



Ankara Atatürk  
Eğitim Araştırma Hastanesi

**T.C. SAğLIK BAKANLIğI**  
**ANKARA ATATÜRK EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİNDE HURTHLE  
HÜCRESİ İÇEREN NODÜLLERDE MALİGNİTE ORANLARI VE  
ELASTOSONOGRAFI BULGULARI**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Dilek TÜZÜN**

**TEZ DANIşMANI**  
**Prof. Dr. Bekir ÇAKIR**

**ANKARA - 2011**



Ankara Atatürk  
Eğitim Araştırma Hastanesi

**T.C. SAğLIK BAKANLIğI**  
**ANKARA ATATÜRK EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİNDE HURTHLE  
HÜCRESİ İÇEREN NODÜLLERDE MALİGNİTE ORANLARI VE  
ELASTOSONOĞRAFI BULGULARI**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Dilek TÜZÜN**

**TEZ DANIşMANI**  
**Prof. Dr. Bekir ÇAKIR**

**ANKARA 2011**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi yaptığım süre boyunca bilgi birikimi ve desteğini benden esirgemeyen, lider kişiliği ve girişimci ruhu ile her zaman ufkumu açan Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Klinik Şefi ve tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bekir Çakır' a,

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan ve tezimle ilgili bilgi ve desteğini esirgemeyen, değerli hocam Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Klinik Şef Yardımcısı Sayın Doç Dr. Reyhan Ersoy' a,

Tezimle ilgili bilgi ve desteğinden ötürü 2. Patoloji Kliniği Şefi Prof. Dr. Gülnur Güler'e ve 2. Patoloji Kliniği doktoru Sayın Uz. Dr. Aylin Kılıçyazgan' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendileri ile uyum içerisinde çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum sevgili Endokrinoloji yan dal asistanı arkadaşlarıma,

Kliniğimizin sorumluluklarını bizimle paylaşıp desteklerini esirgemeyen hemşirelerimiz ve yardımcı sağlık personelimize,

Tüm eğitim ve öğrenim yaşantım boyunca her konuda desteklerini daima yanımda hissettiğim ve bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan sevgili anne ve babama ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Dilek TÜZÜN**

**Ankara, 2011**

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	x
TABLolar (ÇİZELGELER) DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tiroid Bezi Anatomisi.....	2
2.2. Nodüler Guatr.....	3
2.3. Tiroid Nodüllerinde Tanı Yöntemleri .....	5
2.3.1. Öykü ve Fizik muayene .....	5
2.3.2. Tiroid Nodülüne Yaklaşım.....	6
2.3.3. Tiroid Nodüllerinde Takip .....	11
2.3.4. Tiroid Ultrasonografisi.....	12
2.3.5. Sintigrafi.....	14
2.3.6. Elastosonografi.....	14
2.3.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi .....	17
2.4. Hurthle Hücreleri .....	22
2.4.1. Genel Bilgiler .....	22
2.4.2. Hurthle Hücreli Neoplazi .....	26
2.4.3. Onkositik Adenom .....	27
2.4.4. Hurthle Hücreli Karsinom.....	28
2.5. Tiroidin Malign Tümörleri.....	29
2.5.1. Genel Bilgiler .....	29
2.5.2. Papiller Tiroid karsinom .....	31
2.5.3. Folliküler Tiroid Karsinom .....	35
2.5.4. Medüller Karsinom .....	37
2.5.5. İndifferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
3.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri .....	39

3.2. Laboratuvar .....	40
3.3. Konvansiyonel Ultrasonografi .....	40
3.4. Tiroid İnce İğne Aspirason Biyopsisi .....	40
3.5. Elastosonografi.....	40
3.5.1. Elastosonografi Tekniği .....	41
3.5.2. Skorlama, Strain ve Strain İndeks Ölçümü .....	41
3.6. Sitolojik ve Histopatolojik Değerlendirme .....	42
3.7. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA .....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	67
7. KAYNAKLAR .....	68
8. ÖZGEÇMİŞ .....	77

## ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı; sitolojik incelemelerinde Hurthle hücresi saptanan ve çeşitli nedenlerle opere olan hastalarda sitolojik, ultrasonografik ve elastosonografik özellikleri, histopatolojik veriler eşliğinde değerlendirmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya Haziran 2009-Haziran 2010 yılları arasında Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonucunda Hurthle hücreleri tespit edilen 57 hasta alındı. Tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), tiroglobulin (Tg) düzeyleri ve tiroid otoantikörleri [tiroid peroksidaz antikör (Anti-TPO), Anti-Tiroglobulin Antikör (Anti-Tg)] çalışıldı. Hastalara tiroid ultrasonografi (USG), elastosonografi (ES) ve sonrasında USG eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsileri yapıldı. Sitopatolog tarafından sitomorfolojik değerlendirme yapıldı. Bu değerlendirme sonucunda preoperatif sitolojilerinde Hurthle hücreleri saptanan nodüller; nodül boyutlarının büyük ve/veya bası semptomlarının olması ya da nodül ve/veya nodüllerde büyüme olması nedeniyle ve Hurthle hücreli neoplaziler malignite şüphesi nedeniyle operasyona verildi. Histopatolojik değerlendirme sitopatolojiyi değerlendiren patoloğ tarafından yapıldı.

**BULGULAR:** Hastaların yaş ortalaması  $46,12 \pm 11,69$  yıl idi. TİİAB' da Hurthle hücresi saptanan 57 nodülün sitolojik değerlendirmesinde 49 nodül (%86) Bethesda 1, 8 nodül (%14) Bethesda 3 olarak değerlendirildi. Hurthle hücresi saptanan 57 nodülün patolojik değerlendirmesinde 45 nodül (%78,9) benign, 12 nodül (%21,1) malign idi. Bethesda sınıflamasına göre gruplar arasında nodül volümü, gri skalada belirlenen ultrasonografik özellikler ve nodülün kanlanma paterni açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bethesda'ya göre gruplar arasında her iki aksta uygulanan elastosonografik skorlama ve strain indeks (SI) ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Histopatolojik sonuçlara göre gruplar karşılaştırıldığında; transvers aksta belirlenen ES skorlarının maligniteyi belirleyiciliği longitudinal akstaki skorlamaya göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ( $p=0,023$  ve  $p=0,867$ , sırasıyla). Bununla birlikte longitudinal aksta hesaplanan SI ortalamaları transvers aksta hesaplanan

ortalamalara göre anlamlı ölçüde daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Hurthle hücre varlığı Bethesda 1 nodüllerde, Bethesda 3 nodüllere göre belirgin olarak daha fazla idi ( $p<0.01$ ). Büyük hücre displazisi de Bethesda 3 nodüllerde daha sık görülmekte idi ( $p<0.05$ ). Histopatolojik sonuçlara göre benign ve malign olarak ayrılan nodüller sitolojik özelliklerine göre değerlendirildi. Kolloid yokluğu, transgressing blood vessel (TBV) ve nükleer tomurcuklanma varlığı malign nodüllerde benign nodüllere göre belirgin olarak daha fazla idi ( $p<0.05$ ).

**SONUÇ:** TİİAB spesmenlerinde Hurthle hücresi saptanan nodüllerin sitomorfolojik değerlendirmesinde; kolloid yokluğu, TBV ve nükleer tomurcuklanma varlığı maligniteyi destekler özellikler olarak ön plana çıkmaktadır. Elastosonografi ile yapılan değerlendirmede malign nodüllerin SI değerlerinin benign gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle SI değerlerinin bu hastalarda maligniteyi öngörmeye bir parametre olarak kullanılabilirliği görüşündeyiz. Hasta grubumuzda belirlediğimiz %21,1'lik malignite oranını göz önünde tutarak Hurthle hücresi saptanan nodüllerde total/totale yakın tiroidektominin uygun bir yaklaşım olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid nodülü, Hurthle, Elastosonografi, Sitomorfoloji, Strain indeks

## ABSTRACT

**AIM:** In this study, we aimed to evaluate ultrasonographical and elastosonographical characteristics, cytological results and histopathological features of nodules in patients with Hurthle cells in cytological examination and operated for various reasons.

**MATERIALS AND METHODS:** Patients admitted to Endocrinology and Metabolism Out-patient Clinic in Ankara Ataturk Education and Research Hospital between June 2009 and June 2010 and detected to have Hurthle cells in thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) were included in the study. Thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), thyroglobulin (Tg) and thyroid autoantibodies [thyroid peroxidase antibody (Anti-TPO), anti-thyroglobulin antibody (Anti-TgAb)] were studied. Patients were evaluated with thyroid ultrasonography (USG), elastosonography (ES) and USG guided FNAB. Cytomorphological evaluation was made by a cytopathologist. Operation indications in nodules including Hurthle cells cytologically were large nodule diameter, compression symptoms and increase in diameter of nodules with time. Nodules with a FNAB result of Hurthle cell neoplasm were operated because of high suspicion of malignancy. Histopathological evaluation was made by the same pathologist who evaluated cytopathology.

**RESULTS:** There were 57 patients with a mean age of  $46.12 \pm 11.69$  years. Among 57 nodules with Hurthle cells in cytological examination, 49 (86%) were classified as Bethesda 1 and 8 (14%) were classified as Bethesda 3. Histopathologically, 45 (78.9%) nodules were benign and 12 (21.1%) were malignant. When nodules were grouped according to Bethesda results, nodule volume, ultrasonographic features in gray-scale and vascularization pattern were similar in two groups. There was no significant difference in terms of elastosonographic scoring and mean strain index (SI) between groups. Elastosonography scores determined in transverse axis were found to be more predictive for malignancy compared to scores determined in longitudinal axis ( $p=0.023$  and  $p=0.867$ , respectively). However, mean SI values in longitudinal axis



were significantly higher than mean SI values in transverse axis ( $p < 0.05$ ). Hurthle cells were significantly higher in Bethesda 1 nodules compared to Bethesda 3 nodules ( $p < 0.01$ ). Cytological features were compared in histopathologically benign and malignant nodules. Nuclear groove, transgressing blood vessel (TBV) and absence of colloid were observed with a higher frequency in malignant nodules compared to benign nodules ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Nuclear groove, TBV and absence of colloid in cytomorphological evaluation seem to be the features that support malignancy in nodules including Hurthle cells cytologically. Higher SI values obtained during elastosonographical examination in malignant nodules compared to benign nodules suggest that SI might be used as a parameter to predict malignancy. Since malignancy rate in our patient group was 21.1%, we think total or near total thyroidectomy should be preferred in nodules with Hurthle cells in cytological examination.

**Key Words:** Thyroid nodule, Hurthle, Elastosonography, Cytomorphology, Strain index

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Anti-Tg</b>	: Tiroglobulin Antikor
<b>Anti-TPO</b>	: Tiroid Peroksidaz Antikor
<b>AP</b>	: Anteroposterior
<b>ATA</b>	: American Thyroid Association
<b>ark</b>	: arkadaşları
<b>cm</b>	: santimetre
<b>ES</b>	: Elastosonografi
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>FDG</b>	: 2-Florodeoksi-D-glikoz
<b>FTK</b>	: Folliküler Tiroid Karsinomu
<b>HHN</b>	: Hurthle Hücre Neoplazisi
<b>HHA</b>	: Hurthle Hücreli Adenom
<b>HKK</b>	: Hurthle Hücreli Karsinom
<b>HBME-1</b>	: Hector Battifora Mesothelial-1
<b>IGF-1</b>	: İnsulin Benzeri Growth Faktör -1
<b>I<sup>123</sup></b>	: İyot-123
<b>I<sup>131</sup></b>	: İyot-131
<b>İİAB</b>	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
<b>mm</b>	: milimetre
<b>MNG</b>	:Multinodüler Guatr
<b>MEN</b>	: Multipl Endokrin Neoplazi
<b>NCI</b>	: National Cancer Institute
<b>N</b>	: Nervus
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PTK</b>	: Papiller Tiroid Karsinomu
<b>PPAR</b>	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>RET</b>	: Rearranged During Transfection
<b>RET/PTK</b>	: Reseptör tirozin kinaz genleri kromozomal rearanjmanları
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences

<b>SI</b>	: Strain İndeks
<b>sT3</b>	: Serbest Triiyodotironin
<b>sT4</b>	: Serbest Tiroksin
<b>TBV</b>	: Transgressing Blood Vessel
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimule Edici Hormon
<b>TİİAB</b>	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
<b>TGF</b>	: Transforming Growth Faktör
<b>Tg</b>	: Tiroglobulin
<b>Tech-99</b>	: Teknesyum-99
<b>TEMD</b>	:Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği
<b>T</b>	: Transvers
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>V</b>	: Vena
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 2.1. Tiroid bezi anatomisi.....	3
Şekil 2.2. Tiroid nodüllerine yaklaşım .....	7
Şekil 2.3. Tiroid nodüllerine yaklaşım .....	8
Şekil 2.4. Ueno ve arkadaşları tarafından geliştirilen elastisite skoru.....	16
Şekil 2.5. Elastosonografide strain oranı hesaplanması .....	17
Şekil 2.6. Hurthle hücreleri .....	23
Şekil 2.7. Hashimoto tiroiditi: lenfosit, plazma hücreleri ve Hurthle hücreleri tiradı .....	24
Şekil.2.8. Hurthle hücreli adenom.....	28
Şekil 2.9. Hurthle hücreli karsinom, vasküler invazyon .....	29
Şekil 3.1. Kolloidden zengin kolloidal guatr.....	43
Şekil 3.2. Makrofajdan zengin patern.....	43
Şekil 3.3. Transgressing blood vessel.....	43
Şekil 3.4. Dishezyon ve large cell displazi.....	44
Şekil 3.5. Small cell displazi .....	44
Şekil 3.6. Large cell displazi .....	44
Şekil 3.7. Onkositik stoplazma, belirgin nükleolus ve intranükleer groove.....	45

## TABLolar (ÇİZELGELER) DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Benign ve malign tiroid nodüllerinin özellikleri.....	10
<b>Tablo 2.2.</b> Nodülün sonografik veya klinik özelliklerine göre TİİAB önerileri .....	19
<b>Tablo 2.3.</b> Neoplastik ve Nonneoplastik hurthle hücreli lezyonların sitolojik özellikleri .....	26
<b>Tablo 2.4.</b> Hurthle Hücreli Neoplazilerin Sitolojik Özellikleri.....	27
<b>Tablo 2.5.</b> WHO 2004 tiroid tümörleri histolojik sınıflaması.....	30
<b>Tablo 4. 1.</b> Hasta grubunun demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri.....	46
<b>Tablo 4.2.</b> Bethesda dağılımına göre hastaların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırmalı verileri.....	47
<b>Tablo 4.3.</b> Histopatolojik değerlendirmeye göre hastaların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri .....	47
<b>Tablo 4.4.</b> Bethesda dağılımına göre nodüllerin ultrasonografik özelliklerinin karşılaştırılmış verileri .....	48
<b>Tablo 4.5.</b> Bethesda dağılımına göre nodüllerin her iki aksta belirlenmiş elastosonografik skorları, strain indeks ortalamaları ve verilerin karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 4.6.</b> Nodüllerin Bethesda dağılımına göre her iki aksta gruplara göre belirlenmiş elastosonografik skorlarına göre dağılımı.....	50
<b>Tablo 4.7.</b> Nodüllerin histopatoloji sonuçlarına göre her iki aksta belirlenmiş elastosonografik skorları, strain indeks ortalamaları ve verilerin karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 4.8.</b> Nodüllerin histopatoloji sonuçlarına göre her iki aksta belirlenmiş gruplara göre elastosonografik skorlarına göre dağılımı .....	52

<b>Tablo 4.9.</b>	Nodüllerin gri skalada belirlenen ultrasonografik özelliklerinin ve color doppler ile belirlenen kanlanma paternlerinin histopatolojik sonuçlara göre karşılaştırmalı verileri .....	53
<b>Tablo 4.10.</b>	Antikor pozitifliği ve histopatolojik olarak kronik tiroidit varlığının Bethesda dağılımına göre karşılaştırmalı verileri.....	54
<b>Tablo 4.11.</b>	Antikor pozitifliği ve histopatolojik olarak lenfositik tiroidit varlığının histopatolojik sonuçlara göre değerlendirmesi.....	55
<b>Tablo 4.12.</b>	Nodüllerin histopatolojik sonuçlarına göre sitolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri.....	56
<b>Tablo 4.13.</b>	Nodüllerin histopatolojik sonuçlarına göre histopatolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri.....	57
<b>Tablo 4.14.</b>	Nodüllerin Bethesda sınıflamasına göre sitolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri.....	58
<b>Tablo 4.15.</b>	Nodüllerin Bethesda dağılımına göre histopatolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri.....	59
<b>Tablo 4.16.</b>	Hurthle hücresi saptanan nodüllerin sitolojik sınıflamasının histopatolojik sonuca göre dağılımı .....	60
<b>Tablo 4.17.</b>	Malign nodüllerin özellikleri .....	60

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hurthle hücresi sitolojik olarak; eozinofilik, bol granüler sitoplazma, geniş hiperkromatik nükleuslu ve belirgin nükleolus ile seyreden büyük bir poligonal hücredir (1). Hurthle hücreleri, tiroide pek çok nonneoplastik durumda görülmektedir ve herhangi bir hastalık için spesifik değildir (2,3).

Sitolojik değerlendirmede Hurthle hücreleri saptanan lezyonların histopatolojik değerlendirmesinde Hashimoto tiroiditi spektrumun bir ucunda bulunurken; Hurthle hücreli adenom (HHA), Hurthle hücreli karsinom (HHK), papiller karsinomun onkositik varyantı ve medüller karsinom spektrumun diğer ucunda bulunabilecek tümörlerdir (4,5). Nonneoplastik lezyonları neoplastik hastalıktan ve benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt etmek için pek çok çalışmada sitomorfolojik özellikler incelenmiştir. TİİAB yaymalarında Hurthle hücreli neoplaziyi (HHN) benign Hurthle hücreli lezyondan ayırt ettiren sitomorfolojik özellikler olarak; nonmakrofolliküler mimari, kolloid yokluğu, kronik inflamasyon yokluğu, TBV varlığı, Hurthle hücre hakimiyeti, küçük hücre displazisi, büyük hücre displazisi, nükleer kalabalıklaşma ve dishezyon varlığı tespit edilmiştir (2,3,6-8).

Elastosonografi, maligniteyi ön görmede doku sertliğini temel alan ve nodüler tiroid hastalıklarına tanısal yaklaşımda yakın zamanda uygulanmaya başlamış bir tekniktir (9-17). Elastosonografi ile yapılan skorlama işlemi yapan kişiye bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle doku sertliğini gösteren kantitatif bir veri olarak strain indeks (veya strain oranı) ölçümü son çalışmalarda ön plana çıkmıştır (9,11,14,17).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı; sitolojik incelemelerinde Hurthle hücresi saptanan ve çeşitli nedenlerle opere olan hastalarda, sitolojik, ultrasonografik ve elastosonografik özellikleri, histopatolojik veriler eşliğinde değerlendirmektir.

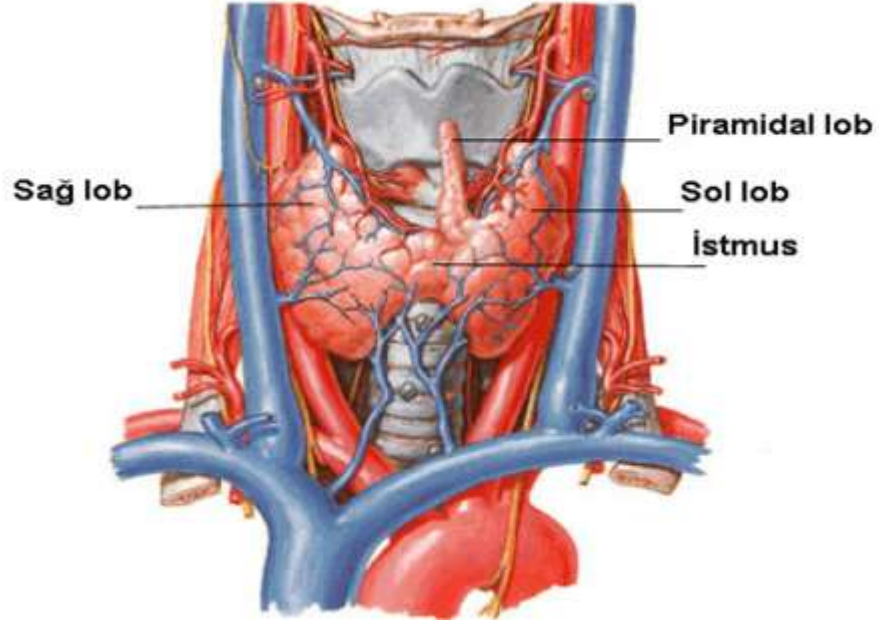
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid insandaki en büyük endokrin bezdir. Gestasyonun 3. haftası süresince primitif farenksin tabanından 1. ve 2. farengial cepleri arasından gelişir. Bez dil tabanından foramen cecumdan, tiroglossal kanal boyunca boyundaki son yerleşim yerine göç eder. Tiroid bezi 15-25 gram ağırlığında, oldukça damarsal ve yumuşak kıvamda bir endokrin organdır. Tiroid kartilajının alt yarısında, krikoid kartilaj ve üst 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanır. Tiroid sağ ve sol loblardan oluşur ve bu iki lob, trakea ve krikoid kartilajın önünde bulunan 0,5 cm uzunluğunda olabilen istmus ile birbirine bağlanır. Her bir lobun yaklaşık olarak en büyük çapının genişliği ve kalınlığı 2-2,5 cm, uzunluğu ise yaklaşık olarak 4 cm'dir. Tiroid bezi ön dış yüzde infratiroid kaslar, arter ve vena (V) tiroidealar ile dışta arkada da boyun damar sinir paketi ile arkada 2, 3 ve 4. trakea halkaları, farinks, paratiroid bezleri, özefagus ve nervus (N) laringeus inferior ile komşudur (18,19).

Tiroid glandının zengin bir kanlanması vardır. Sağ lob soldan daha vaskülerdir. Tiroid bezi başlıca iki arterden kanlanır; birincisi external karotid arterden köken alan superior tiroid arter, ikincisi ise subklavian arterin yan dalı trunkus tiroservikalis'ten köken alan inferior tiroid arterdir. V. tiroidea superior ve V. tiroidea lateralis, V. jugularis interna'ya, V. tiroidea inferior ise direkt sol V. brakiosefalika'ya açılır. Tiroid glandının lenfatikleri genellikle venlere eşlik ederler. Tiroid bezinde yüksek oranda multifokal veya intraglandüler metastatik karsinom varlığı, karsinomun istmusla karşı loba yayılması ile sağ toraksa yayılma eğiliminin olması lenfatik anatomi ile açıklanmaktadır. Tiroid bezi otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleriyle innerve olur. Parasempatik sinir lifleri N. vagus'un yan dalları olan N. laringeus superior ve N. laringeus inferior'dan ayrılan sinir dallarıyla gelir (19).





**Şekil 2.1.**Tiroid bezi anatomisi

## 2.2. Nodüler Guatr

Nodüler guatr, günümüzde sık rastlanan bir endokrin patolojidir ve prevalansı önemli ölçüde çalışmanın yapıldığı bölgedeki iyot alımına bağlı olarak değişmektedir. Guatrın endemik olduğu, iyot eksikliğinin orta veya şiddetli derecede olduğu ülkelerde prevalans daha yüksektir. İyot profilaksisi yapılan bölgelerde ise palpabl tiroid nodülleri genel popülasyonda %4-5 oranında görülmektedir. Otopsi serilerinde tiroid nodüllerinin insidansı oldukça yüksektir. Mayo klinik verilerine göre yapılan 1000 otopside tiroid ağırlığının ve nodüleritesinin arttığı bulunmuştur. %50'sinde bir veya birden fazla nodül saptanırken, %12'sinde soliter nodül izlenmiştir. Tiroid karsinom oranı ise %2,1 bulunmuştur. Nonpalpabl nodüllerin tiroid ultasonografisi ile insidansının saptanması farklı çalışmalara göre %10-60 olarak bulunmuştur (20).

Tiroid nodülleri tiroid hücrelerinin anormal fokal büyümesi sonucu tiroid bezinde oluşan ayrı bir lezyon olarak tanımlanır. Non-neoplastik tiroid nodülleri spontan olarak ortaya çıkan glandüler hiperplazi sonucu gelişirler. Hashimoto tiroiditi veya subakut tiroidit gibi non-neoplastik tiroid hastalıkları da tiroid bezinde bir şişlik olarak bulgu verebilirler; fakat bunlar gerçek nodüller değildir. Tiroid nodülleri tek veya birden fazla olabilir. Soliter tiroid nodülü ile multinodüler guatrın (MNG) aynı

patogeneze sahip oldukları görüşü giderek yaygınlık kazanmaktadır. Diffüz olarak büyüyen basit guatlarda olduğu gibi nodül oluşumunda da tiroid bezinin herhangi bir nedenle aşırı uyarılması söz konusudur. Bazı folliküllerin bu uyarıya daha duyarlı oldukları ve hiperplazi ile cevap verdikleri gösterilmiştir. Hiperplaziye uğrayan bu folliküller bir araya gelerek soliter bir nodül oluşturabilirler ya da bu hiperplazik folliküller yaygın olarak tiroid içine dağılmışlardır ve birleşerek birden çok nodül meydana getirirler (20). Multinodüler guatrın etyopatogenezi halen tartışmalıdır. Patogeneze yetersiz tiroid hormonu sentezine bağlı olarak TSH salgılanmasının artması veya diğer parakrin büyüme faktörlerinin rol oynadığı savunulmaktadır (21). Buna göre; ya tiroid içi iyot eksikliği yapan herhangi bir durumda normal TSH düzeylerine aşırı cevap verilmesinden veya TSH'da yükselme olduğu ancak bunun normal sınırlar içinde kaldığı veya guatrojenik uyarının daha önce alındığı ve ölçümün yapıldığı anda bu uyarının olmadığı ihtimallerine dayandırılmaktadır. TSH uyarısı devam ederse bölünme kapasitesi yüksek olan hücre gruplarının olduğu alanlarda nodül gelişimi ortaya çıkmaktadır. Guatr gelişiminde etkisi olduğu düşünülen bir başka hipotez 'tiroid growth immünglobulinleri' adını alan bir immünglobulin sınıfının büyüme uyardığıdır. Ancak burada aktivasyon TSH'nın ve otoantikörlerin yaptığı gibi tiroid adenil siklazın aktivitesini artırmak yolu ile değildir. İnsulin benzeri growth faktör-1 (IGF-1), epidermal growth faktör ve fibroblast growth faktör gibi bazı büyüme faktörlerinin de proliferasyonunu da artırarak tiroid bezinin büyümesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. IGF-1'in artmış ekspresyonu guatrojenik olaylarda rol oynar (22). Transforming growth faktör (TGF) ün ise bu büyüme faktörlerine ters etkili olduğu saptanmıştır. İyot eksikliğine bağlı gelişen nontoksik guatırda TGF ribonükleik asit (RNA) düzeyleri düşük bulunmuştur (23). IGF bağlayıcı protein, alfa ve beta sitokinler, prostoglandinler, norepinefrin, asetilkolin, vasoaktif intestinal peptid tiroid hücre proliferasyonunda rol alabilir. Ailesel guatr vakaları incelendiğinde Tg, sodyum iyot simporter, TPO, TSH reseptör genlerinde mutasyon gösterilmiştir. Ayrıca multinodüler guatrlı hastalarda 14q kromozomda MNG1 (OMIM 138800), MNG2 (OMIM 300273) ve Xp 22 kromozomlarında anormallikler tespit edilmiştir. Birkaç ailede otozomal dominant kalıtım gösterilmesine rağmen diğer ailelerde birçok gen sorumlu olabilir. Bu da bazı guatrlı hastalarda neden gen bozukluğunun tespit edilmediğini açıklayabilir. Multinodüler guatrlar monoklonal ya da poliklonal olabilir ve aynı bez içinde her ikisi de bulunabilir (24). Tek nodüllerin yaklaşık olarak yarısı makroskopik olarak jelatinöz

bir yapıya sahiptir. Büyük, kolloid dolu folliküllerden oluşurlar ve belirgin bir fibröz kapsülle tam olarak çevrelenmezler. Bu nodüller patoloğların çoğu tarafından kolloid nodüller olarak rapor edilirler. Bu tür nodüller, gerçek adenomdan çok muhtemelen multinodüler guatr ilişkili fokal yapılardır. Bu tümörlerin gerçek bir kapsülü yoktur ve çoğunlukla parankim dejenerasyonu, hemosiderozis ve kolloid fagositozu gösterirler. Tiroid nodülleri genellikle benign hiperplastik nodüller veya benign folliküler adenomlardır. Sadece %5-10'u karsinomdur. Genel kanı olarak tiroid adenomları başlangıçtan itibaren benignidir. Tiroid kanserleri de çoğunlukla malign olarak başlarlar ve adenomdan kaynaklanmazlar. Ancak nadiren bir adenomun karsinoma transformasyonu görülebilir, fakat bu alışagelmiş bir olaylar zinciri değildir (20).

### **2.3. Tiroid Nodüllerinde Tanı Yöntemleri**

#### **2.3.1. Öykü ve Fizik Muayene**

Tiroid nodülü ile karşılaşan bir hekim için ilk görev nodülün özellikle malign-benign ayırımını yapmak, daha sonra kompresyon belirtileri veya tiroid disfonksiyonu açısından değerlendirmek ve cerrahiye verilecek hastaları ayırt etmek ve gerekli tedavi ve takip planını yapmaktır. Ülkemiz için önemli bir konu hangi nodülün cerrahiye verilmesi gerektiğidir. Her hipoaktif nodül cerrahi gerektirmediği gibi malign olma olasılığı olan nodüllerin operasyon öncesi tanısı, cerrahi tedavi ve postoperatif takibi de büyük önem taşımaktadır (20).

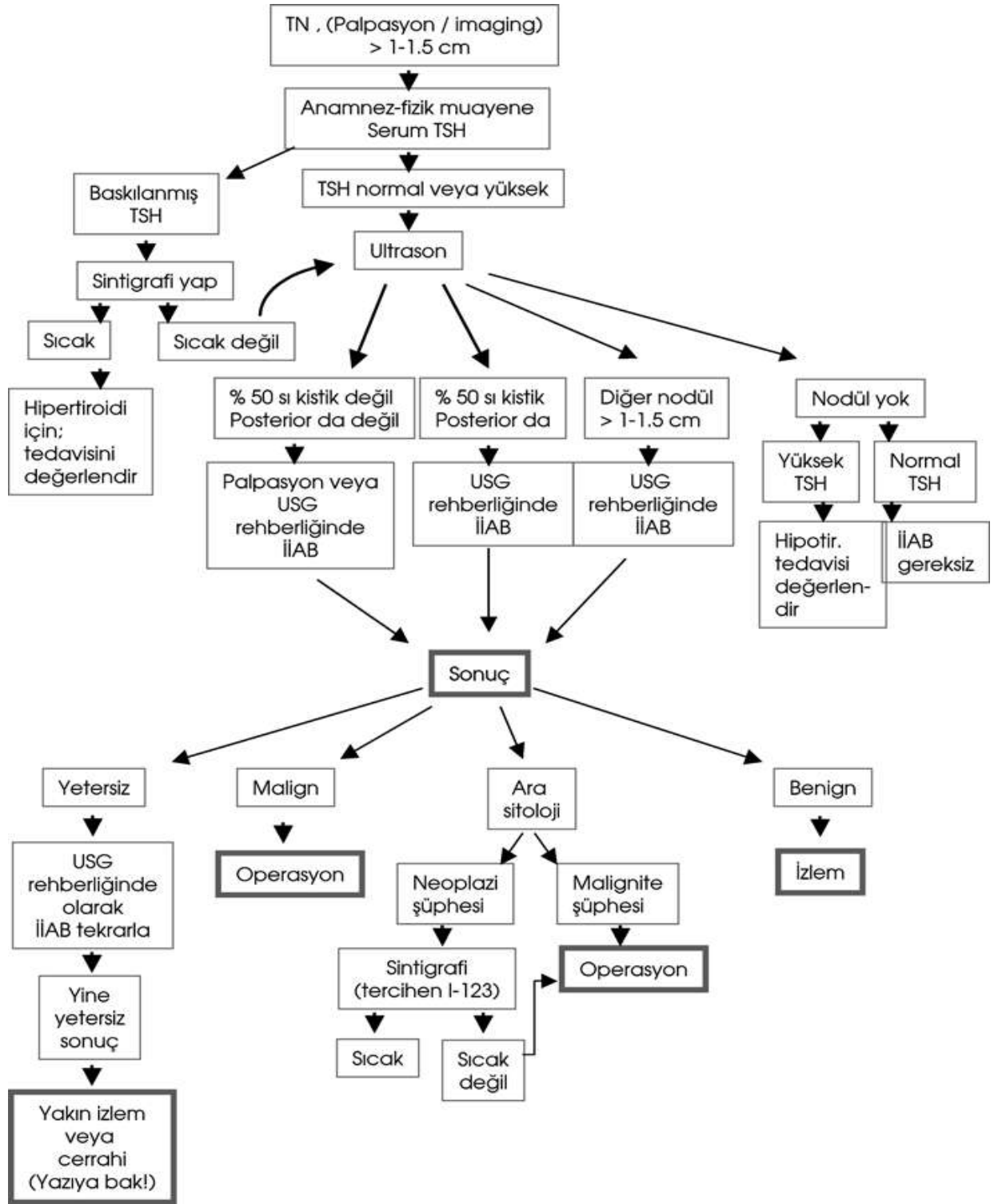
Tiroid nodülü saptandığında, hastanın ayrıntılı hikayesi alınmalı ve özellikle tiroid ile komşu lenf bezlerine odaklanan bir fizik muayene yapılmalıdır. Hastanın hikayesinde maligniteyi düşündürebilecek faktörler arasında; çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine ışın alma veya kemik iliği nakli için tüm vücut ışınlama öyküsü, birinci derece akrabalarda tiroid kanseri veya tiroid kanser sendromu [Cowden sendromu, familiyal polipozis, Carney kompleksi, MEN (Multipl Endokrin Neoplazi) 2, Werner sendromu vb)] varlığı, çocukluk ve ergenlik döneminde serpinti şeklinde iyonize radyasyona maruz kalma ile lezyonun hızlı büyümesi ve ses kısıklığı sayılabilir (25). Anemnezde nodüler guatrlı bir hastaya son zamanlarda ses kalınlaşması olup olmadığı, disfaji, ağrı ve hassasiyet olup olmadığı ve tirotoksikoz belirtileri olup olmadığı sorulmalıdır (20).

Tiroid glandı dikkatle muayene edilmeli ve nodüllerin lokalizasyonu, çapı, yapısı, hareketliliği ve hassasiyet olup olmadığına dikkat edilmelidir. Katı veya sert, düzensiz, fikse ve hassas olmayan nodüller büyük olasılıkla maligndir. Ancak bazı tiroid kanserleri katı ve sert kıvamda olmadığı gibi bazı benign nodüller de kalsifikasyon nedeniyle çok sert olabilir. Servikal lenfadenopatiler yönünden boynun iyi muayene edilmesi gerekir. Tiroid bezi yakınında, supraklaviküler bölgede veya servikal zincirde büyümüş lenf bezleri ve ipsilateral büyük lenf nodülleri tiroid kanserini düşündürür. Lenfadenopati yokluğu ise kanseri ekarte ettirmez (20). Olası malignite düşündüren fizik muayene bulguları arasında ise vokal kord paralizisi, lateral servikal lenfadenopati ve nodülün çevre dokulara invazyonu vardır (25).

### **2.3.2. Tiroid Nodülüne Yaklaşım**

Tiroid nodülü, tiroid bezinin içinde kendisini çevreleyen tiroid parankiminden radyolojik olarak ayırt edilebilen bir lezyondur. Ultrasonografi veya diğer görüntüleme yöntemleri sırasında saptanan nonpalpabl nodüllere “tesadüfen saptanan nodüller” veya “insidentalomalar” denir. “Nonpalpabl nodüller” aynı boyuttaki palpabl nodüller ile aynı derecede malignite riski taşır. İleri derecede malignite potansiyeli taşıdığından klinikte sadece 1 cm’den büyük nodüller değerlendirilmelidir. Şüpheli USG bulguları taşıyan, beraberinde lenfadenopati, baş ve boyun ışınlama öyküsü, bir veya daha fazla birinci derece akrabalarında tiroid kanseri öyküsü olan nodüller 1 cm’den küçük olsalar da değerlendirmeye alınmalıdır. Ancak 1 cm’den küçük bazı nodüller bu uyarı işaretlerini taşımamalarına rağmen morbidite ve mortaliteye neden olabilirler. Bu durumun çok nadir olması ve maliyet-etkinlik değerlendirmesi açısından olumsuz sonuçlar vermesi nedeniyle, bu nadir sonuçları önlemek amacıyla tüm küçük tiroid kanserlerinin tanı ve tedavisine çalışmak yarardan çok zarara neden olmaktadır (25).

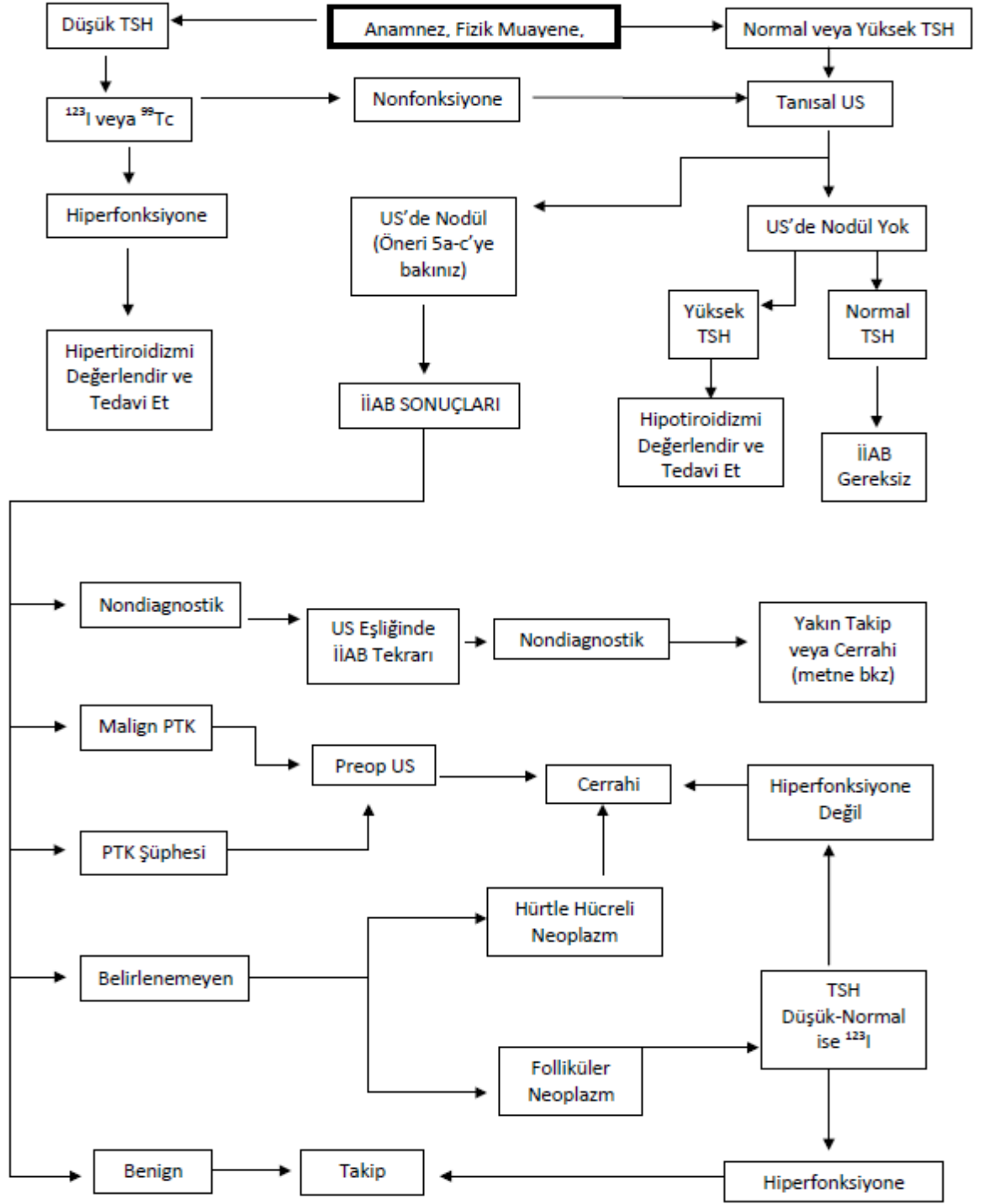
Anamnez ve fizik muayene sonrasında tiroid nodülü saptanan olgularda malignite olasılığını dışlamak için çeşitli tanı yöntemleri kullanmak gerekir. Şekil 2.2 ve Şekil 2.3’de tiroid nodüllerine yaklaşım gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** Tiroid nodüllerine yaklaşım

(TEMĐ Tiroid Hastalıkları Klavuzundan alınmıştır)

PALPASYONLA VEYA GÖRÜNTÜLEME İLE SAPTANAN TİROİD NODÜLLERİNDE TANISAL ÇALIŞIMLAR



Şekil 2.3. Tiroid nodüllerine yaklaşım

(ATA 2009 Tiroid Klavuzundan alınmıştır)

Tiroid nodülü olan hastanın ilk olarak serum TSH düzeyi ölçülür. Serum TSH düzeyi normalin altında ise, Teknesyum-99 (Tech-99) perteknetat veya İyot<sup>123</sup> ( I<sup>123</sup>) kullanılarak tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Boyutu 1 cm'nin üzerindeki her tiroid nodülünde veya 18 FDG (2-Florodeoksi-D-glikoz)-PET (Pozitron Emisyon Tomografi) taramasında diffüz ya da fokal tiroid tutulumu varlığında serum TSH düzeyine bakılmalıdır. Serum TSH düzeyinin normalin altında olması durumunda, nodülün hiperfonksiyonel (tutulum nodülü çevreleyen normal tiroid dokusundan fazla), izofonksiyonel veya "ılık" (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusu ile aynı) veya nonfonksiyonel (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusundan daha az) özelliğini saptamak için radyonüklid taraması yapmak gerekir. Hiperfonksiyonel nodülün malignite barındırma riski çok az olduğundan, bu durumda ek olarak sitolojik bir değerlendirmeye gerek yoktur. Aşık veya subklinik bir hipertiroidi varlığında ek değerlendirme gereklidir. Referans aralığının üst sınırında bile olsa yüksek serum TSH değerleri tiroid nodülünün malignite riskini işaret edebilir (25).

Şüpheli bir tiroid nodülü, nodüler guatr, bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme de tesadüfen saptanan tiroid nodülü veya 18 FDG-PET taramasında tiroidal tutulum gibi radyolojik anormalliği olan tüm hastalara tanısal USG yapılmalıdır. Tiroid USG şu sorulara cevap verebilmelidir: Palpasyonda anormallik saptanan yerde gerçekten bir nodül var mı? Nodülün büyüklüğü nedir? Nodül benign midir yoksa şüpheli bulgular mı göstermektedir? Şüpheli servikal lenfadenopati var mıdır? Nodülün %50'den fazlası kistik midir? Nodül tiroidin posterior kesiminde mi yerleşmiştir? Son iki özellik palpasyon yardımıyla yapılan ince iğne aspirasyonun doğruluğunu azaltabilmektedir. Ayrıca boyut ve görünüm özelliklerine göre biyopsi yapılması gereken başka nodüller de var olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi, ince iğne aspirasyonu özellikle serum TSH seviyelerinin yükselmesi durumunda önerilir. Çünkü normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, Hashimoto tiroiditinin olduğu tiroiddeki nodüllerin malignite ihtimali biraz daha fazladır. 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 (25,26).

Nodülleri tanımlamak için USG yapılmalıdır. Ancak sadece “en büyük” veya “dominant” nodüle aspirasyon yapılırsa, bir tiroid kanseri atlanabilir. Serum TSH düzeyinin düşük veya düşük-normal aralığında bulunan hastalarda radyonüklid inceleme düşünülmelidir. Bu inceleme sonrasında hipofonksiyonel olduğu saptanan hastalara ise TİİAB uygulanmalıdır. 1 cm’den büyük boyutlu iki veya daha fazla tiroid nodülü varlığında, tercihen şüpheli sonografik görünümlü olan nodül aspire edilmelidir. Eğer nodüllerde şüpheli sonografik görünüm yoksa ve ultrasonda birbirine benzer birleşmekte olan nodüller varsa malignite olasılığı düşüktür ve sadece en büyük nodülün aspire edilmesi, diğerlerinin ise seri USG takibi uygundur (25). Benign ve malign tiroid nodül özellikleri tablo 2.1’de verilmiştir.

**Tablo 2.1.** Benign ve malign tiroid nodüllerinin özellikleri

<b>Benign Nodül</b>	<b>Malign Nodül</b>
Ailede benign nodül veya guatr öyküsü	Soliter, sert ve yumuşak dokulara fikse nodül
Nodülleri <1 cm olan Multinodüler guatr	Hızlı büyüme (özellikle LT4 tedavisinde)
Aynı büyüklükte durması	Disfaji, disfoni veya dispne olması
USG ile basit kist, sintigrafide sıcak nodül	Vokal kord paralizisi
T4 tedavisi ile nodülün küçülmesi	Çocukta nodül olması
Ailede otoimmün tiroid hastalığı olması	Erkek cinsiyet
Yumuşak, düz ve mobil nodül	<20 yaş ve >60 yaş hastalarda nodül gelişimi
Tiroid disfonksiyonu olması (hipo-hipertiroidizm)	TİİAB’da şüpheli nodül
USG ile rastgele saptanan < 1cm çaplı nodüller	>2cm solid nodül
Gebelikte ortaya çıkan nodül	>4cm kist veya kompleks kist
Fluaktasyon veren veya yumuşak nodüller	Sintigrafide soğuk nodül
Hashimoto tiroiditi olması	Önceden baş ve boyuna radyoterapi yapılması



Serum TSH konsantrasyonunun düşük-normal veya düşük seviyede olması otonom nodül(ler)in varlığını düşündürür. Bu durumda Tech-99 perteknetat veya I<sup>123</sup> taraması yapılmalı ve 1–1,5 cm'den büyük tüm nodüllerin fonksiyonunu saptamak için USG ile karşılaştırılmalıdır. İzofonksiyonel veya nonfonksiyonel nodüller arasında ultrasonografik olarak şüpheli özellikler gösterenlere TİİAB yapılmalıdır. Son zamanlarda, malign nodülleri belirsiz olanlardan ayırmak amacıyla 18-FDG-PET taraması kullanılmıştır. 18-FDG-PET malignitede göreceli olarak yüksek sensitiviteye ve düşük spesifiteye sahip olup, bu konudaki çalışmaların sonuçları arasında büyük farklar bulunmaktadır (25).

### **2.3.3. Tiroid Nodüllerinde Takip**

Benign olarak rapor edilen tiroid nodülleri, özellikle de 4 cm'nin üzerinde iseler, düşük de olsa göz ardı edilemeyecek bir oranda (%5) yanlış negatiflik ihtimali nedeniyle takip gerektirirler. Benign nodüllerin boyutlarında azalma olabilirse de, sıklıkla yavaş bir artış söz konusudur. Nodül büyümesinin kendisi malignite açısından patognomonik olmamakla birlikte biyopsi tekrarı için bir endikasyondur. Mikst solid-kistik nodüllerde biyopsi tekrarına solid komponentteki büyümeye bakılarak karar verilmelidir. Benign sitoloji olarak rapor edilen nodüllerdeki yanlış negatiflik oranları palpasyonla yapılan TİİAB'de %1–3 iken, USG eşliğinde yapılanlarda %0,6 civarındadır. Fizik muayene ile nodülün boyutunun doğru olarak tahmin edilmesi USG ile yapılan kontrollere göre daha düşük ihtimal olduğundan, klinik olarak belirgin değişikliklerin USG ile yapılan seri kontrollerle takibi daha uygun olacaktır. Nodül büyümesi tanımı veya biyopsi tekrarı için eşik değeri konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı gruplar bu sınır için nodül hacmindeki %15'lik artışı önerirken, diğerleri nodül boyutundaki ortalama değişikliğin ölçülmesini önermektedir. Kabul edilebilir bir büyüme tanımı; iki veya üç boyuttaki minimum 2 mm'lik artışla birlikte nodül boyutundaki %20 artıştır. Birçok çalışmada eşik değeri olarak kullanılan nodülün %50'den fazla küçülmesi veya büyümesinin uygun ve güvenli olduğu ve bu olgulardaki malign tümörlerde biyopsi tekrarları sonucu gelişen yanlış negatiflik oranlarının düşük olduğu görülmektedir (25).

### 2.3.4. Tiroid Ultrasonografisi

USG tiroid nodüllerinin incelenmesinde çok faydalanılan bir yöntemdir. Zararsız olduğu için gebeler ve çocuklarda da rahatlıkla kullanılır. Geliştirilmiş yüksek rezonanslı modelleriyle 1-3 milimetre çaplı solid ve kistik lezyonlar dahi yakalanabilir (27,28). USG ile nodülün yapısı (kistik, solid veya semi solid, semikistik) olduğu, ekojenitesi, nodülün etrafında halo işaretinin var olup olmadığı, kalsifikasyon olup olmadığı, nodül sayısı ve nodüllerin boyutları ile ilgili bilgiler de elde edilir. Nodülün hacmi hesap edilebilir (29).

Nodülün tek veya çok sayıda olduğu USG ile kolayca anlaşılır. Klinik muayene ile tek olarak düşünülen nodüllerin, %30-40 vakada multipl olduğu görülmüştür. Tiroid nodüllerinde mikst nodüllerin oranı oldukça yüksektir. Yüzde elliye kadar varan oranlar rapor edilmiştir (30). USG nodül boyutlarını izlemede yararlı olabilir. Bir başka önemli nokta da TİİAB uygulamasında büyük kolaylık sağlaması, ufak ve ulaşılması zor nodüllere sonografi kullanılarak TİİAB'ın yapılabilmesidir (28).

USG Parametreleri:

- 1- Ekojenite:** Malignitelerin çoğu hipoekoik olmasına rağmen, benign nodüller de hipoekoik olabilmektedir. Hiperekoik lezyonlarda malignensi oranı düşüktür.
- 2- Periferal halo:** Nodül ve daha hipoekoik olan tiroid dokusu arası alanı gösterir. Bu alanda düzensizlik, noktalanma olması bazı otörlerce malignensi açısından şüphelenilmesi gerekli bir bulgu olarak ileri sürülmüştür.
- 3- Kalsifikasyon:** Kalsifikasyonlar amorf, nodüler, lineer, globuler olabilmektedir. Adenom ve karsinomlarda görülebilmektedir. Ama papiller tiroid kanserindeki kalsifikasyon (noktalar şeklindeki konsantrik kalsifikasyon) patognomoniktir.
- 4- Metastatik servikal lenf nodu:** Tiroid malignensisinden metastaz alan servikal lenf nodları USG de daha yuvarlak ve hiler ekosunu kaybetmiş olarak görülür (31).
- 5- Vasküler akım ve hız:** Doppler akım ölçümü tiroid lezyonlarında kanser tespiti açısından değerli olabilmektedir. Malign nodüllerin çok büyük bir

kısımında intranodüler kan akımı tespit edilmiştir. Ancak malignensi açısından spesifik akım paterni gösteren bir çalışma yoktur (32).

TİİAB işleminin yapılacağı tiroid nodülünü belirlemede USG görünümleri önemlidir. Palpe edilemeyen çapı <10 mm olan tiroid nodüllerinde malign tutulum sık görülmemekle birlikte çapı 10-15 mm arasındaki nodüllerde de kanser riski ile ilgili bilgiler açıklayıcı değildir (33). Bir tiroid nodülünde bazı sonografik özelliklerin bulunması durumunda kanser olasılığı daha yüksektir. Bunlar; USG de mikrokalsifikasyonların (küçük, punktat ve hiperekoik noktalar), kenar düzensizliğinin, nodül içi karışık damarsal yapıların görülmesinin spesifitelerinin yüksek olmasına karşılık sensitiviteilerinin düşük olması (sırayla %29,0-%52,2, %55,1-%77,5 ve %74,2) bu USG özelliklerinin malign lezyonu göstermede değerlerini sınırlamıştır. Bu özelliklere ek olarak hipoeoik görüntü, halo yokluğu, solid lezyonun ön-arka boyunun transvers boydan daha uzun olması da malign lezyonu belirlemede önemli kriterlerdir (34).

Kistik ve karışık olup sıvı içeriği baskın lezyonlarda nodüllerin çoğu benignidir ancak papiller tiroid karsinomalarının kistik olabileceği de akla getirilerek malignite şüphesi açısından bu lezyonlardan da biyopsi alınmalıdır. Düzensiz sınırlı hipoeoik lezyonlar, tiroid kapsülü dışına doğru genişleme, çevre tiroid kasların invazyonu, posterior ekstrakapsüller büyüme ve rekürren laringeal sinirin tutulumu da sitolojik değerlendirme gerektirmektedir. Şüpheli servikal lenfadenopati varlığı yani yuvarlak görümlü, kistik değişiklikler ve mikrokalsifikasyonlar içeren, karışık hipervaskülarite gösteren büyümüş lenf nodları herhangi bir büyüklükteki tiroid nodülü için TİİAB endikasyonu oluşturmaktadır. Malignite için spesifik olmakla birlikte sensitif olmayan şüpheli servikal lenfadenopati dışında, hiçbir sonografik bulgu tek başına veya birlikte tüm malign nodülleri saptamaya yeterli değildir. Ancak bazı özellikler ve bunların kombinasyonu malignite için yüksek prediktif değer taşımaktadır. Ayrıca papiller ve folliküler tiroid kanserinin sonografik görüntüsü de birbirinden farklıdır. Papiller tiroid karsinomu (PTK) genellikle solid veya predominant solid ve hipoeoik olup, sıklıkla infiltratif düzensiz sınırlı ve artmış nodüler vaskülariteye sahiptir. Kolloidden ayırt etmek güç olsa da, eğer varsa, mikrokalsifikasyonlar PTK için oldukça spesifiktir. Folliküler tiroid kanseri ise tam tersine izo veya hiperekoik olup, kalın ve düzensiz bir halo içerirken, mikrokalsifikasyon içermez. Bazı sonografik görünümler de benign nodüller için ileri derecede tanı koydurucu olabilir. Tamamen kistik bir nodül nadir görülmesine rağmen (tüm nodüllerin <%2'si) büyük ihtimalle malign değildir. Buna ek

olarak nodül hacminin yarısından fazlasının multipl mikrokistik içerikle dolu olması şeklinde tanımlanan, süngerimsi görünüm %99,7 oranında benign tiroid nodülünü işaret eder. Yakınlarda yapılan bir çalışmada, bu görünüme sahip 360 nodülden sadece 1 tanesinde malignite saptanmış olup, başka bir çalışmada ise süngerimsi görünümün malignite için %98,5 oranında negatif prediktif faktör oluşturduğu bildirilmiştir (25,35).

### **2.3.5. Sintigrafi**

Bazı radyoaktif maddelerin tiroid dokusu tarafından muhtelif hastalıklarda ve bu arada nodüler guatrli hastalarda farklı şekilde tutulmasının değerlendirilmesi olarak bilinen bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan belli başlı radyoaktif maddeler İyot-131 ( $I^{131}$ ) ve Tech-99'dur. Malign nodüller çoğunlukla soğuk nodüllerdir. Ancak tiroid nodüllerinin çoğu soğuktur. Sıcak nodüller nadiren malign olabilir. Nodülün sıcak, soğuk olduğunu değerlendirmede  $I^{131}$  kullanılmalıdır. Çünkü Tech-99 bazı malign nodüllerde de tutularak sıcak nodül görünümü verebilir (36).

Bundan başka retrosternal guatr ve nodüller için de  $I^{131}$  tercih edilmelidir. Tech-99 bu tür oluşumları göstermeyebilir. Tech-99 az maliyetli ve hemen bulunabilir olması, daha hızlı inceleme olanağı sağlaması nedeni ile daha çok tercih edilmektedir. Tech-99 dokular tarafından tutulur ve organifikasyonu yapılmaz (37). Bu nedenle bazen yanlış pozitif görüntü açısından risk oluşturur. Tech-99'un tutulumu az ise zayıf görüntüleme kalitesi oluşmaktadır. Gebeler ve emzirenlerde çocuğun radyoizotoptan etkilenmesini önleme bakımından 'Fluorescent thyroid scanning' de kullanılan tekniklerden birisidir. Bu usulle tiroid, radyoaktif Americium-241 den kaynaklanan gamma ışınlamaya tabi tutulur. Bu ışınlar tiroid içerisindeki iyoda geçici olarak radyoaktivite kazandırır ve bu radyoaktivite dedektörlerce kaydedilir (36). Sintigrafi, tiroid kanserlerinde uzak metastazların aranmasında da kullanılabilir. Tiroid nodüllerinin sintigrafide saptanabilmesi için 1 cm'den büyük olmaları ve normal fonksiyonel tiroid dokusundan farklı aktivitede olmaları gereklidir (37).


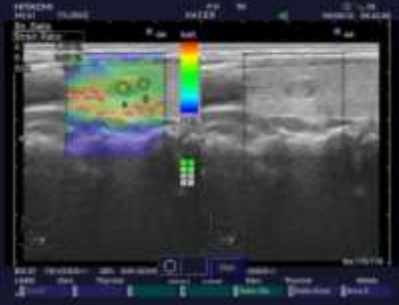

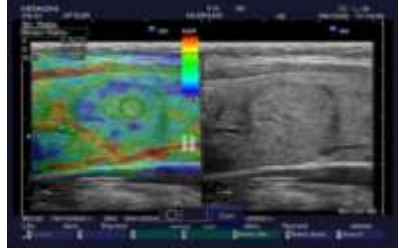

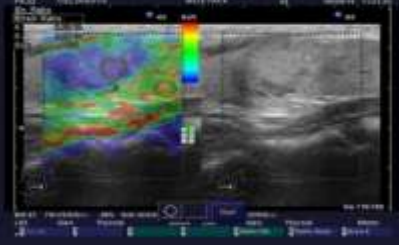

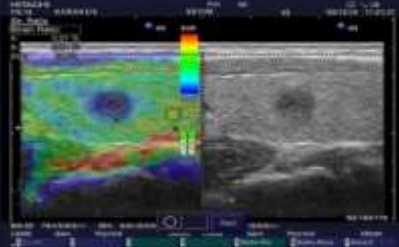

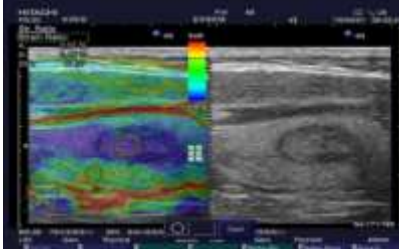
### **2.3.6. Elastosonografi**

Elastosonografi nodüler tiroid hastalıklara tanısal yaklaşımda yakın zamanda uygulamaya girmiş bir tekniktir. Sert veya katı bir yapının artmış malignite riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (38-40). Elastosonografi bir malignite belirteci olarak doku sertliğini değerlendiren ve lezyonların benign-malign ayrımında fikir veren yeni bir görüntüleme tekniğidir. Dıştan bası altında kalan dokuların yumuşak kısımlarının sert

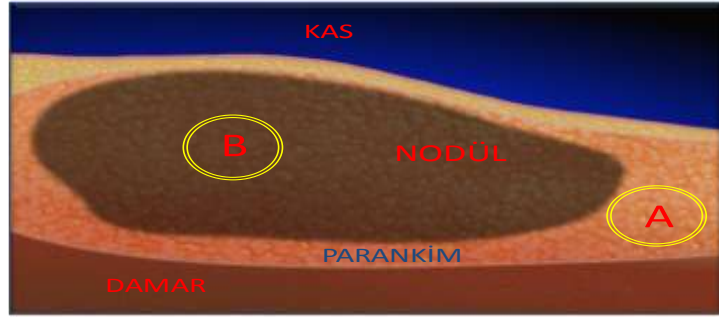
kısımlarına oranla daha fazla yer değiştirmesi tekniğin temel prensibini oluşturur ve bu elastisite USG dalgalarındaki sapma derecesinin ölçümü ile skorlanır (41-45).

Elastosonografide ölçümler USG inceleme sırasında aynı real-time cihaz ve aynı prob kullanılarak yapılır. Probe boyuna yerleştirilir, hafif bir bası uygulanır ve nodül ve yeterli çevre tiroid dokusunu kapsayacak şekilde bir kutu oluşturulur. Elastosonografide prensip 2 ultrasonografik görüntü (prob basısından önce ve sonra) elde edilmesi ve görüntü dalgalarının yayılımını değerlendirerek doku yer değişiminin izlenmesidir. USG elastogram B-mod görüntü üzerinde kırmızıdan maviye kadar değişen bir renk skalası ile görüntülenir. Kırmızı en yüksek elastik gerilmeyi (örneğin daha yumuşak içerikli), mavi ise hiç gerilme olmamasını (örneğin daha sert içerik) işaret eder. USG elastosonografik görüntü bir elastisite renk skalası ile eşleştirilir ve Ueno ve arkadaşları tarafından geliştirilen elastisite skoruna göre sınıflandırılır (şekil 2.4) (46).

İnter ve intra observer değişkenliği en aza indirmek için, boyun bölgesine uygulanan bası real time olarak ölçülen sayısal bir skala (derece 1-5) ile standardize edilmiştir. Buna göre elastosonografik değerlendirme sırasında kullanılan bası için en uygun düzey 3-4 aralığı olarak belirlenmiştir. İnceleme süresince bası derecesini sabit tutmak önemlidir. Eğer aşırı basınç uygulanması ile skor değişiyorsa teknik yanlış demektir. Bu tekniğin uygulaması kolaydır ve ek inceleme süresi olarak 3-5 dakikadan fazla zamana gerek duyulmaz. Statik ve hareketli görüntüler ayrıca tekrar değerlendirme için kayıt edilir. ES işlemi Garra ve arkadaşları (ark), Thomas ve ark, Tan ve ark ve Itoh ve ark tarafından meme dokusunda, Cochlin ve ark, Miyanaga ve ark, König ve ark tarafından prostat dokusunda, Lyschik ve ark tarafından servikal lenfadenopati metastazlarında, Giovanni ve ark tarafından endoskopik ultrasonografide uygulanmış ve ilk sonuçları yayınlanmıştır (47-55). Bu çalışmaların tümünde ES ile ilgili organa ait renk skalası temel alınarak skorlamalar yapılmış, ES’de elde edilen skorlar histopatolojik verilerle karşılaştırılmış ve malign-benign ayrımında tekniğin spesifite ve sensitivitesi bu skorlama üzerinden hesaplanmıştır. ES ile yapılan skorlama kalitatif bir değerlendirmedir. Doku sertliğini belirlemede kantitatif bir belirteç olarak ‘Strain İndeks’ veya ‘Strain Oranı’ tanımlamaları yapılmıştır. Parankime ait strain ölçümü (A) ve nodüle ait strain ölçümü (B) için cihazın software’inde bulunan işaretleme butonu kullanılarak yapılır. Tüm ölçümlerde tiroid parankiminin strain ölçümünün aynı bölgeden olmasına dikkat edilmeli ve öylece A parametresinin sabitlenmesi sağlanmalıdır. Yine cihazın software’inde bulunan özellik ile nodüle ait strainin parankime ait straine oranı olarak otomatik hesaplanmaktadır (şekil 2.5) (8,17).

<p><b>SKOR 1:</b> Nodülün tamamı yeşil ve/veya kırmızı</p>		
<p><b>SKOR 2:</b> Nodülün tama yakını yeşil ve/veya kırmızı . çok az mavilik içeriyor.</p>		
<p><b>SKOR 3:</b> Nodülün tama yakını mavi . çok az yeşil ve/veya kırmızı içeriyor.</p>		
<p><b>SKOR 4:</b> Nodülün tamamı mavi</p>		
<p><b>SKOR 5:</b> Nodülün tamamı mavi , çevresinde açık mavi halo mevcut</p>		

Şekil 2.4. Ueno ve arkadaşları tarafından geliştirilen elastisite skoru



**Şekil 2.5.** Elastosonografide strain oranı hesaplanması

(A)= Parankim strain (B)= Nodül strain,  $B/A =$  Strain indeks

### 2.3.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Nodüle 20-27 kalibreli ince iğne ile girip aspire edilen hücre ve hücre topluluklarının boyanarak incelenmesi esasına dayanır. Deneyimli ellerde %97' ye varan oranda yeterli aspirasyon yapılabilir. Yeterli aspirasyon bir nodülden en az iki aspiratta elde edilen ve her birinde 10–15 hücre bulunan en az 6 folliküler hücre grubu bulunması olarak tarif edilmiştir. Yeterli aspirasyon elde edilememesi kistik komponentli lezyonlardan, dejenerasyon ve hemorajiye uğramış oluşumlardan veya vasküler neoplazmlardan kaynaklanabilir (56). Bazen de tümörün küçüklüğü, ulaşılması zor lokalizasyonlarda olması yeterli materyal edilememesine neden olabilir. Küçük ve ulaşılması zor lokalizasyonlarda ultrason yardımıyla sonuç elde edilebilir (57). TİİAB 0,5-1 cm çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir. Uygulamada genellikle 20-22 numaralı ve dış çapı 0,6-0,7 mm olan iğneler kullanılmaktadır. Küçük nodüllerde TİİAB'nin başarısı yapan kişinin deneyimine, kitlenin immobilize edilip edilmemesine, nodülün yüzeyde ya da derinde olup olmaması gibi faktörlere bağlıdır. Yöntemin sensitivitesi için %85-100, spesifitesi için %47-100 arası değişen rakamlar bildirilmiştir (57).

TİİAB ile folliküler ve Hurthle hücreli benign neoplazmları bu türlerin kanserlerinden ayırmak zordur. Malign olup olmadığına karar verilemeyerek şüpheli kategoriye konulan ve cerrahiye verilmesi gereken vakaların önemli bir kısmını böyle neoplazmlar oluşturmaktadır. TİİAB tiroid nodüllerini değerlendirmek için en uygun ve ucuz yöntemdir. Retrospektif çalışmalar, palpasyonla karşılaştırıldığında USG eşliğinde

yapılan TİİAB'lerde 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 TİİAB tercih edilmelidir. Eğer USG, palpe edilen yerde bir nodülün varlığını doğrularsa TİİAB palpasyon eşliğinde veya USG eşliğinde yapılabilir (25).

Bir santimetreden küçük nodüller için rutin tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi incelemesi gereksizdir. Ancak mikrokalsifikasyonlar içeren solid hipoekoik nodülün varlığı yüksek ihtimalle papiller tiroid karsinomunu düşündürür. Çoğu mikropapiller karsinom tesadüfen saptansa da, özellikle 5 mm'nin üzerindeki boyutlardaki lezyonlar klinik olarak anlamlı olabilir. Bu tür nodüllerin beraberinde klinik veya görüntüleme ile saptanmış anormal lenf nodları vardır. Bu nedenle, 1 santimetreden küçük şüpheli bir nodül görüntülediğine, lateral boyun ve santral boyun lenf nodları da sonografik olarak incelenmelidir. Anormal bir lenf nodunun saptanması durumunda ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) ile değerlendirilmesi gerekir. Bunların dışında, 1 cm'den küçük nodüllerde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi düşünülmesi için malignite açısından yüksek risk taşınması gereklidir. Bu riskler arasında; 1) ailede papiller tiroid karsinom öyküsü, 2) çocukluk döneminde eksternal radyasyona maruz kalma, 3) çocukluk veya adolosan dönemde iyonize radyasyona maruz kalma, 4) tiroid kanseri nedeniyle hemitiroidektomi öyküsü, 5) FDG-PET pozitif tiroid nodülleri (25).

Mikst solid-kistik nodüller ve özellikle %50'den fazla kistik komponenti olan nodüllerde İİAB değerlendirmesi genellikle solid komponente (özellikle de vasküler komponent) yönelik olarak yapılır. Bu yolla özellikle semptomatik hastalarda kist drenajı da sağlanabilir (25).

Tablo 2.2'de nodülün sonografik veya klinik özelliklerine göre TİİAB önerileri anlatılmaktadır.



**Tablo 2.2.** Nodülün sonografik veya klinik özelliklerine göre TİİAB önerileri

Nodülün sonografik veya klinik özellikleri		TİİAB için önerilen nodül eşiği	Öneri düzeyi
Yüksek risk öyküsü	Sonografik olarak şüpheli nodül	>5 mm	A
	Sonografik olarak şüpheli olmayan nodül	>5 mm	I
Anormal servikal lenf nodları		Tamamı	A
Nodülde mikrokalsifikasyon varlığı		≥1 cm	B
Solid nodül	Ve hipoekoik	>1 cm	B
	Ve izohiperekoik	≥1-1,5 cm	C
Miks kistik solid nodül	Sonografik olarak şüpheli nodül	≥1,5-2 cm	B
	Sonografik olarak şüpheli olmayan nodül	≥2 cm	C
Süngerimsi nodül		≥2 cm	C
Tamamen kistik nodül		TİİAB gerekmez	E

(ATA 2009 Kılavuzundan alınmıştır)

### Önerilme ağırlık derecelendirilmesi

- A:** Kuvvetle önerilir ( Öneri güçlü kanıtlara dayanmaktadır)  
**B:** Önerilir (Öneri orta derecede güçlü kanıtlara dayanmaktadır)  
**C:** Önerilir (Öneri uzman görüşüne dayanmaktadır)  
**D:** Önerilmez (Öneri uzman görüşüne dayanmaktadır )  
**E:** Önerilmez (Öneri orta derecede güçlü kanıtlara dayanmaktadır)  
**F:** Kuvvetle önerilmez ( Öneri güçlü kanıtlara dayanmaktadır)  
**I:** Öneride bulunmak için yeterli kanıt yok

### 2.3.7.1. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin değerlendirilmesi

Tiroid ince iğne aspirasyon sitolojilerinin raporlanmasında çeşitli sistemler kullanılmıştır. Önceki sınıflandırmaların standart olmaması nedeni ile 2007’de National Cancer Institute (NCI) komitesi Bethesda terminolojisini oluşturdu (58). Bu terminolojiye göre tiroid ince iğne aspirasyon sitolojileri 6 kategoriye ayrıldı. 1-Benign, 2-Önemi belirsiz foliküler lezyon / Önemi belirsiz atipi, 3-Foliküler neoplazi / kuşkusu, Hurthle hücreli neoplazi / kuşkusu, 4-Malignite kuşkusu, 5-Malign, 6- Non-diagnostik

1- **Benign:** Malignite riski çok düşük (<%1)

- Benign foliküler nodül ( adenomatoid nodül, koloidal nodül)
- Kronik lenfositik tiroidit
- Granulamatöz tiroidit

2- **Önemi belirsiz folliküler lezyon:** Malignite riski (%5-10)

Diğer kategorilere uymayan hiposelüler ancak mikrofolliküler pattern içeren spesmen, atipik kist epitel ve değerlendirme güçlüğü yaratan spesmenlerdir. Bu grupta önerilen yaklaşım İİAB tekrarıdır.

3- **Foliküler neoplazi şüphesi:** Malignite riski (%20-30)

Minimal kolloid, hücreden zengin, belirgin yapısal atipi, mikrofolliküler patern içeren gruptur. Kesin tanı için cerrahi gereklidir. Lobektomi önerilmektedir.

**Hurthle hücreli neoplazi şüphesi:** Malignite riski (%20-30)

Minimal kolloid, hücreden zengin, belirgin yapısal atipi, mikrofolliküler patern içerirler. Sitolojide adenom, karsinom yapılamaz. Cerrahi sonrasında vasküler ve kapsüller invazyon gösterilirse karsinom tanısı konur. Kesin tanı için cerrahi gereklidir. Lobektomi önerilmektedir.

“Foliküler neoplazm” veya “Hurthle hücreli neoplazm” olarak rapor edilen belirsiz sitoloji, TİİAB örneklerinin %15-30’unda bulunur. Her ne kadar prediktif değeri hala düşükse de; erkek cinsiyet, nodül boyutu (>4 cm) ve ileri yaş gibi bazı klinik belirtiler ile atipinin varlığı gibi sitolojik belirtiler, bu tür hastalarda malignite tanısını güçlendirebilir. Galektin 3, sitokeratin, BRAF gibi bazı moleküler belirteçler de belirsiz nodüllerin malignite açısından tanısız doğruluğunu artırmak için değerlendirilebilir. Yakın geçmişte yapılan geniş prospektif araştırmalar BRAF, ras, RET/PTK (Reseptör tirozin kinaz genleri kromozomal reorganizasyonları) gibi genetik belirteçler ve Galektin 3 gibi protein

belirteçlerin belirsiz tiroid nodüllerinin preoperatif tanısal doğruluğunu artırdığını göstermektedir. Bu belirteçlerin bir kısmı laboratuarlarda genel kullanıma girmekle birlikte henüz yaygın bir klinik kullanım alanı bulabilmiş değildirler. Gelecekte bu moleküler belirteçlerin bazılarının kombine kullanımı TİİAB ile belirsiz sitolojik özellikler gösteren hastaların tanı, takip ve tedavisinde daha etkin hale geleceği muhtemeldir.

**4- Malignite kuşkusu:** Malignite riski (%50-75)

- Papiller karsinom şüphesi
- Medüller karsinom şüphesi
- Metastatik karsinom şüphesi
- Lenfoma şüphesi
- Diğerleri

Tedavi olarak totale yakın tiroidektomi veya lobektomi önerilmektedir.

**5- Malign:** Malignite riski (%100)

- Papiller karsinom
- Kötü diferensiyasyonlu karsinom
- Medüller tiroid karsinom
- Andiferensiyasyonlu (anaplastik) karsinom
- Skuamaöz hücreli karsinom
- Mixt özellikleri olan karsinom
- Metastatik karsinom
- Non-Hodgkin Lenfoma
- Diğerleri

**6- Nondiagnostik:**

Nondiagnostik biyopsiler daha önce belirlenmiş spesifik sitolojik yeterlilik kriterlerini taşımayan biyopsilerdir (bir nodülden en az iki aspiratta elde edilen ve her birinde 10–15 hücre bulunan en az 6 folliküler hücre grubu). Sitolojik olarak tanı konamayan ilk denemeden sonra USG eşliğinde yapılan ikinci denemede başarı ihtimali solid nodüllerde %75, kistik nodüllerde ise %50'dir. Bu nedenle, bazı biyopsilerin USG eşliğinde tekrarlanması gerekebilmektedir ve özellikle biyopsi alınır alınmaz hasta başında yapılacak sitolojik değerlendirmeler, başarı oranını artıracaktır. Buna rağmen nodüllerin %7 kadarında tekrarlanan biyopsilerle tanı konulamaz ve cerrahi esnasında malign

oldukları saptanabilir. Tanı konamayan ilk sitolojik tetkikten sonra nodüle USG eşliğinde İİAB tekrarı yapılmalıdır. Tekrarlayan aspiratlarda tanı konamayan kısmi kistik içeriğe sahip nodüllerin yakın takibi veya cerrahi eksizyon gerekir. Tanı konamayan nodül solid ise cerrahi kuvvetle düşünülmelidir (25).

Bethesda klasifikasyonu 2009'da revize edildi (59). Buna göre;

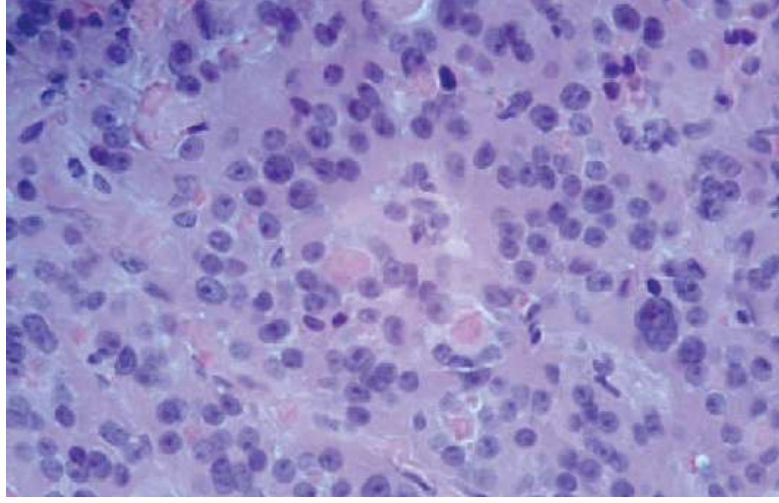
- 1- Tanı için yetersiz
- 2- Benign
- 3- Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon
- 4- Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi şüphesi  
(Hurthle hücre tipi belirlenmeli)
- 5- Malignite şüphesi
- 6- Malignite

En sık görüleni kolloid nodüldür (60). Malign sitolojik sonuç içinde en sık görüleni ise papiller tiroid karsinomdur (61).

## **2.4. Hurthle Hücreleri**

### **2.4.1. Genel Bilgiler**

Hurthle hücreleri tiroglobulin üreten büyük epitelyal hücreler olup hem nonneoplastik hem de neoplastik tiroid lezyonlarında izlenirler (62). 1894 yılında Hurthle tarafından tarif edilen orijinal hücrelerin şimdilerde parafolliküler hücreler veya C hücrelerinden derive oldukları düşünülmektedir. Şimdilerde follikül derive Hurthle hücreleri olarak düşünülen onkositik hücreler 1898 yılında Askanazy tarafından tarif edilmiştir (1). Bu gerçeğe ters olarak Hurthle tarafından tariflenen orijinal hücreler bugünkü Hurthle hücreleri olarak kabul edilmeseler de Hurthle hücresi literatürde onkositik sitoloji ile olan folikül derive epitelyal hücreleri kastetmektedir. Hurthle hücreleri aynı zamanda onkositik, eozinofilik ve oksofilik hücreleri de içermektedir (2). Hurthle hücresi sitolojik olarak; eozinofilik, bol granüler sitoplazma, geniş hiperkromatik nükleuslu ve belirgin nükleolus ile seyreden büyük bir poligonal hücredir (Şekil.2.6).

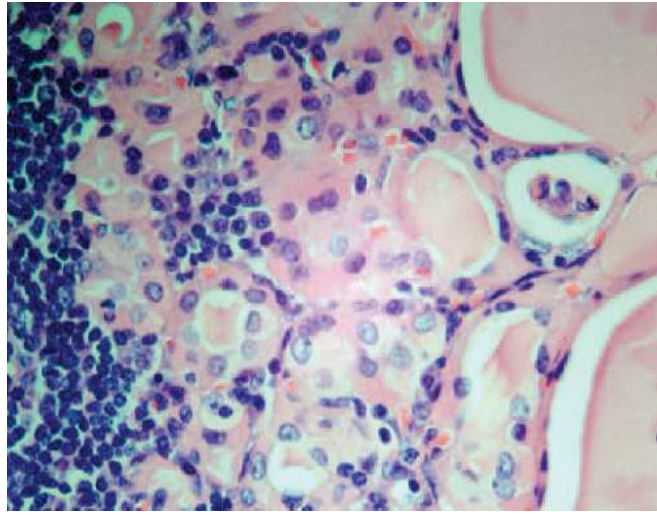


**Şekil 2.6.** Hurthle hücreleri (Hematoksilen eozin x200) (Montone, 2008)

Hücre sınırları belirgin sınırlarla ayrılır. Mezotelyal hücrelerde olduğu gibi iki Hurthle hücresi arasında pencere şeklinde boşluk görülebilir. Papanicolaou boyanma ile preparatlarda Hurthle hücrelerinde intranükleer çentiklenmeler görülebilir (2,63). Elektron mikroskopisi ile Hurthle hücrelerin stoplazmaları binlerce değişen büyüklük ve şekilde mitokondri içermektedirler. Mitokondri sıklıkla sıkı çekirdekli granüller ve filamentli inklüzyonlar içermektedir. Hurthle hücrelerinde görülen pek çok sayıda mitokondrinin mitokondrial deoksiribonükleik asit (DNA) defektleri sonucunda olduğu öne sürülmüştür. DNA değişikliğine sekonder mitokondriyal aktivitede azalma, mitokondri sayısında artışa sebep olmaktadır. Ayrıca mitokondri solunum zincir enzimlerini kodlayan mitokondriyal genlerde nokta mutasyonlar, Hurthle hücreli neoplazilerde rapor edilmiştir. Folliküler epitelial hücre stoplazmasında mitokondri akümülyasyonu yavaşça olmaktadır. Bu da neden çocuklarda nonneoplastik ve neoplastik lezyonlarda Hurthle hücrelerinin az olduğunu açıklamaktadır (1).

Hurthle hücreleri, tiroide pek çok nonneoplastik durumda görülmektedir ve herhangi bir hastalık için spesifik değildir (2,3). Hurthle hücreli metaplazi; otoimmün tiroidit, multinodüler guatr, Hurthle hücreli adenomlar, Hurthle hücreli nodül ve baş-boyun bölgesine radyasyon ve sistemik kemoterapi almış hastaların tiroidleri gibi pek çok benign durumda görülebilmektedir (1,64,65). Uzun süreli hipertiroidisi olan hastaların tiroidlerinde fokal veya diffüz Hurthle hücre değişiklikleri görülebilir.

Hurthle hücreleri ayrıca yaşla da artmaktadır. Nonneoplastik durumların çoğunda, Hurthle hücreleri izole hücreler veya birkaç folliküle uzanan hücreler şeklindedir, fakat bazı vakalarda da tüm nodül onkositik hücrelerden oluşabilir (1). Hurthle hücrelerinin en tipik olduğu klasik tiroid hastalığı kronik lenfositik tiroidittir. Hurthle hücre değişikliği ile bağlantılı durumların çoğu kroniktir. Kronik stimülasyon sonucunda follikül epitelyum hücresi Hurthle hücresine dönüşmektedir (Şekil 2.7) ( 66).



**Şekil 2.7.** Hashimoto tiroiditi: lenfosit, plazma hücreleri ve Hurthle hücreleri tiradı (Hematoksilen-eosin x200) (Montone, 2008)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) klasifikasyonuna göre onkositik tiroid neoplazileri pek çok fenotipi göstermesine rağmen karışıklığa sebep olan lezyonlar genelde folliküler ve solid paterni olup, patoloğları Hurthle hücre neoplazi tanısına götüren lezyonlardır (67). Nonneoplastik Hurthle hücreli lezyonlarda zeminde sulu kolloid ve makrofajlar ve dens kromatin içeren küçük nukleuslu dar stoplazmalı folliküler hücreler izlenir. Hurthle hücrelerinde intranükleer çentiklenme ve hatta fokal nükleer kromatide incelme görülebilir. Ancak nükleus yuvarlaktır, nükleolusu belirgindir ve papiller karsinomun diğer özellikleri gözlenmez. Hashimoto tiroiditinde Hurthle hücreleri nükleer atipi gösterebilir. Bunlar papiller kanseri taklit edebilir. İntranükleer çentiklenmeler, nükleer kromatide incelme ve nadiren intranükleer inklüzyonlar görülebilir. Bu nedenle Hashimoto tiroiditinde PTK tanısı konulurken dikkatli olunmalıdır. Bazı yazarlara göre sitokeratin 19, HBME-1 (Hector Battifora Mesothelial-1) galektin-3 gibi immunohistokimyasal boyalar bu ikilemi çözmede yardımcı olabilir.

Ancak bazı otörler de Hashimoto tiroiditinde folliküler ve Hurthle hücrelerinin de daha önce belirtilen boyalarla boyanabileceğini göstermişlerdir (1).

Hem sitoloji hem de histolojik spesmenlerde onkositik tiroid follikül epitelyum hücreleri fazla bir şekilde Hurthle hücreleri olarak değerlendirilmektedir. Tarihsel olarak bazı yazarlar tüm Hurthle hücreleri olan nodülleri potansiyel malign olarak kabul ettiklerinden, TİİAB'da Hurthle hücrelerinin görülmesi klinisyeni uyarıp eksizyon için cerrahiye yönlendirilen hasta sayısı artmıştır. Onkositik folliküler hücreler eozinofilik (genelde nongranüler) stoplazma içerirler ve normal follikül epitelyum hücresinden biraz daha büyüktür. Bu hücreler genelde nodüler guatrlarda ve dominant adenomatöz ve hiperplastik nodüllerde görülür. Bu hücrelerin varlığı Hurthle hücreli lezyon tanısını meydana getirmez. Hurthle hücreli tümörlerin flow sitometrik analizi göstermektedir ki bu teknik benign ve malign Hurthle hücre neoplazmlarını ayıramamaktadır. Çünkü adenomlar anaploidi gösterebilirken kanserler diploid olabilir. Histolojik olarak karsinom olduğu gösterilenlerde flow sitometrik data prognostik yardım sağlayabilir. Anaploid patern gösteren karsinomlar histolojik olarak diploidlere göre daha agresif davranabilirler (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılı sınıflamasında, önceden ayrı bir kategoride yer alan onkositik lezyonlar son sınıflamada folliküler adenom, folliküler tiroid karsinom (FTK), papiller karsinom ve medüller karsinomun alt grupları olarak yer almıştır (67,68).

Onkositik sitoloji ile karakterize tiroid neoplazi çeşitleri mevcuttur (1). Bunlar;

- Benign neoplazi ( Hurthle hücreli adenom, granüler hücreli tümör)
- Malign neoplazi ( Hurthle hücreli karsinom)
- Papiller Tiroid Karsinom varyantları;
  - Tall cell varyant
  - Onkositik varyant
  - Warthin like varyant
- Folliküler karsinom onkositik varyant
- Medüller karsinom onkositik varyant

Tablo 2.3’de Neoplastik ve Nonneoplastik hurthle hücreli lezyonların sitolojik özellikleri özetlenmiştir (69).

**Tablo 2.3.** Neoplastik ve Nonneoplastik Hurthle hücreli lezyonların sitolojik özellikleri

<b>Hurthle hücreli neoplazi</b>	<b>Onkositik karakterler içeren adenom</b>	<b>Hashimoto tiroiditi</b>
Bol hurthle hücreleri: <ul style="list-style-type: none"><li>• Tek hücreler</li><li>• Makronükleolus</li></ul>	Onkositik metaplazi: <ul style="list-style-type: none"><li>• Yapışkan düz katmanlar</li><li>• Belirsiz nükleolus</li></ul>	Az hurthle hücreleri: <ul style="list-style-type: none"><li>• Küçük guplar</li><li>• Makronükleolus</li></ul>
Makrofollikül yokluğu	Makrofollikül varlığı	Az Makrofollikül varlığı
Kolloid yokluğu	Sulu Kolloid varlığı	Yetersiz kolloid
Lenfosit yokluğu	Lenfosit yokluğu	Lenfosit varlığı

#### **2.4.2. Hurthle Hücreli Neoplazi**

Tiroidin Hurthle hücre neoplazisi ilk defa 1928 yılında Ewing tarafından tarif edilmiştir. HHN en az %75 hurthle hücresi içeren kolloidden fakir tümörlerdir (70). Hurthle hücreli neoplaziler, benign Hurthle hücreli adenom veya malign Hurthle hücreli kanserler olarak klasifiye edilirler. Bu iki antite tiroid kapsül veya vasküler invazyonun veya metastatik hastalık varlığına göre ayırt edilmektedir (67). Hurthle hücreli neoplazmlar %75 ve daha fazla Hurthle hücre içerirler. Hurthle hücreli neoplaziler genelde soliterdir ve en azından parsiyel kapsülasyon gösterirler. Lezyonlar 1cm’den birkaç santimetreye kadar değişebilirler. Preoperatif TİİAB yapılan lezyonlarda gross olarak hemoraji ve nekroz görülebilir. Hurthle hücreli tümörlerde spontan olarak veya TİİAB sonrası masif enfarkt rapor edilmiştir. Spontan enfarkt varlığı malignansi ile eşleşmez (71-73). Hurthle hücreli neoplazilerde; makrofolliküler, folliküler, trabeküler, solid ve psedopapiller büyüme paterni özellikleri izlenebilir. Genelde büyüme paterni follikülerdir ancak trabeküler veya solid de olabilir. Hurthle hücreli neoplazilerde ister benign ister malign olsun psedopapiller değişikliğe eğilim vardır. Hurthle hücreli neoplazilerde psammomatoz karakterde de olabilen distrofik kalsifikasyonlar



görülebilmektedir. Önemli olarak bu psammom benzeri veya pseudopsammom cisimcikler kolloid içinde bulunur ve sıklıkla lameller değildir (74,75). Nükleer atipi, selüler pleomorfizm, mitoz veya lezyonun histolojik paterni malignite belirteçleri değildir. Malignite için ana kriter kapsüller ve/veya vasküler invazyon varlığıdır (76). Hurthle Hücreli Neoplazilerin sitolojik özellikleri tablo 2.4’de özetlenmiştir (69).

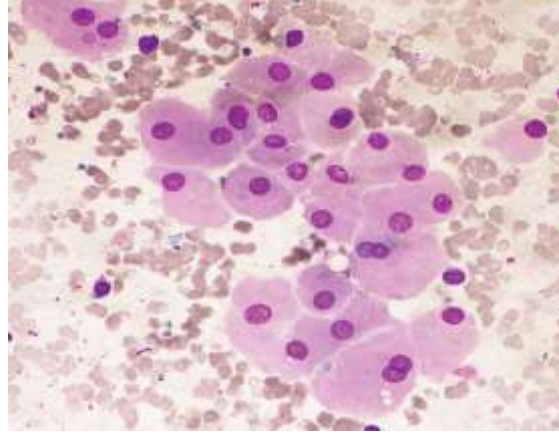
**Tablo 2.4.** Hurthle Hücreli Neoplazilerin Sitolojik Özellikleri

<b>Hurthle Hücreli Neoplazilerin Sitolojik Özellikleri</b>
<b>Major:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hurthle hücre hakimiyeti</li><li>• Diskohezyon</li><li>• Kolloid yokluğu</li><li>• Lenfosit ve plazma hücresi yokluğu</li></ul>
<b>Minör:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Binükleer hücre varlığı</li><li>• Hücre boyutlarında belirgin değişiklik</li><li>• Transgressing blood vessel varlığı</li><li>• İntrastoplazmik lümen varlığı</li></ul>

2001’de Erickson ve arkadaşları Hurthle hücreli neoplaziyi interfaz flüoresans insituhibridizasyon yöntemi ile analiz ederek cyclin D1 ve p53 gen lokusu ve kromozom 5,7,11,12,17 ve 22 ile ilgili tanısal araştırma yapmışlardır. Hem benign hem malign Hurthle hücreli neoplazilerde kromozom imbalansında artış ancak HHK’de adenomlara göre daha çok kromozom kayıpları izlenmiştir (77).

### **2.4.3. Onkositik Adenom**

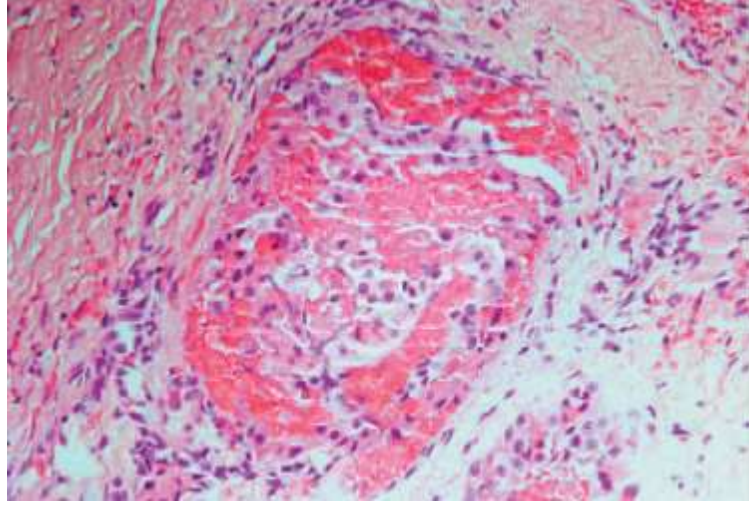
Foliküler adenomun onkositik hücreli tipi olup, % 75’ den fazla onkositik hücre varlığı söz konusudur. Adenomatoid onkositik nodüller sıklıkla Hashimoto tiroidit zemininde gelişirler. Onkositik adenomlar follikül oluşturan solid veya trabeküler yapı oluşturabilirler. Fokal veya yaygın papiller yapı oluşturabilirler. Kolloid sıklıkla kondansedir. Lümeninde psammom benzeri yapılar bulunabilir (Şekil 2.8) (68).



**Şekil.2.8.** Hurthle hücreli adenom ( Hematotoksilen eozin x340) (MuddeGowda,2010)

#### **2.4.4. Hurthle Hücreli Karsinom**

Hurthle hücreli karsinomlar; folliküler karsinomlardaki gibi minimal invaziv, anjioinvaziv veya belirgin invaziv olarak sınıflandırılabilirler. Minimal invaziv tümörler lezyonun kapsülüne ve/veya lezyon kapsül dışına fokal olarak invazyon gösterirler. Anjioinvazyon olmamalıdır. Minimal kapsüler invazyon ve vasküler invazyonu olan tümörler anjioinvazivlerdir. Hurthle hücreli karsinomların folliküler karsinoma benzediği düşünülse de farklı serilerde klinik olarak farklı davranmaya meyilli oldukları görülmüştür (76). Hurthle hücreli karsinomlarda bölgesel lenf nodlarına metastazlar rapor edilmiştir. Ama bu seriler PTK'nın onkositik folliküler varyantını içerebilir. Lenf nodu metastazına ek olarak Hurthle hücreli karsinomlar hematogen olarak daha çok akciğerlere, karaciğere ve kemiğe yayılırlar (Şekil 2.9). Histolojik olarak karsinom oldukları kanıtlanmış tümörlerin survival oranları 5 yıllık için yaklaşık olarak %50-60 oranında değişmektedir. Ancak geç rekürrensler ve metastazlar nadir değildir. Hurthle hücreli karsinomda çoğu hastaya total tiroidektomi yapılmaktadır. Cerrahi sonrasında  $I^{131}$  ile tedavide Hurthle hücreleri düşük iyot alırlar (1). Bazı otörlere göre HHK'nın prognozu papiller ve folliküler karsinomadan daha kötüdür. HHK'nın metastazlarının ancak %10'u radyoaktif iyot tutar. HHK, folliküler karsinomadan daha sık bölgesel lenf nodlarını tutar ve daha yüksek mortalite oranı gösterir ve farklı alanlara metastaz konusunda yüksek oranda eğilim gösterir. Bazı otörlere göre ise folliküler karsinom ile benzer survival oranları izlenir. HHK'lı hastalarda folliküler kanserlere göre anlamlı olarak daha yaşlı, daha büyük nodüllere sahip, rekürrens ile bağlantılı daha yüksek mortalite ve daha yüksek tedavi yanıtızlığı oranı mevcuttur (70).



**Şekil 2.9.** Hurthle hücreli karsinom, vasküler invazyon (Hematotoksilen eozin x200)  
(Montone,2008)

## **2.5. Tiroidin Malign Tümörleri**

### **2.5.1. Genel Bilgiler**

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Genç ve orta yaş erişkinlerde daha sık, çocuklarda daha nadir görülür. Erişkin kadınlarda erkelere göre 2-4 kat daha fazla görülür. Kadınlarda daha çok görülmesi östrojen reseptör ekspresyonu ile ilişkilidir. Bazı kanser formları, bilhassa papiller karsinomlar çocuklarda görülebilir. Çocuk ve genç erişkinlerdeki tiroid kanser oranı ise erkek ve kadında aynıdır (67,78). 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tiroid tümörlerini Tablo 2.5'de görüldüğü üzere histolojik olarak sınıflandırmıştır (67).

**Tablo 2.5.** WHO 2004 tiroid tümörleri histolojik sınıflaması

<b>TİROİD KARSİNOMLARI</b>
Papiller Karsinom Foliküler Karsinom Az Differansiye Karsinom İndifferansiye (Anaplastik) Karsinom Yassı Epitel Hücreli Karsinom Mukoepidermoid Karsinom Eozinofiller İçeren Mukoepidermoid Karsinom Müsinöz Karsinom Medüller Karsinom Medüller-Foliküller Mikst Tümör Fusiform Hücreli Tümör (Timus Tipi Differansiye) Karsinom (Timus Tipi Differansiye)
<b>TİROİD ADENOMU VE BENZER TÜMÖRLER</b>
Foliküller Adenom Mikro/Makro/Normofoliküller Onkositik Taşlı Yüzük Hücreli Berrak Hücreli Lipoadenom Atipik Adenom Hyalinize Trabeküler Tümör
<b>DİĞER TİROİD TÜMÖRLERİ</b>
Teratom Primer Lenfoma ve Plazmasitoma Ektopik Timoma Anjiosarkom Düz Kas Tümörleri Periferel Sinir Kılıfı Tümörleri Paraganglioma Soliter Fibröz Tümör Foliküler Dentritik Hücreli Tümör Langerhans Hücreli Histiyositozis

Tiroid karsinomlarının çoğu iyi differansiye olup (%90-95) nispeten daha az agresiflerdir. Tiroid karsinomlarının ana alt tipleri ve göreceli sıklıkları şöyledir;

Papiller Karsinom %75-80, Folliküler Karsinom %10-20, Medüller Karsinom %5, Anaplastik Karsinom %5 den az (78).

Tiroid karsinomuna predispoze en önemli risk faktörü özellikle yaşamın ilk ve ikinci on yılında iyonize radyasyona maruz kalmaktır. Bazı onkogenlerin aktivasyonu ve mutasyonu bazı tiroid karsinomlarının gelişmesinde önemlidir. En iyi tanımlanan, papiller ve medüller tiroid karsinomlarında rol oynayan RET (Rearranged During Transfection) protoonkogenleridir. Normal tiroid folliküler hücrelerinden eksprese edilmeyen RET protoonkogeni tirozin kinaz reseptörünü kodlar (79).

### 2.5.2. Papiller Tiroid karsinom

Tiroidin follikül hücresi tipinde differansiye olan ve özgün nukleus yapısına sahip olan tümördür. 1980'li yıllara oranla tüm dünya üzerinde artış gösteren papiller tip tiroid karsinomunun mortalite oranlarında ise azalma dikkati çekmektedir (67,80). Herhangi bir yaşta görülebilse de en sık 20-50 yaşlar arasında kadınlarda sıktır (67,78).

#### 2.5.2.1 Etyoloji

Papiller tiroid karsinomunun etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, farklı hücrel ve genetik faktörler rol oynar.

- 1- **İyot:** Pek çok çalışma tiroid karsinomlarının iyot eksikliği olan bölgelerde görüldüğünü desteklemektedir. Avrupa'da endemik guatrın görüldüğü ülkelerde diyetle iyot eklemekle, folliküler karsinom insidansının azaldığı, ancak papiller karsinom insidansının arttığı izlenmiştir.
- 2- **Radyasyona maruziyet:** Papiller tiroid karsinomunun gelişmesinde en önemli faktör baş-boyun bölgesi ve toraksa uygulanan radyasyondur. Radyasyona maruziyet ve tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 20 yıldır.
- 3- **Otoimmün hastalıklar:** Graves'li hastalarda papiller tiroid karsinomlarının daha sık görüldüğüne ait görüşler vardır. Birçok araştırma papiller tiroid karsinomlarının 1/3'ünün kronik tiroidit zemininde geliştiğini göstermektedir.

- 4- **Hormonal ve reproduktif faktörler:** Papiller tiroid karsinomun da çeşitli hormonal faktörlerin rol oynadığına dair çalışmalar vardır; artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilité sorunları, oral kontraseptifler.
- 5- **Genetik sendromlar:** Familial Adenomatöz Polipozis Koli, Cowden sendromu, nonpolipozis kolon kanser sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, Ataksi-Telenjaktazi Sendromlu hastalarda papiller tiroid karsinomu görülmüştür. Familial Polipozis koli sendromlu hastaların % 1- 2 sinde papiller karsinom (% 95 den fazla ) görülmektedir.
- 6- **Tiroid ve paratiroid adenomu:** Bazı çalışmalar; paratiroid hiperplazisi veya adenomunun, papiller tiroid karsinomu ile birlikteliğini göstermiştir (81).

#### 2.5.2.2. Morfoloji

Papiller tiroid karsinomu morfolojik olarak komşu parankimi infiltre edebilen, multifokal veya soliter lezyonlardır. Bazen kistik değişiklik veya kalsifikasyon eşlik edebilir. Mikroskopik görünüm baskın olarak papiller yapıdaki lezyonlardan, çoğunlukla folliküler (papiller karsinom folliküler varyant) elemanlardan oluşan lezyonlara kadar değişen bir spektrumda yer alır. Papiller karsinom tanısı papiller yapı olmasa bile nükleer özelliklere dayanır (78). Graves hastalığındaki abortif (kısa, küçük, uzantılar) papiller yapılar dışındaki intrafolliküler gelişmeler bazen sorun yaratabilir. Böyle bir lezyonu, maligniteden ayırmak zorunda kalındığında öncelikle papiller karsinoma ait çekirdek özelliklerinin aranması gerekir (82).

Papiller tiroid karsinomunda; hipokromatik, nükleol içermeyen, boş nükleuslar ve nükleus uzun eksenine paralel nükleer yarıklar izlenir. Nükleus zarı biraz düzensiz ve kalındır. Nükleer overlapping (üst üste gelme özelliği), nükleer eozinofilik inklüzyonlar, psammoma cisimcikleri (konsantrik kalsifikasyonlar) izlenir. Papiller yapılar ve/veya folliküler yapılar izlenir. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Tiroid folliküllerinde hiperplazi olduğunda da papiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papillalar fibrovasküler kor içermez ve uniform nükleuslu prizmatik epitel ile döşelidir. Şeffaf nükleuslar olguların % 80'inde, intranükleer psödoinklüzyonlar % 80-85'inde, nükleer groove'lar ise hemen hemen tamamında görülür (78,81,82). Papiller karsinom tipik olarak lenf bezlerini

invaze eder. Ancak yaşam süresi uzundur. Olguların 1/4 'ünde tiroid dışı yayılım mevcuttur. Genç yaşta olan hastalarda servikal lenf bezi metastazı bulunabilir (5).

### **2.5.2.3. Papiller Tiroid Karsinom Varyantları**

**1- Folliküler Varyant:** Papiller karsinomun en yaygın subtipidir. Kapsüllü, kısmen kapsüllü veya diffüz multinodüler yapıda olabilir. Bu tipte multisentrisite, vasküler invazyon, nodal yayılım yanısıra, akciğer, kemik gibi uzak metastazlar sık gözlenir (67,80). HBME-1, galektin-3, CK19 pozitifliği folliküler adenomun, papiller karsinomdan ayırımında en etkili kombinasyondur (83).

#### **2- Makrofolliküler Varyant**

**3- Onkositik Varyant:** Küçük ya da büyük poligonal onkositik hücre değişimi gösteren kapsüllü tümörlerdir. Nükleer özellikler papiller karsinoma özgündür, dar ya da geniş folliküler yapılar ve papillalar içerir.

#### **4- Berrak Hücreli Varyant**

#### **5- Diffüz Sklerozan Varyant**

#### **6- Yüksek Silindirik Hücreli (Tall Cell) Varyant**

#### **7- Prizmatik Hücreli (Columnar Cell) Varyant**

#### **8- Solid Varyant**

#### **9- Kribroform Karsinom Tipinde Varyant**

#### **10- Nodüler Fasiitis Tipinde Stromalı Papiller Karsinom**

#### **11- Fokal İnsular Komponentli Papiller Karsinom**

#### **12- Papiller ve Medullar Kombine Karsinom**

**13- Papiller Mikrokarsinom:** Tiroidin insidental olarak bulunan, 1 cm çapında veya daha küçük boyuttaki papiller tip karsinomları mikrokarsinom olarak adlandırılır. Çoğu kez tiroid kapsülüne yakın yerleşimlidir, mikro odak 1-2 mm çapında olduğunda nonsklerotik ve kapsülsüzdür. Lenf bezi metastazı ile saptanan vakalarda vardır. 1 cm altında büyük servikal lenf bezi metastazı yapan vakalarda p27 kaybı ve Cyclin D1 upregulasyonu saptanır (67,80,84). Papiller mikrokarsinomun familial formu da tanımlanmış olup, bu tümörler multifokaldir, vasküler, lenfatik invazyon ve metastaz yapma eğilimleri yüksektir (85).

#### 2.5.2.4. Papiller Karsinomda Sitolojik Özellikler

Papiller tiroid karsinomunda yaymalar hipersellüler olup, kolloidden fakirdir. Tek tabakalı papiller yapılar görülür. Follikül benzeri yapılar oluşturabilir. Atipik tiroisitler mevcut olup bunlar eritrositin 3-4 kat büyüklüğünde olabilir. Nükleus, geniş, oval, düzensiz kontürlü, dağınık, ince, düz kromatinlidir. Nükleer groove (%100), inklüzyonlar (%71) ve çok sayıda nükleol içerebilir. Sitoplazma geniş ve soluktur. Psammom cisimcikleri %10-20 oranında görülür (86).

#### 2.5.2.5. Papiller Karsinomda Prognostik Parametreler

**1- Yaş:** En önemli prognostik parametredir. 40 yaş üstü erkeklerde, 50 yaş üstü kadınlarda daha kötü prognozludur. Ölüm vakalarının çoğu 40 yaş üstünde bildirilmiştir.

**2- Cinsiyet:** Kadınlarda tiroid kanserleri daha sık olmakla birlikte prognozu kadınlarda erkeklerden daha iyidir.

**3- Ekstra tiroidal yayılım:** Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerin başında gelmektedir.

**4- Mikroskopik varyant**

**5- Öncesinde radyasyon hikayesi:** Kötü prognoz göstergesidir.

**6- Tümör boyutu:** Çapı 1,5 cm ve altındaki tümör boyutunda prognoz daha iyidir. 5 cm'in üzerindeki tümörlerde rekürrens sıktır.

**7- Kapsül ve cerrahi sınırlar:** Enkapsüle tümörler, cerrahi sınırı infiltre eden tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir.

**8- Multisentrisite:** Lenf bezi ve akciğer metastazı daha sık görülmektedir.

**9- Uzak Metastaz:** Akciğer ve kemik metastazları nisbeten sık rastlanılan metastazlar olup, kötü prognoz göstergesidir.

**10- Az differansiye, skuamöz ve anaplastik alanların varlığı:** Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir.

**11- Grade:** Papiller karsinomlarda tümör derecelendirmesinin önemi yoktur. Vakaların yaklaşık % 95 iyi differansiye tiptedir. Ancak mitoz artışı, nekroz, vasküler invazyon prognostik yönden daha değerli kriterlerdir.

**12- EMA ve Leu-M1 (CD 15) pozitifliği:** Daha agresif seyirlidir.



**13- Anöplöidi:** Sıklıkla yaş, cinsiyet, tümör tipi açısından yüksek risk grubunda olan vakalardır.

**14- Rb proteini:** Artışı rekürrensi tetiklemektedir.

**15- Sirküle olan tümör hücreleri:** Metastaz riski bunlarda çok yüksektir.

**16- Papilla ve follikül yapıları, fibrozis varlığı, skuamöz metaplazi varlığı, servikal lenf bezi varlığı (68).**

### **2.5.3. Folliküler Tiroid Karsinom**

Follikül hücreleri tipinde differansiye olan, papiller karsinom tipinde nükleus yapısı içermeyen, invaziv tiroid karsinomlarıdır. Kapsül invazyonu ve vasküler invazyonlar karakteristik özelliğidir (67,87). Folliküler karsinomlar; kapsüllü, minimal invaziv tip ve kapsülsüz yaygın invaziv tip olarak sınıflandırılır. Ayrıca hücre tipine göre onkositik varyant ve berrak hücreli varyant olmak üzere değerlendirilir. Klasik tipi beşinci dekatta siktir. Tüm tiroid kanserlerinin %10-20' sini oluşturur. Onkositik varyantı daha ileri yaşlarda ve kadınlarda sık görülür. İyot eksikliği, bu tümörün görülme oranını arttırırken, papiller karsinomunun görülme oranını azaltmıştır. Folliküler karsinomlar tirosit tipindeki hücrelerin yaptığı follikül formasyonlarından oluşur (67,87).

#### **2.5.3.1. Morfoloji**

Folliküler karsinoma iyi sınırlı infiltratif tek nodüldür. İyi sınırlı nodüllerin folliküler adenomdan ayırt edilmesi zordur. Büyük lezyonlar kapsüle penetre, çevre dokuya infiltre olabilir. Mikroskopik olarak folliküler karsinomların çoğu normal tiroid dokusuna benzer. Bazen tümörde bol, granüler eozinofilik sitoplazmalı hücreler (Hurthle hücreleri) hakimdir. Bazı papiller karsinomlar hemen tamamen folliküler yapılardan ibarettir. Nükleer özellikleri tipik papiller karsinoma şeklinde olan folliküller karsinomlar, papiller karsinom şeklinde tedavi edilir. Çevre tiroid parankimine yaygın invazyon karsinom şüphesi yaratır. Folliküler karsinomu folliküler adenomdan ayırmak için çok sayıda örnekleme yapılmalıdır. Kapsül ve damar invazyonu karakteristik bulgudur. Kapsül ve damar invazyonu olan vakaların çoğunda aşkar metastaz vardır. Folliküller karsinom yavaş gelişen ağrısız nodül şeklindedir. Çok sıklıkla sintigrafide soğuk nodül şeklinde görülür. Vasküler invazyon siktir, kemik, akciğer, karaciğer ve

herhangi bir organa yayılır. Lenfatik invazyon nadirdir. Prognoz primer tümörün hacmine, kapsül ve vasküler invazyon durumuna ve lezyonun anaplazi derecesine bağlıdır (79).

### **2.5.3.2. Folliküler Karsinom Tipleri**

**1- Kapsüllü, Minimal İnvaziv Tip (Kapsül, kapsül+vasküler):** Kapsüllü folliküler karsinom tanısı alan vakalar sadece minimal kapsül invazyonu olanlar, minimal kapsül ile vasküler invazyonlu olanlar ve yaygın vasküler invazyonlu olanlar olmak üzere üç grupta görülür. Sadece minimal kapsül invazyonu olanların, minimal nüks riski vardır. Sadece minimal vasküler invazyonu olan tümörlerde düşük oranda nüks ve metastaz riski vardır. Vasküler invazyon yaygın olup damar boyutları değişken ise bu tip ‘Makroskopik kapsüllü, anjioinvaziv folliküler karsinom’ olarak adlandırılır ve metastaz riski yüksektir. İnvaze vasküler yapıların sayıları ve tipleri, invazyonun türü belirtilmeli, şüpheli durumlarda endotel belirleyicilerinden olan CD31, CD34 ile immunohistokimyasal kontrol yapılmalıdır (67).

**2- Kapsülsüz Yaygın İnvaziv Tip:** Bunlar bilateralite gösteren invaziv tümörlerdir. Mikroskopik ve makroskopik olarak invazyon görülür. Ayırıcı tanıda az differansiye tip dikkate alınmalıdır (67,87).

### **2.5.3.3. Folliküler Karsinom Varyantları**

**1- Onkositik Varyant:** Hurthle hücreli olarak da adlandırılırlar. En az %75’ i onkositik tip hücrelerden oluşmalıdır. İnce iğne aspirasyon biopsisinde onkositik varyant adenomdan ayırt edilemez. Küçük ya da çok büyük hücreli olanlarla gevşek koheziv hücrelerden zengin aspirasyon materyali maligniteyi düşündürmelidir (67).

**2-Berrak Hücreli Varyant:** Sitoplazmalarında müsin, glikojen, lipid ve kistik dilate mitokondri varlığı hücreleri berraklaştırır. Berrak hücreli folliküler karsinomların mitokondrilerden zengin olanları en sık görülür. Ayırıcı tanıda metastatik renal hücreli karsinom, paratiroid adenom ve karsinomları dikkate alınmalıdır.

#### **2.5.3.4. Folliküler Karsinomda Somatik Genetik Değişiklikler**

Folliküler karsinomun en önemli moleküler özelliği anöploidi, yüksek oranda RAS nokta mutasyonları ve translokasyonlar t (2,3) (q13; p25) sonucu oluşan PAX8-PPAR gamma (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma) gen rearanjmanlarıdır. PAX8-PPAR gamma gen rearanjmanları folliküler karsinomlarda % 25-50 oranları arasında saptanır (67,88).

#### **2.5.3.5. Folliküler Karsinomda Sitolojik özellikler**

İİAB tiroid nodüllerine cerrahi girişim yapılmadan önce uygulanması gereken kolay ve etkili bir yöntemdir. Ancak folliküler adenom ve karsinom ayırıcı tanısında kullanılamaz. Minimal invaziv folliküler karsinomda tümör kapsülünün tamamının görülmesi gerekir. Bununla beraber kapsül invazyonunun ve vasküler invazyonun da değerlendirilmesi gerekir (89). Ancak sitolojik incelemede bu parametreler değerlendilemeyeceğinden, öncelikli olarak; hipersellülarite, mikrofolliküller yapının varlığı, kolloidin olmaması veya az olması, tiroisitlerin üniform ve hiperkromatik nükleuslu olması, folliküler karsinomu düşündürmektedir (90).

#### **2.5.4. Medüller Karsinom**

Medüller karsinom, tiroidin parafolliküler hücreler veya C hücrelerinden kaynaklanan nöroendokrin tümörlerdir. Medüller karsinom tiroid tümörlerinin %5-10'unu oluşturur. Medüller karsinom hücreleri, kalsitonin sekrete eder. Bu özellik teşhis ve postoperatif takipte önemlidir. Bazı vakalarda tümör hücreleri karsinoembriyojenik antijen, somatostatin, serotonin ve vazoaktif intestinal peptid gibi diğer polipeptid hormonları salgırlar. Olguların yaklaşık % 80' inde tümör sporadik olarak gelişir. Diğerleri MEN 2A veya MEN 2B sendromunun eşlik ettiği veya etmediği famiyal tümörler olarak ortaya çıkar. RET protoonkogen mutasyonları gerek sporadik gerekse famiyal karsinomların gelişmesinde rol oynar. Sporadik ve famiyal medüller tiroid karsinom vakaları ensık 40-60 yaşlarında, MEN ile ilişkili vakalar ise en sık 20-40 yaşlarında görülür (78).

#### **2.5.4.1. Morfoloji**

Medüller tiroid karsinomu, tiroid loblarının C hücrelerinden en zengin olduğu 1/3 orta kısımlarında lokalize olup, 1cm çapında ve daha küçük boyutta olanlar ‘Mikro Medüller Tiroid Karsinomu’ olarak adlandırılır. Sporadik olanlar unilateral, familial olanlar multisentrik ve bilateraldir. Tümör boyutu arttıkça sekrete edilen peptid ürünler ve aminlere bağlı olarak klinik tablo gelişir, paraneoplastik sendromlar gözlenir. Öncelikle kalsitonin artışı, diare ve flushing saptanır (91). Mikroskopik olarak adalar, trabeküller ve nadiren folliküller halinde düzenlenen poligonaldan iğsi görünüme kadar değişen hücreler izlenir. Çoğu olguda çevre stromada değişime uğramış kalsitonin moleküllerinden köken alan amiloid birikimleri bulunur. C hücre hiperplazisi odakları familial olgularda sıktır (78). Tiroidin folikül ve follikül epitellerinin yerini alacak kadar çoğalmasına C hücre hiperplazisi denir. C hücre hiperplazisini fizyolojik olan C hücre artışından ayırmak için küçük büyütme alanında 50 veya daha fazla C hücresi görmek gerekir. C hücre hiperplazisi reaktif veya neoplastik olabilir (92). Papiller/psödopapiller, glandüler (tubuler-folliküler), dev hücreli, iğsi hücreli, paragangliomaya benzer, onkositik hücreli/ berrak hücreli, anjiosarkomaya benzer, skuamöz hücreli ve melanin yapan mikroskobik varyantları bulunur (67).

#### **2.5.5. İndifferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu**

Tiroidin anaplastik karsinomu tiroid follikül epitelinin farklılaşmamış tümörüdür ve bütün tiroid karsinomlarının %5’den daha azını oluşturur. Yaşlı insanlarda görülür. Kadınlarda daha sıktır. Agressiftir ve mortalite oranı % 100’dür. Hastaların yarısında multinodüler guatr hikayesi, %20’sinde ise farklılaşmış tiroid karsinomu, sıklıkla papiller karsinom hikayesi vardır. Anaplastik karsinomların tiroide var olan tümörlerin, bir veya daha çok genetik değişiklikle, muhtemelen p53 tümör supresyon gen kaybıyla geliştiği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (79). İğsi/pleomorfik hücreli, skuamoid hücreli, arkomatoid tip (Anjiosarkoma ve malign fibröz histiyositoma benzer), osteoklastik dev hücreli tip olmak üzere mikroskobik tipleri bulunur (67).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik komitesinden alınan onay doğrultusunda (Onay tarihi: 01.06.2009; Onay Sayısı: 2009-06-10) Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği ve Patoloji Kliniği tarafından yapılan prospektif bir çalışmadır.

Çalışmaya Haziran 2009-Haziran 2010 yılları arasında Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve TİİAB sonucunda Hurthle hücreleri tespit edilen 57 hasta alındı. Tüm hastaların anamnezleri alınarak tiroid muayeneleri yapıldı. TSH, sT3, sT4, Tg düzeyleri ve tiroid otoantikörleri (Anti-TPO, Anti-Tg) çalışıldı. Hastaların tiroid ultrasonografileri aynı deneyimli uzman tarafından aynı ultrasonografi cihazı tarafından yapıldı. Ultrasonografi eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsileri deneyimli bir uzman tarafından uygun görülen nodüllerde yapıldı. Sitolojik değerlendirme aynı uzman sitopatolog tarafından yapıldı. Hastalar genel cerrahi, patoloji ve endokrinoloji uzmanlarından oluşan bir heyette ultrasonografi ve doppler ultrasonografi yapılarak tekrar değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda preoperatif sitolojilerinde Hurthle hücreleri saptanan nodüller; nodül boyutlarının büyük ve/veya bazı semptomlarının olması ya da nodül ve/veya nodüllerde büyüme olması nedeniyle ve Hurthle hücreli neoplaziler malignite şüphesi nedeniyle operasyona verildi. Tüm hastalara deneyimli bir uzman tarafından sitoloji sonuçları bilinmeden elastosonografi yapıldı. Aynı cerrahi ekip tarafından hastalara total tiroidektomi yapıldı. Histopatolojik değerlendirme sitopatolojiyi değerlendiren patolog tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan gönüllülerden yazılı olur formu alındı.

#### 3.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Tiroid hastalıkları konseyine sunulan ve tiroidektomi önerilen hastalardan 15 yaşından küçük hastalar, daha önceden tiroid cerrahisi geçiren veya tiroid nodülüne perkütan invaziv işlem yapılanlar veya baş-boyun bölgesine radyoterapi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Operasyon açısından risk oluşturacak kardiyak veya akciğer hastalığı olanlar, cerrahi tedaviyi reddeden olgular, pür kistik nodülü olanlar, hemorajik

nodülü olanlar, konglemere tarzda nodülü olup nodül boyutlarının tam olarak değerlendirilemediği hastalar, anaplastik karsinoma, Riedel tiroiditi, boyuna yaygın metastaz yapmış ve radikal boyun diseksiyonu gerektiren olgular, çalışma dışında tutuldular.

### **3.2. Laboratuvar**

Kan örnekleri sabah 08:00'de tiroid hormonları sT3 ve sT4, TSH, anti-Tg, anti-TPO, Tg ölçümü için alındı. Hormon analizleri chemiluminescence enzyeme immunoassay (Immulite 2000, Diagnostic products Corporation, Los Angeles, CA, USA ve UniCel DxI 800, Beckman Coulter, CA, USA) ticari kitleri kullanılarak yapıldı. Laboratuvarımızdaki normal değerler; TSH: 0,4-4,0 uIU/mL, sT3: 1,57-4,71 pg/mL, sT4: 0,61-1,12 ng/dL, Tg: 0-55 ng/mL, anti-Tg <30 U/mL, anti-TPO <10 U/mL idi.

### **3.3. Konvansiyonel Ultrasonografi**

Çalışmada Esaote color doppler USG (MAG Technology Co, Ltd. Model: 796FDII Yung-ho City, Taipei; Taiwan) ve yüzeysel prob (Model No: LA523 13-4, 5.5-12.5 MHz) standart ultrasonografi için kullanıldı. Nodül lokalizasyonu, çapı (mm), nodül volümü, halo varlığı, ekojenitesi, kenar düzeni, kalsifikasyon tipi ve vaskularizasyon paterni (Evre 1: vaskularizasyon yok; Evre 2: periferik vaskularizasyon; Evre 3: nodül içi artmış vaskularizasyon; Evre 4: nodül içi artmış belirgin vaskularizasyon) standart ultrasonografi kullanılarak değerlendirildi. Evre 1 ve 2 tip 1 vaskularizasyon, Evre 3 ve 4 ise tip 2 vaskularizasyon olarak kabul edildi (93).

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

TİİAB; General Electric Logiq pro 200 (Model number: 2270968, GE Healthcare Korea, Seongnam-SI, Gyeon GGI-DO, Korea) ultrasonografisi ve 5.5-7.5 MHz prob kullanılarak yapıldı.

### **3.5. Elastosonografi**

Elastosografik değerlendirme Hitachi EUB 7500 elastosonografi (Hitachi Medical Corporation 4-14-1, Soto-Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan) cihazı ve bu cihaz ile uyumlu 3 farklı yüzeysel prob (1. Prob: 13-6: EUP-L54MA 6-13 MHz, Hitachi

Medical Corporation 4-14-1, Soto-Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan; 2. Prob: 10-5:EUP-L53 5-10 MHz, Hitachi Medical Corporation 4-14-1, Soto-Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan; 3. Prob: 10-5:EUP-L53L 5-10 MHz, Hitachi Medical Corporation 4-14-1, Soto-Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan) kullanılarak yapıldı. Her nodül için uygun prob seçildi.

### **3.5.1. Elastosonografi Tekniği**

ES probu boyun bölgesine önce transvers aks sonra da longitudinal aksta yerleştirildi. Ölçümler ayrı ayrı iki aksta da yapıldı. Elle boyuna yapılan serbest kompresyon Hitachi EUB 7500 software ile saptanan real time ölçümler (Grade 1-5 arası sayısal skala) ile standardize edildi. Elastosonografik değerlendirme sırasında grade 3-4 düzeyinde kompresyon uygulandı. Değerlendirme sırasında kompresyonu sabit düzeyde tutmak önemli idi. Tetkiki yapan kişi kompresyon düzeyini ve real-time görüntüleme analizi ile elde edilen skoru tespit etti. Tüm görüntüler kaydedildi ve sonrasında gözden geçirildi. Elastosonografi B-mod görüntü üzerinde kırmızıdan maviye değişen renk skalası değerlendirildi. Kırmızı skala en yüksek elastik straini (en yumuşak doku) ve mavi skala ise strain olmadığını (sert doku) göstermekte idi. Elastosonografik görüntü renk skalası ile birleştirildi ve Itoh ve arkadaşlarının geliştirdikleri elastisite skoruna göre klasifikasyon yapıldı (Bkz.Şekil 2.4) (50).

### **3.5.2. Skorlama, Strain ve Strain İndeks Ölçümü**

Prob ile boyun bölgesine saniyede iki kez kompresyon uygulandı. Kompresyon ve relaksasyon sırasında prob 2-4mm yerdeğiştirmekte idi. İki aksta da monitördeki görüntü en az 15-20 sn sabit kaldığında ES skoru olarak kabul edildi.

Skor 1 tamamen yeşil, skor 4 tamamen mavi ve skor 5 tamamen mavi ve çevresinde açık mavi halo mevcuttu (Bkz. Şekil 2.4). Bu skorlamaya göre 4 ölçüm yapıldı ve bunların ortalamaları alındı. Strain indeks ölçümü yapılırken nodül sistem işaretleyicisi tarafından işaretlendi ve sonrasında ölçümler yapıldı.

Skor 2’ de; nodülün %50 den fazlası yeşil idi. Skor 3 ‘de nodülün %50 ‘den fazlası mavi idi (Bkz. Şekil 2.4). Skor 2 ve 3 olan nodüllerde ortalama strain oranını

saptamak için nodülün yeşil alanından ve mavi alanından 2 şer olmak üzere toplam 4 ölçüm yapıldı. 4 ölçümün matematiksel ortalaması alınarak son skor elde edildi.

Parankime ait strain ölçümü (A) ve nodüle ait strain ölçümü (B) için cihazın software'inde bulunan işaretleme butonu kullanıldı. Tüm hastalarda tiroid parankiminin strain ölçümünün aynı bölgeden, özellikle yumuşak-yeşil-kırmızı alanından olmasına dikkat edildi. Böylece A parametresinin sabitlenmesi sağlandı. Yine cihazın software'inde bulunan özellik ile nodül strain değerinin parankim strain değerine oranı ( B/A) strain indeks olarak tanımlandı (Bkz.Şekil 2.5).

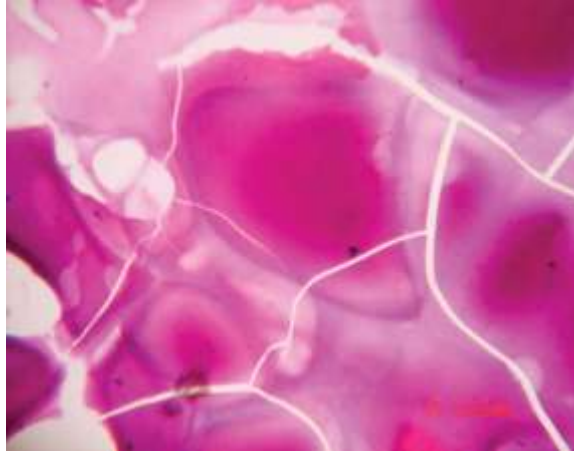
### **3.6. Sitolojik ve Histopatolojik Değerlendirme**

Ultrasonografi eşliğinde yapılan TİİAB materyalleri havada kurutularak May-Grünwald-Giemsa boyası ile boyandı ve Bethesda sistem klasifikasyonuna göre değerlendirildi. Buna göre; 1: Benign (Nodüler guatr, Kronik lenfositik tiroidit, Hiperplastik / Adenomatoid nodül); 2: Önemi belirsiz folliküler lezyon/ Önemi belirsiz atipi; 3: Folliküler neoplazi / Folliküler neoplazi şüphesi, Hurthle hücreli neoplazi / Hurthle hücreli neoplazi şüphesi; 4: Malignite şüphesi; 5: Malignite; 6: Nondiagnostik.

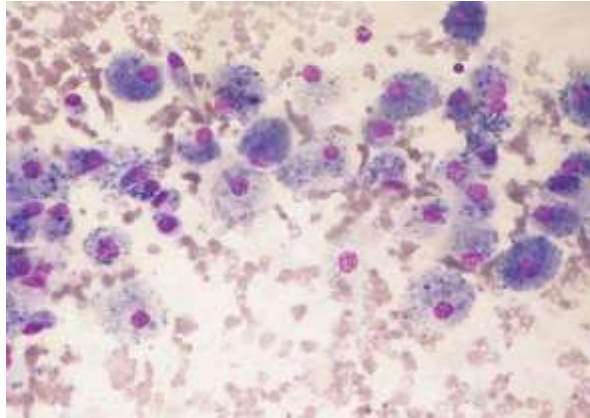
Benign Hurthle hücreli lezyonu, Hurthle hücreli neoplaziden ayırt etmek için TİİAB da 14 sitomorfolojik özellik incelendi. Bunlar;

1: Sellülarite, 2: Kolloid varlığı (Şekil 3.1), 3: Makrofaj varlığı (Şekil 3.2), 4: Lenfosit varlığı, 5: Transgressing blood vessel varlığı (Şekil 3.3), 6: Kapiller varlığı, 7: Nükleer tomurcuklanma, 8: Hurthle hücre, 9: Dishezyon (Şekil 3.4), 10: Nükleer genişleme, 11: Small cell displazi (Şekil 3.5), 12: Large cell displazi (Şekil 3.6) , 13: Makronükleolus (Şekil 3.7), 14: Binükleer Hurthle idi.

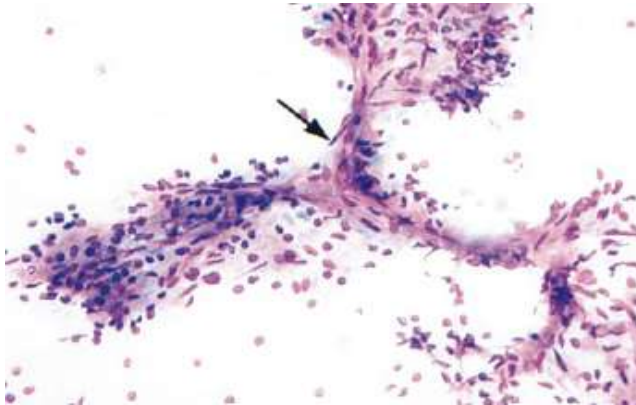




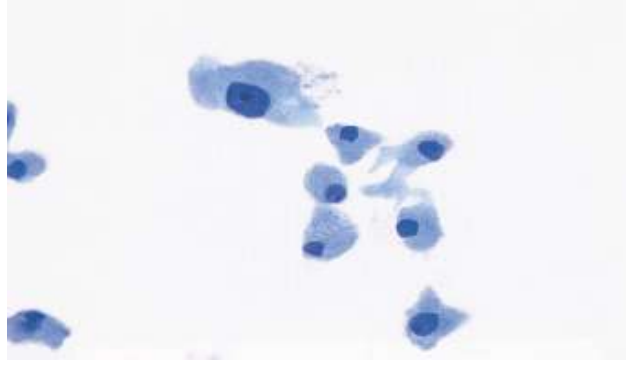
**Şekil 3.1.** Kolloidden zengin guatr (Hematotoksilen eozin x310 ) (MuddeGowda, 2010)



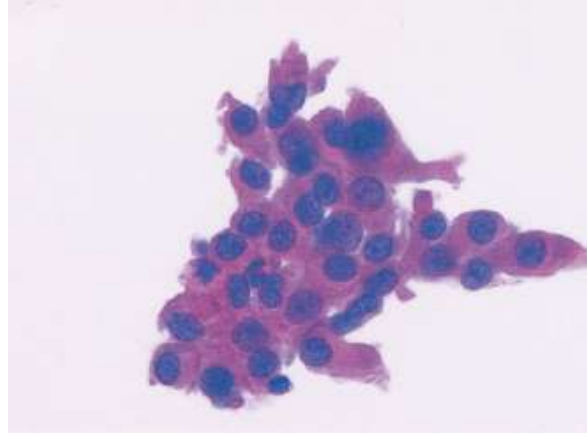
**Şekil 3.2.** Makrofajdan zengin patern (Giemsa x340) (MuddeGowda,2010)



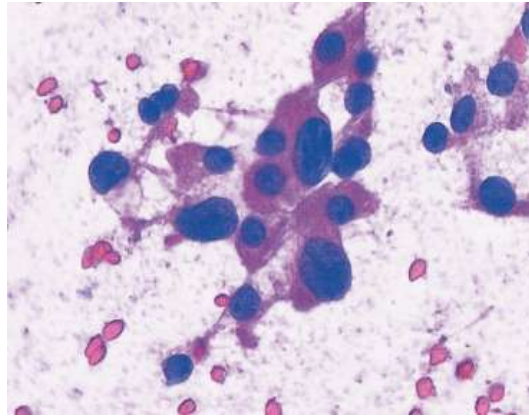
**Şekil 3.3.** Transgressing blood vessel ( Diff-Quick boyası x310) (Yang, 2001)



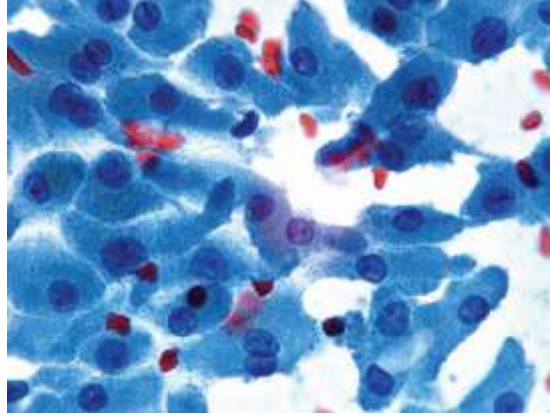
**Şekil 3.4.** Dishezyon ve large cell displazi. (Papanicolaou boyası x640) (Renshaw, 2002)



**Şekil 3.5.** Small cell displazi ( Hemotoksilen eozin) (Renshaw, 2002)



**Şekil 3.6.** Large cell displazi (Renshaw, 2002)



**Şekil 3.7.** Onkositik stoplazma, belirgin nükleolus ve intranükleer groove (Papanicolaou boyası x500) (Montone, 2008)

Elastosonografi ile değerlendirilen nodül veya nodüllerin basit şekilleri çizilerek cerraha lokalizasyonları yapıldı. Cerrahi ekip, nodül veya nodülleri cerrahi sütür ile işaretleyerek histopatolojik değerlendirmeye gönderdiler. Tiroidektomi spesmenleri sitopatolog tarafından makroskopik olarak değerlendirildi, fotoğrafları çekildi. Histopatoloji sonuçları sitolojik değerlendirme sonuçları ile karşılaştırıldı. Histopatolojik değerlendirme 2004 WHO klasifikasyonu kullanılarak yapıldı (67).

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Veri analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket program kullanılarak yapıldı. Kalitatif ve kantitatif datalar için tanımlayıcı istatistikler, frekans tabloları veya ortalama  $\pm$  SD olarak gösterildi. Sensitivite, spesifite hesaplandı. Kalitatif datalar arasındaki ilişki Ki-kare test kullanılarak hesaplandı.

İki grup arasındaki sürekli değişkenleri karşılatırmak için bağımsız student t test veya Mann-Whitney U test kullanıldı. Histopatolojik sonuçları ile ultrasonografik sonuçları arasındaki ilişkiyi karşılatırmak için logistic regresyon analizi kullanıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

TİİAB sonucunda Hurthle hücreleri saptanan 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $46,12 \pm 11,69$  yıl (19-73 yaş aralığında) idi. 57 hastanın 52'si kadın (%91,2), 5'i erkek (%8,8) idi. Kadınların yaş ortalaması  $45,13 \pm 11,52$  yıl, erkeklerin yaş ortalaması  $56,40 \pm 8,73$  yıl idi. Tablo 4.1'de hasta grubunun demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri izlenmektedir.

**Tablo 4. 1.** Hasta grubunun demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri

	N= 57
Yaş (yıl)	46,12±11,69
Cinsiyet(K/E)	52/5
sT3	3,25±0,51
sT4	1,23±0,37
TSH	1,51±1,01
antiTPO	89,03±32,21
AntiTg	40,26±10,58
Tiroglobulin	122,53±52,90

TİİAB' da Hurthle hücresi saptanan 57 nodülün sitolojik değerlendirmesinde 49 nodül (%86) Bethesda 1,8 nodül (%14) Bethesda 3 olarak değerlendirildi. Tablo 4.2'de Bethesda dağılımına göre hastaların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırmalı verileri izlenmektedir. Buna göre gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve tiroid fonksiyon testleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hurthle hücresi saptanan 57 nodülün histopatolojik değerlendirmesinde 45 nodül (%78,9) benign, 12 nodül (%21,1) malign idi. Tablo 4.3'de patolojik değerlendirmeye göre hastaların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırmalı verileri izlenmektedir. Buna göre gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve tiroid fonksiyon testleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.2.** Bethesda dağılımına göre hastaların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırmalı verileri

	<b>Bethesda 1 (n=49)</b>	<b>Bethesda 3 (n=8)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş(yıl)</b>	45,12±10,99	52,25±14,68	0,111
<b>Cinsiyet(K/E)</b>	44/5	8/0	0,344
<b>sT3</b>	3,29±0,45	3,01±0,82	0,151
<b>sT4</b>	1,19±0,27	1,47±0,72	0,048
<b>TSH</b>	1,49±1,04	1,62±0,88	0,753
<b>antiTPO</b>	72,01±27,65	193,23±158,88	0,194
<b>AntiTg</b>	34,47±9,38	80,77±54,46	0,150
<b>Tiroglobulin</b>	134,55±61,33	48,67±21,01	0,578

**Tablo 4.3.** Histopatolojik değerlendirmeye göre hastaların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri

	<b>Benign (n=45)</b>	<b>Malign (n=12)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş(yıl)</b>	47,22±11,55	42±11,80	0,171
<b>Cinsiyet(K/E)</b>	40/5	12/0	0,227
<b>sT3</b>	3,26±0,53	3,24±0,46	0,901
<b>sT4</b>	1,25±0,41	1,17±0,18	0,534
<b>TSH</b>	1,48±1,09	1,62±0,69	0,689
<b>antiTPO</b>	86,90±39,38	96,93±42,70	0,904
<b>AntiTg</b>	36,69±10,32	53,34±32,64	0,524
<b>Tiroglobulin</b>	130,91±65,62	88,98±37,25	0,755

Tablo 4.4’de ise TİİAB’ da Hurthle hücresi saptanan 57 nodülün Bethesda dağılımına göre ultrasonografik özelliklerinin karşılaştırılmış verileri izlenmektedir. Buna göre gruplar arasında nodül volümü, gri skalada belirlenen ultrasonografik özellikler ve nodülün kanlanma paterni açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.4.** Bethesda dağılımına göre nodüllerin ultrasonografik özelliklerinin karşılaştırılmış verileri

	<b>Bethesda 1 (n=49)</b>	<b>Bethesda 3 (n=8)</b>	<b>p</b>	
<b>Nodül volümü</b>	3,98±0,98	2,20±0,74	0,473	
<b>Hipoekoik nodül %</b>	20,4	25,0	0,251	
<b>Mikrokalsifikasyon varlığı %</b>	79,6	100,0	0,501	
<b>Kistik dejenerasyon %</b>	18,4	25,0	0,644	
<b>Halo yokluğu %</b>	26,5	50	0,221	
<b>Kenar düzensizliği %</b>	63,3	75	0,519	
<b>AP/T oranı≥1</b>	18,4	12,5	0,686	
<b>Kanlanma paterni</b>	<b>Tip 1 %</b>	81,6	75	0,486
	<b>Tip 2 %</b>	18,4	25	

Tablo 4.5’de TİİAB’ de Hurthle hücresi saptanan 57 nodülün Bethesda dağılımına göre her iki aksta belirlenmiş elastosonografik skorları, strain indeks ortalamaları ve verilerin karşılaştırılması izlenmektedir. Buna göre gruplar arasında her iki aksta uygulanan elastosonografik skora ve SI ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.5.** Bethesda dağılımına göre nodüllerin her iki aksta belirlenmiş elastosonografik skorları, strain indeks ortalamaları ve verilerin karşılaştırılması

		Bethesda 1 (n=49)	Bethesda 3 (n=8)	p
<b>Transvers Skor (%)</b>	<b>Skor 1</b>	2	0	0,477
	<b>Skor 2</b>	69,4	50	
	<b>Skor 3</b>	12,2	37,5	
	<b>Skor 4</b>	14,3	12,5	
	<b>Skor 5</b>	2	0	
<b>Longitudinal Skor (%)</b>	<b>Skor 1</b>	2	12,5	0,205
	<b>Skor 2</b>	40,8	25	
	<b>Skor 3</b>	34,7	12,5	
	<b>Skor 4</b>	14,3	37,5	
	<b>Skor 5</b>	8,2	12,5	
<b>Strain index</b>	<b>Transvers</b>	19,23± 3,33	15,64±5,42	0,676
	<b>Longitudinal</b>	26,13±4,17	20,87±5,93	

Tablo 4.6’da 57 nodülün Bethesda dağılımına göre her iki aksta guplara göre belirlenmiş elastosonografik skorlarına göre dağılımı izlenmektedir. Skor 1-2-3 olanlar Grup 1 (muhtemel benign), Skor 4-5 olanlar Grup 2 (muhtemel malign) olarak klasifiye edilerek Bethesda’ya göre incelendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 4.6.** Nodüllerin Bethesda dağılımına göre her iki aksta gruplara göre belirlenmiş elastosonografik skorlarına göre dağılımı

		<b>Bethesda 1 (n=49)</b>	<b>Bethesda 3 (n=8)</b>	<b>p</b>
<b>Transvers Skor</b>	<b>Grup 1 (%)</b>	41 83,7	7 87,5	0,783
	<b>Grup 2 (%)</b>	8 16,3	1 12,5	
<b>Longitudinal Skor</b>	<b>Grup 1 (%)</b>	38 77,6	4 50	0,188
	<b>Grup 2 (%)</b>	11 22,4	4 50	

Grup 1: Skor 1+2+3 (muhtemel benign)  
Grup 2: Skor 4+5 (muhtemel malign)

Tablo 4.7’de TİİAB’ da Hurthle hücresi saptanan 57 nodülün histopatolojik sonucuna göre her iki aksta belirlenmiş elastosonografik skorları, strain indeks ortalamaları ve verilerin karşılaştırılması izlenmektedir. Buna göre gruplar arasında; transvers aksta belirlenen ES skorlarının maligniteyi belirleyiciliği longitudinal akstaki skorlamaya göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ( $p=0,023$  ve  $p=0,867$ , sırasıyla). Bununla birlikte longitudinal aksta hesaplanan SI ortalamaları transvers aksta hesaplanan ortalamalara göre anlamlı ölçüde daha yüksekti ( $p<0.05$ ).



**Tablo 4.7.** Nodüllerin histopatoloji sonuçlarına göre her iki aksta belirlenmiş elastosonografik skorları, strain indeks ortalamaları ve verilerin karşılaştırılması

		<b>Benign (n=45)</b>	<b>Malign (n=12)</b>	<b>p</b>
<b>Transvers Skor %</b>	<b>Skor 1</b>	2,2	0	<b>0,023</b>
	<b>Skor 2</b>	68,9	58,3	
	<b>Skor 3</b>	20	0	
	<b>Skor 4</b>	6,7	41,7	
	<b>Skor 5</b>	2,2	0	
<b>Longitudinal Skor %</b>	<b>Skor 1</b>	4,4	0	<b>0,867</b>
	<b>Skor 2</b>	35,6	50	
	<b>Skor 3</b>	33,3	25	
	<b>Skor 4</b>	17,8	16,7	
	<b>Skor 5</b>	8,9	8,3	
<b>Strain index</b>	<b>Transvers</b>	14,33± 2,48	35,25±9,31	<b>0,03</b>
	<b>Longitudinal</b>	21,24±3,79	40,98±9,03	

Bu değerlendirmeye göre TİİAB' da Hurthle hücresi saptanan nodüllerde elastosonografik skorlamanın spesifite ve sensitivitesi her iki aks için hesaplandı. Transvers aksda; spesifite %89, sensitivite %41,6, Longitudinal aksda; spesifite % 73, sensitivite %25 olarak belirlendi.

Tablo 4.8'de TİİAB' da Hurthle hücresi saptanan 57 nodülün histopatolojik sonucuna göre her iki aksta gruplara göre belirlenmiş elastosonografik skorları, strain indeks ortalamaları ve verilerinin karşılaştırılması izlenmektedir. Skor 1-2-3 olanlar Grup 1 (muhtemel benign), Skor 4-5 olanlar Grup 2 (muhtemel malign) olarak klasifiye

edildi. Buna göre gruplar arasında transvers aksta belirlenen ES skorlarının benign nodülleri belirleyiciliği açısından longitudinal akstaki skorlamaya göre anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.8.** Nodüllerin histopatoloji sonuçlarına göre her iki aksta belirlenmiş gruplara göre elastosonografik skorlarına göre dağılımı

		<b>Benign (n=45)</b>	<b>Malign (n=12)</b>	<b>p</b>
<b>Transvers Skor</b>	<b>Grup 1 (%)</b>	41 91,1	7 58,3	<b>0,015</b>
	<b>Grup 2 (%)</b>	4 8,9	5 41,7	
<b>Longitudinal Skor</b>	<b>Grup 1 (%)</b>	33 73,3	9 75	0,907
	<b>Grup 2 (%)</b>	12 26,7	3 25	

Grup 1: Skor 1+2+3 (muhtemel benign)

Grup 2: Skor 4+5 (muhtemel malign)

TİİAB’da Hurthle hücresi saptanan nodüllerin gri skalada belirlenen ultrasonografik özelliklerini ve color doppler ile belirlenen kanlanma paternlerini histopatolojik sonuçlarına göre değerlendirdik. Bu değerlendirmeye göre benign ve malign nodüller arasında nodül volümü, nodül ekojenitesi, mikrokalsifikasyon varlığı, kistik alanların varlığı, halo yokluğu, kenar düzensizliği ve kanlanma paterni açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Tablo 4.9’da nodüllerin gri skalada belirlenen ultrasonografik özelliklerinin ve color doppler ile belirlenen kanlanma paternlerinin histopatolojik sonuçlara göre karşılaştırmalı verileri izlenmektedir.

**Tablo 4.9.** Nodüllerin gri skalada belirlenen ultrasonografik özelliklerinin ve color doppler ile belirlenen kanlanma paternlerinin histopatolojik sonuçlara göre karşılaştırmalı verileri

	<b>Benign (n=45)</b>	<b>Malign (n=12)</b>	<b>P</b>	
<b>Nodül volümü</b>	3,57±0,87	4,35±2,48	0,713	
<b>Hipoekoik nodül %</b>	13,3	50	0,083	
<b>Mikrokalsifikasyon varlığı %</b>	82,2	83,3	0,624	
<b>Kistik dejenerasyon %</b>	20	16,7	0,795	
<b>Halo yokluğu %</b>	24,4	50	0,086	
<b>Kenar düzensizliği %</b>	62,2	75	0,510	
<b>AP/T oran<math>\geq</math>1 %</b>	15,6	25	0,350	
<b>Kanlanma paterni</b>	<b>Tip 1 %</b>	82,2	75	0,683
	<b>Tip 2 %</b>	17,8	25	

Antikor pozitifliği ve histopatolojik olarak lenfositik tiroidit varlığını sitolojik sonuçlara göre değerlendirdik. Bu değerlendirmeye göre Bethesda 1 ve 3 olarak sınıflandırılan nodüller arasında en az bir antikor pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Sitolojisi Bethesda 3 olarak raporlanan nodüllerde en az bir antikor pozitifliği Bethesda 1 olan gruba göre anlamlı olarak fazla idi. Bununla beraber bu iki grup arasında histopatolojik olarak kronik tiroidit varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Tablo 4.10'da antikor pozitifliği ve kronik tiroidit varlığının Bethesda dağılımına göre karşılaştırmalı verileri izlenmektedir.

**Tablo 4.10.** Antikor pozitifliği ve histopatolojik olarak kronik tiroidit varlığının Bethesda dağılımına göre karşılaştırmalı verileri

	<b>Bethesda 1 (n=49)</b>	<b>Bethesda 3 (n=8)</b>	<b>p</b>
<b>AntiTPO pozitifliği (%)</b>	26,5	50	0,221
<b>AntiTg pozitifliği (%)</b>	20,4	62,5	0,024
<b>En az bir Antikor varlığı (%)</b>	<b>36,7</b>	<b>75</b>	<b>0,042</b>
<b>Histopatolojide Tiroidit (%)</b>	30,6	25	0,093

Antikor pozitifliği ve histopatolojik olarak lenfositik tiroidit varlığının histopatolojik sonuçlara göre değerlendirmesi Tablo 4.11’de izlenmektedir. Bu değerlendirmeye göre benign ve malign olarak sınıflandırılan nodüller arasında Anti-TPO pozitifliği açısından malignite lehine anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.01$ ). Malign olduğu belirlenen nodüllerde en az bir antikor pozitifliği benign gruba göre anlamlı olarak fazla idi ( $p<0.05$ ). Bu iki grup arasında histopatolojik olarak kronik tiroidit varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

**Tablo 4.11.** Antikor pozitifliği ve histopatolojik olarak lenfositik tiroidit varlığının histopatolojik sonuçlara göre değerlendirilmesi

	<b>Benign (n=45)</b>	<b>Malign (n=12)</b>	<b>p</b>
<b>AntiTPO pozitifliği (%)</b>	20	66,7	<b>0,004</b>
<b>AntiTg pozitifliği (%)</b>	24,4	33,3	0,713
<b>En az bir Antikor varlığı (%)</b>	<b>33,3</b>	<b>75</b>	<b>0,019</b>
<b>Histopatolojide Tiroidit (%)</b>	28,9	33,3	0,647

Histopatolojik sonuçlara göre benign ve malign olarak ayrılan nodüller sitolojik özelliklerine göre (sellülarite, kolloid, makrofaj, lenfoid hücre, TBV, kapiller ve dishezyon varlığı) değerlendirildi. Kolloid yokluğu ve TBV varlığı malign nodüllerde benign nodüllere göre belirgin olarak daha fazla idi ( $p<0.05$ ). Nodüllerin histopatolojik sonuçlarına göre sitomorfolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri Tablo 4.12’de izlenmektedir.

Benign ve malign olarak ayrılan nodüller histopatolojik özelliklerine göre (Hurthle hücresi, binükleer Hurthle, nükleer tomurcuklanma, makronükleolus, nükleer genişleme, küçük ve büyük hücre displazisi varlığı) değerlendirildi. Nükleer tomurcuklanma malign nodüllerde benign nodüllere göre belirgin olarak daha fazla idi ( $p<0.05$ ). Nodüllerin histopatolojik sonuçlarına göre sitomorfolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri Tablo 4.13’de izlenmektedir.

**Tablo 4.12.** Nodüllerin histopatolojik sonuçlarına göre sitolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri

		<b>Benign (n=45)</b>	<b>Malign (n=12)</b>	<b>P</b>
<b>Selularite %</b>	<b>Az</b>	57,8	41,7	0,606
	<b>Orta</b>	35,16	50	
	<b>Yüksek</b>	6,7	8,3	
<b>Kolloid varlığı %</b>	<b>Yok</b>	15,6	33,3	<b>0,035</b>
	<b>Az</b>	28,9	58,3	
	<b>Orta</b>	44,4	8,3	
	<b>Bol</b>	11,1	0	
<b>Makrofaj %</b>	<b>Yok</b>	53,3	91,7	0,055
	<b>Seyrek</b>	40	0	
	<b>Orta</b>	4,4	8,3	
	<b>Bol</b>	2,2	0	
<b>Lenfoid %</b>	<b>Yok</b>	31,1	16,7	0,766
	<b>Seyrek</b>	51,1	58,3	
	<b>Orta</b>	13,3	16,7	
	<b>Bol</b>	4,4	8,3	
<b>TBV %</b>	<b>Yok</b>	95,6	66,7	<b>0,04</b>
	<b>Var</b>	4,4	33,3	
<b>Kapiller %</b>	<b>Yok</b>	55,6	75	0,223
	<b>Var</b>	44,4	25	
<b>Dishezyon %</b>	<b>Yok</b>	68,9	50	0,196
	<b>% 10'dan az</b>	22,2	16,7	
	<b>% 10-50</b>	4,4	16,7	
	<b>% 50'den fazla</b>	4,4	16,7	

**Tablo 4.13.** Nodüllerin histopatolojik sonuçlarına göre histopatolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri

		<b>Benign (n=45)</b>	<b>Malign (n=12)</b>	<b>P</b>
<b>Hurthle hücre %</b>	<b>% 10'dan az</b>	35,16	16,7	0,160
	<b>% 10-50</b>	28,9	25	
	<b>% 50-90</b>	26,7	25	
	<b>% 90'dan fazla</b>	8,9	33,3	
<b>Binükleer Hurthle %</b>	<b>Yok</b>	86,7	66,7	0,136
	<b>Var</b>	13,3	33,3	
<b>Nükleer tomurcuklanma %</b>	<b>Yok</b>	80	50	<b>0,036</b>
	<b>Var</b>	20	50	
<b>Makronükleolus %</b>	<b>Yok</b>	86,7	75	0,325
	<b>Var</b>	13,3	25	
<b>Nükleer genişleme %</b>	<b>Yok</b>	31,1	16,7	0,740
	<b>% 10'dan az</b>	33,3	33,3	
	<b>%10-50</b>	13,3	16,7	
	<b>%50'den fazla</b>	22,2	33,3	
<b>Küçük hücre displazisi %</b>	<b>Yok</b>	84,4	66,7	0,362
	<b>% 10'dan az</b>	8,9	16,7	
	<b>%10-50</b>	4,4	16,7	
	<b>%50'den fazla</b>	2,2	0	
<b>Büyük hücre displazisi %</b>	<b>Yok</b>	62,2	50	0,532
	<b>% 10'dan az</b>	22,2	16,7	
	<b>%10-50</b>	13,3	25	
	<b>%50'den fazla</b>	2,2	8,3	

Bethesda sınıflamasına göre ayrılan nodüller sitolojik özelliklerine göre (sellülarite, kolloid, makrofaj, lenfoid hücre, TBV, kapiller ve dishezyon varlığı) değerlendirildi. Sellülarite Bethesda 3 olarak raporlanan nodüllerde belirgin olarak daha azdı ( $p<0.05$ ). Nodüllerin Bethesda sınıflamasına göre sitolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri Tablo 4.14'de izlenmektedir.

**Tablo 4.14.** Nodüllerin Bethesda sınıflamasına göre sitolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri

		<b>Bethesda 1 (n=49)</b>	<b>Bethesda 3 (n=8)</b>	<b>P</b>
<b>Selularite %</b>	<b>Az</b>	59,2	25	<b>0,048</b>
	<b>Orta</b>	36,7	50	
	<b>yüksek</b>	4,1	25	
<b>Kolloid varlığı %</b>	<b>Yok</b>	18,4	25	0,879
	<b>Az</b>	34,7	37,5	
	<b>Orta</b>	38,8	25	
	<b>Bol</b>	8,2	12,5	
<b>Makrofaj %</b>	<b>Yok</b>	59,2	75	0,787
	<b>Seyrek</b>	32,7	25	
	<b>Orta</b>	6,1	0	
	<b>Bol</b>	2	0	
<b>Lenfoid %</b>	<b>Yok</b>	24,5	50	0,334
	<b>Seyrek</b>	53,1	50	
	<b>Orta</b>	16,3	0	
	<b>Bol</b>	6,1	0	
<b>TBV %</b>	<b>Yok</b>	91,8	75	0,150
	<b>Var</b>	8,2	25	
<b>Kapiller %</b>	<b>Yok</b>	61,2	50	0,549
	<b>Var</b>	38,8	50	
<b>Dishezyon %</b>	<b>Yok</b>	67,3	50	0,149
	<b>% 10'dan az</b>	22,4	12,5	
	<b>% 10-50</b>	6,1	12,5	
	<b>% 50'den fazla</b>	4,1	25	

Bethesda'ya göre ayrılan nodüller histopatolojik özelliklere göre (Hurthle hücresi, binükleer Hurthle, nükleer tomurcuklanma, makronükleolus, nükleer genişleme, küçük ve büyük hücre displazisi varlığı) değerlendirildi. Hurthle hücre varlığı, Bethesda 3 nodüllerde Bethesda 1 nodüllere göre belirgin olarak daha fazla idi ( $p<0.01$ ). Büyük hücre displazisi de Bethesda 3 nodüllerde daha sık görülmekte idi ( $p<0.05$ ). Nodüllerin Bethesda dağılımına göre histopatolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri Tablo 4.15'de izlenmektedir.



**Tablo 4.15.** Nodüllerin Bethesda dağılımına göre histopatolojik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri

		<b>Bethesda 1 (n=49)</b>	<b>Bethesda 3 (n=8)</b>	<b>P</b>
<b>Hurthle hücre %</b>	<b>% 10'dan az</b>	36,7	0	<b>0,003</b>
	<b>% 10-50</b>	32,7	0	
	<b>% 50-90</b>	20,4	62,5	
	<b>% 90'dan fazla</b>	10,2	37,5	
<b>Binükleer Hurthle %</b>	<b>Yok</b>	85,7	62,5	0,109
	<b>Var</b>	14,3	37,5	
<b>Nükleer tomurcuklanma %</b>	<b>Yok</b>	73,5	75	0,927
	<b>Var</b>	26,5	25	
<b>Makronükleolus %</b>	<b>Yok</b>	87,8	62,5	0,069
	<b>Var</b>	12,2	37,5	
<b>Nükleer genişleme %</b>	<b>Yok</b>	32,7	0	0,257
	<b>% 10'dan az</b>	30,6	50	
	<b>% 10-50</b>	14,3	12,5	
	<b>% 50'den fazla</b>	22,4	37,5	
<b>Küçük hücre displazisi %</b>	<b>Yok</b>	85,7	50	0,06
	<b>% 10'dan az</b>	8,2	25	
	<b>% 10-50</b>	4,1	25	
	<b>% 50'den fazla</b>	2	0	
<b>Büyük hücre displazisi %</b>	<b>Yok</b>	65,3	25	<b>0,020</b>
	<b>% 10'dan az</b>	14,3	62,5	
	<b>% 10-50</b>	16,3	12,5	
	<b>% 50'den fazla</b>	4,1	0	

TİİAB'da Hurthle hücresi saptanan nodüllerin sitolojik sınıflamasının histopatolojik sonua göre dağılımı Tablo 4.16'da izlenmektedir. Buna göre sitolojinin malign- benign ayırımında bir farklılık oluşturmadığı izlenmektedir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.16.** Hurthle hücresi saptanan nodüllerin sitolojik sınıflamasının histopatolojik sonuca göre dağılımı

	<b>Bethesda 1 (n=49)</b>	<b>Bethesda 3 (n=8)</b>	<b>p</b>
<b>Benign (n=45)</b>	40 %81,6	5 %62,5	0,345
<b>Malign (n=12)</b>	9 %18,4	3 %37,5	

Histopatolojik sonuçlara bakıldığında malign bulunan 12 nodülün 4'ü PTK (%7), 3'ü HHK (%5,3), 2' si (%3,5) FTK, 2' si (%3,5) PTK follüküler varyant, 1 (%1,8) tanesi de solid trabeküler varyant olarak raporlandı. Malign nodüllerin özellikleri tablo 4.17'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.17.** Malign nodüllerin özellikleri

<b>Histopatoloji</b>	<b>Boyut mm</b>	<b>Sintigrafi</b>	<b>Kanlanma</b>	<b>Bedhesta</b>	<b>Kalsifikasyon</b>	<b>Tiroidit</b>	<b>Antikor</b>
<b>PTK</b>	16	hipoaktif	Tip 2	1	mikro	var	+
<b>HHK- Minimal invaziv</b>	30	hipoaktif	Tip 2	3	mikro	yok	-
<b>PTK- Follüküler varyant</b>	8	normoaktif	Tip 1	1	mikro	yok	+
<b>PTK- Solid tabeküler varyant</b>	12	hipoaktif	Tip 3	1	mikro	var	+
<b>PTK</b>	12	-	Tip 2	3	mikro	Yok	+
<b>FTK</b>	45	hipoaktif	Tip 3	1	mikro	yok	-
<b>PTK</b>	2	hipoaktif	Tip 2	1	yok	yok	+
<b>PTK- Follüküler varyant</b>	15	hipoaktif	Tip 2	1	Mikro-makro	yok	+
<b>HHK- Minimal invaziv</b>	15	hipoaktif	Tip 1	1	mikro	var	-
<b>PTK</b>	22	hiperaktif	Tip 1	1	mikro	yok	+
<b>HHK- anjioinvaziv</b>	9	normoaktif	Tip 3	3	mikro	var	+
<b>FTK</b>	18	hipoaktif	Tip 2	1	mikro	yok	+

## 5. TARTIŞMA

Hurthle hücreleri ya da onkositik değışiklikler gösteren hücreler tiroglobulin üreten büyük epitelyal hücreler olup stoplazmalarındaki artmış mitokondrilere bağı olarak bol granüler eozinofilik stoplazmalı olarak izlenirler. Bu hücreler tiroidin benign ve malign lezyonlarında izlenmekte ve zaman zaman histopatolojik değerdirmede zorluklar çıkarabilmektedir (62, 67,76,96-102).

Sitolojik değerdirmede Hurthle hücreleri saptanan lezyonların histopatolojik değerdirmesinde Hashimoto tiroiditi spektrumun bir ucunda bulunurken; Hurthle hücreli adenom, Hurthle hücreli karsinom, papiller karsinomun onkositik varyantı ve medüller karsinom spektrumun diğerd ucunda bulunabilecek tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü 2004 yılı sınıflamasında onkositik lezyonları folliküler adenom, folliküler karsinom, papiller karsinom ve medüller karsinomun alt gruplarına almıştır (4,5,67).

Biz bu çalışmada kliniğimizde nodüler veya multinodüler guatr tanısı ile izlenen ve çeşitli nedenlerle (bası bulguları varlığı veya nodülün takibinde nodül boyutlarında büyüme izlenmesi veya Hurthle hücreli neoplazi şüphesi) operasyon kararı alınmış hastaların sitolojik incelemelerinde Hurthle hücresi saptanan nodüllerinin sitolojik, ultrasonografik ve elastosonografik özelliklerini histopatolojik veriler eşliğinde değerdirmeyi amaçladık.

Çalışmaya 57 olgu/ nodül alındı. Tüm olgular ötiroiddi. Sitolojik değerdirmeye sonucu 49 nodül Bethesda 1, 8 nodül Bethesda 3 olarak raporlanmıştı. Nodüllerin ortak özellikleri hepsinin sitolojik incelemesinde Hurthle hücrelerinin bulunması idi. Histopatolojik incelemede ise 45 nodül benign, 12 nodül malign saptandı. Malign nodüllerin 9'u Bethesda 1, 3'ü Bethesda 3 olarak raporlanmıştı.

Literatürdeki bazı çalışmalarda Hurthle hücre saptanmış nodüllerde sitolojik olarak neoplastik-nonneoplastik ayrımını kolaylaştıracak spesifik özellikler olmadığı bildirilmiştir (6,103,104). Alaadeen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 622 nodül incelenmiştir. Bu incelemede nonneoplastik lezyonları neoplastik hastalıktan ve benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt etmek için yaymaların sellülaritesi, Hurthle hücre sellülaritesi, atipi, kolloid, lenfosit ve/veya histiyosit varlığı

değerlendirilmiştir. Sitolojik incelemede Hurthle hücreli neoplazi saptanan 45 nodülün histopatolojik sonucuna göre 7 (%16) olguda karsinom, 21 (%47) olguda hurthle hücreli adenom, 12 (%27) olguda adenomatöz hiperplazi, 5 (%11) olguda ise tiroidit saptanmıştır. 7 karsinom hastasının 3'ü HKK , 3'ü oksifilik varyant PTK, 1'i PTK olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda otörler neoplastik hastalık veya karsinomu destekleyecek spesifik bir sitomorfolojik özellik olmadığını bildirmişlerdir (6).

Elliot ve arkadaşları, 139 hasta içeren çalışmalarında benign Hurthle hücreli lezyonu, Hurthle hücreli neoplaziden ayırt etmek için TİİAB yaymalarında 14 sitomorfolojik özellik incelemiştir. Bunlar sellülarite, sitomimari, Hurthle hücre yüzdesi, tek hücrelerin yüzdesi, yalın Hurthle hücre nükleusu olarak değerlendirilen folliküler hücrelerin yüzdesi, kolloid miktarı, kronik inflamasyon, kistik değişiklik, TBV, intrastoplazmik lumina, çok çekirdekli Hurthle hücre varlığı, nükleus/stoplazma oranı, nükleer plemorfizm/ atipi, ve nukleolus belirginliğidir. Bu değerlendirme sonucu otörler TİİAB yaymalarında Hurthle hücreli neoplaziyi benign Hurthle hücreli lezyondan ayırt ettiren istatistiksel açıdan anlamlı 4 özellik tanımlamıştır. Bunlar; nonmakrofolliküler mimari, kolloid yokluğu, kronik inflamasyon yokluğu ve TBV varlığıdır (2).

MuddeGowda ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada 233 tiroid aspirasyonunda sellüler patern, sellülarite, kolloid, nükleer plemorfizm, hemoraji, Hurthle hücreleri, makrofaj ve lenfosit varlığını incelemiştir. Bu çalışmada histopatolojik olarak 233 vakanın 212'si benign bulunmuştur. Benign nodüllerin 138'i kolloidal guatr, 15'i adenomatoid nodül, 17'si Hashimoto tiroiditi, 10'u Hurthle hücreli adenom ve 32'si folliküler adenom olarak raporlanmıştır. Malignite tespit edilen 21 nodülün 17'si PTK, 3'ü medüller karsinom ve 1'i anaplastik karsinom olarak raporlanmıştır. Sitolojik olarak Hurthle hücreli neoplazi olarak tanımlanan nodüllerde; mikrofollüküler paternden zengin olan artmış sellülarite, az kolloid, minimal nükleer özellikler ve bol kanama olduğu bildirilmiştir. Histopatolojik olarak malign olduğu kanıtlanan lezyonlarda ise orta derecede artmış sellülarite, kolloid yokluğu, orta derecede artmış nükleer özellikler ve bol kanama olduğu saptanmıştır (7).

Renshaw'a göre sitopatolojist tanı koyma işlemini Hurthle hücreli neoplazide bırakmamalı ve HHK tanısını koymalıdır. Renshaw Hurthle hücreli karsinomları saptayabilmek için sitolojide 5 özelliğin aranması gerektiğini savunmuştur. Bunlar; Hurthle hücre hakimiyeti ve kolloid yokluğu, küçük hücre displazisi, büyük hücre displazisi, nükleer crowding ve dishezyon varlığıdır (3).

Wu ve arkadaşları, Hurthle hücreli lezyon ve Hurthle hücreli neoplazi tanısı alan 35 vakayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu olgulara ait TİİAB spesmenleri histolojik tanılarına göre ayrıldığında 12 olguda HHK, 14 olguda HHA, 9 olguda da nonneoplastik Hurthle hücreli lezyon saptamışlardır. Her yayma 11 sitolojik özellik açısından incelenmiştir. Bunlar; kolloid varlığı/ yokluğu, lenfosit varlığı, TBV varlığı, nükleer genişleme yüzdesi, küçük hücre displazisi, büyük hücre displazisi, nükleer crowding, sellüler dishezyon, yaş, cinsiyet ve tümör boyutu olarak belirlenmiştir. HHA ve nonneoplastik Hurthle hücreli diğer lezyonlara göre HHK'de küçük hücre displazisi, büyük hücre displazisi, nükleer crowding ve sellüler dishezyon anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Kolloid ve lenfosit varlığı ise benign lezyonlarda daha fazla izlenmiştir. Nükleer genişleme ve büyük tümör boyutu, nonneoplastik Hurthle hücreli lezyonlardan ziyade neoplazi olgularında izlenmiştir (8).

Bizim çalışmamızda da sitomorfolojik özellikler histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı. Sitolojik incelemede büyük hücre displazisi, sellülarite azlığı ve Hurthle hücre hakimiyeti neoplazilerde benign lezyonlara göre daha sık rastlanan özelliklerdi. Neoplastik ve non-neoplastik nodüllerdeki bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Malign lezyonlarda; kolloid yokluğu, makrofaj yokluğu, TBV varlığı, nükleer tomurcuklanma varlığı benign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla idi. Bu sonuçlar literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda sitolojik incelemede Hurthle hücresi saptanan nodüllerin gri skalada belirlenen morfolojik özellikleri değerlendirildiğinde (nodül ekojenitesi, mikrokalsifikasyon varlığı, kistik alanların varlığı, halo yokluğu, kenar düzensizliği ve kanlanma paterni) maligniteyi öngörmede herhangi bir özelliğin ön planda olmadığı görüldü. Literatürde TİİAB' da Hurthle hücresi saptanan nodüllerin sonografik özellikleri konusunda az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu yayınlarda bu nodüllere spesifik bir ultrasonografik özellik tanımlanmamıştır. Nodül ekojenitesinin hipoekoikten

izoekoike kadar değişmekte olduğu, bazı olgularda kistik komponentin bulunabildiği bildirilmiştir (62,105,106). Bazı çalışmalarda sadece ultrasonografik bulguların değil aynı zamanda teknesium 99-M sestamibi ile yapılan sintigrafik çalışmaların, hatta frozen incelemelerinin de benign lezyonları malign Hurthle hücresel tümörlerden ayırt etmek için yararlı olmadığı bildirilmiştir (107,108,109). Bizim alışmamızda da nodüllerin ekojenitesi değişkendi. Ayrıca gri skalada belirlenen diğer morfolojik özelliklerin malign ve benign nodüllerde farklı olmadığı görüldü.

Literatür gözden geçirildiğinde Hurthle hücresel lezyonlarda tümör boyutu tek başına prediktif rol oynamasa da büyük lezyonların malignite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73,97,98,100,102,107,110-113). Chen ve arkadaşları retrospektif olarak inceledikleri 57 hastada; Hurthle hücresel adenomlarda ortalama boyutu  $2,4\pm 0,2$  cm, Hurthle hücresel karsinomlarda ise  $4,0\pm 0,4$  cm olarak bildirmişlerdir. Chen ve arkadaşlarının serilerinde Hurthle hücresel neoplazilerde çapı 4 cm'den büyük olanların % 65'i malign bulunmuştur. Bundan dolayı 4 cm'den büyük Hurthle hücresel neoplazilere total tiroidektomi önerilmiştir (107). Yang ve arkadaşları ise 397 tiroidektomili vakada tümör boyutunun  $>2,1$  cm olması ve erkek cinsiyetini kanser ile ilişkili bulmuşlardır (114). Giorgadze ve arkadaşları ve Sclabas ve arkadaşları tümör boyutu  $\geq 2$ cm olanların ve ileri yaşta olanların daha fazla kanser riski taşıdıklarını göstermişlerdir (63,115). Alaeden ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise nonneoplastik ve neoplastik hastalığı olanlarda nodül çapı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (6). Bazı çalışmalarda erkek cinsiyet ve/veya artmış yaşın Hurthle hücresel neoplazi olan hastalarda artmış kanser riski ile beraber olduğu öne sürülmüştür (102, 112, 116). Bizim alışmamızda da benign ve malign nodüllerin ortalama volümleri arasında farklılık olmadığı izlendi. Sadece nodül volümü/ boyutu değil yaş, tiroidin fonksiyonel durumu gibi klinik faktörlere göre de benign ve malign olgular arasında farklılık yoktu.

Çalışmamızın diğer çalışmalardan en önemli farklılığı sitolojik incelemede Hurthle hücresi saptanan nodüllerin elastosonografik olarak da değerlendirilmesidir. Sert veya katı bir yapı artmış malignite riski ile ilişkilidir. Elastosonografi maligniteyi ön görmede doku sertliğini temel alan ve nodüler tiroid hastalıklarına tanısai yaklaşımda yakın zamanda uygulanmaya başlamış bir tekniktir (9-17). Elastosonografinin temel prensibi kompresyonun sert dokularda yumuşak dokulara oranla daha az yer

değiştirmeye yol açmasıdır ve inceleme sırasında uygulanan dış kuvvet altında USG dalgalarının sapma derecesinin ölçülmesi ile skorlanır. Elastosonografi B mod görüntü üzerinde doku elastisitesine denk gelen renkli bir skalada uygulanır (43). Farklı çalışmalarda elastosonografik skorumanın malign-benign nodül ayırımı konusundaki spesifite ve sensitivitesinin %36-100 arasında değiştiği bildirilmiştir (9-17). ES ile yapılan skorlama işlemi yapan kişiye bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle doku sertliğini gösteren kantitatif bir veri olarak strain indeks (veya strain oranı) ölçümü son çalışmalarda ön plana çıkmıştır (9,11,14,17). Biz de çalışmamızda TİİAB'nin sitolojik incemesinde Hurthle hücresi saptanan nodülleri preoperatif elastosonografi ile de değerlendirdik. Bu nodüllerde transvers aksta belirlenen ES skorlarının maligniteyi desteklediğini gördük. Aynı zamanda her iki aksta strain indeks ortalamalarının malign nodüllerde benign nodüllere göre daha yüksek olduğunu saptadık ( longitudinal aksta sırasıyla  $21,24 \pm 3,79$  vs  $40,98 \pm 9,03$ ,  $p=0,03$ ). Bu öncül çalışma ile TİİAB' da Hurthle hücresi saptanan tiroid nodüllerinin benignite ve malignite ayırımında non invaziv bir metod olarak SI ölçümünün kullanılabilceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda 57 nodülün 12'si malign bulundu. Bu nodüllerin 4'ü PTK, 2'si PTK-foliküler varyant, 1'i PTK-solid trabeküler varyant, 2'si FTK, 3'ü HHK idi. Histopatolojik olarak 4 olguda kronik lenfositik tiroidit tümöre eşlik etmekte idi. Literatür gözden geçirildiğinde TİİAB'nin sitolojik incelemesinde Hurthle hücresi saptanan nodüllerin veya kronik lenfositik tiroiditli vakaların alındığı çalışmalarda lezyonların %9-66'sının benign olduğu görülmektedir (98, 99, 107, 108, 110-112, 117-121). Yine literatürde TİİAB'da Hurthle hücreli neoplazi saptanan nodüllerin %5-35' inde histopatolojik sonuç HHK dir (97,98,107,122,123 ). Bizim çalışmamızda da Hurthle hücresi saptanan nodüllerin %78,9' u benign, %21,1'i malign bulunmuştur. HHK ise 3 olguda (%5,3) saptanmıştır. Hurthle hücreli neoplazi saptanan nodüllerde malignite oranı % 37,5 iken HHK oranı %25 bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda malignite sıklığı %16-30 arasında değişmektedir ve bu serilerde tiroide ait hemen tüm maligniteler bulunmaktadır. Çalışmamızın sonuçları literatürü destekler niteliktedir (103,124). Bununla birlikte çoğu çalışma retrospektif olup patolojide Hurthle hücreli adenom veya karsinom tespit edilerek yapılmış çalışmalardır. Bu çalışmalar hiperplastik veya nonneoplastik Hurthle hücreli nodülleri kapsamamaktadır. Bu nedenle Hurthle

hücreli karsinom oranının normalden daha fazla olduğu düşüncesindeyiz (3,97, 98,102-104,107,112,113,116,120,121,125-127).

TİİAB'nin sitolojik incelemesinde Hurthle hücre predominansı saptandığında bu tiroid nodüllerine yaklaşım konusunda çok az merkezin yeterli deneyimi mevcuttur. Bazı araştırmacılar TİİAB' da Hurthle hücreli neoplazi nükleer atipi içeriyorsa total tiroidektomiyi önermektedirler (107). Bununla birlikte sellüler atipinin benign ve malign Hurthle hücre tümörlerini ayırt ettirici bir kriter olmadığı da bildirilmiştir. Çünkü sitolojik atipi, karsinomların yanı sıra adenomatöz hiperplazi, tiroidit ve Hurthle hücreli adenomda da izlenebilmektedir (110). Thompson ve arkadaşlarına göre Hurthle hücreli karsinomlar genelde agresif malign neoplaziler olduğundan tüm Hurthle hücreli lezyonlar için total tiroidektomi önerilmelidir (128). Alaedeen ve arkadaşlarına göre de dominant tiroid nodülüne uygulanan TİİAB' da Hurthle hücre hakimiyeti olan hastalara tiroidektomi uygulanmalıdır. Otörler nodüler tiroid hastalığı olanların %16'sında karsinom saptadıklarından bu gruba lobektomi ve istmektomi önermektedirler. Bununla birlikte histopatolojik tanıda karsinom saptandığında tamamlayıcı tiroidektomi gerekecektir (6). Literatürde daha eski tarihli çalışmalarda farklı yaklaşımların önerildiği de görülmektedir. Mcleod ve arkadaşları 1988'deki çalışmalarında Hurthle hücreli neoplazilerin tedavilerinin tartışmalı olduğunu, tümörün klinik davranışı ile mikroskopik özellikleri konusunda belirgin bir korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir (129). Biz çalışmamızda saptadığımız %21,1'lik malignite oranını göz önünde tutarak Hurthle hücreli saptanan nodüllerde total/totale yakın tiroidektominin uygun bir yaklaşım olduğu düşüncesindeyiz.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, TİİAB spesmenlerinde Hurthle hücresi saptanan nodüllerin sitolojik değerlendirmesinde kolloid yokluğu, TBV ve nükleer tomurcuklanma varlığı maligniteyi destekler özellikler olarak ön plana çıkmaktadır. Bu nodüllerin ultrasonografik değerlendirmesinde ise maligniteyi destekler spesifik bir morfolojik özellik bulunmamıştır. Çalışmamızda elastosonografi ile yapılan değerlendirmede malign nodüllerin SI değerlerinin benign gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle elastosonografi ile belirlenen SI değerlerinin bu hastalarda maligniteyi öngörmeye bir parametre olarak kullanılabileceği görüşündeyiz. Elastosonografi ile SI belirlenmesi gereksiz tekrarlanacak TİİAB işlemlerini ve cerrahi girişimleri de azaltacaktır. Hasta grubumuzda belirlediğimiz %21,1'lik malignite oranını göz önünde tutarak Hurthle hücresi saptanan nodüllerde total/totale yakın tiroidektominin uygun bir yaklaşım olduğunu düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hürthle cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132(8):1241-50.
2. Elliott DD, Pitman MB, Bloom L, Faquin WC. Fine-needle aspiration biopsy of Hurthle cell lesions of the thyroid gland: A cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer.* 2006; 108(2):102-9.
3. Renshaw AA. Fine-needle aspiration of Hurthle cell lesions: making the best of what consumers want. *Diagn Cytopathol.* 2003; 29(4):183-4.
4. Berho M, Suster S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol* 1997; 28:47-53.
5. Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology of thyroid and parathyroid disease. In: Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA, editors. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology.* 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins Publ, Philadelphia, 2004; 557-661.
6. Alaedeen DI, Khiyami A, McHenry CR. Fine-needle aspiration biopsy specimen with a predominance of Hürthle cells: a dilemma in the management of nodular thyroid disease. *Surgery.* 2005; 138(4):650-6.
7. MuddeGowda P. H. et al. Divide and Rule: Cytodiagnosis of Thyroid Lesions Using Pattern Analysis: A Study of 233 Cases. *Diagn Cytopathol.* 2010 Nov 9. [Epub ahead of print]
8. Wu HH, Clouse J, Ren R. Fine-needle aspiration cytology of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36(3):149-54.
9. Cakir B, Aydin C, Korukluoğlu, et al. Diagnostic value of elastosonographically determined strain index in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Endocr.* 2011; 39:89–98.
10. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Stabilito M, Tregnaghi A, Borsato S, Stramare R. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med.* 2009; 30(2):175-9.
11. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology.* 2005; 237(1):202-11.
12. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8):2917-22.
13. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, Zoppo A. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid.* 2008; 18(5):523-31.

14. Dighe M, Bae U, Richardson ML, Dubinsky TJ, Minoshima S, Kim Y. Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. *Radiology*. 2008; 248(2):662-9.
15. Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med*. 2009; 28(7):861-7.
16. Scacchi M, Andrioli M, Carzaniga C, Vitale G, Moro M, Poggi L, et al. Elastosonographic evaluation of thyroid nodules in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2009 ; 161(4):607-13.
17. Vorländer C, Wolff J, Saalabian S, Lienenlücke RH, Wahl RA. Real-time ultrasound elastography--a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg*. 2010; 395(7):865-71.
18. Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü.Basımevi 2000: 161-168.
19. P. Reed Larsen, Terry F. Davies, Martin-Jean Schlumberger, and Ian D. Hay. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, 11th ed. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007; 300.
20. Özata M. Nodüler Guatr. İn: *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım*. Epsilon Yayıncılık Hizmetleri, İstanbul, 2005; 97-130.
21. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*. 2002; 12(10):879-88.
22. Wüster C, Steger G, Schmelzle A, Gottswinter J, Minne HW, Ziegler R. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Horm Metab Res*. 1991; 23(3):131-4.
23. Thomas GA, Williams D, Williams ED. The clonal origin of thyroid nodules and adenomas. *Am J Pathol*. 1989; 134(1):141-7.
24. Larsen R, Kronenberg H, Melmed S, Polonosky K. Nontoxic Goiter and thyroid Neoplasia . In: *Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Martin Jean Schlumberger Sfala DW. Ed. United States of America. Saunders. 2002; 457-90.
25. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer *Thyroid*. 2009; 19(11): 1167–1214.
26. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3411–3417.

27. Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu SW, et al. Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1984; 144:1169-73.
28. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181(3):683-7.
29. De Los Santos, Rafogha SK, Cunningham JJ, et al. Cystic thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1990; 150:1422-7.
30. Cusick EL, Molntosh CA, Krukawski ZH, et al. Management of isolated thyroid swelling; a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *Br Med J* 1990; 301:318-1.
31. Haber RS, 2000 Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 6: 396-400.
32. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocr Metab Clin North Am* 2001; 30:339-340.
33. Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26:3-4.
34. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1941-1946.
35. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, Yee J. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193(1):207-13.
36. Pacini F, DeGroot L.J: Thyroid Neoplasia. In Leslie J. DeGroot, 6th ed. *Endocrinology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010; 1668-1702.
37. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29: 425-438.
38. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:109-42.
39. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smith JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 54:787-803.
40. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules American Association of Clinical Endocrinologist and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice fort the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practise* 2006; 12:63-102.
41. Lerner RM, Huang SR, Parker KJ. Sonoelasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16:231-9.

42. Ophir J, Alam SK, Garra B, Kallel F, Knofagou E, Krouskop T, Varghese T. Elastosonography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proc Inst Mech Eng* 1999; 213:203-33.
43. Rago T, Vitti P. Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 ; 53(5):455-64.
44. Yamakawa M, Shiina T. Strain estimation using the extended combined autocorrelation method. *Jpn J Appl Phys* 2001;40: 3872-76.
45. Shiina T, Nitta N, Ueno E, Bamber JC. Real time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method. *J Med Ultrason* 2002;29:119-28.
46. Ueno E, Ito A. Diagnosis of breast cancer by elasticity imaging *Eizo Joho medical* 2004: 36:2-6.
47. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratta SR, Zuurbier RA, Magnant CM et al. Elastosonography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202:79,86.
48. Thomas A, Fischer T, Frey H, Ohlinger R, Grunwald S, Blohmer JU et al. Real-time elastosonography an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 335-40.
49. Tan SM, Teh HS, Kent Mancer JF, Poh WT. Improving b mode ultrasound evaluation of breast lesions with real-time ultrasound elastography a clinical approach. *Breast* 2007;2008:17:252-7.
50. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T et al. Breast diseases: clinical application of US elastosonography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341-50.
51. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DF. Elastosonography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiology* 2002; 57: 1014-20.
52. Miyanaga N, Akaza H, Yamakawa M, Oikawa T, Sekido N, Hinotsu S et al. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate: a preliminary report. *Int J Urol* 2006; 13: 1514-8.
53. Konig K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermet H, Senge T. Initial experiences with real-time elastosonography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 2005;174:115-7.
54. Lyschchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Masahiro H et al. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastosonography. *Radiology* 2007;237:202-11.
55. Giovanni M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Del Pero JR. Endoscopic ultrasound elastosonography the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006; 38:1-5.

56. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al.: Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991; 67: 2137-41.
57. Mc Henry CR, Walfish PG, Rosen IB, et al.: Non diagnostic fine-needle aspiration biopsy: A dilemma in manegement of nodular thyroid disease. *The Am Surgeon* 1993; 59:415-8.
58. Z.W. Baloch, V.A. LiVolsi, S.L. Asa, J. Rosai, M.J. Merino, G. Randolph, P. Vielh, R.M. DeMay, M.K. Sidawy, W.J. Frable, *Diagn. Cytopathol.* 2008; 36: 425–437.
59. Edmund S. Cibas, MD,d Syed Z. Ali. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658-665.
60. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol.* 1987; 31:587-590.
61. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 1995; 1:410-417.
62. Maizlin ZV, Wiseman SM, Vora P, Kirby JM, Mason AC, Filipenko D, et al. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: sonographic appearance and histologic characteristics. *J Ultrasound Med.* 2008; 27(5):751-7.
63. Giorgadze T, Rossi ED, Fadda G, Gupta PK, Livolsi VA, Baloch Z. Does the fine-needle aspiration diagnosis of "Hürthle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocytic features" denote increased risk of malignancy? *Diagn Cytopathol.* 2004 ; 31 (5):307-12.
64. Jayaram G, Singh B, Marwaha RK. Grave's disease. Appearance in cytologic smears from fine needle aspirates of the thyroid gland. *Acta Cytol.* 1989; 33(1):36-40.
65. Granter SR, Cibas ES. Cytologic findings in thyroid nodules after 131I treatment of hyperthyroidism. *Am J Clin Pathol.* 1997; 107(1):20-5.
66. Kendall CH, McCluskey E, Meagles JN. Oxyphil cells in thyroid disease: a uniform change? *J Clin Pathol.* 1986; 39(8):908-12.
67. DeLellis R, Williams ED. Tumors of the thyroid and parathyroid. *Tumors, Pathology And Genetics of Endocrine Organs, WHO Blue Books Lyon IARC Pres,* 2004; 49-135.
68. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 9 th ed. Vol I, Mosby, 2004: 51-568.
69. D.P. Clark and W.C. Faquin. Hurthle Cell Lesions: Essentials in cytopathology series In: Dorothy L. Rosenthal, Series Editor, *Thyroid Cytopathology,* Springer Science and Business Media, Inc. 2005;88-102.

70. Barnabei A, Ferretti E, Baldelli R, Procaccini A, Spriano G, Appetecchia M. Hurthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009; 29:305-11.
71. Kini SR, Miller JM, Hamburger JL. Cytopathology of Hurthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. *Acta Cytol.* 1981; 25:647–652.
72. Layfield LJ, Lones MA. Necrosis in thyroid nodules after fine needle aspiration biopsy: report of two cases. *Acta Cytol.* 1991; 35:427–430.
73. Bolat F, Kayaselcuk F, Nursal TZ, et al. Histopathological changes in thyroid tissue after fine needle aspiration biopsy. *Pathol Res Pract.* 2007; 203:641–645.
74. LiVolsi VA. *Surgical Pathology of the Thyroid.* Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1990.
75. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. *Tumors of the Thyroid Gland.* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology;. Atlas of Tumor Pathology; 3rd series, fascicle 5. 1992
76. Bronner M, LiVolsi VA. Oxyphilic (Askenasy/Hurthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behavior. *Surg Pathol.* 1988; 1:137–150.
77. Erickson LA, Jalal SM, Goellner JR, Law ME, Harwood A, Jin L, et al. Analysis of Hurthle cell neoplasms of thyroid by interphase fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:911-7.
78. Maitra A. The Endocrine System. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robins Basic of Pathology. 8th ed. Saunders 2008.
79. Gököz A. Tiroid Bezi Patolojisi, İstanbul, Güneş Kitabevi 2007: 23, 757-770.
80. Li Volsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch, Sobrinho-Simoes MA. Papillary carcinomas. Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Books. Lyon IARC Pres 2004; 5.
81. Mills S. E. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Volum 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 50-66.
82. Öz F, Tiroid Lezyonları Atlası, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005.
83. Lupoli G, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999; 353: 637-639.
84. Maximo V, Sobrinho Simoes MA. Hurthle cell tumours of thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch* 2000; 437: 107-115.

85. Nakamura N, Erickson LA, Jin L, Kajita S, Zhang H, Qian X, et al. Immunohistochemical separation of follicular variant of papillary thyroid carcinoma from follicular adenoma. *Endocr Pathol* 2006, 17: 213-223.
86. Mckee GT. The thyroid gland. In: *Cytopathology*. Mosby-Wolfe 1997; 85-111.
87. Sobrinho Simoes MA, Asa SL, Kroll TG et al. Follicular carcinoma. *Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Boks Lyon* 2004; 67-73.
88. Sobriho Simoes M, Nesland JM Holm RM, Sambade C, Johannesen JV. Hürthle cell lesions of thyroid: A combined study. *Ultrastruct Pathol* 1985; 8: 131-142.
89. Saggirato E, Cappia S, Giuli PD, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocyodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5152-5158.
90. Thompson L DR, Adair C. Non-neoplastic lesions of the thyroid gland, benign neoplasms of the thyroid gland, malignant neoplasms of the thyroid gland. In Goldblum JR (eds). *Endocrin Pathology*. C L Elsevier: 2006;.1-142.
91. Matias-Gulu X, DeLellis R, et al. Medullary Carcinoma. *Tumors of Endocrine Organs, WHO Blue Books Lyon IARC* 2004; 86.
92. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhausel A, Vierhapper H, Hass O, et al. C cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol*, 1998; 22: 722-728.
93. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marques E. Can color doppler sonography aid in yhe prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003; 22:127-131.
94. Yang YJ, Khurana KK. Diagnostic utility of intracytoplasmic lumen and transgressing vessels in evaluation of Hürthle cell lesions by fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125(8):1031-5.
95. Renshaw AA. Hürthle cell carcinoma is a better gold standard than Hürthle cell neoplasm for fine-needle aspiration of the thyroid: defining more consistent and specific cytologic criteria. *Cancer*. 2002; 96(5):261-6.
96. Mai KT, Elmontaser G, Perkins G, Thomas J, Stinsson WA. Benign hurthle cell adenoma with papillary architecture: a benign lesion mimicking oncocytic papillary carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2005;13(1):37-41.
97. Arganini M, Behar R, Wu TC, et al. Hürthle cell tumors: a twenty-five-year experience. *Surgery*. 1986; 100:1108-1115.
98. Gosain AK, Clark OH. Hürthle cell neoplasms. Malignant potential. *Arch Surg*.1984; 119:515-519.
99. Har-El G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J. Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland: a tumor of moderate malignancy. *Cancer*. 1986; 57:1613–1617.



100. Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE, et al. Hürthle cell thyroid tumors: an immunohistochemical study. *Cancer*. 1987; 59:107–112.
101. Carcangiu ML. Hurthle cell carcinoma: clinic-pathological and biological aspects. *Tumori*. 2003; 89:529–532.
102. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, et al. Follicular Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer*. 1991; 68:1944–1953.
103. Nguyen GK, Husain M, Akin MR. Cytodiagnosis of benign and malignant Hürthle cell lesions of the thyroid by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol*. 1999 May; 20(5):261-5.
104. Gonzalez JL, Wang HH, Ducatman BS. Fine-needle aspiration of Hürthle cell lesions. A cytomorphic approach to diagnosis. *Am J Clin Pathol*. 1993; 100 (3):231-5.
105. Kim G, Fallon J, Batheja N. Images in thyroidology. Hürthle cell carcinoma with cardiac metastasis. *Thyroid*. 2000; 10: 443-4.
106. Lin JD, Huang BY, Weng HF, Jeng LB, Hsueh C. Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Ultrasound*. 1997; 25 (3):111-8.
107. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, et al. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg*. 1998; 227:542-6.
108. Pisanu A, Sias L, Uccheddu A. Factors predicting malignancy of Hürthle cell tumors of the thyroid: influence on surgical treatment. *World J Surg*. 2004; 28(8):761-5.
109. Mary P. Bronner, Ralph Hamilton and Virginia A. LiVolsi Utility of frozen section analysis on follicular lesions of the thyroid *Endocrine Pathology*. 1994; 5: 154-161.
110. Bondeson L, Bondeson AG, Ljungberg O, Tibblin S. Oxyphil tumors of the thyroid: follow-up of 42 surgical cases. *Ann Surg*. 1981;194:677–680.
111. Heppe H, Armin A, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Surgery*. 1985; 98:1162–1165.
112. Gundry SR, Burney RE, Thompson NW, Lloyd R. Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasm of the thyroid. *Arch Surg*. 1983; 118:529–532.
113. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer*. 2003; 97(5):1186-94.
114. Yang GC, Goldberg JD, Ye PX. Risk of malignancy in follicular neoplasms without nuclear atypia: statistical analysis of 397 thyroidectomies. *Endocr Pract*. 2003 ; 9(6):510-6.

115. Sclabas GM, Staerke 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(6):702-10.
116. Dahl LD, Myssiorek D, Heller KS. Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Laryngoscope.* 2002 ; 112(12):2178-80.
117. Miller RH, Estrada R, Sneed WF, Mace ML. Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Laryngoscope.* 1983; 93:884–888.
118. Rosen IB, Luk S, Katz I. Hurthle cell tumor behavior: dilemma and resolution. *Surgery.* 1985; 98:777-783.
119. Saull SC, Kimmelman CP. Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985; 93:58–62.
120. Azadian A, Rosen IB, Walfish PG, Asa SL. Management considerations in Hürthle cell carcinoma. *Surgery.* 1995; 118(4):711-4.
121. Taneri F, Tekin E, Salman B, Anadol AZ, Ersoy E, Poyraz A, et al. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: predicting malignant potential. *Endocr Regul.* 2000; 34(1):19-21.
122. McIvor NP, Freeman JL, Rosen I, Bedard YC. Value of fine-needle aspiration in the diagnosis of Hürthle cell neoplasms. *Head Neck.* 1993; 15:335-41.
123. McLeod MK, Thompson NW. Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990; 23:441-52.
124. Grant CS. Operative and postoperative management of the patient with follicular and Hürthle cell carcinoma. Do they differ? *Surg Clin North Am.* 1995; 75:395-403.
125. Rich P: The thyroid nodule. *Annals of Internal Medicine* 1982; 6:221-32.
126. Wasvary H, Czako P, Poulik J, Lucas R. Unilateral lobectomy for Hurthle cell adenoma. *Am Surg.* 1998; 64(8):729-32.
127. Sugino K, Ito K, Mimura T, Kameyama K, Iwasaki H, Ito K. Hürthle cell tumor of the thyroid: analysis of 188 cases. *World J Surg.* 2001; 25(9):1160-3.
128. Thompson NW, Dunn EL, Batasakis JG, Nishiyanna RH. Hurthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:155-60.
129. McLeod MK, Thompson NW, Hudson JL, Gaglio JA, Lloyd RV, Harness JK, et al. Flow cytometric measurements of nuclear DNA and ploidy analysis in Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Arch Surg* 1988; 123:849-54.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Adana'da doğdum. İlk-ortaokul ve lise eğitimimi Adana'da tamamladım. 1990 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde üniversite eğitimime başladım ve 1996 yılında mezun oldum. 1997-2002 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D'da dahiliye asistanı olarak görev yaptım. 2002-2005 yılları arasında MEB Sağlık Eğitim Merkezinde İç Hastalıkları Uzmanı olarak çalıştım. 2005-2008 yılları arasında Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde İç Hastalıkları Uzmanı olarak çalıştım. Halen Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde Endokrinoloji Yan Dal Uzmanlık Öğrencisi olarak görev yapmaktayım.