

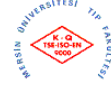
**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD NODÜLÜ BULUNAN HASTALARIN TİROİD
HORMON PROFİLİ, ULTRASONOGRAFİ ve TİROİD İNCE
İĞNE ASPIRASYON BİOPSİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ; RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

**Dr. Burçin TELLİOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Esen AKBAY
MERSİN-2008**



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD NODÜLÜ BULUNAN HASTALARIN TİROİD
HORMON PROFİLİ, ULTRASONOGRAFİ ve TİROİD İNCE
İĞNE ASPİRASYON BİOPSİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ; RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

**Dr. Burçin TELLİOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Esen AKBAY
MERSİN-2008**

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında, çalışma süresi boyunca desteğini esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Esen Akbay'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki ihtisas sürem içinde, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen değerli hocalarım, Prof. Dr. Atilla Yalçın'a, Prof. Dr. Kamuran Konca'ya, Prof. Dr. Ertuğrul Seyrek'e, Prof. Dr. Orhan Sezgin'e, Doç. Dr. Engin Altıntaş'a, Doç. Dr. Ahmet Kıyıkım'a, Doç. Dr. E. Naci Tiftik'e, Yrd. Doç. Dr. Kerem Sezer'e, Doç. Dr. Hüseyin Abalı'ya ve Doç. Dr. Gültekin Gençtoy'a yürekten teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarda bulunan Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Biyokimya Anabilim Dallarının değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve rotasyon yaptığım kliniklerdeki, acı, tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezin, hasta verilerinin kayda geçişi esnasında yardımlarını esirgemeyen Arşiv Bölümü çalışanlarına ve tezin istatistiksel verilerinin oluşturulması aşamasında desteğini hiç esirgemeyen Prof. Dr. Erdem Akbay'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Tiroid Bezi Anatomisi	8
Tiroid Bezi Fizyolojisi	8
Tiroid Nodülü	10
Kolloid Nodül Patogenezi	11
Tiroid Nodülüne Tanısal Yaklaşım	12
Öykü	12
Fizik Muayene	13
Laboratuvar	14
Radyolojik Tanı Yöntemleri	15
Ultrasonografi	15
Sintigrafi	17
Diğer Tanı Yöntemleri	19
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	19
Tiroid Nodülü Takip ve Tedavisi	22
GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
Hastalar	27
Yöntemler	27
İstatistiksel Yöntem	28
BULGULAR	29
TARTIŞMA	36
SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	40
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	48
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	49
TABLolar DİZİNİ	50

ÖZET

Tiroidin nodüler hastalığı sık görülen bir endokrin patolojidir.

Çalışmamızda, tiroid nodülü olan hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi ve bu bulguların nodüllerin sitopatolojik özellikleri ile ilişkisinin saptanması amaçlandı. 2004-2008 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran, muayene ile veya radyolojik tetkik sırasında tesadüfi olarak tiroid nodülü saptanan 18-80 yaş arası 533 kadın ve erkek hastanın dosyaları tarandı. Yeterli verisi olan 456 hastanın cinsiyet, yaş, ailede guatr veya tiroid hastalığı, tiroid kanseri, başka organ malignitesi, boyun bölgesine radyasyon, tiroid operasyonu öyküleri kaydedildi. Laboratuvar değerlerinden serbest triiyodotironin (sT3), serbest tetrayodotironin (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroid peroksidaz antikoru (antiTPO), tiroglobulin antikoru (antiTg) düzeyleri değerlendirmeye alındı. Nodüllerin ultrasonografik özellikleri, sintigrafik bulguları kaydedildi. Nodüllere uygulanan ince iğne aspirasyon biopsi (İİAB) sayısı, benign, malign, yetersiz, şüpheli, sellüler, folliküler neoplazm olup olmaması, hastaya bu sonuçlara göre cerrahi uygulanmışsa histoloji raporu kayıt edildi. Çalışmamızda histolojik sonuçlara göre malignite sıklığı %2,7 olarak saptandı ve bu oran istatistiksel olarak literatürden farklı değildi. Histolojik sonuçlarla, nodüllerin yapı, ekojenite, kalsifikasyon içeriği, halo ve kenar düzensizliği gibi ultrasonografi (USG) parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Malign sitopatolojik sonucun nodül büyüklüğü ile de ilişkisi saptanmadı. Ancak malign nodüllerin USG'de solid yapıda, hipoekoik veya mikst ekojeniteye sahip oldukları gösterildi. İİAB'de yetersizlik oranı ilk biopside %37,89 olarak saptandı. Bu oran literatüre göre yüksekti. Sonuçta klinik ve biyokimyasal değerlendirmeye birlikte USG eşliğinde yapılacak İİAB'si tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamak tanısal testtir. İİAB olguların çoğunda daha sonra izlenecek klinik adımları netleştirmektedir.

Anahtar kelimeler: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Tiroid nodülü, Ultrasonografi

ABSTRACT

Nodular disease of thyroid is a common endocrinal pathology.

In our study we aim to evaluate the clinical, radiological and laboratory findings of patients with thyroid nodules and also to detect the association between these findings and cytopathological characteristics of nodules. We searched records of total of 533 male and female patients aged 18-80 having thyroid nodule diagnosed with physical examination or incidentally during radiological examination. They admitted Mersin University Faculty of Medicine Endocrinology and Metabolism Disease outpatient clinic between 2004 and 2008. 456 patients having adequate data were recorded for sex, age, family history of guatr or thyroid disease, thyroid malignancy, malignancy of other organs, radiation exposure to neck, history of thyroid operation. Free T3 (FT₃), free T4 (FT₄), thyroid stimulating hormone (TSH), anti-thyroid peroxidase (anti TPO) and anti-thyroid globulin (anti Tg) levels were noted through biochemical markers. Ultrasonographic and sintigraphic characteristics of nodules were recorded. Also we note the number of fine needle aspiration biopsy (FNAB) performed to nodules, being of nodule as benign, malign, inadequate, suspicious, cellular, follicular neoplasm or not due to FNAB report, and if surgery done, the hystology report. In our study malignancy incidence was %2,7 due to histological results and this was similar with the literature. No significant association was seen between histological results and ultrasonographic (USG) parameters like structure, echogenicitiy, calcification, halo and side irregularity of nodules. Also malign cytopathological result was not associated with the size of the nodule. But it was shown that malign nodules were solid in structure and having hypoechoic or mixed echogenic apperance ultrasonographically. Inadequency rates were %37,89 for first biopsy at FNAB. This was higher than the reported ones in literature. As a result ultrasonography guided FNAB, associated with the clinical and biochemical evaluation, is the first step diagnostic test in management of thyroid nodules. FNAB guides for the next clinical steps in majority of patients.

Keyword: Fine Needle Aspiration Biopsy, Thyroid nodule, Ultrasonography

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıklarının bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklığı yüksektir. Bu grup içinde yer alan tiroidin nodüler hastalığı sık görülen bir endokrin patolojidir. Tiroid nodülü görülme sıklığı batı toplumlarında %4-7 arasında değişmekte¹, otopsielerde bu oran %38-50'ye kadar ulaşmaktadır². Türkiye'de 1881 hastada yapılan bir çalışmada görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen tiroid nodülü oranı %33 olarak bulunmuştur³.

Tiroid nodülleri genellikle hastalar boyunlarında bir şişlik fark ettiklerinde veya rutin muayene sırasında ya da karotis ultrasonografisi, boyun bilgisayarlı tomografisi gibi radyolojik çalışmalar sırasında tesadüfen saptanır. Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık olarak %5-6,5'inin tiroid kanseri olması nedeni ile tiroid nodülü olan hastalar araştırılmalıdır⁴. Bu kanserlerin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedavilerinde yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanıları çok önemlidir.

Tiroid nodüllerinde klinik ve diagnostik yaklaşımda rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte benign ve malign lezyonların ayrımı bu tetkiklerle kesin olarak yapılamamaktadır. İİAB sonuçları diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgilere ulaşılabildiği için İİAB'si tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır⁵.

Çalışmamızda, tiroid nodülü olan hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi ve bu bulguların nodüllerin sitopatolojik özellikleri ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tiroid Anatomisi

Tiroid insandaki en büyük endokrin bezdir. Tiroid kartilajının alt yarısında, krikoid kartilaj ve üst 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanır⁶. Tiroid sağ ve sol loblardan oluşur ve bu iki lob, trakea ve krikoid kartilajın önünde bulunan 0,5 cm. uzunluğunda olabilen istmus ile birbirine bağlanır.

Tiroid bezi ön dış yüzde infratiroid kaslar, arter (A) ve ven (V) tiroidea'lar ile dışta arkada da boyun damar sinir paketi ile arkada 2, 3, 4.'üncü trakea halkaları, farinks, paratiroid bezleri, özefagus ve Nervus (N) laringeus inferior ile komşudur.

Tiroid bezi başlıca iki arterden kanlanır; A. tiroidea süperior ve A. tiroidea inferior. V. tiroidea süperior ve V. tiroidea lateralis V. jugularis interna'ya, V. tiroidea inferior direkt sol V. brakiosefalika'ya açılır. Kocher, V. tiroidea inferior arasında genellikle dört tiroid veninin bulunduğunu belirtmiştir^{7,8,9,10}.

Tiroid glandının lenfatikleri genellikle venlere eşlik ederler. Tiroid bezinde yüksek oranda mültifokal veya intraglandüler metastatik karsinom varlığı, karsinomun istmus'a karşı loba yayılması ile sağ toraksa yayılma eğilimin olması lenfatik anatomi ile açıklanmaktadır.

Tiroid bezi otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle innerve olur. Parasempatik sinir lifleri N. vagus'un yan dalları olan N. laringeus süperior ve N.laringeus inferior'dan ayrılan sinir dallarıyla gelir¹¹.

Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezi insan organizmasında metabolizma hızı üzerine büyük etkisi olan iki hormon salgılar. Tiroksin (T₄) ve triiyodotironin (T₃), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan TSH tarafından kontrol edilir¹².

Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir^{2,13}.

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 membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir¹³.

TSH, follikül hücresi zarında bulunan adenozin trifosfataz (ATPase) enzimini aktive eder, bu enzim adenozin trifosfat'dan 3'-5' siklik adenozin monofosfat ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır^{13,14}.

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. TSH etkisi ile elementel iyot, tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu karbon atomuna bağlanır ve monoiyodotirionini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu karbon atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyodotirionin (DIT) meydana gelir. İki molekül DIT'ın tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi T₄ oluşturur. Monoiyodotirioninin DIT ile birleşmesi T₃ meydana getirir. T₃, periferik dokuda T₄'ün 5 nolu karbon atomundaki iyodun deiyodinizasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T₃ ve T₄, tiroglobulinde depolanır. Tiroid bezinden salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı T₄, , %10'u da T₃ dür. Bu iyodürlerin bir kısmı tekrar organik bağlanmaya girer; geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir¹³.

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır. Birincisi Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60'ını bağlar. İkincisi Tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30'unu bağlar. Üçüncüsü de Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10'unu bağlar. T₃'ün TBG'ye bağlanma gücü T₄'ten daha zayıftır. Böylece T₃ dokulara T₄'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T₃, T₄'e göre 3-4 kat daha aktiftir. İntrasellüler olarak sadece T₃ aktiftir. T₃ ve T₄ karaciğerlerde glukuronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T₄'ün hepatik turnoveri geriler¹⁵.

T₄'ün %0.5'i serbest halde bulunur; dolayısıyla plazmadaki serbest T₃ miktarı, serbest T₄'ten çok fazladır.

Tiroid hormonlarının serbest hali etkilidir. Tiroid hormonlarının etkisi ile birçok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır^{16,17}. Merkezi sinir sisteminin gelişmesi için tiroksin gereklidir. Tiroksin, vücudun insüline karşı duyarlılığını azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır⁷.

TSH, hipofiz ön lobunda bazofil hücrelerden salgılanan, glikoprotein yapısında bir hormondur¹⁸. TSH salgısı, hipotalamustan salgılanan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ile sağlanır. Hipotalamustan hipofize gelen portal sistem tam olarak bloke edildiği zaman; hipofizin TSH salgısı çok azalır fakat sıfıra düşmez¹³.

Tiroid Nodülü

Tiroid adenomları bir kapsülle çevrili benign neoplastik büyümelerdir. Adenom ve nodül terimleri literatürde çoğunlukla birbirinin yerine kullanılır. Bu şekilde bir isimlendirme aslında hatalıdır. Çünkü adenom, gland benzeri hücresel yapıyla birlikte özel bir benign yeni doku büyümesini anlatır. Nodül ise kist, karsinom, normal doku lobülü veya normal glanddan farklı olan diğer bir fokal lezyon olabilir (Tablo 1).

Tiroid nodülleri tiroid hücrelerinin anormal fokal büyümesi sonucu tiroid bezinde oluşan ayrı bir lezyon olarak tanımlanır. Non-neoplastik tiroid nodülleri spontan olarak ortaya çıkan glandüler hiperplazi sonucu gelişirler. Hashimoto tiroiditi veya subakut tiroidit gibi non-neoplastik tiroid hastalıklarında tiroid bezinde bir şişlik olarak bulgu verebilirler; fakat bunlar gerçek nodüller değildir.

Benign neoplastik nodüller, embryonel, fetal, folliküler, hürthle ve papiller adenomalar olarak sınıflandırılırlar. Patoloğların çoğu papiller adenom ve hürthle hücreli adenomları karsinomatöz lezyonlar olarak tanımlarlar. Tek nodüllerin hemen hemen yarısı makroskobik olarak jelatinöz bir yapıya sahiptirler. Büyük, kolloid dolu folliküllerden oluşurlar ve belirgin fibröz kapsülle tam olarak çevrelenmezler. Bu nodüller patoloğların çoğu tarafından kolloid nodüller (adenomatöz nodül) olarak rapor edilirler. Bu tür nodüller, gerçek adenomdan çok muhtemelen multinodüler guatr ilişkili fokal yapılardır. Bu tümörlerin gerçek bir kapsülü yoktur ve çoğunlukla parankim dejenerasyonu, hemosiderozis ve kolloid fagositozu gösterirler.

Tiroid nodülleri genellikle benign hiperplastik (kolloid) nodüller veya benign folliküler adenomlardır. Sadece %5-10'u karsinomdur. Genel kanı olarak tiroid adenomları başlangıçtan itibaren benignidir. Tiroid kanserleride çoğunlukla malign olarak başlarlar ve adenomdan kaynaklanmazlar. Ancak nadiren bir adenomun karsinoma transformasyonu görülebilir, fakat bu alışagelmiş bir olaylar zinciri değildir.

Tablo 1. Tiroid nodülü nedenleri

Benign	Malign
-Multinodüler guatr -Hashimoto tiroiditi -Kist (kolloid, basit veya hemorajik) -Foliküler adenom (makro veya mikro folliküler) -Subakut tiroidit	-Papiller karsinoma -Foliküler karsinoma -Hürthle hücreli karsinoma -Medüller karsinoma -Anaplastik karsinoma -Primer tiroid lenfoma -Metastatik karsinoma(özellikle meme ve böbrek)

Kolloid Nodül Patogenezi

Guatr, tiroid bezinin diffüz ya da nodüler büyümesidir. Guatr oluşumu, genellikle iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanların alınması, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Yani bez, ötiroid durumunu koruyabilmek için aktivite ve kitlesini arttırmaktadır. Dolaşımdaki immun faktörlerde tiroid hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili olabilirler .

Guatrlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür^{7,19}. Tiroid bezinde görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüsyonlar aktivite ve inaktivite fazlarının siklik düzende görülmesiyle ortaya çıkarlar. Bu durumlar bezde mutlaka hastalık derecesinde değişikliğe neden olmazlar.

Bazı fizyolojik ve patolojik stimullara karşı tiroid glandında hipertrofi meydana gelir. Aslında hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapmak için bez, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır. Bu dönemde nodülleşme yoktur. Stromada folliküllere paralel bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik follikül hücreleri follikül lümenine doğru çıkıntı yaparlar. Bu çıkıntıların çoğunun organize vasküler uzantıları olmadığından, gerçek papiller neoplazilerden ayırmak gerçekten güçtür^{5,19,20}.

Hiperplaziye yol açan stimulus ortadan kalktığı zaman veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman bezde involüsyon görülür. Eğer bezde normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (hiperinvölüsyon) diffüz kolloidal guatr

meydana gelir. Hiperinvolüsyona uğramış tiroid dokusunun mikroskopik görünümünde, kolloidle dolu yassı follikül epitel hücreleriyle çevrili büyük folliküller görülür. Bez bu safhada da halen nodüler değildir.

İnvolüsyon olayı bezde yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid follikülleri bulunursa, nodüler kolloidal guatr meydana gelir. Adenomatöz guatrda, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu hastalarda, TSH stimülasyonu devamlı olacağından, uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük folliküller bulunur ve diffüz hiperplazi meydana gelir. Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu nedenle ortaya çıkar¹⁶. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar²¹.

Eğer nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzerlik gösterirlerse, iyot transportu için yüksek kapasiteye sahipse ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur^{2,16}.

Tiroid Nodülüne Tanısal Yaklaşım

Öykü

Öykü ve fizik muayenede özellikle tiroid fonksiyon değişikliklerine, malignite kriterlerine, lokal bası belirtilerine dikkat etmek gerekir. Çoğu tiroid nodülleri asemptomatik olduğundan hastalar doktora oldukça geç başvururlar. Pek az sayıda hasta ses kısıklığı veya yutma güçlüğü ile başvurur. Nodülün benign veya malign olduğuna klinik olarak karar vermek güç hatta imkansız gibidir. Ailede medüller tiroid kanseri veya çocuklukta baş ve boyun radyasyon uygulaması anamnezi, 20 yaşın altı, 50 yaşın üstündekiler, erkek hastalar, çok sert, 4 cm'den büyük, hızla büyüyen nodüller, kas veya trakeaya fiksasyon gibi invazyon belirtileri olanlarda malignite olasılığı daha yüksektir^{22,23,24,25}. Genellikle çocuk yaşlarda timus, tonsillere veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır. Yaklaşık 300 rad üzerindeki radyasyon dozu karsinojenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki dozda ise bu risk, hücre replikasyon mekanizmasının destrüksiyonu sonucu daha fazla olmak üzere artmaktadır^{26,27,28,29}. Papiller tiroid kanserlerin %20-40'nda "ret"

gen aktivasyonunda yeniden yapılanma tesbit edilmiştir. Çernobil nükleer kazası sonrasında ortaya çıkan tiroid papiller kanserin nedeni olarak, bu radyasyon patlamasına bağlı "ret" gen aktivasyonunda yeniden yapılanma gösterilmiştir³⁰. Bir erkekteki tiroid nodülü kadınınkinden, genç bir hastadaki tiroid nodülü yaşlı hastadakinden daha fazla malignite riski taşır³¹. Yaşlı hastalarda gençlere oranla tiroid bezi daha küçüktür ve nodüler guatr, Graves'e oranla daha sık görülür¹³.

Ağrı ve hassasiyet genellikle nodül içerisine kanamayı düşündürür. Benign bir nodülde kanamaya bağlı şikayetler birkaç hafta içerisinde kaybolur. Ağrı ve hassasiyetin invazyon belirtisi olabileceği de hatırdan çıkarılmamalıdır. Tiroiddeki nodül, bazen bir başka organdan kaynaklanan kansere ait metastaz da olabilir.

Fizik Muayene

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla tiroid bezinin büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır¹⁶:

- 0: Nonpalpable; normal tiroid,
- 1a: Palpabl; baş tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen tiroid,
- 1b: Palpabl; baş ekstansiyona getirildiğinde görülebilen tiroid,
- 2: Baş normal pozisyonda iken görülebilen tiroid,
- 3: Uzaktan fark edilebilen tiroid.

Klinik muayenede çapı 1 santimetre (cm)'den küçük olan nodüller fark edilemeyebilirler. Multinodüler guatırların ancak %30'unda muayene ile nodül sayısının birden fazla olduğu saptanabilir²².

Dr. Miller'in³² 1977'de "yumuşak, 3 cm'den küçük veya difüz büyüme ile birlikte veya multinodüllü veya çok sert olmayan veya büyümeyen nodüllerin, kanser olması ihtimal dahilinde değildir" sözü bugün geçerliliğini kaybetmiş gibidir. Şöyle ki; yumuşak nodüller de malign olabilirler. Kendal'ın³³ 11 malign nodül vakasının 2'si, Gharip³⁴ ve arkadaşlarının, 56 kanserli vakasının 5'i yumuşak nodüllüdür. Diğer taraftan bu iki çalışmadaki sert nodülün yarısı benigndir. Büyümeyen nodüllerin kanser olamamasına gelince, Hamburger'in³⁵ tedavi görmeyen ve kanserli nodülü olan hastalarının %70'inde nodül büyüklüğü

hiç değişmemiş, %10'un da 6-24 ay arası süre supresyon tedavisi ile küçülmüştür.

Bütün yukarıda belirtilenlerle birlikte, aşağıdaki tabloda belirtilen bulguların varlığı malignensi lehine önemli klinik veriler olduğunu dikkate almak gerekir²⁵.(Tablo 2)

Tablo 2. Öykü ve Fizik muayenede malign tiroid hastalığı düşünölen durumlar

<ul style="list-style-type: none">-Tiroid bezinde özellikle tek nodül saptanması,-Hastanın çok genç yaşta (<20 yaş) veya yaşlı (>60 yaş) oluşu,-Erkek cinsiyet,-Ailede veya hastada multipl endokrin neoplazi anamnezi veya kuşkusunu,-Çocuklukta boyuna radyoterapi uygulandığının saptanması,-Nodülün 4 cm'den büyük oluşu,-Tiroidde sert veya çok sert kitlesel büyümenin bulunması,-Dokuda hassasiyet, seyrek olarak ağrı varlığı,-Mevcut guatrda ani büyüme,-Tiroiddeki kitle veya nodülün çevreye invazyonu,-Ses kısıklığı, stridor, disfaji varlığı,-Vokal kord paralizisinin tesbiti,-Akciğer, kemik ve karaciğerde metastatik tümör varlığı,-Kronik tiroidit zemininde nodül oluşması.
--

Laboratuvar Değerlendirme

Tiroid fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde yüksek sensitiviteye sahip olmasından dolayı ilk kullanılan laboratuvar test TSH konsantrasyon ölçümüdür³⁶. TSH normal seviyede ise ileri teste ihtiyaç yok. Eğer TSH normal sınırlar dışındaysa ikinci basamak, serum serbest tiroid hormonları ve Anti TPO düzeyi ölçümüdür. Serum TSH düzeyleri yüksek olan hastalara hipotiroidi ve santral hipertroidi ayırımını yapmak için, serbest tiroksin (sT4) ve AntiTPO bakılması önerilmektedir³⁷. AntiTPO artımı ile birlikte sT4 düzeyinin düşük ve sert, diffüz hiperplazik tiroid bezi, sıklıkla otoimmun veya Hashimoto tiroiditini gösterir³⁸.

Anti-Tg düzeyi ölçümü tartışmalıdır. Anti-Tg ölçümü, normal serum AntiTPO düzeyi olan kronik lenfositik tiroiditli hastalarda klinik ve USG eşliğinde değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tiroid nodüllerinin laboratuvar değerlendirmesinde, Tiroglobulin(Tg) ölçümü rutin yapılan bir tetkik değildir³⁹. Differansiye tiroid kanserlerinde belirgin şekilde artabilir. Bu bakımdan tümör belirleyicidir. Ancak subakut ve kronik tiroidit, graves hastalığı, İİAB'yi takiben, hatta sert bir palpasyondan sonra da artabilir. Bu sebeple maligniteye özgü değildir. Fakat malignite saptanıp yeterli tedavisi yapılmış, Tg seviyesi düşürülmüş ve hasta T4 ile süpresyon tedavisinde ise Tg düzeyinin kritik limitin üzerine çıkması metastaz geliştiği anlamına gelir.

Kalsitonin, tiroidin parafoliküler hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Medüller tiroid karsinomunda (MTK) kullanılan serum belirteçidir ve tümör yükü ile korelasyon gösterir⁴⁰. Tümörün varlığını gösterebileceği gibi bu tür kanserin nüksü ve metastazının oluştuğunu da gösterebilir. Bunun yanı sıra proton pompa inhibitörü ile tedavi edilen veya böbrek yetmezliği olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir⁴¹. Tiroid nodülü olan hastada serum kalsitonin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmezken, ailesel MTK veya multipl endokrin neoplazi2 (MEN2)'li hastalarda ölçüm yapmak anlamlıdır. Bazal serum kalsitonin düzeyi 10-100 pikogram/mililitre (pg/ml) arasında olan değerler ileri tetkik yapmayı gerektirmektedir. Serum kalsitonin düzeyi >100 pg/ml olanlarda MTK olasılığı yüksektir. Serum kalsitonin normal düzeyi <10 pg/ml dir.

Risk altındaki aile bireylerini belirlemede moleküler ve immünohistokimyasal yöntemlere başvurmak önemli bir yol olmakla birlikte bu yöntemlerden de yararlanma olanağı sınırlıdır. Günümüzde bilinen en geçerli moleküler veri MTK'nin değerlendirilmesinde başvuru Ret protoonkogen mutasyonunun belirlenmesidir⁴². Bu mutasyonun ortaya çıkarılması ile koruyucu tiroidektomi kararı verilebilmektedir. Bu protoonkojen mutasyonunun differansiye tiroid kanserlerinde de gösterilmiş olması söz konusu olmakla beraber tanı ve izlemlerde kullanılmasının günümüzde önemli bir değeri yoktur.

Radyolojik Tanı Yöntemleri

Ultrasonografi (USG):

USG tiroid nodüllerinin incelenmesinde çok faydalanan bir yöntemdir. Zararsız olduğu için gebeler ve çocuklarda da rahatlıkla kullanılır. Geliştirilmiş

yüksek rezonanslı modelleriyle 1-3 milimetre çaplı solid ve kistik lezyonlar dahi yakalanabilir^{1,2,43}. USG ile nodülün yapısı (kistik, solid veya semi solid, semikistik) olduğu, ekojenitesi, nodülün etrafında ince berrak bir halka olarak tanımlanan ve bazılarında iyi huyluluk belirtisi sayılan halo işaretinin var olup olmadığı, kalsifikasyon olup olmadığı, nodül sayısı ve nodüllerin boyutları ile ilgili bilgilerde elde edilir. Nodülün hacmi hesap edilebilir. Sonografi ile ölçülen boyutlar patolojik anatomik boyutlara kesin uyar²². Nodülün tek veya çok sayıda olduğu USG ile kolayca anlaşılır. Klinik muayene ile tek olarak düşünülen nodüllerin, %30-40 vakada multipl olduğu görülmüştür^{22,44}. Tiroid nodüllerinde mikst nodüllerin oranı oldukça yüksektir⁴⁵. Yüzde elliye kadar varan oranlar rapor edilmiştir⁴⁶.

Malign-benign ayırımı yapmada her ne kadar USG'yi, halo işareti ve konulan diğer bazı kriterlerle, İİAB ile kıyaslayanlar varsa da^{1,47} ultrasonografik metotla bu ayırım mümkün değildir⁴⁸.

USG nodül boyutlarını izlemede yararlı olabilir. Bir başka önemli nokta da İİAB uygulamasında büyük kolaylık sağlaması, ufak ve ulaşılması zor nodüllere sonografi kullanılarak İİAB'ın yapılabilmesidir⁴³.

USG Parametreleri:

1-Ekojenite: Malignensilerin çoğu hipoekoik olmasına rağmen, benign nodüllerde hipoekoik olabilmektedir. Hiperekoik lezyonlarda malignensi oranı düşüktür.

2-Periferal halo: Nodül ve daha hipoekoik olan tiroid dokusu arası alanı gösterir. Bu alanda düzensizlik, noktalanma olması bazı otörlerce malignensi açısından şüphelenilmesi gerekli bir bulgu olarak ileri sürmüştür.

3-Kalsifikasyon: Kalsifikasyonlar amorf, nodüler, lineer, globuler olabilmektedir. Adenom ve karsinomlarda görülebilmektedir. Ama papiller tiroid kanserindeki kalsifikasyon (noktalar şeklindeki konsantrik kalsifikasyon) patognomoniktir. Tiroid nodüllerindeki mikrokalsifikasyon malignensi açısından risk taşımaktadır.

4-Metastatik servikal lenf nodu: Tiroid malignensisinden metastaz alan servikal lenf nodları USG de daha yuvarlak, şiş ve hiler ekosunu kaybetmiş olarak görülür⁴⁹.

5-Vasküler akım ve hız: Dopler akım ölçümü tiroid lezyonlarında kanser tesbiti açısından değerli olabilmektedir. Malign nodüllerin çok büyük bir kısmında intranodüler kan akımı tesbit edilmiştir. Ancak malignensi açısından spesifik akım paterni gösteren bir çalışma yoktur⁵⁰.

USG-İİAB işleminin yapılacağı tiroid nodülünü belirlemede USG görünümleri önemlidir. Palpe edilemeyen çapı <10mm olan tiroid nodüllerinde malign tutulum sık görülmemekle birlikte çapı 10-15 mm arasındaki nodüllerde de kanser riski ile ilgili bilgiler açıklayıcı değildir⁵¹.

Kanser teşhisinde USG de mikrokalsifikasyonların (küçük, punktat ve hiperekoik noktalar), kenar düzensizliğinin, nodül içi karışık damarsal yapıların görülmesinin spesifitelerinin yüksek olmasına karşılık sensitiviteilerinin düşük olması (sırayla %29.0-%52.2, %55.1-%77.5 ve %74.2) bu USG özelliklerinin malign lezyonu göstermede değerlerini sınırlamıştır. Bu özelliklere ek olarak hipoeoik görüntü (kendisini çevreleyen parankim ile karşılaştırıldığında azalmış ekojenitenin görülmesi), solid lezyonun ön-arka boyunun transvers boydan daha uzun olmasıda malign lezyonu belirlemede önemli kriterlerdir⁵².

Yukarıda bahsedilen sonografik görüntülerden en az ikisinin varlığı tiroid bezindeki birçok neoplastik lezyon olasılığını düşündürmektedir (vakaların %87-93'nde) ve böylece palpe edilemeyen tiroid nodüllerine uygulanan USG-İİAB işleminin sayısı azalmıştır⁵².

Kistik ve karışık olup sıvı içeriği baskın lezyonlarda nodüllerin çoğu benignedir ancak papiller tiroid karsinomalarında (PTK) kistik olabileceğide akla getirilerek malignite şüphesi açısından bu lezyonlardan da biopsi alınmalıdır⁵³. Düzensiz sınırlı hipoeoik lezyonlar, tiroid kapsülü dışına doğru genişleme, çevre tiroid kasların invazyonu, posterior ekstrakapsüller büyüme ve rekürren laringeal sinirin tutulumu da sitolojik değerlendirme gerektirmektedir⁵³.

Şüpheli servikal lenfadenopati (LAP) varlığı yani yuvarlak görümlü, kistik değişiklikler ve mikrokalsifikasyonlar içeren, karışık hipervaskülarite gösteren büyümüş lenf nodları herhangi bir büyüklükteki tiroid nodül için İİAB endikasyonu oluşturmaktadır⁵³.

Sintigrafi

Bazı radyoaktif maddelerin tiroid dokusu tarafından muhtelif hastalıklarda ve bu arada nodüler guatrli hastalarda farklı şekilde tutulmasının

değerlendirilmesi olarak bilinen bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan belli başlı radyoaktif maddeler İyot-131 (I-131) ve Teknesyum-99 (Tech-99)' dur. Radyoaktif maddeyi hiç tutmuyorsa hipoaktif (soğuk), normal tutuyorsa normoaktif veya ılık, fazlaca tutuyorsa hiperaktif (sıcak) nodülden bahsedilmektedir. Malign nodüller çoğunlukla soğuk nodüllerdir. Ancak tiroid nodüllerinin çoğu soğuktur. Sıcak nodüller nadiren malign olabilir¹. Nodülün sıcak, soğuk olduğunu değerlendirmede I-131 kullanılmalıdır. Çünkü Tech-99 bazı malign nodüllerce de tutularak sıcak nodül görünümü verebilir⁵⁴. Bundan başka retrosternal guatr ve nodüller için de I-131 tercih edilmelidir. Tech-99 bu tür oluşumları göstermeyebilir⁵⁵. Tech-99 az maliyetli ve hemen bulunabilir olması, daha hızlı inceleme olanağı sağlaması nedeni ile daha çok tercih edilmektedir. Tech-99 dokular tarafından tutulur ve orgnifikasyonu yapılmaz³⁶. Bu nedenle bazen yanlış pozitif görüntü açısından risk oluşturur. Tech-99'un tutulumu az ise zayıf görüntüleme kalitesi oluşmaktadır. Gebeler ve emzirenlerde çocuğun radyoizotoptan etkilenmesini önleme bakımından 'Fluorescent thyroid scanning' de kullanılan tekniklerden birisidir. Bu usulle tiroid, radyoaktif americium-241 den kaynaklanan gamma ışınlamaya tabi tutulur. Bu ışınlar tiroid içerisindeki iyoda geçici olarak radyoaktivite kazandırır ve bu radyoaktivite dedektörlerce kaydedilir⁵⁵. Sintigrafi, tiroid kanserlerinde uzak metastazların aranmasında da kullanılabilir.

Tiroid nodüllerinin sintigrafide saptanabilmesi için 1 cm.'den büyük olmaları ve normal fonksiyonel tiroid dokusundan farklı aktivitede olmaları gereklidir¹¹.

Tiroid sintigrafisi bize tiroid bezi hakkında şu bilgileri sağlayabilir:

- 1-Tiroid nodüllerinin anatomik ve fizyolojik olarak değerlendirilmesi,
- 2- Kronik tiroiditlerin değerlendirilmesi,
- 3-Tiroid kanserlerinde fonksiyonel metastatik lezyonların değerlendirilmesi,
- 4-Boyunda, mediastinumda ve bazen overlerde bulunan kitlelerin değerlendirilmesi,
- 5-Operasyondan veya radyoaktif iyot ile ablasyondan sonra, geride kalan tiroid dokusunun miktarını tespit etmeyi,

6-Otonomik tiroid nodüllerinde nodülün otonom olduğunu kanıtlamak için supresyon yapılır.

7-Tek tiroid nodülü veya multinodüler guatr (MNG) ve baskılanmış TSH düzeyleri,

8-Büyük MNG (özellikle substernal baskı yapan)

9-Ektopik tiroid dokusu arandığında (struma overi, sublingual doku...)

10-Subklinik hipertroidide okült hiperfonksiyone dokunun tesbitinde kullanılır.

Sintigrafi ile ortaya çıkarılan nodüller aktivitelerine göre 4'e ayrılır:

1-Hiperaktif nodüller: Burada nodül radyoaktif maddeyi çevre tiroid dokusuna göre fazla tutar.

2-Normoaktif nodüller: Sintigrafide çevre tiroid dokusuna benzer aktivite gösteren nodüllerdir.

3-Hipoaktif nodüller: Tiroidin diğer kısımlarına göre daha az aktivite tutan nodüllerdir.

4-Non-fonksiyone nodüller: Hiç aktivite tutmayan nodüllerdir.

Hipoaktif ve non-fonksiyonel nodüllere soğuk nodüller adı da verilir.

Diğer Tanı Yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi ve Manyetik rezonans yöntemlerine tiroid hastalıkları tanısında nadiren gereksinim duyulur. Retrosternal guatr olgularında tanı için önemli yöntemlerdir. Bunun dışında malign dokunun mediastinal ve yöresel yayılımı, kartilaj harabiyetinin bulunup bulunmadığını, invazyonları ve lenfatik yayılım ile akciğer ve karaciğer metastazlarını değerlendirme açısından gerekli olabilir⁵⁶.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)'de tiroid patolojilerinde kullanılmaktadır. Özellikle son zamanlarda Tg düzeyleri yüksek olupta I131 sintigrafisinin negatif olduğu diferansiye tiroid kanserlerinde "F18-2-Floro-2-Deoksi-D-Glukoz pozitron emisyon Tomografi" yöntemi ile lokalizasyon yapılabileceği iddia edilmektedir⁵⁷. Birçok kanserin takibinde ve evrelemesinde kullanılan PET ile tiroid insidentilomaları tesbit edilebilir.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Nodüle 20-25 kalibreli ince iğne ile girip aspire edilen hücre ve hücre topluluklarının boyanarak incelenmesi esasına dayanır¹. Deneyimli ellerde

%97'ye varan oranda yeterli aspirasyon yapılabilir¹. Yeterli aspirasyon her yaymada 6 küme hücre bulunması olarak tarif edilmiştir. Yeterli aspirasyon elde edilememesi kistik komponentli lezyonlardan, degenerasyon ve hemorajiye uğramış oluşumlardan veya vasküler neoplazmlardan kaynaklanabilir⁵⁸. Bazen de tümörün küçüklüğü, ulaşılması zor lokalizasyonlarda olması yeterli materyal elde edilememesine neden olabilir. Küçük ve ulaşılması zor lokalizasyonlarda ultrason yardımıyla sonuç elde edilebilir²³.

İİAB 0.5-1 cm. çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir. Uygulamada genellikle 20-22 no ve dış çapı 0.6-0.7 mm. olan iğneler kullanılmaktadır. Küçük nodüllerde İİAB'nin başarısı yapan kişinin deneyimine, kitlenin immobilize edilip edilmemesine, nodülün yüzeyde ya da derinde olup olmaması gibi faktörlere bağlıdır¹⁴. İİAB uygulaması sırasında hasta sırtüstü yatırılır, omuz altına bir yastık konur, baş ekstansiyona getirilir, tiroid glandı ve nodül muayene edilir. Klinisyen İİAB için optimal pozisyonu ayarlar. Nodül nondominan elin parmaklarıyla tutulur ve immobil duruma getirilir. Nodül üzerindeki deri alkol ile silinir. Hastaya önce yutkunması sonra 10 saniye kadar yutkunmaması söylenir. Klinisyen uygun kalınlıkta ince iğne ile kitlenin en belirgin yerinden kitleye girer. Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksenini boyunca çeşitli yönlerde hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyal alınması sağlanmış olur. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarılır. Böylece materyalin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Daha sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir yeniden iğneye takılır. İğne içindeki materyal bir lam üzerine püskürtülür. Bir diğer lam yardımıyla materyelin yayması yapılır. Eğer materyal az ise işlem birkaç kez denenebilir. İşlemden sonra biopsi yapılan yere 5 dakika kadar basınç uygulanıp hemostaz sağlanır⁵⁹.

İlk uygulamaların yapıldığı dönemlerde en önemli komplikasyon olarak iğnenin girdiği yol boyunca, lenf kanallarına ve venöz sistemine tümör yayılması olabileceği ileri sürülmüştür⁶⁰.

İİAB uygulandığında yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Genel olarak bu durum aşağıdaki nedenlere bağlıdır⁶⁰.

I) Biopsi yapılırken yapılan hatalar:

A) Nodülden yetersiz materyal alınması:

1) Hastanın pozisyonu ve kitlenin immobilizasyonunda yapılan hatalar sonucu nodüle ulaşamama,

2) Yetersiz negatif basınç uygulanması ve/veya iğnenin uzun eksen boyunca yapılan hareketlerin yetersiz olması.

B) Hücreden fakir materyal alınması:

1) Tiroid bezinde bulunan kist ya da başka nedenlere bağlı olarak görülen sıvının, solit dokudan alınan materyali dilüe etmesi sonucuna bağlı olabilir.

2) Materyalde pıhtı kalıntıları bulunmasına bağlı olabilir.

3) Materyalin aspirasyonundan sonraki hazırlanmasında yapılan hatalar sonucu olabilir.

II) Materyalin sitopatolojik yorumunda yapılan hatalar:

a) Deneyimsiz sitopatolojistin yorum hatalarına,

b) Çeşitli merkezlerdeki İİAB patolojik yorumlama kriterlerinin birbirinden farklı olmasına,

c) Aspire edilen materyalin malignite teshisi için yeterli ayrıntıya sahip olmamasına bağlı olabilir.

III) Tümörün kendisine bağlı olarak da yanlış negatif sonuçlar alınabilir:

Belli başlı nedenleri şunlardır:

a) Tümör kistik yapıya sahiptir ve kist sıvısında sitolojik inceleme için yeterli hücre olmayabilir,

b) Tümörün iyi diferansiye karsinom ya da mikst lenfoma olması durumunda değerlendirme güç olabilir

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

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

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

İİAB uygulamalarında kitleden yeterli materyel alımı için ultrasonografi rehberliğinden yararlanılabilir. Böylece kitlenin solit kısmından materyel alınabilir ve hematoma, kist lezyonlarından uzaklaşmış olur⁷.

Yöntemin sensitivitesi için %85-100, spesifitesi için %47-100 arası değişen rakamlar bildirilmiştir^{13,18,21}. İİAB ile komplikasyon yok denecek kadar azdır¹⁵. İİAB'ın bir başka avantajı da cerrahi planlamada frozen kadar aydınlatıcı olmasıdır⁶¹. İİAB ile folliküler ve hürthle hücreli benign neoplazmları bu türlerin kanserlerinden ayırmak zordur. Malign olup olmadığına karar verilemeyerek şüpheli kategoriye konulan ve cerrahiye verilmesi gereken vakaların önemli bir kısmını böyle neoplazmlar oluşturmaktadır.

İİAB sonuçlarını değerlendirmek için genel olarak kullanılan 4 kategori vardır: Benign (%70), malign (%5), şüpheli(%10), yetersiz (%15)⁶².

Benign (negatif) sitolojik sonuç en sık görülenidir. Benign sitolojik sonuç, benign kolloid nodül, makrofolliküler adenom, lenfositik tiroidit, granülomatöz tiroidit, benign kistleri kapsamaktadır. En sık görüleni kolloid nodüldür⁶³.

Malign (pozitif) sitolojik sonuç, PTK, MTK, anaplastik karsinom ve metastatik kanseri içermektedir. Malign sitolojik sonuç içinde en sık görüleni ise PTK'dır⁶⁴. İntranükleer halo ve psammom hücreleri, PTK için patognomaniktir⁶⁵. Tiroitteki metastatik lezyonlar yaygın değildir ve çoğunlukla primer böbrek, akciğer, kolon, melanom, meme, prostat kanserlerinden kaynaklanır⁶⁶.

Şüpheli (belirlenemeyen) sonuçlar kesin sitolojik tanının yapılamadığı örneklerdir⁶⁴. Genelde bu örnekler folliküler neoplazım, hürthle hücreli neoplazm, papiller kanser veya lenfomadır. Bu grup lezyonların adenoma veya karsinoma tanısı kapsül veya lenfovasküler invazyonuna göre olacağından kesin tanı için lezyonun tamamen çıkarılması gerekmektedir.

Tanımlanamayan (yetersiz) sonuçlar ise tanı koymak için yetersiz folliküler hücre olduğunda oluşur. Reaspirasyon, vakaların %50'nde tatmin edici sonuç verir⁶². Reaspirasyon için biyopsiler arasında en az 4 hafta ara olmalıdır. Çünkü ilk biopsinin kanaması ve iltihabı ikinci biopsinin doğru şekilde yorumlanmasını kısıtlar. Kistik nodüllerden yapılan örneklemeler sadece sıvı içerip kistin solid parçasını içermediğinde örnekleme hatası olarak kabul edilip yetersiz numune olarak tanımlanır⁶⁷.

Takip ve Tedavi

Tiroid nodüllerinin takibi hikayenin, fizik muayenenin, ultrason değerlendirmesinin ve sitolojik sonuçlarının kombinasyonuna dayanır (Tablo 3)⁶⁸.

1) Benign nodüller: İİAB ile teşhis edilen benign ve biyokimyasal olarak normal olan nodüller spesifik bir tedavi gerektirmezler. Nodül büyük ve bası semptomlarına neden oluyorsa o zaman cerrahi yaklaşım gerekebilir. Toksik nodüllere ise medikal tedavi ve/veya radyoaktif iyot girişi ya da cerrahi müdahale gerekir.

Benign nodüllerde, İİAB'deki yaklaşık <math><5\%</math> yanlış negatif orandan dolayı yıllık klinik muayene takibi ve ultrason tekrarı gereklidir⁶⁸. Birçok benign nodül, zamanla yavaşça büyür⁶⁹, ancak yeniden biopsi endikasyonu doğuran önemli büyümeyi neyin oluşturduğu konusunda bir fikir birliği yoktur⁷⁰. Büyümenin tanımı, iki veya daha fazla >2mm büyüklüğündeki minimum artışla, nodül çapındaki %20 artıştır⁷¹. Elle muayene veya sonografi ile nodül büyümesinin kanıtı varsa ultrason rehberliğinde tekrar İİAB yapılmalıdır. Ultrasonda görülen hertürlü malignite şüphesinde de derhal İİAB tekrarlanmalıdır. Eğer nodül büyüklüğü sabit kalmışsa bir sonraki takibe kadar olan aralık uzatılabilir⁷¹.

a) Tartışmalı uygulama olan levotiroksin (LT4) ile serum TSH'nin supresyonu palpabl tiroid nodüllerinin küçülmesi ve yeni nodüllerin oluşumunun önlenmesi veya küçük olanların büyümesinin önlenmesi amaçlıdır⁷².

Bazı raporlar tiroit nodüllerinin küçülmesinin tedavi edilmeyen hastalardan ziyade uzun zamanlı TSH supresyonu uygulanan hastalarda sıklıkla görüldüğünü göstermiştir⁷³. Ancak nodüler tiroidi olan hastalarda rutin LT4 tedavisi tavsiye edilmez⁷⁴.

b) Nodül içine alkol enjeksiyonu tiroid nodüllerinin tıbbi olmayan tedavisinde kullanılan USG eşliğinde yapılan, invaziv tedavi yaklaşımıdır⁷⁵. Perkütan etanol enjeksiyonu (PEI), tiroit kistlerinde ve kistik komponentin baskın olduğu kompleks tiroit nodüllerinin tedavisinde etkilidir. Aspirasyon tiroit kistlerini tedavi edebilir ancak yinelemeler yaygındır⁷⁶. Tekrarlayan büyük kistlerin tedavisi ise operasyondur. PEI ile tedavi edilen vakaların %90'ında nodül hacminde %50'den fazla azalma saptanmıştır⁷⁷.

PEI cerrahi tedavinin uygun olmadığı gösterilmedikçe solid ve soğuk nodüllerde, tedavi oranının düşük ve tekrarlama olasılığı yüksek toksik ve büyük (nodül hacmi>5 ml) nodüllerde, toksik MNG'lerde yapılmamalıdır⁷⁸.

Eğer nodülün PEI için uygun olduğu düşünülürse öncelikle USG eşliğinde biyopsi ile nodülün kötü huylu tutulumu dışlanmalıdır⁷⁹.

c) Cerrahi tedavi: Tiroid nodüllü hastalarda cerrahi tedavi için endikasyonlar şunlardır;

Semptomlar: Hastalardaki yutkunma sırasında takılma hissi, boğulma hissi, nefesin kesilmesi (özellikle sırtüstü uzanırken), ses kısıklığı, boyunda baskı hissi şikayetleri genelde tiroid nodülü büyükse veya substernal uzanımı varsa oluşur.

İlişkili hipertiroidizm: Büyük toksik uninodüler guatr veya multinodüler guatr (MNG) cerrahi olarak veya radyoiodin ile tedavi edilebilir. MNG da tamamına yakın tiroidektomi, toksik nodüllü hastada yalnız tiroid lobektomi uygulanır.

Nodüler büyüme: Bir tiroid nodülü İİAB'da benign bulgularına rağmen ebatça büyüyorsa cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Şüpheli veya malign İİAB sonuçları: Şüpheli tiroid nodüllü hastalar hastanın hipotiroidizm, irradyasyon geçmişi veya çoklu tiroid nodülü olup olmamasına göre tiroid lobektomi, istmektomi veya total tiroidektomi ile tedavi edilebilir. Cerrahi işlem süresinde frozen yapılması, cerrahiye karar vermede önemlidir⁸⁰.

d) Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi: Radyoaktif iyot tedavisinin amacı, fonksiyon gösteren alanların ablasyonu ve tiroid bezinin normal çalışmasının gerçekleştirilmesidir⁸¹. Bağımsız tiroid nodülleri genellikle toksik guatlardan çok daha radyorezistansdır ve başarılı bir tedavi için daha yüksek radyasyon dozuna ihtiyaç gerekebilir⁸².

Radyoiodin tedavisi şüpheli malign tutulumu olmayan, tiroidektomi öyküsü olan, cerrahi müdahale için risk taşıyan küçük guatr (<100 ml) olan hastalarda uygulanmaktadır. Bu tedavi bası semptomları olan, tedaviye dirençli ve yüksek miktarda RAI gerektirecek büyük nodülleri olanlarda, tirotoksikozun hemen çözümü isteniyorsa ilk uygulanacak tedavi değildir⁸¹. Radyoiodin tedavisinin kesin kontrendikasyon olan durumlar hamilelik ve emzirme dönemidir. Bu nedenle üreme çağındaki RAI tedavisi uygulanacak kadınlara tedavi öncesinde her zaman gebelik testi yapılmalıdır⁸¹.

RAI tedavisi özellikle hiperfonksiyonlu tiroid nodülleri veya toksik MNG'li hastalarda %85-%100 arasında başarılıdır⁸². Tedaviden sonra tiroid hacmi önemli ölçüde azalır; 3 ayda %35, 24 ayda %45. RAI tedavisi etkili ve

güvenlidir. Büyük epidemiyolojik araştırmalar, yüksek dozlarda RAI'nın tiroid kanserine, diğer solid tümörlere veya lösemiye yol açabileceğine dair klinik olarak önemli etkisinin olduğunu göstermemiřtir⁸³.

RAI uygulamasından önce tiroid radyoyodin alımını bozmamak için yüksek iyot içerikli ilaçların (amiyodoron, doymuş potasyum iyodür solüsyonu) alımından kaçınılmalıdır. Normal tiroid dokusunun radyoyodin alımını engellemek için mümkünse antitiroid ilaçları tedaviden en az 3 hafta önce kesilmelidir ve tedavinin etkinliğinin azalmasını önlemek için tedaviden sonra 3-5 güne kadar uygulanmamalıdır.

RAI tedavisi TSH değeri 0,5 μ U/ml'yi geçtiğinde genelde başarılı olarak tanımlanmıştır. Tirotoksikoz tam olarak tedavi edilememişse, TSH halen <0,1 μ U/ml ise radyoyodin tedavisi 3-6 ay sonra tekrarlanmalıdır.

2) Malign nodül: İİAB'de malign sonuç cerrahi müdahaleyi gerektirir⁸⁴.PTK için total tiroidektomi tercih edilen tedavi seğeneğidir. 20 yıl sonra sırasıyla tiroid lobektomiden sonra lokal tekrarlama ve nodal metastaz %14 ve %19, bilateral rezeksiyondan sonra %2 ve %6 olarak tesbit edilmiřtir⁸⁵.

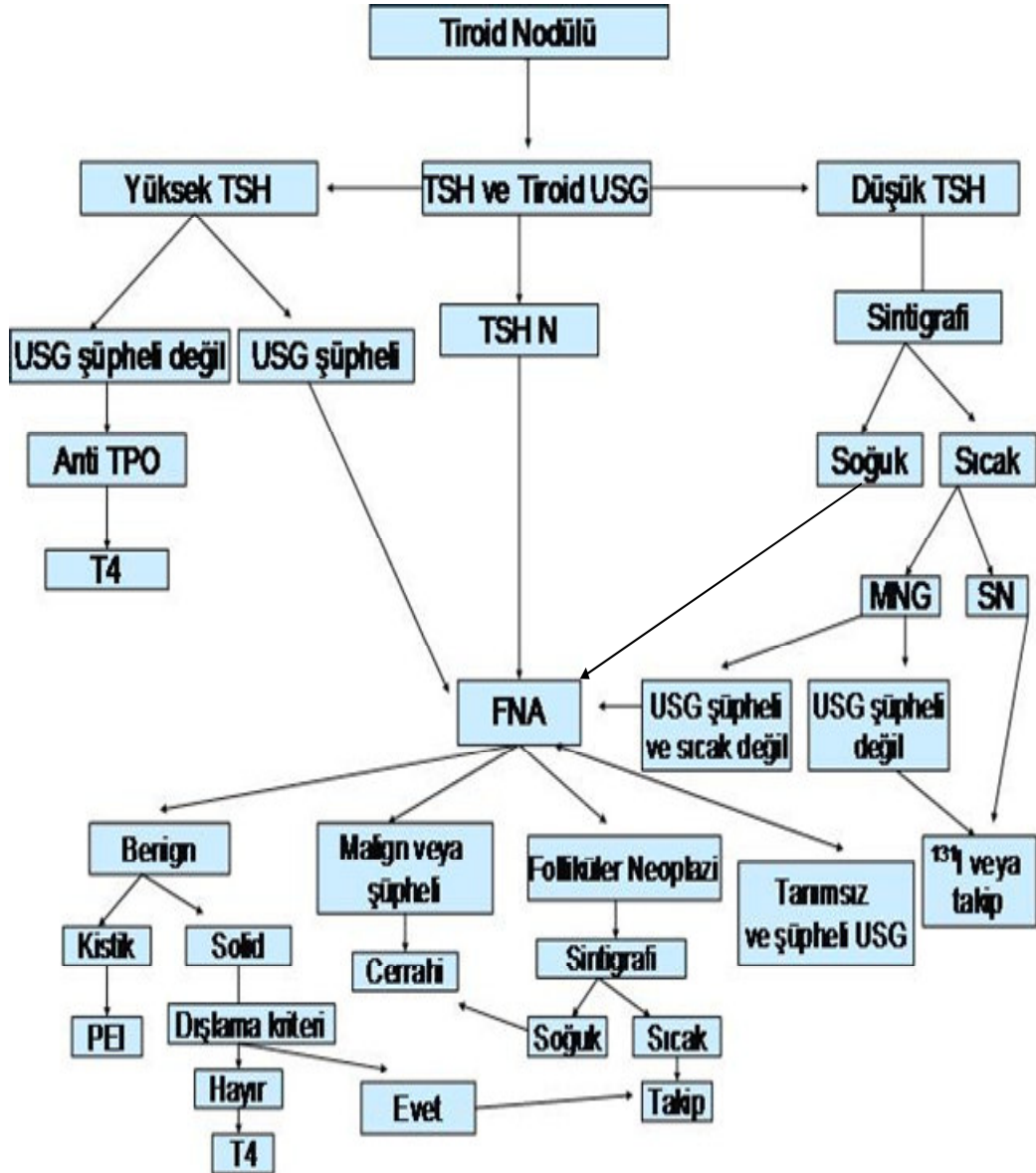
Foliküler tiroid kanser (FTK), minimal ve geniş invaziv olarak sınıflandırılır. Minimal invaziv FTK, daha yaygın bir tür olup, sadece kapsül tutulumu mevcuttur ve tiroid lobektomi uygundur. Geniş invaziv FTK'da vasküler invazyon vardır ve tedavide total tiroidektomi uygulanır⁸⁶. PTK ve FTK'lı hastaların total tiroidektomiye takiben I131 uygulaması, özellikle >15 mm ve ameliyat sonrası artık hastalığı kalanlarda çok iyi fayda göstermektedir⁸⁷.

MTK total tiroidektomi ve seviye 6 nod incelemesi ile tedavi edilmelidir. Anaplastik tiroid kanserlerinde kemoterapi ve radyoterapi başlıca tedavi şekilleridir⁸⁸.

3)Tanımlanamayan: Cerrahi müdehalelerde bu gibi belirsiz lezyonların %20'inde malignensi saptanmıřtır⁸⁹. Tanımlanamayan grup folliküler neoplazm, hürtle hücreli tümör ve klasik özellikleri taşımayan atipik görünümdeki PTK'i kapsamaktadır⁹⁰. Mayo klinik tarafından yapılan büyük çalışma serilerinde %15 folliküler neoplazm, %14 hürtle hücreli neoplazm ve %65 atipik lezyonlar tesbit edilmiřtir⁸⁹. Sitolojik olarak tanımlanamayan lezyonların tedavisinin cerrahi olması konusunda genel olarak mutabık kalınmıştır.

4) Tanısız: Yetersiz örnek genelde az veya hiç folliküler hücre içermeyen kistik nodülden kaynaklanır⁹¹. Bu numunelerin tekrar biyopsisi ile %50'inde yeterli sonuç alınır⁹². Ancak iyi tekniğe, tekrarlanan biopsilere rağmen numunelerin %5'i tanısız kalır. Bu nodüller cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

5) Biopsi tekrarı: Rutin biopsi tekrarın gerekliliği açık değildir. Nodüde büyüme, kistik lezyonlarda tekrarlama, 4 cm den büyük nodüller, yetersiz İİAB sonucu, levotiroksin tedavisinden sonra nodüde küçülme olmaması durumlarında biopsi tekrarı önerilmektedir.



Şekil 1. Tiroid nodülüne yaklaşım

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar

2004-2008 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran muayene ile veya radyolojik tetkik sırasında tesadüfi olarak tiroid nodülü saptanan 18-80 yaş arası 533 kadın ve erkek hastanın dosyaları tarandı. Bu araştırma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Yöntemler

Hastaların cinsiyet, yaş, ailede guatr veya tiroid hastalığı, tiroid kanseri, başka organ malignitesi, boyun bölgesine radyasyon, tiroid operasyonu öyküleri kaydedildi.

Laboratuar değerlerinden sT3, sT4, TSH ve tiroid otoantikörleri anti-TPO, anti-tg düzeyleri değerlendirmeye alındı. sT3 (2,8-7,1 pmol/litre), sT4 (12-22 pmol/l), TSH (0,27-4,2 µIU/ml) düzeyleri Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında elektrokemuluminisans yöntemiyle çalışıldı. TSH referans aralığının dışında olan hastalar TSH düzeyi < 0,27 µIU/ml, sT3 ve sT4 düzeyleri yüksek ise aşikar hipertiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidili kabul edildi. Yine TSH değeri > 4 µIU/ml olan hastalar sT3 ve sT4 düzeyleri düşük ise aşikar hipotiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipotiroidili kabul edildi. sT4 ve TSH düzeyleri normal referans sınırları içinde olan hastalar ötiroid olarak değerlendirildi.

Tiroid otoantikörleri Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında makroelisa (Abbott-AxSYM system) yöntemiyle çalışıldı. Bu yöntemle göre anti-TPO > 12 IU/ml ve/veya antiTg > 34 IU/ml ise hastalarda antikor pozitifliğinin olduğu düşünöldü.

Tiroid USG Tıp Fakültesi Radyoloji bölümünde veya Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ultrasonografi ünitesinde Ge-Logic 9 USG cihazı ve 12 MHz multifrekans lineer prob kullanılarak yapıldı. Tiroid USG'de her nodül için şu sonografik özellikler kaydedildi: parankim yapısı, ekojenite, çevresinde halonun olup olmaması, kalsifikasyon olup olmaması, kalsifikasyon tipi. Nodül boyutları iki yönden ölçöldü. Nodül parankimi solid, kistik ve karışık olarak sınıflandırıldı. Her nodölün ekojenitesi tiroid dokusuna göre izoekoik, hipoekoik

ve hiperekoik olarak isimlendirildi. Kalsifikasyonlar kaba ve ince kalsifikasyonlar olarak sınıflandırıldı.

İİAB'ler Endokrinoloji ve Metabolizma ünitesinde uzman doktorlar tarafından USG eşliğinde, 0,70*32 mm (25 gauge) kalibresindeki iğnelerle, hasta yatar pozisyonda iken anestezi uygulamadan yapıldı. 1 cm'nin üzerindeki ulaşılabilen ve ultrasonografik görünümü şüpheli olan 1 cm'den küçük nodüllere biopsi yapıldı. Her nodüle 2-4 aspirasyon yapıldı. Aspiratların yayıldığı lamaların yarısı alkolde fikse edildi.

Biopsi materyalleri Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında değerlendirildi. Havada kurutulan preparatlar May-Grünwald-Giemsa boyası ile, alkolde fikse edilen preparatlar Papanicolaou boyası ile boyanıp kapama malzemesi ile kapatılarak ışık mikroskopunda incelendi. Sitolojik tanıda benign, şüpheli, malign, yetersiz, sellüler ve folliküler neoplazm kategorileri kullanıldı.

Nodüllere uygulanan İİAB sayısı, İİAB raporuna göre benign, malign, yetersiz, şüpheli, sellüler, folliküler neoplazm olup olmaması, hastaya bu sonuçlara göre cerrahi uygulanmışsa patoloji raporu kayıt edildi.

Tiroid sintigrafileri düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılarak Tc-99m perteknetat ile yapıldı. Tiroid nodülleri radyoaktif madde tutulumuna göre normoaktif (ılık), hiperaktif (sıcak) veya hipoaktif (soğuk) olarak değerlendirildi.

Taranan 533 dosyadan yeterli verisi olan 456 hastanın bilgileri kaydedildi.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistik analizler SPSS 13.0 paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Demografik veriler için tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student-t testi ve one-way ANOVA-posthoc testler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi-square testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 456 hastanın 390'ı kadın (%85,5), 66'i erkekti (%14,5). Tüm hastaların yaş ortalaması 48,13±12,16 (14-80) iken, erkeklerin yaş ortalaması 53,79±12,32 (20-77), kadınların yaş ortalaması 47,17±11,88 (14-80) saptandı.

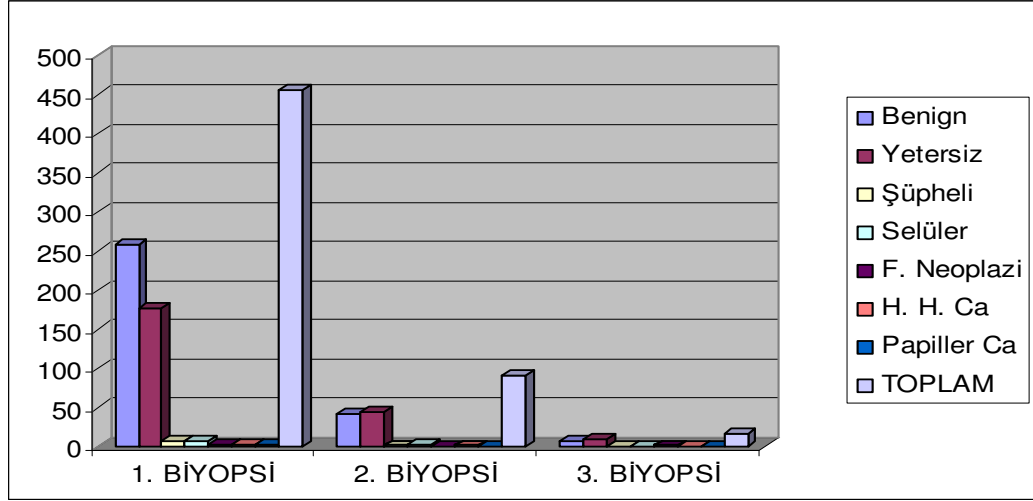
Daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş hasta sayısı 18'di (%3,8). Ailede tiroid kanseri, radyasyona maruz kalma öyküsü hiç bir hastada yoktu.

Biopsi yapılan 456 hastanın 89 'ine 2. biopsi (%19,51), 16 sına (%3,5) 3. biopsi yapıldı. İlk biopside 177 hastada(%37,89) yetersiz materyal, 259'unda (%55,3) benign sitoloji saptandı. Kalan hastaların 7'sinde şüpheli sitoloji, 6'sında sellüler, 3'ünde folliküler neoplazi, 2'sinde hürtle hücreli neoplazm, 2'sinde papiller karsinom rapor edildi. Yetersiz olanlardan alınan (89 hasta) 2. biopside 44 hastada yetersiz materyal (%50), 41'inde (%46) benign sitoloji rapor edildi. 1 hastada şüpheli sonuç, 2 hastada sellüler sitoloji, 1 hastada hürtle hücreli neoplazm raporlandı. Yetersiz raporlanan hastaların (16 hasta) 3. biopsisinde 9 hastada yine yetersiz sonuç, 7 hastada benign sitoloji raporlandı.

Tablo 3. 1, 2, 3. İİAB sonrası sonuçlar.

SONUÇ	1. BİYOPSİ(n=456)	2. BİYOPSİ(n=89)	3. BİYOPSİ(n=16)
Benign	259 (%56,79)	41 (%46,06)	7(%43,75)
Yetersiz	177 (%38,81)	44 (%49,43)	9(%56,25)
Şüpheli	7 (%1,53)	1(%1,12)	0
Sellüler	6 (%1,31)	2(%2,24)	0
F. Neoplazi	3 (%0,65)	0	0
H. H. Neoplazi	2 (%0,43)	1(%1,12)	0
Papiller Ca	2 (%0,43)	0	0
TOPLAM	456	89	16

F.Neoplazi: Folliküler neoplazi, H.H.Neoplazi: Hürthle hücreli neoplazi, Papiller Ca: Papiller kanser.

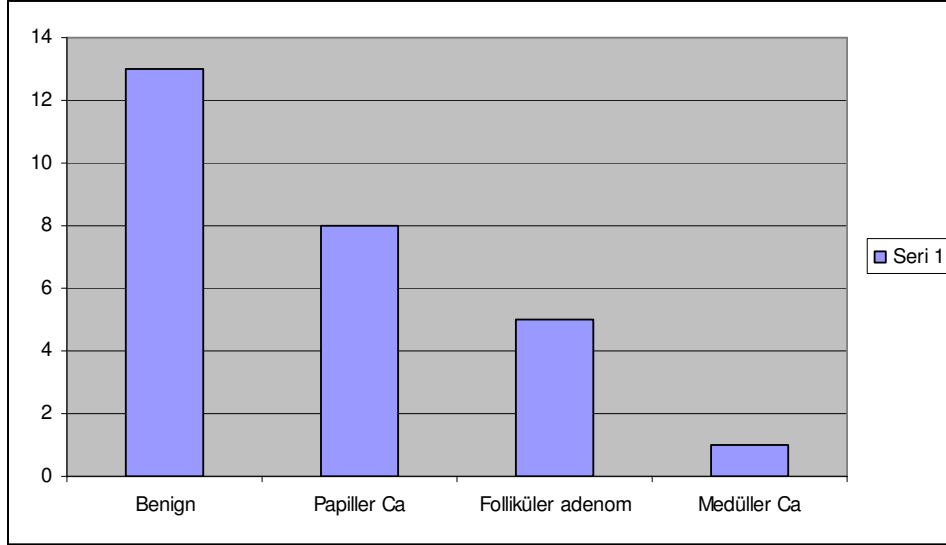


Şekil 2. 1, 2, 3. İİAB sonrası sonuçların dağılımı.

TSH değeri $<0,27 \mu\text{IU/ml}$ olan hastalar laboratuvar referans değerlerine göre subklinik veya aşikar hipertiroidisi olan hastalardı. Bu gruptaki toplam hasta sayısı 105'di (%23). TSH $<0,27$ olan 105 hastanın 41'inde (%39) sintigrafi ile hiperaktif nodül saptandı. Sıcak nodüllerin büyük oranda benign olması bu nedenle biopsi yapılması önerilmemesine rağmen hiperaktif nodüllere de biopsi yapıldı. Yetersiz materyal nedeniyle 2. kez yapılan biopsiler dahil 33 (%80) hastanın biopsisi benign olarak raporlandı. Diğer 7 hastanın biopsileri yetersizdi. Bu hastalardan birine cerrahi uygulandı ve patolojisinin benign olduğu, diğer hastaların ileri takibinin olmadığı saptandı.

105 hasta içinde TSH'sı $< 0,27 \mu\text{IU/ml}$ olup sintigrafide hipoaktif nodülü olan hasta sayısı 64 (%61)'di. Soğuk nodülü olan bu 65 hastanın 14'üne 2. biopsi (%16,9) ve 3'üne (%4,6) 3. biopsi yapıldı. Sonuçta 45 hastanın biopsisi benign olarak raporlanırken 19 hastanın biopsisi yetersiz olarak raporlandı. 65 hastanın 3'ü cerrahiye gitti. Bu 3 hastanında cerrahi sonucu benign olarak raporlandı (ameliyat öncesi 1 hasta yetersiz sonuç nedeniyle, 2 hastada benign sonuç olmasına rağmen cerrahiye verilmişti.) .

27 hastaya (%5,9) cerrahi uygulandı saptandı. Opere edilen hastalardan 13'ü (%48) benign histoloji, 8'inde (%29,62) papiller karsinom, 5'inde (%18,5) folliküler adenom, bir hastada (%4) medüller karsinom saptandı.



Şekil 3. Cerrahi sonrası patoloji sonuçları dağılımı.

Biopsi sonuçları benign olmasına rağmen opere edilen 7 hastanın 6'inde histolojinin de benign olarak raporlandığı saptandı. Bir hastada ise biopsi sonucu benign iken cerrahi sonrası patoloji papiller kanserdi. 7 hastaya 3 kez biopsi yapılmasına rağmen yetersiz materyal gelmesi üzerine cerrahi uygulandığı ve bu hastalardan 5'inde histolojinin benign olduğu, 2 hastanın folliküler adenom tanısı aldığı saptandı. Tiroid kanseri saptanan 8 hastanın 7'sinde biopsi sonuçları selüler, şüpheli, papiller kanser gibi cerrahi endikasyonu olan sonuçlardı. Bu sonuçlara göre uygulanan İİAB'nin malignite saptamadaki duyarlılığı %88,8 ve özgüllüğü %72,2 saptandı.

Sitoloji sonuçları ile cerrahi sonrası histoloji sonuçlarının karşılaştırılması tabloda verilmiştir (tabloya biopsi sonrası cerrahi endikasyonu olanlar ve/veya cerrahi uygulanan toplam 36 olgu dahil edilmiştir).

Tablo 4. Nodüllerin sitoloji ve cerrahi sonrası histoloji sonuçlarının karşılaştırılması.

		SİTOLOJİ						
		Hurtle hücreli neoplazm	Papiller kanser	Selüler	Şüpheli	Benign	Foliküler Neoplazi	Yetersiz
HISTOLOJİ	Medüller karsinom	1			2			
	Papiller kanser	1	2	1	1	1	2	
	Foliküler adenom			2	2			2
	Benign					6		5
	Operasyon kaydı olmayan			3	5		1	

Histolojik tanısı malign olan 9 hastanın (7 kadın, 2 erkek) yaş ortalaması $48 \pm 10,17$ olarak saptandı.

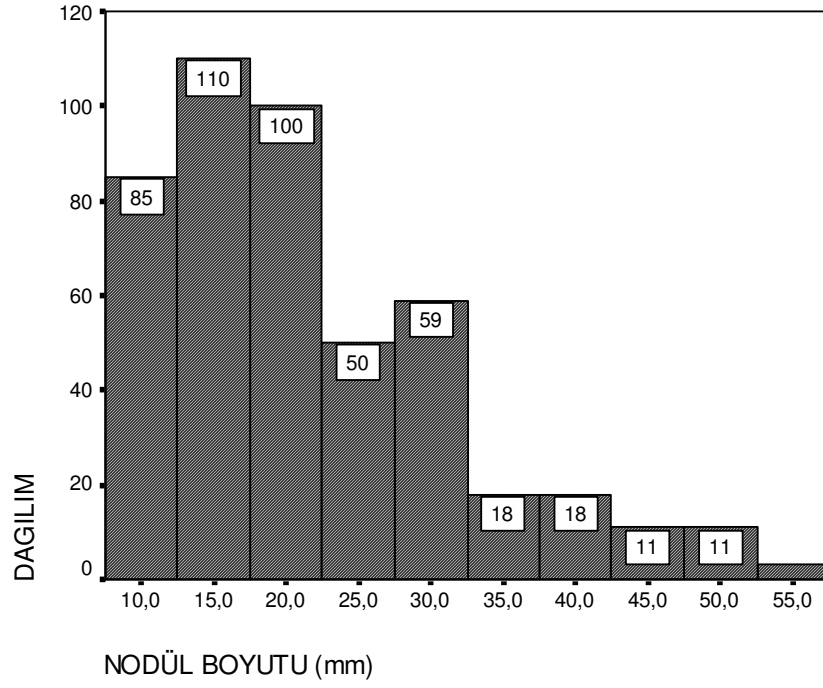
Aspirasyon biopsisi yeterli olan 332 olgudan şüpheli, sellüler ve malign sitoloji nedeniyle opere edilenlerin dokuzunda histopatolojik değerlendirmede malignite saptandı [%2,7 (9/332)].

Tüm hastalarda ortalama nodül sayısı $1,72 \pm 0,46$ saptandı (1-3 nodül). Tüm nodüllerin % 28,2'i tek, %71,8'i multipl nodüldü.

Nodül boyutlarının dağılımı şekil 3'de verilmiştir. Nodül boyutlarının ortalaması $21,7 \pm 10,12$ mm (8- 57 mm) olarak saptandı. Nodül boyutlarının en fazla olduğu grup birinci biopside foliküler neoplazi rapor edilen hastalardı. Papiller Ca gelen 2 hastanın ortalama nodül boyutunun ($11,50 \pm 2,12$) en küçük olduğu saptandı. Bununla birlikte cerrahiye verilen hastaların patoloji sonuçları ile nodül büyüklüğü arasında ilişki saptanmadı (Tablo 5).

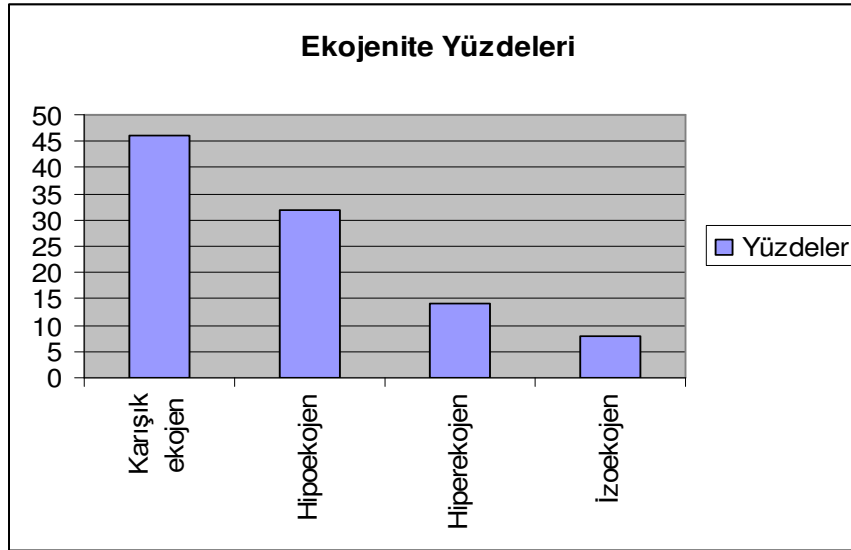
Tablo 5. Nodül boyutları ile patoloji sonuçları arasındaki ilişki.

Nodül büyüklüğü grupları (yüzdelik dilimlere göre – median= 20 mm)			
	8 – 14 mm (ilk % 25)	>14 - <28 mm (%25-%75)	>28 mm (son % 25)
	n= 133	n= 215	n= 108
Yeterli (%)	86 (%65,2)	160 (%74,8)	78 (% 72,9)
benign	83 (%62,9)	150 (%70,1)	70 (%65,4)
şüpheli	1 (%0,8)	10 (%4,7)	8 (%7,5)
malign	2 (%1,5)	-	-
Yetersiz (%)	46 (%34,8)	54 (%25,2)	29 (%27,1)



Şekil 4. Nodül boyutlarının dağılımı

Nodüller, %46 hastada karışık ekojen, %32 hastada hipoekojen, %14 hastada hiperekojen ve %8 hastada izoekojen eko yapısındaydı.



Şekil 5. Nodül ekojenite dağılımı.

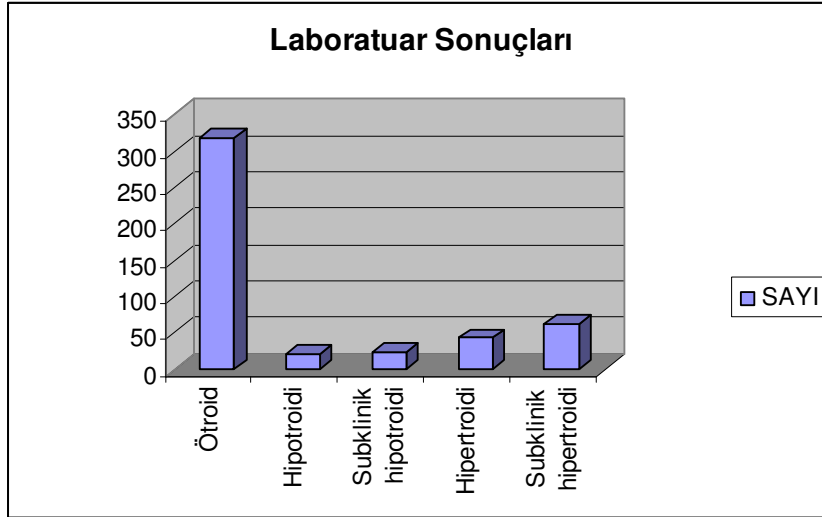
Nodüllerin yapısal olarak % 77'si solid , %6'sı kistik ve % 17'si mikst yapıdaydı.

Histolojik sonuçlarla, nodüllerin yapı, ekojenite, kalsifikasyon içeriği, halo ve kenar düzensizliği parametreleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Nodülü olan hastaların 20'sinde aşikar hipotiroidi (%4,4), 22'sinde subklinik hipotiroidi (%4,8), 43'ünde (%9,4) aşikar hipertiroidi ve 62'ünde (%13,6) subklinik hipertiroidi vardı. Hastaların 309'u (%67,8) ötiroidti. Malign nodül saptanan hastaların TSH ortalaması $3,25 \pm 4,20 \mu\text{IU/ml}$ olarak saptandı. Bu grupta hipertiroidisi olan hasta yokken bir hastada aşikar hipotiroidi vardı.

Tablo 6. Laboratuvar sonuçları.

LABORATUAR SONUC	SAYI
Ötroid	309 (%67,8)
Hipotroidi	20 (%4,4)
Subklinik hipotroidi	22 (%4,8)
Hipertroidi	43 (%9,4)
Subklinik hipertroidi	62 (%13,6)



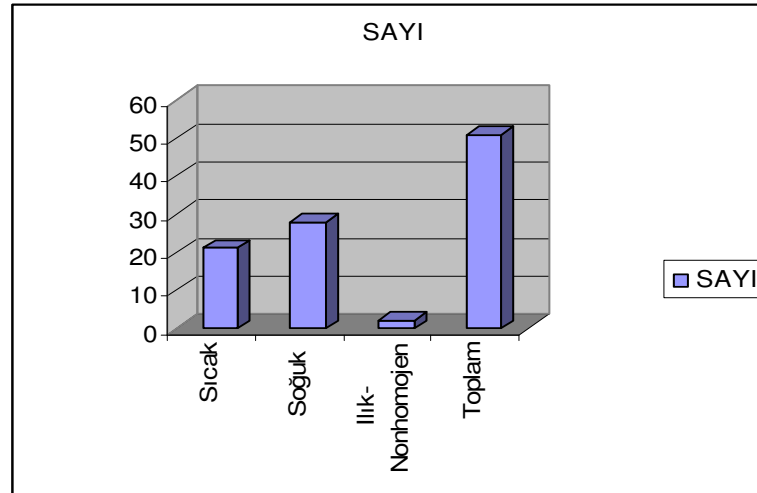
Şekil 6. Laboratuvar sonuçları dağılımı.

Hipertiroidisi olan 105 hastanın 83'nün tiroid sintigrafisi kayıtlarına ulaşıldı. Bu 83 hastanın 40'ında sıcak (%48,2), 36'sinde soğuk (%43,4), 1'inde

(%1,2) ılık nodül, 4'ünde (%4,8) diffüz hiperplazi, 1'inde (%1,2) süprese tiroid glandı ve 1'inde (%1,2) nonhomojen tutulum saptandı.

Tablo 7. Sintigrafi sonuçları.

SİNTİGRAFI SONUCU	SAYI (%)
Sıcak	40 (%48,2)
Soğuk	36 (%43,4)
Ilık	1 (%1,2)
diffüz hiperplazi	4 (%4,8)
süprese tiroid glandı	1 (%1,2)
Nonhomojen	1 (%1,2)



Şekil 7. Sintigrafi sonuçları dağılımı.

Nodül büyüklüğü ile TSH düzeyi arasında korelasyon yoktu.

Nodül sayısı ile TSH düzeyi arasında negatif korelasyon vardı ($r: -0,116$, $p<0,05$). Hipertiroidili hastalardaki ortalama nodül sayısı ($1,80\pm 0,40$), hipotiroidili hastaların ortalama nodül sayısından ($1,45\pm 0,50$) daha fazlaydı ($p<0,05$).

Nodülü olan hastaların %25,6'da Anti-TPO yüksekliği, %35'inde Anti-Tg yüksekliği vardı. Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği, hipotiroidili hastalarda ötiroid hastalardan belirgin yüksekti ($p<0,05$). Anti-TPO ve Anti-Tg arasında pozitif korelasyon vardı ($r=+0,509$, $p<0,05$).

TARTIŞMA

Tiroid hastalıklarının bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklığı yüksektir. Bu grup içinde yer alan tiroidin nodüler hastalığı sık görülen bir endokrin patolojidir.

Tiroid USG'nin klinik uygulamaya girmesi fizik muayenede tanınamayan nodüllerin saptanmasını ve değerlendirilmesini sağlamıştır. USG ile toplumda tiroid nodülü sıklığının %30-50 düzeyinde olduğu ve bu nodüllerin %5-6,5'inin malign olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda cerrahi sonuçlarına göre malignite sıklığı %2,7 olarak saptanmıştır. Bulduğumuz oranın %99 güvenlik aralığının (CI) 1,12- 5,8 olması nedeniyle bu oran istatistiksel olarak literatürden farklı değildir. Ayrıca çalışmamızda sitoloji sonuçları sellüler ve şüpheli rapor edilen 9 hasta cerrahi kayıtları olmadığı için değerlendirmeye alınmamıştır. Yapılan çalışmalarda İİAB'de verimliliği azaltan nedenlerin yetersiz örnekleme, sitopatoloğun deneyimsizliği ve folliküler lezyonların ayırımındaki güçlük olduğu belirtilmiştir⁹³. Hiperplastik adenomatoid nodül, folliküler adenom, iyi differansiye folliküler karsinom ve papiller karsinomun folliküler varyantının birbiri ile benzer sitolojik kriterlerinin olması nedeni ile bu lezyonların İİAB ile ayırımı zor olabilir⁹⁴. Hasta grubumuzda hürtle hücreli neoplazm, folliküler neoplazi, şüpheli ve sellüler olarak rapor edilen sitolojilerin histolojileri ile arasında farklılığı bahsedilen zorluk ile açıklayabiliriz. Literatürde İİAB'de bildirilen yetersizlik sıklığı %10-32 oranında değişmekle birlikte⁹⁵ bu oran çalışmamızda ilk biopside %37,89 olarak saptanmıştır. Bu oranın beklenen değer üzerinde olduğu dikkati çekmektedir. Aspirasyonda yetersiz materyal elde edilmesinin bir nedeninin nodül büyüklüğü olduğu olduğu ileri sürülmüş, 1 cm'den küçük nodüllerde yetersizlik oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hasta grubumuz nodül boyutlarına göre yüzdelerle dilimlere ayrıldığında, nodül boyutu <14 mm (ilk %25'lik grup) olan hastalarda yetersizlik oranı, nodül boyutu >14 mm olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Tanı için yetersiz folliküler hücre aspire edilmesi yetersizliği tanımlar. Yapılan çalışmalarda reaspirasyonun vakaların %50'inde tatmin edici sonuç verdiği gösterilmiştir⁶². Bizim çalışmamızda da yetersizlik rapor edilen hastalardan alınan 2. biopside %51 oranında yeterli sitoloji materyali elde edilmiştir.

Tiroid sintigrafisinin tek tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sınırlı bir rolü vardır. Yapılan taramalarda sıcak nodül %5 oranında görülmüştür ve vakaların %5'i de maligndir⁹⁷. Yaklaşık olarak nodüllerin %80-85'i soğuktur ve bunlarında %10-15' maligndir⁹⁸. Sıcak nodüllerde malignite oranı oldukça düşüktür. Muzikami ve arkadaşları otonom nodülü olan hastaların %12' sinde tiroid kanseri saptamışlardır⁹⁹. Ayrıca iyi diferansiye tiroid kanser nodülleri ¹³¹I taramasında soğuk nodül olarak görülürken Tec 99 ile sıcak ya da ılık olarak değerlendirilebilirler. Bizim çalışmamızda subklinik veya aşikar hipertiroidisi olan hastaların %39'ında Tec99 sintigrafisi ile hiperaktif nodül saptanmıştır. Bu hastaların %80'inin biopsisi benign olarak değerlendirilmiştir. Ancak biopsi materyalleri yetersiz olarak değerlendirilen diğer hastaların cerrahi kayıtlarına ulaşamamıştır.

Sitolojisi benign olarak rapor edilen bir olgunun histolojisinin papiler kanser olduğu saptanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda yanlış negatiflik değeri %7 olarak tesbit edilmiştir. Literatürde ise bildirilen yanlış negatiflik oranı %1-21,3 oranında değişmektedir⁹⁵. İİAB hassasiyeti çeşitli çalışmalarda %65 ile %98 arasında, özgüllük ise %72 ile %100 arasında rapor edilmiştir¹⁰⁰. Bizim İİAB'nin hassasiyet ve özgüllüğü sırasıyla %88,8 ve %72,2 bulunmuştur.

Nodülün tek veya çok sayıda olduğu USG ile kolayca anlaşılır. Çalışmamızda tek nodüllü hasta yüzdesi %28,2, multipl nodüllü hasta yüzdesi %71,8 olarak saptanmıştır. Klinik muayene ile tek olarak düşünülen nodüllerin %30-40 vakada multipl olduğu görülmüştür²². Bu durum fizik muayenede tiroid nodülü saptanan hastaların biopsi öncesi ultrasonografik olarak değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Klinik kriterlerin (tek ya da multipl nodül, dominant nodül, 1cm'den büyük nodül v.b) hiçbirinin maligniteyle doğrudan ilişkisi mevcut değildir⁹⁶. Çalışmamızda nodül büyüklüğünün en fazla olduğu grup birinci biyopside folliküler neoplazm rapor edilen hastalardır. Papiller karsinom sonucu gelen 2 hastanın ortalama nodül boyutunun ise (11,50±2,12) en küçük olduğu saptandı. Bununla birlikte cerrahi uygulanan hastaların patoloji sonuçları ile nodül büyüklüğü arasında bir ilişkisi saptanmamıştır.

Çeşitli çalışmalar nodüllerin ultrasonografik görünümleri ile tiroid kanserleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bazı ultrason kriterleri kanser riskinde artışı

gösterse de bu kriterlerin olmaması İİAB gerekliliğini tam olarak ortadan kaldırmamaktadır. Çalışmamızda histolojik sonuçlarla, nodüllerin yapı, ekojenite, kalsifikasyon içeriği, halo ve kenar düzensizliği gibi ultrasonografi parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte, histolojik tanısı malign olan olguların hepsinin, ultrasonografik olarak solid yapıda olduğu ve hipoekoik veya mikst ekojeniteye sahip oldukları belirlenmiştir. Ancak histolojik sonucu olan hasta sayısının az olması nedeniyle nodül parametreleri ile histolojik sonuçlar arasındaki ilişkiler ile ilgili kesin sonuçlar vermek doğru değildir.

Yapılan çalışmalarda <20 ve >60 yaş ve erkek cinsiyet grubunda malign tiroit nodülüne sahip olma riski yüksek olarak saptanmıştır⁹⁹. Bizim çalışmamızda malign nodüllerin görüldüğü yaş ve cinsiyetin, tüm hastaların yaş ortalamasından ve cinsiyet yüzdesinden farklı olmadığı bulunmuştur.

Serum TSH'un tiroid nodülleri için büyüme faktörü olduğu bilinmektedir. TSH düzeylerinin tiroid hormonu uygulaması ile supresyonu, var olan nodüllerin büyümesini ve yeni nodüllerin oluşumunu engelleyebilir. Diğer yandan tiroid nodüllerinin büyüklüğü arttıkça otonomi gösterme özellikleri artar. Bu amaçla değerlendirilen hasta grubumuzda nodül büyüklüğü ile TSH düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır, ancak nodül sayısı ile TSH düzeyi arasında negatif ilişki vardır. Grubumuzda hipertiroidili hastalardaki ortalama nodül sayısı hipotiroidili hastaların ortalama nodül sayısından daha fazla saptanmıştır. TSH düzeyinin (normal sınırlar içinde olsa dahi) tiroid kanserli hastalarda benign nodülü olan hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu TSH'ın tiroid malignitelerinin gelişme ve büyümesini uyardığı hipotezini destekleyen bir bulgudur. Çalışmamızda tiroid malignitesi saptanan hasta sayısı az olduğu için bu değerlendirme yapılmamıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Klinik ve biyokimyasal değerlendirmeye birlikte ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamak tanısal testtir. İnce iğne aspirasyon biopsisi olguların çoğunda daha sonra izlenecek klinik adımları netleştirmektedir. İlk biopside saptanan yetersizlik izlenmeli biopsi tekrarları yapılmalıdır. Özellikle 14 mm altındaki nodüllerde yetersizlik oranı artmaktadır. Malign sitopatolojik sonucun nodül büyüklüğü ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak malign nodüllerin ultrasonografik olarak solid yapıda olduğu hipoekoik veya mikst ekojeniteye sahip oldukları gösterilmiştir.

şüpheli ve sellüler olarak raporlanan sitolojilerde cerrahi endikasyon konmalıdır.

Nodüllerin sitolojileri ve histolojileri arasında uyumsuzluk olabilir. Bu uyumsuzluk bazı histolojilerin birbiri ile benzer sitolojik kriterleri taşıması ile açıklanabilir. Ayrıca yalancı negatif sonuçların olabileceği unutulmamalıdır; bu nedenle benign olarak değerlendirilen nodüller periyodik olarak izlenmeli, boyut ve ultrasonografik özelliklerinde değişiklik olan nodüller aspirasyon biopsisi ile yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama ve sitolojinin değerlendirilmesinde kullanılacak yeni tekniklerin ince iğne aspirasyon biopsisinin verimliliğini arttıracadı düşünölmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rich P: The thyroid nodule. *Annals of Internal Medicine* 1982; 6:221-32.
2. Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu ŞW, et. al.: Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1984; 144:1169-73.
3. Urgançlıoğlu I, Hatemi H *Tiroid Hastalıkları, Endokrinoloji*, Ed. Hatemi H 1997; 104.
4. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-1767.
5. Chang SH, Joo M, Kim H. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in children and adolescents. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 469-473.
6. Oyar O. *Boyun Ultrasonografisi*. İzmir: E.Ü.Basımevi 2000: 161-168.
7. Ingbar HS, Brauerman EL: *Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text* JB Lippincott Company 1989.
8. Kuran O: *Normal anatomi. Fonmül matbaası İstanbul* 1980; 364-378.
9. Lore JM: *Surgey of the thyroid gland. Otolarygol. Clin North Am* 1980; 13: 69.
10. Platzer W: *Color atlas and textbook of human anatomy. Volume 1* Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1986.
11. Ergin K, Acar H: *Tiroid cerrahisi. Yargıçoğlu Matbaası, Ankara* 1985.
12. Hershan JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropi- releasing hormone in man. *JClin Endocrinol* 1970; 31: 457.
13. Guyton CA: *Textbook of medical physiology. Seventh edition, W.B.Saunders Company,1986; 44.*
14. Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfih PG: Reevaluatın of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery* 1981; 90: 747-756.
15. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. *Endocrinol Rev* 1981; 2: 87-101.
16. Greenspan FS: The problem of the noduler goitre. *Med Clin N Am* 1991; 1: 195-209.
17. Shimkin PM, Sagerman RH: Lymphoma of the thyroid gland. *Radiology* 1969; 92: 812.

18. Wyngaarden BJ, Smith HL: Textbook of medicine, W.B.Saunders Company, Philadelphia-Tokyo, 1988; 1315-1340.
19. Van Herler A J, Ich P, Ljung BE, et al: The thyroid nodule. *Ann Intern Med.* 1982; 96: 221-232.
20. Rojeski TM, Gharrib H: Nodular thyroid disease: Medical progress. *N Eng J Med* 1984; 313: 428-434.
21. Block MA: Fine needle aspiration and lesions of the thyroid *Int. Adv Surg Oncol* 1982; 5: 1.
22. de Los Santos, Rafogha SK, Cunningham JJ, et al.: Cystic thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1990; 150:1422-7.
23. Mc Henry CR, Walfish PG, Rosen IB, et al.: Non diagnostic fine-needle aspiration biopsy: A dilemma in manegement of nodular thyroid disease. *The Am Surgeon* 1993; 59:415-8.
24. Hamming JF, Gosling BM, Vansteenies GJ,et al.: The value of fine needle biopsy in patient with nodular thyroid disease divited to in groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990;150:113-6.
25. Ingway EC: Clinical review 30 clinician's evaluation of a solitary thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(2): 231-5.
26. Greer AM: The thyroid gland. Raven Pres Ltd. New York 1990.
27. Middlesworth VL: The thyroid gland: A practical clinical treatise. Year Book Publisheres. Inc. Chiacago-London 1986.
28. Conard RA, Rall JE, Sutow WW: Thyroid nodules as a late seguela of radioactive fallout in a Marshal Island population exposed in 1954. *N Eng J Med* 1966; 274: 1391.
29. Refetooff S, Harrison J, Karansfilski BT, et all: Continuing occurence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in the infancy and childhood. *N Eng J Med* 1975; 292: 171.
30. Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman M.Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Cancer Cytopatology* 1999; 87: 299-305.
31. Griffin JE: Southwestern internal medicine conferance: Management of thyroid nodules. *MJ Med Scien* 1988; 296: 336-345.
32. Miller MJ: An approach to the thyroid nodule. *Endocrinology and diabetes* Ed. Krytton. JL. Grune and Stratton, Inc. 1975;111-120.

33. Kendall LW, Condon RE: Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *The Lancet* 1969; 1071-3.
34. Gharib H, Goellner JR, Zinmeister AR, et al.: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Annals of Internal Med* 1994;101:25-8.
35. Hamburger JI: Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1987; 147:97-9.
36. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroidscintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29 (Suppl 2):S425-S438.
37. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al (Guidelines Committee, National Academy of ClinicalBiochemistry). Laboratory medicine practice guidelines:laboratory support for the diagnosis and monitoring ofthyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3-126.
38. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN.Management of simple nodular goiter: current status andfuture perspectives. *Endocr Rev*. 2003;24:102-132.
39. Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, HegedusL, Graversen HP. Long-term observation of serum thyroglobulinafter resection of nontoxic goiter and relationto ultrasonographically demonstrated relapse. *World JSurg*. 1996;20:351-356.
40. Cohen R, Campos JM, Salaun C, et al (Grouped'Etudes des Tumeurs a Calcitonine [GETC]).Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size
41. Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C, et al. Basal calcitoninlevels and the response to pentagastrin stimulation inpatients after kidney transplantation or on chronichemodialysis as indicators of medullary carcinoma.*Thyroid*. 1999;9:943-947.
42. Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C. RET proto-oncogenemutations in multiple endocrine neoplasia type 2 andmedullary thyroid carcinoma. *Horm Res*. 1997;47:168-178.
43. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al.: Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181(3):683-7.
44. Holm LE, Dahlqvist I, Engs M, et al.: Malignant thyroid tumors after iodine - 131 therapy. *N Eng J Med* 1980; 303:188-91.

45. Cusick EL, Molntosh CA, Krukawski ZH, et al.: Management of isolated thyroid swelling; a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *Br Med J* 1990; 301:318-1.
46. Sykes D: The solitary thyroid nodule. *Br J Surg* 1980; 68:510-2.
47. Watters AK, Wattess DAK, Ahuja AT, Şuans RM, et al: Role of US in the management of thyroid nodules. *The Am J Surg* 1992; 164:654-7.
48. Hamburger JI, et al. Increasing the accuracy of fine needle biopsy for thyroid nodules . *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:1035-41.
49. Haber RS, 2000 Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 6: 396-400.
50. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 339-340.
51. Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules.*J Endocrinol Invest.* 2003;26:3-4.
52. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1941-1946.
53. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol.* 2001;11:2411-2424.
54. De Groot LJ: Thyroid neoplasia, *Endocrinology* Vol. I. third ed. De Groot et al. (Eds). Grune&Strattion 1995; 834-54.
55. Hamburger JI: Clinical exercises in Internal Medicine Thyroid Disease. Vol.I W.B Saunders Comp. Philadelphia, 1978.
56. Mazzaferri EI. Management of a solitary Thyroid Nodule *The New Eng. J. Of Med.* 1993; 328:18, 553.
57. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SDJ, Akhurst T, Finn RD, Rosal J, Rabkins Rj. 18F-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Localizes Residual Thyroid Cancer in Patients Negative Diagnostic 131I Whole Body Scans and Elevated Serum Thyroglobulin Levels. 1999; 84/7: 2291.
58. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al.: Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991; 67: 2137-41.

59. Thompson W N: Current diagnostic techniques for single thyroid nodule. *Current Surgery* 1983; 40: 255-259.
60. Clark HO: *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands*. The CV Mosby Company Missouri 1985.
61. Rifat S, Ruffin M: Management of thyroid nodules. *Am Fam Physician* 1994; 50: 785.
62. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:707–735.
63. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol.* 1987; 31:587-590.
- 64.. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 1995; 1:410-417.
- 65 Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40:223–238.
66. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1995; 1:410–417.
67. Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40:223–238.
68. Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T et al. Fate of untreated benign thyroid nodules: Results of long-term follow-up. *World J Surg* 1994; 18:495– 498.
69. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138:315–318.
70. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237:794–800.
71. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:109 –142.
72. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedus L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule: results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 50:357-363.

73. Papini E, Bacci V, Panunzi C, et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1993; 38:507-513.
74. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*. 1998; 128:386-394.
75. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results; work in progress. *Radiology*. 1990; 175:827-829.
76. Papini E, Pacella CM. Percutaneous ethanol injection of benign thyroid nodules and cysts using ultrasound. In:Baskin HJ, ed. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2000: 169-213.
77. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid*. 2004;14:125-131.
78. Goletti O, Monzani F, Lenziardi M, et al. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. *J Clin Ultrasound*. 1994; 22:175-178.
79. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995; 24:663-710.
80. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Minuto M, Barellini L. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: five years of experience. *J Am Coll Surg*. 2004; 199:243-248.
81. Meier DA, Brill DR, Becker DV, et al (Society of Nuclear Medicine). Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine. *J Nucl Med*. 2002; 43:856-861.
82. Moser E. Radioiodine treatment of Plummer's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106(Suppl 4):S63-S65.
83. Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83:1072-1077.
84. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78:826-829.

85. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ et al. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998; 124:958–964.
86. Delbridge L. Solitary thyroid nodule: Current management. *ANZ J Surg* 2006; 76:381–386.
87. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2007; 13:498–512.
88. Lennard TWJ. The thyroid gland. In: Garden OJ, Patterson-Brown S (eds). *A Companion to Specialist Surgical Practice*. Philadelphia: Elsevier, 2006; 43–77.
89. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract*.2003; 9:128-136.
90. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: the problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med*. 1984;101:25-28.
91. McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg*. 1993; 59:415-419.
92. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 1995;1:410-417.
93. Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29:577-579.
94. Silverman JF, West LR, Larkin EW, Park KH. The role of fine needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer* 1986; 57:1164-1170.
95. Gharib H, Goellner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-289.
96. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of Malignancy in nonpalpable thyroid nodules; predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-1946.
97. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: Rational management. *World J Surg* 2000; 24:934–941.

98. 17 Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:291–313.
99. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al, 1994. Autonomously functioning (hot) nodule of the thyroid gland. A clinical and histopathologic study of 17 cases. *Am J Clin Pathol* 101: 29-35.
100. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologist and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12:63-102.

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	: Arter
AMP	: Adenozin Monofostat
AntiTg	: Tiroglobulin Antikoru
AntiTPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
ATP ase	: Adenozin Trifosfataz
DİT	: Diiyodotironin
FNAB	: Fine Needle Aspiration Biopsy
FTK	: Folliküler Tiroid Kanser
I131	: İyot 131
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
mm	: Milimetre
MTK	: Medüller Tiroid Kanser
MEN	: Medüller Endokrin Neoplazi
MNG	: Multinodüler Guatr
MİT	: Monoiyodotironin
N	: Nervus
PET	: Pozitron Emülsyon Tomografisi
pmol/L	: Pikomol/itre
PTK	: Papiller Tiroid Kanser
RAI	: Radyoaktif İyot
SN	: Soliter nodül
sT4	: Serbest tetraiyodotironin
sT3	: Serbest triiyodotironin
Tc	: Teknesyum
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T4	: Tetraiyodotironin
T3	: Triiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayan Prealbumin
Tg	: Tiroglobulin
USG	: Ultrasonografi
V	: Ven
µIU/ml	: Mikro international ünite /mililitre

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. (Tiroid nodülüne yaklaşım)	26
Şekil 2. (1,2,3. İİAB sonrası sonuçların dağılımı)	30
Şekil 3. (Cerrahi sonrası patoloji sonuçlarının dağılımı)	31
Şekil 4. (Nodül boyutlarının dağılımı)	33
Şekil 5. (Nodül ekojenite dağılımı)	34
Şekil 6. (Laboratuar sonuçları dağılımı)	35
Şekil 7. (Sintigrafi sonuçları dağılımı)	36

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. (Tiroid nodülü nedenleri)	11
Tablo 2. (Öykü ve fizik muayenede malign tiroid hastalığı düşünölen durumlar)	14
Tablo 3. (1,2,3. İİAB sonrası sonuçlar)	29
Tablo 4. (Nodüllerin sitoloji ile cerrahi sonrası histoloji sonuçlarının karşılaştırması)	32
Tablo 5. (Nodül boyutları ile patoloji sonuçları arasındaki ilişki)	33
Tablo 6. (Laboratuar sonuçları)	34
Tablo 7. (Sintigrafi sonuçları)	35