



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

**TİROİDDE NODÜLÜ OLAN HASTALARDA
PREOPERATİF MUAYENE VE LABORATUVAR
BULGULARININ PATOLOJİK TANI İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nihal GÜNGÖR TUNÇ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cengiz DURUCU**

Ekim-2014

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİDDE NODÜLÜ OLAN HASTALARDA
PREOPERATİF MUAYENE VE LABORATUVAR
BULGULARININ PATOLOJİK TANI İLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nihal GÜNGÖR TUNÇ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cengiz DURUCU**

Ekim-2014

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TİROİDDE NODÜLÜ OLAN HASTALARDA PREOPERATİF MUAYENE VE LABORATUVAR BULGULARININ PATOLOJİK TANI İLE KORELASYONU

Dr. Nihal GÜNGÖR TUNÇ

28.10.2014

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Doç. Dr. Cengiz DURUCU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Cengiz DURUCU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. L. Semih MUMBUÇ
2. Doç. Dr. Cengiz DURUCU (Anabilim Dalı Başkanı, Tez Danışmanı)
3. Doç. Dr. İsmail İYNEN (HRÜ Tıp Fak. KBB A.D.)

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve çalışmaktan mutluluk duyduğum saygıdeğer hocalarım; Sayın Prof. Dr. Muzaffer KANLIKAMA'ya, Sayın Prof. Dr. Semih MUMBUÇ'a, Sayın Doç. Dr. Elif BAYSAL'a, Sayın Doç. Dr. Fatih ÇELENK'e,

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde desteğini bilgisini ve ilgisini esirgemeyen tez danışmanım, Sayın Doç. Dr. Cengiz DURUCU'ya,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Seval KUL'a,

Berber çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum başta asistan arkadaşlarım olmak üzere, hemşire, teknisyen ve personellerimize,

Tüm eğitim hayatım boyunca bana destek olan ve hayatım boyunca emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim canım annem ve canım babama; her zaman yanımda olan canım kardeşlerim Dilek ve Adem'e

Asistanlık eğitimim süresince benden desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve hayatım boyunca yan yana olacağım sevgili meslektaşım, hayat arkadaşım Orhan TUNÇ'a ve varlığıyla hayatıma renk ve neşe katan biricik oğlum Yusuf Efe TUNÇ'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nihal GÜNGÖR TUNÇ

Gaziantep, 2014

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Embriyoloji	2
2.3. Anatomi	3
2.3.1. Arterleri	4
2.3.2. Venleri	4
2.3.3. Lenfatik Drenaj	4
2.3.4. Sinirleri	4
2.4. Histoloji	7
2.5. Fizyoloji	7
2.6 Tanı Yöntemleri	11
2.6.1. Biyokimyasal Testler	12
2.6.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri	12
2.6.1.2. Tiroid Otoantikorları	14
2.6.2. Radyolojik Yöntemler	14
2.6.2.1. Direkt Grafi	14
2.6.2.2. Tiroid Ultrasonografisi	15
2.6.2.3. Renkli Doppler USG	15
2.6.2.4. Bilgisayarlı Tomografi	16

2.6.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
2.6.3. Tiroid Sintigrafisi	16
2.6.4. İğne Biyopsisi	18
2.7. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım	22
2.8. Benign Tiroid Hastalıkları	24
2.8.1. Nontoksik Nodüler Guatr	24
2.8.2. Toksik Nodüler Guatr	25
2.8.3. Tiroiditler	26
2.9. Benign Tiroid Tümörleri	26
2.10. Malign Tiroid Tümörleri	28
2.10.1 Papiller Tiroid Karsinomu	30
2.10.2. Folliküler Tiroid Karsinomu	32
2.10.3. Hürthle Hücreli Karsinom	33
2.10.4. Medüller Tiroid Karsinomu	34
2.10.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu	35
2.10.6. Tiroid Lenfoması	35
2.11. Tiroidektomi Tekniği	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	58

III. ÖZET

TİROİDDE NODÜLÜ OLAN HASTALARDA PREOPERATİF MUAYENE VE LABORATUVAR BULGULARININ PATOLOJİK TANI İLE KORELASYONU

Dr. Nihal GÜNGÖR TUNÇ

Uzmanlık Tezi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cengiz DURUCU

Ekim 2014, 67 Sayfa

Tiroid nodülleri tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğu benignidir, %5'inden azı ise maligndir. Tiroid nodüllerinde malignite riski düşük olmasına rağmen, tiroid kanserinin erken tanısı sağ kalım oranını artırabilir. Tiroid nodüllerine klinik yaklaşımda rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi ve sintigrafi ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte; benign ve malign lezyonların ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır. İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde; tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgiler verdiği için tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Eylül 2012 ile Nisan 2014 tarihleri arasında, tiroid bezinde nodül olan ve ameliyat kararı alınan 100 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların fizik muayene, laboratuvar, ultrasonografi bulguları ve İİAB sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları karşılaştırıldı. Bu yöntemlerin benign/malign ayırımındaki duyarlılığı ve özgüllüğünü değerlendirildi.

Hastaların fizik muayenede saptanan nodül boyutlarıyla malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup nodül boyutu arttıkça malignite oranında azalma gözlemlendi ($p=0.034$). Ultrasonografi ile saptanan nodül boyutu ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup nodül boyutu arttıkça malignite oranında düşme görüldü ($p=0.019$). İİAB sonuçlarıyla postoperatif patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.001$). Buna göre İİAB'nin spesifitesi (özgüllüğü) %82,8 olarak, İİAB'nin sensitivitesi (duyarlılığı) ise %25,4 olarak tespit edildi. İİAB yüksek sensitivite (%65-98) ve spesifiteye (%72-100) sahip olup, çalışmamızda İİAB'nin sensitivitesinin düşük tespit edilmesi; İİAB sonuçlarının diğer yöntemlerle birlikte değerlendirildiğinde tanı ve tedavi yönetimi konusunda daha doğru karar verilmesini sağlayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelime: İnce İğne Aspirasyon Biopsisi, Ultrasonografi, Malignite.

IV. ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN PREOPERATIVE DIAGNOSTIC TESTS AND POSTOPERATIVE HISTOPATHOLOGIC FINDINGS IN PATIENS WITH THYROID NODULES

Dr. Nihal GÜNGÖR TUNÇ

Residency Thesis, Department of Otolaryngology

Supervisor: Associate Professor Dr. Cengiz DURUCU

October 2014, 67 Pages

Thyroid nodules are common around the world as well as in our country. The vast majority of the thyroid nodules are benign and less than 5% of clinically apperant nodules are malignant. Although the risk of malignancy in a thyroid nodule is low, early detection of the thyroid cancer may improve survival rates. Management of thyroid nodules includes thyroid function tests, ultrasound, thyroid scintigraphy and fine needle aspiration (FNA). FNA is commonly used for diagnosis of thyroid nodules. It yields more accurate results when combined with other tests.

The study design involved reviewing medical records of the patients with thyroid nodule who had undergone thyroidectomy in Department of Otorhinolaryngology Gaziantep University Faculty of Medicine between 2012 and 2014. The collected data included the physical examination findings, blood tests, ultrasonographic findings and results of FNA.

The correlation between physical examination findings, blood tests and ultrasonographic findings and FNA results of the patients and postoperative histopathologic findings were investigated. The sensitivity and specificity of these diagnostic tests for differentiating benign nodules from malignant nodules were calculated.

We found a significant association between the nodule size and the malignancy rate ($p=0.034$). Malignancy significantly decreased with increasing nodule size. There was a significant association between the nodule size detected by ultrasound ($p=0.019$). Malignancy significantly decreased with increasing nodule size. We found a significant association between FNA results and final histopathologic examination ($p=0.001$). According to our results, the sensitivity and specificity of FNA for thyroid nodules were 25.4% and 82.8%, respectively. The sensitivi of FNA calculated in our study was lower than reported in the literature. We concluded that FNA should be combined with other tests for accurate diagnosis of thyroid nodules.

Key Words: Fine Needle Aspiration, Ultrasound, Malignancy.

IV. KISALTMALAR

İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
FNA	: Fine Needle Aspiration
TRH	: Tirotropin Releasing Hormon, Tirotrop Serbestleştirici Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
sTSH	: Sensitive Tiroid Stimulan Hormon
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
FT3	: Serbest Triiodotironin
FT4	: Serbest Tiroksin
TT3	: Total Triiodotironin
TT4	: Total Tiroksin
RLS	: Rekurren Laringeal Sinir
APUD	: Amin Precursor Uptake Decarboxylase
MIT	: Monoiodotironini
DIT	: Diiodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
TPOAb	: Anti Tiroid Peroksidaz
TgAb	: Anti Tiroglobulin Antikorları
Anti-TRAb	: Anti-TSH Reseptör Antikorları
LATS	: Uzun Etkili Tiroid Stimülatörü (Long Acting Thyroid Stimulator)
TSAb	: Tiroid Stimüle Eden Antikor
TSİ	: Tiroid Stimulan İmmünglobulin
TBAb	: Tiroid Bloke Edici İmmünglobulin
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Tc 99m	: Teknesyum 99m Perteknetat
I 131	: İyot 131
Ga-67	: Gallium-67
Tl-201	: Tallium-201
AUS	: Önemi belirlenemeyen atipi
FLUS	: Önemi Belirlenemeyen Folliküler Lezyon
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
ATA	: Amerikan Tiroid Derneği

MNG	: Multinoduler Guatr
RAI	: Radyoaktif İyot
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
SCM	: Sternoklaidomastoid kas
LN	: Lenf nodu

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Tiroid sitopatolojisini raporlamada Bethesda Sistemi Malignensi Riski ve önerilen klinik yönetim.	22
Tablo 2: Tiroid nodülünde malignite riski.	23
Tablo 3: Tiroid karsinomlarının sınıflaması.	29
Tablo 4: Yaş ile malignite arasındaki ilişki.	43
Tablo 5: Cinsiyet ile malignite arasındaki ilişki.	43
Tablo 6: Fizik muayenedeki nodül boyutu ile malignite arasındaki ilişki.	44
Tablo 7: Nodül sayısı ile malignite arasındaki ilişki.	44
Tablo 8: USG'de saptanan nodül boyutu ile malignite arasındaki ilişki.	45
Tablo 9: Nodül ekojenite ve karakteri ile malignite arasındaki ilişki.	46
Tablo 10: Kalsifikasyon ile malignite arasındaki ilişki.	46
Tablo 11: Vaskülarite paterni ile malignite arasındaki ilişki.	47
Tablo 12: Nodül marjini ile malignite arasındaki ilişki.	47
Tablo 13: İİAB sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları arasındaki ilişki.	48
Tablo 14: İİAB sonuçlarının malignite oranları.	49

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Nodüler tiroid hastalığının değerlendirilme Şeması.	23
Şekil 2. İİAB sonuçlarının dağılım grafiği.	42
Şekil 3. Postoperatif patoloji sonuçlarının dağılım grafiği.	43
Şekil 4. USG'de saptanan nodül boyutunun malignite oranları.	45
Şekil 5. İİAB sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları arasındaki ilişki.	48
Şekil 6. İİAB sonuçlarının malignite oranları.	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada en yaygın görülen endokrin hastalıklardan biri olan tiroid nodülleri iyodun yeterli olduğu bölgelerde nüfusun yaklaşık % 4-7'sini etkiler (1). Bu bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, palpable tiroid nodüllerinin prevalansının kadınlarda %5-10 ve erkeklerde %1-2 olduğunu göstermektedir (1,2). Ülkemizde tiroid nodül prevalansı fizik muayene ile %2-6 iken, ultrasonografi (USG) ile %18 olarak tespit edilmiştir (3). Bu değerlerin postmortem incelemelerde %50, yüksek çözünürlüklü USG'de ise %50-70'e kadar çıktığı gösterilmiştir (4). Tiroid nodüllerinin %3-5'i maligndir, tiroid kanserleri daha nadir görülmekle birlikte tüm malign neoplazmların %1'den azını oluşturmaktadır (1).

Tiroid nodüllerinin tanısında tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi ve sintigrafi yaygın olarak kullanılmaktadır. USG benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında yaygın ve etkili bir non-invaziv tanı tekniği olarak kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemler ile nodüllerin benign ve malign ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında altın standarttır (5). Tiroid nodüllerinin yönetimi, takibi ve nodülde malignite tespit için en değerli yöntemdir. Bu yöntem yüksek duyarlılık (%65-98) ve özgüllüğe (%72-100) sahiptir. Malignite tespitinde %0-7 yalancı pozitiflik ve %1-11 yanlış negatiflik oranı vardır (6). Tiroid nodüllerinde kullanılan İİAB, özellikle ötiroid olan hastaları değerlendirmede yaygın olarak kullanılan; hızlı, maliyeti uygun, güvenli ve güvenilir bir değerlendirme aracı olarak kabul edilir (7).

Bu çalışmamızda tiroid nodülü olan hastalarda fizik muayene bulguları, nodülün ultrasonografik özellikleri ve İİAB sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçlarını arasındaki korelasyonu değerlendirdik. Bu yöntemlerin benign-malign nodüllerin ayırımında ne derecede etkili ve güvenilir olduğunu araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tiroid kelimesi kalkan şekilli anlamına gelen ‘thyreoides’ kelimesinden köken alan Grekçe bir terimdir. Tarihte ilk olarak Galen (129-198) tarafından bez tarif edilmiştir. Tarihte ilk kez tiroid adı Thomas Wharton tarafından 1656 yılında Adenographia adlı eserinde kullanılmıştır (8,9). Tarihte ilk kez tiroid bezine cerrahi girişim Egina‘lı Paulus tarafından, ilk tiroidektomi ise Fas‘lı Albucasis tarafından M.S. 952 yılında gerçekleştirilmiştir. Tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde ise 19.yüzyıla kadar büyük bir gelişme görülmemiştir(10).

Önemli tiroid cerrahlarından biri olan Thedor Kocher tiroid bezinin fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi üzerine yaptığı çalışmalar nedeniyle 1909 yılında Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır (8). Weiss total tiroidektomi sonrası tetani geliştiğini bildiren ilk yazar olmuştur (11). Eiselberg, bu komplikasyonun paratiroidlerin çıkarılmasına bağlı olduğunu ileri sürmüştür (12). Mac Callum ve Voegtlin paratiroid glandlarının kalsiyum metabolizmasındaki önemini, Halsted ve Evans ise cerrahi anatomisini ortaya koymuşlardır (13).

1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki ortaya konulmuş; tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır. Tiroid dokusundan ince iğne aspirasyon biyopisi (İİAB) ilk olarak 20.yy‘ın ortalarında tanımlanmış, ancak 1970‘li yılların ikinci yarısından sonra klinik kullanıma yaygın olarak girmiştir (10).

2.2.Embriyoloji

Embriyolojik hayatın yaklaşık 24. gününde, brankial arkus ve faringeal poşların gelişimi esnasında, primitif farinksin tabanında, orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasındaki bölgeden gelişmeye başlayan tiroid bezi başlangıçta ağız dil köküne açılan divertikül şeklindedir.

Embriyolojik olarak primitif gastrointestinal sisteminin bir uzantısı olan ve foramen caecum adı verilen bu divertiküler oluşumun distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid bezi şeklini alır. Boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (14).

Tiroid kaudale doğru ilerlerken, divertikülün açık kalan üst kısmı foramen çekum adını alırken, foramen çekumdan aşağı doğru uzanan kanala tiroglossal duktus denir. Tiroglossal kanal çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci haftanın sonunda tiroid son şeklini alır. Yedinci hafta tiroid gelişimindeki en önemli evre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu dönemde ortaya çıkar (14,15).

Embriyolojik hayatın 6. haftasında; üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poşun dorsal kısımları üst paratiroidleri, ventral kısımları nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cisimi oluşturur. Tiroid kaudale doğru ilerlerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler tiroide katılır ve bunlar tiroidin kalsitonin salgılayan parafoliküler hücrelerini (C hücrelerini) oluşturur (14,15).

Embriyolojik hayatın onuncu haftasının sonunda, tiroide foliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) tespit edilebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroideki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksen fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır (14).

2.3. Anatomi

Tiroid bezi ortalama 15-20 gr ağırlığında bir bezdir. Kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Tiroid boyun ön tarafında isthmus ile birbirine bağlanan iki lateral lobtan oluşur. Her iki lateral lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakeal halka arasında yerleşim gösterir. Genelde 1 ile 4.trakeal halkalar arasına yerleşir.

İnsanların yaklaşık %50 sinde isthmustan yukarıya doğru uzanan tiroglossal duktusun kalıntısı olan piramidal lob bulunur ve piramidal lob genellikle sol lobun uzantısı şeklindedir (16,17).

Tiroid bezi anteriorda yüzeyden derine doğru; deri, süperfisiyal fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid ve strep kaslar (omohyoid, sternohyoid ve sternothyroid kaslar) tarafından örtülüdür. Posterior medialde özefagus ve trakea, posterior lateralde karotis kılıfı ve içeriği tarafından sınırlandırılmıştır (18,19).

Tiroid bezi bağ dokusundan oluşan yumuşak ince bir kapsüle sahiptir. Bu kapsül tiroid bezinin gerçek kapsülü olarak adlandırılır ve bezin içine doğru septalar halinde uzanır. Gerçek kapsülün dışında, yalancı kapsül veya cerrahi kapsül denilen pretrakeal fasyadan köken alan bir fasya tabakası vardır. Bu kapsül lobların arkadan krikoid kıkırdağa tutundukları bir bölgede kalınlaşarak Berry ligamenti adını alır. Berry ligamenti rekurren laringeal sinir (RLS) ile komşuluğu nedeniyle önemlidir. RLS bu ligamentin altından geçerek larinkse doğru ilerler ve inferior tiroid arterin dalı sıklıkla bu ligamenti çaprazlar. Bu bölgede diseksiyon sırasında kanamalar oluşabilir, dikkatsizce yapılan kanama kontrolü RLS yaralanmasına neden olabilir (18,20).

2.3.1.Arterleri

Tiroid bezi gramı başına 5ml/dk ile vücudun kanlanması en zengin organlarından biridir (21). Tiroid bezinin kanlanması superior ve inferior tiroid arterler tarafından sağlanır. A. tiroidea ima tiroid kan akımına destek sağlayan üçüncü bir arter sistemi olup görülme sıklığı %1.5–12 arasındadır (19).

Superior Tiroid Arter: Ana karotid arterin bifurkasyonun biraz üstünden veya altından eksternal karotid arterin ilk dalı olarak başlar. İnférieur faringeal konstrüktör kasın medialinde inferiora doğru seyreder. Ön ve arka dallara ayrılarak her bir tiroid lobunun üst polüne anteromedial yüzden girer. Süperor laringeal sinirin eksternal dalı ile yakın komşuluk içerisindedir (16,22).

İnférieur Tiroid Arter: % 0.2-6 oranında tek taraflı olabilir (23). Genellikle subklavian arterin tiroservikal dallarından; bazende direkt olarak subklavian arterden çıkar. Krikoid kıkırdak seviyesinde karotis kılıfının arkasında aşağı ve içe doğru seyreder ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroid bezine girer.

Anterior dal; süperior tiroid arter ile anastomoz yapar. Posterior dal ise; superior ve inferior paratiroid bezlerinin kanlanması sağlar (16).

Tiroidea İma Arteri: Bu arter daha sıklıkla sağ tarafta olmak üzere, trakeanın önündedir. En sık innominate arter veya aortadan, çok nadir olarak da internal torasik arterden köken alır (19).

2.3.2. Venleri

Zengin bir venöz pleksusa sahiptir. Vena tiroidea süperior ile vena tiroidea media internal juguler vene drene olur. Tiroidektomi sırasında vena tiroidea medianın bulunup bağlanması gerekir (18). İnférieur tiroid ven karşı tarafın venleriyle birleşerek pleksus halinde brakiosefalik vene bazende doğrudan doğruya innominat vene drene olur (19).

2.3.3. Lenfatik Drenaj

Tiroid bezinin lenfatik kanalları venlerine eşlik etmektedir. Tiroid bezine en yakın bölgedeki lenf bezleri; krikotiroid membran üzerindeki Delphian nodu (krikotiroid nod), trakea üzerinde bulunan pretrakeal nodlar ve rekürren laringeal sinirle ilişkili olan paratrakeal nodlardır. Venöz drenajı takip eden lenfatik kanallar internal juguler venin hemen lateralindeki üst, orta ve alt derin servikal zincirlere drene olurlar. Tiroid bezinin drene olduğu diğer nodlar, supraklavikular ve mediastinal lenf nodlarıdır. Sonuç olarak, tiroid kanserinde boyundaki lenf nodlarından herhangi birinin tutulabileceği unutulmamalıdır (19).

2.3.4.Sinirleri

Superior Laringeal Sinir: Nervus Vagustan kaynaklanır,foramen jugulareden kafatasını terk eder ve internal dal tirohyoid membranı delerek larinkse girer. Süperior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası innerve eder ve vokal kordların gerilimini düzenler, böylece normal sesin sağlanmasında önemli işlev görür (24). Eksternal dalın tek taraflı yaralanması ‘Amalita Galli Gurci’ adı verilen vokal kord geriliminin bozulduğu ve hastaların tiz ses çıkaramadıkları bir duruma yol açar. İki taraflı zedelenmesi sesin monoton, boğuk ve yetersiz olmasıyla sonuçlanır.

Süperior laringeal sinirin internal dalı nadiren hasar görür. Epiglottun sensitif duyusunu sağlayan internal dalın yaralanması yutma güçlüğü ve aspirasyon pnömonisiyle sonuçlanabilir (18).

Rekürren Larengeal Sinir: Nervus Vagustan orjin alan rekürren laringeal sinir ile tiroid bezi arasında yakın bir ilişki vardır. Sağ rekürren sinir, vagusun subklavian arterinin ilk parçasını çaprazlandığı yerden ayrılır, sağ subklavian arterin çevresini dolandıktan sonra sağ ana karotid arterin arkasından trakeoözafagial oluğun içinden veya çok yakınından yukarı doğru çıkar. Tiroid bezinin sağ lobunun arkasından krikotiroid eklem ve tiroid kıkırdağın inferior boynuzunun arkasından larinkse girer. Sol rekürren sinir vagustan aortik arkusu çaprazladığı yerde ayrılır, sağ rekürren sinire kıyasla daha medial bir pozisyonda, trakeoözafagia aralıktan yukarıya doğru seyrederek ve larinkse girer. Her iki sinir tiroid bezinin orta kısmına karşılık gelen yerde inferior tiroid arterleri çaprazlarlar (22,25).

Rekürren sinirlerin standart bir yol izlememesi tiroid cerrahisi sırasında sinirin yaralanma riskini artıran bir durumdur. Trakeoözafagial olukta seyreden rekürren sinir hem çok güvenli hem de zor görülebileceği bir yerde bulunmaktadır. Berry ligamenti içinde veya yakınında seyreden rekürren sinirler, bağ kesilmeden önce ortaya çıkarılmalı ve korunmalıdır (26).

Rekürren laringeal sinir larinksin krikotiroid kas haricindeki tüm intrinsik kaslarının motor innervasyonunu sağlar. Tek taraflı hasarı ipsilateral vokal kord paralizisine neden olur. Sesin siddetini kontrol etme yeteneği kaybolmuş, fısıldar tarzda konuşma vardır. Yutma fonksiyonu etkilenmiştir, sıvıların aspire edilmesi söz konusudur (27).

Bilateral rekürren larengeal sinir yaralanması her iki vokal kordun paralizisiyle sonuçlanır ve genellikle kordlarda oldukça sınırlı bir havayolu yolu meydana getirir. Bu durumdaki hastaların konuşma sesleri genellikle normaldir ancak solunumun devam edebilmesi için sıklıkla tekrar entübasyona ihtiyaç duyarlar (18).

İnsanların yaklaşık %1'inde sağ rekürren sinir vagustan ayrıldıktan sonra subklavian arterin çevresini dönmeden mediallyden, doğrudan larinks önünde yükselir (non rekürren sinir). Bu durumda sinir vagustan direkt olarak larinkse sıklıkla, superior tiroid damarlarla birlikte girer ve damarların bağlanması sırasında risk altındadır.

Sol non-rekürren laringeal sinire eşlik eden anomaliler situs inversus ve sağ yerleşimli arkus aorta; sağ non-rekürren laringeal sinire eşlik eden anomaliler aberran subklavian arter varlığı ve innominat arter yokluğudur (18).

2.4. Histoloji

Tiroid bezini çevreleyen fibröz bir kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonların her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden meydana gelir. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çevreleyen tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çepeçevre saran 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 ilişkili olan normal follikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hurthle) ile lümenle ilişkide olmayan fakat bazal membranla ilişkili olan parafolliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adları da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi (tiroisit) olup tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisindedir. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nin kontrolünde değildir. APUD (amin precursor uptake decarboxylase) sisteminin de bir parçasıdır (28).

2.5. Fizyoloji

Tiroid bezi, vücudun metabolik hızını düzenleyen tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olarak adlandırılan iki hormon salgılar. Ayrıca parafolliküler hücrelerden de kalsiyumun metabolizmasının üzerinde etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır. T3 ve T4 sekresyonu ön hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormonun (TSH) tarafından kontrol edilir. TSH uyarısıyla T3 ve T4 salınımını uyarılır, kandaki T3 ve T4 artışı ise hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back). TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH'nin (tirotropin releasing hormon, tirotrop serbestleştirici hormon) kontrolü altındadır.

T3 ve T4 salınımının artması metabolizma hızı %60-100 oranında arttırırken, salgının azalması metabolizma hızını %40-50 oranında azaltır (29). Tiroid hormonlarının yapımı tamamen gastrointestinal yolla alınan eksojen iyot varlığına bağlıdır. Diyetle alınan miktarı da su ve topraktaki iyot oranına bağlıdır. Normal tiroksin yapımı için haftada 1 mg, yılda 52 mg iyota gereksinim vardır. Tiroid bezi çok sayıda follikülden oluşur. Kolloid folliküllerin içini doldurur ve başlıca maddesi tiroglobulindir. Tiroglobulin molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoproteindir (30).

Gastrointestinal yolla alınan iyot iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır, kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranının iyodürü hücre içine taşıyan bir özelliği vardır. Buna iyot tutulması denir. İyodür pompası iyodürü enerji gerektiren bir mekanizma ile taşır. İyodür pompası en önemli iyot taşıma yoludur (30). TSH, follikül hücresi zarında bulunan ATP ase enzimini aktive eder, bu enzim ATP'den 3-5 cyclic AMP ve enerji oluşturur. Bu enerji ile iyodür hücre içine aktif olarak taşınır. Quabaine, ATP ase enzimini inhibe ederek tiroid içinde iyodür taşınmasını olumsuz etkiler. Anoksia, dicumarol, siyanür ve florür de iyodür taşınmasını olumsuz etkiler. Tiroid hücrelerinin endoplazmik retikulum ve golgi apareylerinde 660.000 mol ağırlığında olan tiroglobulin yapılır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasiti içerir. Tiroid hormonlarının yapımı sırasında bu aminoasitler iyotla birleşen başlıca substratlardır (29).

Tiroid hormonlarının sentezinde iyodür iyonlarının oksidasyonu ilk ve en önemli aşamadır. Follikül hücresi mikrozomlarında bulunan peroksidaz ile iyodun oksidasyonu sağlanır. Böylece elementer iyot oluşur. İkinci önemli aşama tiroglobulinin iyotla birleşmesi yani organifikasyonudur. Elementer iyot TSH etkisi ile tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu C atomuna bağlanır ve monoiodotironini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyototironin (DIT) oluşur. Okside iyodun tirozine bağlanması çok yavaş seyrederek, ancak tiroid hücreleri içinde bulunan iyodinaz enzimi bağlanma işleminin birkaç saniye ya da dakika içinde tamamlanmasını sağlar. İki molekül DIT'ın tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi tiroksini (T4) oluşturur. MIT ile DIT birleşmesi triiodotironini (T3) meydana getirir. Periferik dokuda T3 T4'ün 5 nolu C atomundaki iyodun deiodinizasyonu ile de meydana gelir.

Bu oluşan T3 ve T4 tiroglobulinde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık hormon gereksimini karşılayabilir. Tiroid bezinden salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı tiroksin, %10'u da triiodotironindir. T3 ve T4'ün tiroglobulinden ayrılması ise proteaz enzimleri aracılığı ile olur (30).

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır:

- 1- Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG); kanda dolaşan tiroksinin %60'ını taşır.
- 2- Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA); kanda dolaşan tiroksinin %30'unu taşır.
- 3- Tiroksin bağlayıcı albümin; tiroksinin %10'unu taşır.

T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıf olduğu için T3 dokulara T4'ten daha hızlı ulaşır ve daha çabuk etki gösterir. T3, T4'e göre 3-4 kat daha aktiftir. T3'ün yarı ömrü 2-3 gün, T4'ün yarı ömrü ise 6-11 gündür. Plazmada serbest halde bulunan tiroid hormonları vücut metabolizma üzerinde etkilidir ve oksijen kullanımını arttırma olarak bilinen 'kalorijenik etki' en önemli işlevidir. Fazla miktarda tiroid hormonu salgılsa metabolizma hızı normalin 60-100 katına çıkabilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır; proteinin katabolizma hızı ve sentez hızı artar. Genç insanlarda büyüme çok hızlanır. T3 ve T4'ün intrasellüler bağlantı yeri DNA, muhtemelen de mitokondrial DNA'dır. Bu hormonların etkisi ile mitokondrilerin hem sayısı hem de kristaller arttığı için pek çok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır (30).

Tiroid Hormon Salınımının Düzenlenmesi

TSH; tiroid bezinin iyotu tutması, hormon üretilmesi ve hormonların kana salınmasında doğrudan etkilidir. Eksikliğinde sekonder hipotiroidi oluşur. Hipofiz ön lobundan salınan TSH; TRH, dopamin ve somatostatin tarafından kontrol edilir. Hipotalamustan salgılanan TRH, hipofizin ön lob hücrelerini doğrudan uyararak TSH yapımını artırır. TSH ise tiroid bezinden triiodotironin ve tiroksin salınımını artırır. Bu hormonlardan özellikle T3'ün dolaşımında artması hipofiz düzeyinde TRH'ya olan TSH cevabını inhibe eder (Negatif feed back). Bunun tersi olarak tiroid hormon düzeyindeki azalma ise TSH'da ani artışa neden olur (Pozitif feed back). Bu akut cevap için TRH gerekli değildir, fakat bazal TSH sekresyonunun devamı için TRH gereklidir (30).

Tiroid Nodüllerinin Oluşumu

Tiroid bezinde görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüzyonlar aktivite ve inaktivite fazlarının siklik şeklinde görülmesiyle ortaya çıkarlar ve her zaman hastalık derecesinde değişikliğe neden olmazlar. Guatr; tiroid bezinin diffüz ya da nodüler genişlemesi olarak tanımlanır. Guatr oluşumu genellikle, iyot eksikliği veya hormonogenez aşamasındaki hatalar sonucunda dolaşan kandaki aktif olan hormonun yetersizliği, guatrojen ajanların alımı ve tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalmasında dolaşımdaki immunolojik faktörler de etkili olabilirler. Basit nontoksik guatlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür (8).

Bazı fizyolojik ve patolojik stimuluslarla tiroid bezinde hipertrofi meydana gelir. Hipertrofi aslında epitelya hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapmak için bez hiperemik ve diffüz olarak büyümüştür. Bu safhada nodülleşme yoktur. Basit hiperplazide görülen bu değişiklikler, folliküllerin lümeninde daralma veya kolloid içeriğinde azalmaya neden olur.

Hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman veya hiperplaziye yol açan uyarı ortadan kalktığı zaman bezde involüsyon görülür. Hiperinvolüsyon denilen bütün bezde aynı düzeyde involüsyon olursa diffüz kolloidal guatr meydana gelir. Hücre sayısı azalır, folikülün büyüklüğü ve kolloid kapsamı artar. Gland bu safhada da halen nodüler değildir. İnvölüsyon olayı bezde yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid folikülleri bulunursa, nodüler kolloidal guatr oluşur. Bazen folikül epitel hücrelerinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla değişik tiplerde lokalize hiperplazi oluşursa adenomatöz hiperplaziler ve nodüller ortaya çıkar ve aynı zamanda bağ doku yapımı da artar.

Yeni oluşan foliküllerin köken aldığı epitel hücre grubuna göre; büyümeleri, fonksiyon kapasiteleri ve tirotropine cevabı farklılık gösterir. Nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzer, iyot taşınması için yüksek kapasiteye sahip ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirse soğuk nodül oluşur (31).

2.6 Tanı Yöntemleri

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesi anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hastanın değerlendirilmesinde non-invazif yöntem olarak tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi (USG), tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme; invazif yöntem olarak ise ince iğne aspirasyon biyopsisi(İİAB) kullanılabilir.

Tiroidde nodülü olan veya nodüler guatrılı bir hastanın muayenesinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene klinisyene lezyonun benign veya malign olduğu konusunda önemli ipuçları verir.

Genellikle çocuk yaşlarda baş ve boyun bölgesine radyasyo uygulaması büyük önem taşır. Yaklaşık 300 rad üzerindeki radyasyon dozu karsinogenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki doz ise hücre replikasyon mekanizmasında destrüksiyona neden olarak bu riski daha fazla olmak üzere arttırmaktadır (31). Özellikle; kadın cinsiyet, 20 ile 45 yaş arasında olmak, 2 cm daha küçük nodüller, multiple nodül varlığı, beraberinde lenf nodunun olmaması düşük malignite riski ile ilişkili faktörlerdir (32).

Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) Tip 1; pituiter adenom, paratiroid adenomu ve adacık hücreli tümörlerden oluşan bir neoplazik sendromdur. MEN Tip 2 ve 3 ise; feokromositoma, medüller tiroid kanseri, hiperparatiroidizm ve mukozal nöromlardan oluşur. Ailesel papiller tiroid kanseri tek başına görülebildiği gibi; Cowden hastalığı ve familial polipozis coli sendromları ile beraber görülebilir. Aile öyküsünün pozitif olması, tiroid nodüllerinde malignensi kriterlerinden biridir (33).

Endemik guatrın sıklıkla görüldüğü bazı coğrafik bölgelerde nodüller daha fazla oranda benign olma eğilimindedirler. Klinisyen muayene sırasında tek veya birden fazla nodül olup olmadığını, boyunda LAP olup olmadığını değerlendirmelidir. Tiroid bezinin muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak bezin boyutu, nodüllerin varlığı ve özellikleri, thrill ya da üfürümlerin varlığı araştırılır.

Palpasyon tiroid muayenesinin en önemli kısmıdır. Palpasyon ile glandın boyutları, büyümenin diffüz veya lokalize olduğu, glandın sert veya yumuşak olup olmadığı, nodül bulunup bulunmadığı, nodülün fiske olup olmadığı, beraberinde lenf nodunun olup olmadığı, trakeanın itilip itilmediği, tiroid glandının intratorasik uzanım gösterip göstermediği saptanabilir (31).

Fizik muayene ile boyunda tespit edilen nodülün; sert ve fiske olması, yeni olarak ortaya çıkması, hızlı büyümesi, beraberinde lenf bezi büyümesinin olması, brakial pleksusa bası bulgularının olması, ses kısıklığı ve lokal hassasiyet bu nodülde malignensi olasılığını arttırır (33).

2.6.1. Biyokimyasal Testler

2.6.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir. Serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonlarını en iyi yansıtan testlerdir (34). Hücresel düzeyde aktif olan hormon triiyodotironindir (T3). Tiroksin bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden tiroid fonksiyonunu genelde serbest hormon düzeyleri ile belirlenir; bu nedenle total tiroid hormon düzeyi çoğu zaman kullanılmaz.

1-Tiroid Stimulan Hormon (TSH): Klinik olarak tiroid disfonksiyonu olmadığını gösteren en güvenilir laboratuvar testi duyarlı TSH (sensitive TSH, sTSH) testidir. Non-izotop immunometrik TSH analizi (sTSH) yüksek duyarlılıktaki modern bir analiz tekniğidir, bu teknik ile TSH 0,001 mU/l'ye kadar güvenilir bir şekilde duyarlı olarak ölçülebilmektedir. Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid fonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Hipotalamus-hipofiz aksı normal çalıştığı sürece hipofiz tarafından kana uygun miktarda tiroksin salınımı ve tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği tarafından TSH düzeyinin negatif feed back ile kontrolü bireylerin ötiroid durumunun sürdürülmesini sağlar (34).

Özellikle FT4 düzeyindeki küçük farklılıklar TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına yol açar. Düşük TSH değerleri; tiroid hormonlarının endojen artışı sonucunda direkt olarak hipofizden TSH sekresyonunun inhibisyonuna ve indirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Belirgin hipertiroidili hastalarda TSH duyarlı yöntemle ölçüldüğünde serum TSH değerinin baskılandığı tespit edilir. Bu sebeple sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. sTSH, primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroid hormon replasman (hipotiroidizm) ve süpresyon (benign guatr ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomu) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Ancak serum TSH düzeyi her zaman tiroidin fonksiyonel durumunu doğru olarak yansıtmayabilir.

Örneğin hipertiroidizm yada hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri hızla değiştiği için TSH ile FT4 arasındaki sabit bir dengeye ulaşması bazen 6 ay kadar uzun sürer. Klinik ötiroid veya hipertiroidi durumunda ve tiroid hormonlarına direnç varsa FT3 konsantrasyonunun yükselmiş olmasına rağmen TSH düzeyi normal ya da yüksektir (11). Hipertiroidizm, çoğu kez artmış TSH sonucunda gelişmediğinden artmış tiroid hormonu düzeyleri ile TSH salgısı ve serum TSH düzeyi genellikle baskılanmış bulunmaktadır. Tiroid disfonksiyonu olduğu düşünülen hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (FT4), eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak FT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir (34).

2-Total Tiroksin (Total T4, TT4): Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmakta ve sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede kullanılmaktadır (34).

3-Serbest Tiroksin (Serbest T4, FT4): Proteine bağlı olmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. T4'ün bu fraksiyonu aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hiper ya da hipotiroidizm gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm FT4 testlerinin tanısal değeri %90-100 dolayındadır. FT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemek mümkün olmadığı için hastalar FT4 ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır (34).

4-Total Triiyodotironin (Total T3, TT3): T3 de en çok tiroglobuline(TBG) bağlandığı için TBG düzeyindeki değişiklikler TT3 değerlerinin de değişmesine neden olur. T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir, tiroid dışı hastalıklarda düzeyi değişebilmektedir. Buna rağmen Graves hastalığının erken rekürrensi söz konusu ise TT3, TT4'den daha yararlı bir testtir (34).

5-Serbest Triiyodotironin (Serbest T3, FT3): FT3'de TBG'ne bağlı olarak çoğunlukla değişmez. Muhtemel FT3 değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin FT3 olması gerekirdi. Ancak hiçbir FT3 testi gereğince araştırılmadığı için klinik olarak FT3 ve TT3'den hangisinin daha değerli olduğu konusu da yeterli bilgi yoktur.

2.6.1.2. Tiroid Otoantikörleri

İlk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tiroidin kendi antijenine otoantikör oluşturması tanımlanmıştır (antitiroglobulin antikörü). Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikörlerinin varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanlar; antitiroid peroksidaz (TPOAb), antitiroglobulin antikörleri (TgAb) ve TSH reseptör antikörleri (anti-TRAb)'dır.

1-Anti Tiroid Peroksidaz Antikörü (TPO Ab): Tiroid peroksidaz (TPO) follikül hücreleri içinde yeni sentezlenmiş tiroglobulinin follikül lümenine geçişini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Kronik otoimmün tiroidit tanılı hastaların %90'dan fazlasında pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90-100, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır. TPO Ab değerinin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

2-Anti tiroglobulin antikörü (TgAb): TgAb otoimmün tiroiditlerin %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPO Ab ile karşılaştırıldığında duyarlılığı düşük olduğu için klinik yararı sınırlıdır.

3-Anti-TSH Reseptör Antikörleri (anti-TRAb): Graves hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken; zaman içerisinde TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikörler önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak adlandırılmıştır. TRAb'nin iki tipi mevcuttur. Bunlardan biri tiroid stimüle eden antikör (TSAb) ya da tiroid stimulan immünglobulin (TSİ); Graves tanılı hastaların %90-95'inde yüksek olarak tespit edilir, diğeri ise tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb); geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde tespit edilir (34).

2.6.2. Radyolojik Yöntemler

2.6.2.1. Direkt Grafi: Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde tanıda fazla bir yeri olmasa da başka nedenlerle çekilmiş olan boyun anteroposterior ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Bununla birlikte tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürülebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anesteziist hem de cerrah için yol gösterici olabilir (35).

2.6.2.2. Tiroid Ultrasonografisi: Yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bu görüntüleme yöntemi; sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olduğu için cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olarak değişiklikler göstermekle birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir (35).

Tiroid, ultrasonografik olarak her iki ana karotis arter ve juguler ven arasında trakeanın ön ve yanında yerleşmiş, USG'nin gri tonlarında homojen görünümde ve düzgün sınırları olan bir yapı olarak görülür. Amerikan standartlarına göre tiroid dokusunun kalınlığının 2 cm üzerinde, Avrupa standartlarına göre 1,7 cm'nin üzerinde olması halinde büyümüş tiroidden (guatr) bahsedilir. USG; tiroidin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verir. Tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığı; nodüllerin sayısı, boyutu, ekojenitesi; varsa çevre dokulara invazyonu ve boyun lenf düğümleri ile ilgili ayrıntılı incelemeye imkan sağlar (35).

Tiroid nodülleri endemik guatr bölgelerinde en sık görülen patolojilerdendir. Çapları 3 mm'e kadar olan nodüller USG ile saptanabilir. USG'de tespit edilen nodüller, eko yapısına göre solid, kistik ve mikst yapıda nodül olmak üzere üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüllerde görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayıramayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler (35).

Ultrasonda tiroid nodülleri hipoekoik, mikrokalsifikasyon içeriyorsa , düzensiz sınırlı ise, çevreye invaze ise, anormal servikal lenfadenopati varlığı ve artmış intranodüler vaskülarite varlığı maligniteyi düşündürülen parametrelerdir (36).

2.6.2.3. Renkli Doppler USG: Doppler USG'de ses dalgaları kullanılır, ama damar içindeki eritrositlerin akımını, damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterleri de belirleyebilmektedir. Renkli Doppler USG ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülarite artışı Graves hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini düşündürürken, psödonodüllerin ayırımında da yardımcı olur.

Tiroid nodüllerinin vaskülarite paterni de malignite açısından belirleyici olabilir. Nodüllerin vasküler paterni Lagalle sınıflamasına göre 3'e ayrılır.

Tip I akım: Nodülde periferik veya santral vaskülarizasyon yoktur.

Tip II akım: Vaskülarite sadece periferiktir.

Tip III akım: Nodülde hem santral hem de periferik vaskülarizasyon vardır.

Malign nodüllerde genel olarak tip III akım vardır. Otonom nodüllerin, papiller karsinomların ve folliküler karsinomların %90'ında tip III akım görülebilir. Benign nodüllerde ise bazen tip III akım görülebilir. Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir (35).

2.6.2.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT özellikle tiroidin konjenital anomalilerinde kullanılabilen avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal guatrların tanısında da kullanılmaktadır.

2.6.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG'nin de kullanım alanları BT'ye benzer. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajıdır (35).

2.6.3. Tiroid Sintigrafisi

Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Özellikle gama kameralarla yapılan iki boyutlu görüntülemelerde alınan bilgiler çoğu zaman yeterlidir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koymasından dolayı özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır. Tiroid sintigrafisi yorumlanırken; hastanın anamnezinin, tiroid muayenesi, varsa tiroid hormon ve USG sonuçlarının birlikte değerlendirilmesiyle daha doğru sonuçlar elde edilecektir (37).

Tiroid sintigrafisi;

-Tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi

-En büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi

-Hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayırımı)

-Basedow- Graves hastalığının tanısında ve izleminde

-Antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi,

-Sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde

-De Quervain subakut tiroiditinin tanısında

-Bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde

-İyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır.

Nükleer Tıp Merkezlerinde tiroid sintigrafisinde genelde Teknesyum 99m (Tc-99m Perteknetat) , İyot 123 (I-123) ve İyot 131 (I-131) olarak üç madde kullanılmaktadır. Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır. Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc-99m'dir. Tiroidin görüntülenmesinde kullanılan en ideal madde I-123'tür. Ancak yarı ömrü kısadır ve depolanma sorunu vardır. I-131 ise hem tanı hem de tedavide kullanılabilir. Ayrıca bazı özel durumlarda Gallium-67 (Ga-67) ve Tallium-201 (Tl-201) de kullanılmaktadır. Tl-201 malign ve benign tiroid nodülü ayırımında yardımcı olabilir. Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetrik olup, kelebek kanadı şeklinde görünüm verirler. Her iki lobun birleştiği kısım olan istmus sıklıkla görülmez. Yine normal sintigrafide tutulumda yer yer heterojeniteler izlenebilir (37).

Nodüler guatrlarda sintigrafi ile elde edilen görüntüler; 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 olarak yorumlanır. Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı %10-15'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise %4'dir. Nodül tespit etmede, I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır (37). Graves (Basedow) hastalığının sintigrafik görünümü tipik olup tutulum

homojendir ve global olarak artmıştır. Sintigrafi bu hastalığın tanı ve takibinde önemli bir yer tutar ve birlikte olabilecek soğuk nodüllerin varlığını da ortaya koyabilmektedir.

Toksik multinodüler guatrda, nodüllerin bulunduğu bölgeler aktif olarak gözlenirken, diğer bölgeler sönmüş olarak izlenmektedir. Toksik soliter nodülde de benzeri bir görünüm oluşmaktadır.

2.6.4. İğne Biyopsisi

Tiroid iğne biyopsisi 19. yüzyılın son yarısından itibaren uygulanmaya başlanmış olup tiroid patolojilerinin değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntemdir. Tiroid glandına iğne aspirasyon biyopsisi 1950'lerden beri yaygın olarak uygulanmaktadır. İsveç'te Karolinska Hastanesi'nde Söderström, 1952 yılında tiroid iğne biyopsisini tanımlamıştır. Karolinska Hastanesinde 20 yıl içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır (38). Yapılan ilk biyopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Daha sonra geliştirilen iğne aspirasyon biyopsisi tekniği ile cerrahi ekzizyon gerektirmeden histolojik inceleme mümkün olmuştur. Tiroid aspirasyon biyopsisinde üç yöntem tanımlanmıştır;

1. Kalın İğne Biopsisi:

Dış çapı 1.8-2.6 mm arasında değişen 12-15 no Tru-cut iğneler kullanılır. Lokal anestezi gerektirir ve 1.5 cm ya da daha büyük nodüllere uygulanır. Genellikle ciltte delici insizyon gerektirir. Kitlenin tam üzerine ve en az iki üç kez uygulanması gerekir. Bu yöntemle tiroidin incelenmesi yapılabilir ancak derine yerleşmiş nodüllerde yeterli materyal alınamamasına bağlı yanlış negatif değerlendirme, neoplazmın dağılması, ağrının fazla oluşu, kanama ve larengeal sinir yaralanma riski nedeniyle bu yöntem günümüzde pek tercih edilmemektedir (39).

2. Aspirasyon Biyopsisi:

İki tür iğne bu yöntemde kullanılır:

a)Wim-Silverman iğneleri kullanılan yöntem: Dış çapı 1.1-1.7 mm olan 16-19 nolu iğneler kullanılarak yapılır. Lokal anestezi gerekmeksizin 1-1.5 cm. çapındaki nodüllere uygulanabilir. İhtiva ettiği küçük doku parçaları ile tiroidin histolojik incelemesi yapılır. Tümörün dağılması, lokal hemoraji, larengeal sinir hasarı, trakea disfonksiyonu, ağrının fazla olması gibi riskleri vardır (40).

b) İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Bu metoda dış çapı 0.4-0.9 mm olan 20-27 nolu ince iğneler kullanılır.

Anestezi ihtiyacı olmayan bu metod ile tiroidin sitolojik incelemesi yapılabilir ve 0.5-1 cm çapındaki nodüllere ultrason eşliğinde rahatlıkla uygulanabilir (38). 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 kullanmak daha uygun olmaktadır. İİAB halen tiroid nodüllerinin yönetimi, izlenmesi ve malignite tespiti için en önemli yöntem olmaya devam etmektedir. Yüksek sensitivite (%65-98) ve spesifiteye (%72-100) sahip bu yöntemin yanlış pozitiflik oranı %0-7, yanlış negatiflik oranı %1-11'dir (41). İİAB, baş boyun bölgesinde lokalize şişliklerin tanısında önemli bir yer tutmaktadır. İİAB yapılması gereken durumlar (42):

- Sert veya fiske bütün tiroid nodülleri
- Radyasyon alanı içerisindeki her nodül
- Hızlı büyüme gösteren nodüller
- Dominant nodüller
- Mikst 3-4cm'den büyük nodüller

İİAB; baş boyun kitlelerinde pratik, çabuk, güvenilir, cerrahi nitelikte olmayan histopatolojik bir tanı yöntemine olan gereksinim sonucu ortaya çıkmış ve çevre dokulara zarar vermeyen bir teknik olarak insizyonel biyopsiye üstünlük kazanmıştır. İİAB'nin gebelik, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi riskli durumlarda da rahatlıkla kullanılabilir olması, tekniğin bir diğer avantajıdır. İİAB'nin maliyeti çok düşüktür. Yetersiz değerlendirilen ve/veya tedavinin seyrinin sık sık kontrol edilmesi gereken durumlarda İİAB defalarca tekrarlanabilir. Tekniğin kısa, çabuk değerlendirilebilir olması, hasta açısından sonucun çabuk öğrenilebilmesi ve tanı hakkında anksiyetesinin ortadan kalkmasını da sağlamaktadır (43-45).

İşlem sırasında anestezi gerekli değildir. Lokal anesteziye ihtiyaç duyulmaması biyopsi alma süresini kısaltmaktadır. Bu yolla, cilde uygulanan ilaç reaksiyonlarının görülmesi ve anestetik madde infiltrasyonu sonucu küçük nodüllerin kaybolması engellenmiş olur. Eğer anestezi gerekecek olursa %1 lidokain (ksilokain) kullanılarak 1ml'lik disposable insülin enjektörü ya da 28 numara iğne ile infiltrasyon anesteziyi yapılır (43-45).

Küçük nodüllerde İİAB'nin başarısı yapan kişinin deneyimi, kitlenin immobilize edilip edilmemesi, nodülün yüzeyde ya da derinde olup olmaması gibi faktörlere bağlıdır (43-45).

İİAB'nin herhangi bir kontrendikasyonu yoktur, ancak vasküler orijinli olabileceği düşünülen olgularda dikkatli olmak gerekir. Bu sebeple kitlenin pulsatil olup olmadığı, büyük arter ve venlerle komşuluğu işlem öncesi araştırılmalıdır. Hematom oluşumu özellikle hasta taburcu olduktan sonra ortaya çıkan ve sık görülen bir komplikasyondur. Genellikle küçük olup üzerine basınç yapılarak büyümesi önlenabilmektedir. Nadiren görülen büyük hematolarda trakeaya bası olması durumunda süperfisiyel tiroid arterin bağlandığı cerrahi müdahale gerekebilmektedir (43,46).

İİAB'nin Komplikasyonları:

- Ağrı
- Hematom
- Tiroidde şişlik
- Kistik dejenerasyon
- Geçici bradikardi
- Geçici vokal kord paralizisi
- Kalsifikasyon oluşması ve nodül nekrozu
- Çevre damarlara ve trakeaya giriş
- Fibrozis
- Yalancı kapsül invazyonu
- Geçici tirotoksikoz, Tiroglobulin düzeyinde artış
- Enfeksiyon
- Kanser hücrelerinin ekilmesi (46)

Tiroid Sitopatolojisini Raporlamada Bethesda Sınıflama Sistemi (2010)

(47)

I- Tanı için yetersiz

Sadece kist sıvısı

Aselüler spesmen

Diğer (kapaticı kan, kapama artefaktı, vb.)

II- Benign

Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, koloidal nodül, vb.)

Lenfositik (Hashimoto) tiroidit ile uyumlu

Granülomatöz (subakut) tiroidit ile uyumlu

Diğer

III- Önemi belirlenemeyen atipi ya da önemi belirlenemeyen folliküler lezyon (AUS/FLUS)

Benign veya malign olarak sınıflandırılmamış

IV- Folliküler neoplazm ya da Folliküler neoplazm için şüpheli

Hürthle hücreli (Onkositik) tip ise belirtin

V- Malignensi için şüpheli

Papiller karsinom için şüpheli

Medüller karsinom için şüpheli

Metastatik karsinom için şüpheli

Lenfoma için şüpheli

Diğer

VI- Malign

Papiller tiroid karsinomu

Az differansiye karsinom

Medüller tiroid karsinomu

Andifferansiye (Anaplastik) karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Mikst özellikleri olan karsinom (belirtin)

Metastatik karsinom

Non-Hodgkin lenfoma

Diğer

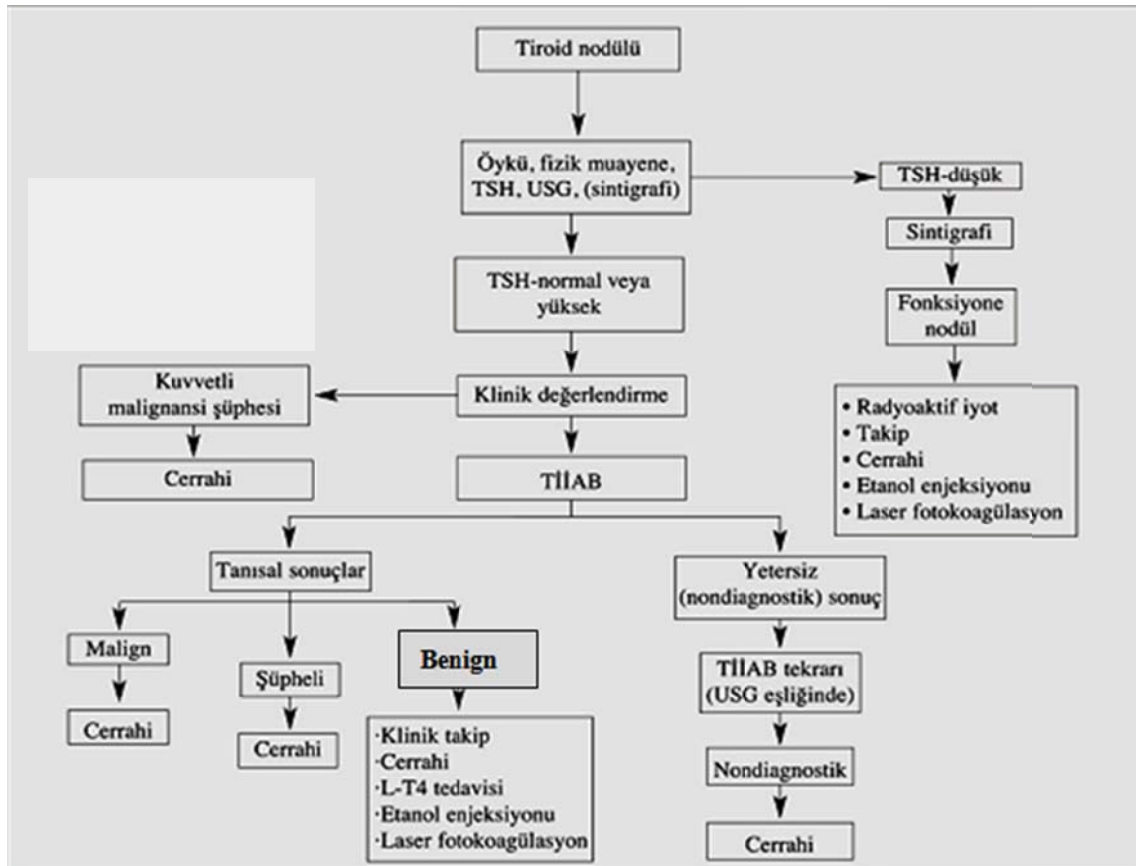
Bu genel kategoriler ile ilgili malignite riskini ifade eden sitolojik-histolojik korelasyon ve genel klinik yönetim Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1:Tiroid sitopatolojisini raporlamada Bethesda sistemi: Malignensi riski ve önerilen klinik yönetim (47).

Tanısal Kategori	Malignensi Riski %	Genel Klinik Yönetim
Tanı için yetersiz	%1-4	USG eşliğinde İİAB tekrar
Benign	%0-3	Klinik takip
Önemi belirlenemeyen atipi veya önemi belirlenemeyen folliküler lezyon	%5-15	İİAB tekrarı
Folliküler neoplazm veya folliküler neoplazm için şüpheli	%15-30	Cerrahi lobektomi
Malignensi için şüpheli	%60-75	Total tiroidektomi veya cerrahi lobektomi
Malign	%97-99	Total tiroidektomi

2.7. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Kasım 2009 tarihinde Amerikan Tiroid Derneği (ATA), tiroid nodüllerinde ve diferansiye tiroid kanserlerinde tanı, tedavi ve takip ilkeleri konusundaki kılavuzunu revize ederek yayınlamıştır. Tiroid nodülleri genellikle insidental olarak saptanır (fizik muayene, ultrasound doppler USG, MR, BT). Baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü ve ailede tiroid kanseri öyküsü olanlarda malignite insidansı yüksektir. Bilinen veya tiroid nodülü açısından şüpheli tüm hastalara tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır. Çapı 1 cm üzerinde olan nodüllerin sonografik özelliklerine bakılmaksızın İİAB önerilmektedir, çapı 1 cm'den küçük nodüllere İİAB yapılması gereken durumlar; şüpheli USG bulguları, patolojik lenf nodu varlığı, tiroid kanseri öyküsü, baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü ve PET'de pozitif tutulumu olan nodül varlığıdır (48) (Şekil 1)(Tablo 2).



Şekil 1. Nodüler tiroid hastalığının değerlendirilme şeması (48).

Tablo 2: Tiroid Nodülünde Malignite Riski (49).

Tiroid Nodülünde Malignite Riski		
Klinik	Fizik Bulgu	Sonografik Özellikler
Ailede tiroid kanser hikayesi (özellikle medüller Ca)	Sert kıvam	Büyük nodül (>4 cm)
Baş-boyun radyasyon hikayesi	Çevre dokulara fiksasyon	Mikrokalsifikasyon
Hızlı büyüyen kitle	Ses kısıklığı (vokal kord paralizisi)	İntranodüler hipervaskülarite(Doppler ile)
	Bölgesel LAP	Hipoekojenite
	Bası bulguları (disfaji, dispne, öksürük)	Düzensiz sınıır
		Halo olmaması
		Bölgesel LAP
		Elastosonografi'de sert nodül

Tiroide nodülü olan hastaların anamnez, fizik muayene, klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak değerlendirilmeli ve tedavi planı belirlenmelidir. Amerikan Tiroid Derneği (ATA)'nin tiroid nodüllerinde ve diferansiye tiroid kanserlerinde tedavi prensipleri aşağıda sıralanmıştır (48).

1. Malignite tanısı konulmuş 1 cm'den büyük nodüllerde total tiroidektomi önerilmektedir.
2. 1 cm'den küçük malign nodüllerde baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olmayan, lenf nodu tutulumu olmayan, unifokal intratiroidal vakalarda sadece lobektomi uygulanabilir.
3. Kanıtlanmış servikal metastatik lenf nodu olan hastalara lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır.
4. Profilaktik santral kompartman lenf nodu diseksiyonu T3 ve T4 papiller kanserli hastalara önerilmektedir.
5. Şüpheli biopsi sonucu olan hastalarda malignite risk faktörleri mevcutsa total tiroidektomi önerilmektedir.

2.8. Benign Tiroid Hastalıkları

2.8.1. Nontoksik Nodüler Guatr

Tiroid nodülleri, en sık görülen tiroid hastalığı olup çeşitli patolojileri içerebilirler. Normal boyutlarda ya da büyümüş tiroidde tek bir nodül varsa soliter nodüler guatr, birden çok nodül varsa multinodüler guatr (MNG) olarak adlandırılır. Guatr endemik ve nonendemik olarak iki gruba ayrılabilir. İyot eksikliği olan bölgelerde nüfusun %10'undan fazlasında guatr tespit edilmişse, bu endemik guatr olarak adlandırılır. İyot kaynakları yeterli olan bölgelerde ise, insanlara yiyecek ve ilaçlarla fazla miktarda iyot verildiğinde tiroit hormon sentezi azalır ve guatr gelişir; bu durum nonendemik guatr olarak tanımlanır (50).

Soliter nodüler guatlarda, İİAB ile değerlendirilen 1.5 cm'in altındaki nodüller hem klinik hem de sitopatolojik malignite kriterleri içermiyorsa medikal tedavi ile izlenebilir. Süpresyon tedavisinin diffüz ve ötiroid guatlarda yararı olmakla birlikte, özellikle soliter nodüllerde bu tedavinin yararı sınırlıdır (50).

Süpresyon uygulanan hastalar yakından izlenmeli, her yıl ultrasonografi ile nodülün büyüyüp büyümediği kontrol edilmeli ve sitopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Takip sırasında büyüyen nodülün tedavisi cerrahidir (8).

Küçük asemptomatik MNG'de ultrasonografi ile izlem yapılabilir. Büyüyen nodüller ise İİAB ile malignite gelişimi açısından takip edilirler. Kötü kozmetik görünüme yol açan, hava yolunda tıkanıklığına yol açan ve malignite şüphesi olan MNG'li hastalara cerrahi tedavi önerilmektedir (50).

2.8.2. Toksik Nodüler Guatr

Toksik adenom ve toksik multinodüler guatrda, tiroidden otonom bir biçimde aşırı hormon salgısı sonucu tirotoksikoz gelişir. Toksik adenomlarda I-131, yüksek dozlarda etkili olup nodül çapı arttıkça gereken doz miktarı da artmaktadır. Ayrıca uzun süreli medikal tedavi ile kalıcı remisyon elde etme oranı çok düşüktür. Bu sebeple toksik adenomlarda medikal tedavi ile ötiroid hale gelen hastalarda ilk seçenek cerrahi tedavi olmalıdır (51,52).

Toksik MNG'de iyot alımı çok düşüktür, bu nedenle yüksek dozlarda I-131'e ihtiyaç duyulur. Toksik MNG'de tedavi seçimi guatrın büyüklüğü ve bası semptomlarının varlığına bağlıdır. Toksik MNG'de %3-5 oranında kanser görülebilmesi tedavi seçiminde önemli bir belirleyicidir. Bütün bulgular göz önüne alınarak toksik MNG tedavisi şöyle özetlenebilir: Hızlı kontrol gerektirmeyen hafif veya orta dereceli hipertiroidizm bulguları olan yaşlı hastalarda ve cerrahi kontrendikasyon taşıyan hastalarda ilk seçenek I-131 tedavisi iken; malignite şüphesi, büyük boyutlarda guatr, bası semptomları, düşük I-131 alımı, hızlı kontrol gerektiren ve şiddetli hipertiroidizm bulguları varlığında cerrahi tedavi ilk seçenektir (8,52).

Graves hastalığı

Diffüz toksik guatr olarak tanımlanan Graves hastalığı tirotoksikozun en sık görülen nedenidir. Klasik triadı toksik difüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödemdir. Nedeni bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Patogenezinde T lenfositlerinin tiroid içindeki antijenlere karşı duyarlı hale gelmesi ve B lenfositlerini bu antijenlere karşı antikor oluşturma konusunda uyarması söz konusudur (8,51). Graves hastalığında üç tedavi seçeneği vardır: Medikal tedavi, I-131 tedavisi ve cerrahi tedavi.

Medikal tedavi hastalığı kesin tedavi etmek ve hastaları diğer tedavi yöntemlerine hazırlamak amacıyla kullanılmaktadır. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar Metimazol, Karbimazol ve gebelikte tercih edilen Propiltiyourasildir. Teorik olarak 30 yaşın üstünde olan ve kontrendikasyon taşımayan tüm hastalarda I-131 tedavisi ilk seçenek olarak düşünülebilir.

Graves hastalığında cerrahi tedavi medikal tedaviye bağlı komplikasyon gelişmesi, medikal tedaviye yetersiz yanıt, medikal tedaviden sonra rekürrens olması, I-131 tedavisine kontrendikasyon olması, Graves hastalığı ile beraber soğuk nodül varlığı veya beraberinde malignensi şüphesi durumunda tercih edilir (8).

2.8.3. Tiroiditler

Tiroiditler akut bakteriyel enfeksiyonlardan kronik otoimmün hastalıklara kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Tiroiditler hastalığın başlangıç hızına, semptom ve bulguların şiddeti ve süresine göre akut, subakut ve kronik tiroiditler olarak 3 ana gruba ayrılırlar (8,51).

A) Akut tiroiditler

B) Subakut tiroiditler

-Subakut granülatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi)

-Subakut lenfositik tiroidit (Sessiz tiroidit)

C) Kronik tiroiditler

-Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)

-İnvazif fibröz tiroidit (Riedel struma)

Tiroiditlerde tedavi medikaldir. Antitiroid ilaçlar fayda sağlamazken, prednizolon tedavisi semptomları ve inflamasyonu azaltabilir. Hashimoto tiroiditinde bası semptomu ya da malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi endikedir. Riedel tiroiditinde bası semptomlarını ortadan kaldırmak için istmektomi yapılabilir (8).

2.9. Benign Tiroid Tümörleri

Sınıflaması (53)

1. Adenom

a) Foliküler adenom (Kolloidal- Embriyonal- Fetal- Hurthle hücreli)

b) Papiller adenom

c) Atipik adenom

2. Teratom

Tiroid adenomları foliküler dokudan kaynaklanan benign tümörlerdir. Çoğunlukla papiller tümörler malign olarak kabul edilir. Foliküler adenomlar, iyi sınırlı, solid ve homojen lezyonlardır; genellikle bir kapsül ile çevrilidir. Kapsül ile normal tiroid dokusundan ayrılır.

Adenomlar genellikle yavaş büyüdükleri için uzun süre teşhis edilemezler. Tipik olarak asemptomatiklerdir, hastanın kendisi veya doktor tarafından tesadüfen bulunurlar. Adenomlar hemorajik nekroza, kalsifikasyona veya kistik dejenerasyona sebep olabilirler. Adenom içine doğru olan hemoraji ağrı, hassasiyet ve büyümeye neden olur (40).

Adenomların %70'i radyoaktif iyotu tutmaz ve sintigrafide soğuk görünür, %20'si diğer normal tiroid dokusu ile aynı oranda radyoaktif iyot tutar ve bu nedenle sintigrafide ılık görünür. Adenomların %5 ile %10'u ise hiperfonksiyonedir. Özellikle lezyonun 3 cm'den daha büyük olduğu durumlarda tirotoksikozise sebep olabilir.

Adenomlar genellikle mikroinvazyona neden olurlar; bu da malign dejenerasyonun bir belirtisidir. Kolloid adenomların mikroinvazyon potansiyeli yoktur; ancak sellüler adenomların (mikrofoliküler olanlar da dahil), Hurthle hücreli adenomların, embriyonal tiplerin mikroinvazyon potansiyeli vardır. Mikrofoliküler ve Hurthle hücreli tümörlerin %5'i kapsüler ve vasküler invazyon göstermektedir. Kapsüler ve vasküler invazyon malignitenin açık bir göstergesidir. Benign lezyonları malign lezyonlardan ayırmak için birçok doku kesitinin kapsüler ve vasküler invazyon açısından incelenmesi gerekmektedir (40).

Tiroid adenomlarının takibinde en önemli nokta, malign lezyonları ve tiroid adenomlarını birbirinden ayırabilmektir. Aspirasyon sitolojisi veya diğer biyopsi teknikleri ile nodülün, benign adenom olduğuna karar verildiğinde hasta yakın takip edilebilir. Eskiden hastaların birçoğuna tiroid hormon supresyon tedavisi verilmekteydi. Yeni çalışmalar, supresyon tedavisinin nodül büyüklüğü üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Adenomlar progresif olarak büyüdüğünde bazı semptomlarına ve tirotoksikozise neden olabilir, bu durumda cerrahi tedavi için değerlendirilmelidirler (40).

2.10. Malign Tiroid Tümörleri

Tiroid kanserlerinin tedavisi konusunda dünyanın farklı yerlerinde farklı protokollerin olması ve tedavi konusunda tam bir mutabakata varılmamış olması hastalığı daha önemli bir noktaya taşımaktadır (48).

Tiroid kanserleri, endokrin kanserler içinde over kanserlerinden sonra ikinci sırada olup kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %0,4'ünü oluşturur. Kadın/erkek oranı 3/1'dir. Erişkin popülasyonun %4-7'sinde klinik olarak belirgin tiroid nodülü mevcuttur. Ancak bu nodülerin çoğu benign olup, malignite oranı %5'tir (48).

Tiroid kanserleri; folliküler hücrelerden (papiller, folliküler, hurthle hücreli ve anaplastik karsinomlar) ve parafolliküler C hücrelerinden (medüller karsinom) meydana gelir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 122.000 yeni vaka görülmektedir (54). Olguların yaklaşık olarak %90'ı iyi differansiye kanserlerden, %5-9'u medüller karsinomdan, %1-2'si anaplastik karsinomdan, %1-3'ü lenfomadan, %1'den azı ise sarkom ve diğer nadir tümörlerden oluşmaktadır. İyi differansiye tiroid karsinomlarının dağılımı %80-85 papiller, %10-15 folliküler, %3-5 Hürthle hücreli karsinomlardır (55). Tiroid karsinomlarının sınıflaması aşağıda belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması (54).

TİROİD KARSİNOMLARININ SINIFLAMASI (WHO-2004)	
1) Tiroid karsinomu	<ul style="list-style-type: none"> -Papiller Karsinom -Foliküler Karsinom -Az Differansiye Karsinom (Mikroskobik Tipleri; İnsular, Trabeküler, Solid ve Mikst, oksifilik) -İndifferansiye (Anaplastik) Karsinom -Skvamöz hücreli karsinom - Mukoepidermoid karsinom - Eozinofili ile giden sklerozan mukoepidermoid karsinom - Müsinöz karsinom - Medüller Karsinom -Mikst medüller ve folliküler hücreli karsinom -Timus benzeri differensiyasyonlu iğsi hücreli tümör -Timus benzeri differensiyasyon gösteren karsinom
2)Tiroid adenomu ve ilişkili tümörler	<ul style="list-style-type: none"> -Foliküler adenom -Hyalinize trabeküler tümör
3)Diğer tiroid tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> -Teratoma -Primer lenfoma ve plazmasitoma -Ektopik timoma -Anjiosarkom -Düz kas tümörleri -Periferik sinir kılıfı tümörleri -Paraganglioma -Soliter fibröz tümör -Foliküler dendritik hücreli tümör -Langerhans hücreli histiyositoz
4)Sekonder tümörler	

2.10.1 Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomu, tiroid karsinomları arasında en sık görüleni ve en yavaş seyirli olanıdır (54,56). Diyetle iyodun bulunduğu gelişmiş ülkelerde, malign epitelyal tiroid kanserlerinin %80-85'ini papiller tiroid karsinomu oluşturmaktadır (55). Papiller tiroid karsinomunda kadın/erkek oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir. Papiller tiroid karsinomu herhangi bir yaşta görülebilir, nadir olarak konjenital olgular da bildirilmiştir. Genellikle 40 ve daha genç yaşlarda görülürken, altıncı ve yedinci dekadlar tümörün ikinci sıklığının olduğu yaşlardır (54,56).

Papiller karsinom, lenfatik alanlara yayılma eğilimindedir, gland içinde multinodal lezyonlar mevcuttur; bu nedenle rejyonel lenf nodu metastaz insidansı yüksektir. Tümör boyutu çok küçük olsa da lenfatik yayılım papiller tiroid karsinomunun başlangıç bulgusu olabilir (55).

Papiller tiroid karsinomunun etyolojik nedenleri tam olarak aydınlatılmamış olup, farklı hücresel ve genetik mekanizmalar papiller tiroid karsinomu gelişiminde rol oynar (56).

- **İyot:** Pek çok çalışma tiroid karsinomlarının iyot eksikliği olan bölgelerde görüldüğünü desteklemektedir. Avrupa'da endemik guatr bölgelerinde diyetle iyot eklemekle, folliküler tiroid karsinomu insidansının azaldığı, papiller tiroid karsinomu insidansının arttığı görülmüştür (56).

- **Eksternal radyasyon:** Papiller tiroid karsinomunun etyopatogenezinde sorumlu tutulan en önemli faktör baş-boyun bölgesi veya toraksa uygulanan radyasyondur. Birçok baş-boyun bölgesi lezyonunda radyasyon tedavisi alan kişilerin %9'unda papiller tiroid karsinomu geliştiği gözlemlenmiştir. Radyasyona maruziyet ile tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 20 yıl olarak belirtilmekle birlikte bu süre değişkendir (56).

- **Otoimmünite:** Birçok araştırma, papiller tiroid karsinomlarının 1/3'ünün kronik tiroidit zemininde geliştiğini göstermekle birlikte; papiller tiroid karsinomu ve tiroiditlerin her ikisinin de yaygın görülmeleri ve bir arada bulunmaları, etyolojik bağlantıdan daha olası bir durumdur (56).

- **Hormonal ve Reprodüktif Faktörler:** Papiller tiroid karsinomu, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Bu durum, neoplastik tiroid epitelinde östrojen reseptörü bulunuşu ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür.

Bazı çalışmalarda, çeşitli hormonal faktörlerin (artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilité sorunları, oral kontraseptifler) papiller tiroid karsinomu gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir(56).

- **Genetik Sendromlar:** Familial adenomatöz polipozis koli, Cowden sendromu, non-polipozis kolon kanser sendromu, Peutz–Jeghers sendromu ve ataksia telenjiektazili hastalarda papiller tiroid karsinomu tanımlanmıştır. Familial adenomatöz polipozis koli tanılı hastaların %1-2'sinde tiroid karsinomu (%95'ten fazla papiller karsinom) görülmektedir (56).

- **Tiroid ve Paratiroid Adenomu:** Her iki lezyonun da boyun bölgesine uygulanan eksternal radyasyon öyküsü ile ilişkisi mevcuttur (56).

Mikroskobik olarak, tümör papiller ve/veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Papiller yapılar hemen daima folliküler yapılarla birlikte dir. Folliküler yapılar sıklıkla düzensiz ve tübülerdir. Papiller yapıların uçlarında, stromasında ya da hücreler arasında görülen "Psammom cisimcikleri" olarak adlandırılan konsantrik lameller tarzda mikrokalsifikasyonlar olguların % 40-50'sinde görülebilir. Servikal lenf nodlarında psammom cisimciklerinin görülmesi papiller tiroid karsinomu için güçlü bir kanıttır (56).

Papiller kanserlerin yaklaşık %10'unda tümör bir kapsül ile çevrelenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1 cm ve daha küçük çaptaki papiller tiroid karsinomlarını papiller mikrokarsinom olarak tanımlamıştır (56).

Tedavi

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite ya da malignite için kuşku lu sitolojik tanısı olanlarda tedavi cerrahidir (49). Cerrahi tedavide yapılabilecek minimum operasyon, lezyonun olduğu tarafı içine alan loboistmektomidir. Son yıllarda birçok araştırmacı lezyonların total veya totale yakın tiroidektomi ve istmektomi ile tedavi edilmesinden yana tavır koymuşlardır. Papiller karsinomlarda total tiroidektomi tercih edilmesinin çeşitli nedenleri aşağıda belirtilmiştir (57):

- 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.

Cerrahi sırasında, santral ya da lateral boyun kompartmanlarında operasyon öncesi kanıtlanmış metastatik tutulum varlığında, kompartmanlara yönelik terapötik kompartman disseksiyonu önerilmektedir. Preoperatif gösterilebilir metastatik lenf ganglionu yoksa, T3-T4 tümörlerde (4 cm'den büyük tümör- tiroid dışında yayılım) profilaktik santral (6. seviye) kompartman disseksiyonu önerilmektedir. Fakat profilaktik santral disseksiyon yaklaşımı hala tartışmalıdır (49).

Cerrahi sonrasında, kalıntı dokunun ablasyonu amaçlı, adjuvan tedavi (nüksü/ mortaliteyi azaltmak için) ve tedavi (süregen hastalığı olanlarda) amaçlı radyoaktif iyot (RAI) tedavisi yapılır. Bu tedavi öncesinde hastanın TSH düzeyinin > 30 mIU/L olması önerilmektedir. 1 cm'den büyük tümör, uzak metastaz, inkomplet tümör rezeksiyonu (makroskopik ve mikroskopik olarak cerrahi sınırlar dışında tümör varlığı), T3-T4 tümörlerde (komplet tümör rezeksiyonu yapılsa da), lenf ganglionu metastazı, kötü prognozlu histolojik alt gurupların varlığı (Papiller: yüksek silendirik, kolumnar, diffüz sklerozan; foliküler: yaygın invazif), ailevi tiroid kanseri öyküsü varlığında RAI verilmesi gerekir (49).

2.10.2. Folliküler Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen foliküler tiroid kanseri tiroid epitelinin iyi differansiye tümörüdür. Diğer differansiye tiroid kanserlerine göre daha yaşlı popülasyonda gözlenir. Foliküler tiroid karsinomu papiller tiroid karsinomuna göre daha geç; sıklıkla 40-60 yaşları arasında pik yapar. Papiller tiroid karsinomunda bu pik 30-50 yaş arasındadır. Folliküler tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazladır (58).

Daha çok iyot eksikliği olan bölgelerde, özellikle endemik guatr olan bölgelerde ortaya çıkar. Genellikle tek ve ünisentrik, kapsüllü tümörlerdir. Foliküler adenom ve karsinom ayırımını yapmada İİAB yetersizdir, histopatolojik inceleme gerekir. Malign lezyonlar kapsüler ve vasküler invazyon ile tanınır.

Sitolojide foliküler neoplazm görülen tiroid nodüllerinin %15-30'u foliküler karsinomdur. Papiller karsinomdan farklı olarak foliküler tiroid karsinomunun lenfatik metastazı nadirdir (%10'dan daha az). Daha sık olarak lokal ve hematogen yayılım gösterir. Başvuru anında uzak metastaz papiller karsinomdan daha siktir, metastaz yaptığı diğer yerler karaciğer, akciğer ve beyindir (59).

İİAB ile foliküler lezyon tanısı alan hastalara loboistmektomi uygulanır. Klinik olarak foliküler karsinom şüphesi olan hastalarda daha geniş rezeksiyon yapma konusunda eğilim vardır. İİAB ile foliküler neoplazm saptanan, 4cm'den büyük nodülü olan hastalara ve yaşlı hastalara total tiroidektomi uygulanır (59).

Foliküler tiroid kanseri, eğer minimal invazif özellikler taşıyorsa (kapsül invazyonu var, damar invazyonu yok), cerrahi eksizyon tam ise, tümör boyutu <1 cm ise radyoaktif iyot verilmeden izlenebilir (49).

2.10.3. Hürthle Hücreli Karsinom

Hürthle hücreli karsinom Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından folliküler karsinomun varyantı olarak sınıflandırılmaktadır. Bu tümörler onkosit denilen hücreler içermektedir, bu hücrelerin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte TSH reseptörü taşır ve tiroglobulin salgırlar.

Klinik yaklaşım foliküler karsinomdakine benzer; Hurtle hücreli adenomda loboistmektomi yeterli iken, patolojide Hurtle hücreli neoplazmın invazif bulgularının görülmesi total veya tamamlayıcı tiroidektomi gerektirir (59).

2.10.4. Medüller Tiroid Karsinomu

Tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerinden (parafoliküler) kaynaklanan medüller tiroid kanseri, tüm tiroid kanserlerinin %4'ünü oluşturur. Hastaların %20-25'inde medüller tiroid kanseri, otozomal dominant geçişli bir tabloya işaret etmektedir (MEN sendromları). Genetik geçişli tablodan sorumlu olan, RET protoonkogenindeki mutasyonlardır. Medüller tiroid kanserinde prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler: tanı sırasında ileri yaş, tanı sırasında büyük primer tümör kitlesi, çok yüksek kalsitonin düzeyleri, tanı sırasında lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığıdır (49).

Medüller tiroid kanseri multiple odaklı ve agresif seyir gösterdiği için total tiroidektomi tek tedavi seçeneğidir. Boyun lenf nodları sıklıkla tutulduğundan cerrahiye iki taraflı santral alanları içeren boyun diseksiyonu eklenmelidir.

Primer lezyon 2cm'den büyükse bu olgularda lenf nodu metastaz oranı %60'ın üzerinde olduğu için aynı tarafa elektif kapsamlı boyun diseksiyonu uygulanmalıdır (59).

2.10.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik (az differansiye) tiroid karsinomları tiroid karsinomlarının %5'den azını oluşturur. Anaplastik tiroid karsinomu en agresif malignitelerden biridir, tanı aldıktan sonra 6 aydan uzun yaşayan çok az hasta vardır. 60-70 yaşları arasında ortaya çıkar. Hastalar boyunda uzun zamandır bilinen ancak hızla büyüyen kitle ile başvururlar. Tanı sırasında lenf nodu tutulumu ve sistemik metastazlar (pulmoner ve kemik) sıktır (59). Tedavide hava yolu açıklığını sağlamaya yönelik palyatif cerrahi girişimler ağırlık kazanır. Bununla birlikte son yıllarda erken tanı konmuş ve küratif cerrahi rezeksiyonun mümkün olabildiği vakalarda, daha geniş cerrahi rezeksiyonun sağ kalıma katkı sağladığı bildirilmektedir (49). 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 sağ kalıma katkısı yoktur. Ölüm sebebi genellikle akciğer metastazlarına bağlı obstrüksiyon bulgularıdır (60).

2.10.6. Tiroid Lenfoması

Yapılan çalışmalarda kronik lenfositik tiroidit tanılı hastaların, tiroid lenfoması için 70-80 kat daha fazla risk altında olduğu görülmüştür. Tüm tiroid kanserlerinin ancak %1-2'sini lenfomalar oluşturmaktadır (61). Kadınlarda ve 60 yaşından sonra daha sık rastlanır. Klinik başvuru sıklıkla hızlı büyüyen boyun kitlesi ile olur. Otoimmün tiroidit varlığı, primer tiroid lenfoması için iyi bilinen bir risk faktörüdür (49). Tiroid bezinde görülen lenfomalar genellikle Non-Hodgkin lenfomalardır. Fizik muayenede sert, fikse, sıklıkla tek taraflı palpable tiroid kitlesi mevcuttur. Tanı, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ya da açık (cerrahi) biyopsi ile konur. Tiroid otoantikörleri olguların %60-80'inde pozitifdir. Non-Hodgkin lenfoma tedavisinde,

boyuna lokalize hastalık varlığında; cerrahi, radyoterapi ya da cerrahi+ radyoterapi, daha yaygın hastalık varlığında sistemik kemoterapi protokolleri uygulanır (49).

TNM KLASİFİKASYONU (AJCC Cancer Staging Manual-2010) (62)

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör bulgusu yok

T1: Tümör 2cm veya altında ve tiroide sınırlı

T1a: Tümör 1cm veya altında, tiroide sınırlı

T1b: Tümör 1cm'in üstünde fakat 2cm ve daha altında, tiroide sınırlı

T2: Tümör 2cm'den büyük fakat 4cm ve altında, tiroide sınırlı

T3: Tümör 4cm'den büyük tiroide sınırlı veya herhangi bir boyutta minimal ekstratiroidal yayılımı mevcut (sternotiroid kasa veya peritiroid yumuşak dokulara yayılım)

T4a: Orta derecede ileri hastalık (Herhangi boyutta tümör tiroid kapsülünü aşmış subkütan yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinir tutulumu)

T4b: Çok ileri derecede hastalık (Tümör prevertebral fasya veya karotid arter veya mediastinal damarları tutmuş)

Bölgesel Lenf Nodu (N)

Nx: Rejyonel lenf nodları değerlendirilemedi

N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı

N1a: Level VI lenf nodlarına metastaz (pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal / Delphian lenf nodları)

N1b: Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (Level I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal veya superior mediastinal lenf nodlarına (Level VII) metastaz

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

EVRE GRUPLARI (AJCC Cancer Staging Manual-2010) (62)

45 yaş altındakiler için;

Evre I Herhangi T, Herhangi N, M0

Evre II Herhangi T, Herhangi N, M1

45 yaş ve üzeri için;

Evre I T1, N0, M0

Evre II T2, N0, M0

Evre III T3, N0, M0

T1, N1a, M0

T2, N1a, M0

T3, N1a, M0

Evre IVA T4a, N0, M0

T4a, N1a, M0

T1, N1b, M0

T2, N1b, M0

T3, N1b, M0

T4a, N1b, M0

Evre IVB T4b, Herhangi N, M0

Evre IVC Herhangi T, Herhangi N, M1

2.11. Tiroidektomi Tekniği

Tiroid cerrahisinde total tiroidektomi, totale yakın tiroidektomi, subtotal tiroidektomi, total lobektomi ya da subtotal lobektomi uygulanan tekniklerdir. Tiroid nodüllerinde en sık uygulanan teknik total tiroidektomi ve total lobektomidir. Total tiroidektomi her iki tiroid lobunun, varsa istmus ve piramidal lobun tümünün, gerçek kapsülle birlikte çıkarılmasıdır. Total tiroidektomi amaçlanan, ancak çevre dokulara zarar vermeden diseksiyonun yapılamadığı durumlarda her iki lobda ya da tek lobda reküren laringeal sinire komşu çok az bir tiroid dokusu bırakılarak yapılan tiroidektomi totale yakın tiroidektomi olarak adlandırılmaktadır. Total lobektomi tiroidin bir lobunun gerçek kapsülü ile birlikte cerrahi olarak çıkarılması olarak tanımlanırken subtotal lobektomi, bir lobun geride bir kısım tiroid dokusu (2-4 g kadar) bırakılarak çıkarılmasıdır.

Subtotal tiroidektomi ise hipertiroidili hastalarda uygulanan teknik olup iki tipi mevcuttur; bilateral subtotal lobektomi (her iki lobda da yaklaşık 2-4 g doku bırakılır) ve Hartley-Dunhill Prosedürü (bir tarafa total lobektomi ve istmektomi yapılır, diğer tarafta yaklaşık 2-4 g doku bırakılır) (63).

Tiroidektomi planlanan tüm hastalar operasyon zamanında ötiroid hale getirilmelidir. Her hasta genel anesteziye yönelik hazırlanmalı ve uygun konumda olmalıdır. Genel anestezinin indüksiyonundan sonra skapulalar arasına bir yastık yerleştirilir. Başın sağa sola oynamasını engellemek için başın altına simit şeklinde hazırlanmış bir destek konulur ve boyun ekstansiyona getirilir. Her iki kol, ya da kollardan birisi hastanın yanında olmalıdır. Hastanın sırtı 15-20 derece yükseltilir. Ameliyat sahası üstte mandibuladan altta meme başlarına kadar temizlenir ve çeneden başlayarak, angulus sterniye kadar boynun ön kısmı açık kalacak şekilde örtülür.

En sık kullanılan insizyon boyundaki cilt kıvrımlarına paralel olarak yapılan transvers Kocher insizyonudur. Bu insizyon orta hat krikoid kıkırdağın 1-1.5 cm altı ya da suprasternal çentiğın 1.5-2 cm üstüdür. Kesinin uzunluğu 4-6 cm olmalı ve her iki tarafta da sternokleidomastoid kasının anterior sınırına kadar uzanmalıdır (64-66).

Cilt, cilt altı geçilir, platisma kası flepte kalmak üzere, anterior juguler venlerin ve derin servikal fasyanın yüzeysel tabakasının üzerinden flep diseksiyonuna geçilir. Üst flep süperiorda tiroid kıkırdağa kadar, yanlarda sternokleidomastoid (SCM) kasına kadar diseke edilir. Kanama kontrolünden sonra aynı işlem alt flep diseksiyonu için altta juguler çentik ve klavikulalara kadar yapılır. Orta hattaki derin boyun fasyasının yüzeysel tabakası tiroid kıkırdaktan juguler çentiğe kadar uzanan vertikal insizyonla açılır. Strep kaslar (sternohyoid, sternotiroid, omohyoid ventral superior) tiroid cerrahi kapsülünden keskin ve künt diseksiyonla ayrılır (64,65).

Tiroidektomi esas patolojinin olduğu lobdan başlanır. Tiroid lobu yukarı ve mediale çekilerek künt diseksiyonla orta tiroid veni ortaya konur, bağlanır ve kesilir. Daha sonra tiroid lobu aşağı ve mediale çekilerek superior tiroid arter ve venleri ortaya konur. Üst pol damarları tek tek belirlenmeli, kapsüle mümkün olduğu kadar yakın ayrı ayrı bağlanmalı ve kesilmelidir. Tiroid üst pol damarlarını, tek seferde tümüyle bağlamaya kalkışmak superior larengeal sinirin eksternal dalının yaralanmasına yol açacaktır.

Sinirin görülmesi ise mutlaka gerekli değildir ve sinirin görülmesi için harcanacak çaba sinir travmasını yaratabilir. Üst pol damarları bağlanıp kesildikten sonra posteriyordaki yapışıklıklar künt diseksiyonla temizlenir. Bu noktada krikoid kıkırdak hizasında üst paratiroid gland gözlenir ve damarlanması korunmalıdır. Piramidal lob hastaların %80'inde bulunur ve tiroid kıkırdak ile hiyoid kemik arasında uzanır. Piramidal lob aşağı doğru çekilerek diseke edilir ve mümkün olan en üst noktadan bağlanarak kesilir (64,66).

Alt polün diseksiyonu için inferior tiroid arter ve rekürren laringeal sinirin görülmesi ve traselerinin belirlenmesi gerekmektedir. Tiroid ile karotis kılıf arasındaki avasküler fasya hemostatik bir klemp yardımıyla künt diseksiyon ile ayrılmalıdır. Rekürren laringeal sinir ve inferior tiroid arter görüldükten sonra arterin dalları tiroide girdiği yerden tek tek bağlanıp kesilmelidir. Böylece alt pol mobilize edilir. Rekürren laringeal sinir solda daha medialde olup sağda daha obliktir, inferior tiroid arterin dalları arasından veya önünden geçebilir. Tiroid glandının sinire en yakın olduğu yer Berry ligamanıdır (64-66).

Paratiroid glandların ve rekürren laringeal sinirin korunduğundan emin olduktan sonra tiroid lobu rezeke edilebilir. Total lobektomi için tüm vasküler yapılar tiroide girdikleri yerden bağlanıp kesildikten sonra tüm tiroid dokusu rezeke edilmelidir. Piramidal lob tiroglossal trakt boyunca, tirotimik tiroid kalıntısı inferior polün altında ve “Zuckermandl tüberkülü” her bir lobun posteriorunda aranmalıdır. Özellikle total tiroidektomi yapılan hastalarda bu noktalarda tiroid dokusu bırakılması nükse neden olabilir.

Karşı tarafın diseksiyon ve rezeksiyonu da aynı şekilde gerçekleştirilir. Dren kullanmak hiçbir zaman iyi bir hemostazın yerini tutmadığı için hemostaz özenle sağlanmalıdır. Drenler yerleştirildikten sonra derin servikal fasyanın infrahyoid kısmı orta hatta 4-0 emilebilir materyallerle tek tek ya da devamlı sütürler ile daha sonra platizma kası ve cilt altı da aynı şekilde kapatılır. Cilt monofilaman materyal ile subkütiküler olarak kapatılır. Üzerine steri-strip yapıştırılarak cerrahi sonlandırılır (64,66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (10.02.2014 tarih ve 10.02.2014/69 karar no), Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na başvuran Eylül 2012 ile Nisan 2014 tarihleri arasında, tiroid bezinde nodül olan ve ameliyat kararı alınan 100 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bilinen nüks vakalar, tamamlayıcı cerrahi uygulanan hastalar, İİAB sonuçları olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Eğer hastaya çok sayıda İİAB uygulanmış ise, en son biyopsi sonucu kayıt edildi.

Hastalar preoperatif olarak fizik muayene, tiroid fonksiyon testleri, tiroid ultrasonografisi, tiroid nodülünden alınan İİAB ve postoperatif patoloji sonucu ile değerlendirildi. Yapılan ultrasonografik incelemeyle tiroiddeki nodülünün tek ya da birden fazla oluşu, tespit edilen en büyük nodülün boyutu (0-10 mm; 11-20 mm; 21-30 mm; 31-40 mm ve 41 mm den büyük), ekojenitesi (hipoekoik, hiperekoik ve miksekoik), nodül yapısı (solid, kistik ve miks), kalsifikasyon özellikleri (mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon), vaskülarite özellikleri (hipovasküler, hipervasküler), nodül sınırları (düzenli, düzensiz) değerlendirildi.

İİAB yapılacak olan nodül seçilirken nodül boyutuna ek olarak ultrasonografik olarak malignite kriterleri taşıyan; mikrokalsifikasyon içeren, hipoekoik ve düzensiz sınırlı nodüller tercih edildi. Solid ve kistik komponenti mevcut olan miks karakterli nodüllerin solid kesiminden örnek alınmasına dikkat edildi. İİAB sonuçları 5 grup olarak değerlendirildi;

1- Benign

2- Önemi belirlenemeyen atipi (AUS) / önemi belirlenemeyen folliküler lezyon (FLUS)

3- Folliküler neoplazm / folliküler neoplazm için şüpheli

4- Malignensi için şüpheli

5- Malign

Postoperatif patoloji sonuçları değerlendirilirken; papiller karsinom, foliküler karsinom, medüller karsinom, Hurtle hücreli karsinom, anaplastik karsinom olarak raporlananlar malign; nodüler/multinodüler guatr, adenom, Hürtle hücreli adenom, hiperplazi olarak raporlananlar ise benign kabul edildi.

Hastaların patoloji sonuçları ile cinsiyet ve yaşları karşılaştırıldı. Nodüllerin muayene özellikleri, ultrasonografik özellikleri ve İİAB sonuçları nihai patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak; bu bulguların preoperatif olarak benign ya da malign ayırımındaki özgülüğü ve duyarlılığı değerlendirildi.

Sensitivite (Duyarlılık) : Testin gerçek hasta olanlardan ne kadarını saptayabildiğini gösterir. Tarama programında tespit edilmiş vakaların bütün vakalara oranıdır.

Sensitivite = Gerçek pozitif / (Gerçek pozitif + Yalancı negatif)

Spesifite (Özgüllük) : Testin gerçekten sağlam olanlardan ne kadarını saptayabildiğini gösterir. Tarama programıyla doğru olarak tanımlanmış hastalık bulunmayan kişilerin tüm hastalık bulunmayan kişilere oranıdır.

Spesifite = Gerçek negatif / (Gerçek negatif + Yalancı pozitif)

Prediktif değerler: Pozitif prediktif değer, uygulanan testte pozitif sonuç görülen tüm kişilerden ne kadarının gerçekten hasta olduğunu gösterir. Negatif prediktif değer, uygulanan testte negatif sonuç görülen tüm kişilerden ne kadarının gerçekten sağlam olduğunu gösterir.

PPD = Gerçek pozitif / (Gerçek pozitif + Yalancı pozitif)

NPD = Gerçek negatif / (Gerçek negatif + Yalancı negatif)

İstatistiksel yöntem olarak sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney-U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile test edildi. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama±std.sapma değerleri verildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

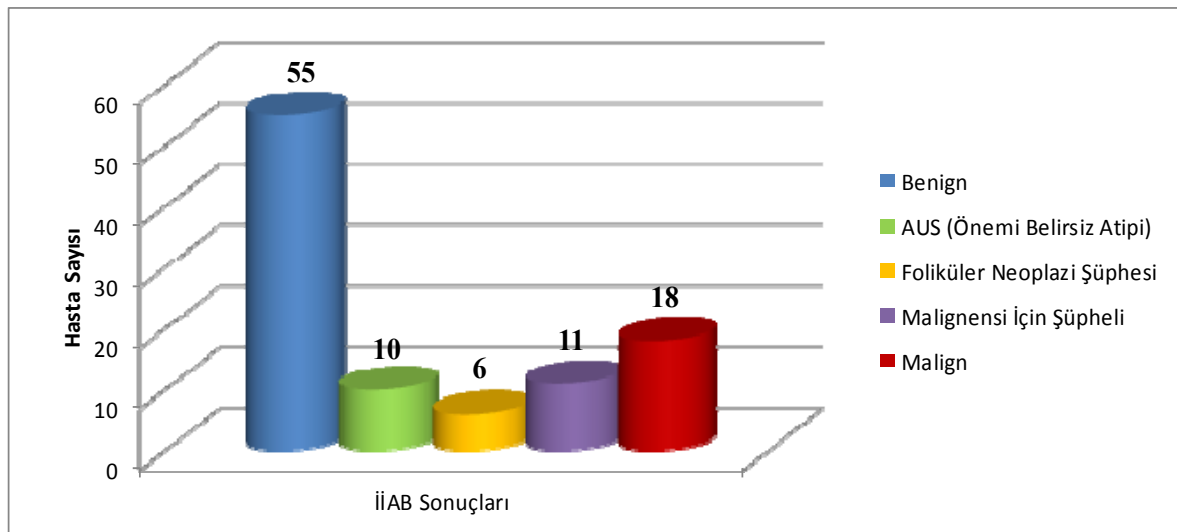
4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Eylül 2012 ile Nisan 2014 tarihleri arasında, tiroid bezinde nodül olan ve ameliyat kararı alınan 100 hasta değerlendirildi. Hastaların 79 tanesi (%79) kadın, 21 tanesi (%21) erkekti. Hastaların yaşları 14-84 yaş arasında olup ortalama yaş 47.5'idi.

Hastaların ameliyat öncesi tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmiş olup bütün hastaların ötiroid olduğu tespit edildi. Hastaların 40 tanesinde (%40) tek nodül, 60 tanesinde (%60) birden fazla nodül olduğu saptandı. Nodüllerin muayene ve ultrasonografi (USG) ile tespit edilen boyutları 0-10mm, 11-20 mm, 21-30 mm, 31-40 mm ve 41 mm'den büyük olarak gruplandırıldı. 100 hastanın 7 tanesinde muayene ve USG ile lenf nodu (LN) saptandı; 1 tanesinde hem LN saptandı hem de vokal kord paralizisi tespit edildi. Bir hastada ise yutma zorluğu mevcuttu. LN saptanan 7 hastanın 3 tanesinde lenf nodundan alınan İİAB sonucu benign; 4 tanesinde ise malign olarak raporlandı. Bu hastaların nihai LN patoloji sonuçları da İİAB sonuçlarıyla uyumlu olarak; 3 tanesi benign (granülatöz inflamasyon) , 4 tanesi malign (metastaz) olarak tespit edildi. Hem LN olan hemde vokal kord paralizisi olan hastanın lenf nodundan alınan İİAB sonucu malignite şüpheli olarak saptandı, nihai patoloji sonucu malign (metastaz) olarak raporlandı. Yutma zorluğu olan 1 hastanın tiroid nodülünden alınan İİAB sonucu ve nihai patoloji sonucu benign olarak raporlanmış olup hastanın bu şikayetinin nodül boyutu (4.8 cm) ile ilişkili olabileceği düşünüldü. LN tespit edilen hastalara tiroidektomi ile birlikte boyun diseksiyonu yapıldı.

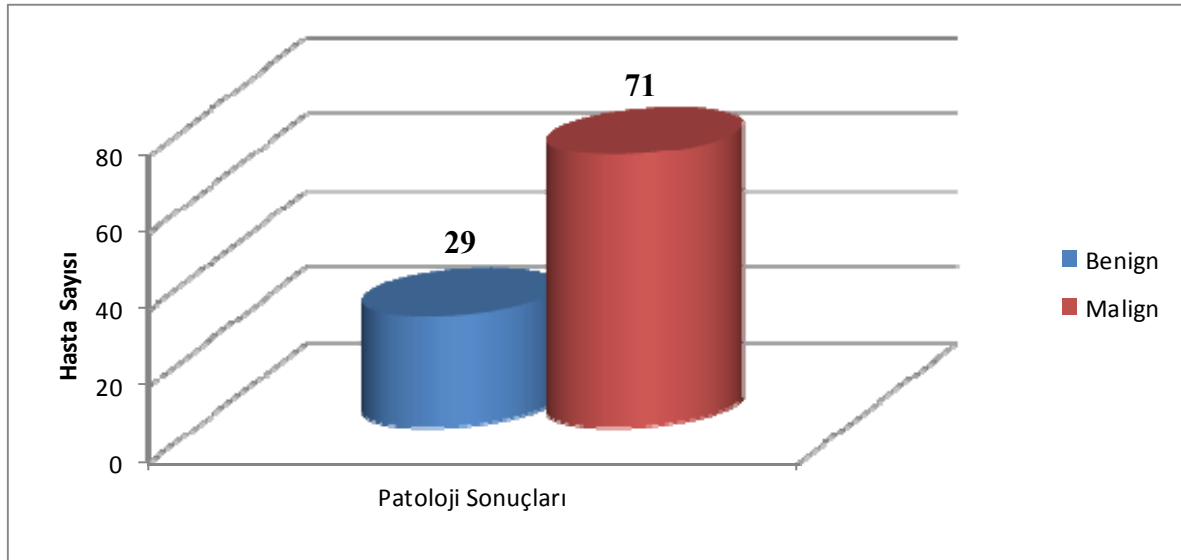
Ultrasonografik olarak en dominant ve patolojik olduğu düşünülen nodüller saptandı ve İİAB bu nodüllerden yapıldı. Hastalarda tespit edilen nodüllerin USG özellikleri değerlendirildiğinde 100 hastanın; 57 tanesinde (%57) hipoekoik, 31 tanesinde (%31) hiperekoik, 12 tanesinde (%12) miksekoik nodül ve bununla ilişkili olarak 57 hastada (%57) solid karakterli, 31 hastada (%31) kistik karakterli, 12 hastada (%12) miks karakterli nodül olduğu görüldü.

Olguların 61 tanesinde (%61) kalsifikasyon yoktu, 22 tanesinde (%22) mikrokalsifikasyon, 17 tanesinde (%17) makrokalsifikasyon vardı. Nodüllerin vaskülarite paterni değerlendirildiğinde olguların 46'sının (%46) hipovasküler, 54'ünün (%54) ise hipervasküler olduğu görüldü. Olguların 73'ünde (%73) düzgün sınırlı, 27'sinde (%27) düzensiz sınırsız nodül tespit edildi. Hastaların ultrasonografik olarak tespit edilen en büyük ve patolojik görünümlü nodüllerinden alınan İİAB sonuçları Şekil 2'de belirtilmiştir.



Şekil 2. İİAB sonuçlarının dağılım grafiği.

Hastaların 22 tanesine (%22) loboistmektomi, 78 tanesine (%78) total tiroidektomi yapıldı. Postoperatif patoloji sonuçları incelendiğinde benign olarak değerlendirilen 29 hastanın ikisinde foliküler adenom, 27' sinde MNG saptandı. Malign olarak değerlendirilen 71 hastanın 2 tanesinde foliküler karsinom, 2 tanesinde medüller karsinom, 67 tanesinde ise papiller karsinom tespit edildi. Postoperatif patoloji sonuçları Şekil-3'de belirtilmiştir.



Şekil 3. Postoperatif patoloji sonuçlarının dağılım grafiği.

Hastalar postoperatif patoloji sonucuna göre benign ve malign olarak iki gruba ayrıldı ve bu iki grup arasında veriler karşılaştırıldı ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi). Hastaların yaşları ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p = 0.025$). Bu sonuçlara göre yaş arttıkça malignite oranı artmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Yaş ile malignite arasındaki ilişki.

Patoloji Sonucu	n	Yaş (Mean \pm SD)	p
Benign	29	42,59 \pm 14.39	0.025
Malign	71	49,54 \pm 13.59	

Hastaların cinsiyetleri ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.258$)(Tablo 5).

Tablo 5: Cinsiyet ile malignite arasındaki ilişki.

p=0.258		Patoloji Sonucu		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
Cinsiyet	Kadın	25 / 86,2%	54 / 76,1%	79 / 79,0%
	Erkek	4 / 13,8%	17 / 23,9%	21 / 21,0%
	Total	29 / 100,0%	71 / 100,0%	100 / 100,0%

Hastaların fizik muayene ile saptanan nodül boyutları ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.034$). Bu sonuçlar nodül boyutu arttıkça malignite oranında azalma olduğunu göstermektedir (Tablo 6).

Tablo 6: Fizik muayenedeki nodül boyutu ile malignite arasındaki ilişki.

p=0.034		Patoloji Sonucu		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
Fizik Muayenede Nodül Boyutu(mm)	0-10mm	3 / 10,3%	11 / 15,5%	14 / 14,0%
	11-20mm	5 / 17,2%	24 / 33,8%	29 / 29,0%
	21-30mm	7 / 24,1%	20 / 28,2%	27 / 27,0%
	31-40mm	10 / 34,5%	6 / 8,5%	16 / 16,0%
	>40mm	4 / 13,8%	10 / 14,1%	14 / 14,0%
	Total	29 / 100,0%	71 / 100,0%	100 / 100,0%

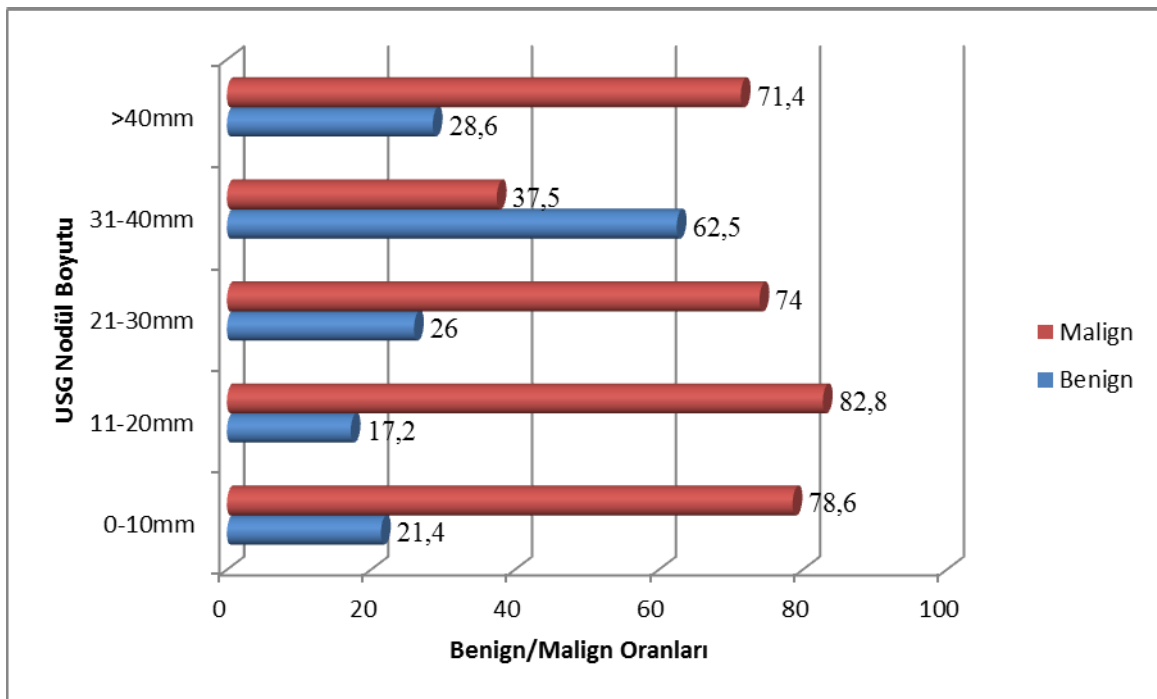
Hastaların USG ile saptanan nodül sayısı ile malignite arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.126$) (Tablo 7). USG ile saptanan nodül boyutu ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.019$). Bu sonuca göre nodül boyutu arttıkça malignite oranında düşme görülmektedir (Tablo 8, Şekil 4).

Tablo 7: Nodül sayısı ile malignite arasındaki ilişki

p=0.126		Patoloji Sonucu		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
Nodül Sayısı	Tek	15 / 51,7%	25 / 35,2%	40 / 40,0%
	Multiple	14 / 48,3%	46 / 64,8%	60 / 60,0%
	Total	29 / 100,0%	71 / 100,0%	100 / 100,0%

Tablo 8: USG’de saptanan nodül boyutu ile malignite arasındaki ilişki.

p=0.019		Patoloji Sonucu		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
USG’de Nodül Boyutu	0-10mm	1 / 3,4%	10 / 14,1%	11 / 11,0%
	11-20mm	6 / 20,7%	20 / 28,2%	26 / 26,0%
	21-30mm	5 / 17,2%	22 / 31,0%	27 / 27,0%
	31-40mm	11 / 37,9%	8 / 11,3%	19 / 19,0%
	>40mm	6 / 20,7%	11 / 15,5%	17 / 17,0%
	Total	29 / 100,0%	71 / 100,0%	100 / 100,0%

**Şekil 4.** USG’de saptanan nodül boyutunun malignite oranları.

Nodüllerin ultrasonografik olarak ekojetine ve karakterleri değerlendirildiğinde malignite ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (p=0.001). Hipoekojenitenin malignite için duyarlılığı %67,6 olarak bulundu (Tablo 9). Hipoekoik dolayısıyla solid nodülü olan 57 hastanın 48 tanesinde (%84,2) patoloji sonucu malign olarak tespit edildi.

Hiperekoik dolayısıyla kistik nodülü olan 31 hastanın 14 tanesinin(%45,1) patoloji sonucunun malign olduğu gösterildi. Miksekoik olarak belirtilen yani miks paterne sahip nodülü olan 12 hastanın 9'unda (%75) patoloji sonucunun malign olduğu bulundu. Sonuç olarak hipoekoik nodüllerde malignite oranı yüksekken, hiperekoik nodüllerde malignite oranı daha düşük saptandı.

Tablo 9: Nodül ekojenite ve karakteri ile malignite arasındaki ilişki.

p=0.001		Patoloji Sonucu		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
Nodül Ekojenitesi/ Karakteri	Hipoekoik / Solid	9 / 31,0%	48 / 67,6%	57 / 57,0%
	Hiperekoik / Kistik	17 / 58,6%	14 / 19,7%	31 / 31,0%
	Miksekoik / Miks	3 / 10,3%	9 / 12,7%	12 / 12,0%
	Total	29 / 100,0%	71 / 100,0%	100 / 100,0%

Nodüllerde saptanan kalsifikasyon ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.014). Nodüllerin 61 tanesinde kalsifikasyon saptanmadı. Mikrokalsifikasyonun malignite için duyarlılığı %28,2 iken, makrokalsifikasyonun duyarlılığı %19,7 olarak bulundu. Sonuç olarak mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde malignite oranının arttığı söylenebilir (Tablo 10).

Tablo 10: Kalsifikasyon ile malignite arasındaki ilişki.

p=0.014		Patoloji Sonucu		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
Kalsifikasyon	Yok	24 / 82,8%	37 / 52,1%	61 / 61,0%
	Mikrokalsifikasyon	2 / 6,9%	20 / 28,2%	22 / 22,0%
	Makrokalsifikasyon	3 / 10,3%	14 / 19,7%	17 / 17,0%
	Total	29 / 100,0%	71 / 100,0%	100 / 100,0%

Nodüllerin vaskülarite paternleri ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.24) (Tablo11).

Tablo 11: Vaskülarite paterni ile malignite arasındaki ilişki.

p=0.24		Patoloji Sonucu		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
Vaskülarite Paterni	Hipovaskülarite	16 / 55,2%	30 / 42,3%	46 / 46,0%
	Hipervaskülarite	13 / 44,8%	41 / 57,7%	54 / 54,0%
	Total	29 / 100,0%	71 / 100,0%	100 / 100,0%

Nodüllerin marjin ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.017). İrregüler marjinin malignite duyarlılığı %33,8 olarak bulundu (Tablo 12). İrregüler marjine sahip nodülü olan 27 hastanın 24 tanesinin (%88.8) patoloji sonucu malign olarak tespit edildi. Regüler marjine sahip nodülü olan 73 hastanın 47 tanesinde (%64.3) patoloji sonucu malign olarak saptandı. Bu sonuçlara göre irregüler marjine sahip nodüllerde malignite oranı artmaktadır.

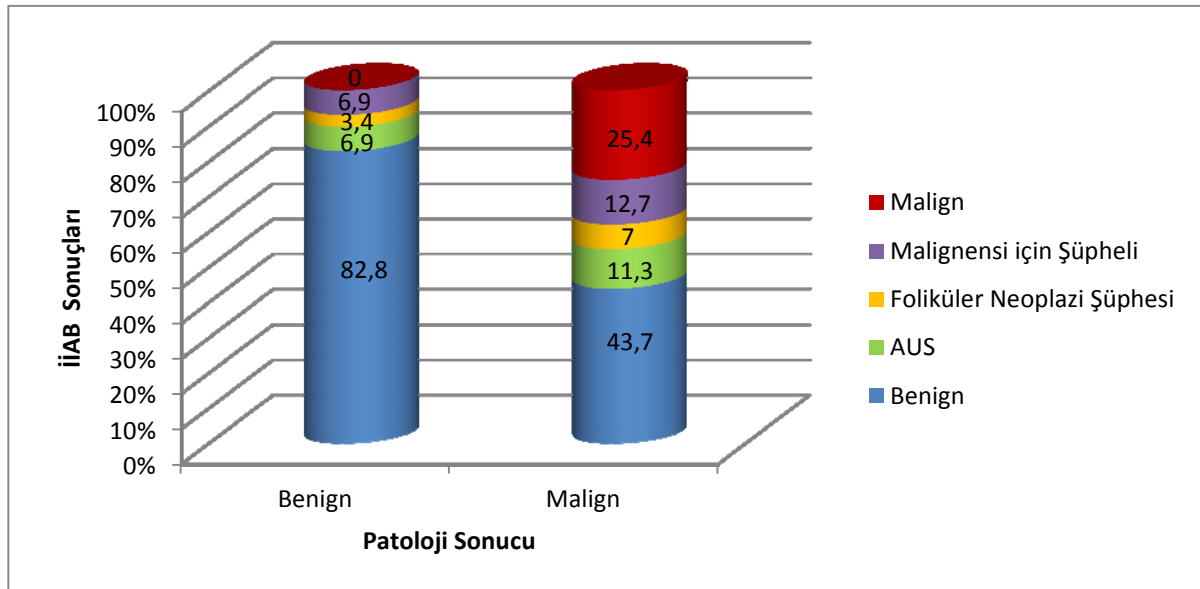
Tablo 12: Nodül marjini ile malignite arasındaki ilişki.

p=0.017		Patoloji Sonucu		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
Nodül Marjini	Regüler	26 / 89,7%	47 / 66,2%	73 / 73,0%
	İrregüler	3 / 10,3%	24 / 33,8%	27 / 27,0%
	Total	29 / 100,0%	71 / 100,0%	100 / 100,0%

Hastaların İİAB sonuçlarıyla postoperatif patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.001). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde postoperatif patoloji sonucu benign olarak yorumlanan 29 hastanın İİAB sonuçlarının; 24 tanesinin (%82,8) benign, 2 tanesinin (%6.9) AUS, 1 tanesinin (%3.4) foliküler neoplazi şüphesi, 2 tanesinin (%6.9) malignensi için şüpheli olduğu görüldü. Buna göre İİAB'nin spesifitesi (özgüllüğü) %82,8 olarak tespit edildi. Postoperatif patoloji sonucu malign olarak değerlendirilen 71 hastanın İİAB sonuçlarının; 31 tanesinin (%43.7) benign, 8 tanesinin (%11.3) AUS, 5 tanesinin (%7) foliküler neoplazi şüphesi, 9 tanesinin (%12.7) malignensi için şüpheli, 18 tanesinin (%25.4) malign olduğu görüldü. Buna göre İİAB'nin sensitivitesi (duyarlılığı) %25,4 olarak bulundu (Tablo 13, Şekil 5).

Tablo 13: İİAB sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları arasındaki ilişki.

p=0.001		Patoloji Sonuçları		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
İİAB Sonuçları	Benign	24 / 82,8%	31 / 43,7%	55 / 55,0%
	AUS (Önemi Belirsiz Atipi)	2 / 6,9%	8 / 11,3%	10 / 10,0%
	Foliküler Neoplazi Şüphesi	1 / 3,4%	5 / 7,0%	6 / 6,0%
	Malignensi için Şüpheli	2 / 6,9%	9 / 12,7%	11 / 11,0%
	Malign	0 / 0%	18 / 25,4%	18 / 18,0%
	Total	29 / 100,0%	71 / 100,0%	100 / 100,0%

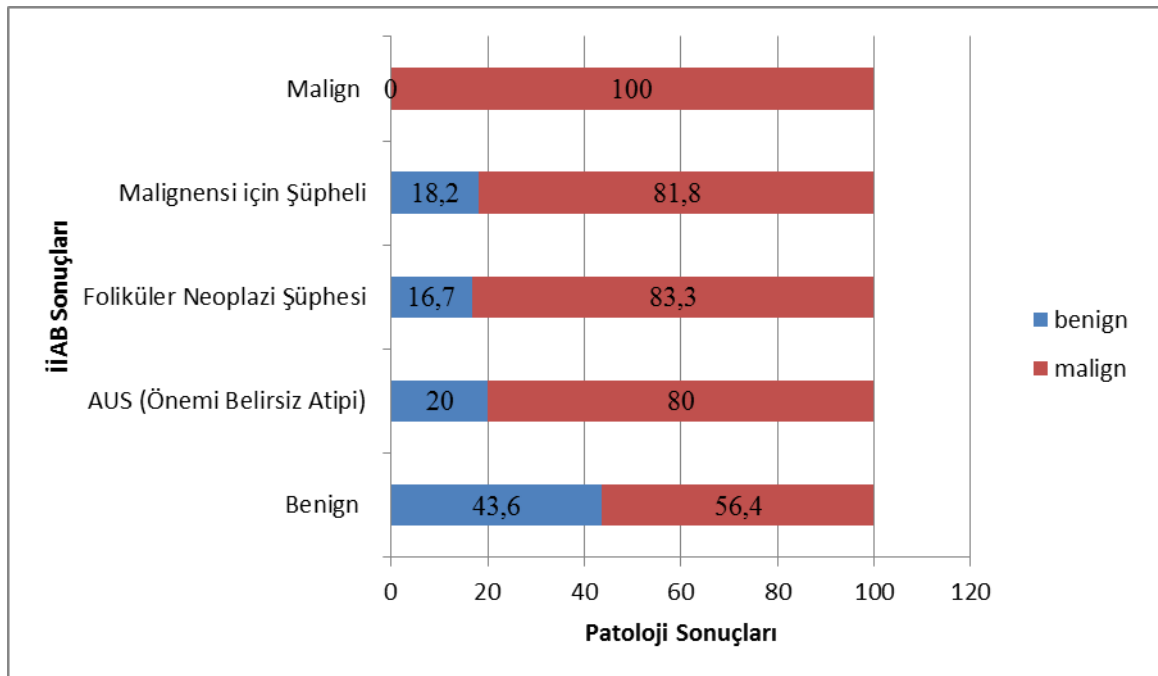
**Şekil 5.** İİAB sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları arasındaki ilişki.

İİAB sonucu benign olan 55 hastanın postoperatif patoloji sonuçlarının 31 tanesinin (%56,4) malign, 24 tanesinin (%43,6) benign olduğu görüldü. İİAB sonucu AUS olarak değerlendirilen 10 hastanın postoperatif patoloji sonuçlarının 8 tanesinin (%80) malign, 2 tanesinin (%20) benign olduğu saptandı. İİAB sonucu foliküler neoplazi şüphesi olan 6 hastanın postoperatif patoloji sonuçlarının 5 tanesinin (%83,3) malign, 1 tanesinin (%16,7) benign olduğu görüldü.

İİAB sonucu malignensi için şüpheli olarak değerlendirilen 11 hastanın postoperatif patoloji sonuçlarının 9 tanesinin (%81.8) malign, 2 tanesinin (%18.2) benign olduğu saptandı. İİAB sonucu malign olan 18 hastanın tamamının postoperatif patoloji sonucunun malign olduğu görüldü (Tablo 14).

Tablo 14: İİAB sonuçlarının malignite oranları.

		Patoloji Sonuçları		Total (n/%)
		Benign (n/%)	Malign (n/%)	
İİAB Sonuçları	Benign	24 / 43,6%	31 / 56,4%	55 / 100,0%
	AUS (Önemi Belirsiz Atipi)	2 / 20,0%	8 / 80,0%	10 / 100,0%
	Foliküler Neoplazi Şüphesi	1 / 16,7%	5 / 83,3%	6 / 100,0%
	Malignensi için Şüpheli	2 / 18,2%	9 / 81,8%	11 / 100,0%
	Malign	0 / 0%	18 / 100,0%	18 / 100,0%
	Total	29 / 29,0%	71 / 71,0%	100 / 100,0%



Şekil 6. İİAB sonuçlarının malignite oranları.

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri dünyada en yaygın görülen endokrin hastalıklardan biridir. Bu durum iyot eksikliği olan bölgelerde belirgin artış oranı ile, iyodun yeterli olduğu bölgelerde nüfusun yaklaşık % 4-7'sini etkiler (1). İyodun yeterli bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, palpable tiroid nodüllerinin prevalansının kadınlarda %5-10 ve erkeklerde %1-2 olduğunu göstermektedir (1,2). Ülkemizde tiroid nodül prevalansı fizik muayenede %2-6, ultrasonografide ise %18 olarak tespit edilmiştir (3). Postmortem incelemelerde tiroid nodülü prevalansı %50, yüksek çözünürlüklü USG'de ise %50-70'e kadar çıktığı belirtilmektedir (4). Tiroid nodülleri yaygın olmasına rağmen tiroid kanserleri daha nadirdir ve tüm malign neoplazmların %1'inden azının oluşturur. Tiroid nodüllerinin yaklaşık %3-5'i maligndir (1).

Tiroid bezinde nodül tespit edildiğinde nodülün benign-malign ayrımını yapmak ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemek en önemli sorundur. Tiroid nodüllerinin tanısında tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi ve sintigrafi yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemler ile nodüllerin benign/malign ayrımını kesin olarak yapmak mümkün olmamaktadır. Günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan en değerli yöntem İİAB'dir. Bu yöntem, diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgilere ulaşmaya olanak sağlamaktadır (5).

Cinsiyet ve yaş nodülün malignite oranını değerlendirmek için belirleyici kriterlerdendir. Welker ve ark. (1) yaptığı çalışmada nodüler tiroid hastalıklarının kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha sık görüldüğünden bahsetmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların 79 tanesi (%79) kadın ve 21 tanesi (%21) erkek olup kadın erkek oranı Welker ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde yaklaşık 4/1 olarak bulundu. Amerikan Tiroid Derneği'nin (ATA) verilerine göre tiroid kanserlerinde kadın/erkek oranı 3/1'dir (48). Çalışmamızda postoperatif patoloji sonucunun malign olduğu tespit edilen 71 hastanın 54'ü (%76,1) kadın, 17'si (%23,9) erkek olup kadın erkek oranının yaklaşık 3/1 olarak bulundu.

Eng ve ark. (41) yaptığı çalışmada ve İngiliz Tiroid Derneği 'nin 2007 yılında yayınladığı kılavuzda (32) 16 yaş altı ve 45 yaş üstünde malignite oranının arttığından bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda postoperatif patoloji sonucunun benign olduğu tespit edilen 29 hastanın yaş ortalaması 42,59 (\pm 14.39), malign olduğu tespit edilen 71 hastanın yaş ortalaması 49,54 (\pm 13.59) olup literatürle uyumlu olarak bulundu.

Cai ve ark. (67) tiroid nodüllerinin incelenmesinde kullanılan USG'nin derin yerleşimli, küçük boyutlu veya palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında duyarlılığı yüksek bir görüntüleme yöntemi olduğundan bahsetmiştir. Bizim çalışmamızda fizik muayene ile nodül tespit edilemeyen 9 hastada nodül şüphesiyle yapılan USG'de nodül tespit edilmesinin, Cai ve ark. yaptığı çalışmayı destekleyen bir sonuç olduğu söylenebilir.

Ultrasonografi tiroid nodüllerinin büyüklüğü, konumu ve malignite düşündürülen özelliklerinin değerlendirilmesini sağlar (36,41,48,68). Tiroid nodüllerinde malignite düşündürülen USG parametreleri; solid karakter, irregüler marjin , hipoekoik iç yapı ve mikrokalsifikasyondur. Nadir görülen lenf nodu varlığı ve çevre doku invazyonu malignite için spesifisitesi yüksek bulgulardır. Nodül sayısı, nodül boyutları ve nodül büyüme hızı tiroid maligniteleri için non-spesifik özelliklerdir (69).

Eng ve ark. (41) yaptığı çalışmada multinodüler guatrda malignite riskinin çok düşük olduğu, ancak tek nodülün büyümesinin malignite için bir risk artışı göstergesi olduğundan bahsetmiştir. Bizim çalışmamızda nodülün tek veya multiple olması ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Moon ve ark. (70) yaptığı çalışmada malign nodüllerin benign nodüllerden daha küçük olduğunu belirtmiştir. Literatüre göre, belirsiz sitoloji ile birlikte 4 cm veya daha büyük tiroid nodüllerinde malignite oranı % 10-30 arasında değişir (48,71,72).

Peli ve ark. (73) yaptığı çalışmada, malign nodüllerin çoğunda nodül boyutunun 30 mm altında olduğundan bahsetmiştir ve İİAB'nin çok erken bir aşamada malign nodülleri teşhis etmek için, USG'de malignite kriterleri taşıyan 8-10 mm boyutundaki nodüllere uygulanabileceğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda postoperatif patoloji sonucuna göre en yüksek malignite oranı USG'de boyutu 11-20 mm arasındaki nodüllerde % 82,8 olarak bulundu.

Sonuç olarak nodül boyutu arttıkça malignite oranında düşme saptanmış olması Moon ve ark. çalışmasıyla uyumlu olarak bulundu. Fakat Peli ve ark. yaptığı çalışmanın aksine boyutu 40 mm üstündeki nodüllerde malignite oranında nispeten artış görüldü.

Mohammadi ve ark. (74) 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında hipoekojenite özelliğinin nodülün benign malign ayırımında %77.4 sensitiviteye sahip olduğundan bahsetmiştir. Bizim çalışmamızda hipoekoik nodüllerde malignite oranında artış (%84,2) görüldü. Çalışmamızda hipoekojenitenin malignite ayırımında sensitivitesi %67.6 olarak Mohammadi ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde bulundu.

Ha ve ark. (75) ultrasonografide belirgin hipoekojenitenin malign bir nodül için güvenilir bir kriter olduğundan, izoekojenitenin ise benign ultrasonografik bulgu olduğundan bahsetmiştir. İzoekoik bir nodül içinde, periferik fokal belirgin hipoekojen alan olmasının da maligniteyi destekleyen ultrasonografik bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu şekilde belirtilen ultrasonografi verisi olmayıp, miksekoik şeklinde yorumlanan nodüller bulunmaktadır ve bu nodüllerde malignite oranı %75 olarak tespit edildi. Miksekoik olarak değerlendirilen nodüllerin daha ayrıntılı ultrasonografik inceleme ile bu şekilde değerlendirilmesiyle daha doğru veriler elde edilebilir.

Tiroid maligniteleri için en karakteristik USG bulgusu nodül içi mikrokalsifikasyondur ve primer tiroid karsinomlarının %29-59' unda ve özellikle papiller tiroid karsinomlarında tespit edilir (76).

Gonzales-Gonzales ve ark. (77) 2010 yılında 341 tiroid nodülünün ultrasonografik özelliği değerlendirmiş ve mikrokalsifikasyonun malignite tespit etmede tek güvenilir USG özelliği olduğunu savunmuştur. Bizim çalışmamızda mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde malignite oranı %91 iken, makrokalsifikasyon içeren nodüllerde bu oran %82,3 olup göz ardı edilemeyecek kadar yüksek değerdedir. Bunun aksine makrokalsifikasyonun malignite açısından değerli olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur.

Lee ve ark. (78) ile Uğurlu ve ark. (79) yaptığı çalışmada makrokalsifikasyonun malignite için güvenilir bir kriter olmadığından bahsetmiştir. Moon ve ark.(70) yaptıkları çalışmada intranodular vaskülaritenin tiroid nodüllerinde malignite ayırımında en güvenilir ultrasonografik özellik olduğunu belirtmiştir.

Bunun aksine Maia ve ark. (6) yaptıkları çalışmada intranodular vaskülaritenin sıklıkla benign nodüllerde gözleendiğinden ve vaskülarite yokluğunun ise malign nodüller için daha tipik olduğundan bahsetmiştir. Cantisani ve ark. (80) ve Maia ve ark. (6) yaptıkları çalışmada Doppler USG ile nodüllerin vaskülarite paterninin analizinin malignite için tek başına kullanılmaması gerektiği sonucuna varmıştır. Bizim çalışmamızda vaskülarite ile malignite oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca USG 'de vaskülarite paterni intranodüler veya periferel olarak belirtilmemiş olup, bununla ilgili daha ayrıntılı inceleme yapılamadı.

Kim ve ark. (81) yaptıkları çalışmada irregüler marjin, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve nodül şekli (genişliğe göre daha uzun-taller than wide) gibi ultrasonografik kriterlerin benign malign nodüllerin ayırımında önemli olduğunu saptamıştır. Lew ve ark. ile Li ve ark. (72) yaptıkları çalışmada bu çalışmayı destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir. Li ve ark. (72) papiller tiroid karsinomu olan 104 hastada 115 nodülün USG özellikleri incelemiş ve mikrokalsifikasyon, intranodüler vaskülarite ve düzensiz sınır gibi özelliklerin doğrudan malign tiroid nodülü ile ilişkili olduğundan bahsetmiştir. Lew ve ark. (36) yaptıkları çalışmada hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, irregüler marjin, çevre dokuya invazyon, intranodüler vaskülarite artışı ve anormal lenf nodu varlığı gibi ultrasonografik özelliklerin malign nodüllere ait özellikler olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda bu yayınlara benzer şekilde irregüler marjine sahip nodüllerde malignite oranında artış bulundu.

Tiroid nodülü tespit edildikten sonra asıl sorun, nodülün benign/malign ayırımını yapmaktır. İİAB halen tiroid nodüllerinin yönetimi, izlenmesi ve malignite tespiti için en önemli yöntem olmaya devam etmektedir (41). İİAB'nin başarısını etkileyen en önemli iki önemli faktör yeterli örnek alınımı ve deneyimli sitopatolog tarafından örneğin değerlendirilmesidir (5). USG eşliğinde yapılan İİAB'lerin yetersiz materyal oranını azalttığı ve tanı doğruluğunu arttırdığı gösterilmiştir (5). İİAB sonuçları hastaların klinik özellikleri, fizik muayeneleri, laboratuvar sonuçları ve ultrasonografik özellikleriyle birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin daha doğru şekilde değerlendirilmesini ve bu konuda daha doğru karar verilmesini sağlayacaktır.

Bugüne kadar, İİAB'nin sadece malign tiroid nodülünü belirlemek için klasik tanı testi olmadığı, aynı zamanda tiroid kanseri tanısı için "altın standart" preoperatif testi temsil ettiği düşünülüyordu (83).

Tee ve ark. (84) yaptıkları çalışmada İİAB'nin duyarlılığının %65-98 arasında ve özgüllüğünün %72-98 arasında değiştiğinden söz etmiştir. Buna benzer olarak Eng ve ark. (41) yaptıkları çalışmada ve İngiliz Tiroid Derneği 'nin 2007 yılında yayınladığı kılavuzda (32) İİAB'nin yüksek sensitivite (%65-98) ve spesifiteye (%72-100) sahip olduğunu, yanlış pozitiflik oranı %0-7, yanlış negatiflik oranı %1- 11 olduğunu belirtmiştir.

Papini ve ark. (82) gibi bazı araştırmacılar ise İİAB'nin yanlış negatiflik oranının %0-1, yanlış pozitiflik oranının da %5'den daha az olduğundan bahsetmiştir. Bizim çalışmamızda İİAB tek başına değerlendirildiğinde daha az güvenilir bir tanı testi olduğu görüldü. İİAB'nin özgüllüğü %82,8 olarak literatürle uyumlu bulundu. Ancak İİAB'nin duyarlılığı literatürden farklı olarak %25,4 bulundu.

Bu sonuçlara göre; İİAB'nin dikkatli bir şekilde yapılmasının, malign olduğu düşünülen nodülün şüpheli bölgesinden örnek alınmasının, yeterli miktarda sitolojik örnek elde edilmesinin, örneklerin uygun şekilde yayılmasının, uygun şekilde ve en kısa sürede patoloji laboratuvarına ulaştırılmasının ve en önemlisi de sitolojik örneklerin bu konuda tecrübeli patolog tarafından dikkatlice incelenmesinin duyarlılık ve özgüllük oranını etkileyen önemli basamaklar olduğu düşünüldü. Ancak İİAB sonuçlarının malignite oranları tek tek değerlendirildiğinde; İİAB sonucu malignensi için şüpheli olan 11 hastanın 9 tanesinin (%81.8); İİAB sonucu malign olan 11 hastanın tamamının (%100) patoloji sonucunun malign olduğu tespit edildi. Bu sonuç yine de İİAB'nin şüpheli ve malign nodüllerin tanısında güvenilir yöntem olduğunu gösterdi.

Bethesda sınıflandırma sistemi sitopatolojik tanı ile nihai patoloji sonucu arasında malignite açısından korelasyonu tespit etmek ve bu konuda rehberlik etmek için kurulmuştur. 2468 hastadan alınan 3207 İİAB numunelerinin sitopatolojik analizine dayalı malignite riskinde artış ile ilişkili altı kategoriden oluşur (84). Bu sınıflandırma sistemi patologlar, klinisyenler ve cerrahlar arasında düzgün bilgi paylaşımıyla sitolojik sonuçlar ve malignite arasında iyi bir korelasyon oluşturarak sürecin daha uygun yönetimini sağlamaktadır (6). Bethesda sınıflandırma sistemine göre İİAB sonuçları altı gruba ayrılarak incelenir. Bu gruplar ve malignite risk oranları sırayla; tanı için yetersiz (%1-4), benign (%0-3), önemi belirlenemeyen atipi veya önemi belirlenemeyen folliküler lezyon (%5-15), folliküler neoplazm veya folliküler neoplazm için şüpheli (%15-30), malignensi için şüpheli (%60-75) ve malign (%97-99) şeklindedir (84).

Bizim çalışmamızda tanı için yetersiz İİAB sonucu bulunmamaktadır. İİAB sonucu benign olan grupta malignite oranı %56,4 olarak literatürle uyumsuz bulundu. Bu durumun İİAB'nin başarısı için yeterli ve uygun yerden örnek alınımı ile birlikte deneyimli sitopatolog varlığının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. İİAB sonucu önemi belirlenemeyen atipi veya önemi belirlenemeyen folliküler lezyon olan grupta ve folliküler neoplazm veya folliküler neoplazm için şüpheli olan grupta literatürün aksine malignite oranları sırasıyla %80, %83.3 olarak bulundu. Bu durum Bethesda sınıflandırma sistemi oluşturulurken incelenen serideki hasta sayısına göre bizim çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Daha fazla hasta grubunda çalışılırsa literatürdeki oranlar belki yakalanabilir. Ayrıca sonuçların bu şekilde olması aslında düşük malignite riskine sahip olan bu iki gruptaki hastaların klinik ve ultrasonografi bulgularıyla birlikte değerlendirilerek operasyon kararı verilmesinin gerekliliğini de bir kez daha ortaya koymuştur. İİAB sonucu malignensi için şüpheli olan grupta ve malign olan grupta malignite oranları sırasıyla; %81.8, %100 olarak literatürdeki oranlara yakın bulundu.

Hay ve ark. (85) yaptığı çalışmada preoperatif görüntülemelerde lenf nodu metastazı tespit edilmemiş bile olsa profilaktik boyun diseksiyonu yapıldığında, lenf nodu metastazı oranının %30 ile %80 arasında değiştiğinden bahsetmiştir. Bizim çalışmamızda lenf nodu tespit edilen 8 hastaya da bu bilgilere dayanarak boyun diseksiyonu yapıldı. Boyun diseksiyonu patolojileri Hay ve ark. yaptığı çalışmayla uyumlu olarak %62.5 oranında malign olarak bulunsa da, daha fazla hasta sayısı ile daha güvenilir oranların tespit edileceği de aşikardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Eylül 2012 ile Nisan 2014 tarihleri arasında, tiroid bezinde nodül olan ve ameliyat kararı alınan 100 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Bilinen nüks vakalar, tamamlayıcı cerrahi uygulanan hastalar, İİAB sonuçları olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Eğer hastaya çok sayıda İİAB uygulanmış ise, en son biyopsi sonucu kayıt edildi. Postoperatif patoloji sonuçları ile hastaların yaş, cinsiyet, muayene bulguları, nodüllerin ultrasonografik özellikleri ve İİAB sonuçları karşılaştırıldı. Preoperatif değerlendirmede bu bulguların benign malign ayırımındaki duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirildi.

Hastaların 79 tanesi (%79) kadın, 21 tanesi (%21) erkekti. Hastaların yaşları 14-84 yaş arasında olup ortalama yaş 47.5' idi. Hastaların yaşları ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.025$). Bu sonuçlara göre yaş arttıkça malignite oranı artmaktadır. 18 yaş altında 1 hastamız olduğu için malignite açısından risk analizi yapılamamıştır. Hastaların cinsiyetleri ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.258$).

Hastaların fizik muayene ile saptanan nodül boyutları ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.034$). Bu sonuçlar nodül boyutu arttıkça malignite oranında azalma olduğunu göstermektedir. Hastaların USG ile saptanan nodül sayısı ile malignite arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.126$). USG ile saptanan nodül boyutu ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.019$). Bu sonuca göre nodül boyutu arttıkça malignite oranında düşme görülmektedir.

Nodüllerin ultrasonografik olarak ekojetine ve karakterleri değerlendirildiğinde malignite ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p=0.001$). Bu sonuçlara göre hipoeoik nodüllerde malignite oranı yüksek, hiperekoik nodüllerde ise malignite oranı daha düşük olarak saptandı.

Nodüllerde saptanan kalsifikasyon ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.014$). Bu sonuçlara göre mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde malignite oranının arttığı görülmektedir.

Nodüllerin vaskülarite paternleri ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.24$). Nodüllerin marjin ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.017$). Bu sonuçlara göre irregüler marjine sahip nodüllerde malignite oranı artmaktadır.

Hastaların İİAB sonuçlarıyla postoperatif patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.001$). Bu sonuçlara göre İİAB'nin spesifitesi (özgüllüğü) %82,8 olarak, İİAB'nin sensitivitesi (duyarlılığı) ise %25,4 olarak tespit edildi.

Günümüzde İİAB halen tiroid nodüllerinin yönetimi, izlenmesi ve malignite tespiti için yüksek sensitivite (%65-98) ve spesifiteye (%72-100) sahip, en değerli yöntem olmaya devam etmektedir. USG eşliğinde yapılan İİAB'lerin yetersiz materyal oranını azalttığı ve tanısal doğruluğu arttırdığı görülmüştür. Yeterli miktarda sitolojik örnek alınması ve sitolojik örneklerin bu konuda tecrübeli patolog tarafından değerlendirilmesi İİAB'nin başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. Bizim çalışmamızda İİAB'nin sensitivitesi (duyarlılığı) düşük olarak tespit edildi. Bu sonuca göre İİAB sonuçlarının; hastaların klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları ve ultrasonografik özellikleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiği, böylece tanı ve tedavi yönetimi konusunda daha doğru karar verilmesini sağlayacağı düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Mary Jo Welker MD, and Diane Orlov MS, C.N.P. Ohio State University College of Medicine and Public Health. Thyroid Cancer Threatment. Ohio Am Fam Physician. 2003;67:559-74.
2. Zeiger MA, Dackiw AP. Follicular thyroid lesions, elements that affect both diagnosis and prognosis. J Surg Oncol. 2005;89(3):108-13, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.20186>.
3. Akarsu E, Akcay G, Capoglu I, Unuvar N. Iodine deficiency and goiter prevalence of the adult population in Erzurum. Acta Medica. 2005;48:39-42.
4. Nabriski D, Ness-Abramof R, Brosh TO, Konen O, Shapiro MS, Shenkman L: Clinical relevance of non-palpabl thyroid nodules as assessed by ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. J Endocrinol Invest. 2003;26:3-4.
5. Şengöz T, Çubuk R , Kaya H, Arıbal E, Tiroid Nodüllerinde Ultrason Rehberliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2009;11(2):26-32.
6. Maia FF, Zantut-Wittmann DE. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. Clinics. 2012;67(8):945-954.
7. Bhasin T. S., Mannan R., Manjari M., Mehra M., Gill Sekhon A. K., Chandey,M., Sharma S., Kaur P., Reproducibility of ‘The Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology’: A MultiCenter Study with Review of the Literature.Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013;7(6):1051-1054.
8. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed.New York: McGraw-Hill; 1999. 1661-1713.

9. Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). The Thyoid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1-5.
10. Ureles AL. Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history. Falk S (ed) Thyroid Disease. Raven Press. New York. 1990;1:1-14.
11. Acar H, Ergin K. Tiroid Cerrahisi. In: Gürsoy E. Endokrin Cerrahi. Ankara: Yargıçoğlu Matbası, 1985:12-9.
12. Geeta Lal, Orlo H. Clark. Thyroid, Parathyroid and Adrenal. In: Schwartz SI, Principles of Surgery. 8. Edition. New York, Mc Graw Hill. 2005, pp:13967-1397.
13. Snell RS. Head and neck. In: Snell RS. Clinical Anatomy for Medikal Student, 4th ed. Boston: Little-Brawn Comp, 1998:717-40.
14. İşgör A, Fonksiyonel Embriyoloji. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık 2000;3-12.
15. Yılmaz C (ed). Tiroid, Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 68.
16. Robert J, Mazzaferi E, Basic Thyroid Anatomy. Essential Of Thyroid Cancer Management Springer US. 2006; Part 1:3-6
17. Prof Dr Fahri Dere, Anatomi Atlası ve Ders Kitabı Cilt 2, Adana Nobel Tıp Kitapevi 1996;498-501.
18. Prinz R, Rossi H, Kim A. Diffucult Problems In Thyroid Surgery. Curr. Probl. Surg. 2002; 39(1):5-91.
19. Sancak B, Cumhuri M. Fonksiyonel Anatomi, Baş Boyun Bölgeleri ve Organlar. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. 1. Baskı, 1999:346-348.

20. Bliss R, Guagar P, Delbridge L, Surgeons Approach To The Thyroid Gland: Surgical Anatomy And The Importance Of Technique. *World J.Surg.* 2000;24: 891-897.
21. Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). *Surgical Anatomy and Technique.* 1st ed. New York: Springer Verlag; 1995:31-44.
22. Ünal G, Tiroid Hastalıkları, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınevi, 2000:1-27.
23. Hansen JT.Embryology and Surgical Anatomy of the Lower Neck and Superior Mediastinum. In: Faik SA. *Thyroid Disease, Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy.* 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997:15-27.
24. Skandalakis J, Carlson G, Colborn G, Mirilas P, Skandalakis L, Kingsnorth A, Weidman T. Skandalakis Surgical Anatomy. Çeviri: Başaklar A. Skandalakis Cerrahi Anatomi. Ankara: Palme Yayınevi, 2008:11-117.
25. Sataloff R, Rubin A. Vocal Fold Paresis And Paralysis. *Otolaryngol. Clin N Am* 40 (2007):1109-1131.
26. Makay Ö, İçöz G, Yılmaz M, Akyıldız M, Yetkin E. The Recurren Laryngeal Nerve And The Inferior Thyroid Artery Anatomical Variations During Surgery. *Langenbecks Archs Surg.* 2008;393:681-685.
27. Chaudhary A, Masood R, Majrooh M, Mallhi M. Recurrent Laryngeal Nerve Injury:An Experience With 310 Thyroidectomies. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007;19(3):11-13.

28. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. In: Clark OH, Duh QY . Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: WB Saunders Philadelphia, 1997:778-94.
29. Guyton A, Hall J, Medical Physiology 9. Baskı. İstanbul, Yüce Yayınevi, 1996:945-955.
30. Mansberger AR Jr. Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin. North Am 1993;73:727.
31. Solbiati L, Ballarati E, Cioffi V. Contribution of color flow mapping to the differential diagnosis of the thyroid nodules (abstract). Presented at radiology society of North America Meeting 1990.
32. British Thyroid Association, Royal College of Physicians: British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd edition. 2007.
33. Pacini F, De Groot LJ. Thyroid neoplasia. In: De Groot LJ, Jameson LJW, ed: Endocrinology 4 th ed. Philadelphia: WBSaunders, 2001, 1541-1566
34. Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000;3:139-152.
35. Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör A (ed) Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000;3:169-175.
36. Lew JI, Rodgers SE, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. Current Opinion in Oncology. 2010;22(1):11-6, <http://dx.doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283337f16>.

37. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, Kirsh JC. Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. In: Falk SE. Thyroid Disease. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Raven. 1997:135-43.
38. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. Radiol Clin North Am. 1992;30:941-954.
39. Thompson WN. Diagnostic techniques for single thyroid nodule. In: Bell WN. Current Surgery. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1983:255-259.
40. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A 12 year experience with 11.000 biopsies. Clin Lab Med. 1993;13:699-710.
41. Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of Thyroid nodules in adult patients. Head & Neck Oncology. 2010;2(11):1-5.
42. Güney Ercihan Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. İyışler Matbaacılık; 2008;2-9.
43. Suen KC. Fine-Needle Aspiration Biopsy of The Thyroid. CMAJ. 2002;167(5):491-495.
44. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, Bence I. Ultrasonographic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. J Clin Ultrasound. 2004;22:71-76.
45. Baig MA, Fathallah L, Feng J, Husain M, Grignon DG, Al-Abbadi M. Fast Drying of Fine Needle Aspiration Slides Using a Hand Held Fan: Impact on Turn Around Time and Staining Quality. Cytojournal. 2006;3:12.
46. Hor T, Lahiri SW. Bilateral Thyroid Hematomas After Fine-Needle Aspiration Causing Acute Airway Obstruction. Thyroid. 2008;18(5):491-492.

47. Syed Z. Ali and Edmund S. Cibas (eds.), The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, Springer Science+Business Media, LLC. 2010;2.
48. The American Thyroid Association Guidelines. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2009.
49. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2012
50. İşgör A. Multinodüler guatr. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp, 2000:233-8.
51. Hanks JB. Thyroid. In: Sabiston DC. Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp. 2001:603-28.
52. Uysal AR. Tirotoksikoz ve hipertiroidizm. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp, 2000:299-308.
53. David C. Sabiston, Jr., H. Kim Lyerly. Textbook of Surgery. 15th edition. W.B. Saunders Company; 1997:629-637.
54. DeLellis RA, Williams ED. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics, Tumors of Endocrine Organs. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Editörler). IARC Press, Lyon, 2004;50-66.
55. Wells SA. Cancer of the Endocrine System. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th Ed., Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins, 2008;1655-1682.
56. Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Vol I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004;564-572.

57. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, et al. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2004;14:207-215.
58. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ (Eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2008 (<http://seer.cancer.gov/cancerstatistics>).
59. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, Thomas JR. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Carrahisi. 3. Cilt (çev. Ed. Koç C). (4. Baskı). Ankara , Güneş Tıp Kitabevi, 2007:2687-2718.
60. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: A retrospective study in 37,895 patients. *Cancer*. 2000;90:325-9.
61. Ünal G. Tiroid Lenfomaları ve Tiroidin Nadir Görülen Diğer Tümörleri İn: Ünal G. ed. *Tiroid Hastalıkları*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000;452-462.
62. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. New York: Springer-Verlag; 2010. Reproduced by permission from: *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*. Dean, DS, Hay, ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control*. 2000;7(3):229-239.
63. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surg Clin N Am*. 2004;84:8497874.
64. Sayek İ. Tiroidektomi ve komplikasyonları. Ed: İskender Sayek. *Temel Cerrahi*. 3. Baskı: Güneş Kitabevi, Ankara, 2004, s:1621-1630.

65. Gil Z, Patel Z. Surgery For Thyroid Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 17. 2008;93-120.
66. Jossart GH, Clark OH. Thyroid and parathyroid procedures. In: *ACS Surgery Principles and Practice*. 1st Ed. Wilmore DW, NY, WebMD Corp. 2002, pp:621-628.
67. Cai XJ, Valiyaparambath N, Nixon P, Waghorn A, Giles T, Helliwell T: Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Cytopathology*. 2006;17:251-256.
68. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(5):867-93, <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000500027>.
69. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, Yamashita H: Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg*. 2001;136:334-337.
70. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US Differentiation-Multicenter Retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762-70.
71. Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, Matsumoto M, Sato S, Yasuda S, et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2011;21(1):37-41. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2010.0050>.
72. Li QS, Chen SH, Xiong HH, Xu XH, Li ZZ, Guo GQ. Papillary thyroid carcinoma on sonography. *Clin Imaging*. 2010;34(2):121-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2009.03.003>.

73. M. Peli , E. Capalbo, M. Lov isatti, M. Cosentino, E. Berti, R. Mattai Dal Moro,M. Cariati. Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Guidelines and recommendations vs clinical practice; a 12-month study of 89 patients. *Journal of Ultrasound*. 2012;15:102-107.
74. Mohammadi A, Hajizadeh T, Evaluation of diagnostic efficacy of ultrasound scoring system to select thyroid nodules requiring fine needle aspiration biopsy, *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(8):641-648.
75. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Lee HY, Song DE, Kim JK, et. all. A focal marked hypoechogenicity within an isoechoic thyroid nodule: is it a focal malignancy or not? *Acta Radiol*. 2014 Jun 17. pii: 0284185114539322.
76. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med*. 2004;23:1455-1464.
77. González-González A, Mate Valdezate A, Parra Arroyo A, Tenías Burillo JM. Diagnostic efficiency of sonographic findings of thyroid nodules in the detection of malignancy. *Endocrin Nutr* 2010; 57: 240-4.
78. Lee J, Lee SY, Cha SH, Cho BS, Kang MH, Lee OJ. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification. *Thyroid*. 2013;23(9):1106-12. doi: 10.1089/thy.2012.0406.
79. Ugurlu S, Caglar E, Yesim TE, Tanrikulu E, Can G, Kadioglu P. Evaluation of thyroid nodules in Turkish population. *Intern Med*. 2008;47(4):205-9.
80. Cantisani V, Catania A, De Antoni E, Greco R, Caruso R, Di Segni M, et al. Is pattern III as evidenced by US Color-Doppler useful in predicting thyroid nodule malignancy? Large-scale retrospective analysis. *Clin Ter*. 2010;161(2):e49-52.

81. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:687-91.
82. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM: Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1941-6.
83. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:109-42.
84. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid.* 2009;19(11):1215-23. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0155>.
85. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery.* 1992;112:1139-46.