

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATAÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

**TİROİD NODÜLLERİNDE İNCE İĞNE ASPİRASYON  
BİOPSİSİNİN GÜVENİLİRLİĞİNE NODÜL  
BÜYÜKLÜĞÜNÜN ETKİSİ**

Dr. SEYİT MUHSİN SARIKAYA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Op. Dr. ALİ ERKAN UÇAR

ANKARA 2011

## TEŞEKKÜR

Ünlü travma cerrahı Mattox bir eserinde; uzmanı tariflerken “bir konuda yapılabilecek bütün hataları yapmış olan kişi” ifadesini kullanır. Bana bu hataları yaparken sabır gösteren, hataların nasıl düzeltileceği konusunda yol gösteren ve benim bu sürecimi en iyi şekilde geçirebilmem konusunda destek olan klinik Şefimiz Op. Dr. Ahmet KUŞDEMİR’e, Şef Yardımcımız Doç. Dr. Birol KORUKLUOĞLU’na,

Uzun nöbet gecelerinde büyük bir sabır ile ameliyat yaptıran klinik uzmanlarımız Op. Dr. Mehmet ÖZER, Op. Dr. Ali Erkan UÇAR, Op. Dr. Samet YALÇIN, Op. Dr. Ömer PARLAK’a;

Ve gerek benden önce gerekse benden sonra kliniğimizde ihtisas eğitimine başlayan ve beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma bu süreçteki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ve ihtisas sürecini bitirmeyi bir türlü beceremediğim hayattaki hatalarıma sabır ile destek olan aileme ve bana yaşam sevincini yaşatan çocuklarıma da bu vesile ile teşekkür ederim.

Gerek ameliyathane de gerek 2. Genel Cerrahi servisinde beraber çalıştığımız bütün hemşire ve personel arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Ayrıca istatistiklerindeki yardımlarından dolayı Dr. Ahmet ÖZTÜRK’e teşekkür ederim.

Dr. Seyit Muhsin SARIKAYA

Ankara 2011

## İÇİNDEKİLER

I. Kısaltmalar .....	iii
II. Tablolar ve Şekiller .....	iv
III. Özet .....	vi
IV. Summary .....	vii
V. Giriş ve Amaç .....	1
VI. Genel Bilgiler .....	2
1. Tarihçe .....	2
2. Cerrahi Anatomi .....	3
3. Embriyoloji ve Doğumsal Anomaliler .....	9
4. Histoloji .....	10
5. Tiroit Fizyolojisi .....	11
6. Tanı Yöntemleri .....	13
7. Nodüllerin Oluşumu .....	22
8. Tiroidin Muayene Yöntemleri .....	24
9. Benign Tiroit Hastalıkları .....	25
10. Tiroit Nodüllerine Yaklaşım .....	28
11. Benign Tiroit Tümörleri .....	31
12. Malign Tiroit Tümörleri .....	33
VII. Gereç ve Yöntem .....	40
VIII. Bulgular .....	42
IX. Tartışma .....	48
X. Sonuçlar .....	54
XI. Kaynaklar .....	55

## I. KISALTMALAR (Alfabetik sırayla)

<b>AMA:</b>	Antimikrozomal antikor
<b>APUD:</b>	Amin precursor uptake decarboxylase
<b>ATA:</b>	Antitiroglobulin antikor
<b>ATP ase:</b>	Adenozin tri fosfataz
<b>ATP:</b>	Adenozintrifosfat
<b>C:</b>	Karbon
<b>cAMP:</b>	Siklik adenozin mono fosfat
<b>DIT:</b>	Diiyodotirozin
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleikasit
<b>Ga-67:</b>	Gallium-67
<b>I-123:</b>	İyot-123
<b>I-131:</b>	İyot-131
<b>İİAB:</b>	İnce iğne aspirasyon biopsisi
<b>LAP:</b>	Lenfadenopati
<b>LATS:</b>	Long acting thyroid stimülatör
<b>MEN</b>	Multiple Endokrin Neoplazi
<b>MIT:</b>	Monoiyodotirozin
<b>MNG:</b>	Multinodular guatr
<b>MSS:</b>	Merkezi sinir sistemi
<b>RNA:</b>	Ribonükleikasit
<b>sT3:</b>	Serbest T3
<b>sT4:</b>	Serbest T4
<b>sTSH:</b>	Serbest TSH
<b>T3:</b>	Triiyodotronin
<b>T4:</b>	Troksin
<b>TBAb:</b>	Tiroit bloke edici antikor
<b>TBG:</b>	Tiroksin bağlayıcı globulin
<b>TBPA:</b>	Troksin bağlayıcı prealbumin
<b>Tc-99m:</b>	Teknesyum-99m
<b>TG:</b>	Tiroglobulin
<b>TgAb:</b>	Tiroglobilin Antikoru

<b>TI-201:</b>	Tallium-201
<b>TPO:</b>	Tiroit peroksidaz
<b>TPOAb:</b>	Tiroit peroksidaz antikoru
<b>TRAb:</b>	TSH reseptör antikoru
<b>TRH:</b>	Trotropin releasing hormon
<b>TSAb</b>	Tiroid Stimulan Antikor
<b>TSH:</b>	Tiroit stimulant hormon
<b>tT3:</b>	Total T3
<b>tT4:</b>	Total T4
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>K :</b>	Kappa Uyum katsayısı



## II. TABLOLAR VE ŞEKİLLER

- Tablo-1:** Tiroid Nodüllerinde Malignite yönünden Klinik Risk Faktörleri
- Tablo-2:** Solid tiroid nodülünün ayırıcı tanısı
- Tablo-3:** Benign Tiroid Tümörleri
- Tablo-4:** Malign Tiroid Tümörleri
- Tablo-5:** Hastaların ve nodüllerin cinsiyete göre dağılımı
- Tablo-6:** Nodül ve boyutlarının dağılımı
- Tablo-7:** Cinsiyete göre nodül sayıları
- Tablo-8:** İİAB Sonuçlarının Benign/Malign olarak nodül sayılarına dağılımı
- Tablo-9:** Postoperatif patoloji sonuçlarının hasta sayısına göre cinsiyete dağılımı
- Tablo-10:** Postoperatif patoloji sonuçlarının nodül sayısına göre cinsiyete dağılımı
- Tablo-11:** Kadın Hastaların postoperatif patolojiye göre demografik özellikleri
- Tablo -12:** Erkek Hastaların postoperatif patolojiye göre demografik özellikleri
- Tablo-13:** Postoperatif patoloji sonuçlarının nodül boyutuna göre dağılımı
- Tablo-14:** 0-29mm ve 30mm üzeri gruplarda postoperatif patoloji sonuçlarının dağılımı
- Tablo-15:** Nodül boyutlarına göre testlerin duyarlılık, özgüllük, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranları
- Tablo-16:** Nodül boyutu 30mm altı ve üstü Duyarlılık, Özgüllük, Yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik değerleri
- Şekil 1:** Tiroidin Anatomisi
- Şekil 2:** Tiroidin anatomik komşulukları (Arkadan görünüş)
- Şekil 3:** Tiroidin sınırları ve komşulukları (sağ yan görünüş)
- Şekil 4:** Tiroid nodüllerine Yaklaşım Algoritması

## ÖZET

Tiroid nodülleri sık karşılaşılan bir durumdur. Nodüller, erişkinlerin %17-%67'sinde ultrasonografide tesadüfen saptanır. Tiroid kanseri sıklığı genellikle düşüktür. Büyük tiroid nodüllerinde tiroid karsinomu sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde altın standart başlangıç basamağıdır ve tanısız amaçla gerçekleştirilen gereksiz operasyonların sayısını önemli derecede azaltmıştır. Ne yazık ki, İİAB sitolojisi büyük nodüllerde yüksek bir yalancı negatiflik oranına sahip görünmektedir.

Biz bu çalışmamızda İİAB'nin güvenilirliğini test etmek istedik. Özellikle büyük nodüllerde İİAB'ne benign/malign ayrımında ne kadar güvenilebileceğini görmek istedik.

Kliniğimizde ameliyatı yapılan tiroid nodülü olan 402 hastanın 1466 nodülün retrospektif analizini yaptık. USG ile nodülü tesbit edilen hastaların preoperatif yapılan İİAB ile postop patoloji sonuçlarını karşılaştırdık. İİAB sonuçları ile postop patoloji sonuçları arasındaki uyuma baktık. McNemar testi ile İİAB nin postop patoloji ile uyumlu olduğunu gördük. Kappa uyum analizinde ise 3 cm altında İİAB ile postop patoloji arasında uyum olduğunu fakat 3cm üzerinde uyumsuz olduğunu gördük. Nodülleri 3cm den küçük ve büyük olarak gruplandırdık. Bu iki grubun duyarlılık, özgüllük, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranları arasında ki farklılığın anlamlı olduğunu tespit ettik.

Biz bu çalışma da İİAB nin 3cm üzeri nodüllerde yalancı negatiflik oranının fazla olduğunu tespit ettik. Bu yüzdende İİAB nin malign çıkması halinde anlamlı olduğunu ancak benign çıkması halinde fazlaca güvenilmemesi gerektiği sonucuna ulaştık.

## SUMMARY

Thyroid nodules are a common entity. Nodules are detected incidentally on ultrasonography in 17% to 67% of adults. The incidence of thyroid cancer is generally low. The prevalence of thyroid carcinoma has been shown to be greater in large thyroid nodules.<sup>4</sup> Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is the gold standard initial step in the evaluation of thyroid nodules and has reduced the number of unnecessary operations performed for diagnostic purposes significantly. Unfortunately FNAB cytology seems to have a high false-negative rate in larger nodules.

In this study we wanted to test the reliability of FNAB. Especially we wanted to see dependability of FNAB for discrimination of benign malign in big nodules.

We have made retrospective analysis of 1466 nodules which belong to 402 patients who have been operated because of their thyroid nodules in our clinic. We compared the results of preoperative FNAB with results of postoperative pathology of nodules which were detected with USG. We looked the concordance of the results of preoperative FNAB between results of postoperative pathology. With McNemar test we have seen that FNAB is concordance with postoperative pathology. According to kappa agreement analysis we have seen that smaller than 3cm nodules is concordance between FNAB and postoperative pathology but bigger than 3cm nodules is incompatibility. We have grouped the nodules smaller and bigger than 3cm. That significant difference between these two groups has been determined that sensitivity, specificity, false negative and false-positive rates.

In this study we found that high false negative rate of FNAB in bigger 3cm nodules. Therefore, this case of malignite FNAB result is significant but shouldn't be trusted too much in case of benign concluded.



## V. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülleri genel popülasyonda %4-7 arasında bulunmaktadır. Bunların %5-10'u malign karakter taşımakta olup klasik yöntemlerle tanısı pahalı ve güçtür. 1980'lerin başından beri uygulamalarda geniş yer bulan ince iğne aspirasyonu ile yapılan biyopsiler hasta seçiminde ve hastaların takibinde önemli bir yer tutmaktadır. İğne biopsisi, benign tiroid nodüllerinin malign tiroid nodüllerinden ayrımında en güvenilir teşhis yöntemi olarak kabul edilmektedir. Düşük maliyetli ve doğru sonuç veren bir yöntem olduğundan, iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercihtir. Bunun diğer sebepleri güvenilir sonuçlar vermesi, az sayıda komplikasyona sebep olması ve hastalar tarafından iyi tolere edilmesidir.

Tiroid hastalıkları bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %50'sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir. Tiroid bezindeki nodüllerin %5'inden azı maligndir. Bu oran düşük olsa da, bu kanserlerin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedavilerinde yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanıları çok önemlidir.

Bu çalışmada amacımız; nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi planlanan ve tümör riski olan hastalarda büyük nodüle sahip olanlarda İİAB yönteminin maligniteyi ekarte etmekteki değerini ve takipteki güvenilirliğini ortaya koymaktır. Büyük nodüllerde İİAB ne benign malign ayrımında ne kadar güvenelim ve acaba boyut olarak belirli bir ebadın üzerinde İİAB bir vakit kaybı mıdır yoksa ne olursa olsun faydalı bir tetkik midir?

## VI. GENEL BİLGİLER

### 1.Tarihçe

Mısırlılar İsa'dan önce (İ.Ö.) 2780-2280 yıllarında guatr hastalığının bulgularını gösteren heykeller yapmışlardır. Bunu takiben Hindistan'da İ.Ö. 400 de Ayur Veda guatrın tanı ve tedavisini tartıştı. Cellus İ.Ö. 50-30 yıllarında kistik guatrın görünümü ve cerrahisini tarif etti. Ancak İsa'dan sonra (İ.S.) 130-200 yılları arasında yaşayan Galen, tiroidi kalp ile beyin arasında tampon olarak düşündü. Tiroid kıkırdağına, dikdörtgen kalkan anlamında "thyreos" adını verdi. 990 yılında Ali İbn-Abbas guatrın cerrahi tedavisinden bahsetti. Ve 1050 yılında Abul Casen İbn Abbas (Albucasis) boğaz elefantiazisi dediği guatrı ameliyat ile tedavi etti. Bu sırada oluşan kanamayı Khalaf koteri ve dikiş kullanarak durdurdu. Bundan sonra bu konuda çalışmalar devam etti ve Leonardo Da Vinci (1452-1519) tiroid glandının resimlerini yaptı. 1543'de Vesalius Fabrica isimli eserinde hem tiroid bezlerinden "Glandes laryngis radici adnatae" adıyla bahsetti hem de resmini çizdi. 1620 yılında Fabricus guatrın tiroid bezlerinin büyümesi sonucunda oluştuğunu düşündü. Tiroid teriminin ilk kez doğru olarak kullanılması ise 1656 yılında Thomas Wharton tarafından olmuştur. Adenographia adlı eserinde tiroidin larinksli kayganlaştırdığını, drene ettiğini ve ısıttığını öne sürmüştür. Heister (1683-1758) "trakeotomi" terimini kullandı ve guatrın cerrahi eksizyonunu ilk kez tanımladı. 1773 yılında ise Gooch tiroidektomi yaptığı ilk hastayı bildirdi <sup>1</sup>.

1776 yılında Albertch Von Haller, tiroidi kanalsız bir bez olarak tanımlamış ve larynsin kayganlığını sağlamak, beyine sürekli akışı sağlamak için bir kan deposu olarak görev yapmak ya da kadınlarda boynu güzelleştirmek gibi işlevleri olduğunu düşünmüştür<sup>2</sup>.

1791'de ise Desault, tiroidin başarılı parsiyel eksizyonunu bildirdi. 1820 yılında Coindet adlı araştırmacı, guatr için iyod tedavisi önerdi. Parry 1825 yılında tirotoksikozun etkilerini ilk kez tanımladı (Graves Hastalığı). Rehn 1880 yılında eksoftalmik guatrı tiroidektomi ile tedavi etti. 1881 yılında Steida isimli araştırmacı, tiroidin embriyolojik gelişimini tanımlarken, Billroth da 1877'den beri yaptığı 48 tiroidektomi yayınladı, bunlardan sadece 4 tanesi öldü. Kanamayı durdurmak için ilk kez arter forcepsini kullandı. Pek çok hastasında cerrahi sonrası tetaniyi tanımladı. Ve 1883 yılında ünlü tiroid cerrahı Kocher, 30 tanesi total, toplam 100 tiroidektomi

yayınladı. Tiroid arterini kapsül dışında bağladı ve bugün kendi adı ile anılan transvers insizyonunu tanımladı. Total tiroidektomi olgularında "cachexia stermipriva" ya da postoperatif miksödemi gözlemledi. 1886 yılında Von Mikulicz-Radecki total tiroidektominin sakıncalarını önlemek için subtotal tiroidektomiye önerdi. Kocher 1895 yılında 900 tiroidektomiden oluşan bir seri yayınladı. Ölüm oranı %1'den biraz fazla idi. Ve bu yayında total tiroidektomiden kaçınılmasını önerdi. Hemen bundan 3 yıl sonra 1898 de yeni 600 hastalık bir yayın yaptı. Bu sefer ölüm sadece 1 tane idi (anestezi komplikasyonu). C. Mayo 1904 yılında Amerikan Cerrahi Birliği'nde tiroid cerrahisi üzerine bir sunum yaptı. Tiroidektomi ile tedavi edilmiş 40 tane Gravesli hastayı bildirdi. 1907 yılında ise ilk kez "hipertiroidi" terimini kullandı. 1912 yılında ise ekzoftalmik guatrılı 278 hastayı mortalite olmadan tedavi etti. Yeterli cerrahi eksplorasyon ve rekürren laryngeal siniri görebilmek için "strep" kaslarının kesilmesini ve tetani riskinin azalması için paratiroid bezlerinin korunmasını önerdi<sup>1</sup>.

Ortaya çıkan problemlerin ameliyat tekniğine bağlı olduğunu ileri süren ilk cerrah ise William Halsted'tir. Kocher son derece titiz ve dikkatli çalışırdı, fazla kanamadan ameliyatı yavaş yavaş gerçekleştirir ve sıklıkla tüm tiroidi alırdı. Hastalarında miksödem gelişse bile, nadiren laryngeal sinir hasarı ya da ameliyat sonrası tetani oluşurdu. 1909 yılında Kocher "tiroid bezi fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi üzerindeki çalışmaları" nedeniyle tıp dalında Nobel Ödülü aldı<sup>2-5</sup>.

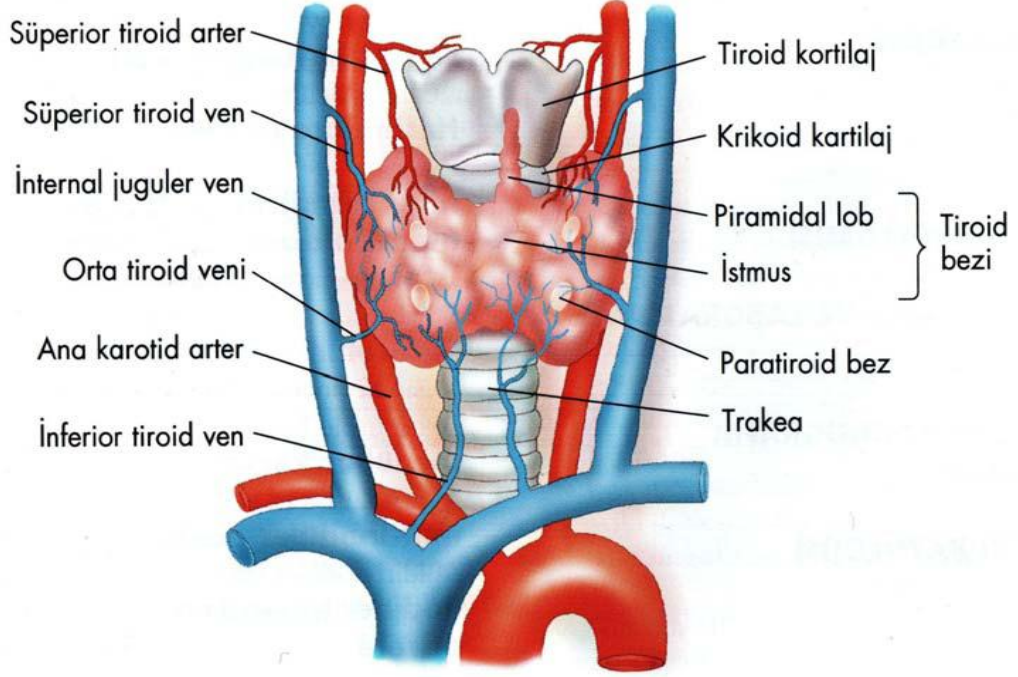
1914 de Kandall "Tiroksin"i izole etti. 1926 yılında Harington tiroksinin kimyasal yapısını tanımladı ve 1927 yılında Barger ile birlikte tiroksini sentezlediler. Böylece total tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm bir sorun olmaktan büyük ölçüde çıktı<sup>1,3,7</sup>. Pearse 1966 yılında kalsitonin ürettiği gösterilen interfoliküler hücrelere "C hücreleri" adını verdi<sup>1</sup>.

Yirminci yüzyılın başlarından itibaren iyi huylu bilateral benign tiroid hastalıklarında subtotal tiroidektomi dünyada uygulanan standart prosedür haline gelmiştir ve 1980'li yıllara kadar uygulanmıştır<sup>6</sup>. Bu dönemden sonra nüks tiroid patolojilerinin sayısının artması ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda, benign tiroid hastalıklarında total tiroidektomiler gündeme gelmiştir<sup>1,5</sup>.

## **2. CERRAHİ ANATOMİ**

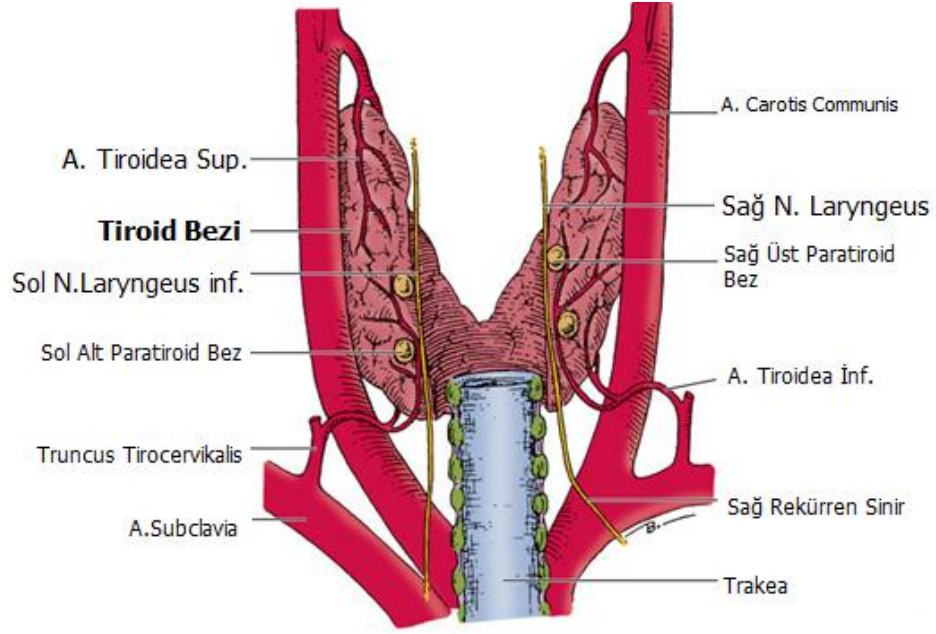
Tiroid bezi sağ ve sol loblar ile sıklıkla bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır. Ortalama 15-20gr ağırlığındadır. Ayrıca %50-80 oranında bu yapılar ilave olarak, isthmustan yukarı doğru ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal

lob bulunur<sup>8,9</sup>. Her bir lobun boyu 4-5cm, eni 2-3cm, kalınlığı 2-4cm olup, tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakea halkası arasında uzanır. Genelde 1. ve 4. trakea halkaları arasında yerleşim gösterir.



**Şekil 1.** Tiroidin Anatomisi (Hagen-AnsertSL.Thyroid gland anatomy.Diagnostic Ultrasonography. Mosby Inc 2006: 395-405 alınmıştır.)

Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Tiroid bezi ön tarafta yüzeysel derine doğru; deri, süperfisyel fasya, derin boyun fasyasının yüzeysel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid ile omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları (strap kaslar) yer alır. Arka medialde özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır<sup>9,10</sup>. Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Lobların lateral kenarlarında posterosüperior yerleşimli üst paratiroid bezleri, posteroinferior yerleşimli alt paratiroid bezleri bulunur.



**Şekil 2.** Tiroidin anatomik komşulukları (Arkadan görünüş) (Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: Surgical Anatomy The Embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery. Türkçe Ed: Palme Yayıncılık. 2008: 1-116 alınmıştır.)

Bağ dokusundan oluşan bir kapsül bezi sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroidin gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki buna yalancı veya cerrahi kapsül adı verilir. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır<sup>11</sup>.

### A) Tiroid bezinin arterleri

Tiroid bezinin oldukça zengin bir damar ağı mevcuttur. Hatta boyutları dikkate alındığında, vücudun kanlanması en zengin organlarından biridir. Tiroid kan akım hızı, her gram için 5,5ml/dk'dır<sup>9-12</sup>. Tiroid bezinin kanlanması süperior tiroid arter çifti ve inferior tiroid arter çifti olmak üzere dört ana arter tarafından sağlanır. Nadiren beşinci bir arter olan "arteria tiroidea ima" da bulunur<sup>11</sup>.

**1-Süperior tiroid arter:** Daha sık olarak, karotisin bifurkasyonu seviyesinde, eksternal karotis arterin ilk dalı olarak başlar. Karotis kominis arterin en üst kısmından kaynaklanabilir. Tiroid lobunun üst ucuna doğru "inferior faringeal konstrüktör" kasın medialinden inferiora doğru inerken süperior larengeal sinirin eksternal dalı ile yakın komşuluk içindedir<sup>10, 9, 12-14</sup>.

**2-İnferior tiroid arter:** %0,2-6 oranında tek taraflı olabilir<sup>13</sup>. Subklavian arterin tiroservikal turunkusundan %15 oranında direkt olarak subklavian arterden çıkar<sup>12</sup>. Karotis arterin ve jugüler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroid bezine girer. Anterior dal; tiroid bezinin ön yüzüne dağılmadan önce, süperior tiroid arterden inferiora doğru inen bir dal ile anastomoz yapar. Posterior dal ise, her iki paratiroid beze giden ince bir paratiroid arter verir<sup>14-17</sup>.

**3-Tiroidea ima arter:** Olguların %1,5-12,2'sinde bulunur<sup>9,17,18</sup>. Bu arter daha sıklıkla sağ tarafta olmak üzere, trakeanın önündedir. En sık turunkus brakiosefalikus, sağ karotis komunis ya da aortik arkten direkt olarak kaynaklanır. Trakeayı ön taraftan geçtikten sonra, genellikle istmusun alt kısmından ya da daha az sıklıkla sağ lobun alt kutbundan tiroid bezine girer. Pozisyonu itibarıyla, trakeostomi işlemi sırasında büyük öneme sahiptir.

## **B) Tiroid bezinin venleri**

Tiroidin venöz drenajı arteriyel kan akımından daha karmaşıktır. Kapsüler venlerin boyutları birbirinden çok farklıdır ve patolojik bezlerde çok büyüktür. Bunlar ince duvarlı yapılardır, aralarında karakteristik kapsüler bir ağ vardır. Tiroid bezinin içindeki damarlar daha küçüktür<sup>19</sup>.

Tiroid bezi kapsülü altında zengin bir venöz pleksusu mevcuttur. Superior tiroid ven ve orta tiroid ven ile internal juguler vene; inferior tiroid ven ile brakiosefalik vene drene olur. Superior tiroid ven, superior tiroid artere komşu seyreder. Orta tiroid ven sayıca değişkendir; ortalama 1-4 arasındadır, lobların lateral yüzeyinden geçer. İnferior tiroid ven bilateral alt polden ayrılır ve genellikle bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur<sup>20,21</sup>.

## **C) Tiroid bezinin lenfatik drenajı**

Tiroidin lenfatik drenajı tüm yönlere dağılır. Kapsüler lenf kanalları intraglandüler kanallara boşalır, isthmus ve karşı lobla arasında bağlantı olabilir. Bundan dolayı teknik olarak tüm potansiyel lenf nodu metastazlarını yok etmek mümkün değildir<sup>19</sup>.

İntraglandüler lenfatik kapiller önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroidi terk ettikten sonra direkt olarak derin anterior

boyun lenf düğümlerine (jukstaviserale; santral grup) direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincirine (internal jugulergrup ve transvers servikal grup) drene olurlar<sup>18</sup>.

Sonuç olarak üst kutup hariç, tiroidin lenfatik drenajı esas olarak santral gruba doğrudur denebilir. Lateral boyun lenf zinciri tiroid lenfatiğinin drene olduğu ikincil bölgedir. Santral bölgenin lenfatik drenajında obstrüksiyon olursa, retrograd yolla lateral boyun lenfatik sisteme yayılma olabilir<sup>20,21</sup>.

#### **D) Tiroid bezinin sinir sistemi**

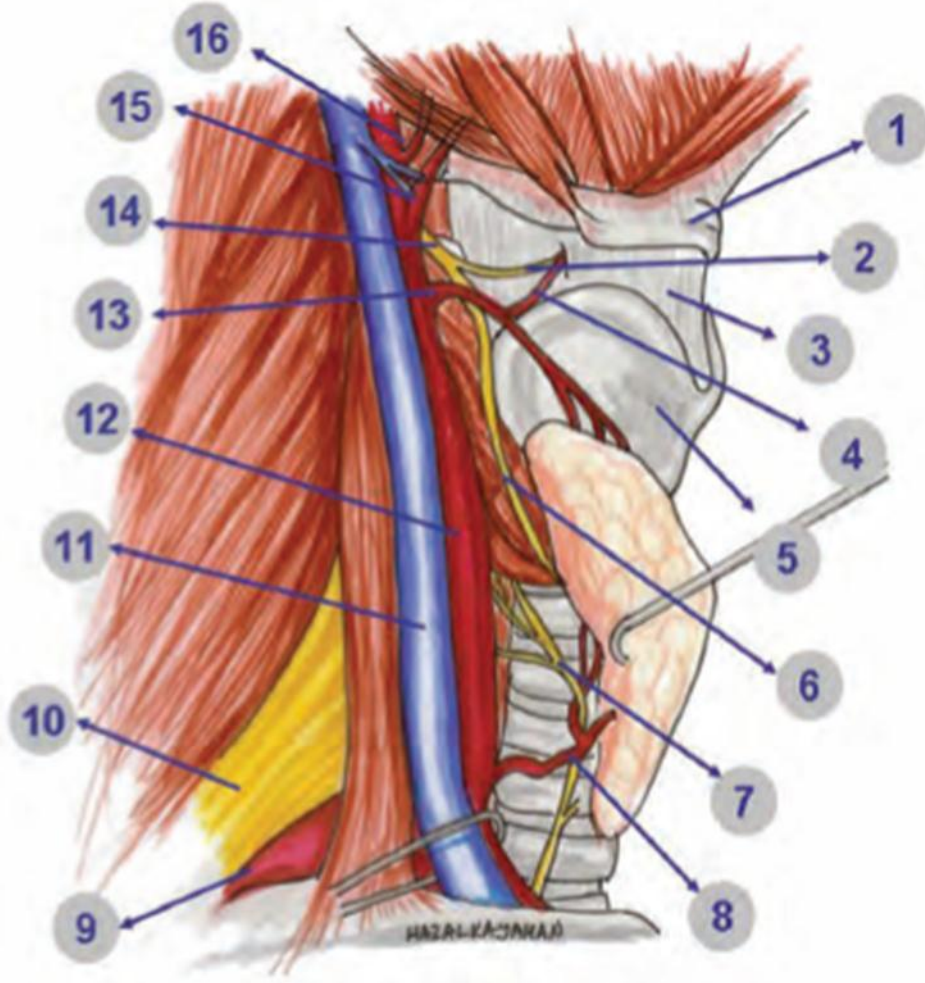
Sempatik innervasyonu superior ve orta servikal sempatik gangliyondan gelir, kan damarları ile beraber gider ve vasomotor görevleri vardır.

Parasempatik lifler vagustan laringeal sinirin dalları olarak gelirler.

**1-Nervus Laringeus İinferior** (Rekürren Lariyngéal Sinir): Tiroid bezi ile rekürren laringeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekürren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekürren laringeal sinir larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar. Tek yanlı zedelenme ile larenksin adduktor, abduktor ve konstrüktör kaslarının paralizisi ile sonuçlanır. Esas adduktor olan interaritenoid kası süperior ve inferior larengéal sinirlerle birlikte inerve edildiğinden, vokal kord orta çizgiye doğru çekilir ve abduksiyon yapamaz. Karşı vokal kord abduksiyon yapabildiğinden, solunum yapılabilir. Fonasyon mümkün olsa da ses kısıklığı olur. Her iki rekürren sinir yaralandığında, adduktor ve abduktor kaslar paralize (kadavra pozisyonu) olur (adduksiyon ve abduksiyon arası bir pozisyonda durması). Bilateral zedelenmede bazen kadavra pozisyonu olmaz; kordlar orta çizgide birbirine yaklaşabilir ve stridor ve dispne oluşur<sup>20,21</sup>.

Rekürren laringeal sinir vagustan orjin alır. Sağ tarafta rekürren sinir, vagusun subklavian arterinin ilk kısmını çaprazlandığı yerden orjin alır. Sinir subklavian arterin altından dolanır ve krikotriod kas'a posteriordan larinkse krikoid kartilaj seviyesinden girmek üzere hafif oblik olarak yukarı çıkar.

Sol rekürren sinir vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosumun arkasından dolanır, medialde trakeoözofageal aralıktan yukarı çıkar, larinkse girer<sup>20,21</sup>.



- |   |                               |
|---|-------------------------------|
| (1) Hyoid kemik                               | (9) Subklavian arter          |
| (2) Superior larengeal sinirin internal dali  | (10) Brakial pleksus          |
| (3) Tirohyoid membran                         | (11) Internal juguler ven     |
| (4) Superior larengeal arter                  | (12) Karotis eksterna         |
| (5) Tiroid kartilaj                           | (13) Superior tiroid arter    |
| (6) Superior larengeal sinirin eksternal dali | (14) Superior larengeal sinir |
| (7) Inferior larengeal sinir                  | (15) Fasial arter             |
| (8) Inferior tiroid arter                     | (16) Lingual arter            |

**Şekil 3.** Tiroidin sinirleri ve komşulukları (sağ yan görüş) (Tiroid Ve Paratiroid Cerrahisi Atlası, Türk Cerrahi Derneği Yayınları, Özarmağan S., Erbil Y., Ünalp H.R. 2010 s.14 alınmıştır.)

**2-Nonrekürren sinir:** %1'i nonrekürren olabilir. Sağ subklavian arter anomali ile birlikte, nadiren de sol tarafta dekstrocardi veya situs inversus ile beraber görülebilir. Bu durumlarda sinir vagustan direkt olarak larinkse sıklıkla, superior tiroid damarlarla girer ve damarların bağlanması sırasında risk altındadır.



**3-Superior laringeal sinir:** Kafa tabanına yakın vagustan ayrılır, carotis damarlarının medialinden aşağı iner. Hyoid kemik hizasından 2 dala ayrılır. Bir tanesi supraglottik bölgeye sensöryel olan internal dal, diğeri motor olan eksternal dalıdır. Eksternal dalı (bu dala nervus Galli-Curci de denir) inferior konstriktör kasın lateralinde seyrederek ve krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas vokal kord gerilimi düzenler ve sesin seviyesini ayarlar. %21 eksternal dal superior tiroid arteri, tiroid üst polün aşağısında çaprazlar ve operasyon sırasında önemli derecede risk altındadır. Zedelenen tarafta vokal kordun gerginliği kaybolur. Bilateral zedelenme de, kaba, monoton ses ve konuşurken çabuk yorulma görülür. Yaralanmayı önlemek için üst pol damarları tek tek ve tiroid bezine yakın bağlanmalı ve krikotiroid kasın lateralinde diseksiyon yapılmalıdır<sup>20,21</sup>.

### **3. EMBRİYOLOJİ VE DOĞUMSAL ANOMALİLER**

Tiroid bezi primitif farinks ve nöral krestten köken alır<sup>22,23</sup>. Gebeliğin 3.haftasında primitif ön barsak sisteminin bir uzantısı olarak belirir<sup>24,25</sup>. Tiroid bezinin esas gövdesi, primitif farinksin endoderm tabakasının epitel hücrelerinden köken alır. Bu hücreler tiroid dokusunun foliküler elementlerinin büyük kısmını oluşturur. Bunlar farinks tabanının orta hattında bir divertikül olarak ortaya çıkar<sup>22,23</sup>. Distal uç piramidal faringeal primordiumun tabanındaki endoderm hücreleri medial tiroid primordiumunu oluşturmak üzere kalınlaşır ve kaudale, boyna doğru göç eder. Bunlar median tiroid primordiumunu oluşturur. Median tiroid primordiumu tiroidin foliküler hücrelerini oluşturacak olan epitel hücrelerini içerir. İniş esnasında primordium foramen cecuma epitelle döşeli tiroglossal kanal ile bağlantılıdır. Gebeliğin 5.haftasında 4.brakial poşun nöroektodermal orijinli ultimobranşial cisimlerinden köken alan, tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturan lateral tiroid, primordiuma katılır; bu da bize medüller tiroid kanserlerinin tiroidin süperoposterior kısmında yerleşirken istmus veya piramidal lobda görülmemesini açıklar<sup>24,25</sup>. Daha sonra gelişmeyle beraber ağız içine tiroglossal kanal ile bağlanır<sup>22,23</sup>.

**i) Tiroglossal kanal kisti:** En sık görülen konjenital anomalidir. Normalde 5.haftada oblitere olmaya başlar ve 8.haftada kaybolur. Orta hatta herhangi bir lokalizasyonda olabilir, %80 supra veya infrahyoid. Genellikle asemptomatiklerdir. Kist enfekte olursa hekime başvurulur. Tanı, dilin protrüzyonu ile yukarı hareket eden, 1-2cm'lik, sınırları belirgin boyun orta hat kitesinin görülmesi ile konur. %1

oranında kanser görülebilir. Bu %85 oranında papiller kanserdir. Ancak skuamöz, hürthle hücreli ve anaplastik kanserlerin de olduğu bildirilmiştir.

**ii) Lingual Tiroid:** Median Tiroid primordiumu normal inişini gerçekleştirmezse tiroid dil posteriorunda lokalize olur. Obstrüktif semptomlar (boğulma, disfaji gibi) veya hemoraji geliştiğinde müdahale gerekir. Medikal tedavide tiroksin ile tiroid stimulan hormon (TSH) supresyonu, radyoaktif iyod sonrası hormon replasmanı uygulanır. Cerrahiye nadiren ihtiyaç duyulur, hipotiroidi riski yüksektir<sup>24,25</sup>.

**iii) Ektopik tiroid:** Normal Tiroid dokusu özefagus, trakea ve ön mediastinum gibi tiroidin embriyolojik göç yolu üzerinde herhangi bir yerde arkus aortada, aorta pulmoner pencerede veya üst perikard da bulunabilir ve benigndir.

**iv) Lateral aberran tiroid:** Karotis kılıfının lateralindeki tiroid dokusudur. İpsilateral Tiroid dokusundaki ve lenf nodlarında metastatik papiller tiroid kanseri ile beraberdir. Papiller kanserin lenf noduna metastazı ve nodun tümünün tümörle işgali sonucu ortaya çıktığına inanılır.

**v) Piramidal lob:** Normal olarak tiroglossal kanal atrofiye olur veya fibröz bir bant olarak kalır. İnsanların %50'sinde kanalın tiroid ile birleşen distal ucu isthmustan yukarı doğru, orta hattın sağ veya solunda uzanan piramidal lob olarak kalır. Piramidal lob normal erişkinde nonpalpabl'dır, ancak hipertrofiye yol açan (Graves hastalığı, diffüz nodüler guatr veya lenfositik tiroidit) durumlarında piramidal lob da genişler ve palpabl olur<sup>24,25</sup>.

#### 4.HİSTOLOJİ

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücrelerine tiroisit adı da verilir. Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup (tiroisit) tiroid hormonlarının yapım ve

salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir. Amin prekürsör uptake dekarboksilaze (APUD) sisteminin de bir parçasıdır<sup>26</sup>.

## 5. TİROİD FİZYOLOJİSİ

Tiroid insan organizmasında metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki hormon salgılar. Tiroksin (T<sub>4</sub>) ve triiodotironin (T<sub>3</sub>), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan TSH tarafından kontrol edilir<sup>27</sup>. Tiroid hormonlarının yapımı tamamen gastrointestinal yolla alınan eksojen iyodun varlığına bağlıdır. Diyetle alınan miktarı da su ve topraktaki iyod oranına bağlıdır. Normal tiroksin yapımı için haftada 1mg, yılda 52mg iyoda gereksinim vardır<sup>28</sup>. Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir<sup>28,29</sup>.

Gastrointestinal yolla alınan iyod, 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 iyod tutulması denir<sup>28</sup>. İyodür pompası denen ve aktif olup enerji isteyen bir mekanizmayla da taşınır. En önemli taşıma yolu iyodür pompasıdır. TSH, follikül hücresi zarında bulunan adenzintrifosfataz (ATPase) enzimini aktive eder, bu enzim adenzin tri fosfat (ATP)'tan 3-5 siklik adenzin mono fsfat (cAMP) ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır<sup>28,30</sup>. Ouabaine, ATPase enzimini inhibe ederek tiroid içinde iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Anoksia, siyanür, florür ve dicumarol de iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Tiroid hücrelerinin endoplazmik retikulum ve golgi apareylerinde 660.000 mol ağırlığında olan tiroglobulin yapılır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasiti içerir. Bu aminoasitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyodla birleşen başlıca substratlardır. Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu follikül hücresi mikrozomlarında bulunan peroksidaz ile sağlanır. Böylece elementel iyod oluşur. İkinci önemli aşama tiroglobulinin iyodla birleşmesi yani organifikasyonudur. Elementel iyod TSH etkisi ile

tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu karbon (C) atomuna bağlanır ve monoyodotironini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu C atomuna bir iyod daha bağlanır ve diiyodotironin (DIT) husule gelir. 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'in tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi T<sub>4</sub>'i oluşturur. Monoiodotironininin DIT ile birleşmesi T<sub>3</sub> meydana getirir. T<sub>3</sub> periferik dokuda T<sub>4</sub>'ün 5 nolu C atomundaki iyodun deiodinasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> tiroglobulinle depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık hormon gereksinimini karşılamaya yeterlidir. Tiroid glandından salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı T<sub>4</sub>, %10'u da T<sub>3</sub> dir. Günde ortalama 90 mikrogram T<sub>4</sub>, 40 mikrogram da T<sub>3</sub> dokulara sunulur. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün tiroglobulinden ayrılması, proteaz enzimleri vasıtasıyla oluşur. Tiroglobulinin hidrolizi anında ortaya çıkan iyodlanmış tirozinler, mikrozomlar içinde bulunan iodo tirozin dehalogenaz enzimi tarafından iyodundan ayrılır. Bu iyodürlerin bir kısmı tekrar organik bağlanmaya girer; geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir<sup>28</sup>.

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır:

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

T<sub>3</sub>'ün TBG'e bağlanma gücü T<sub>4</sub>'ten daha zayıftır. Böylece T<sub>3</sub> dokulara T<sub>4</sub>'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>'e göre 3-4 kat daha aktiftir. T<sub>3</sub>'ün yarı ömrü 2-3 gün, T<sub>4</sub>'ün yarı ömrü ise 6-11 gündür. İntrasellüler olarak sadece T<sub>3</sub> aktiftir. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> karaciğerlerde glukronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T<sub>4</sub>'ün hepatik turnoveri geriler<sup>31</sup>. 100 ml plazmada yaklaşık 4-11 mikrogram T<sub>4</sub>, 0.1-0.2 mikrogram T<sub>3</sub> bulunur. T<sub>4</sub>'ün %0.5'i serbest halde bulunur; dolayısıyla plazmadaki serbest T<sub>3</sub> miktarı, serbest T<sub>4</sub>'ten çok fazladır. Tiroid hormonlarının plazmada serbest halde bulunanları vücut üzerinde etkilidir.

T<sub>3</sub> -T<sub>4</sub>'ün en belli başlı etkisi oksijen kullanımını uyarmasıdır; kalorijenik etki. Çok miktarda tiroid hormonu salgılsa metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır. Proteinin katabolizma hızı arttığı gibi sentez hızı da artar. Genç şahıslarda büyüme çok hızlanır. Merkezi sinir sistemi (MSS)'nin gelişmesi için T<sub>4</sub> gereklidir. T<sub>4</sub> vücudun insüline karşı hassasiyetini azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır<sup>32</sup>. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün intrasellüler bağlantı yeri deoksiribo

nükleik asit (DNA), muhtemelen de mitokondrial DNA'dır. Bu hormonların etkisi ile mitokondrilerin hem sayısı hem de cristaları artar. Bu yüzden de tiroid hormonlarının etkisi pek çok dokunun metabolik aktivitesini artmaktadır<sup>33,34</sup>. Protein sentezinin artması, ilk dönemde translasyon sisteminin uyarılmasından dolayı ribozomlar tarafından protein oluşumunun arttırılmasından, günler sonra oluşan ikinci dönemde ise yeni genler tarafından ribo nükleik asit (RNA) sentezinin artması, yani transkripsiyon sisteminin uyarılmasından dolayıdır<sup>28</sup>.

### **Tiroid Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi:**

TSH, hipofiz ön lobunda, bazofil hücrelerden salgılanan bir hormondur. 28.000 mol aralığında bir glikoproteindir. TSH tiroid hücrelerinin bazal yüzeyindeki özgün TSH reseptörleriyle birleşir. Bu, membranda adenil siklazı aktive eder; o da hücrede cAMP oluşumunu sağlar; cAMP, cAMP'ye bağımlı protein kinazları aktive ederek proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Böylece tiroid hücrelerinin tüm enzim sistemlerini uyarır ve ikincil messenger olarak görev yapar<sup>29,34</sup>.

TSH salgısı hipotalamustan salgılanan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ile sağlanır. TRH glutamyl-histidyl-proline amide yapısında olan bir tripeptittir. TRH hipofizin median eminensisindeki sinir uçlarından salgılanarak, hipotalamik-hipofizer portal ven sistemi içinde hipofiz ön lobuna ulaşır. TRH hipofiz ön lobu hücrelerini doğrudan uyararak TSH yapımını artırır. Hipotalamustan hipofize gelen portal sistem tam olarak bloke edildiği zaman; hipofizin TSH salgısı çok azalır fakat sifıra düşmez<sup>28</sup>.

Hipotalamus, hipofiz ön lobunun tiroid stimulan hormon sekresyonunu inhibe edebilir. Bu etki aynı zamanda büyüme hormonu sekresyonunu da inhibe eden somatostatin salgısıyla gerçekleşir. Fakat somatostatinin tüm tiroid kontrol sistemindeki rolü bilinmemektedir. Vücut sıvılarında tiroid hormonunun artması, hipofiz ön lobundan TSH salgılanmasını azaltır. Tiroid hormonu sekresyonu normalin 1,75 katı olduğu zaman TSH salgılanması genellikle sifıra yaklaşır<sup>28</sup>.

## **6. TANI YÖNTEMLERİ**

Tiroid hastalıklarında tanı için noninvazif olarak tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi (USG), tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ve minimal invazif yöntem olarak ise ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ne başvurulabilir.

## I BİYOKİMYASAL YÖNTEMLER

### A-TİROİT FONKSİYON TESTLERİ

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur<sup>35</sup>. Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T<sub>3</sub> ile sağlanır. TBG konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. Serbest TSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir.

**1- Serbest TSH (sTSH):** Non-izotop immunometrik TSH analizi ile hipertiroidizmdeki en düşük düzeyden, sağlıklı kimselerdeki konsantrasyona kadar olan değerler gösterilebilmektedir. Bu nedenle Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Yüksek duyarlılıktaki bu modern analiz tekniği hipertiroidili hastalardaki suprese düzeyler ile ötiroid bireylerdeki normal TSH düzeylerini güvenilir bir şekilde ayırt edebilir. Bu teknikle TSH 0,001 mU/l'ye kadar duyarlı olarak ölçülebilmektedir. Ötiroid durumun sürdürülmesi, kana uygun miktarda T<sub>4</sub> salınımı ve bunun hipofiz tarafından kontrolüne bağlıdır (TSH salgısının artması ve azalması). Hipotalamo-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle serbest T<sub>4</sub> (sT<sub>4</sub>) düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur. Tiroid hormonlarının endojen artışlarında görülen düşük TSH direkt olarak hipofizden TSH sekresyonunun inhibisyonuna ve indirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır.

Belirgin hipertiroidili hastalarda TSH duyarlı yöntemle ölçüldüğünde serum TSH'sının baskılandığı belirlenir. Dolayısıyla sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. sTSH, primer hipotiroidizmin ve sublinik 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 hiper ya da hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri hızla değiştiğinden TSH'nın sT<sub>4</sub> ile sabit bir dengeye ulaşması uzun sürer (bazen 6 aya kadar). Tiroid hormonlarına direnç varsa ve klinik ötiroid veya

hipertiroidili hastalarda, serbest  $T_3$  ( $sT_3$ ) konsantrasyonunun yükselmiş olmasına karşın TSH düzeyi normal ya da yüksektir<sup>35,36</sup>. Hipertiroidizm, çoğu kez artmış TSH salgısı sonucunda gelişmediğinden TSH salgısı ve serum TSH düzeyi artmış tiroid hormonu düzeyleri ile genellikle baskılanmış bulunmaktadır. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin tek laboratuvar testi duyarlı TSH'dir (sensitive TSH, sTSH). Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest  $T_4$  ( $fT_4$ ), eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak  $fT_3$  ya da total  $T_3$  düzeylerinin bilinmesi gereklidir<sup>35,36</sup>.

**2-Total  $T_4$  ( $tT_4$ ):** Serum  $tT_4$  düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır.  $tT_4$  sadece  $T_4$  bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir<sup>35</sup>.

**3-Serbest  $T_4$  ( $sT_4$ ):** Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada  $T_3$ 'e dönüşür. 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  $sT_4$  testlerinin tanısal kesinliği %90-100 dolayındadır.  $sT_4$  düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemek mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla hastalar  $sT_4$  ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır<sup>35,36</sup>.

**4-Total  $T_3$  ( $tT_3$ ):**  $tT_3$ , proteine bağlı ve  $sT_3$ 'den oluşur.  $T_3$  de en çok TBG'ye bağlanır. Ancak TBG düzeyindeki değişiklikler  $tT_3$  değerlerinin de değişmesine neden olur.  $T_3$  replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir, tiroid dışı 10 hastalıkta da düzeyi değişebilmektedir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa  $tT_3$ ,  $tT_4$ 'den daha yararlı bir testtir<sup>35,36</sup>.

**5-Serbest  $T_3$  ( $sT_3$ ):**  $sT_3$ 'de TBG'ne bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Muhtemel  $sT_3$  değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin  $sT_3$  olması gerekirdi. Hiçbir  $sT_3$  testi gereğince araştırılmamıştır. Hatta klinik olarak  $sT_3$  ve  $tT_3$ 'den hangisinin daha değerli olduğu konusu da belirgin değildir<sup>35</sup>.

## **B-TİROİT OTOANTİKORLARI**

Tiroidin kendi antijenine otoantikör oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır (antitiroglobulin antikoru). Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikörlerinin varlığının gösterilmesi başlıca tanı

yöntemidir. En sık kullanılanları antimikrozomal antikor (AMA), tiroperoksidaz antikor (TPOAb), antitiroglobulin antikorları (ATA) ve TSH reseptör antikorları (TRAb)'dir.

**1-Anti tiroid peroksidaz antikoru:** TPO follikül hücreleri içinde yeni sentezlenmiş tiroglobulinin follikül lümenine transferini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90-100, Graves Hastalığı'nda ise %65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

**2-Anti-TSH reseptör antikorları:** Graves hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikorlar önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nin iki tipi mevcuttur: Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) (tiroid stimulant immünglobulin); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici antikor (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır.

**3-Anti tiroglobulin antikoru (TgAb):** TgAb otoimmün tiroiditlerin %60-70, Graves Hastalığı'nda ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPOAb ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır<sup>35</sup>.

## II RADYOLOJİK YÖNTEMLER

### A-DİREKT GRAFİ

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilerinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürülebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anestezi hem de cerrah için yol gösterici olabilir<sup>37</sup>.

### B-TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

USG, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde, sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir<sup>37</sup>.



Tiroid, USG 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. Büyümüş tiroid (guatr) denebilmesi için Amerikan standartlarına göre kalınlığının 2cm'nin üzerinde, Avrupa standartlarına göre 1,7cm'nin üzerinde olması gerekir. USG tiroidin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken; tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını; nodüllerin sayıları, boyutları, eko özelliklerini; çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi verir. Endemik guatr bölgelerinde tiroid nodülleri en sık görülen patolojilerdendir. Çapları 3mm'ye kadar olan nodülleri USG saptayabilir<sup>37</sup>.

USG'de tespit edilen nodüller, eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller 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 psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayıramayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler<sup>37</sup>.

Nodüllerin malign/benign ayrımında USG fikir verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4cm'den küçük kistik nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve/veya düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite şansı fazladır. USG'de malignitenin en önemli bulgusu ise nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir<sup>37</sup>.

### **C-RENKLİ DOPPLER USG**

Doppler USG de ses dalgalarını kullanır. Farkı damar içindeki eritrositlerin akımını, damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterleri de belirleyebilmesidir. Renkli Doppler USG ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülarite artışı Graves Hastalığı'nın akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini akla getirirken, psödonodüllerin ayrımında da yardımcı olur. Tiroid nodüllerinin vaskülarite paterni de malign/benign ayrımında fikir verici olabilir.

Nodüllerin vasküler paterni Lagalle sınıflamasına göre 3'e ayrılmıştır.

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. Ancak benign nodüllerde de bazen tip III akım görülebilir. Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir<sup>37</sup>.

#### **D-BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ**

Bilgisayarlı tomografi özellikle tiroidin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal guatrların tanısında da kullanılmaktadır<sup>37</sup>.

#### **E-MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**

Manyetik rezonans görüntüleme'nin de kullanım alanları bilgisayarlı tomografi'ye benzer. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajıdır<sup>37</sup>.

#### **F-TİROİD SİNTİGRAFİSİ**

Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kâğıt 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 koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır<sup>38,39</sup>. Tiroid sintigrafisi yorumlanırken; hastanın anamnezinin, tiroid palpasyonunun, varsa tiroid hormon ve USG sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi en sağlıklı sonuçları verecektir.

Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapı 8mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves Hastalığı ile sıcak nodül ayırımı), Basedow-Graves Hastalığı'nın tanısında ve izlenmesinde, 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, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır.

Nükleer tıp merkezlerinde tiroid sintigrafisinde genelde Teknesyum 99m (Tc-99m), İyod-123 (I-123) ve İyod-131 (I-131) olarak üç madde kullanılmaktadır.

Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyon'a bağlıdır. 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. Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc-99m'dir. Ayrıca bazı özel durumlarda Gallium-67 (Ga-67) ve Tallium-201 (TI-201) de kullanılmaktadır. TI-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<sup>38,39</sup>.

Nodüler guatlarda sintigrafi ile elde edilen görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı %6-20'dir. Ilık (normoaktif) nodüldeki malignite insidansı %2-8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise %1-2'dir. Nodül tespit etmede, I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır<sup>38,39</sup>. Basedow-Graves Hastalığı'nın sintigrafik görünümü tipik olup tutulum homojendir ve global olarak artmıştır. Sintigrafinin bu hastalığın tanı ve takibinde önemli bir yeri olup ayrıca birlikte olabilecek soğuk nodüllerin varlığını da ortaya koyabilmektedir (tedavinin şeklini değiştirebileceğinden önemlidir). Toksik multinodüler guatrda, nodüllerin bulunduğu bölgeler aktif olarak gözlenirken, diğer bölgeler sönmüş olarak izlenmektedir. Toksik soliter nodülde de benzeri bir görünüm oluşmaktadır.

### **III İĞNE BİOPSİSİ**

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılmaya başlanan iğne biopsisi tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir. Grieg ve Gray 1904 yılında lenf nodülünden aspirasyon yaparak trypanosoma izole etmişlerdir. 1921 yılında Guthrie, malign lenfomalarda iğne biopsisini bildirmiştir. 1930 Martin ve Ellis ilk olarak vücudun çeşitli yerlerini uyguladıkları 65 iğne aspirasyon biopsisi serisini bildirmişlerdir. 3 yıl sonra Stewart 2500 tümörden yaptığı iğne aspirasyon biopsisi serisini yayınlamıştır<sup>29</sup>.

Tiroid glandına iğne aspirasyon biopsisi 1950'lerden beri geniş olarak uygulanmaktadır. İsveç'te Karolinska Hastanesi'nde Söderström, 1952 yılında tiroid

iğne biopsisini tanımlamıştır. Karolinska Hastane'sinde 20 yıl içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biopsisi yapılmıştır<sup>40</sup>. Yapılan ilk biopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Daha sonra geliştirilen iğne aspirasyon biopsisi tekniği ile cerrahi ekzizyon gerektirmeden histolojik inceleme mümkün olmuştur.

Tiroid aspirasyon biopsisinde üç yöntem tanımlanmıştır:

### **A- KALIN İĞNE BİOPSİSİ**

12-15 no trucut iğneler kullanılır. İğnenin dış çapı 1,8-2,6mm arasında değişir. Lokal anestezi gerektirir. 1,5cm ya da daha büyük nodüllere uygulanır. Genellikle ciltte delici insizyon gereklidir. Kitlenin tam üzerine ve en az iki üç kez uygulanması gerekir. Bu yöntemle tiroidin incelenmesi yapılabilir. Neoplazmın dağılması, derine yerleşmiş nodüller de yeterli materyal alınamamasına bağlı yanlış negatif değerlendirme, ağrının fazla oluşu, kanama görülebilmesi, laryngeal sinir hasarı riskinin olması nedeniyle bu yöntem pek kullanılmamaktadır<sup>41</sup>.

### **B- ASPİRASYON BİOPSİSİ**

İki tür iğne bu yöntemde kullanılır:

**1-Wim-Silverman iğneleri kullanılan yöntem:** 16-19 nolu dış çapı 1,1-1,7mm olan iğnelerdir. Bunda lokal anestezi gerekli değildir. 1-1,5cm çapındaki nodüllere uygulanabilir. Küçük doku parçaları ihtiva eder. Bununla da tiroidin histolojik incelemesi yapılır. Tümörün dağılması, lokal hemoraji, laryngeal sinir hasarı, trakea ponksiyonu, ağrının fazla olması risklerini taşır<sup>41,42</sup>.

**2- İnce İğne Aspirasyon biopsisi (İİAB):** Bu metoda 20-27 no, dış çapı 0.4-0.9mm olan ince iğneler kullanılır. Bu metod tiroidin sitolojik incelemesi yapılmasına olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0.5-1cm çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir<sup>29</sup>. Uygulamada genellikle 20-22 no ve dış çapı 0,6-0,7mm olan iğneler kullanılmaktadır. Vasküler ya da sklerotik olan nodüllerde 25 no dan büyük iğneler daha etkilidir. Lokal anesteziye gerek duyulmaması sonucu;

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

Eğer anestezi gerekecek olursa %1 lidocain (xylocaine) 1ml'lik insülin enjektörü ile ya da 28 no iğne infiltrasyon anestezisi yapılır. Küçük nodüllerde İİAB'nin başarısı yapan kişinin deneyimine, kitlenin immobilize edilip edilmemesine, nodülün yüzeyde ya da derinde olup olmaması gibi faktörlere bağlıdır<sup>30,43-45</sup>.

İİAB endikasyonları;

- a) Tiroidde soliter veya dominant nodül
- b) Boyunda tiroid dışı kitle (lenf düğümü)
- c) Tiroiditler (subakut tiroidit, Hashimoto tiroiditi, Riedel tiroiditi)

İİAB endikasyonu konurken ilk dikkat edilecek nokta hastanın tedavi amacıyla boyna düşük doz radyoterapi alıp almadığıdır. Eksternal radyasyon öyküsü varsa İİAB'ye gereksinim olmayacaktır. Çünkü bu hastalarda kanser, çoğunlukla multisentrik olarak ortaya çıkmakta ve İİAB kanser açısından negatif geldiğinde yanıtıcı olabilmektedir. Eksternal radyasyon öyküsü olan hastalar da nodül tespit edildiğinde direkt cerrahi tedaviye yönelmesi genel kabul gören bir görüştür.

Nodül değerlendirilmesi dışında; bazen inatçı subakut tiroidit ile tümöre bağlı psödotiroidit tablolarının ayırımında, Hashimoto tiroiditinin zemininde gelişebilecek lenfoma veya karsinomun tanımlanmasında da İİAB yapılmaktadır. Benign lezyonların önemli bir kısmını kolloidal nodüller, tiroiditler ve kistler oluşturmaktadır. Benign rapor edilen olgularda yalancı negatif sonuçlar da alınabilir. Bunlarda yalancı negatifliği etkileyen en önemli faktörler; kanserin İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3cm'den büyük olması ya da kistik dejenerasyon gösteren nodülde solid komponentten alınmamış olması olabilir.

İlk İİAB'de yetersiz veya şüpheli sonuç, İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter veya dominant nodül, küçük ve tiroidin postero lateralinde yerleşmiş nodül, mikst yapıdaki nodülün solid kesimi, aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solid kısım kaldığından şüphelenilen kistik nodül, USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü varlığı USG eşliğinde İİAB endikasyonlarını oluşturur<sup>46-51</sup>.

### **Biopsi Yapılırken Yapılan Hatalar:**

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

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

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

- Tiroid glandında bulunan kist ya da başka nedenlere bağlı olarak görülen sıvının, solit dokudan alınan materyali dilüe etmesi sonucuna bağlı olabilir,
- Materyalde pıhtı kalıntıları bulunmasına bağlı olabilir,

- Materyalin aspirasyonundan sonraki hazırlanmasında yapılan hatalar sonucu olabilir.

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

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

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

Belli başlı nedenleri şunlardır:

- Tümör kistik yapıya sahiptir ve kist sıvısında sitolojik inceleme için yeterli hücre olmayabilir,
- Tümörün iyi diferansiye karsinom ya da mikst lenfoma olması durumunda değerlendirme güç olabilir,
- Tümör lenfositten zengin olabilir ve değerlendirmede kronik tiroidit tanısı konabilir,
- 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 ve kist gibi lezyonlardan uzaklaşmış olur<sup>52,53</sup>.

## **7. NODÜLLERİN OLUŞUMU**

Tiroid glandında görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüsyonlar aktivite ve inaktivite fazlarının siklik şeklinde görülmesiyle ortaya çıkarlar ve mutlaka gland da hastalık derecesinde değişikliğe neden olmazlar.

Guatr, tiroid glandının diffüz ya da nodüller genişlemesidir. Genellikle guatr oluşumu, iyod eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Yani gland, ötiroid durumunu koruyabilmek için aktivite ve kitlesini arttırmaktadır. Dolaşımdaki immun faktörlerde tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalmasında etkili olabilirler. Basit nontoksik guatlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür<sup>32,50</sup>.

Bazı fizyolojik ve patolojik stimuluslara karşı tiroid glandında hipertrofi meydana gelir. Esasen de hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapmak için gland, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır. Bu safhada nodülleşme yoktur. Hücrelerin boyu düz veya alçak küboidal yapıdan yüksek kolumnar yapıya kadar artış gösterebilir. Basit hiperplazide görülen bu değişiklikler, folliküllerin lümeninde daralma veya kolloid içeriğinde azalmaya yol açar. Nükleuslar genişler, hiperkromatik hale gelir. Stromada folliküllere paralel bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik follikül hücreleri follikül lümenine doğru çıkıntı yaparlar. Bu çıkıntıların çoğunun organize vasküler uzantıları olmadığından, gerçek papiller neoplazilerden ayırmak gerçekten güçtür<sup>50-52</sup>.

Hiperplaziye yol açan stimulus ortadan kalktığı zaman veya hastaya farmakolojik iyod verildiği zaman glandda involüsyon görülür. Eğer involüsyon bütün glandda aynı düzeyde meydana gelirse gland eski normal haline döner. Eğer glandda normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (hiperinvolüsyon) diffüz koloidal guatr meydana gelir. Hücre sayısı azalır. Follikül epitel hücreleri küboidal hatta düz hale gelirler. Follikülün büyüklüğü ve kolloid kapsamı artar. Hiperinvolüsyona uğramış tiroid dokusunun mikroskopik görünümünde, kolleidle dolu yassı follikül epitel hücreleriyle çevrili büyük folliküller görülür. Buna folliküllerin "ekshhaustion atrofisi" denir. Gland bu safhada da halen nodüler değildir.

İnvolüsyon olayı gland da yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid follikülleri bulunursa, nodüler koloidal guatr meydana gelir. Bazen follikül epitel hücrelerinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla değişik tiplerde lokalize hiperplazi oluşabilir. Böylece adenomatöz hiperplaziler ve nodüller ortaya çıkar. Bu sırada konnektif doku yapımı da artar. Bu yeni oluşan folliküllerin kaynaklandıkları epitel hücre grubuna göre, büyüme ve fonksiyon kapasiteleri ile tirotropine cevapları farklılık gösterir.

Adenomatöz guatr da, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu hastalarda, TSH stimülasyonu devamlı olacağından, uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük folliküller bulunur ve diffüz hiperplazi meydana gelir. Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu nedenle ortaya çıkar<sup>10</sup>. Endemik guatr alanlarında iyod yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar. Adenomatöz

guatrların ileri dönemlerinde gland da nodülasyon klinik ve makroskopik olarak gerçek neoplazmalara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar<sup>54</sup>.

Eğer nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzerlik gösterirlerse, iyod transportu için yüksek kapasiteye sahipse ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur<sup>29,47</sup>.

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

## **8. TİROİDİN MUAYENE YÖNTEMLERİ**

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

Genellikle çocuk yaşlarda timus, tonsillere veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır. Yaklaşık 300 rad üzerindeki radyasyon dozu karsinojenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki dozda ise bu risk, hücre replikasyon mekanizmasının destrüksiyonu sonucu daha fazla olmak üzere artmaktadır<sup>46,52,55,56</sup>.

Bir erkekteki tiroid nodülü kadınınkinden, genç bir hastadaki tiroid nodülü yaşlı hastadakinden daha fazla malignite riski taşır<sup>57</sup>. Yaşlı hastalarda gençlere oranla tiroid glandı daha küçüktür ve nodüler guatr Graves'e oranla daha fazladır<sup>28</sup>. Belli coğrafik bölgelerde endemik guatr daha sıktır ve buralarda nodüller daha fazla oranda benign dirler. Klinisyen tiroid palpe ederken sistematik olarak tek veya daha fazla nodül olup olmadığını, boyunda LAP olup olmadığını değerlendirmelidir. Tek bir nodülün malign olma şansı mutinodüler olandan daha fazladır<sup>57</sup>.

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



Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla tiroid glandının büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır<sup>33</sup>:

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

Palpasyon tiroid muayenesinin en önemli kısmıdır. Her iki lobun ve isthmusun iyi bir şekilde palpasyonu ile glandın boyutları, büyümenin diffüz ya da lokalize mi olduğu, simetrik olup olmadığı, nodül bulunup bulunmadığı, trakeanın itilip itilmediği, tiroid glandının intratorasik uzanım gösterip göstermediği boyun cildine fiske olup olmadığı, glandın sert veya yumuşak olup olmadığı saptanabilir. 5mm veya daha büyük tiroid kitleleri tiroid nodülü düşündürür. Toksik adenomun büyüklüğü ile hipertiroidizm yapması arasında ilişki vardır. Nodülün çapı 4cm'den büyük ise hipertiroidizm bulguları vardır. 3cm'den küçük ise hipertiroidizm bulguları yok denecek kadar azdır<sup>41,46</sup>.

## **9. BENİGN TİROİT HASTALIKLARI**

### **A) Nontoksik nodüler guatr**

Çeşitli patolojileri içerebilen tiroid nodülleri, en sık görülen tiroid hastalığıdır. Normal boyutlarda ya da büyümüş tiroide tek bir nodül varsa soliter nodüler guatr, birden çok nodül varsa multinodüler guatr (MNG) denir. Guatrlar "endemik" ya da "nonendemik" olarak sınıflandırılırlar. İyod eksikliği olan bölgelerde nüfusun %10'undan fazlasında guatr ortaya çıkıyorsa, bu guatrlar endemik guatr olarak adlandırılır. İyod kaynakları yeterli olan ülkelerde ise, insanlara yiyecek ve ilaçlarla fazla miktarda iyod verildiğinde tiroid hormon sentezi azalır ve guatr gelişir; bu guatrlar da "nonendemik guatr" olarak adlandırılır<sup>2,59,60</sup>.

Diffüz ve nodüler guatr patogeneğinde, yeni folikül oluşumu için foliküler epitel hücrelerinin proliferasyonu esastır. Neoplazik olmayan tiroid büyümesinde tiroid uyarıcı hormonun etkisi ve tiroidi büyüten immunglobulinler üzerinde durulmaktadır. Deneysel çalışmalarda nodüler guatrlarda epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve "transforming" büyüme faktörü  $\beta$ 'nin arttığı gösterilmiştir<sup>61,62</sup>. Tiroid, trofik uyarılara önce diffüz, daha sonra fokal hiperplazi

şeklinde cevap verir. Sonuçta hemoraji ve nekrozla beraber yeni fokal hiperplazi ve regresyon bölgeleri gelişerek multinodüler guatr ortaya çıkar. TSH ve tiroidi büyüten immunglobulinlerin etkisi ile büyüme, dejenerasyon, kanama, kolloid birikimi ve stromal dokunun büzülmesi yıllar içinde gelişir ve sonuçta morfolojik ve fonksiyonel olarak farklı alanlar içeren büyük multinodüler guatrlar ortaya çıkar<sup>2,61</sup>.

### **Tedavi**

Soliter nodüler guatrlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilen 1,5cm'in üzerindeki nodüllerde hem klinik hem de sitopatolojik malignite kriterleri yoksa medikal tedavi ile izlem yapılabilir. Diffüz ve ötiroid guatrlarda süpresyon tedavisinin yararı olmakla birlikte, özellikle soliter nodüllerde bu tedavinin yararı sınırlıdır<sup>63</sup>.

Süpresyon uygulanan hastalar yakından izlenmeli, her yıl ultrasonografi ile nodülün büyüüp büyümediği belirlenmeli ve sitopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Tedavi altında iken büyüyen nodülde tek tedavi cerrahi tedavidir<sup>2,64</sup>. Multinodüler guatrlarda kötü kozmetik görünüm, hava yolu tıkanıklığı, malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi önerilmektedir.

Baş ve boyuna radyasyon almış veya ailede tiroid kanseri öyküsü olan multinodüler guatrlı hastalarda kanser riski %40'dır; ayrıca bu hastaların yarısında kanser dominant nodül dışındaki bir bölgede yerleşmiştir. Bu hastalara da cerrahi tedavi endikedir. Küçük asemptomatik MNG'de ultrasonografi ile izlem yapılabilir. Büyüyen nodüller ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite gelişimi açısından takip edilirler<sup>2,60</sup>.

### **B) Toksik nodüler guatr**

Toksik adenom ve toksik multinodüler guatrlarda tirotoksikoz, tiroidden otonom bir biçimde aşırı hormon salgısı sonucu gelişir.

### **Tedavi**

Toksik adenomlarda uzun süreli medikal tedavi ile kalıcı remisyon elde etme oranı çok düşüktür. I-131, yüksek dozlarda etkin olup nodül çapı arttıkça gereken doz miktarı da artmaktadır. Dolayısıyla toksik adenomlarda medikal tedavi ile ötiroid hale gelen hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenek olmalıdır<sup>59,65</sup>.

Toksik MNG'de medikal tedavi ile kalıcı remisyon oranı %5'den daha azdır. Bir çalışmada antitiroid ilaçların kesilmesi ile hastaları 5 ay içinde tekrar hipertiroidili hale gelme oranının %95 olduğu belirtilmiştir<sup>66</sup>. Toksik MNG'de iyod alımı çok

düşüktür, bu nedenle yüksek dozlarda I-131'e gereksinim duyulur. Toksik MNG'de tedavi seçimini, guatrın büyüklüğü ve bazı semptomlarının varlığı önemli derecede etkiler. Diğer bir nokta da toksik MNG'de %3-5 oranında kanser görülebilmesidir.

Tüm veriler göz önüne alındığında toksik MNG'de tedavi şöyle yönlendirilebilir: Çabuk kontrol gerektirmeyen hafif veya orta derecede hipertiroidizm bulguları olan yaşlı hastalarda ve cerrahi kontrendikasyon taşıyan hastalarda ilk seçenek I-131 tedavisi olabilir; kanser şüphesi, büyük guatr, bazı semptomu, düşük I-131 alımı hızlı kontrol gerektiren ve şiddetli hipertiroidizm bulguları olan hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenektir<sup>2,65</sup>.

### **Graves Hastalığı**

Graves Hastalığı, difüz toksik guatrdır. 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 sonucu B lenfositlerinin bu antijenlere karşı antikor oluşturmasını uyarması yer alır<sup>2,59,65</sup>.

### **Tedavi**

Graves Hastalığı'nda üç tedavi seçeneği vardır: Medikal tedavi, I-131 tedavisi ve cerrahi tedavi. Medikal tedavi iki amaçla kullanılmaktadır; hastalığı kesin tedavi etmek ve hastaları diğer tedavi yöntemine hazırlamak. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar propiltiourasil, metimazol ve karbimazoldür. Teorik olarak 30 yaşın üstünde olan ve kontrendikasyon taşımayan tüm hastalarda I-131 tedavisi ilk seçenek olabilir. Graves Hastalığı'nda cerrahi tedavi şu durumlarda tercih edilmelidir<sup>2,65</sup>:

- Medikal tedaviye bağlı komplikasyon gelişmesi,
- Medikal tedaviye yetersiz yanıt,
- Medikal tedaviden sonra hastalığın tekrarlaması,
- I-131 tedavisinde kontrendikasyon olması,
- Graves Hastalığı ile beraber soğuk nodül varlığı,
- Graves Hastalığı ile beraber kanıtlanmış kanser varlığı.

### **C) Tiroiditler**

Tiroiditler akut bakteriyel enfeksiyonlardan kronik otoimmün hastalıklara kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Tiroiditler, hastalığın başlangıç hızına,

semptom ve bulguların şiddet ve süresine göre akut, subakut ve kronik tiroiditler olarak 3 anagrup altında sınıflandırılırlar<sup>2,59,67</sup>.

A) Akut tiroiditler

B) Subakut tiroiditler

-Subakutgranülamatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi)

-Subakut lenfositik tiroidit (Sessiz tiroidit)

C) Kronik tiroiditler

-Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)

-İnvazif fibröz tiroidit (Riedel struma)

### **Tedavi**

Tiroiditlerde tedavi medikaldir. Hashimoto tiroiditinde bası semptomu ya da malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi endikedir. Riedel tiroiditinde bası semptomlarını ortadan kaldırmak için istmektomi yapılabilir<sup>2,67</sup>.

### **10. TİROİT NODÜLLERİNE YAKLAŞIM**

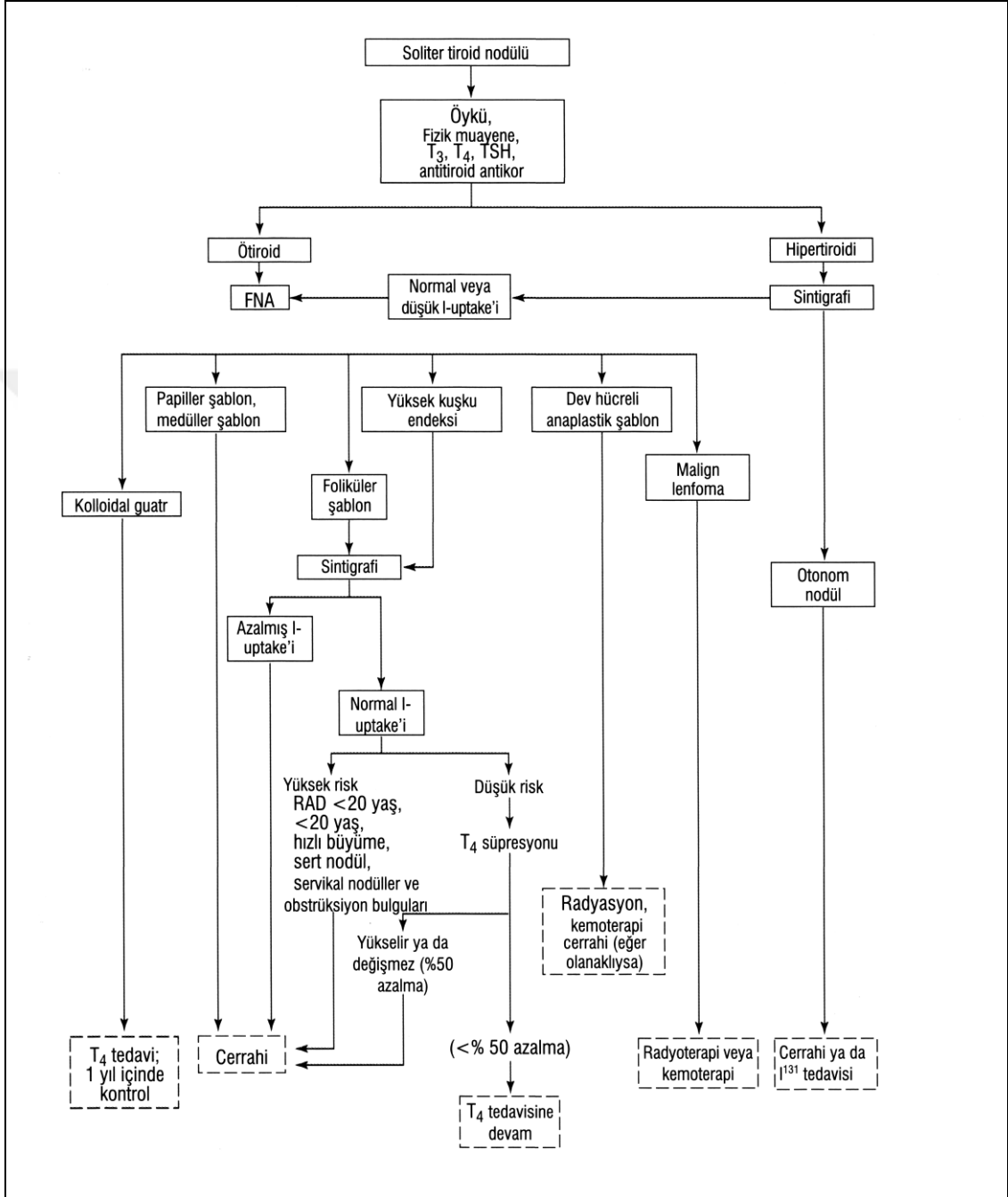
Tiroid nodüllerinin klinik değerlendirmesinde risk faktörlerine (Tablo 1.) dikkat edilmesi, teşhisin konulması ve cerrahinin uygulanmasına karar verilmesi açısından önemlidir<sup>68</sup>.

**Tablo-1:** Tiroid Nodüllerinde Malignite yönünden Klinik Risk Faktörleri. (Textbook of Endocrine Surgery. Clark. 1997).

Soliter/Multiple nodüller
Yaş
Önceden boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması
Coğrafi özellikler
Cinsiyet
Aile hikayesi
Nodüllerin karakteristikleri
Lenf nodları
Baskı semptomları
Rekürren laringeal sinir felci.

Birçok tiroid nodülü asemptomatiktir. Ağrı şikayeti nadir görülür, ancak malign bir lezyon boyunda sıklıkla rahatsızlık hissi vermektedir. Tek veya multipl

nodül olduğuna bakılmaksızın, multinodüler bir tiroid bezinde malignite riski gerçek solid bir nodül ile hemen hemen aynıdır<sup>68</sup>.



**Şekil 4.** Tiroid nodüllerine Yaklaşım Algoritması Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery. Türkçe Ed: Palme Yayıncılık. 2008:C1S65

Tek ve yeni bir nodülün oluşumu veya var olan dominant bir nodülün hızlı büyümesi maligniteyi düşündürse de, malign bir nodül çok yavaş da gelişebilmektedir, hatta teşhis konulmadan yıllar önce ortaya çıkmış olabilir. Tiroid bezinin ağrılı ve ani şişmesi, kolloid nodülün içine doğru olan bir hemoraji için tipiktir. Spontan rezolüsyon birkaç haftada gelişmektedir. Hastanın bu süre içerisinde tıbbi müdahaleye ihtiyacı olabilir. 14 yaşın altında çocuklarda solid bir nodülün bulunması, %50 malignite riski taşır<sup>69,70</sup>.

**Tablo-2:** Solid tiroid nodülünün ayırıcı tanısı. (Textbook of surgery .D.C. Sabiston. 15. baskı).

<b>Solid tiroid nodülünün ayırıcı tanısı</b>	
1. Kist	
a) Basit kist	
b) Mikst kist – solid	
2. Tiroid adenomu	
a) Otonom fonksiyone (sıcak)	
b) Nonfonksiyone veya hipofonksiyone	
3. Kolloid nodül	
4. Tiroidit	
5. Enfeksiyon	
a) granülatöz hastalık	
b) Abse	
6. Gelişim anormallikleri	
a) Unilateral lob agenezisi	
b) Kistik higroma	
c) Dermoid	
d) Teratom	
7. Karsinom	
a) Primer tiroid karsinomu	
b) Tiroide metastaz	
8. Tiroid lenfoması	

Bazı bulgular bunun daha önceden radyasyona maruz kalınmasından kaynaklandığını göstermektedir<sup>71</sup>. Önceden radyasyona maruz kalmış palpabl nodüllerde malignite riski %20 ile %50 arasındadır<sup>72-74</sup>.

Boyuna radyasyon uygulanması öyküsü cerrahi tedaviyi etkilemektedir, daha agresif bir yaklaşıma bizi yönlendirmektedir. Coğrafi faktörler papiller kanserin gelişiminde rol oynayabilmektedir. İyotça zengin bölgelerde insidansının arttığı görülmektedir<sup>75</sup>. Foliküler kanser insidansı iyod eksikliği olan guatrın endemik olduğu bölgelerde artmıştır<sup>76</sup>.

Tiroid nodülleri bayanlarda daha sık olmasına rağmen, erkekte görülen bir solid nodülün malignite riski bayanda görülenden daha yüksektir. Ailesel endokrin bir hastalığı olan kişilerde medüller tiroid kanseri akla gelmelidir. Vakaların %20'sinden fazlası multiple endokrin neoplazi (MEN) 2A veya MEN 2B sendromu ile beraber görülür. Bu durumlarda feokromasitomanın da beraber bulunması, bu hastalığın tiroid cerrahisi öncesi iyi gözlenip, tedavi edilmesini gerektirmektedir. Papiller karsinom da genellikle aileseldir<sup>77</sup>. Ailesel adenosis poliposis (Gardner Sendromu) ve ataksi telenjektazi ile beraberliği belirtilmektedir<sup>78</sup>.

Dispne, disfaji, vokal kord paralizisi veya Horner Sendromu tiroid malignitesinin lokal doku invazyonunu gösterse de, benign ve büyük lezyonlarda da bu problemlerle karşılaşılabilir. Fizik muayenede sert yapı, düzensizlik, çevre dokulara fiksasyon, büyümüş bilateral servikal lenf nodları malignitenin karakteristik bulgularıdır. Pozitif lenf nodlarının bulunması malignitenin en güvenilir belirtisidir. Çünkü diğer tüm bulgular benign lezyonlara da bağlı bulunabilir. Fizik muayenenin en önemli fonksiyonu malign/benign ayırımından çok tiroid nodülünün bulunmasıdır<sup>79</sup>.

## **11.BENİNG TİROİT TÜMÖRLERİ**

Tiroid adenomları foliküler dokudan kaynaklanan benign tümörlerdir. Çoğunlukla papiller tümörler malign olarak kabul edilir. Papiller tümörlerin teşhisi büyük dikkat gerektirir<sup>80</sup>. Foliküler adenomlar, iyi sınırlı, solid ve homojen lezyonlardır; genellikle bir kapsül ile çevrilidir. Kapsül ile normal tiroid dokusundan ayrılır.

Adenomlar genellikle yavaş büyürler. Uzun süre teşhis edilemezler. Tipik olarak asemptomatiklerdir. Hasta veya doktor tarafından rastlantı sonucu bulunurlar. Adenomlar hemorajik nekroza, kalsifikasyona veya kistik dejenerasyona sebep

olabilirler. Adenomun içine doğru olan hemoraji ağrıya, hassasiyete ve büyümeye sebep olur<sup>81</sup>.

**Tablo-3:** Benign Tiroid Tümörleri. (Textbook of Surgery, David C Sabiston 15.baskı).

<b>Benign Tiroid Tümörleri</b>	
1. Adenom	
a) Foliküler adenom (Kolloidal-Embriyonal-Fetal-Hürthle hücreli)	
b) Papiller adenom	
c) Atipik adenom	
2. Teratom	

Adenomların %70'i radyoaktif iyodu tutmaz ve sintigrafide soğuk görünür, %20'si diğer normal tiroid dokusu ile aynı oranda radyoaktif iyodu tutar. Bundan dolayı sintigrafide ılık görünür. Adenomların %5 ile %10'u hiperfonksiyonedir. Özellikle lezyonun 3cm'den daha büyük olduğu durumlarda tirotoksikozaya sebep olabilir. Adenomlar genellikle mikroinvazyona neden olurlar; bu da malign dejenerasyonun bir belirtisidir. Kolloid adenomların mikroinvazyon potansiyeli yoktur; ancak sellüler adenomların (mikrofoliküler olanlar da buna dahildir), Hürthle hücreli adenomların, embriyonal tiplerin mikroinvazyon potansiyeli vardır. Mikrofoliküler ve Hürthle hücreli tümörlerin %5'i kapsüler ve vasküler invazyon göstermektedir. Bu da, malignitenin açık bir belirtisidir. Benign lezyonların malign lezyonlardan ayrılmasında tek yöntem, birçok doku kesitinin kapsüler ve vasküler invazyon açısından incelenmesidir<sup>81</sup>.

### **Tedavi**

Tiroid adenomlarının takibinde en önemli faktör, malign lezyonların tiroid adenomlarından ayrımıdır. Aspirasyon sitolojisi veya diğer biopsi teknikleri ile nodülün benign adenom olduğuna karar verildiğinde hasta yakın takibe alınır. Eskiden hastaların birçoğu tiroid hormon supresyon tedavisine alınmaktaydı. Yeni çalışmalar göstermiştir ki, supresyon tedavisinin nodül büyüklüğü üzerine etkisi yoktur<sup>81</sup>. Adenomlardan progresif olarak büyüyenler, baskı semptomlarına ve tirotoksikozise neden olmaktadır. Bunlar cerrahi rezeksiyon için değerlendirmeye alınmaktadır<sup>81</sup>.



## 12. MALİGN TİROİT TÜMÖRLERİ

Tiroid karsinomları, heterojen tümörlerin bulunduğu bir gruptur. Bunların biyolojik davranışları, histolojik görüntüleri ve tedaviye cevapları çok farklıdır. Benign tiroid nodüllerine sık rastlanmasına rağmen, klinikte teşhis edilen tiroid karsinomu nadirdir. Bunlar tüm malignitelerin %1'ini oluşturmaktadır. Tiroid karsinomunun insidansı bir milyon kişilik popülasyonda 25-40 vakadır.

**Tablo-4:** Malign Tiroid Tümörleri. (Textbook of Surgery. David C Sabiston. 15.baskı).

<b>Malign Tiroid Tümörleri</b>	
A) İyi Diferansiye Tümörler	
1. Papiller Adenokarsinom	
a. Saf papiller	
b. Mikst papiller, foliküler karsinoma	
c. Papiller karsinomun foliküler tipi	
d. Kapsüllü tipi	
2. Foliküler Adenokarsinom	
a. Minimal invaziv ,kapsüler foliküler karsinom	
b. Geniş invaziv, anjioinvaziv foliküler karsinom	
3. Hürthle Hücreli Karsinom	
4. Medüller Karsinom	
B) İndiferansiye Tümörler	
1. Büyük hücreli karsinom	
2. Küçük hücreli karsinom	
C) Karışık Tümörler	
1. Lenfoma	
2. Skuamöz hücreli karsinom	
3. Teratom ve sarkomlar	
4. Mikroepidermoid karsinom	
5. Metastaz	

Amerika Birleşik Devletler'inde senede 11.000'den fazla hasta tiroid karsinomu nedeniyle tedavi görmektedir<sup>82</sup>. Bu tümörler çocuklarda nadirdir, orta yaşla beraber frekansı da artmaktadır. Bayan/erkek oranı 2.5/1'dir. Tiroid

karsinomunun otopsilerdeki insidansının %0.9 ile %13 arasında olduğu belirtilmiştir. Tiroid karsinomunun ABD'de mortalitesi bir milyonda altıdır ve bu ülkede yılda 1050 kişi hayatını kaybetmektedir<sup>83</sup>.

Tiroid karsinomun sebebi net olarak anlaşılamamış olsa da, moleküler genetikteki yeni gelişmeler bu konuyu daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Papiller karsinomda, kromozom 10q11-q12 ve 1q32-q41'de iki tane dominant davranan füzyon onkogeni tespit edilmiştir. RET/D10S170 füzyon geni papiller karsinom için spesifiktir ve bu tümörün patogeneğinde primer olay gibi gözükmektedir<sup>83</sup>.

İnsanlarda tiroid karsinomunun gelişiminde, radyasyonun etiyolojik faktör olarak önemi belgelenmiştir. Tiroid üzerindeki majör biyolojik etkisi neoplazinin indüksiyonu ve çoğalma yeteneğinin kaybıdır<sup>84</sup>.

Radyasyona maruz kalan tiroid karsinomlu hastalarda genellikle iyi diferansiye tümörler görülmektedir ve lezyonların çoğunluğu papiller karsinomdur. Radyasyonla ilişkili tümörlerin karakteristik farklılığı tümörlerin multisentritesinin bulunmasıdır. Multisentrite, hastaların %26 ila %54'ünde bulunmaktadır<sup>85</sup>.

İyi diferansiye tiroid tümörlerinde prognoz olumludur, yine de rekürrensi ve sağ kalımı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden bazıları hastaya (yaş ve cinsiyet), bazıları tümörün özelliklerine (histolojik tip ve evre), bazıları da hasta ile tümörün arasındaki ilişkiye (büyüklük, invazyonun yaygınlığı, lokal ve uzak metastaz) bağlıdır.

Risk faktörlerinin bilinmesi, hastaya yapılacak operasyonun büyüklüğünün saptanması ve operasyon sonunda uygulanacak tedavinin seçilmesi için önemlidir.

Hay ve çalışma arkadaşları, AGES (age, histologic grade, extrathyroidal invasion and metastases, tumor size) teşhis skorlama yöntemini geliştirmişlerdir. Bu sistem hastanın yaşı, tümörün evresi, yayılımı ve büyüklüğünü kullanmaktadır<sup>86</sup>. Bu sistemin kullanıldığı hastalarda, hastanın toplam skoru 6'nın altındaysa 20 yıl sonra mortalite yüzdesi 1 civarındadır. Hastanın toplam skoru 8'in üzerindeyse, 20 yıl içinde mortalite yüzdesi 76 civarındadır.

AMES (age, metastases, extrathyroidal spread, size of tumors) skorlama yöntemi foliküler ve papiller kanserler için geliştirilmiştir. AMES sistemi yaş, uzak metastaz, primer tümörün boyutu ve büyüklüğünü kullanmaktadır<sup>87</sup>. Agresif tiroid kanserinin önceden belirlenmesinde prognozu, DNA ploipodisi, TSH uyarısına

adenilat siklaz cevabı, epidermal büyüme faktörlerinin reseptör durumu, multifokal tümörler, onkogenlerin varlığı ve tümör supresör gen mutasyonları göstermektedir<sup>85</sup>.

## **Tedavi Stratejileri**

### **1-Papiller Karsinom**

Papiller tiroid kanserinin primer tedavisi cerrahi eksizyon olsa da, rezeksiyonun boyutu ve bölgesel lenf nodu disseksiyonunun endikasyonları tartışma konusudur. Randomize prospektif çalışmaların eksikliğinde, tedavi için tavsiyeler retrospektif çalışmalara dayandırılmaktadır. Bu retrospektif çalışmalar kontrol edilmemiştir. Tartışma yaratan bir gözleme göre, hastaların %80'i operasyonun boyutuna bakılmadan değerlendirildiğinde, operasyondan sonra iyi durumda oldukları görülmüştür. Kapsamlı tiroid operasyonları geçiren hastaların morbidite riskleri daha yüksektir. Herkesin üzerinde anlaşıldığı bir konu ise teşhisi konmuş papiller karsinomlar da veya papiller karsinom şüphesinin olduğu durumlar da minimum operasyonun yapılması, total lobektomi veya isthmusektominin uygulanmasıdır. Parsiyel lobektomi veya nodülün eksizyonu eğer lezyonun malign olduğu kanıtlanırsa, yüksek rekürrens oranı ile ilişkilidir. Çünkü frozen kesitteki benign olduğu belirtilen teşhis, kalıcı kesitte malign olarak değişebilir. Total lobektomi cerraha önceden parsiyel lobektomi yapılmış tarafta yeniden operasyon yapmaktan kaçınmasını sağlar; bu, teknik olarak çok zordur<sup>88,89</sup>.

Isthmusun tümörlerinde normal tiroid dokusundan 1cm uzakta yapılan sıkıştırma rezeksiyonu kabul edilmektedir. Boyun ve kafa bölgesinde radyasyon öyküsü olan hastalara total tiroidektomi uygulanmaktadır. Çünkü bu hastalarda multifokal tümör insidansı yüksektir.

Total tiroidektomi yapılan graves hastalarında veya 1cm'den küçük papiller karsinomun bulunduğu durumlarda prognoz mükemmeldir ve daha sonra yeni bir cerrahi operasyon gerekmemektedir<sup>85</sup>.

### **Cerrahi seçenekler**

Lobektomi, totale yakın tiroidektomi (ipsilateral total lobektomi ve kontralateral subtotal lobektomi) ve total tiroidektomi. Tiroidektominin yaygınlığı arttırıldığında komplikasyonların riski; rekürren sinir hasarı ve hipoparatiroidizm artmaktadır. Bundan dolayı ve gözleme göre, tek lobda tümör bulunan, riskin düşük olduğu tümörlerde daha az agresif yöntemler uygulandığında, sonuçlar iyidir. Bazı tecrübeli cerrahlar bu hastalar için lobektomi ve isthmusektomiye önermektedir. Diğer bir cerrah grubu ise, 1,5cm'nin üzerinde çapı olan, papiller karsinom teşhisi

konan tüm vakalar için, güvenli bir şekilde uygulandığında total tiroidektomi önermektedir. Bu yaklaşımı destekleyenler total tiroidektomi savunan çok sayıda sebep ortaya koymaktadırlar<sup>85</sup>.

Total tiroidektomi takiben, radyoaktif iyod lokal ve uzak metastazların teşhis ve tedavinde kullanılabilir. Kalan normal tiroid dokusunun iyoda afinitesi papiller karsinomdan fazladır. Özellikle büyük miktarda normal tiroid dokusunun çıkarılmadığı durumlarda, bu durum I-131'in etkisini sınırlamaktadır; serum tiroglobulin seviyesi rekürrensi göstermesi açısından tüm tiroid dokusunun çıkarıldığı durumlarda daha yararlıdır. Lobektomi yapılan hastaların kontralateral lobda rekürrens oranı %7'dir ve bu hastaların yarısı tiroid kanseri nedeniyle ölmektedir. Tüm rekürrens oranı total tiroidektomi yapılan hastalarda %11'dir. Subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda bu oran %22'dir. Rekürren tiroid kanseri olan hastaların yarısı, bu hastalık nedeniyle ölmektedir<sup>85</sup>.

Total tiroidektominin tecrübeli cerrahlar tarafından minimal morbidite ile uygulanabileceği kabul edilmiştir. Total tiroidektominin tercih edildiği merkezlerde, komplikasyon oranları lobektomi ve totale yakın tiroidektomiye göre olumludur. Yeni yapılan çalışmalarda kalıcı hipoparatiroidizm oranı %1 ile %2 arasındadır. Özellikle yaygın lenf nodu tutulumu olan, tiroid çevresinde metastaz yapmış hastalarda öncelikle görülür. Kalıcı rekürren laringeal sinir hasarı %1'den daha düşük oranda karşımıza çıkmaktadır. Papiller tiroid kanseri olan hastalarda bölgesel lenf nodlarının metastazına sıkça rastlanır. Okült lenf nodu metastazları, profilaktik boyun diseksiyonu yapılan papiller tiroid karsinomlu hastalarda %80 oranında görülmektedir. Lenf nodu metastazlarının sağ kalım üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar lenf nodu metastazlarının sağ kalımı etkilemediğini belirtmektedir. Bu sonuçların, çalışmalara hangi yaş grubunun dahil edildiği ile ilgili olduğu düşünülebilir. 20 yaşından genç hastaların yaklaşık %80'inde palpabl lenf nodu metastazları vardı; buna rağmen bu hasta grubunun prognozu oldukça iyiydi. Buna karşın yaşlı hasta grubunda palpabl lenf nodlarının oranı %20 olmasına rağmen, ileri yaşın bir sonucu olarak prognozlarının daha kötü olduğu görüldü. Lenf nodu metastazı boyundaki rekürrens riskini büyük ihtimalle arttırmaktadır, ancak sağ kalım üzerinde olumsuz etkisi çok azdır<sup>85</sup>.

## **2-Foliküler Karsinom**

Foliküler karsinomun insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde diyetle iyod alımının artmasıyla azalmıştır. Yeni teşhis konulan tiroid kanserlerinin %10'u foliküler

karsinomdur. Bu tümörler papiller karsinoma göre daha yaşlı popülasyonda siktir, 5. dekad da pik yapar. Foliküler karsinom, genellikle tiroide solid bir kitle olarak belirir. Vasküler invazyona eğilimlidir, lenfatik kanalların invazyonu daha nadir görülür. Lenf nodu metastazları, papiller karsinoma göre çok daha azdır. Foliküler karsinom genellikle hematojen yayılır. Sıklıkla kemik, akciğer, karaciğer ve merkezi sinir sistemine metastaz yapar. Uzak metastazın sıklığı %33 kadardır, bunun yanında boyunda lenf nodu tutulumu %10 civarındadır. Daha olumsuz prognoza sahip olan faktörler yaygın anjioinvazyon, ilerlemiş yaş ve uzak metastazların varlığıdır. Patolojik olarak iki çeşit foliküler karsinom önemlidir: Düşük evreli, kapsüllü, mikroinvaziv foliküler karsinom ve yüksek evreli, anjioinvaziv foliküler karsinom<sup>85</sup>.

Mikroinvaziv foliküler karsinom, foliküler adenoma benzer; iyi sınırlıdır ve bir kapsülüdür. Teşhis mikroskopta kapsülün invazyonu, kapsülün içine doğru invazyon, venlerin içine doğru invazyon, kapsülün arkasında bir kapsülün bulunması ile konur. Bu lezyonlar çok nadir multisentrik olurlar, nadir metastaz yaparlar, genellikle çok iyi prognoz görülür. Bu hastalarla ilgili karşımıza çıkan zorluk, mikroinvaziv foliküler kanserin teşhisi, lobektomi veya isthmuektomiden sonra yapılan çok sayıda kalıcı kesitin çalışılmasıyla olmaktadır.

Bazı tecrübeli cerrahlar 4cm'nin üzerinde lezyonu olan, frozen kesitlerde foliküler tümör olduğu saptanan, tüm hastalara total tiroidektomi uygulandırlar<sup>90</sup>. Frozen kesitle foliküler karsinom tanısı operasyon sırasında koyulabilirse 1cm'den büyük olan lezyonlar için total tiroidektomi uygulanmalıdır<sup>85</sup>.

Yüksek evre anjioinvaziv foliküler kanserler genellikle büyüktür ve çoğunlukla tiroid kapsülünden çevre dokulara yayılırlar. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin en agresif olanı bu lezyonlardır. Yüksek riskli foliküler karsinomu olan bu hastaların 5 yıllık sağ kalımı %47, 20 yıllık sağ kalımları %8'dir. Bu faktörlerden dolayı, lokal agresif tümörü olan veya metastatik hastalığı olduğu kanıtlanan hastalar için en iyi tedavi yöntemi total tiroidektomidir, bu yöntem I-131 tedavisinin metastatik hastalık üzerindeki etkisini güçlendirmektedir<sup>91</sup>.

### **3-Hürthle Hücreli Karsinom**

Foliküler epitelden kaynaklanır, bu hücreler büyük yapıları ile karakterizedirler. Gerçek Hürthle hücreli tümörler solid ve kapsüllüdür, içleri Hürthle hücreleri ile dolu foliküler veya solid yapılardır. Foliküler karsinom ile benzerliklerine rağmen Hürthle hücreli karsinomlar I-131'i nadir olarak tutarlar. Bazen bilateral ve multipl olabilirler. Sıklıkla servikal lenf nodlarına metastaz yaparlar. Hürthle hücreli

adenom ve karsinomun farkı geçmişte tartışılmaktaydı. Yeni çalışmalarda kapsüller ve vasküler invazyonun olmadığı, kanserin %1'den daha düşük oranda geliştiği vakalar Hürthle hücreli adenom olarak sınıflandırılmaktadır. Hürthle hücreli adenomun tedavisinde doğru yaklaşımın lobektomi veya isthmektomi olduğu düşünülmektedir. Hürthle hücreli karsinom teşhisi konan vakalara total tiroidektomi ve ipsilateral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Büyümüş lenf nodları olan hastalara modifiye boyun diseksiyonu uygulanmalıdır<sup>91</sup>.

#### **4-Medüller Tiroid Kanseri**

Medüller tiroid kanseri kalsitonin salgılayan C hücrelerinden veya tiroidin parafoliküler hücrelerinden kaynaklanır. Medüller tiroid kanseri (MEN IIA, MEN IIB ve ailesel medüller tiroid kanseri) ile ilişkili olabilir. Bu nedenle aile bireyleri RET mutasyonu varlığı açısından gözlemlenmelidirler.

Kanserin gelişmesinden önce genç yaşta cerrahi tedavi güvenle uygulanabilir ve büyük ihtimalle tedavi olamayacak bir hastalığı tedavi edilebilir kılacaktır<sup>92</sup>.

Medüller tiroid kanseri teşhisi konan hastalar feokromostiyoma açısından da değerlendirilmelidir. Bu tümör MEN II hastalarının %40'ında ortaya çıkmaktadır. Primer cerrahi tedavi, medüller tiroid kanseri olan hastalar için total tiroidektomi ve santral nod disseksiyonudur<sup>93</sup>.

Feokromastiyoması olan hastalar öncelikle adrenalectomi operasyonu geçirmelidir. Bunun yanında kombine ameliyatlarda çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Medüller tiroid kanseri için mortalite; yaş, lokal hastalığın yayılımı ve uzak metastazların varlığı ile ilgilidir<sup>94,95</sup>. Kanserde spesifik mortalite 5-10 yıl için %30 ile %40 arasındadır<sup>95,96</sup>.

#### **5-Anaplastik Tiroid Kanseri**

Anaplastik tiroid kanseri genellikle hızla büyüyen boyun kitlesi, disfaji ve solunum yolu obstrüksiyonu ile ilgilidir. Anaplastik tiroid kanserleri tüm tiroid maligniteleri içinde prognozu en kötü olandır; 5 yıllık sağ kalım oranı %10'dur<sup>97</sup>.

Cerrahide hedef, bir havayolu oluşturarak mümkünse tüm boyunu malign dokudan temizlemektir. Cerrahinin primer tedavide sınırlı rolü vardır. Teşhis konulduğunda hastalar hiperfraksiyone radyoterapi ve doksorubisin içeren kemoterapi ile tedavi edilmelidirler<sup>97</sup>.

#### **6-Lenfoma**

Tiroidin primer malign lenfoması nadir görülen bir tümördür. Tipik özellikleri hızlı büyümesi, sert ve ağrısız bir kitle olması, kadınlarda sık görülmesidir. Teşhis

ince iğne aspirasyon biopsisi veya kesici iğne biopsisi ile konur; yine de, cerrahi rezeksiyon teşhisi üstlenir, çünkü iğne biopsisi teknikleri ile teşhis kesin olarak konulamamaktadır. Bu lezyonun anaplastik karsinomdan ayrılması önemlidir. Bunların klinik özellikleri birbirine benzemektedir. Çünkü başarılı tedavi seçenekleri lenfoma için mümkündür.

Teşhisten sonra uygun evreleme yapılmalıdır. Lokal hastalığı olanlara radyoterapi uygulanır. Lezyon radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Lenfomanın cerrahi tedavi sırasında teşhis edildiği hastalarda sağ kalım operasyonunun uzunluğundan etkilenmemektedir.

Tiroid dışı dokulara yayılım olduğunda cerrahi tedavi, teşhis amaçlı örnek olmak için sınırlı tutulmalıdır. Daha agresif prosedürler morbiditeyi arttırmaktadır, ancak sağ kalım süresini uzatmamaktadır. Yaygın hastalığı olanlar veya hastalığı tekrar edenler kemoterapi almalıdır<sup>90</sup>.

## VII. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi operasyonu yapılan hastaların preoperatif İİAB patoloji sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları karşılaştırılarak, tiroid nodül boyutlarının İİAB sonuçlarına etkisi olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma, Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği'nde, Temmuz 2006 ile Ağustos 2008 tarihleri arasında nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi yapılan hastalarda retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışma için, nodüler guatr tanısı ile 2. Genel Cerrahi ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları klinikleri tarafından takip edilmiş ve konsey kararı ile operasyonu planlanarak tiroidektomi yapılmış 487 hasta değerlendirildi. Bunlardan yaş, cinsiyet, şikayet, fizik muayene bulguları ile USG, serbest T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, total T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH sonuçları bulunan ve İİAB işlemi yapılan 402 hasta çalışmaya dahil edildi. Kayıt bilgilerinde eksiklik bulunan, kistik nodülü olan, daha önce tiroidektomi geçirmiş ve nüks etmiş olan 85 hasta ise çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH seviyelerine bakılmış, hastaların tümüne USG ve USG eşliğinde İİAB yapılmıştır. USG sonuçlarına göre nodül boyutları, nodül sayısı, İİAB patoloji sonuçları ve postoperatif patoloji sonuçları çalışmada kullanılmak üzere kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların ötiroid ve hipotiroidi olanlarının tümüne USG eşliğinde İİAB yapıldı. Toksik olan ve/veya laboratuvar olarak hipertiroidi olan hastalara ise medikal antitiroid tedavi uygulanıp ötiroid olduktan sonra aynı işlem uygulanmıştır. İİAB patoloji sonuçları; malign, benign, malignite yönünden şüpheli ve yetersiz materyal olmak üzere dört grupta raporlanmıştır. Patoloji sonucu yetersiz materyal olarak gelen hastalarda İİAB işlemi tekrarlanmıştır. Malignite yönünden şüpheli olan patoloji raporları ile 3. tekrardan sonra yine yetersiz materyal olarak rapor edilenler malign grubuna dahil edildi. Çalışmada istatistiksel analizde kullanılmak üzere bu dört gruba ait sonuçlar benign ve malign olmak üzere iki grup altında toplandı.



Postoperatif patoloji sonucunda Hürthle hücreli karsinom, medüller karsinom, foliküler karsinom, papiller karsinom ve sınıflandırılmayan tiroid karsinomu olarak raporlanan vakalar malign olarak gruplandırıldılar. Geri kalanların tümü Hürthle hücreli adenom, diffüz hipeplazi, foliküler adenom, granülatose tiroidit, Hashimoto tiroiditi, lenfositik tiroidit, nodüler hiperplazi, nodüler koloidal guatr, Reidel tiroidit ise benign olarak gruplandırıldılar.

Çalışmada istatistiki analizler İİAB, Postoperatif patoloji ve nodül boyutları dikkate alınarak nodül bazlı olarak yapıldı.

#### İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Science' (SPSS Inc. Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren deskriptif verilerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare test, Mc Nemar test ve Kappa uyum iyiliği testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## VIII. BULGULAR

Çalışma Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği'nde Temmuz 2006 ile Ağustos 2008 tarihleri arasında nodüler guatr nedeni ile opere edilen toplam 402 olgu üzerinde yapılmıştır. Hastalarda USG ile toplam 1466 nodül tespit edilmiştir.

Hastaların 313(%77,86)'ü kadın, 89(%22,14)'u erkek idi ve yaşları 17 ile 79 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $47,67 \pm 12,82$  ve ortanca 47'dir. Kadınların yaşları 17-79 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $46,96 \pm 12,89$  ve ortanca yaş 46 idi. Erkeklerin yaşları 19-75 arasında değişmekte olup ortalama  $50,18 \pm 13,30$  ve ortanca 50 idi. Kadın erkek oranı 3.52:1 olarak tespit edildi.

**Tablo 5.** Hastaların ve nodüllerin cinsiyete göre dağılımı

	Erkek		Kadın		Toplam
Hasta	89	22,14 %	313	77,86 %	402
Nodül Sayısı	327	22,30 %	1139	77,70 %	1466

Nodüllerin cinsiyete göre dağılımında ise 1139 nodül(%77,70) kadın hastalarda, 327 nodül (%22,30) erkek hastalarda bulunmakta idi (Tablo 5).

**Tablo 6.** Nodül ve boyutlarının cinsiyete göre dağılımı

Boyut	ERKEK		KADIN		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
0-9 mm	132	40,37	448	39,33	580	39,56
10-19 mm	90	27,52	366	32,13	456	31,11
20-29 mm	42	12,84	157	13,78	199	13,57
30-39 mm	21	6,42	71	6,23	92	6,28
> 40 mm	42	12,84	97	8,52	139	9,48
Toplam	327	22,31	1139	77,69	1466	100

Nodüllerin USG boyutlarına bakıldığında en küçük nodül 2mm ve en büyük nodül 100mm idi. Nodül sayılarını 0-9mm,10-19mm, 20-29mm, 30-39mm ve 40mm

den büyük olarak gruplandırıldığımızda tablo 6 da görüleceği gibi nodüllerin büyük bir kısmı (%39,56) 0-9mm lik küçük nodül grubunda bulunmakta idi.

Hastalar da birden fazla nodüle sahip olanlarda mevcuttu. Bunların dağılımı ise tablo 7'de görülmektedir.

**Tablo 7.** Cinsiyete göre hastalardaki nodül sayılarının hastalara dağılımı

Nodül Sayısı	Erkek	Kadın	Hasta Sayısı
1	19	75	94
2	22	65	87
3	10	43	53
4	11	32	43
5	11	24	35
6	6	31	37
7	3	16	19
8	6	7	13
9	1	3	4
10	0	4	4
11	1	5	6
12	1	3	4
13	0	1	1
14	0	1	1
16	1	0	1
Toplam	92	310	402

İİAB sonuçlarına göre hastalar benign, malign, malignite yönünden şüpheli ve yetersiz materyal olarak 4 grupta sonuçlanmakta idi. Yetersiz materyal olarak gelenlerde İİAB USG eşliğinde bir kez daha yapıldı ve yine yetersiz gelenlere işlem bir kez daha yapıldı ve en son sonuca göre nodüller malign veya benign olarak gruplandırıldı. İİAB sonucuna göre nodüllerin dağılımı ise tablo 8'de görülmektedir.

**Tablo 8.** İİAB Sonuçlarının Benign/Malign olarak nodül sayılarına dağılımı

Nodül Sayısına göre TİİAB	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Benign	71	24,07	224	75,93	295	73,38
Malign	5	13,51	32	86,49	37	9,20
Şüpheli	6	12,50	42	87,50	48	11,94
Yetersiz	7	31,82	15	68,18	22	5,47
Toplam	89	22,14	313	77,86	402	100

Hasta bazında yapılan Postoperatif patoloji değerlendirmesinde 103(%25,62) hasta malign ve 299(%74,38) hasta benign olarak rapor edilmiştir (Tablo 9). Nodül bazlı dağılımda benign %73,38 iken postoperatif patolojide bu oran %74,38 gelmiştir.

**Tablo 9.** Postoperatif patoloji sonuçlarının hasta sayısına göre cinsiyete dağılımı

Hasta Sayısına göre TİİAB	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Benign	69	77,53	230	73,48	299	74,38
Malign	20	22,47	83	26,52	103	25,62
Toplam	89	22,14	313	77,86	402	100

Aynı şekilde postoperatif patoloji sonuçları nodül bazında da değerlendirilmiş ve 170(%11, 60) nodül malign ve 1296(%88,40) nodül benign olarak raporlanmıştır (Tablo 10).

**Tablo 10.** Postoperatif patoloji sonuçlarının nodül sayısına göre cinsiyete dağılımı

Nodül Sayısına göre	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Benign	288	88,07	1008	88,50	1296	88,40
Malign	39	11,93	131	11,50	170	11,60
Toplam	327		1139		1466	

Postoperatif patoloji sonuçlarına göre demografik özelliklere bakıldığında ise Kadın hastaların benign sonuçlarda yaş aralığı 17 – 76 ortalaması  $46,49 \pm 12,97$  ve ortancası 46 iken malign hastalarda bu yaş aralığı 17 – 79 ortalama  $48,29 \pm 12,56$  ve ortanca 45 olarak bulunmuştur (Tablo 11).

**Tablo 11:** Kadın Hastaların postoperatif patolojiye göre demografik özellikleri

Kadın	Min – Max	Ort $\pm$ SD	Ortanca
Benign	17 – 76	$46,49 \pm 12,97$	46
Malign	25 - 79	$48,29 \pm 12,56$	45
Genel	17 – 79	$46,96 \pm 12,89$	46

Erkek hastalarda ise bu değerler benign hastalarda yaş aralığı 19–75, ortalaması  $51,14 \pm 11,87$ , ortanca 52 iken malign hastalarda yaş aralığı 19–72, ortalama  $48,19 \pm 14,11$  ve ortanca 48 olarak bulunmuştur (Tablo 12).

**Tablo 12:** Erkek Hastaların postoperatif patolojiye göre demografik özellikleri

Erkek	Min – Max	Ort $\pm$ SD	Ortanca
Benign	19 – 75	$51,14 \pm 11,87$	52
Malign	19 - 72	$48,19 \pm 14,11$	48
Genel	17 - 79	$47,67 \pm 12,82$	47

Postoperatif patoloji sonuçlarına göre malign ve benign raporlar göz önüne alındığında hastaların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (Ki-kare  $p > 0,05$ ).

Postoperatif patoloji sonuçlarının cinsiyetlere göre dağılımları da anlamlı farklılık göstermemektedir (Ki-kare  $p > 0,05$ ).

Postoperatif patoloji sonuçlarına göre nodül büyüklükleri dikkate alındığında (tablo 13) benign nodüller 0-9 mm grubunda daha fazla olmasına rağmen malign nodüller 10-19 mm lik grupta daha fazla yer almaktadır.

Nodül büyüklüğüne göre postoperatif patoloji sonuçlarının dağılımında ise (Tablo 13) çok bariz bir şekilde şunu görmekteyiz ki nodül büyüklüğü arttıkça malignite oranı artmaktadır. Toplamda %11,60 olan malignite oranı 30-39mm grubunda %19,57'ye ulaşmaktadır. Tablo.10 da ki gruplar arasında ki bu malignite oranları arasında farklılık olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu

tespit edildi (Ki-kare,  $p<0.05$ ). Bunun üzerine nodüller 30mm altı ve 30mm üstü olacak şekilde gruplandırıldı ve bu grupların malignite oranlarına bakıldığında 30mm üzerinde malignite oranının artmış olduğu görüldü (Tablo 14). Bu fark istatistiki olarak anlamlı idi (Ki-kare  $p<0.05$ ).

İİAB ile postoperatif patoloji sonuçları arasında yapılan Cohen Kappa uyum analizinde ise 30mm altındaki grubun kappa uyum katsayısı ( $\kappa$ ) değeri 0,50 iken 30mm üzerinde bu  $\kappa$  değeri 0,16 olarak hesaplandı.

**Tablo 13.** Postoperatif patoloji sonuçlarının nodül boyutuna göre dağılımı

Boyut	Benign		Malign		Toplam
	n	%	n	%	n
1-9mm	536	92,41	44	7,59	580
10-19mm	401	87,94	55	12,06	456
20-29mm	172	86,43	27	13,57	199
30-39mm	74	80,43	18	19,57	92
> 40mm	113	81,29	26	18,71	139
Toplam	1296	88,40	170	11,60	1466

Kappa uyum analizine göre 0-0.20, Çok zayıf; 0.21-0.40, zayıf; 0.41-0.60, orta; 0.61-0.80, iyi; ve 0.81-1.00, mükemmel olarak kabul edilir. Buna göre de 30mm üzerinde uyum çok zayıf iken 30mm altında bu orta değerde çıkmaktadır.

**Tablo 14.** 0-29mm ve 30mm üzeri gruplarda postoperatif patoloji sonuçları

Boyut	Benign		Malign		Toplam
	n	%	n	%	n
1-29mm	1109	89,80	126	10,20	1235
> 30mm	187	80,95	44	19,05	231
Toplam	1296	88,40	170	11,60	1466

Bu nedenle nodülleri 30mm altı ve üstü olarak gruplandırıp postoperatif patoloji dağılımına baktığımızda Tablo 14 da görüleceği gibi 30mm den küçük nodül grubunda benign % 89,80 (=1109 nodül) malign %10,20 (=126 Nodül) iken 30mm den büyük nodül grubunda benign %80,95 (=187 nodül) ve malign %19,05 (=44 nodül) şeklindedir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık mevcuttu (ki-kare testi  $p<0,05$ ).

Tanı testlerinin yargılama yetenekleri yani performanslarının denetlenmesi gerektiğinde, sonuçların geçerliliğinden emin olmak amacı ile öncelikle tanı testinin gerçek sonuçlarla farksız olup olmadığının denetlenmesi gerekir. Bu denetim istatistiki olarak Mc Nemar testi ile gerçekleştirilir ve tanı testi sonuçlarının, gerçek tanı sonuçlarından farksız olduğu sonucuna erişilirse o zaman tanı testinin geçerliliği kabul edilir<sup>58</sup>. Bu nedenle İİAB ile postoperatif patoloji sonuçları arasında yapılan McNemar testi İİAB ile postoperatif patolojinin uyumlu olduğunu göstermiştir ( $p<0,05$ ). Buradan nodül büyüklüğü dikkate alınmadan hesaplanan sensitivite % 47,65 Spesivite % 93,98 Yalancı negatiflik %52,35 ve yalancı pozitiflik % 6,02 şeklinde çıkmıştır. Ancak Nodül büyüklüğüne göre yapılan değerlendirmede 30mm ve üzerinde anlamlı değişiklikler olduğu görüldü (Tablo 15).

**Tablo 15.** Nodül boyutlarına göre testlerin duyarlılık, özgüllük, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranları

Boyut (mm)	0-9	10-19	20-29	30-39	>40	Hepsi
Duyarlılık	61,36%	56,36%	48,15%	22,22%	23,08%	47,65%
Özgüllük	96,08%	93,52%	91,28%	91,89%	91,15%	93,98%
Yanlış Negatiflik	38,64%	43,64%	51,85%	77,78%	76,92%	52,35%
Yanlış Pozitiflik	3,92%	6,48%	8,72%	8,11%	8,85%	6,02%

Nodül boyutunun 30mm üzeri ve altı olarak gruplandırıldığımızda elde edilen sonuçlar ise tablo 16'da görülmektedir. 30mm altında elde edilen değerler ile 30mm üzerindeki grupta elde edilen değerler arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık mevcuttur (Ki-kare  $p< 0,05$ ).

**Tablo 16.** Nodül boyutu 30mm altı ve üstü Duyarlılık, Özgüllük, Yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik değerleri

	< 30mm	> 30mm	Hepsi
Duyarlılık	56,35%	22,73%	47,65%
Özgüllük	94,41%	91,44%	93,98%
Yanlış Negatiflik	43,65%	77,27%	52,35%
Yanlış Pozitiflik	5,59%	8,56%	6,02%

## IX TARTIŞMA

Tiroid nodülü yaygın görülen bir klinik sorundur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; yeterince iyot alınabilen bölgelerde kadınların yaklaşık %5'inde, erkeklerin ise %1'inde palpabl tiroid nodülü saptanmıştır. Buna karşın, yüksek çözünürlüklü USG ile rastgele seçilen kişilerin (kadınlarda ve yaşlılarda daha sıklıkla olmak üzere) %19–67'sinde tiroid nodülü tespit edebilir<sup>98</sup> (Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu, 2009 kılavuzu). Türkiye'de yapılan araştırmalarda ise bu oran %2,8 'den fazla olarak bildirilmiştir<sup>99</sup>. Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %35-50' sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini göstermektedir<sup>100-102</sup>.

Nodüler tiroid hastalıkları nispeten daha yaygın olmasına rağmen tiroid kanserleri daha nadirdir ve tüm malign neoplazmların %1'inden azının oluşturur. Tiroid nodüllerinin ise %3-5'i maligndir<sup>103-105</sup>. Tiroid glandında nodül tespit edildiğinde esas problem, gereksiz cerrahi girişimleri önlemek ve İİAB sonucuna göre cerrahi tekniğe karar verebilmek için nodülün benign/malign ayrımını yapmaktır. Ancak bu sırada vakit kaybetmek ve gereksiz tetkikleri yapmamakta önemlidir. Anamnez, yaş, cinsiyet, radyasyon hikayesi, aile hikayesi nodüllerin değerlendirilmesinde yardımcı olsa da kesin tanı koydurucu değildir. Ancak üst toraks ve boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış olan ve yaşın 5'den az olduğu olguların yaklaşık %6'sında karsinoma gelişme riski mevcuttur<sup>103</sup>.

Yıllık insidans 1973'de 100.000'de 3.6 iken, 2002'de 2.4 kat artışla (artış eğilimi için  $p < 0.001$ ) 100.000'de 8.7'ye çıkmıştır. Bu artış eğilimi süreklilik göstermektedir. Bu artışın hemen tamamı, 1988–2002 arasında görülme sıklığı neredeyse 2.9 kat artan papiller tiroid kanserine bağlanabilir. Dahası, bu artışın %49'unu 1 cm veya daha küçük kanserler, %87'sini ise 2 cm ve daha küçük kanserler oluşturmaktadır. Tümör boyutlarındaki bu değişim boyun USG'nin kullanımındaki artışa, erken tanı ve tedaviye ve birçok hastadaki ilk tedavi ve takip eğilimlerinin değişimine bağlı olabilir<sup>98</sup>.

Maligen ve benign tiroid nodüllerinin ayrımında ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kesin kriterler yoktur. USG'de malignite kriterleri; mikrokalsifikasyon, solid ya da predominant olarak solid iç yapı, düzensiz kontur,



hipoekoik iç yapı ve ön arka çapın transvers çapa oranla fazla olmasıdır<sup>106</sup>. Nadir görülen lenfadenopati ve komşu organ invazyonu malignite için spesifitesi yüksek bulgulardır. Nodül sayısı, nodül boyutları ve interval büyüme hızı tiroid maligniteleri için non-spesifik özelliklerdir<sup>106</sup>. Tiroid maligniteleri için en spesifik USG bulgusu nodül içi mikrokalsifikasyondur. Primer tiroid karsinomlarının %29-59' unda ve özellikle papiller tiroid karsinomlarında görülür<sup>107,108,109</sup>. Ancak içinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4cm'den küçük kistik nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Bu nedenle ultrasonografi, sintigrafi ve fizik muayene ile belirlenen kriterler ışığında saptanan tiroid nodüllerinin ince iğne biyopsileri ile aspirasyonu ve materyalin sitolojik değerlendirmesi bu yapıdaki lezyonların tanısında standart bir tanı yöntemi haline gelmiştir<sup>110,111</sup>.

İİAB tiroid nodüllerini değerlendirmek için en uygun ve ucuz yöntemdir. Retrospektif çalışmalar, palpasyonla karşılaştırıldığında USG eşliğinde yapılan İİAB'ler de hem yalancı negatiflik hem de tanı konamama oranlarının çok daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, nondiagnostik sitoloji (kistik komponent > %25-50) veya örneklemede hata ihtimali yüksek olan (palpe etmesi güç veya posterior yerleşimli nodüller) tiroid nodüllerinde USG eşliğinde İİAB tercih edilmelidir (Tablo 3). Eğer USG, palpe edilen yerde bir nodülün varlığını doğrularsa İİAB palpasyon eşliğinde veya USG eşliğinde yapılabilir. İİAB sonuçları 4 kategoriye ayrılmıştır; tanı konamayan, malign (cerrahi sonrası malignite ihtimali %95), belirsiz ya da neoplazi şüphesi ve benign. Son yapılan "National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference"de bunlara iki kategori daha eklenmiştir; malignite şüphesi (malignite riski %50-75) ve önemi belirlenemeyen folliküler neoplazi (malignite riski %5-10). Konferansta ayrıca gerek folliküler ve gerekse de Hürtle hücreli neoplazilerin "belirsiz" (malignite riski %15-25) olarak tanımlanmaları önerilmiştir<sup>98</sup>.

Multipl tiroid nodülü olan hastalar da soliter nodülü olan hastalar kadar malignite riskine sahiptir. Malignite riski nodül sayısından bağımsız olarak her hastada aynı olmasına rağmen, soliter nodüllerin nonsoliter nodüllerden daha fazla malignite riskine sahip olduğunu bildiren büyük bir çalışma da bulunmaktadır. Nodülleri tanımlamak için USG yapılmalıdır. Ancak sadece "en büyük" veya "dominant" nodüle aspirasyon yapılırsa, bir tiroid kanseri atlanabilir. Serum TSH'sının düşük veya düşük-normal aralığında bulunan hastalarda radyonüklid inceleme

düşünülmelidir. Bu inceleme sonrasında hipofonksiyonel olduğu saptanan hastalara ise İİAB uygulanmalıdır<sup>98</sup>.

Tiroid nodülü tespit edildiğinde esas problem, nodülün benign/malign ayrımını yapmaktır. Tiroid nodülünün benign/malign ayrımında en değerli yöntem İİAB'dir<sup>112</sup>. İİAB'nin başarısı için yeterli örnek alınımı ve deneyimli sitopatolog varlığı iki önemli faktördür<sup>107</sup>. İİAB'nin başarısını değerlendirmede duyarlılık ve özgüllük oranları yerine, yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranlarının kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar İİAB'nin yanlış negatiflik oranı %0-1, yanlış pozitiflik oranının ise %5'den daha az bulmuştur<sup>113</sup>. İİAB sonucu benign olan nodüllerin %99'unun 10 yıl içerisinde benign kaldığı gösterilmiştir<sup>114</sup>. Fakat tiroid içerisinde İİAB yapılmamış yandaş nodüllerden dolayı tiroid bezinin periyodik olarak görüntülenmesi tavsiye edilmektedir<sup>115</sup>. Takipte tekrar değerlendirmeyi gerekli kılan durumlar, nodülde şekil değişikliği, boyut artışı ve yeni nodüllerin gelişmesidir. Takip aralığının en az 6 ay, en fazla 18 ay olmalıdır<sup>116</sup>.

Daha büyük tiroid nodüllerinin daha yüksek bir kanser riskine sahip olduğu iyice anlaşılmıştır<sup>117,118,119-123</sup>.

Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu, en son 2009 kasımında yayınladığı klavuzda "Benign olarak rapor edilen tiroid nodülleri, özellikle de 4cm'nin üzerinde iseler, düşük de olsa göz ardı edilemeyecek bir oranda (%5) yanlış negatiflik ihtimali nedeniyle takip gerektirirler." denilmektedir<sup>98</sup>.

Hamming ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, soliter nodülün bulunduğu ve multinodüler guatrli olgularda dominant nodülün en uzun çapının en az 40mm, nodülün solid komponentinin %75 ve üzeri olduğu bir grup hastada malignite oranını %27 olarak bulmuşlardır<sup>124-126</sup>.

Meko ve Norton<sup>118</sup> 1995 yılında 3cm'den daha büyük nodüllerin ve solid/kistik lezyonların, 3cm'den daha küçük tümörler ve solid nodüllerden daha yüksek kanser oranına sahip olduğunu bildirdi. Bu bulgu 3cm'den daha büyük tümörler için klinikte tanısall lobektominin önerilmesine neden oldu. Biz çalışmamız da 3cm'den büyük nodüllerde malignite oranını %19 bulduk. Meko ve Norton'un yaptığı çalışmadakine benzer şekilde tiroid nodüllerini boyutlarına göre gruplandırdığımızda 30mm ve üzerindeki grupta malignite oranımız ile 30mm altı gruptaki malignite oranımız arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Ki-kare  $p < 0,05$ ) (Tablo 14). Yine bizim çalışmamızda 3cm üstündeki nodüllerin yalancı negatiflik oranı (%77,27) ile 3cm altındaki nodüllerin hesaplanan yalancı negatiflik oranları (%43,65) arasında

da istatistiki olarak anlamlı farklılık mevcuttu(Ki-kare  $p < 0,05$ ). Ayrıca biz yaptığımız istatistiki değerlendirmeler sırasında 3cm'den küçük nodül grubunda İİAB ile postoperatif patoloji arasındaki Kappa uyum katsayısını 0,50 bulurken 3cm'den büyük nodüle sahip olan grupta bu değer 0,19 gibi uyumsuz olarak değerlendirilebilecek bir değer çıkmıştır. Buda bizim başlangıç tezimizi destekler niteliktedir.

Meko ve Norton'un 90 hastalık serisi yanlış-negatif sitolojiyle ilişkili tiroid nodüllerinin özelliklerini değerlendirdi. Çalışmalarında yanlış-negatif İİAB oranı 3cm'nin üzerindeki lezyonlu 30 hastada 5 idi (yanlış negatiflik oranı: %16,67); buna karşılık 3 cm'nin altındaki lezyonlu hastalarda yanlış-negatif oranı %0 idi. Yanlış-negatif İİAB sonucu 5 hastadan birinde İİAB ile değerlendirilen lezyonun dışında saptanan multipl mikropapiller karsinom odakları mevcuttu, bir başka hasta ise 3cm'lik nodülün dışında 1cm'den daha büyük bir kansere sahipti<sup>118</sup>. Bizim çalışmamızda örnek büyüklüğü daha büyüktü ve tiroid kanseri varlığı, malignitenin 3cm veya daha büyük kitlenin içinde mi yoksa dışında mı olduğu spesifik olarak incelenerek değerlendirilemedi. Ancak bizim %19,05'lik 3cm üzerindeki nodüllerdeki malignite oranımız büyük tiroid nodülleri için Meko ve Norton tarafından bulunan yüksek kanser oranını doğrulamaktadır.

Ravetto ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları 37895 hastanın retrospektif incelenmesi; Cap ve arkadaşları, Mandell ve arkadaşları, Sankhla ve arkadaşları ile Bennedbaek ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda da İİAB'nin duyarlılığının %58,3-98, özgüllüğünün ise %72-100 arasında değişen değerler bildirilmiştir<sup>118-122</sup>. Bu yayınların büyük kısmında hesaplamalar şüpheli lezyonlar çalışma dışı bırakılarak yapılmıştır. Biz çalışmamızda İİAB'si sonrası şüpheli lezyon olarak rapor edilen olguları pozitif İİAB sonuçları içinde analiz ettik. Bunun nedenlerinden biri şüpheli lezyon İİAB'ne sahip hastaların ameliyatlarını onkolojik cerrahi ilkelere uygun olarak yapmamız, diğeri ise çeşitli yayınlarda şüpheli malign lezyonların kesin patolojilerinin %20-50 arasında malign olmasıdır<sup>127,128</sup>.

Kelly L. McCoy, ve arkadaşlarının çalışmasında da denildiği gibi "Kanser tanısından bağımsız olarak, en başta total tiroidektomi uygulanacak hastalarda rutin olarak İİAB önermemekteyiz."<sup>129</sup> Ancak başta da belirttiğimiz gibi ameliyat öncesi yapılan bütün tetkikler hem hastaların ruhi yapıları üzerinde olumsuz etkiler oluşturmakta, hem maddi yönden külfeti artırmakta hem de vakit kaybına ve geçici iyilik hali ile hastaların sağlık çalışanlarına karşı olan güvenlerini zedelemektedir. Bu

yüzden biz 3cm üzeri nodüle sahip olan hastalarda şüpheli veya benign şeklindeki İİAB sonuçları değerlendirilirken Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu, 2009 kılavuzunda da belirtilen hastanın hikayesinde maligniteyi düşündürebilecek; çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine ışın alma veya kemik iliği nakli için tüm vücut ışınlama öyküsü, birinci derece akrabalarda tiroid kanseri veya tiroid kanser sendromu (Cowden sendromu, familiyal polipozis, Carney kompleksi, MEN II, Werner sendromu vb) varlığı, çocukluk ve ergenlik döneminde serpinti şeklinde iyonize radyasyona maruz kalma ile lezyonun hızlı büyümesi ve ses kısıklığı, vokal kord paralizisi, lateral servikal lenfadenopati, nodülün çevre dokulara invazyonu ve USG de normal tiroid parankimine göre nodülün hipoekojen olması, nodül içi vaskülarite artışı, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyonların varlığı, halo yokluğu ve nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olması gibi malignite bulguları taşıyanların daha sık aralıkla takibinin uygun olacağını hatta bunlarda cerrahi yönünde daha kuvvetli bir düşünce içerisinde olmanın uygun olacağını düşünüyoruz.

Yanlış-negatif İİAB sonuçları örnekleme, işleme, tarama, yorumlama veya klinik korelasyon problemlerine sekonder olabilir. Yanlış-negatif bir sonuç tiroid kanserli hastalarda uygun cerrahi tedaviyi önemli derecede geciktirebilir. Bu yüzden İİAB'lerinin konunun uzmanı olan sitopatologlar tarafından değerlendirilmesinin önemli olduğuna inanmaktayız.

Folliküler lezyonlar tipik olarak İİAB'de bir minimal kolloid zeminli mikrofolliküller oluşturan folliküler epiteliyal hücreler olarak görünür ve biyopsi uygulanan nodüllerin yaklaşık %20'sinin nedenidir<sup>119</sup>. Folliküler lezyonlarda malignitenin gösterilmesi sadece sitolojiye dayanarak genellikle mümkün değildir, tanısal lobektomiye gerekli kılar<sup>119</sup>.

Yüksek oranda atlanmış folliküler lezyondan ziyade, sonuçta önemli olanın atlanmış kanser oranı olduğu ve folliküler adenomların malign potansiyelinin açık olmadığı anlaşılmaktadır. Ancak, Kelly L. McCoy, ve arkadaşlarının çalışmasında atlanmış 9 kanserin 8 tanesinin (%88,9) folliküler paternli neoplaziler olması, bu grup lezyonların kanser yönünden yanlış-negatif sitoloji oranının artmasına neden olduğunu ortaya koymaktadır. Büyük folliküler varyant Papiller Tiroid kanserler ve folliküler karsinomlar, folliküller adenomlar gibi, kolloidle dolu orta şiddette folliküler hücre dizili büyük yapılar veya kistik dejenerasyon ile, belirgin intratümöral heterojenite gösterebildiği için ve bunun bir folliküler lezyon veya malignite tanısı

için yapılan örnekleme güçleştirmesi nedeniyle, bu durum belki de şaşırıcı değildir<sup>129</sup>.

Çalışmamızda İİAB'nin duyarlılığı nodül büyüklüğü dikkate alınmadığında %47,65, özgüllüğü %93,98 olarak hesaplandı. Ancak nodül büyüklükleri dikkate alındığında 30mm altında duyarlılık %56,35' e yükselirken özgüllük %94,41 gibi literatür ile uyumlu bir değere yükselmekteydi. 30mm Üzerindeki nodüllerde ise duyarlılık % 22,73 ve özgüllük %91,44 değerine düşmekteydi. Buradan çıkartılması gereken sonuç; İİAB'nin daha dikkatli yapılarak yeterli sitolojik örnek elde edilmesi, örneklerin uygun şekilde yayılarak en kısa sürede patoloji laboratuvarına ulaştırılması ve en önemlisi sitolojik örneklerin bu konuda deneyimli, uzman sitopatologlar tarafından titizlikle incelenerek şüpheli lezyonlardaki yalancı negatiflik oranının literatürdeki kabul edilebilirlik sınırlarına çekilmesi gerekliliğidir.

Çeşitli yayınlarda yanlış pozitiflik oranı %1-8 olarak bildirilmektedir<sup>42-45,46,54</sup>. Bizim çalışmamızda bu oran bütün hastalar dikkate alındığında %6,02, 3cm'nin üzerinde nodülü olanlarda ise %8,56 olarak bulunmuştur. Bu oranlar literatür ile uyumludur.

Kelly L. McCoy<sup>129</sup>, ve arkadaşlarının çalışmasında ki önerilerine katılmaktayız. Moleküler test selim veya belirsiz sitolojili büyük tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde, bunların klinik rolleri devam ettiği için, ilave bir rehber sağlayabilir. Örneğin; BRAF, RET, RAS ve PAX8-PPAR $\gamma$  mutasyonlarının varlığı İİAB sitolojik örneklerinin daha ileri karakterizasyonuna olanak tanıyabilir<sup>21,22</sup>. Büyük tiroid nodüllü ve İİAB'de selim veya belirsiz sitolojili bir hasta alt grubu moleküler analizden, bu analizler daha yaygınlaştıkça ve kanıta dayalı verilerden kılavuzlar geliştirildiğinde potansiyel olarak yarar sağlayabilir.

Sonuç olarak, 3cm veya daha büyük tiroid nodüllerinde kanser sıklığı yüksektir (%19,05). Büyük tiroid nodüllerinin benign İİAB sitolojisi kanser ve *atlanmış folliküler lezyonlar* yönünden kabul edilemeyecek kadar yüksek yanlış-negatif orana sahiptir (%77,21). Preoperatif danışmanlık sağlayabildiği için, özellikle sitoloji malign ise, İİAB büyük lezyonlarda faydalı olabilir; ancak benign bir İİAB sonucu 3cm veya daha büyük bir tiroid nodülü için operasyonla ilerleme kararını değiştirmemelidir.

Bu konuda yapılacak yeni çalışmaların prospektif olması da daha güvenilir bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır. Ve belki de yeni çalışmalar sonrasında nodül

boyutunun İİAB yapılırken bir kıstas olarak ele alınabileceğini ve bir kestirim değeri üzerindeki nodüllerde direkt olarak ameliyat kararı alınabileceğini düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

Tiroid glandında nodül tespit edildiğinde esas problem, gereksiz cerrahi girişimleri önlemek ve İİAB sonucuna göre cerrahi tekniğe karar verebilmek için nodülün benign/malign ayrımını yapmaktır.

İİAB, tiroid nodüllerini değerlendirmek için uygun ve ucuz yöntemdir. Tiroid nodüllerinin tanısında ve takibinde USG ve USG eşliğinde yapılan İİAB önemli yer tutmaktadır. Ancak İİAB'nin daha dikkatli yapılarak yeterli sitolojik örnek elde edilmesi, örneklerin uygun şekilde yayılarak en kısa sürede patoloji laboratuvarına ulaştırılması ve en önemlisi sitolojik örneklerin bu konuda deneyimli, uzman sitopatologlar tarafından titizlikle incelenerek şüpheli lezyonlardaki yalancı negatiflik oranının literatürdeki kabul edilebilirlik sınırlarına çekilmesi önemlidir.

Büyük tiroid nodüllerinin benign İİAB sitolojisi kanser ve atlanmış folliküler lezyonlar *yönünden* kabul edilemeyecek kadar yüksek yanlış-negatif orana sahiptir. Preoperatif danışmanlık sağlayabildiği için, özellikle sitoloji malign ise, İİAB büyük lezyonlarda faydalı olabilir; ancak benign bir İİAB sonucu 3cm veya daha büyük bir tiroid nodülü için operasyonla ilerleme kararını değiştirmemelidir. Özellikle 3cm'den daha büyük nodüller değerlendirilirken malign olmasına güvenildiği kadar benign olarak raporlanmasına güvenilmemeli bunlarda takip aralığı daha sık tutulmalı ve diğer tanı testleri ile desteklenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: Surgical Anatomy The Embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery. Türkçe Ed: Palme Yayıncılık. 2008: 1-116.
2. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz SI. Principles of Surgery. 8th Ed. New York: Mc Graw Hill, 2005: 1395-1429
3. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley Dr. Thyroid and Parathyroid. In: Principles of Surgery. 7th Ed: Schwartz SI, New York, Mc Graw Hill. 1999: 1661-1713.
4. Hanks JB. Thyroid In: Textbook of Surgery. 16th Ed: Sabiston DC, Philadelphia, WB Saunders Comp. 2001: 603-628.
5. Delbridge L. Total thyroidectomy: The evolution of surgical technique. ANZ J Surg 2003; 73: 761-768.
6. Ureles AL, Freedman ZR. Thyroidology - reflections on twentieth century history. in: Faik SA, ed. Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy, 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers. Chap: I, 1997: I-14.
7. Swain CT. The Heritage of the Thyroid. In: the Thyroid. 7th Ed: Brawerman LE, Utiger RD, New York, Lippincott-Raven. 1996: 2-5.
8. Kuran O. Glandula Thyroidea. In: Gökmen FG. Sistemik Anatomi. 1.baskı. İstanbul: Filiz Kitapevi, 1997: 579-83.
9. Skandalakis JE, Skandalakis PN. Anatomy of the Thyroid Gland. In: Skandalakis LJ. Surgical Anatomy and Tecnicue. New York: McGraw-Hill, 1995: 11-97.
10. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. In: Arıncı K, Ersoy M. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 2.baskı. Adana: Nobel Tıp Kitapevi, 1990: 497-500.
11. Keith LM. Neck. In: Arthur FD. Clinically Oriented Anatomy. 4th ed. Toronto: ST Comp, 1995: 1030-1.
12. Skandalakis JE, Gray SW. Anatomical Complications in General Surgery. In: Rowe SJ. Surgical Anatomy and Tecnicue. New York: Mc Graw-Hill Book Comp, 1986: 2-36.

13. 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.
14. Thompson NW. Thyroid Gland. In: Greenfield LJ. Surgery, Scientific Principles and Practices. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers. 1997 : 1283-1308.
15. Attie JN, Khafif RA. Preservation of Parathyroid Gland During Total Thyroidectomy: Improved Technique Utilizing Microsurgery. Am J Surg. 1975; 130: 399-404.
16. Halsted WS, Ewans HM. The Parathyroid Glandules, Their Blood Supply and their Preservation in Operation Upon the Thyroid Gland. Ann Surg. 1907; 47: 489-94.
17. Katz AD. Parathyroid Auto-Transplantation in Patients With Parathyroid Disease and Total Thyroidectomy. Am J Surg. 1981; 142: 490-3.
18. Kaynaroğlu ZV. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. In: Sayek İ. Temel Cerrahi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996 : 1523-4.
19. Henry JF, Denizot A, Bellus JF. Papillary thyroid carcinomas revealed by metastatic cervical lymph nodes. Endocr Surg. 1992; 9: 349 .
20. Hilger AW, Thompson SD et al. Papillary carcinoma arising in athyroglossal duct cyst: A case report and literature review. J Laryngol Otol. 1995; 109: 11-24.
21. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In: Savetsky L. Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: W B Saunders, 1990: 123-45.
22. Le Douarin N, Le Lievre C. Embryologie experimentale: Demonstration de l'origine Neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranchial chez l'embryon de poulet. Academie des Sciences. 1970; 270: 2857-67.
23. Pearse AGE, Cavalheira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. Nature. 1967; 214: 929-33.
24. Mansberger AR Jr, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin. North Am. 1993; 73: 727-31.
25. Pearce SHS, Brown EM. The genetic basis of endocrine disease: Disorders of calcium ion sensing. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 2030-43.



26. 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.
27. Hershan JH, Pittman JA. Response to synthetic thyrotropi- releasing hormone in man. J Clin Endocrinol. 1970; 31: 457-60.
28. Guyton CA. Thyroid hormon physiology. In:Weller H, Wiley RL. Textbook of medical physiology. Seventh edition. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1986: 1172-86.
29. Clark HO. Endocrine surgy of the thyroid and parathyroid glands.In: Schwartz SI. Principles of Surgery. 6th ed. Missouri: Mosby Company, 1985: 456-9.
30. Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfih PG. Reevaluatın of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. J Am Surgery. 1981; 90: 747-56.
31. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. Endocrinol Rev. 1981; 2: 87-101.
32. Ingbar HS, Brauerman EL. Genetic Factors in Thyroid Disease. In: Lewis E, Sidney H. Werner's the thyroid: Fundamental and clinical text. New York: JB Lippincott Company, 1989 :113-35.
33. Greenspan FS. The problem of the noduler goitre. Med Clin N Am. 1991; 1: 195-209.
34. Shimkin PM, Sagerman RH. Lymphoma of the thyroid gland. J of Radiology. 1969; 92: 812-44.
35. Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. In: İşgör A. Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 139-52.
36. Singer AP. Clinical Approach to Thyroid Function Testing. In: Falk SE. Thyroid Disease. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Raven. 1997: 41-52.
37. Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 169-75.
38. 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.

39. Wilson AG, O'Mara RE. Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. In: Falk SE. Thyroid Disease. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997: 113-31.
40. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, et al. Aspiration biopsy cytology in nodules of the thyroid gland suspect to be malignant. Surg. Clin North Am. 1979; 59: 3-18.
41. Thompson WN. Diagnostic techniques for single thyroid nodule. In: Bell WN. Current Surgery. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1983: 255-9.
42. Dent LT, Kukorova JS, Mc Combs PR, Leibrandt TJ. Surgical tips solitary thyroid nodule. J Am Surg. 1989; 12: 367-84.
43. Bugins SP, Young JEM, Archibald SD, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. Surg. Clin North Am. 1986; 45: 152-537.
44. Burrow GN. Aspiration needle biopsy of the thyroid. Ann Intern. Med. 1981; 95: 536-7.
45. Grant CS, Hay ID, Gough IR. Long-term follow-up of patients with thyroid nodules fine needle aspiration cytologic diagnoses. Surgery. 1989; 106: 980-6.
46. Greer AM. The thyroid gland. J Am Surg. 1990; 14: 147-68.
47. Thompson WN. Current diagnostic techniques for single thyroid nodule. Ann Intern. Med. 1983; 40: 255-9.
48. Nishiyama N, Sodd VJ, Berke RA, Saenger EL. Evaluation of clinical value of I-123 and I-131 thyroid disease. J Nucl, Med. 1974; 15: 261-7.
49. Wyngaarden BJ. Aspiration Biopsy of Thyroid Nodule. In: Smith HL. Textbook of medicine. 4th ed. Philadelphia-Tokyo: W.B.Saunders Company, 1988; 1315-40.
50. Van Herler A J, Ich P, Ljung BE, et al. The thyroid nodule. Ann Intern Med. 1982; 96: 221-32.
51. Rojeski TM, Gharrib H. Nodular thyroid disease: Medical progress. N Eng J Med 1984 313: 428-34.
52. Middlesworth VL. The thyroid gland. In: Ingbar HS, Brauerman EL. A practical clinical treatise. Chiacago-London: Year Book Publisheres Inc. 1986: 648-75.
53. Ingbar HS, Brauerman EL. The thyroid. In: Robert D. Fundamental and clinical text . 9th ed. New York: JB Lippincott Company. 1989: 389-97.
54. Block MA. Fine needle aspiration and lesions of the thyroid. Int. Adv Surg Oncol. 1982; 5: 134-8.

55. 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: 1391-422.
56. 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: 171-202.
57. Griffin JE. Southwestern internal medicine conferance: Management of thyroid nodules. MJ Med Scien. 1988; 296: 336-45.
58. Dirican A. Tanı Testi Performanslarının Değerlendirilmesi ve Kıyaslanması, Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2001 C32,S1:25-30
59. Hanks JB. Thyroid. In: Sabiston DC. Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp. 2001: 603-28.
60. İşgör A. Multinodüler guatr. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp, 2000: 233-8.
61. Peter HJ, Burgi U, Gerber H. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: Brawerman LE, Utiger RD. The thyroid. 7th Ed. New York: Lippincott-Raven, 1996: 890-908.
62. Burgi U, Gerber H, Peter HJ. Transformation of normal thyroid into colloidal goiter in rats and mice. Endocrinol. 1994; 135: 2688-97.
63. Gharib J, James EM, Charboneaud JW. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. N Eng J Med. 1987; 317: 70-92.
64. Molitch ME, Beck JR, Deisman M, et al. The cold thyroid nodule: analysis of diagnostic and therapeutic options. Endocr Rev. 1984; 5: 184-8.
65. Uysal AR. Tirotoksikoz ve hipertiroidizm. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp, 2000: 299-308.
66. Van Soestbergen MJM, Van der Vijver Jcn, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: Acomparison with Graves' disease. J Endo Invest. 1992; 15: 797-812.
67. Oğuz M, Cihan A, İşgör A. Tiroiditler. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp, 2000; 465-73.
68. Cusick EL, Krukowski ZH, MacIntosh CA, et al. Risk of neoplasia and malignancy in dominant thyroid swellings. BMJ. 1991; 30: 22-7 .
69. Hayles AB, Johnson LM, Beahrs OH, et al. Carcinoma of the thyroid in children. Am J Surg. 1963; 106: 735-42.

70. Harness JK, Thompson NW, Nishiyama RH. Childhood thyroid carcinoma. *Arch Surg.* 1971; 102: 278-301.
71. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta endocrinol.* 1989; 121: 197-9.
72. Retetoff S, Harrison J, Karanfilski, et al. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med.* 1975; 292: 171-87.
73. Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, et al. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. Evaluation of 1056 patients. *N Engl J Med.* 1976; 294: 1019-147.
74. Crile G, Esselstyn CB, Hawk WA. Needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. *N Engl J Med.* 1979; 301: 997-1010.
75. Williams ED, Doniach I, Bjornason O, et al. Thyroid cancer in an iodine rich area: A histopathological study. *Cancer.* 1977; 39: 215-40.
76. Cuello C, Correa P, Eisenberg H. Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer.* 1969; 23: 230-9.
77. Grossman R, Tu SH, Duh QY, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer: An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg.* 1995; 130: 892-6.
78. Ohta S, Katsura Y, Shimada M, et al. Ataxia telangiectasia with papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1986; 8: 255-7.
79. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. In: David C. Sabiston, Jr., H. Kim Lyerly. *Textbook of Surgery.* 15th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 629-37.
80. DeAndrade, MA. A review of 128 cases of posterior mediastinal goiter. *World J Surg.* 1977; 1: 789-92.
81. 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.
82. Rossi RL, Cady B. Differentiated carcinoma of the Thyroid Gland. In: Cady B, Rossi RL. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands.* 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 139-55.
83. Thakker RV, Dynford-Thomas D, Fierro-Renoy JF, De Groot LJ. Etiology of thyroid cancer. In: Wheeler MH, Lazarus JH. *Diseases of the thyroid,*

- Pathophysiology and Management. 2nd ed. London: Chapman and Hall Medical, 1994: 281-7.
84. Duffy BJ, Fitzgerald PJ. Cancer of thyroid in children: A report of twenty eight cases. *J Clin Endocrinol*. 1950; 10: 1296-301.
  85. Jossart GH, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. In: Wells SA. *Current Problems in Surgery*. New York: St Louis Mosby-Year Book. 1994: 994-1004.
  86. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, Mc Conahey WM. Ipsilateral Lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987; 102: 1088-112.
  87. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988; 104: 947-53.
  88. Björkman U, Ekholm R. Biochemistry of thyroid hormone formation. In: Greer MA. *The thyroid gland*. New York: Lippincot Raven Comp, 1990: 83-125,.
  89. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med*. 1994; 331: 847-53.
  90. Thompson N, Backdahl M, et al. Clinical features and management of thyroid cancer. In: Wheeler MH, Lazarus JH. *Diseases of the thyroid; Pathophysiology and management*. London: Chapman and Hall Medical, 1994: 367-72.
  91. Mazzaferri EL. Undifferentiated thyroid carcinoma and unusual thyroid malignancies. In: Mazzaferri EL, Saman NA. *Endocrine tumors*. 3th ed. Boston: Blackwell Scientific, 1993: 312- 78.
  92. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg*. 1994; 220: 237-50.
  93. Moley JF. Medullary thyroid cancer. *Surg Clin North Am*. 1995; 75: 405-20.
  94. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz. Medullary thyroid cancer; analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. In: M, Sutcliffe S, Panzarella T. *Thyroid*. London: WB Saunders comp, 1996: 305-10.
  95. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. *J. P. Cancer* . 1996; 77: 1556-65.

96. Hoie J, Jorgensen OG, Steinwig AE, Langmark F. Medullary thyroid cancer in Norway. *Acta Chir Scand*. 1988; 154: 339 -43.
97. Tan RK, Robert K, Finley I, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24 year experience. *Head Neck*. 1995; 17: 41-8.
98. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. November 2009
99. Erdoğan G. Tiroid glandının neoplastik hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 1990; 10 : 427-42.
100. Alfonso A, Christoudias G, Amarrudin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *Am J Surg*. 1981; 142 : 350-4.
101. Wang C, Cropp LM. The epidemiology of the thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997; 26 : 189-218.
102. Kabalak T ve ark. Tiroid. In: Kabalak T. *Endokrinoloji el kitabı*. İzmir: Güven ve Nobel Tıp Kitabevileri, 2001: 356-9.
103. Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman M. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Cancer Cytopatology*. 1999; 87: 299-305.
104. 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.
105. Castro MR, Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. *Postgrad Med*. 2000; 107: 113-6.
106. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, Yamashita H: Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg*. 136: 334-337, 2001
107. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound: Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 237: 794- 800, 2005..
108. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 22:1083- 1090, 2003.

109. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med* 23:1455-1464, 2004.
110. Kaynaroğlu V. Tiroid ve paratiroid, Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. In: Sayek İ. Temel Cerrahi. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 176-92.
111. Mazafferli EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993; 328: 553-56.
112. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: *Ann Intern Med*. 118-282-289, 1993.
113. 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* 87:1941-6, 2002.
114. Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, Miyauchi A, Sugawara M: Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up. *World J Surg*. 18:495-8, 1994.
115. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 29:187-203, 2000.
116. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E: Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 138:315-8, 2003.
117. Schlinkert RT, Van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm." *Mayo Clin Proc* 1997;72:913-6.
118. Meko JB, Norton JA. Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. *Surgery* 1995; 118:996-1004.
119. Carling T, Udelsman R. Follicular neoplasms of the thyroid: what to recommend. *Thyroid* 2005;15:583-7.
120. Bahar G, Braslavsky D, Shpitzer T, Feinmesser R, Avidan S, Popovtzer A, et al. The cytological and clinical value of the thyroid "follicular lesion." *Am J Otolaryngol* 2003;24:217-20.

121. Yang GCH, Goldberg JD, Ye PX. Risk of malignancy in follicular neoplasms without nuclear atypia: statistical analysis of 397 thyroidectomies. *Endocr Pract* 2003;9:510-16.
122. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulos-Sellin R, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg* 2003;186:702-10.
123. Chen H, Nichol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, et al. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg* 1998;227:542-6.
124. Kaynaroğlu V. Tiroid ve paratiroid, Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. In: Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 176-92.
125. Mazafferi EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993; 328: 553- 56.
126. 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.
127. Mandell DL, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in nodular thyroid disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 124: 531-6.
128. Sankhla DK, Hussein SS, Bererhi H, El Shafine O, Woodhouse NJ, Nirmala V. Are scintigraphy and ultrasonography necessary before fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules. *SQU Medical Sciences*. 2001; 1: 29-33.
129. Kelly L. McCoy, MD,<sup>a</sup> Noel Jabbour,<sup>a</sup> Jennifer B. Ogilvie, MD,<sup>a</sup> N. Paul Otori, MD,<sup>b</sup> Sally E. Carty, MD,<sup>a</sup> and John H. Yim, MD,<sup>a</sup>; The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size, *Surgery*, December 2007; 837-844