilerin yazılmaması yanlış tanı koyulmasına neden olabilir. Foliküler varyantlı papiller tiroid karsinomlarında çekirdek özellikleri klasik papiller karsinomu düşündürmediği zaman ayrııcı tanı güçleşir ve foliküler neoplazm şüphesi olarak değerlendirilebilir.

#### **2.15.1.5.2.4. Malignite şüphesi ve malignite**

Papiller karsinom şüphesi olan sitoloji sonuçlarının %50-70'i foliküler varyantlı papiller karsinom olarak sonuçlanmaktadır. Medüller karsinom düşünülen olgularda, alınan örnekler kalsitonin boyası yapmak için yetersizse, serum kalsitonin düzeyi ile değerlendirilir. İİAB ile anaplastik karsinom ve sekonder malignitelere tanı koyulabilir. Klasik Papiller karsinomlar çekirdek özellikleri nedeniyle daha kolay tanı koyulan tümörler arasındadır. Bazı medüller karsinomlarda hücre sayısı yetersiz olduğundan kalsitonin immün boyası yapılarak tanı kesinleştirilir.

#### **2.15.1.5.2.5. Yetersiz materyal**

İİAB sonuçlarının %7'sini oluşturur. Tanı koyulamayan (nondiagnostik) olarak da adlandırılır. Bazı cerrahi literatürlerde tanı konulamayan biyopsi sonuçları kapsamında "foliküler lezyonların" yer alması, terminoloji karmaşasındandır. Yetersiz materyal sonucunun en önemli nedeni, aspirasyon tekniğindeki hatalar ve nodülün %25-50'sinden fazlasının kistik olmasıdır. Hücre sayısı yetersiz veya kan elemanları miktarı fazladır. Uygun bir aspirat elde etmek için her nodülden en az iki örnek alınmalı ve her örnekte en az 6 foliküler hücre grubu olmalıdır.

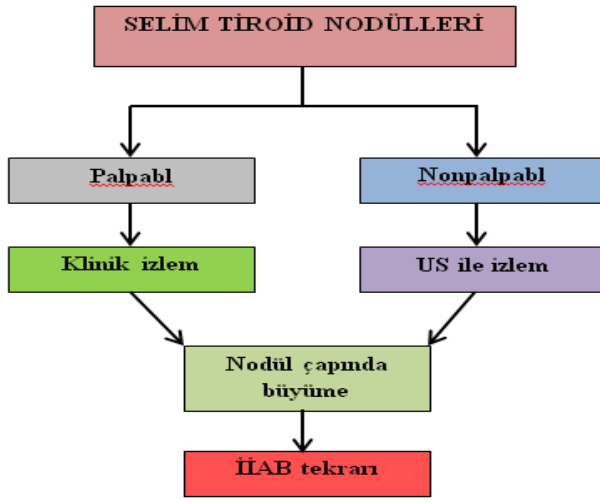
Yetersiz materyal sitoloji sonuçlarında, tekrarlanan biyopsiler ile solid nodüllere %75, kistik nodüllere %50 oranında tanı koyulabilir. Biyopsi tekrarının 6-12 ay sonra ve ultrason eşliğinde yapılması önerilmektedir. İki biyopsi arasının en az 3 ay olması gerekmektedir, ancak yetersiz materyal sonucu gelen nodülde şüpheli ultrason bulguları varsa, nodül daha sık aralıklarla incelenmelidir.

#### **2.15.1.5.3. Benign tiroid nodüllerinin izlemi**

İİAB ile benign sitolojik sonuç gelen ve kolaylıkla palpe edilen nodüller klinik

muayene ile izlenebilir. Bu nodüllerin izlemi 6-18 ay aralıklarla klinik muayene ile yapılır. Nodül boyutunda büyüme belirlenmiyorsa izlem süresi uzatılabilir. Boyut artışı saptandığı zaman İİAB'nin tekrarlanması ve ikinci İİAB' nin ultrason eşliğinde yapılması önerilmektedir. Palpasyon ile yapılan İİAB'de yanlış negatif sonuç oranının %1-7 olduğu, ultrason eşliğinde ise bu oranın %1'in altında olduğu bildirilmektedir.

**Şekil-9:** Benign tiroid nodüllerinin izlemi(78)



Benign tiroid nodüllerinde tiroid hormonu ile süpresyon tedavisi tartışmalı olup, orta derecede iyot eksikliği olan bölgelerde nodül boyutlarında küçülme sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise süpresif tedavinin etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Benign tiroid nodüllerinde tiroid hormon ile rutin süpresyon tedavisi önerilmemekte, merkezlerin seçimine bırakılmaktadır. Büyüme olan nodüllerde ikinci biyopsi benign bulunduğu zaman da tiroid hormon ile süpresyon tedavisi önerilmemektedir. Palpe edilmeyen benign nodüller ultrason ile izlenir. İlk İİAB sonrası seri ultrason ile izlem 6-18 ay aralıklarla yapılmalıdır. İzlem altındaki nodüllerde büyüme olması tek başına karsinom gelişimini düşündürmez ancak nodülde büyüme olması ikinci biyopsisinin yapılmasını gerektirir. Bazı guruplar nodül boyutundaki % 15'lik hacim artışını, bazıları ise nodül çapındaki % 20'lik artışı büyüme olarak kabul etmektedir. Özetle nodül boyutlarında en az 2 milimetre artış olan nodüllerde İİAB tekrarlanmalıdır. Sonucun yine selim gelmesi durumunda ultrason ile izlem aralıkları uzatılır(78).

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde Ocak 2006 – Mart 2013 tarihleri arasında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanan ve takiben tiroidektomi yapılan toplam 354 hasta demografik bulgular, fizik muayene, preoperatif radyoloji ve laboratuvar bulguları, preoperatif İİAB sonuçları, operasyon ve postoperatif histopatolojik inceleme bulguları açısından retrospektif olarak incelendi. Preoperatif dönemde tüm hastaların tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. Radyolojik bulgular açısından, tiroid ultrasonografisinde tiroid nodüllerinin boyut, yapı ve sayısı ile servikal lenfadenopati mevcudiyeti değerlendirildi. Toksik MNG'li hastalarda dominant ve çoğu palpabl nodüllerden, soliter nodüler guatr'da soliter nodülden olmak üzere tüm hastalara İİAB yapıldı. Klinik ve radyolojik olarak malignite şüphesi taşımadığı sürece 1,5 cm üzerinde olan nodüllere İİAB yapıldı. Biyopsi işlemi öncesi hastalar kontrendikasyonlar (antikoagülan kullanımı veya İİAB yapılmasına müsaade etmeyecek kadar yaşanan anksiyete) açısından sorgulandı. Hastaların onamları alındı. Biyopsi bölgesine yüzeysel anestezi ve sterilizasyon uygulandı. USG eşliğinde Aspirasyon 22 Gauge spinal iğne ile 20cc' lik enjektör kullanılarak yapıldı. İİAB sonrası hemostaz sağlandı, uygun süre sonra kontrol USG ile kanama kontrolü yapıldı. Hastalar belli süre izlem altında tutularak taburcu edildi. Patoloji tarafından aspirasyon materyali %95 alkol ile fikse edildi. Lamların bir bölümü toluidin blue ile boyandı ve lamlar yeterlilik değerlendirmesi için patoloj tarafından mikroskop altında incelendi. Alkol fiksasyonundaki lamlar patoloji laboratuvarında Papanicolaou (Pap) yöntemiyle boyandı. Özel solusyonundaki yıkama materyalinden santrifüj yardımıyla hücre bloğu hazırlandı. Elde edilen kesitler hematoksilin – eozin (H&E) ile boyandı. Pap ve H&E ile hazırlanan lamlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Sitolojik değerlendirmede zeminde kolloid varlığı, hücre yoğunluğu, hücre büyüklüğü, pleomorfizm, kohezyon, nükleus/sitoplazma oranı, nükleus özellikleri, kromatin özellikleri, sitoplazmik boyanma özellikleri, nekroz ve iltihap hücrelerinin varlığı gözönünde tutuldu. Sitoloji materyali beş ana kategoride sınıflandırıldı: 1- Benign (yüksek oranda kolloid, büyük folliküler hücreler, nükleol belirginliği, pleomorfizm ve papiller kanser özellikleri olan intranükleer psödoinklüzyon, yarıklanma, nükleusların üstüste

binmesi gibi özelliklerin olmaması), 2- Şüpheli malignite (yüksek oranda hücresel, mikroasiner formasyon, çok az kolloidal materyal, büyük çekirdek, ve/veya Hurtle hücre dominansı ), 3- Malign (papiller, medüller ya da anaplastik karsinom bulguları: atipik hücreler, intranükleer psödoinklüzyon, yarıklanma, nükleusların üstüste binmesi, gibi özelliklerin olması), 4- Yetersiz materyal (on hücreden oluşan 5-6 ayrı gruptan az follikül hücresi varlığı).5- Önemi belirsiz atipi.

Preoperatif dönemde hipertroidili hastalarda ötiroidi sağlamak amacıyla Propiltiourasil veya Metimazol ve 5-7 gün süreyle lugol solüsyonu kullanıldı.

Multinodüler, toksik multinodüler, soliter nodüler guatr, toksik nodüler guatr ve tiroid kanserli hastalara total tiroidektomi yapıldı. Daha önce opere olan, patoloji sonucu malign gelen nüks tiroid kanserli hastalara tamamlayıcı tiroidektomi yapılırken tek bir lobta nodülü olan ve İİAB sonucu benign gelen hastalara lobektomi yapıldı.

Postoperatif histopatolojik bulgular benign ve malign olarak 2 kategoride değerlendirildi.

Tiroid cerrahisi uygulanan hastalardan preoperatif İİAB yapılmayan hastalar değerlendirme dışı bırakılırken, preoperatif tiroid İİAB sonuçları ile postoperatif histopatolojik bulguların karşılaştırılmasında İİAB sonucu şüpheli olarak değerlendirilen olgular malign kabul edildi. Sitoloji sonucu önemi belirsiz atipi ve yetersiz materyal gelen olgular çalışma dışı bırakılarak, İİAB' nin duyarlılığı, özgüllüğü, yanlış negatiflik ve pozitiflik oranı, negatif ve pozitif prediktif değerleri ve testin geçerliliği araştırıldı bunun için Tablo 9' dan yararlanıldı.

**Tablo:9** İnce iğne aspirasyon biopsisinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif, negatif prediktif ve doğruluk oranları

		Histopatolojik Bulgu		
		Malign	Benign	Toplam
İİAB	Malign	GP (Gerçek Pozitif)	YP.(YalancıPozitif)	GP+YP
	Benign	YN(YalancıNegatif)	GN(GerçekNegatif)	YN + GN
	Toplam	GP+YN	YP+GN	GP+YP+YN+GN

Bu tablodaki değişkenleri tanımlayacak olursak;

**Gerçek Pozitif :** Gerçekte hasta olan bireyler içinde testin’de hasta bulduğu bireyler

**Yalancı Pozitif :** Gerçekte sağlıklı olan bireyler içinde testin hasta bulduğu bireyler

**Yalancı Negatif :** Gerçekte hasta olan bireyler içinde testin sağlam bulduğu bireyler

**Gerçek Negatif :** Gerçekte sağlam olan bireyler içinde testin’de sağlam bulduğu bireyler

**Tanımlar:**

**Duyarlılık(Sensitivite):** Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme oranıdır. Duyarlılık (Sensitivite) =  $(GP / (GP+YN)) * 100 = \%$  olarak ifade edilir.

**Özgüllük(Spesifite):** Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme oranıdır. Özgüllük (Spesifite) =  $(GN / (YP+GN)) * 100 = \%$  olarak ifade edilir

**Pozitif prediktif Değeri:** Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığıdır. Pozitif Prediktif Değer =  $(GP / (GP+YP)) * 100 = \%$  olarak ifade edilir

**Yalancı Pozitiflik:** Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekte hasta olmaması durumudur

**Negatif prediktif Değeri:** Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olması durumunun koşullu olasılığıdır. Negatif Prediktif Değer =  $(GN / (GN+GP)) * 100 = \%$  olarak ifade edilir.

**Yalancı Negatiflik:** Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekte hasta olma durumudur.

**Testin Genel Gücü (Test Geçerliliği) :** Tarama testinin doğru tanı koyabilme yeteneği Testin toplam doğru tanı koyma oranıdır. Test Geçerliliği =  $((GP+GN) / (GP+GN+YP+YN)) * 100 = \%$  olarak ifade edilir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (NCSS 2007).programı kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Nonparametrik sürekli verilerin değerlendirilmesinde ise Mann Whitney-U testi kullanıldı.  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde Ocak 2006 –Mart 2013 tarihleri arasında tiroid cerrahisi yapılan toplam 354 hastanın demografik özellikleri Tablo10’da verildi.

**Tablo 10:** Demografik özelliklerin dağılımı

	N	Yaş (Ort±SD)	Min-maks
Kadın	266(%75,2)	44.44±13.71	12–87
Erkek	88(%24,8)	48.76±12.58	21–81

Preoperatif dönemde fizik muayenede 232(% 65,6) hastada tiroid nodülü palpe edilirken, 122(% 34,4) hastada nodül palpe edilmedi. Palpe edilen nodül kıvamı 185(% 52,2) hastada yumuşak olup 47(% 13,4) hastada ise sertti. Eş zamanlı yapılan boyun muayenesinde 5(% .1,4) hastada servikal lenfadenopati palpe edildi.

Yapılan boyun ultrasonografisinde hastaların 284(% 80,2)’ünde tiroid bezinde birden fazla nodül tespit edilirken 70(% 19,8) hastada tek nodül tespit edildi. Preoperatif tüm hastaların Tiroid fonksiyon testlerine(TSH, fT3, fT4) bakıldı. Bunların 263’ü (% 74,2)ötiroidik, 34(% 9,6)’ü hipotiroidik ve 57’si (% 16,2) hipertiroidik olarak saptandı.

İİAB yapılan hastaların biyopsi sonucu 283(% 79,9) hastada benign 38(% 10,7) hastada malign, 22(% 6,2)’hastada önemi belirsiz atipi ve 11(% 5,2) hastada yetersiz materyal olarak tespit edildi.

İİAB’ni takiben 337(% 95,1) hastaya bilateral total tiroidektomi, 6(% 1,8)’sına lobektomi, 11(% 3,1)’ine tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı Postoperatif histopatolojik bulgular 57(%16,2) hastada malign 297(%(83,8)) hastada benign olarak raporlandı. Histopatolojik bulgulara göre hastaların demografik verileri, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulguları karşılaştırılarak tablo–11 de gösterildi.

**Tablo-11:** postoperatif histopatolojik bulguların karşılaştırılması

Cinsiyet		Benign	malign	Toplam	P
	Erkek	75(%85,2)	13(%14,8)	88(%24,8)	0.696(AD)
	Kadın	222(%83,4)	44(%16,6)	266(%75,2)	
Toplam		297(%83,9)	57(%16,1)	354	
Tiroid muayene	Nonpalpabl	103(%84,4)	19(%15,6)	122(%34,4)	0.845(AD)
	Palpabl	194(%83,6)	38(%16,4)	232(%65,6)	
Toplam		297	57	354	
Nodülün kıvamı	Nonpalpabl	103(%84,4)	19(%15,6)	122(%34,4)	<0.001
	Yumuşak	166(%89,7)	19(%10,3)	185(%52,2)	
	Sert	28(%59,6)	19(%40,4)	47(%13,4)	
Toplam		297	57	354	
Servikal LAP	Yok	293(%83,9)	56(16,1)	349(%98,6)	0.811(AD)
	Var	4(%80)	1(%20)	5(%11,4)	
Toplam		297	57	354	
Nodül sayısı	MNG	232(%81)	52(%19)	284(%80,2)	0.004
	Soliter NG	65(%92,8)	5(%7,2)	70(%19,8)	
Toplam		297	57	354	
Klinik tanı	MNG	232(%81)	52(%19)	284(%80,2)	
	Soliter NG	65(%92,8)	5(%7,2)	70(%19,8)	
Toplam		297	57	354	
Fonksiyonel durum	Hipotiroid	30(%88,2)	4(%11,8)	34(%9,6)	0.459(AD)
	Ötiroid	222(%84,4)	41(%15,6)	263(%74,2)	
	Hipertiroid	45(%78,9)	12(%21,1)	57(%16,2)	
Toplam		297	57	354	
İİAB	Benign	269(%95)	14(%5)	283(%79,9)	<0.001
	Malign	1(%2,6)	37(%97,4)	38(%10,7)	
	Önemi belirsiz atip	16(%72,8)	6(%27,2)	22(%6,2)	
	Yetersiz materyal	11(%100)	0	11(%5,2)	
Toplam		297	57	354	
Yapılan operasyon	Total	286(%84,8)	51(%15,2)	337(%95,1)	0.001
	Tamamlayıcı	5(%45)	6(%55)	11(%3,1)	
	Lobektomi	6(%100)	0	6(%1,8)	
Toplam		297	57	354	

(AD: Anlamlı Değil)

Postoperatif histopatolojik bulguları malign olarak raporlanan hastaların patolojik alt grupları tablo-12 de verildi.

**Tablo-12:** Histopatolojik alt guruplar

	İİAB	Histopatoloji	
Papiller kanser	31	40	% 70,1
Foliküler kanser	7	12	% 21,1
Hurthle hc kanser		1	% 1,7
Medüller kanser		4	% 7,1
Total		57	% 100,0

İİAB sonucu ile postoperatif histopatolojik bulgular karşılaştırılarak İİAB'nin duyarlılığı, özgüllüğü, negatif prediktif değeri, pozitif prediktif değeri ve doğruluk oranı belirlendi. Bu oranlar tablo-13 te verildi.

**Tablo-13:** İnce iğne aspirasyon biopsisinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif negatif prediktif ve doğruluk oranları

		Patoloji		Toplam
		Malign	Benign	
		n (%)	n (%)	n (%)
	Malign	37(% 97,4)	1(% 2,6)	38(11,8)
İİAB	Benign	14(% 4,9)	269(% 95,1)	283(88,2)
	Toplam	51(% 15,9)	270(% 84,1)	321(% 100)
Duyarlılık(Sensitivity)		% 72,5		
Özgüllük(Specificity)		% 99,6		
Pozitif prediktif değer		% 97,3		
Negatif prediktif değer		% 87,9		
Testin geçerliliği		% 95,3		
Yalancı negatiflik		% 4,9		
Yalancı pozitiflik		% 2,6		

Not: Sitoloji sonucu önemi belirsiz atipi ve yetersiz materyal gelen olgular çalışma dışı bır akıldı.



## 5. TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları, özellikle nodüler guatr, ülkemizde oldukça sık görülen klinik bir problemdir (79). ABD'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda adult popülasyonda palpable nodüllerin ve guatrın sıklığı %4–7 olarak bulunmuştur (80). Ülkemizde tiroid nodül prevalansı elle muayenede %2–6, USG'de %18 olarak bulunmuştur (81). Otopsi incelemelerinde tiroid nodülü prevalansı %50, yüksek çözünürlüklü USG'de ise %50-70'e kadar çıktığı belirtilmektedir(82).

Kadınların erkeklerden yaklaşık 3-4 kat daha fazla etkilendiği gözlenmiştir. Çalışmamızda tiroid bezinde nodül tesbit ettiğimiz olgularımızın 266'sı (%75,2) kadın, 88'i (%24,8) erkek olup K/E oranını 3/1 bulduk. Oranımız literatür sonuçları ile uyumlu bulundu. Nodüler tiroid hastalıkları nisbeten daha yaygın olmasına rağmen tiroid kanserleri daha nadirdir ve tüm malign neoplazmların %1'inden daha azını oluştururlar. Bu yüzden tiroid nodüllerinin çok büyük bir kısmı benign olarak kabul edilir.

Tiroid glandında nodül tespit edildiğinde esas problem, gereksiz cerrahi girişimleri önlemek ve İİAB sonucuna göre cerrahi tekniğe karar verebilmek için nodülün benign-malign ayrımını yapmaktır. Anamnez, yaş, cinsiyet, radyasyon hikayesi, aile hikayesi nodüllerin değerlendirilmesinde yardımcı olsa da kesin tanı koydurucu değildir. Ancak üst toraks ve boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış olan ve yaşı 5'ten az olduğu olguların yaklaşık %6'sında karsinom gelişme riski mevcuttur (83). Malign ve benign tiroid nodüllerinin ayrımında ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kesin kriterler yoktur. Ancak ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kriterler ışığında daha doğru ve güvenilir bir sonuç için, benign-malign ayrımında en önemli yöntem olan İİAB yaygın olarak kullanılmaktadır (84)

Nodüler tiroid hastalığında olduğu gibi tiroid maligniteleri erkeklere oranla kadınlarda 3–4 kat daha fazla görülür (85). Çalışmamızda malign olguların 44'ü kadın 13'ü erkek olup K/E oranını 3/1 bulduk. Bu oran literatür ile benzerdi. Şengöz ve arkadaşları yayınladıkları 831 olguluk seride cinsiyet arasında istatistiksel olarak fark bulamamıştır. (86). Çalışmamızda da iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Martin ve Ellis tarafından tanımlandığından beri İİAB'si tiroid nodüllerinin incelenmesinde giderek artan oranda kullanılmaktadır. Yöntemin basit, komplikasyonunun az olması, ucuz ve hücre seviyesinde bilgi vermesi en önemli özellikleridir. İİAB'nin kullanıma girmesi ile preoperatif olarak birçok gereksiz tiroid ameliyatından kaçınılmış, ama teşhis edilen tiroid karsinomu oranı ise artmıştır. Griffin'e göre İİAB'si sayesinde tüm tiroid hastalıklarında uygulanan ameliyat oranı %48'den %24'e düşürmüştür ve yıllık preoperatif olarak tiroid karsinomu teşhis oranı ise %24'den %56'ya çıkmıştır. Hawkins yaptığı çalışmada İİAB'nin tüm tiroid hastalıklarında uygulanan cerrahi işlem oranını %61'den %14'e düşürdüğünü, preoperatif tiroid karsinomu teşhisinin ise %8,3'ten %37,3'e çıktığını bildirmiştir. Bu sonuçlar İİAB'nin klinikte uygulanmasının sağladığı faydalar açısından oldukça önemlidir. Batı dünyasında yapılan yayınlar incelendiğinde tiroidektomi sayıları içerisindeki tiroid kanserlerinin prevalansı %40, ülkemizde ise %1-5 olarak bulunmuştur (87). Çalışmamızda kanser prevalansını %16,2 olarak bulduk. Sonuç literatürlere oranla düşük bulundu. Literatürde soliter nodüllerde malignite oranı multinodüler olgulara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (25,29,88). Abu-Nema soliter nodüllerdeki malignite oranını %2-28, Franco ve arkadaşları yaptıkları retrospektif araştırmada bu oranı %22,6 olarak, Altun ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada ise oran %25 olarak bildirilmiştir (89,90). Mumcuoğlu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada multinodüler guatr olgularındaki malignite oranını %7,14 olarak bildirilmiştir (91). Gandolfi ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada ise bu oran %13,7 olarak verilmiştir (92). Çalışmamızda 354 olgudaki kanser prevalansı multinodüler guatr hastalarda %19, soliter nodül izlenen hastalarda ise %7,2 olarak tespit edildi. Oranlarımız literatürler ile uyumlu değildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). İİAB sonucu benign olan nodüllerin %99'unun 10 yıl içerisinde benign kaldığı gösterilmiştir (93). Fakat tiroid içerisinde İİAB yapılmamış yandaş nodüllerden dolayı tiroid bezinin periyodik olarak görüntülenmesi tavsiye edilmektedir (94). Takipte tekrar değerlendirmeyi gerekli kılan durumlar, nodülde şekil değişikliği, boyut artışı ve yeni nodüllerin gelişmesidir. Takip aralığı en az 6 ay, en fazla 18 ay olmalıdır (95).

USG eşliğinde yapılan İİAB'lerin yetersiz materyal oranını azalttığı ve tanı doğruluğunu artırdığı gösterilmiştir (95).

Yapılan araştırmalar içinde 1986 yılında 1465 olgu ile Gardner ve arkadaşlarının İİAB yalancı negatif, yalancı pozitif, duyarlılık ve özgüllük değerlendirmeleri sırası ile %11,5 ,%0 ,%65 ve %91 'idi (96). 1990 yılında Altavilla ve arkadaşlarının 1797 olgu ile yaptığı araştırmada aynı değerlendirme sonuçları sırası ile %6, %0 ,%71,%100 idi (97). 1993 yılında Safalı ve arkadaşlarının 322 olgu ile yaptığı araştırmada ise sonuçlar sırası ile %3,4 ,%4 ,%63,3 , %95,5 'ti (98). Ravetto ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları 37895 hastanın retrospektif incelenmesi; Cap ve arkadaşları, Mandell ve arkadaşları, Sankhla ve arkadaşları ile Bennedbaek ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda da İİAB'nin duyarlılığının %58,3–98, özgüllüğünün ise %72–100 arasında değişen değerler bildirilmiştir (99). Marrazzo ve arkadaşlarının çalışmasında ise duyarlılık %94,7, özgüllük %99 olarak bildirilmiştir (100). İİAB'nin başarısını değerlendirmede duyarlılık ve özgüllük oranları yerine, yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranlarının kullanılması gerektiği bildirilmektedir (101). Bazı araştırmacılar İİAB'nin yanlış negatiflik oranını %0-1, yanlış pozitiflik oranını %4' den daha az bulmuştur (102,93). Bizim yaptığımız çalışmada ise; duyarlılık %72,5, özgüllük %99,6, yalancı pozitiflik %2,6, yalancı negatiflik %4,9 olarak tespit edildi. Bunun sebepleri yetersiz sitolojik örnekleme, dominant nodülden sitoloji alınamamış olması ve/veya yetersiz değerlendirme olabilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz doğruluk oranı %95,3 iken İİAB'sinin doğruluk oranını Griffin %97,8, Urgancıoğlu ve arkadaşları %96, Marrazzo ve arkadaşları %98,4, Norton %88 ve Mc Hanrey %91 olarak vermiştir (100,103). Sönmez ve arkadaşları da 196 olguda yaptıkları araştırmada doğruluk oranını %97 olarak saptamışlardır (104). Çalışmamızda İİAB' nin doğruluk oranı literatürlere yakın bulundu. Ancak sensitivitesi hafif düşük olarak değerlendirildi. İİAB'de verimliliği azaltan nedenler; yetersiz örnekleme, sitopatoloğun deneyimsizliği ile malign ve benign folliküler lezyonların ayırımındaki güçlüktür (2).

## 6. SONUÇ

Tiroid kanserlerinin tanısında İİAB'nin önemli bir yeri bulunmaktadır. İİAB ile malign ve benign lezyon ayırımı yapılarak endikasyon dışı tiroid operasyonları önlenmektedir; ayrıca İİAB sonucuna göre yapılacak cerrahi prosedür belirlenebilmektedir. İİAB sonucu malign ya da şüpheli olarak gelen hastalar ameliyat edilmeli, benign gelen hastalar da belirli periyodlarla USG ve İİAB ile takip edilmelidirler. Küçük bir oranda İİAB yanlış negatif sonuç verebilmekte bu da kanser tanısını geciktirebilmektedir. Bunu önleyebilmenin en iyi yolu İİAB'nin işlemin bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından yapılmasıdır. Doğru yerden ve yeterli miktarda doku örneği alınması önem taşımaktadır. Günümüzde İİAB kullanımının giderek yaygınlaşmasının temel nedeni sensitivite ve spesifite oranlarının giderek artması, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik sonuçlarının da giderek azalmasıdır. Özellikle son 15-20 yılda yapılmış olan çalışmalarda İİAB'nin güvenilir ve yararlı bir test olduğu tespit edilmiş ve dünya çapında kabul gören doğru bir tanısal prosedür haline gelmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızın da gösterdiği gibi günümüzde halen tiroid malignitelerinin tanısında en güvenilir yöntem İİAB'dir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Yetkin E. Tiroidektomi komplikasyonları. In: A. Tiroit hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 583-95.
- 2- Burch HB ve Diğerleri. Fine needle aspiration of thyroid nodules determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. Acta Cytol 1996;40:1176-1183.
- 3- Ünal A. Klinik Cerrahi Onkoloji. Tiroid Kanseri 1997; 27: 351-60.
- 4- Kukora JS. Tiroid Kanseri. Cameron JL (ed). Güncel Cerrahi Tedavi-1. 2001; 11:583-9.
- 5- Caraway NP, Sneige N, Saman NA. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 cases. Diagn Cytopathol 1993;9:345-350.
- 6- Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999; 1661-87.
- 7- Ureles AL. Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history. Falk S(ed) Thyroid Disease. Raven Press. New York.1990; 1: 1-14.
- 8- Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. in: Schwartz SI, ed. Principles of Surgery, 7th ed. New York: McGraw - Hill Book Comp. Chap: 36, vol: 2,pp:1661-1713, 1999.
- 9- Snell RS. Head and neck. In: Snell RS, ed. Clinical Anatomy for Medical Students, 4th ed, Boston: Little - Brown Comp. 1998; 717- 40.
- 10- Ureles AL, Freedman ZR. Thyroidology - Reflections on Twentieth Century History. in: Faik SA, ed. Thyroid Disease Endocrinology Surgery Nuclear Medicine and Radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers. 1997; 1- 14.

- 11-** Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the Thyroid Gland. In Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag. New York.1995, 11-97
- 12-** Keith LM, Arthur FD, Neck in Clinically Oriented Anatomy 4th ed. Toronto 2000; 8: 1030-1.
- 13-** Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical Complications in General Surgery. 1986; 2-36.
- 14-** Thompson NW. Thyroid Gland. In: Greenfield LJ, ed. Surgery Scientific Principles and Practise 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers. 1997; 56:1283-8.
- 15-** Katz AD. Parathyroid Auto-transplantation in Patients With Parathyroid Disease and Total Thyroidectomy. Am J Surg 1981; 142: 490-3.
- 16-** Kaynaroğlu ZV. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. In: Sayek İ. (edit): Temel Cerrahi 2. 1996; 15; 1523.
- 17-** Skandalakis JE ve Diğerleri. Boyun Cerrahi Anatomi. Çeviri Ed. Başaklar AC. Palme yayıncılık. Ankara. 2008, S: 1 – 117.
- 18-** İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000, S: 515 – 540.
- 19-** Fisher DA, Dussauelt JH. Thyroid Function in the Fetus. In: Perinatal Thyroid Physiology and Disease. New York Kaven press. 1975;10-1.
- 20-** Henry JF. Surgical Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands and Rekürrent and External Laryngeal Nerves. Clark OH, Duh QY(ed). Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders. Philadelphia.1997; 2: 8-14.

- 21-** Tezelman ST, Siperstein AE. Signal Transduction in Thyroid Neoplasms. Clark OH, Duh QY. (ed): Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders. Philadelphia.1997; 28: 214-27.
- 22-** De Lange F. Iodine Nutrition and Congenital Hypothyroidism. Fisher DA, Gilnoer D (ed). Research in Congenital Hypothyroidism. 1989; 173-85.
- 23-** İşgör A. Tiroit Fizyolojisi. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 69-122.
- 24-** Guyton AC. Tiroit Bezi ve Metabolik Hormonlar. İn: Tıbbi Fizyoloji. Nobel/WB. 1989; 2: 1293-309.
- 25-** Ingbar HS, Brauerman EL: Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text JB Lippincott Company 1989.
- 26-** Van Herler A.J, Ich P, Ljung BE, Et All: The Thyroid Nodule. Ann Intern Med. 1982; 96: 221-232.
- 27-** Greenspan FS: The Problem Of The Nodular Goitre. Med Clin N Am 1991; 1: 195-209.
- 28-** Block MA: Fine Needle Aspiration and Lesions Of The Thyroid Int. Adv Surg Oncol 1982; 5: 1.
- 29-** Clark HO: Endocrine Surgey Of The Thyroid and Parathyroid Glands. The CV Mosby Company Missouri 1985.
- 30-** Greer AM: The Thyroid Gland. Raven Pres Ltd. New York 1990.
- 31-** Griffin JE: Southwestern Internal Medicine Conferance: Management Of Thyroid Nodules. MJ Med Scien 1988; 296: 336-345.

- 32-** Guyton CA: Textbook of Medical Physiology. Seventh Edition, W.B.Saunders Company, 1986.
- 33-** Thompson W.N: Current Diagnostic Techniques For Single Thyroid Nodule. Current Surgery 1983; 40: 255-259.
- 34-** Yıldırım S, İşgör A. Tiroid Fonksiyon Testleri. İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 3: 139-52.
- 35-** Day AT, Chu A, Hoang HG. Multinodular Goiter. Otolaryng Cli N Am 2003; 36:35-54.
- 36-** Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 3:169-75.
- 37-** Noyek A.M, Finkelstein D.M, Witterick I.J, Kirsh J.C. Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. Falk SH. Thyroid Disease. Second Edition. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 9: 135-43.
- 38-** Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, et all: Aspiration Biopsy Cytology (Abc) In Nodules Of The Thyroid Gland Suspect To Be Malignant. Surg. Clin North Am 1979; 59: 3-18.
- 39-** Dent L.T ve Diğerleri. Surgical Tips Solitary Thyroid Nodule, Mc Graw-Hill International Editions, New York Tokyo 1989.
- 40-** Grant CS, Hay ID, Gough IR: Long-term Follow-Up Of Patients With Thyroid Nodules Fine Needle Aspiration Cytologic Diagnoses. Surgery 1989; 106: 980-986.
- 41-** Gharib H, Goellner RJ, Zinmeister RA et all: Fine-Needle Aspiration Biopsy Of The Thyroid :The Problem Of Suspicious Cytologic Findings. Ann Intern Med



1984; 101: 25-28.

**42-** John S, Kukora MD. FACS Thyroid Carcinoma Current Surgicaltherapy. 2001;11: 588.

**43-** Meko JB, Norton JA. Large Cystik/solid Thyroid Nodules a Potantial False Negative Fine-needle aApiration. Surgery 11: 1995;996.

**44-** Kakkos SK ve Diğerleri. Relative Risk of Cancer in Sonographically Detected Thyroid Nodules With Calcifications. J Clin Ultrasound 2000; 28: 347-52.

**45-** Uysal AR. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. İşęör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 6: 299-324.

**46-** O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE, Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven. PhiladeIphia. 1997;14: 241-52.

**47-** Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, et all. Differences and Similarities in the Diagnosis and Treatment of Graves Disease in Europe, Japan, and the United States. Thyroid 1991; 1(2):129-35.

**48-** İşęör A. Hipertiroidizmin Cerrahi Tedavisi. İşęör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 6: 331-43.

**49-** Goretzki PE, Wahl RA, Branscheid D, et all. Indication for Operation of Patients With Autonomously Functioning Thyroid Tissue in Endemic Goiter Areas. World J Surg 1985; 9( 1): 149-55.

**50-** Simms JM, Talbot CH. Surgery for Thyrotoxicosis. Br J Surg 1983; 70(10): 581-3.

**51-** Hanks JB. Thyroid. Sabiston D.C (ed). Textbook of Surgery. 2001; 603-28.

- 52-** Day AT, Chu A, Hoang HG. Multinodular Goiter. *Otolaryng Cli N Am* 2003; 36:35-54.
- 53-** Gharib J, James EM, Charboneau JW. Suppressive Therapy With Levothyroxine for Solitary Thyroid Nodules. *N Eng J Med* 1987; 317: 70.
- 54-** Molitch ME, Beck JR, Deisman M. The Cold Thyroid Nodule: Analysis of Diagnostic and Therapeutic Options. *Endocr Rev* 1984; 5: 184.
- 55-** Lida F, Sugeno A. Thyroiditis: Acute, Subacute, Hashimoto's and Riedel's. In: Clark OH, Duh QY. eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1997:33-8.
- 56-** Ünal G. Tiroiditler, Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 2000; 260-72.
- 57-** Singer PA. Thyroiditis. Acute, Subacute and Chronic. *Med Clin North Am* 1991;75(1): 61-77.
- 58-** Özyeğin A, Yavuz M. Benign Tiroit Tümörleri. In Tiroit hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 365-6.
- 59-** Hurng Song-Wu J, Young MD, Clark OH, İn.: İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 367-81.
- 60-** Franceschi S, Talamini R, Fassina A. et all. Diet and Epithelial Cancer of the Thyroid Gland. *Tumori* 1990; 76: 331.
- 61-** Tezelman S. Tiroid Tümör Agresivite Belirleyicileri. İn: Ünal G, Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.2000; 290-8.
- 62-** Ünal G. Papiller Tiroid Kanseri İn: Ünal G. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000;336-48.

**63-** Başkan S, Koçak S. Papiller Tiroit Karsinomu, İn: İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 383-9.

**64-** Ünal G. Diferansiye Tiroid Kanserinde Uzak Metastazların Tedavisi in: Ünal G, Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000; 386-97.

**65-** Aydınтуğ S. Foliküler Tiroit Karsinomları, İn: İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 391-6.

**66-** Doherty GM. Follicular Neoplasms of the Thyroid. İn: Clark OH, Duh QY, eds. Textbook of Endocrine Surgery. 1997; 95-102.

**67-** Ünal G, Çerçel A. Medülller Tiroid Kanseri İn: Ünal G ed. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000; 422- 35.

**68-** Ünal G, Çerçel A. İndiferansiye Tiroid Kanseri (Anaplastik Kanser) İn: Ünal G ed. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000; 436-43.

**69-** Tezelman S. Anaplastik Tiroit Karsinomu, İn: İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 433.

**70-** Kebelew E, Clark OH. Hurthle Hücreli Tiroit Karsinomu, İn: İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 397-403.

**71-** Özmen V. Hurthle Hücreli Tümörler İn: Ünal G. ed. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000: 354-8.

**72-** Ünal G. Tiroid Lenfomaları ve Tiroidin Nadir Görülen Diğer Tümörleri İn: Ünal G. ed. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000; 452-62.

- 73-** Kızılkaya O. Tiroit Karsinomlarında Eksternal Radyoterapi. İn: İşgör A, Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 451-7.
- 74-** Koçak S. Ender Görülen Tiroit Tümörleri ve Tiroide Metastaz Yapan Kanserler, İn: İşgör A: Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 439-42.
- 75-** Duran M, Rekürren Tiroit Kanserleri. İn: İşgör A. Tiroit hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 445.
- 76-** Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al: Prospective Multicenter Study of Thyroid Carcinoma Treatment İntial Analysis of Staging and Outcome. Cancer 1998; 83: 1012.
- 77-** TNM sınıflamasına göre evreleme (AJCC Cancer Staging Manual 6th ed.New York: Springer-Verlag), 2002.
- 78-** American Association of Clinicial Endokrinologists/ Associazione Medici Endokrinologi/ European Thyroid Association ve American Thyroid Association kılavuzları, 2009.
- 79-** Rıfat S, Ruffin M. Management Of Thyroid Nodules. Am Fam Physician 1994;50:785.
- 80-** Çiriş F ve Diğerleri. The Comparison Of Ultrasonography, Scintigraphy And Fine Needle Aspiration Biopys (Fnab) Of The Thyroid In Thyroid Noduler Disease. İn A.Ü.Tıp Erzurum 34:87-91 2002.
- 81-** Akarsu E ve Diğerleri. Lodine Deficiency And Goiter Prevalence Of The Adult Population. İn Erzurum. Acta Medica. 48:39-42, 2005.
- 82-** Şengöz T ve Diğerleri. Tiroid Nodüllerinde Ultrason Rehberliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2009; 11(2):26-32.

- 83-** Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman M. Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Biopsy of the thyroid. *Cancer. Cytopathology* 1999;87:299-305
- 84-** Kaynaroglu V. Tiroid ve Paratiroid. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. Sayek İ.Temel Cerrahi 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, s.531, 1996.
- 85-** Danese D ve Diğerleri. Diagnostic accuracy of conventional. *Thyroid* january, 8(1): 15-21, 1998
- 86-** Erdem H ve Diğerleri. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinin Histopatolojik Sonuçlarının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012;4(2):26-30.
- 87-** Göktay AY, İğci E, Canda Ş. Palpe Edilemeyen Tiroid Nodüllerinde US Kılavuzluğunda İİAB: 5 Yıllık Deneyim Sonuçları. *TRD* 1999; 34: 35-39.
- 88-** Urgancıoğlu İ ve Diğerleri. *Endokrinoloji. Dergah Tıp Yayınları*, s.57-97, İstanbul, 1982.
- 89-** Franco L ve Diğerleri. Usefull of 99m Tc-pertechnetate Scintigraphy and Fine-needle Aspiration Cytology in Patients with Solitary Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Anticancer Research* 24: 2531- 2534 (2004).
- 90-** Altun G ve Diğerleri. Non-Diagnostic Fine-Needle Aspiration of the Thyroid Gland. *Turkish Journal of Endocrinolgy and Metabolism; Volume 8, Number 1, Page (s) 015-017, 2004.*
- 91-** Mumcuoğlu S.A ve Diğerleri. Multinodüler Guatr Olgularında Kanser Görülme Sıklığı: *Çağdaş Cerrahi Dergisi*, 17 (2): 72; 2003.

- 92-** Gandolfi PP ve Diğerleri. The İncidence Of Thyroid Carcinoma İn Multinoduler Goiter: Retrospective Analysis, Acta Biomed Ateneo Parmense 2004, Aug; 72 (2): 114-7.
- 93-** Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk Of Malignancy İn Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value Of Ultrasound And Color Doppler features. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(5):1941-6.
- 94-** Kuma K ve Diğerleri. Fate Of Untreated Benign Thyroid Nodules: Results Of Long-Term Follow-Up. World J Surg. 1994;18(4):495-8; discussion 499.
- 95-** Burguera B, Gharib H. Thyroid İncidentalomas. Prevalence, Diagnosis, Significance and Management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29(1):187-203.
- 96-** Gardnier G.W ve Diğerleri. Fine Needle Aspiration Biopsy Of The Thyroid Gland: Results Of A Five Year Experience And Discussion Of İts Clinical Limitations. J otolaryngol 1986; 15: 161-5.
- 97-** Altavilla G, Pascale M, Nenci I. Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Gland Disease. Acta cytol 1990; 34: 251-6.
- 98-** Safalı M ve Diğerleri. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biopsilerinin Tanı Değeri. Cerrahpaşa Tıp Fak. Der. 25: 1-7, 1994.
- 99-** Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness Of Fine-Needle Aspiration İn The Diagnosis Of Thyroid Carcinoma: A Retrospective Stuy in 37,895 Patients. Cancer 2000; 90: 325-9.
- 100-** Marrazzo A ve Diğerleri. The Role Of Fine-Needle Aspiration İn The Diagnosis Of Thyroid Nodules; Chir Ital 2005 Jan-Feb; 57 (1): 65-70.

**101-** Roman SA. Endocrine Tumors: Evaluation of The Thyroid Nodule. Curr Opin Oncol. 2003;15(1):66-70.

**102-** Ross DS. Diagnostic Approach To And Treatment Of Thyroid Nodules. Up To Date.<http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=thyroid/8983&view=print>  
Adresinden 10.10.2013 Tarihinde Erişilmiştir.

**103-** Hanry CR ve Diğerleri. The Utilily Of Routine Frozen Section Examination For İntraoperative Diagnosis of Thyroid Cancer. Am j surg 172: 658-661, 1996.

**104** Sönmez R ve Diğerleri. Tiroid Nodüllerinin Tanı Ve Tedavisinde İnce İğne Aspirasyon Biopsisi ve Frozen-Section'ın Yeri; Çağdaş Cerrahi Dergisi 2000; 14 (3), 136-140.