

**T.C. ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU BAŞKANLIĞI
SAĞLIK İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
İSTANBUL EĞİTİM HASTANESİ
4. GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
ŞEF : Doç. Dr. Vahit TUNALI**

**TİROİDİN HİPOAKTİF NODÜLLERİNİN PREOPERATİF İNCE
İĞNE ASPİRASYON BİOPSİSİ İLE SİTOLOJİK TANISI VE
POSTOPERATİF HİSTOPATOLOJİK TANISI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Ekrem ÇAKAR

İSTANBUL – 2003

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen kıymetli Başhekimimiz Doç.Dr.Gazi Zorer'e, hocalarım Doç.Dr.Vahit Tunalı'ya Doç.Dr.Acar Aren'e, Op.Dr.Arslan Kaygusuz'a, eski şefimiz Prof.Dr.Dursun Akdemir'e, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince hem bir dost hemde bir öğretmen olarak bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım; Op.Dr.Hüseyin Altun, Op.Dr.Yavuz Selim Sarı, Op.Dr.Binnur Karagöz, Op.Dr.Necdet Derici, Op.Dr.Güngör Üzümlü, Op.Dr.Uğur Aydın, Op.Dr.Hasan Bektaş, Op.Dr.Nurhan Gözcü, Op.Dr.Feyzullah Ersöz, Op.Dr.Oğuz Koç'a , Op.Dr.Şefika Aksoy'a, Op.Dr.M.İ.Cansunar'a, Op.Dr.İbrahim Aydın'a, Op.Dr.Nuri Timuray'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım süresince bana emeği geçen Ortopedi ve Travmatoloji Şefi Doç.Dr.Mustafa Caniklioğlu'na, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Şefi Uz.Dr.Fikret Kutlu'ya , Patoloji Klinik Şefi Doç.Dr.Erol Rüştü Bozkurt'a, Üroloji Klinik Şefi Doç.Dr.Erdinç Ünlüer'e, Kadın Doğum Klinik Şefi Doç.Dr.Serpil Bozkurt'a teşekkürlerimi sunarım.

Dört yıl boyunca birlikte çalıştığım ,acı tatlı çok şey paylaştığım ve klinikte birlikte çalıştığım,diger cerrahi uzman ve asistan arkadaşlarıma, serviste birlikte çalıştığım Dr.Abdurrahman Güner, Dr.Ayhan Güneyi, Dr.M.Altan Bitirim, Dr.Yunus Topal ve Dr.İbrahim Karagöz'e, Servis, Ameliyathane, Acil servis hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri geçen, hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr.Ekrem ÇAKAR

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
MATERYAL-METOD.....	49
BULGULAR.....	51
TARTIŞMA.....	56
SONUÇ.....	61
ÖZET.....	64
KAYNAKLAR.....	66

GİRİŞ

Tiroid nodülleri en sık görülen tiroid hastalığıdır. Ayrıca bugün dünyada muhtemelen en çok rastlanan endokrin sorundur.

Tiroid nodülleri; hem hasta, hemde hekimleri yakından ilgilendiren ve hekimler arasında tanı ve tedavi konusunda tartışmalara yol açarak önemini sürdürmektedir.. Benign nodülleri malign lezyonlardan ayırmak için pek çok tanı yöntemi önerilmiş olup bu tanı yöntemlerine giderek artan sıklıkta başvurulmaktadır.

Son 20 yılda , tiroid nodüllerinin tanısında ince iğne aspirasyon biopsisi , yeni radyonüklit ajanlar ve duyarlı ultrasonografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat benign nodülleri malign olanlardan ayırmada kullanılan bu tanı yöntemlerinin güvenilirliği değişmektedir. Bundan başka, teknik gelişmeler yeni sorunlar ortaya çıkarmış, örneğin; duyarlı ultrasonografi ile önemi bilinmeyen nonpalpabl nodüller de saptanmıştır. Dolayısı ile bu çalışmaların ameliyat için hasta seçimindeki klinik faydasını iyi değerlendirmek gereklidir. Ameliyat için hasta seçimi genellikle basit bir teste dayandırılmaz. Klinik ve laboratuvar verilerin birlikte değerlendirilmesi ile bu seçim yapılmalıdır. Eğer ameliyat kararı verilirse cerrah minimal komplikasyon riski ile hastaya en uygun çözümü getirecek bir strateji seçmelidir.

Biz bu çalışmamızda tiroidin hipoaktif nodüllerinde ince iğne aspirasyon biopsisinin tanı ve cerrahi tedaviye sağladığı katkıları belirlemeye çalıştık.

TİROİT CERRAHİSİNİN TARİHÇESİ

Tiroit, ilk kez rönesans devrinde tanınmıştır. Buna karşın tiroide ait büyümenin M.Ö. 3000 yıllarında tanımlandığı ve tiroide yönelik ilk cerrahi girişimin ise M.S. 500 yılında yapıldığı varolan bilgiler arasındadır. 16. yüzyıla kadar Albucasis, Lusitanus ve De Vigo tarafından birkaç tane tiroidektomi yapıldığı da literatürde yer almıştır.(2)

1629'da Muys, hayvan çalışmaları ile tiroit arterlerinin bağlanması gerektiğini vurgulamış daha sonra Von Walther, superior tiroit arterin ligasyonunu tanımlamıştır. İzleyen yüzyılda da seyrek olarak tiroide yönelik ameliyatların yapıldığı bilinmektedir.

1876'da Bruberger, yaklaşık %30 mortalite ile tiroit ameliyatları gerçekleştirdiğini ve büyük guatrlara bağlı solunum sıkıntısının en iyi cerrahi girişim ile giderilebileceğini belirtti. 1883'te Billroth, yaptığı tiroidektomilerde %40 mortalite olduğunu bildirdi. Bunların çoğu tetani sonucunda kaybedilmişti.(3) Weiss tetaninin total tiroidektomi nedeni ile ortaya çıktığını vurgulamasından sonra Eiselsberg, bu komplikasyonun paratiroitlerin çıkarılmasına bağlı olduğunu bildirdi. 1909'da Mac Callum ve Voegtlin, kalsiyum kontrolünün paratiroitler tarafından yapıldığını gösterdiler. (2)

Hiç kuşkusuz tiroit cerrahisinin baş mimarlarından birisi Theodor Kocherdir. 1912 yılına kadar binlerce tiroidektomi gerçekleştirdi. Özellikle total tiroidektomiden sonra miksödem geliştiğini gösterdi ve bunu "cachexia strumipriva" olarak adlandırıldı. Ancak bunun nedenini ameliyat sırasındaki trakeal travma sonucu ortaya çıkan kronik solunum sıkıntısı olarak tanımladı. Miksödemin total tiroidektomi sonrasında tiroit fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ilk vurgulayan Felix Semon'dur.(3) Kocher'in en önemli özelliği Billroth'un aksine ameliyatları mümkün olduğunca kansız bir ortamda ve yavaş yapmasıdır. Böylece hipoparatiroidizm ve rekürren larengeal sinir paralizisi gibi komplikasyonlardan kaçınmayı başarmıştır. Kocher, tiroidin patofizyolojisine ve cerrahisine olan katkıları nedeniyle 1909 yılında Nobel tıp ödülünü kazandı.(2,3)

1891'de George Murray'ın koyun tiroidinden hazırlanan ekstreleri kullanmasından yaklaşık 30 yıl sonra Kendall, tiroksini izole etti. 1930'da ise Berger'in tiroksini sentezlemesi ve tiroksinin tedaviye girmesiyle total tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm büyük ölçüde sorun olmaktan çıktı.(1,2,3)

1909'da Major, tiroidin vasküler yapısını ortaya koydu. 1929'da Wilson tiroidin lenfatik ağ yapısını tanımladı. 1921 yılında Plummer, T4'ün vücut hücrelerindeki metabolik aktiviteyi arttırdığını bildirmesinden yaklaşık 2 yıl sonra hipertiroidili hastaları, lugol solüsyonuyla ameliyata hazırladı. Böylece toksik guatr süprese edilerek tiroit krizinin çok az oranda görülmesi sağlandı.

Amerikada tiroit cerrahisindeki gelişmeler Avrupadan dönen William Stewart Halstead'le başlamıştır. Halstead, 1883'de kanamayı kontrol eden hemostatları geliştirdi. Böylece ameliyatlar daha az kanlı bir ortamda yapılmaya başlandı. Halstead'ın en önemli özelliklerinden birisi, ABD'de tiroit cerrahisi ile ilgili ilk kitap bölümünü yazmış olmasıdır.(4)

Aynı yıllarda ABD'de tiroit cerrahisindeki gelişmelerde katkısı olan ekip Mayo kardeşlerdir. Charles Mayo 1912'ye kadar 278 ekzoftalmuslu ve hipertiroidik guatrlı hastayı mortalitesiz ameliyat etti ve strap kaslarının kesilmesi ile tiroide daha kolay ulaşılabileceğini vurguladı. Yine dikkatli bir diseksiyonla paratiroidlerin korunarak tetaniden kaçınılabileceğini gösterdi.(3,4)

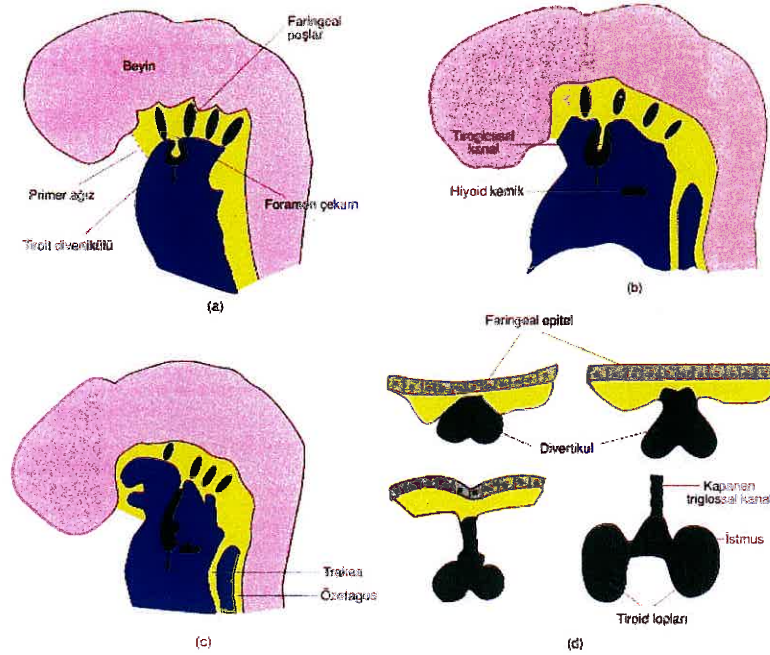
Görüldüğü gibi günümüzde uygulanan modern cerrahi prensipler, büyük uğraşlar sonucu ortaya çıkmıştır. Gelişmelerin bu noktada kalmayacağı bir gerçektir.

GENEL BİLGİLER

TİROİT EMBRİYOLOJİSİ

Brankial arkus ve farengeal poşlar gelişirken, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroit bezi bir divertikül (tomurcuk) şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve **Foramen cecum** adını alır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalması sonucu kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loplu tiroit haline döner ve boyun orta hattında hiyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar.

Altıncı haftadan itibaren üçünü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timüse döner. Dördüncü faringeal poş da dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır. Dorsal kısım üst paratiroidler haline dönerken, ventral parçalar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber **ultimobrankial cisim** oluştururlar. Dördüncü poşun ventrali, 5. poş ve ultimobrankial cisim **kaudal faringeal kompleks** adını alır.(5)



Şekil 1 Tiroidin gelişimi

Alt paratiroidler timüsle beraber farinks duvarından ayrılıp kaudal ve medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timüstan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timüs ise alt boyun ve mediastine iner. Kaudal farengeal kompleks, farinksten ayrıldıktan sonra üst paratiroidler kendi yerleşim bölgelerine giderken, ultimobrankial cisim (lateral tiroit) yukarıdan inen median tiroidin lateral loplarıyla birleşir ve Kalsitonin salgılayan parafoliküler hücrelere (C hücresi) farklılaşır.

Bu sıralarda tiroit kaudale doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve 7. hafta sonunda tiroit son şeklini alır.(5)

Tiroidin gelişimindeki kritik devre yedinci haftaya kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar. Anomalilerden en sık rastlanılan ektoptik tiroit ve tiroglossal kisttir. Ektoptik tiroit dokusu, anormal kalp morfogenezisine sekonder ortaya çıkar ve sublingual, yüksek servikal veya mediastinal yerleşimli olabilir. İntrakardiyak yerleşim, daha farklı bir yolla, kalp endotelinde tiroit dokusunun farklılaşması sonucu gelişir.

Tiroglossal kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur, ancak epitelin anormal çoğalması sonucu lümeni kapanarak piramidal lop haline döner ya da epitelinin salgıladığı proteinden zengin sıvıyla dolup tiroglossal kist adını alır.(5,6)

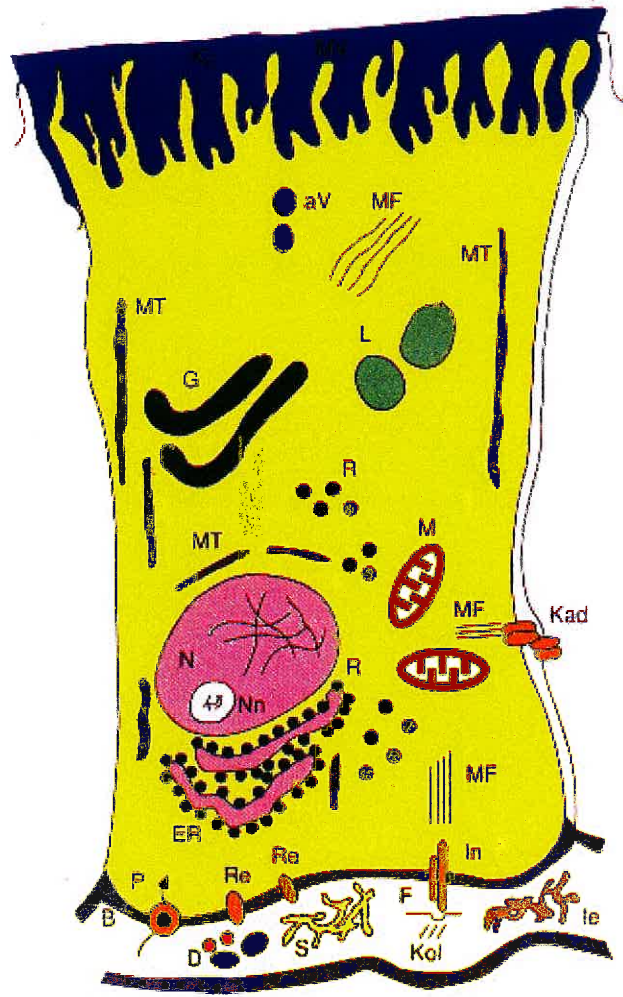
Diğer az rastlanılan anomali, ultimobrankial cismin median tiroitle birleşmemesi sonucu ortaya çıkar. Bu durumda normalden fazla parafoliküler hücrelerden oluşan doku kalır, bu doku ileride neoplastik değişikliklere uğrayabilir.

TİROİT HİSTOLOJİSİ

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobulasyonlara neden olur. Ancak bunlar gerçek lobulasyondan ziyade psödolobulasyon şeklindedir. Bu lobulasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Erişkin tiroit yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Bir follikülün çapı ortalama 30 mm'dir. Her lobül bir arter ve ven içerir. Bunlar zengin kapiller ağ yapacak şekilde interfolliküler alana dağılırlar.(7)

Stromada kan damarlarında ve folliküler hücrelerde sonlanan sempatik ve parasempatik sinir lifleri vardır. Sayıca daha fazla olan sempatik lifler servikal ganglionlardan kaynaklanır ve tiroide gelen damarlarla birlikte tiroide ulaşır. Parasempatik lifler vagus sinirinin dalları olan laringeal sinirlerden gelir. Stromanın diğer elemanı zengin lenfatik ağıdır.

Tiroidin temel yapısını oluşturan her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur, ancak normal bir follikülün çoğunu küboidal hücreler yapar. Follikül hücresine **tirosit** adı da verilir. Follikül yapısında bulunan parafolliküler hücrelerin folliküler lümenle ilişkileri yoktur. Bu hücreler tek tek ya da kümeler halinde follikülerin hücreler arasında yer alabileceği gibi, interfolliküler stromaya da yerleşebilirler. Bazal membranla temas halinde olan bu hücreler özellikle tiroit loplara'nın üst ve orta 1/3 kesiminin posterolateralinde daha yaygın olarak bulunurlar. Follikül yapısında bulunabilen diğer bir hücre Hürthle hücresi olup kolloid lümenle ilişkidir, ancak fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Folliküler hücrenin polaritesi lümenle doğru iken parafolliküler hücrenin polaritesi interfolliküler kapillerlere doğrudur. Tirositlerde T3 ve T4 hormonları, parafolliküler hücrelerde tirokalsitonin hormonu sentezlenir. Bu hormonlar stromadaki kapillerler aracılığıyla sistemik dolaşıma geçerler.(7,8)



Şekil 2 Tiroit histolojisi

Tiroidin histolojik yapısı TSH'nın kontrolü altındadır. TSH uyarısı arttığında follikül hücreleri kolumnar hale gelirken kolloid endositozunun artması sonucu folliküler lümen küçülür. İyot eksikliğinde olduğu gibi TSH uyarısı devam ederse folliküler hücreler hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Amaç periferde yeterli hormon verebilmektir. Bu sırada lümeneye doğru uzayan mikrovilluslar papiller yapılara dönüşmeye başlar. Endositoz, kolloid yapımından fazla olduğu için lümendeki kolloid miktarı daha da azalır ve kollapsa kadar gidebilir. Yine TSH'nın etkisine bağlı olarak interfolliküler kapiller ağ çok belirginleşir ve tiroit sert, koyu kahverengi görünüm kazanır.(8,9)

Bu olayların tersi, dolaşımdaki TSH'nın düşük olduğu durumlarda ortaya çıkar. Bu durumda ya dolaşımda yüksek miktarda tiroit hormonu vardır (hipertiroidizm veya eksojen tiroksin tedavisi) ya da hipofiz yeteri kadar TSH yapamamaktadır. Sonuçta follikül hücreleri alçak küboidal hale gelir. Luminal yüz, mikrovillusların ileri derecede azalması sonucu düzleşir. Endositoz çok azaldığı için, aşırı kolloid birikimine bağlı kolloid lümen distandü hale gelir.

Follikül yapısında bulunan parafolliküler hücrelerin tiroisitlerden en önemli farkı sitoplazmasında amiloid fibriller ve fazla miktarda nöro-endokrin granüller içermesidir.

Hiperkalsemiye parafolliküler hücrelerde hipertrofi ve kalsitonin içeren granüllerde artma olurken depo edilmiş hormon,interfolliküler kapillerle salınır. Hipokalsemiye ise hormon salınması için gerekli uyarı azalacağından hücre sitoplazmasındaki sekretuar granüllerin sayısı artar ve hormon salınmasında azalma olur. Bu değişimlere karşın kalsitonin kan kalsiyum düzeyi üzerindeki etkisi fizyolojik sınırlar içerisinde kalmaktadır. Örneğin, hiperkalsemiye kan kalsitonin düzeylerinde beklenen artış saptanmaz.(9)

TİROİT FİZYOLOJİSİ

Tiroit,T3 ve T4 sentezleyen folliküler hücreler ve kalsitonin sentezleyen parafolliküler hücrelerinden oluşur. Folliküler hücrelerin polaritesi kolloid lümeneye doğru iken, parafolliküler hücreler bazal membran ile temas halindedir ve lümenle ilişkileri yoktur.

Tiroit hormonunun yapımı için gerekli madde iyottur. Günlük iyot gereksinimi 100-200 mikrogram arasında değişir. İyot azlığında nodüler guatr, hipotiroidizm ve folliküler tiroit karsinomu ortaya çıkabilir. İyot fazlalığında otoimmün tiroit hastalıkları (Graves ve Hashimoto), papiller tiroit karsinomu gelişebilir. İnorganik iyot (iyodür) gastrointestinal

sistemden hızlıca absorbe edilerek tiroitten gelen iyodürle beraber, ekstrasellüler iyodür havuzuna girer. Bazal membranından aktif transportla tiroisitlere geçen iyodür. apikal membranda tiroit peroksidaz enzimi (TPO) ve hidrojen peroksit aracılığı ile organik iyot haline geçerek tiroglobulinlere bağlanır. Böylece monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşur. İki DİT birleşerek T4, bir DİT ve MİT birleşerek T3 ortaya çıkar. Bu reaksiyon da TPO ve H2O2 tarafından başlanır. Tiroglobuline bağlı bu hormonlar ve iyodotirozinler follikül lümeninde, kolloid içinde depo edilir. Periferde hormon gereksinimi olduğunda, tiroglobulin-hormon kompleksi kolloid damarları ile beraber endositoz yoluyla alınır ve lizozomlara gelir. Lizozomal hidroliz ile Tg, T3-T4'den ayrılır ve T3, T4 bazal membran yoluyla dolaşıma katılır. Tiroglobulinden ayrılan iyodotirozinler deiyodine olarak hormon yapımı için tekrar döngüye girerler. Tiroit hormon yapım aşamalarını inhibisyona uğratan önemli farmakolojik maddeler bulunmaktadır.(11,12)

	AŞAMA	İNHİBİTÖR
(1)	I transportu	CIO4, SCN, TcO4
(2)	İyodinasyon	SCN, tiyonamidler (propil tiourasil (PTU), Metimazol (MMI))
(3)	Sentez	SCN, tiyonamidler (PTU, MMI)
(4)	Kolloid rezorbsiyonu	Kolşisin, Lityum, İyodür
(5)	Proteolizis	İyodür
(6)	Deiyodinasyon MİT-DİT	Dinitrotirozin
(7)	T4 Deiyodinasyon	PTU

Dolaşımdaki tiroit hormonları tiroksin bağlayan globülin (TBG), tiroksin bağlayan prealbümin (TBPB veya TTR) ve albümine bağlanarak taşınır. TBG dolaşımdaki tiroit hormonlarının yaklaşık %75'ini taşır. Az miktardaki T4 ve T3 hormonları serbest halde dolaşır. Proteine bağlı hormonlar gerektiğinde serbest hale geçer ve dokuların hormon gereksinimi karşılanır. Metabolik aktiviteden serbest T3 sorumludur.

Periferdeki T3'ün çoğu T4'den deiyodinasyon yoluyla oluşur. T4'ün dış halkasındaki iyodin atomu tip I deiyodinaz (tip I-D), iç halkasındaki iyodin atomu tip III deiyodinaz (tip III-D) tarafından çıkarılarak, T3 ve rT3'e dönüşüm sağlanır. Tip I-D enzimi en çok plazma ve karaciğerde, Tip II deiyodinaz enzimi (Tip II-D) ise hipofiz, beyin ve kahverengi yağ

dokusunda, Tip III-D enzimi beyin, karaciğer, plasenta ve deride yoğundur. T4→ T3 dönüşümü tiroit dışı hastalıklarda ve bazı ilaçların etkisi ile inhibe olabilir. T4'ün yarı ömrü ortalama 7 gün, T3'ün ise 1-3 gündür. (13)

Tiroit hormonları periferde birçok metabolik olayda rol oynayarak büyüme ve gelişmeyi sağlar. Bunu başarabilmek için T3 önce hedef organ nükleusunda bulunan tiroit hormon reseptörlerine (TR) bağlanır. T3-TR kompleksi de ilgili genin düzenleyici bölgesindeki tiroit hormon reseptör yanıt elemanlarına (TRE) bağlanarak geni aktive eder. Tiroit hormonlarının miktarı TR reseptörlerinin ekspresyonunun belirler. Örneğin serum tiroit hormon düzeyi azalırken, TR sayısı artar.

Tiroit hormonlarının etkileri, T3'ün düzenlenmesi sonucu eksprese ettiği genlerin ürünleriyle ortaya çıkar. Örneğin karaciğerde defosforilaz kinaz ve lizozomal & oksidaz enzimlerini kodlayan gende ekspresyona neden olarak karaciğer glikojen depolarının mobilizasyonu sağlar. Hipofizde ise TSH genlerini etkileyerek TSH'nın salınma miktarını belirler.

Tiroit hormonlarının yapım ve salınması hipotalamus – hipofiz – tiroit eksenindeki etkileşimlerle belirlenir. Anterior hipofizden salınan TSH; alfa ve beta polipeptit zincirlerine oligosakkarit molekülerinin eklenmesi ile oluşan hormon olup, tiroidin aktivitesinde primer rol oynar. TSH, tiroisit membranındaki G proteinleri ile ilişkide olan TSH reseptörlerine bağlanarak sinyal aktarım sistemlerini harekete geçirir. G proteini tarafından aktive olan adenilat siklaz, cAMP yapımını artırır. cAMP ise, protein kinaz A sistemini harekete geçirerek ilgili gende transkripsiyonu başlatır. TSH reseptörünün 1., 2. ve 3. intrasitoplazmik lupları cAMP yapımından sorumlu kısımlardır. TSH reseptörlerindeki mutasyonlar bazı tiroit hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olabilir.(10)

TSH'nın yapım ve salınması; hem hipotalamustan salgılanan TRH'nın, hemde periferde dolaşan tiroit hormonlarının etkisi altındadır. TRH, tiroitlerdeki TRH reseptörlerini aktive ederek TSH yapımını başarırken, kendi salınması da tiroit hormonlarının negatif feed back kontrolündedir. Tiroitlerdeki T3 (%50'si sirkülasyondan, %50'si lokal T4→ T3 dönüşümünden) TSH yapımını direkt olarak inhibe ederken, tiroitlerdeki TRH reseptör sayısını azaltarak bu inhibisyona katkıda bulunur. Ayrıca T3, tiroit membranında bulunan ve TRH'yı parçalayan piroglutamil aminepeptidaz aktivitesini de artırarak TRH'nın TSH üzerindeki uyarıcı etkisini önler.(13,14)

Hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenindeki dışındaki değişkenlerde tiroit hormonlarının düzenlenmesi etkiler. Gebelikte ve mol hidatiformda olduğu gibi hCG tiroit hormon yapımını uyarabilir. Glikokortikoidler TSH'yı baskılayarak tiroit hormon yapımını azaltabilir.

Katekolaminler tiroit hormonlarının salınması üzerine direk uyarıcı etkiye sahiptirler. Ayrıca tiroitte adrenerjik innervasyon olduğundan sempatik aktivite ile hormon yapımı arttırılmaktadır. Yine tiroit hormonları, dokuların katekolaminlere olan yanıtını arttırır.

Tiroit hormon düzenlenmesinde rol oynayan diğer faktörler;

- Tiroit dışı hastalıklar
- Açlık
- Çevre ısı değişimleri
- Yaş
- Yükseklik
- Egzersiz
- Farmakolojik ajanlar (salisilat, amiodaron, rifampicin, propranolol gibi)

Tiroit dışı hastalıklardan bazılarında, tiroit hormon yapımı azalmasına karşın, TSH yükselmesi gözlenmez. Buna ötiroid hasta sendromu denir. Yine birçok patolojik durumda ortaya çıkan sitokinler, tiroit fonksiyonlarında kısmi inhibisyona (düşük T3 sendromu) neden olabilir.

Ayrıca tiroitte otoregülasyon mekanizması da vardır. Buna göre iyot azlığından; folliküler hücrelerin iyot tutulumunda artma, fazlalığında ise azalma olur. Yüksek miktarda iyot fazlalığı, önce iyot organifikasyonunda düşüşe, daha sonra yüksekliğe neden olur. İlkine Wolff-Chaikoff etki, ikincisine Wolff-Chaikoff etkiden kaçış yada tiroidin adaptasyonu denir. Ancak yapılan çalışmalarda otoregülasyondan TSH'nında sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.(14)

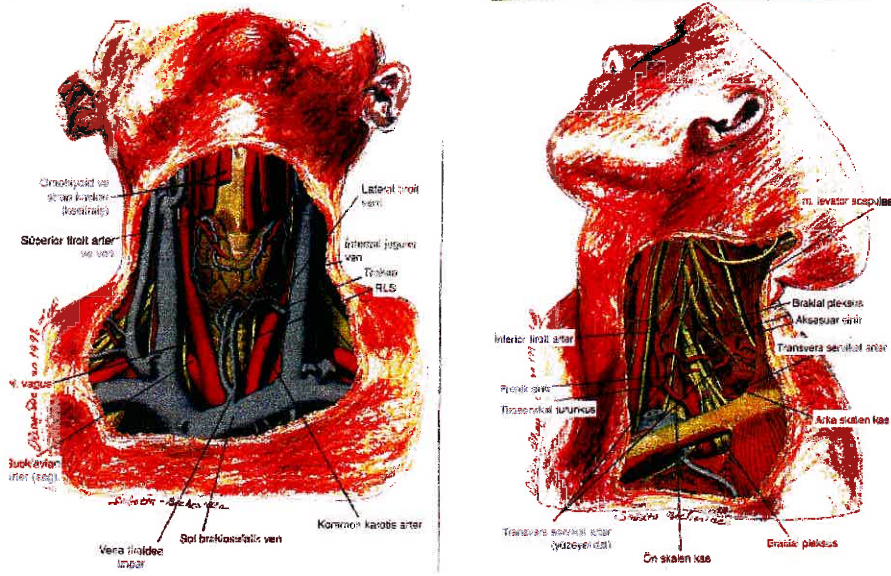
TİROİT ANATOMİSİ

Yenidoğanda ortalama 1,5 g ağırlığında olan tiroit, 16 yaşına kadar yavaş yavaş büyüyerek erişkinde ortalama 17-20 g ağırlığına ulaşır. Bazı kaynaklarda ağırlık 20-30 g olarak belirtilmektedir. Vücudun yaş kitlesi artıkça tiroidinde büyüklüğü artmaktadır. Dolayısıyla tiroit erkeklerde daha büyüktür. Yine aynı kaynağa göre, tiroidin büyüklüğü ile boy arasında da doğru orantı vardır.

Larinks ve üst trakeal halkaların anterolateral parçalarını saran tiroit, genellikle iki lateral lob ve bunları birleştiren istmustan oluşur. Her bir lateral lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3

cm, kalınlığı ise 2-4 cm olup, tiroit kıkırdağın ortası ile 6.trakeal halka arasında uzanır. Genellikle 1 ile 4. Trakeal halkalar üzerine yerleşim gösteren istmusun kalınlığı ve genişliği, insandan insana göre değişir ve ortalama olarak 1-1.5 cm genişliğinde, 2-6mm kalınlığındadır. Zayıf insanlarda krikoid kıkırdağ ile sternal çentik arasında kalan bölgede, krikoid kıkırdağın 1-1,5 cm altında palpe edilebilir.

Tiroit, yüzeyden derine (önden arkaya) doğru; deri, süperfisyal fasya (platisma dahil), derin boyun fasyanın yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohiyoid, sternohiyoid ve sternotiroit kasları tarafından örtülüdür. Arka medialde özefagus ve trakea, arka lateralde karotis kılıfı ve içeriği tarafından sınırlanmıştır.



Şekil 3: Boyun anatomisi

Tiroit normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdağ ve üst trakeal halkalara, sıkıca yapışıktır ve rekürren laringeal sinirin en çok bu bölgede yaralanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Lateral lobun posterosüperiorunda, süperior; posteroinferiorunda, inferior paratiroidler yerleşmiştir. Normal tiroit dokusu yumuşak, açık şarap kırmızısı renginde olup, ince bir kapsülle sarılıdır. Bu kapsül tiroidi örten boyun fasyası ile karıştırılmamalıdır. Gerçek bağ dokusundan oluşan bu kapsül bezin içine doğru septalar halinde uzanır. Tiroidi örten fasyanın adı için fikir birliği yoktur. Dolayısıyla literatürde pretrakeal fasya, peritiroit kılıf, tiroit fasyası yalancı tiroit kapsülü veya tiroidin cerrahi kapsülü olarak adlandırılmıştır. Bu fasya piramidal lop varsa onu da sarar ve istmusun yukarısına kadar uzanarak anterior

süspansuar ligament adını alır. Yerleşimi nedeniyle gözle görülemediği gibi ince yapılı insanlarda bile palpe edilemeyebilir.

Embriyoloji bölümünde de denildiği gibi tiroit dokusunun gelişimi ve yerleşimi sırasında bazı anomaliler ortaya çıkabilir. Bir lobun gelişmemesi %0.1'den daha azdır. İsthmus ise %10 oranında görülmeyebilir. Yaklaşık %7 oranında bir lop diğerinden küçüktür (sol < sağ). Diğer yandan embriyolojik gelişme sırasında çoğu zaman dejenere olan tiroglossal kanal açık kalabilir ve tiroglossal kist ve/veya fistül gelişebilir. Tiroglossal kist veya fistül, genellikle hiyoid kemik ve dil kökü arasında görülmekle beraber, dil kökü ile sternal çentik arasındaki bölgeye de yerleşmiş olabilir.

Tiroglossal kanal kalıntısında bulunan epitelin aşırı proliferasyonu, orta hatta (hiyoid kemik altında veya üstünde) ektopik tiroit dokusu gelişimi ile sonuçlanabilir. Bunlardan birisi %0.03 oranında görülen lingual tiroit olup, büyümesi sonucu lingual guatr ortaya çıkar. Bazen bu doku fonksiyon görebilen tek tiroit dokusudur.(15) Bunların dışında juguler venin lateralinde, intratorasik bölgede (periaortik bölge ve perikardda) ektopik tiroit dokusu bulunabilir. İntratorasik yerleşim, kalp ve büyük damarların mediastinuma inmesi sırasında ortaya çıkar. Ektopik tiroit dokusunda kanser gelişme oranı son derece düşük olup, tüm tiroglossal kistlerde kanser gelişme oranı %1 civarındadır.

Tiroglossal kanalın kaybolmaması ve epitelinde proliferasyon olmasıyla piramidal lop gelişebilir. Ortalama %30-50, bazı kaynaklara göre %80 oranında görülebilen bu yapı, daha çok isthmusun sol üst kısmı ile birleşik haldedir. Çapı 2-3mm olan piramidal lop, bazen hiyoid kemiğe kadar uzanır. Endemik guatr ve Graves hastalığında çok fazla büyüeyebilen piramidal lop, tiroidektomi sırasında çıkarılmalıdır. Aksi halde post operatif devrede büyüeyebileceği gibi, Graves hastalığının tekrarlanmasına da neden olabilir.(16)

Diğer önemli bir nokta, tiroit dokusunun boyundaki lenf düğümlerinde görülebmesidir. Tiroit dokusunda papiller kanser olmadığı kanıtlanmasına karşın, tiroit dokusu içeren lenf düğümleri internal juguler venin lateralindeyse papiller kanser metastazı olarak kabul edilir.(17) Eğer lenf düğümü, internal juguler venin medialindeyse ve tiroit dokusuna ait bir kaç adet follikül, lenf düğümünün kapsülü altında ve periferik olarak yerleşmişse, metastaz olarak kabul edilmemektedir.

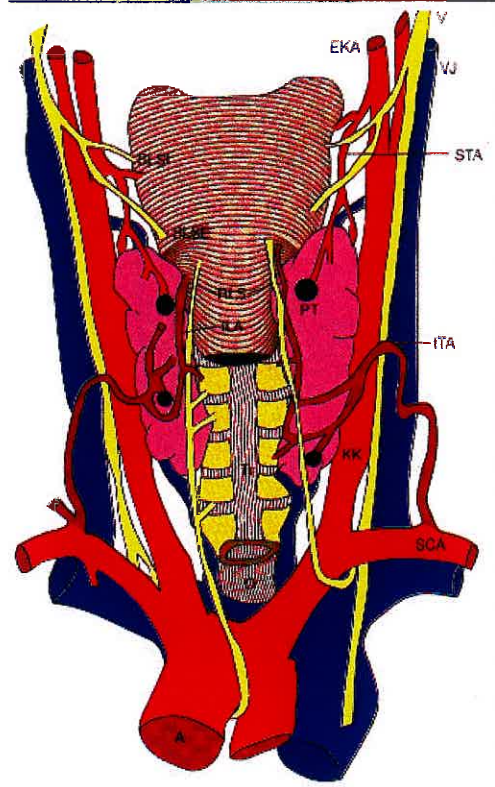
Tiroidin Kan Dolaşımı

Arteriyel Dolaşım:Tiroit, genel olarak süperior ve inferior tiroit arterler tarafından beslenir. Arteria tiroidea ima, üçüncü bir arter sistemi olarak tiroidin kan akımına katkıda bulunabilir. Görülme oranı %1.5-12.2 arasında değişir ve bazen inferior tiroit arterin yerine

geçecek kadar büyük çaplı olabilir. En sık innominate arter veya aortadan, çok ender olarak internal torasik arterden ayrılan bu dal, trakea önünde seyrederek tiroide ulaşır. Bu nedenle trakeotomi sırasında sorunlara yol açabilir. Bunların dışında küçük trakeal ve özefageal dallar da tiroide gelebilir. Tiroitteki normal kan akım hızı 5ml/g/dk dır.

Süperior tiroit arter

Eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Karotis üçgen içinde, tiroit kıkırdağının hemen üstünde, hiyoid kemiğin büyük boynuzunun hemen altında, eksternal karotis arterin ön yüzünden ayrılarak öne ve aşağı doğru seyrederek. Superior laringeal, sternokleidomastoid ve laringel dalları verdikten sonra tiroidin üst kutbuna anteromedialden bir kaç dala ayrılarak girer. Bunlar; posterior tiroidi ve üst paratiroidi besleyen posterior dal, tiroidin anteriorunu besleyen anterior dal, istmus ve/veya piramidal lobu besleyen piramidal daldır. Süperior tiroit arter medialde inferior konsriktör kaslar ve süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile yakın komşuluk gösterir. Süperior tiroit arterin süperior laringeal sinirle olan ilişkisine, süperior laringeal sinirin seyri anlatılırken tekrar değinilecektir.



Şekil 4: Tiroidin arteriel ve venöz dolaşımı.

İnferior tiroit arter

Subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan çıkar. Karotis kılıfının arkasında ve anterior skalen kasın ön kenarında yukarı doğru seyrederek yaklaşık krikoid kıkırdak düzeyinde mediale doğru karotisi arkadan çaprazlayarak döner ve lup şeklinde aşağı doğru inerek tiroidin alt kutbu hizasına gelir. Buradan tekrar yukarı döner ve tiroidin yaklaşık orta kısmında tiroide ulaşır. Tiroide girmeden önce inferior, posterior ve internal olmak üzere üç dala ayrılır. Bunlardan biri çoğu zaman alt paratiroide giden izole dalı oluşturur ve uzunluğu genellikle 8-12mm olup, 1-40mm arasında değişebilmektedir.(17) Ayrıca küçük bir dal üst paratiroidi besleyebilir. En arka dalı ise trakea ve larinkse ulaşarak bu oluşumların vaskülarizasyonuna katkıda bulunur. Bu arterin rekürren laringeal sinirle olan komşuluğuna daha sonra rekürren laringeal sinir anlatılırken değinilecektir. İnfierior tiroit arter krikoid kıkırdak düzeyinde mediale doğru dönerken servikal sempatik zinciri arkasından çaprazlar. Tiroidektomi sırasında inferior tiroit arter çok fazla lateral-derinde aranacak olursa, servikal sempatik zincir zedelenebilir ve Horner sendromu ortaya çıkabilir. İnfierior tiroit arter sağda %3, solda %1 oranında görülmez.

Venöz dolaşım:

Tiroit dokusu içindeki venler küçük çaplı olup kapsüler bölgeye geldiklerinde büyürler ve aralarında çok fazla anastomoz yaparlar. Böylece tiroidin yüzeyinde görülen tipik venöz ağ oluşur. Genelde bu venlerin duvarları oldukça zayıftır. Graves hastalığı gibi patolojik durumlarda venlerin çapında belirgin bir artış vardır, dolayısıyla bu hastalık için yapılan tiroidektomilerde önemli miktarda kanama olabilir. Kapsüler venöz ağ, sayıları ve yerleri değişmekle beraber, üç ayrı ana vene drene olur.

Süperior tiroit ven,

Süperior tiroit arterin anterolateralinde seyrederek direkt olarak ya da krikotiroit dallar yoluyla indirekt olarak süperior karotis üçgenindeki arterleri çaprazlar ve internal juguler vene drene olurlar. Lateral veya orta ven grubu değişik sayılarda olup tiroidin lateral kenarından çıkarak strap kaslarının hemen derininden internal juguler vene katılırlar. Özellikle büyük tiroitlerde, tiroit mediale doğru çekildiğinde juguler ven ve lateral venler, kapsüler ven gibi algılanabilir.

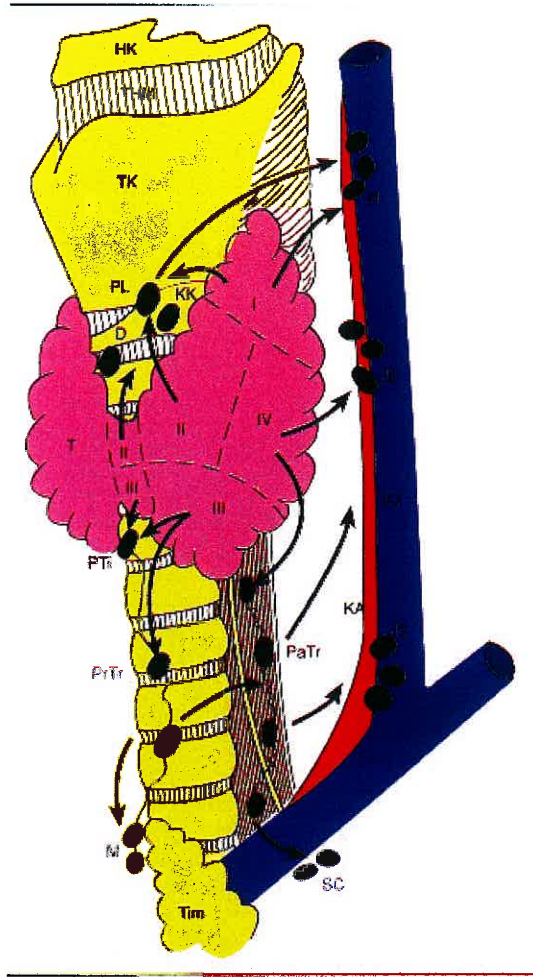
İnferior tiroit ven

Tiroidin alt kutbunu, bir veya birkaç dal şeklinde veya diğer taraftan gelen dallarla pleksus halinde (plexus thyroideus impar) terk eder ve çoğunlukla innominate vene direkt olarak drene olurlar. Bu şekilde organize olmuş inferior tiroit venler, trakeotomi sırasında kanayabilir. Lateraldeki inferior venler, özellikle önden seyreden rekürren laringeal sinirle yakın komşulukta olabilir. Dolayısıyla bu venler bağlanırken rekürren laringeal sinirin zedelenebileceği akılda tutulmalıdır. Substernal guatrların çıkarılması sırasında da inferior tiroit venler sorun yaratabilir. Klavikulanın turnike etkisine bağlı olarak kanama ortaya çıkabilir. Bu nedenle substernal guatr bir an önce boyuna doğurtularak klavikulanın turnike etkisi ortadan kaldırılmalıdır.

Tiroidin Lenfatik Drenajı

İntraglandüler lenfatik kapillerler önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra istmus ve diğer lobla ilişkide olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroidi terk ettikten sonra, direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (jukstaviseral; santral grup), direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincire (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar.

Tiroit; üst kutup, istmus ile alt anteromedial, istmus ile üst anteromedial ve posterolateral olarak dört kısma ayrılırsa, lenfatik drenaj yönlerinin daha kolay şematize edilmesi sağlanır. Tiroidin üst kutup lenfatiği prelaringeal lenf düğümlerine doğrudur. Bu kanallar aynı zamanda direkt olarak üst internal juguler lenf düğümlerine gidebilir. Bu nedenle üst kutupta yerleşmiş papiller kanserlerin 2/3'ü lateral boyun lenf düğümlerine metastaz yapabilir.(18) İstmus ile üst anteromedial tiroidin lenfatiği prelaringeal lenf düğümlerine, istmus ile alt anteromedial tiroidin lenfatiği pretrakeal lenf düğümlerine drene olur. Posterolateral tiroidin lenfatik drenajı paratrakeal (rekürren laringeal zincir) lenf düğümlerine doğrudur.



Şekil 5: Tiroidin lenfatik dolaşımı ve bölgesel lenf nodları.

Daha önce, boyun anatomisinde de belirtildiği gibi prelarineal lenf düğümlerinden çıkan efferent lenfatik kanallar pretrakeal ve üst internal juguler lenf düğümlerine gider. Pretrakeal lenf düğümlerinden ayrılan efferent lenfatik damarlar aşağı doğru mediastinumuna, yukarı ve yana doğru paratrakeal lenf düğümlerine veya orta internal juguler lenf düğümlerine ulaşır. Paratrakeal lenf düğümleri (rekürren laringeal zincir) posterior özofagus, larinks ve trakeanın posteriorundaki lenf kanalları ile ilişkide olup, efferent lenf damarları orta ve alt internal juguler zincire ve subklavian üçgendeki transvers boyun zincirine doğrudur. Bazen tiroidin posterior ve süperior bölgelerinin lenfatığı retrofaringeal bölgeye ulaşabilir.

Sonuç olarak, üst kutup hariç tiroidin lenfatik drenajı esas olarak santral gruba doğrudur denebilir. Lateral boyun lenf zinciri tiroit lenfatığının drene olduğu ikincil bölgedir. Santral bölgenin lenfatik drenajında obstrüksiyon olursa, retrograd yolla lateral boyun lenfatik sisteme yayılma olabilir. (19)

Tiroidin İnnervasyonu

Tiroidin innervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler servikal gangliondan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla beze ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, laringeal sinirler yoluyla tiroide gelirler.

TİROİDİN ÖNEMLİ KOMŞULUKLARI

Fasya ve kaslar

Tiroid lateralden sternokleidomastoid, önden sternotiroit ve sternohiyoid kasları tarafından örtülür. Sternohiyoid ve sternotiroit kasları strap kasları olarak bilinirler. Bir çok kaynakta tirohiyoid, bazı kaynaklarda omohiyoid kasları da strap kasları grubuna dahil edilirler. Her iki sternohiyoid ve sternotiroit kasları orta hatta tam olarak birleşmezler. Bu nedenler sternohiyoid ve sternotiroit kaslarını saran derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ile tiroidi saran derin boyun fasyasının orta (viseral) tabakası birbirleri ile temas halindedir ve bu sınırlı alanda derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası üzerinde sadece subkütan doku (boynun yüzeyel fasyası) vardır.(20)

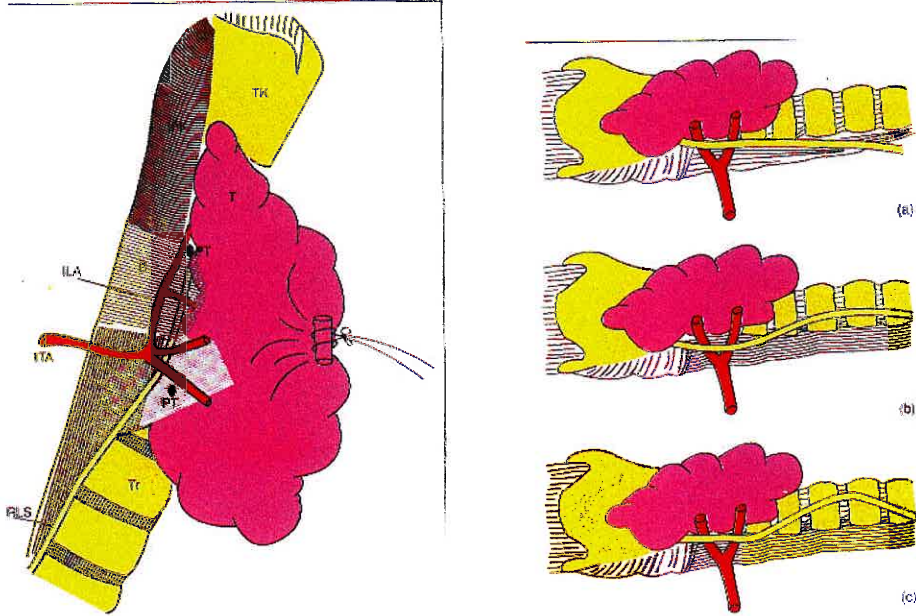
Tiroidin üst kutbuna ulaşmakta zorluk çekilen olgularda strap kaslarının kesilmesi gerekebilir. Bunun için sternokleidomastoid ve sternotiroit arasındaki fasya vertikal olarak açılır, böylece sternokleidomastoid laterale, sternohiyoid kası mediale kolayca çekilebilir. Sternohiyoid ve sternotiroit kaslarının büyük bir kısmının motor innervasyonu kaslara alt kesimlerinden giren ansa servikalisin dalları tarafından sağlanır. Dolayısıyla strap kasları mümkün olan en üst düzeyden kesilirse (sternotiroit kasın tiroit kıkırdağa yapıştığı yerin yaklaşık 1cm altı) bu kasların motor innervasyonu korunmuş olur. Ancak bazı kaynaklarda strap kaslarına gelen motor sinirlerin üst kesimde tiroit kıkırdağın hemen kaudalinden, alt kesimde ise juguler çentiği kranialindeki düzeyden kaslara girdiği belirtilmektedir. Bu nedenle kasların orta kısımdan kesilebileceği ileri sürülmektedir.

Tiroide Komşu Sinirler

Tiroit, rekürren laringeal sinir (RLS), süperior laringeal sinirin (SLS) eksternal dalı (SLSE) ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluktadır. Dolayısıyla tiroit cerrahisi sırasında travmaya uğrayabilirler. Laringeal sinir lifleri, bulbusta bulunan somatomotor nükleustan (Nükleus Ambigos) çıkarak vagus sinirine katılırlar.

Sağ rekürren laringeal sinir, subklavian arterin ilk parçası düzeyinde nervus vagustan ayrılarak arter etrafında arkaya ve yukarı doğru döner, çoğunlukla (%64) hafif oblik ve lateral pozisyonda trakeo-özefageal sulkusta seyreder. Yaklaşık %10 oranında inferior tiroit arterin dalları arasından, %50 oranında arkasından ve %40 oranında önünden geçer.(16)

Sol rekürren laringeal sinir, arkus aorta hizasında vagus sinirinden ayrılarak arkus aortanın etrafından arkaya ve yukarı doğru döner. Inferior tiroit artere kadar olan kesimde ya trakeo-özefageal sulkusta (%77) ya trakeanın lateralinde (%17) ya da trakeanın ön kesimine yakın bir pozisyonda (%6) seyreden sinir, inferior tiroit arterin çoğunlukla arkasından (%69), bazen önünden (%24), ender olarak dalları arasından (%5-6) geçerek yukarı doğru devam eder. RLS, larinks dışında trakea ve özefagusa da dallar vermektedir. (16)



Şekil 6: Nervus Laringeus Superior'un tiroid ile ilişkisi.

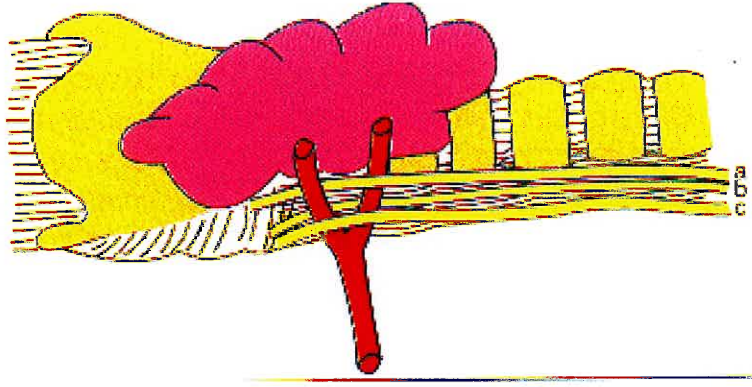
Her iki RLS, bezin 1/3 orta kısmından itibaren iki tarafta hemen hemen aynı şekilde seyreder ve bu bölgede tiroit kapsülüne oldukça yakın, alt düzeylerindeki konumlarına göre daha medialde kalırlar. Bazı durumlarda, özellikle bezin düzensiz nodüler büyümelerinde,

sinirler tiroit dokusunun içinden veya kapsülünün altından geçebilir. Daha yukarıda üst iki trakeal halka civarında Berry ligamanın arka parçasına gömülmüş gibi seyrederek krikoid kıkırdak düzeyinde ve krikotiroit kasının posteriorunda, %29-79 oranında iki dala ayrıldıktan sonra larinkse girer. Hangi dalın motor dal olduğunu bilmek mümkün olmadığından her iki dalın da dikkatlice korunması gerekir. Berry ligamanı civarında, sıklıkla RLS'nin tam posteriorunda inferior laringeal arterden çıkan bir dal, siniri çaprazlayarak tiroide ulaşır. Dolayısıyla bu bölgede diseksiyon yapılırken ortaya çıkan kanamalar, sinir görülmeden tutulmamalıdır.

İnferior tiroit arter, RLS'ye göre daha düzgün, daha yuvarlak ve elastik kıvama sahiptir. Yine sinir üzerinde kıvrımlar yaparak seyreden vasa nervorumlar vardır. Tiroit mediale doğru çekilerek gerildiğinde bu damarların kıvrımları hafifçe düzleşir. Bu bölgede sinir diseksiyonu sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, tiroidin hangi yöne doğru çekileceğidir. Aşırı medial retraksiyon siniri hem gerer hem de trakeal halkalara yaklaşmasına neden olur. Dolayısıyla tiroit öne ve yukarı doğru çekilmelidir.

Çok ender olarak RLS; servikal bölgede nervus vagustan ayrılır ve non rekürren laringeal sinir adını alır. Bu anomali sağda %0.6, solda %0.04 olarak görülür. Vagustan ayrılan non rekürren laringeal sinir kommon karotis arteri arkadan çaprazlayarak, yukarıda süperior tiroit damarlar hizasında ya da aşağıda inferior tiroit arter etrafında dönerek krikotiroit kasın posteriorundan larinkse girer. Bu anomali embriyonel hayatta gelişen vasküler anomaliler sonucu ortaya çıkar. Sağ non rekürren laringeal sinirle beraber görülen anomaliler, aberran subklavian arter varlığı ve innominat arter yokluğudur. Sol non rekürren sinire eşlik eden anomaliler, situs inversus ve sağ yerleşimli arkus aortadır. Aynı tarafta rekürren ve non rekürren laringeal sinirlerin beraber olduğu bildirilmiştir. Bu olgularda vasküler anomali saptanmamıştır.

Krikotiroit kas hariç, vokal kord hareketlerini kontrol eden laringeal sinirin motor dalı tarafından innerve edilir. Bu kaslar, vokal kord abdüktörleri olan lateral ve posterior krikoaritenois kaslardır. Postoperatif devrede vokal kordların pozisyonu hangi sinirlerin travmaya uğradığını gösterebilir. Buna göre, RLS'nin tam paralizi ipsilateral vokal kordun paramedian pozisyonunda, süperior ve rekürren laringeal sinirlerin beraber paralizi ise vokal kordun intermedier pozisyonunda fikse olmasına neden olur. Ayrıca RLS, SLS'nin internal dalı (SLSİ) ile beraber larinksin duyusunu da sağladığından tam travmaya uğraması halinde vokal kordlar tam kapanamayacağı için SLİ travmasında olduğu gibi sıvı gıdalar trakeaya kaçabilmektedir.



Şekil 7: Nervus Laringeus Superior'un Arteria Thiroidea Inferior'le olan ilişkisi

Süperior Laringeal Sinir (SLS), kafatası kaidesi civarında vagustan ayrılır, karotis damarlarının medialinden aşağı doğru iner ve hiyoid kemik civarında iki dala ayrılır. İnternal dal duyu dalı olup tirohiyoid membranı delerek larinkse girer ve rekürren laringeal sinirin duyu dalları ile birleşip Galen anastomozunu yapar. Epiglotun duyusunu da sağlayan internal dal cerrahi sırasında travmaya uğrarsa postoperatif devrede çoğu zaman sıvı bazen de katı gıdalar trakeaya kaçabilir. Buna bağlı olarak bazı hastalarda öksürük ortaya çıkabilir ve aspirasyon pnömonisi gelişebilir.

“Galli Curci“ adı da verilen eksternal dal (SLSE) daha ince olup inferior faringeal konstriktör kasın lateral yüzeyinden aşağı döner ve aşağıda krikotiroit kasa girerek bu kasın motor innervasyonunu sağlar. Kadavra çalışmalarına göre SLSE %22 oranında tüm seyri boyunca inferior faringeal konstriktör kasa girmektedir. Geriye kalan sinirlerin distal bölümleri krikotiroit kasa giriş yerinden daha yukarıda inferior faringeal konstriktör kas lifleri arasına girmektedir. Kadavraların %60'ında bu aralık 1cm'dir. Diğer bir deyişle sinirin %80'ni görülebilir pozisyonundadır. Bu durumda kadavraların %20'sinde sinir daha proksimalden inferior faringeal konstriktör kas lifleri arasına karışmakta ve cerrahi diseksiyon alanı dışında kalmaktadır. Artık görülebilir durumda olan sinirlerin süperior tiroit arter ile olan ilişkileri önem kazanmaktadır. Yine kadavra diseksiyonlarına göre görülebilen SLSE'lerin %82'si damarın medialinde ve damarlardan ayrı olarak seyretmektedir. Geriye kalan %18'de ise damar dalları ile çok yakın komşuluk gösterir. Dolayısıyla tiroidektomi sırasında bu ilişkiler akılda tutulmalı ve diseksiyonu buna göre planlanmalıdır.

SLSE, krikotiroit kasları buna bağlı olarak vokal kordları gererek sesin tarzını belirler. Sinire olan travma sonucu o taraftaki vokal kord flask hale gelir. Bu durumda, ekspiryum sırasında bombeleşen, inspiyumda retraksiyona uğrayan vokal kordun gerginliğinde azalma ortaya çıkar. Böylece hastalar konuşurken çabuk yorulur ve tiz sesleri yeteri kadar çıkaramazlar.(21)

Servikal sempatik zincirin, inferior tiroit arterle olan konumu daha önce anlatılmıştı. Genellikle rekürren laringeal siniri zedelememek için inferior tiroit arterin en lateralde bağlanmasına çalışılması sırasında ya da boyun diseksiyonu sırasında travmaya uğrayabilir ve Horner sendromu ortaya çıkar. Yine inferior tiroit arterin bulunması sırasında karotis kılıfının aşırı derecede laterale çekilmesi ile zedelenebilir. Dolayısıyla inferior tiroit arter bulunurken, karotis kılıfını laterale doğru aşırı çekilmemeli ve inferior tiroit arter lateralden bağlanacaksa çok fazla lateralden bağlanmamalıdır. (20)

TİROİT FONKSİYON TESTLERİ

Diğer hastalıklarda olduğu gibi iyi bir öykü, uygun laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile tiroit hastalıklarına çoğu zaman kısa sürede doğru tanı konulabilir. Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Son on yolda çok gelişmiş tanı yöntemlerinin ortaya çıkması ve yaygınlaşması asemptomatik fonksiyon bozukluklarının daha kolay belirlenmesini sağlamıştır.(22)

Tiroit uyarıcı hormon (TSH), hipofizden salgılanarak tiroitten tiroksin (T4) ve daha az olarak da triyodotironin (T3) yapımını uyarır. Serumda T4'ün %0.03 dışında kalan bölümü plazma proteinlerine bağlanır. Serbest T4 (FT4) dokular tarafından alınan ve kullanılan bölümdür. Dokularda T4, T3'e ve rT3'e (T3'ün inaktif bir stereoizomeri: reverse T3; ters T3) dönüştürülür. T3 ve T4 negatif feedback ile TSH salımını düzenler.

Tiroidin fonksiyonel durumu aşağıdaki öğelere bağlıdır:

- Tiroit salgısının hipotalamus ve hipofiz tarafından kontrolü
- Tiroidin kendi hormonlarını sentezleme ve salgılama yeteneği
- Tiroit hormonlarının periferik dolaşımdaki konsantrasyonlarını belirleyen öğeler
- Hedef dokularda ve nükleer reseptörlerde hormonlarının biyo yararlılığı
- Dokularda tiroksinin (T4), triyodotironine (T3) dönüşümü
- T3 reseptörü konsantrasyonu ve T3 ile tiroit hormon reseptörünün etkileşimi

Tiroit fonksiyonunu direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroit hormon düzeyi ya da doku hormon konsantrasyonudur. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm sıklıkla nonspesifik bulgularla ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak tiroit disfonksiyonu bulunmadığını gösterebilen en etkin tek laboratuvar testi, duyarlı TSH'dır (sensitive TSH ; sTSH). Tiroit disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden kuşulanıyor ise sTSH ve

serbest T4 (FT4), eğer hipertirodizmden kuşkulunuyor ise ilave olarak FT3 ya da total T3 düzeylerinin belirlenmesi yararlıdır.(23.24)

İn vitro	İn vivo
Total T4 (TT4)	Radyoaktif İyot Tutulumu (radyoaktif iyot uptake'i ;RAIU)
Serbest T4 (FT4)	Tirotropin uyarıcı hormon (TRH) testi
Serbest T4 İndeksi (FT4İ veya T7)	TSH uyarı testi
T3 reçine Uptake (T3RU veya T3U)	T3 süpresyon testi
Total T3 (TT3)	
Serbest T3 (FT3)	
Serbest T3 İndeksi (FT3İ)	
Tiroit uyarıcı hormon (TSH)	
Serolojik Testler	
Tiroit peroksidaz antikorları (TPO Ab)	
Antimikrozomal antikor (AMA)	
Anti Tiroglobulin Antikorları (ATA)	
TSH reseptör antikorları (TR Ab)	
Tiroit-stimulan İmmunglobulin (TSİ veya TS Ab)	
Tiroit-bloke edici antikorlar (TB Ab)	
Tiroglobulin	
Kalsitonin	

Tiroit Uyarıcı Hormon (TSH)

Otuz yıl önce başlayan radyoimmünoassay (RAIs) ile yarışmalı bağlanma yöntemine dayalı klinik TSH ölçümü 1990 yılına kadar özellikle hipotiroidizm tanı ve izlenmesinde uygulanan en temel yöntemdi. Bu yöntemle normal düzey 0-10 mIU/mL'dir. Bu değerlerden de anlaşılacağı gibi klinik olarak hipotiroidili veya hipertiroidili hastaların tanısını doğrulamak için TSH düzeyleri yararlı olamıyordu. Seksenli yılların sonunda serum TSH düzeyi ölçümünde monoklonal ve poliklonal antikorların kullanıldığı izotopik immünometrik analiz (IMAs) uygulamaya girdi. Konvansiyonel RIAs yöntemi ile üst ötiroid ve

hipotiroidizmin sınır içindeki TSH konsantrasyonları ölçülebilmekteyken yeni yöntemle ötiroid ile hipertiroidili hastaların ayırt edilmesi mümkün oldu. İmmünoimetrik yöntemin sağladığı büyük duyarlılık nedeni ile bu yöntemle genellikle *duyarlı TSH analizi* (sTSH) adı verilmektedir.(23,24) Bu yöntemde normal aralık laboratuvarlara göre değişmekle beraber 0.4-4.5 (IU/mL'dir (0.4-4.5 mLU/I)

Birçok araştırma sTSH'nın hipertiroit veya hipotiroidili hastaları ötiroid bireylerden ayırmada en duyarlı test olduğunu göstermiştir. Genel olarak bazal sTSH, TSH'nın TRH'ye olan yanıtını gösterir. Tiroit hormonlarının endojen artışlarında görülen düşük TSH, direkt olarak hipofizden TSH sekresyonunun inhibisyonuna ve endirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Serumda düzeyi saptanamayan bazal sTSH, belirgin ya da sınırda subklinik hipertiroidizmde görülen TRH'ya yanıtınlığı bildirir. Belirgin hipotiroidili hastalarda TSH duyarlı yöntemle ölçüldüğünde serum TSH'sının baskılandığı belirlenir. Dolayısıyla sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır.

Öyleyse sTSH, primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroit hormon replasman (hipotiroidizm) ve süpresyon (benign guatr ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroit karsinomu) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Ayrıca minör tiroit disfonksiyonlarını göstermek için tarama testi olarak da kullanılabilir.

TRH Stimülasyon Testi:

Damar içine TRH verilmesi 15-30 dakikada pik yapacak şekilde hızla TSH salınımına ve serum T4 ve T3'de 2-4 saat sonra yükselmeye neden olur. Bu testte 400 mg TRH İV verildikten 30 dakika sonra ölçülen TSH değeri ile bazal TSH değeri karşılaştırılır. Bazal TSH değerinin iki mislinden daha fazla artma, primer hipotiroidizm için karakteristiktir. Alınan cevap östrojen tedavisi alan ve renal yetmezliği olan hastalarda da normalden yüksektir. Eğer cevapta TSH düzeylerinde 2 mg'dan daha az değişiklik olursa hipertiroidizm akla gelir. TSH'nın TRH'ya cevabı hipofize bağlı sekonder hipotiroidizmde , yaşlılarda ve steroid veya L-dopa verilmesinden sonra da subnormal düzeylerde dir. Bu test sınırda olan veya subklinik hipo veya hipertiroidizmi ayırmada çok yararlıdır. TRH verilmesinin yan etkileri geçici bulantı, flushing, hipotansiyon ve idrar hissidir. Test hasta supin pozisyonda iken yapılmalıdır. Bu testin son zamanlarda yerini s-TSH tayinine bıraktığı bildirilmektedir.(23)

T4 ve T3 ölçümleri:

Total T4 ölçümünde en uygun method radioimmünoassaydır.Ötiroid kişilerde total T4 serum konsantrasyonu 5-12 mg/dl dir.Yüksek değerler hipertiroidizm ile, düşük değerler

hipotiroidizm ile birlikte gider. Ek olarak tiroksin-bağlayan globülin (TBG) düzeylerindeki değişimler serum T4 değerlerini değiştirir. Böylece gebelerde ve östrojen alanlarda bulunan aşırı TBG yapımı total T4 düzeylerini yükseltir. Androjenler, anabolik steroidler ve glukokortikoidler TBG'yi ve buna bağlı olarak da total T4'ü düşürürler. Total T4'deki değişiklikler proteine bağlı olan miktarlardaki değişikliklerin sonucu olduğundan, serbest T4 değişmeden kalır.

Pek çok farmakolojik ajanın tiroit hormonları ile etkileşime girerek total T4 değerlerini değiştirdikleri gösterilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar fenitoin, salisilidler, klorpropamid ve penisilindir. Bunlar total T4'de düşmeye fakat serbest T4'de başlangıçta çok az bir yükselmeye neden olurlar. Kısa bir süre sonra yeniden düzelme olur ve serbest T4 normale döner. Stres ve ciddi hastalıklar, TBG'de kantitatif olarak değişiklik olmamasına rağmen TBG'in tiroit hormon bağlama kapasitesini azaltabilirler.

T4 ve T3'de kanda bağlı ve serbest formda dolaşır. Radyoimmünoassay methodlarının çoğu total T3'ü ölçer. Normal kişilerde değeri 70-180 ng/ml dir. Hipertiroidide artmış intratiroidal T3 yapımı nedeniyle yükselir. T3 toksikozis deyiminden hipertiroidide artmış T3 değerine rağmen T4 konsantrasyonun normal olması durumunda bahsedilir. Serum T4 değerindeki artma belirgin olmadan önce T3 düzeyleri erken hipertiroidide, erken dönemdeki iyot eksikliğinde, antitiroit ilaç tedavisinden sonraki relapsta veya radyoaktif iyot tedavisinden sonra yükselebilir.

T4'ün T3'e dönüşümünde bir azalma normal T4 varlığına rağmen düşük serum T3 değerlerine neden olur ve bu durum yaşlılarda, pekçok akut ve kronik tiroit dışı hastalıkta gözlenmiştir. Bu hastalıklar akut infeksiyonları, kronik kardiyak, renal ve hepatik hastalıkları, malign hastalıkları, akut ve kronik açlık, cerrahi ve diabetik ketoasidozu içermektedir. Bu hastalıkların genellikle klinik hipotiroidizmi yoktur ve genellikle ötiroid "sick" sendromu olarak isimlendirilir.

İdeal olarak serbest T4 değeri ölçülmek istenir ancak kolay ölçülemez ve tiroit fonksiyonunu değerlendirmede serum T4 indeksi kadar güvenilir değildir.

T3 Resin Uptake (T3RU) :

Bu test invitro olarak TBG üzerindeki doymamış tiroksin bağlanma yüzeylerini, başka bir deyişle indirekt olarak serumdaki doymamış TBG konsantrasyonunu ölçer. Aşırı TBG yapımı (gebelikte ve östrojen alımında) veya düşük T4 düzeyleri (hipotiroidizmde) T4 resin uptake'de düşmeye, TBG'de azalma (anabolik steroid tedavisi veya nefrotik sendromda) veya T4'de artmaya (hipertiroidizm), T3 resin uptake'de yükselmeye neden olur.(24)

Serbest Tiroksin İndeksi: (Free Thyroxine Index-FTI) :

T7 testi olarak da bilinir. Total T4 ve T3 Resin uptake değerlerine dayanarak serbest T4 konsantrasyonu indirekt yolla serbest tiroksin indeksi olarak tayin edilebilir. Şu formülle bulunur:

$$\text{FTI} = \frac{\text{Total T4} \times \text{T}_3 \text{ RU (Hastanın)}}{\text{T}_3 \text{ RU (Ortalama standart değer)}}$$

Pekçok klinik durumlarda hesaplanan FTI değerleri ile ölçülen serbest T4 düzeyleri korelasyon gösterir. Yüksek FTI değeri klasik olarak hipertiroidizmde bulunur. Relatif olarak normal veya düşük değerler T3 toksikozisde, iyot alımı kısıtlı bazı hastalarda ve hormon disgenезisi olan hastalarda bulunabilir.(25)

Radyoaktif İyot Uptake (RAIU) :

Tiroidin normal 24 saatlik RAIU'su %5-30 arasında değişir. Normal değerler arası çok geniş olduğundan tiroidin fonksiyonel durumunu değerlendirmede güvenilir bir metod değildir. Bu test radyoaktif iyot tedevasını planlamada ve hipertiroidisi olan hastalarda nedenin subakut tiroidite mi (RAIU azalır veya olmaz) bağlı olduğu, yoksa Graves hastalığı mı olduğunu ayırmada kullanılabilir. (26)

Antitiroid Antikorlar

Otoimmün tiroit hastalıklarında (Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı) serumda tiroit dokusunun çeşitli antijenlerine bağlanan antikorlar vardır. En önemlileri antitiroit mikrozomal antikor (AMA), antitiroglobülin antikorlar (ATA), tiroit stimüle edici immünglobülinler (TSI)'dir. AMA, Hashimoto tiroiditi olan hastaların yaklaşık %95'in de pozitifken belirgin tiroit hastalığı olmayan erişkinlerin %10'unda pozitifdir. Bu antikorlar aynı zamanda daha düşük titrasyonlarda Graves hastalığında, subakut tiroiditte ve adenomatöz guatrda da bulunabilirler. ATA'da Hashimoto tiroiditi olan hastaların %60'ında ve Graves

hastalığı olanların %30'unda bulunur.(27) TSI, Graves hastalığı olanlarda tiroit plazma membranında bulunan TSH reseptörlerine karşı olan antikorlardır. Gravesli olan hastaların %50'si ile %100'ü arasında değişen oranlarda pozitif olduğu bildirilen yayınlar vardır. Bu immünglobülinler genellikle reseptör düzeyinde sitimulatördür, fakat TSH reseptör etkileşimini sitimülasyona neden olmaksızın bloke edebilirler.(28)

Serum tiroglobulin (Tg) : Serum tiroglobulini tiroit büyümesinde veya tiroide olan akut travmayı takiben her hastada yükselebilir. Serum Tg düzeyinin en önemli kullanıma alanı diferansiye tiroit kanserlerinin izlenmesidir. Özellikle total Tiroidektomi yapıldıktan sonra tümör belirtici olarak değer taşır. Ancak ameliyat öncesi serum Tg düzeyinin saptanmasının önemi yoktur. Folliküler kanserlerde papiller kanserlere göre daha yüksektir. Postoperatif dönemde kalıntı tümör veya tümör rekürrensini belirlenebilmesi için hastaların total Tiroidektomi yapılmış olmalıdır. Eğer geride makroskopik tiroit dokusu kalmadıysa, serum Tg düzeyi ve radyoaktif iyot ile görüntüleme yöntemi uzun dönem izlemlerinde faydalıdır. Tg ölçüm yöntemi daha ucuz ve kolay olduğundan bu durumda ilk başvurulacak yöntemdir.(29,30)

Kalsitonin :

Parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenen kalsitoninin beyin, mesane, timüs ve akciğerlerde ekstratiroidal C hücrelerinden de salgılanabilmektedir. Total tiroidektomiden sonra serumda saptanması bunun göstergesidir. Kalsitonin medüller tiroit kanserinde duyarlı ve özgül bir tümör belirteçidir. Kalsitonin düzeyinin yükselmesi hemen her zaman medüller tiroit kanserinin varlığını gösterir.(31)

Serum rt3 konsantrasyonu :

Bu ölçüm düşük T3 sendromunun intrinsik hipotiroididen ayırmada değerlidir. Düşük T3 sendromunda rT3 konsantrasyonu artar, diğer durumda genellikle subnormal düzeydedir.(27,28)

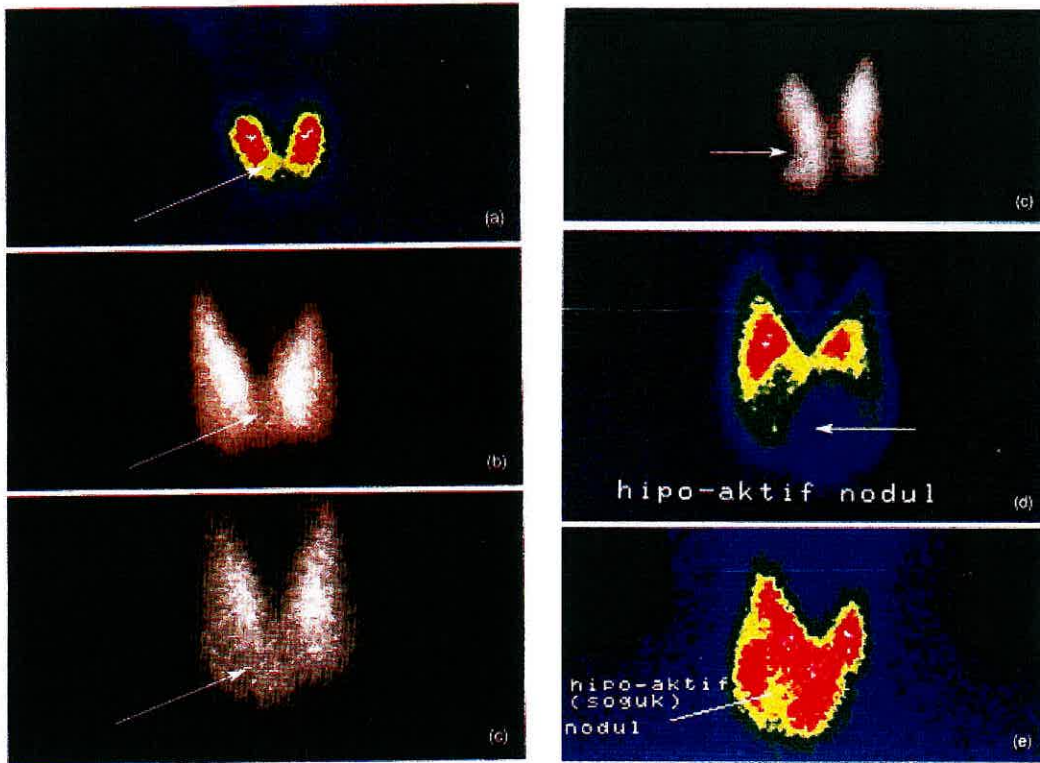
Serum kolesterolü:

Serum kolesterolü tiroide bağlı olan hipotiroidide genellikle artar. Hipotiroidide hipofiz yetmezliğine bağlı ise karakteristik olarak bu değer düşüktür.(29)

Tiroit sintigrafisi :

Tiroit sintigrafisi, tiroidin yapısını ve fonksiyonunu gösterebilen en etkin tetkiklerden biridir. Tiroit sintigrafisinde, en sık kullanılan maddeler Tc-99m, I-123, I-131 yaygın olarak kullanılan tarayıcı ise gama kameralardır. Aslında sintigrafi için en uygun madde I-123'tür. Ancak depolanma zorluğu ve pahalı oluşu nedeniyle ülkemizde az kullanılmaktadır. Tc-99m'de bu sorunlar yoktur, ancak bezde organifiye olmaz.

En büyük çapı 8 mm ve üzerindeki nodüllerin değerlendirilmesi (hipo, hiper veya normoaktif nodül olarak) ve tiroit fonksiyonlarının belirlenmesi tiroit sintigrafisi için en önemli endikasyonlardır. Total tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroit karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastaz olup olmadığının saptanmasında I-131 ayrı bir öneme sahiptir.(32,33) Tiroit sintigrafisinin en önemli ve tek kontrendikasyonu gebeliktir. Ayrıca süt veren annelerde de kullanılmaması kabul görmektedir.



Resim 1: Tiroit nodüllerinin sintigrafik olarak görünüşleri

Tiroit sintigrafisi yorumlanırken hastanın klinik bulguları, varsa tiroit fonksiyon testleri ve tiroit ultrasonografisi göz önüne alınmalıdır.

Endikasyonlar:

- Tiroit fonksiyonunun genel değerlendirilmesi. Bunun için en uygun izotop I-123'dür.
- En büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi (I-123, Tc-99m).
- Hipertirodizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayrımı)
- Graves (Basedow) hastalığının tanısında ve izlenmesinde (I-131 uptake, Tc-99m)
- Antitiroit ilaç tedavisi gören hastalarda tiroit aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi.
- Sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde.
- De Quervain subakut tiroiditin tanısında
- Bezin organifikasyon bozukluklarında
- Ektopik tiroit aranmasında
- Retrosternal guatrların belirlenmesinde
- İyi diferansiye tiroit karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanması(32,33)

Direkt radyografi:

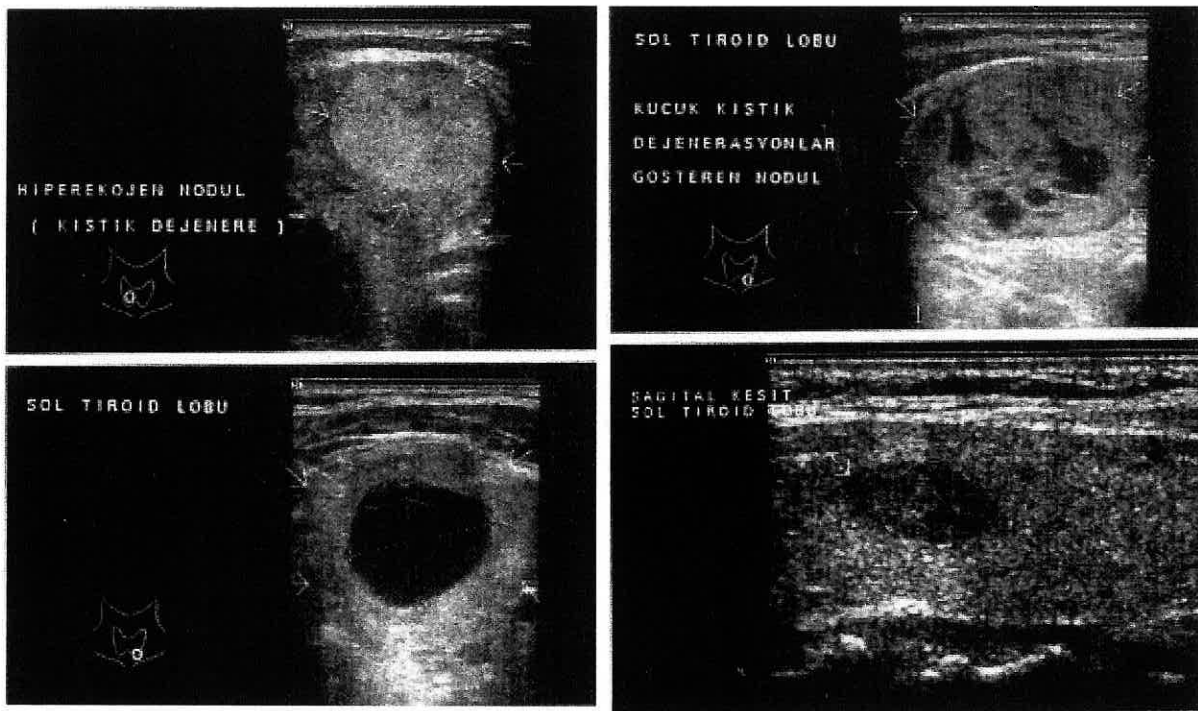
Herhangi bir kontrast madde gerektirmeyen bu teknik, aslında tiroit için çok fazla bilgi vermemektedir. AP ve lateral boyun veya PA akciğer grafilerinde tiroit bölgesinde opasite artışı ve genişleme görülebilir. Ancak tiroit nodüllerini saptayamaz. Benzer şekilde retrosternal guatr varlığında üst mediastende yoğunluk artışı, genişleme saptanabilir. Ayrıca bu bölgelerdeki kalsifikasyon belirlenebilir. Yumurta kabuğu (egg shell) şeklindeki kalsifikasyon kist duvarı kalsifikasyonunu, beneklenme şeklindeki kalsifikasyonlar Psammoma cisimciklerinin varlığını akla getirebilir. Özellikle solunum sıkıntısı tanımlayan hastalarda trakea sütununda asimetrik daralma ve deviasyon cerraha yardımcı olabilir.(34)

Ultrasonografi (USG):

Tiroidin boyutlarının, volümünün ve ağırlığının belirlenmesi : Tiroidin volüm ve ağırlığının hesaplanabilmesi için her iki lobun volümü bulunur, toplanır. Volümün 0.99 ile çarpılması ile bezin yaklaşık ağırlığı saptanır. Volüm için her bir lobun üç boyutu ölçülür ve çarpılır.T4 supresif tedavisi uygulanacak hastalarda, bezin başlangıç volümünün bilinmesi bezin daha sonraki izlemelerde tedavinin etkinliğini belirleyebilir.(36) Benzer şekilde varolan

nodüllerin boyutları da izlenebilir. Bezin ağırlığının bilinmesi ise radyoaktif iyot tedavisi yapılacak hastalarda radyoaktif iyot dozunun saptanmasını sağlar.

- Palpasyonla diffüz büyüme saptanan olgularda nodül olup olmadığının belirlenmesi(37)
- Palpasyonla tek nodül bulunan olgularda başka nodüllerin olup olmadığının saptanması
- Tiroidin ve/veya nodüllerin eko yapısının belirlenmesi
- Tiroidin ve/veya nodüllerin etraf dokularla olan ilişkilerinin ortaya konması
- Boyunda patolojik olabilecek lenf düğümlerinin belirlenmesi.



Resim 2: Tiroit hastalıklarından bazılarında ultrasonografik görünüm

USG MORFOLOJİSİ	BENİGN NODÜL	MALİGN NODÜL
Nodül ekosu	Hiperekojen	Hipoekojen
Nodül konturları	Düzensiz	Düzensiz
Periferik halo	Düzensiz-ince	Düzensiz
Mikrokalsifikasyon	% 3- 5	% 80 – 90
Makrokalsifikasyon	Var	Yok
Distal enhancement	Var	Yok
İçeriği	Kolloidal	Solit yapı
Çevre doku invazyonu	Yok	Var
Servikal LAP (Met)	Yok	Var (% 20)

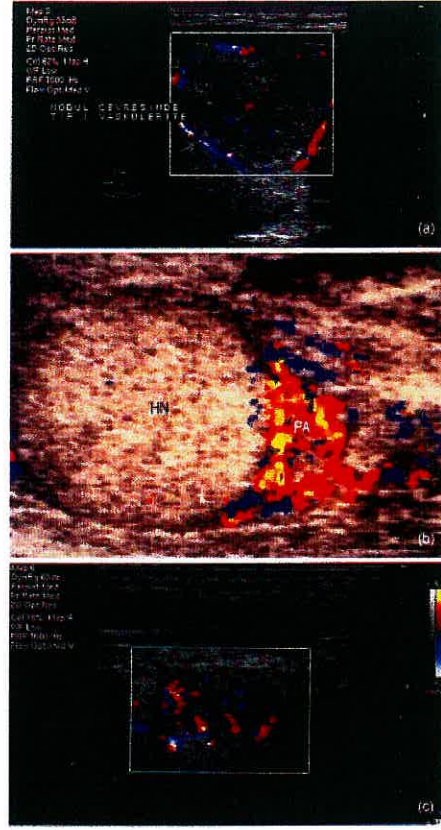
Sintigrafide, soliter soğuk veya hipoaktif görülen nodülde, USG oldukça yararlı bilgiler verebilir. Nodülün solid yapıda olup olmadığı , anekoik nodülde solit yapıların bulunup bulunmadığı görülebilir. Bir çalışmada , histolojik olarak malignite saptanmış soğuk nodüllerin % 70'i USG'de solit , % 26'sı kistik yapıda görülmüştür. Diğer bir deyişle sintigrafide soğuk , USG'de solit olarak görülen nodüllerin yaklaşık % 30'unda malignite vardır.(38)

PATOLOJİ BULGUSU SİNTİGRAFİ BULGUSU SONOGRAFİK GÖRÜNÜM	MALİGN SOĞUK	BENİGN SOĞUK	BENİGN SICAK
SOLİT	%70	%44	%71
KİSTİK	%26	%47	%28
HİPOEKOJEN	%75	%29	%77
İZO-HİPEREKOJEN	%22	%71	%23
HALO			
DÜZGÜN	%20	%20	%41
DÜZENSİZ	%40	%30	%7

Renkli doppler USG:

Tiroidin genelinde , normalden fazla vaskülarite artışı gözleendiğinde kronik tiroidit ve Graves hastalığı düşünülür. Tiroit nodüllerine vaskülaritenin belirlenmesinde **Lagalla** sınıflaması kullanılır. Buna göre ;**Tip I Akım** : Nodülün periferinden yada santralinden vasküler sinyal alınmaz. **Tip II Akım**: Nodülün vasküler beslenmesi sadece periferiktir.**Tip III Akım** : Nodül hem santralden hem de periferden beslenir. Otonomi kazanan nodüllerin %80-%90'ında Tip III akım paterni varken , %10-20'sinde sadece santral vaskülarizasyon gözlenir.

Genel olarak tiroidin malign nodüllerinde santral vaskülaritenin egemen olduğu tip III akım vardır. Papiller karsinomların % 90'nı tip III akıma sahiptir. Özellikle kistik papiller karsinomda solid kesimlerde aşırı vaskülarite saptanması anlamlıdır. Tiroit lenfomalarında ise yardımcı olamamaktadır.(39)



Resim 3: Renkli Doppler USG ile Tiroit içindeki kitlenin görünümü

Tiroitte Girişimsel Radyoloji

Tanı amaçlı:

Özellikle non-palpabl nodüllerde USG eşliğinde başarılı bir şekilde İİAB yapılabilmektedir. Serbest olarak ve ultrason probuna eklenen bir aparat ile beraber USG'nin görüntülediği nodüle doğru iğne ilerletilir. İğne nodüle girince aspirasyon yapılır ve alınan örnek lamlar uygun bir şekilde yayılarak sitopatoloğun önereceği solusyonda tespit edilerek sitopatolojik inceleme için gönderilir. Örnek alınırken dikkat edilmesi gereken noktalardan birisi , özellikle büyük nodüllerde örneklerin mümkün olduğunca nodülün periferinden alınmasıdır. Büyük nodüllerde USG altında biyopsi yapılmasının en önemli nedeni budur. Böylece özellikle kistik komponenti olan papiller kanserlerde solid kesimden örnek alınması sağlanır. İİAB boyunda metastaz şüphesi olan lenf düğümlerine de uygulanabilir.(40)

Tedavi amaçlı:

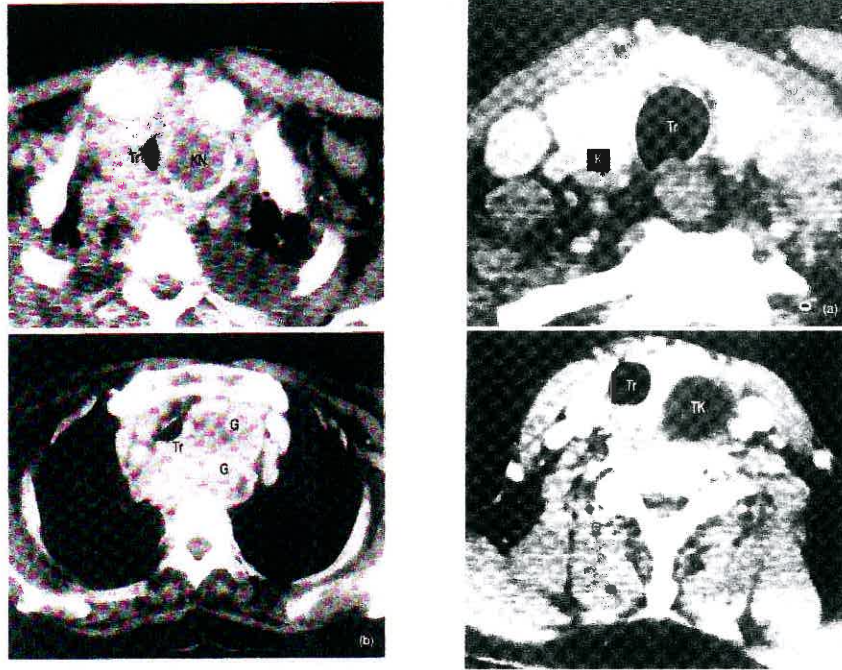
Son yıllarda tiroitteki solid nodülü küçültmek amacıyla USG eşliğinde etanol enjeksiyonu yapılmaktadır. Özellikle toksik soliter adenomlarda uygulanan bu yöntemde

etanol enjeksiyonu sırasında renkli dopplerde vaskülarizasyonda azalma ve laboratuvar sonuçlarında düzelme görüldüğü , daha sonraki aylarda ise nodül çapında küçülme olduğu belirlenmiştir.(41)

Bilgisayarlı tomografi:

BT'nin en önemli kullanım alanlarından biri tiroidin konjenital anomalileridir. Örneğin tiroglossal kist ve aberran tiroidin yerini, hiyoid kemik ve dil kökü ile olan ilişkilerini belirleyebilir. Yine guatrın retrosternal uzanımını gösterebilir.

BT, genel olarak tiroitte saptanan nodüllerin benign-malign ayrımını yapmakta yetersizdir. Çoğunlukla mikrokalsifikasyonlar görülemez. Bazen kist içine doğru uzanan papiller yapı ve mikrokalsifikasyonlar görüntülenebilmektedir. Ancak tiroit kanseri düşünülen veya ince iğne aspirasyon biyopsisiyle tanı konmuş tiroit kanserlerinde, tiroit ve/veya nodülün etraf dokularla olan ilişkisini en iyi şekilde gösterebilir.(34,35) Tiroit ile fasyal yapılar arasındaki planın kaybolması maligniteyi çağırır. Ayrıca uzak metastazların çoğu BT ile belirlenebilir.(35,36)



Resim 4: Tiroid'in BT görünümü

Bazı durumlarda İV kontrast madde verilerek patolojik yapının radyokontrastı tutma özelliği belirlenir. Böylece boyun ve mediastende bulunan vasküler yapıların

lenfadenopatilerden ayırımı sağlanabilir. Ancak tiroit için yapılan BT’de radyokontrast madde kullanılması, tiroidin fonksiyonlarını ve sintigrafik çalışmalarını bozabilir.(33,36)

Bu bilgilere tiroit patolojilerinde BT endikasyonları:

- Tiroidin boyutlarının belirlenmesi (görel endikasyon)
- USG’nin teknik olarak ulaşamadığı retrosternal tiroit patolojilerinin ortaya çıkarılması,
- Tiroit kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesi ,
- Diğer yöntemlerle tam bilgi edinilemeyen lenfadenopatilerin araştırılması ,
- Karsinomların ya da lenfomaların evrelendirilmesidir.

Manyetik rezonans görüntüleme

Tiroit hastalıklarında geleneksel tanı yöntemi radyonüklid görüntülemedir. Bu tanı yöntemi sonografi ile birlikte kullanıldığında tiroidin yapısı hakkında daha çok bilgi edinilebilir. Yüksek frekanslı sonografi 2-3 mm büyüklüğündeki nodülleri görüntüleyebilir ve büyük başarıyla kistik-solid nodül ayırımı yapabilir. Ancak tiroidin retrosternal uzanımın ve retrotrakeal komponentini görüntülemede yeterli değildir.(42)

Yüzeysel antenlerin kullanıldığı yüksek rezolüsyonlu MRG, postoperatif olgularda rezidüel tiroit dokusunu ve operasyona sekonder olarak değişmiş anatomik yapılarla ilişkisini görüntüleyebilir. MR görüntüleme tiroidektomi sonrası rekürren karsinom ile fibröz dokunun ayırımı için de kullanılabilir. Bu belki de MRG’nin tiroit hastalıklarında en faydalı olduğu alandır.

Tümör ile kas dokusu arasındaki belirgin kontrast, tiroit malignitelerinde kas invazyonun kolaylıkla belirlenebilmesine olanak sağlar.

Hashimoto tiroiditinin primer tiroit lenfomasıyla birlikte görülmesi sık rastlanılan bir durumdur. Ayrıca Hashimoto tiroiditi olan bazı olgularda tiroidin malign lenfoması gelişebilmektedir. MR görüntüleme, malign lenfomayı Hashimoto tiroiditinden ayırmaya yardımcı olur.Simetrik olarak genişlemiş tiroitte artmış sinyal yoğunluğu ve fibrozis ile uyumlu hipointens bantlar , Hashimoto tiroiditi için oldukça anlamlıdır.(41,42)



Resim 5: Tiroit MR'ı

Nodüler lezyonlarda izlenen kistik dejenerasyon ve hemoraji, istatistiksel olarak benign natürü düşündürsede bu bulgular diğer tanı yöntemlerini gereksiz kılacak kadar özgül değildir. Malign lezyonlar genel olarak düzensiz sınırlı ve solit yapıdadır. Bazı olgularda MRG psödokapsüllü ve kapsüler invazyonu görüntüleyebilir.

İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ TEKNİĞİ

İİAB amaç, 0.7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitledeki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını yerlerinden koparıp, iğne lümeninin ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölümün içine almaktır. Aspiratın enjektör içine kaçması istenmeyen bir durumdur. Zira, enjektör içine kaçan materyaldeki hücreler, yüzey gerilimi ile enjektör çeperine yapıştıklarından lam üzerine püskürtülmeleri güç olur. Bu başarılsa bile hücrelerde büyük oranda mekanik artefak oluşur.

İnce iğne aspirasyonundan umulan verimin elde edilebilmesi ve bu yöntemin hasta değerlendirilmesine bir katkı sağlayabilmesi için bazı faktörlerin birarada bulunması gerekir.(43) Bu faktörler şunlardır:

-İşlem deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır. Bu hekimin, palpasyon yeteneğinin gelişmiş olması, teknikte usta olması, İİAB'nin yararına inanmış olması ve el becerisini sürdürmeye yetecek sayıda İİAB yapması gereklidir.

-Alınan örnek yeterli olmalı, lezyonu temsil etmeli ve mikroskopik olarak yorumlanabilir olmalıdır.

-Hasta işlemin hiçbir aşamasında rahatsızlık duymamalıdır.

-Oldukça kısa bir süre içinde tanı elde edilebilmelidir.

-Materyal sitopatolojiye özel ilgisi olan ve bu alanda eğitim almış bir patolog tarafından değerlendirilmelidir.(43,44)

Teknik

Ultrasonografide saptanmış lezyonların İİAB'si doğal olarak USG eşliğinde yapılmalıdır. Aslında, tiroit nodüllerinde, nodül palpe edilse bile, İİAB'nin US eşliğinde yapılmasının, nodülün kistik-solid alanlarının ayrılması, hedef kitlenin içinde bulunduğundan emin olunması gibi yararları olacağı vurgulanmalıdır.

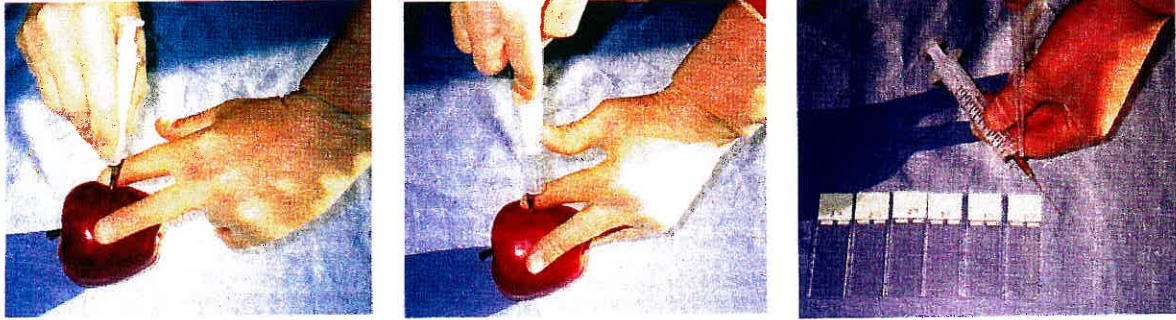
Pozisyon

Tiroit İİAB'si hasta oturur pozisyonda yapılacağı gibi sırt üstü yatar pozisyonda yapılabilir. Hedef kitle en iyi hangi pozisyonda saptanabiliyorsa o pozisyon seçilmelidir.

Sterilizasyon ve kitlenin sabitlenmesi

Kitle palpasyonla saptandıktan sonra, bu bölge derisi, alkolle ıslatılmış steril gaz ile silinir ve kurulanır ya da alkolün kendiliğinden uçarak kurumaması beklenir. İğne batırılırken,

deride kalmış olan alkolün ağrıya yol açacağı unutulmamalıdır. Steril eldiven giydikten sonra, lezyon sol elin ikinci ve üçüncü parmakları arasında fikse edilir. Başparmak, enjektöre destek olmak ve açısını ayarlamak üzere serbest kalmış olur.



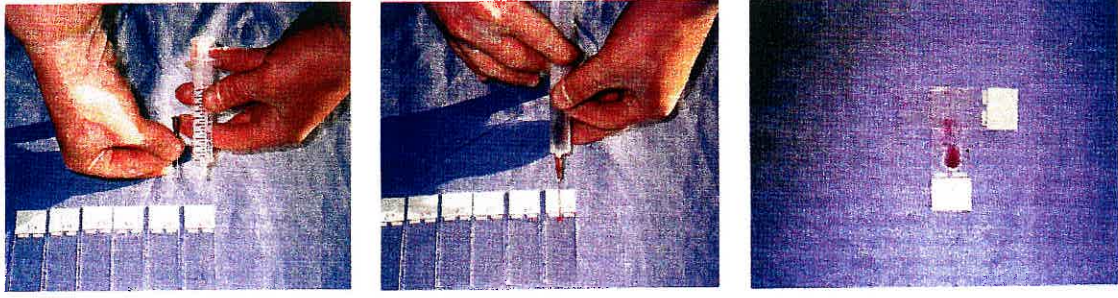
Resim 6: İİAB tekniği (1)

Aspirasyon işlemi

Deri dikey olarak, iğnenin kitleye en kısa yoldan ulaşabileceği bir bölgeden, hızla ve deri altında bir an duraklayacak şekilde kontrollü bir hareketle geçilir. Hedef kitlenin içine girildiğinden emin olunduktan sonra enjektörün pistonu 5-6 cc hizasına kadar rahatça geriye doğru çekilerek negatif basınç işlemi uygulanır. İğne, kitlenin içinde ve negatif basınç oluşturulmuş durumda iken, kitlenin sınırları içinde kalacak şekilde ileri geri hareket ettirilir. Bu hareket, işlemin başarısında en önemli rolü oynayan aşamadır. İleri-geri hareket hücre düzeyinde mini bir küretaj gibi de düşünülebilir. Asıl koparma işleminin ileri-geri hareketle olduğu; harekete önem vermeyip, büyük miktarda negatif basınç yapmanın daha çok hücre elde etmeye hiçbir yararı olmayacağı unutulmamalıdır.

Yaymaların hazırlanması

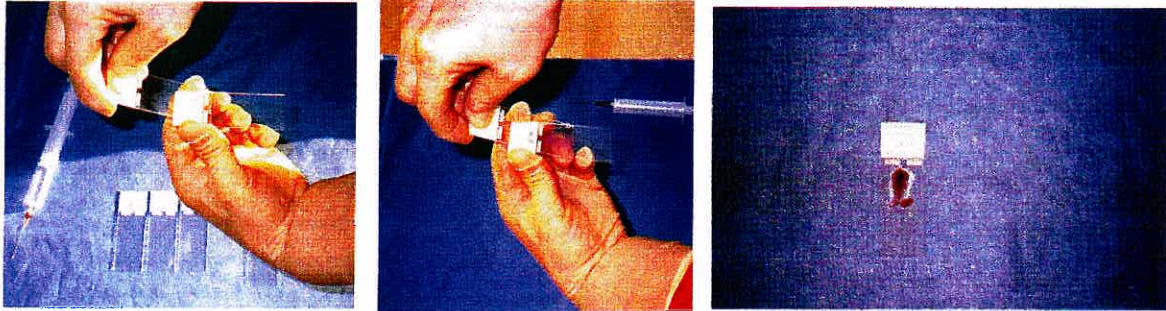
İİAB işleminin belki de en az bilinen ve en çok yanlış yapılan kısmı burasıdır. Materyal ne kadar hücreden zengin olursa olsun, yaymalar kötü yapılmışsa işlem yetersiz bir sonuç verecektir. Yayma preparatın hazırlanmasının, en az aspirasyon işleminin kendisi kadar önemli olduğu her zaman akılda tutulmalıdır. **İdeal aspirat** az miktarda doku sıvısı ya da kolloid içinde bol hücreden oluşmuştur. Makroskopik olarak krema ya da boza kıvamında ve homojendir. Pembe renk alacak kadar az miktarda kanla karışmış da olabilir. **Sıvıdan zengin, hücreden fakir aspirat**ındaki “sıvı” doku sıvısı, kolloid ya da bunlara karışmış kan olabilir.



Resim7 İİAB tekniği(2)

Yaymaların fikse edilmesi

Yaymaların yarısı havada kurutulmalı, yarısı da alkolle fikse edilmelidir. Havada kurutulan yaymalar May Grünwald-Giemsa ya da benzerleri ile, alkolde fikse edilenler ise Papanicolaou boyaları ile boyanır.

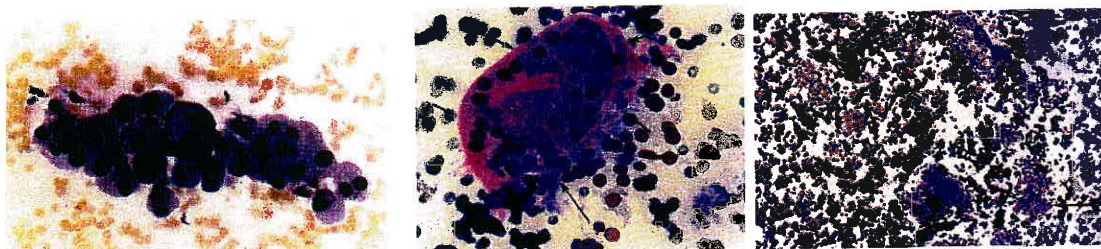


Resim 8: İİAB Tekniği(3)

Materyalin laboratuara gönderilmesi

Alkolde konulmuş olan lamlar 5-10 dakika sonra alkolden çıkarılarak alkolün uçmasıyla kuru olarak gönderilebilir. Hangi preparatın alkolde fikse edildiği, hangisinin havada kurutulduğu mutlaka belirtilmelidir.

Bir tiroit İİAB'sinin yeterli olabilmesi için yani, negatif sonucun güvenilir olabilmesi, uygun nitelik ve miktarda hücre bulunması gerekir. Örneğin bir merkeze göre, preparatın yeterli kabul edilebilmesi için her biri 12-15 hücreden oluşan, iyi korunmuş en az 6 grup bulunması gerekir.



Resim 9: İİAB patoloji preparatlarının görünümü

İNCE İĞNE ASPIRASYON BİOPSİSİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Tiroit dokusundan ince iğne aspirasyonu ile elde edilen örneklerin sitopatolojik olarak incelenmesi 20. yüzyılın ortalarında tanımlanmış, ancak 1970'li yılların ikinci yarısından sonra klinik kullanıma yaygın olarak girmeye başlamıştır. Özellikle tümör hücrelerinin iğne traktüsüne yayılma riskinin olmadığı belirlenmesi ve deneyimlerinin artmasına bağlı başarılı sonuçların yayınlanmasıyla günümüzde bir çok merkezde rutin olarak uygulanan bu yöntem için birkaç terim kullanılmaktadır.

Bunlar;

Aspirasyon, Biyopsi ve Sitoloji (**ABS**) ;
(Aspiration, Biopsy with Cytology; **ABC**)

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (**İİAB**) ;
(Fine Needle Aspiration Biopsy; **FNAB**)

İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (**İİAS**) ;
(Fine Needle Aspiration Cytology; **FNAC**)

ENDİKASYONLAR:

Tiroit fonksiyon testleri, sintigrafi, USG, BT ve MR görüntüleme yöntemleri tiroit hastalıklarının doku tanısını koyamamaktadır. Doku tanısı özellikle benign-malign hastalıkların ayırt edici tanısında önem taşımaktadır, çünkü malign hastalıkların hemen hepsi cerrahi tedavi gerektiren patolojilerdir. Günümüzde ameliyat öncesi benign-malign lezyonların ayırımı en iyi şekilde ve çoğunlukla ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılabilmektedir. Bu yöntemle ayırım yapılabilen lezyonlarda cerrahi tedavi gerekip gerekmediği , cerrahi gereken olgularda hangi tip ameliyat yapılacağı planlanabilmektedir. İİAB'nin bazen tanı koydurucu olmaması dolayısıyla direkt ya da USG altında tekrar edilmesi gerekliliği , çok az da olsa yalancı sonuçların alınabilmesi ve deneyimli uygulayıcı ile sitopatoloğa gereksinim göstermesi gibi olumsuz yanları, yöntemin kullanılabilirliğini etkilememektedir. Kurallara

uygun olarak yapılan İİAB ile tiroit nodüllerinde kanser saptanabilme oranı %50 artarken, cerrahiye olan gereksinim aynı oranda azalabilmektedir.

İİAB'nin olumlu yanları

- Kolay uygulanabilir,
- Genellikle önemsiz ve az oranda komplikasyon,
- Çabuk sonuç,
- Yüksek oranda duyarlılık, özgüllük ve kesinlik,
- Ameliyat planını doğru yapabilme,
- İğne traktüsüne tümör yayılma riskinin olmaması,
- Ucuz olması.

İİAB ENDİKASYONLARI

• Tiroitte Soliter Veya Dominant Nodül

İlk kez palpasyonla saptananlar

Nodül çapı>1.5 cm

Nodül çapı<1.5 cm ve klinik risk faktörlerinin varlığı

İlk kez görüntüleme yöntemleri ile saptananlar

USG'de solit ve/veya sintigrafide soğuk alan

USG'de mikst nodül

USG'de kistik nodül içeren solit kesim

USG'de kistik nodül, çap>4 cm(tanı ve tedavi amaçlı)

• Tiroit Dışı Kitle(Lenf Düğümü)

Tiroit kanser metastazının saptanması

• İzleme Alınan Nodül

Bir yıl arayla tekrar İİAB

• Tiroiditler

Subakut Tiroidit

Hashimoto tiroiditi

Riedel tiroidit.

Klinik muayenede nodül saptanan olgularda, tiroit fonksiyon bozukluğuna ait bulgular yoksa ilk tanısal girişim İİAB olmaktadır, çünkü soliter nodüllerde kanser riski %15 'e kadar çıkabilirken , dominant nodüllerde %5 civarındadır.(45) Bu olgularda İİAB endikasyonu konurken ilk dikkat edilecek nokta ise hastanın tedavi amacıyla boyun düşük doz radyoterapi alıp almadığının saptanmasıdır.

Eğer eksternal radyasyon öyküsü varsa İİAB'ye gereksinim olmayacaktır, çünkü bu hastalarda kanser, çoğunlukla multisentrik olarak ortaya çıkmakta ve İİAB kanser açısından negatif geldiğinde yanıtıcı olabilmektedir, dolayısıyla eksternal radyasyon öyküsü olan olgularda nodül saptandığında direkt cerrahi tedavi yapılması genel kabul görmektedir.(46) Nodül çapının 1.5 cm'den küçük olduğu durumlarda, klinik ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenebilen risk faktörleri yoksa izlenmeli, aksi durumlarda İİAB'ye başvurulmalıdır. 4 cm'den büyük kistik nodüllerde tanı ve tedavi için , genellikle dejenerasyon sonucu gelişen mikst nodüllerde ise tanı için özellikle solit kesimlerden İİA örneklemelerinin yapılması uygundur.

İİAB'nin asıl kullanım alanı tiroit nodüllerinin değerlendirilmesi olmasına karşın, bazen tiroiditlerin de tanısında kullanılabilir. Özellikle inatçı subakut tiroidit düşünölen olgularda, varolan tümörün hızlı büyümesiyle psödötiroidit gelişebilmektedir. Bu iki durumun ayırt edilebilmesi için İİAB'ye başvurulmalıdır. Yine klinik olarak tanı konamayan tek taraflı subakut tiroiditlerde tiroit kanseri şüphesi nedeniyle yapılması düşünölen operasyondan kaçınabilmek için İİAB yapılması önerilmektedir.(47) Bu olguların sitolojik incelenmesinde, harabiyete uğramış foliküler yapı ve dev hücre görülmesi tanı koydurucu olabilir. Hashimoto tiroiditi düşünölen ancak antitiroit antikörleri negatif olan olgularda İİAB ile tanı konabilir.

Yine Hashimoto tiroiditi tanısı almış hastalarda, yeterli hormon replasman tedavisine karşın tiroitte ilerleyici büyüme saptanıyorsa, tiroidit zemininde gelişebilecek lenfomanın veya karsinomun tanımlanabilmesi için İİAB yapılmalıdır. Benzer şekilde, tek taraflı Riedel tiroiditin invazif fibrotik tiroit kanserini taklit edebileceği düşünölmeli ve İİAB yapılmalıdır, ancak bu olgularda yetersiz örnekleme şansının fazla olabileceği unutulmamalıdır.

İİAB Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sitopatolog tarafından incelenen İİA örneklerinden tanısal olan ve olmayan İİAB olarak iki ana sonuç çıkar. Tanısal olanlar malign veya benign, tanısal olmayanlar ise şüpheli ya da yetersiz örnekleme olarak rapor edilir. Benign ya da malign lezyon tanısı, incelenen İİA örneklerinin yaklaşık %70-80'ini oluşturur. Oldukça geniş bir seriyi kapsayan bir çalışmada örneklerin %4'ünde malign, %67'sinde benign, yetersiz örnekleme de kapsayan tanısal olmayan İİAB oranı ise %29 olarak belirlenmiştir.

Yetersiz örnekleme oranı, İİAB'ni yapan ve/veya sitopatolojik olarak değerlendiren hekimin deneyimine bağlı olarak değişmektedir. Uygun koşullarda bile lezyonun sitopatolojik özellikleri gene tanı koydurucu olmayabilir. Bu olgular genellikle şüpheli grubu oluşturmaktadır. Özellikle foliküler ve Hurthle hücreli lezyonlar önemli oranda sorun yaratırken, bazı lenfositik lezyonlar lenfoma ile karışabilmektedir. Gerek foliküler gerekse Hurthle hücreli lezyonların malign olduğunu belirten en önemli bulgu damar ve/veya kapsül invazyonudur.

İİA örnekleri bu özellikleri belirlemede halen yetersizdir. İİAB'de nukleusa ait özelliklerin ayırt edici tanıda kullanılabileceği belirtilmiş, ancak bu özellikler henüz papiller karsinomun foliküler varyantının diğer foliküler lezyonlardan ayırılabilmesinden öteye gidememiştir. Yetersiz örnekleme yada şüpheli olarak rapor edilen olgularda İİAB yeniden yapılmalıdır. Eğer ilk İİAB deneyimli hekimler tarafından yapılmış ve değerlendirilmişse ikinci İİAB'nin USG eşliğinde yapılması yeterli örnekleme şansını artıracaktır. Bir çalışmada USG eşliğinde yapılan İİA ile % 96 oranında yeterli örnek alınabildiği gösterilmiştir. Ana sorun, gerek direkt gerekse USG altında ikinci kez yapılan İİAB'nin gene tanı koydurucu olmamasıdır.

Malign ve benign tanı alan olgularda çoğunlukla büyük sorunlar yaşanmamakla birlikte %5'ten daha az oranda yalancı sonuçlar alınabilmektedir. Benign tanı alan lezyonlarının çoğunu kolloidal adenom, tiroidit ve saf kistler oluşturmaktadır. Benign lezyon olarak tanımlanan olgularda en az %0.5 oranında yalancı negatif sonuçların olduğu bilinmektedir. Benign sitopatoloji saptanan olguların bir kısmından, post operatif parafin kesitlerinin incelenmesi sonucu %26 gibi yüksek bir oranda malignite olduğu belirlenmiştir. Ancak benign sitopatolojiye karşın bu olguların ameliyat edilme nedenleri, diğer klinik risk faktörlerinin varlığıdır.

Öyleyse, benign İİAB sonucu olan olgular diğer risk faktörleri açısından da değerlendirilmeli ve karar verilmelidir. Benign tanı alan nodüle sahip olgularda diğer klinik risk faktörleri varsa cerrahi tedavi endikasyonu konabilir. Yalancı negatifliği etkileyen en önemli faktörler; tümörün multisentrik olması, diğer bir deyişle malignitenin İİA yapılan nodül dışında bulunması ve nodülün 3 cm'den büyük yada mikst nodülde malignitenin solit kesimde bulunması nedeniyle İİA'nın uygun yerden yapılmamasıdır. Özellikle ikinci durumda, İİA'nın USG eşliğinde ve nodülün farklı kesimlerinden örneklemeler yapılması sorunu belli ölçüde giderebilecektir.

Malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, medüller, anaplastik karsinomlar, metastatik tümörler ve lenfomalardır. Bunlar içinde en sık görüleni papiller karsinomlar olup İİAB'de genel görünme oranı %70 civarındadır. Ayrıca maligniteyi kaçırmamak için gösterilen duyarlılık sonucu foliküler tip hipersellülarite ve çok az kolloid içeren veya kolloid içermeyen yaymalarda malignite olarak değerlendirilebilmektedir.

USG eşliğinde İİAB yapılma endikasyonları

- İlk İİAB yetersiz veya şüpheli sonuç
- İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla lokalize edilemeyen soliter veya dominant nodül
- Küçük ve tiroidin posterolatelerinde yerleşmiş nodül
- Mikst yapıdaki nodülün solit kesimi
- Aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solit kısım kaldığından şüphelenilen kistik nodül
- USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü

SOLİTER TİROİT NODÜLLERİ

Çeşitli patolojileri içerebilen tiroit nodülleri, en sık görülen tiroit hastalığıdır. Normal boyutlarda ya da büyümüş tiroitte tek bir nodül varsa **soliter tiroit nodülü** veya **soliter nodüler guatr**, birden çok nodül varsa **multinodüler guatr** denir. Multipl nodüllerden çap olarak belirgin büyük olanına **dominant nodül** ve bu guatlara dominant nodüllü multinodüler guatr adı verilir. Bu nodüllerin çoğunun benign olmasına karşın nodülde kanser olasılığı korkusu, hasta ve hekimi sıkıntıya sokmaktadır. Soliter nodüllerde ortalama %4.7, dominant nodülde %4.1, multinodüllerde ise %1 oranında maligniteye rastlanır.(48) Bu oranlar dominant nodül içeren multinodüler guatrların da soliter nodüler guatr gibi ele alınmasını telkin etmektedir. Özellikle soliter nodüllerde çok az oranda malign melanom, böbrek ve meme kanseri metastazı olabileceği de akılda tutulmalıdır. Soliter nodüllerin tedavisinde konservatif yaklaşım ve geniş cerrahi rezeksiyon gibi iki uç nokta vardır. Ancak malignite riski taşıyan olgularda cerrahi tedavi uygulamalı, diğerleri ise izlenmelidir.(48,49)

SOLİTER NODÜL

KİSTİK

Basit(saf) kistik nodül

Mikst nodül

SOLİT

Benign

Adenom

Diğer

Malign

Tiroidin primer malign timörleri

Tiroide metastaz yapmış tümörler

KLİNİK DEĞERLENDİRME

İyi bir öykü ve fizik inceleme ile maligniteye ait risk faktörleri saptanabilir.

Yaş : Benign tiroit nodüllerinin çoğu 30-50 yaşlar arasında görülür. Çocukluk ve adolesansda benign nodüller seyrek. 14 yaşın altındaki çocuklarda soliter nodüllerin

malignite şansı yaklaşık % 50'dir. 60 yaşından büyük bireylerde de ortaya çıkan soliter nodüllerde aynı şekilde değerlendirilmeli ve tedavi buna göre planlanmalıdır.(50)

Cinsiyet : Tiroit nodülleri kadınlarda daha çok görülmesine karşın erkeklerde daha çok malignite riski taşıdıklarından dikkatlice ele alınmaları gerekir.(51)

Ailede kanser öyküsü : Ailede benign guatr öyküsü genellikle nodülün benign olduğunu belirtebilir. Ancak genellikle papiller, Hürthle hücreli kanser veya medüller kanser öyküsü varsa nodülün kanser olma riski de artar, yine ailede medüller kanserle beraber görülebilen MEN öyküsü de olabilir.(52)

Baş-boyun bölgesinin radyasyonla karşılaşma öyküsü: Diferansiye tiroit karsinomlarında, insidansı artıran risk faktörlerinden en önemlisi tiroidin radyasyonla karşılaşmış olmasıdır. Bu konuda yapılan bir çalışmada, çocukluk çağında radyasyonla karşılaşan ve 30-40 yıl izlenen bireylerde %37'sinde tiroit nodülü, %10'unda ise kanıtlanmış tiroit kanseri geliştiği gösterilmiştir.40 yıldan fazla izlenenlerde ise bu oranlar sırasıyla %60 ve %15'tir. Aynı seride kanserli olguların %85'inde papiller veya mikst tip karsinom saptanırken %33'ünde lenf düğümü metastazı bulunmuştur. Papiller kanserlerin yarısına yakını tiroitte multifokal hastalık şeklindedir. Bir başka çalışmada, radyasyona ek olarak ailesel yatkınlığın da kanser gelişmesinde rolü olduğu gösterilmiştir.(53)

Nodülde veya tiroitte değişiklik : Çoğu asemptomatik olan ya da fizik inceleme sırasında rastlantısal olarak saptanan soliter veya dominant nodülün, daha sonra ilerleyici ve hızlı büyüme göstermesi malignite olduğunu çağırıştırır. Günler hatta saatler içinde ağırlı ve hızlı büyüme gösteren nodülde ise daha çok nodül içine kanama düşünülmelidir. Bu bulgu özellikle sonografi ile de desteklenirse cerrahi girişime çoğu zaman gerek kalmaz.(54).

Nodüle ait özellikler : Sert ve fikse nodüller genellikle maligndir. Ancak kalsifiye olan benign nodüller de sert olabilir. Benign nodüller genellikle yumuşaktır. Buna karşın özellikle bazı papiller ve foliküler kanserlerde kistik dejenerasyon sonucu yumuşama ortaya çıkabileceği gibi papiller kanserlerde nodül mikst yapıda da olabilir. Çapı 3 cm'den büyük soliter nodüllerde kanser olasılığı artmaktadır.(55)

Coğrafi özellikler: Diferansiye kanserlerde coğrafi özelliklerin rolü olduğu bilinmektedir. İyottan zengin bölgelerde papiller kanser, iyottan yoksun endemik guatr bölgelerinde ise foliküler kanser insidansı yüksektir.(56)

Yutma güçlüğü ve solunum sıkıntısı gibi *bası semptomları* ile *ses kısıklığı* ve/veya *vokal kord paralizisi öyküsü* varlığı, kuvvetli malignite habercisidir. Ve etraf dokulara invazyon olduğunun göstergesidir. Ayrıca hastalarda sempatik zincir invazyonuna bağlı Horner

sendromu çok ender olarak görülebilir. Tiroitteki nodüle ek olarak, boyunda *palpabl lenf düğümü* olması malignite açısından önemli bir bulgudur.(57)

Yukarıda anlatılan semptom ve bulguların bazıları maligniteyi daha çok çağrıştırabilir. Bunlara göre; nodülün hızla büyümesi, sert ve fikse olması, aynı tarafta vokal kord paralizisi, aynı tarafta palpabl lenf düğümü bulunması ile uzak metastazı gibi bulgulardan birinin varlığı nodülü malignite yönünden yüksek riskli gruba sokar. Bu nodüllerde malignite şansı %70 veya daha fazladır ve nodüllerde birden fazla risk faktörü olması malignite riskini %100'lere taşıyabilir.(57,58)

Yaş (<20, >60), baş boyun bölgesine düşük doz radyasyon uygulanmış olması, erkek cinsiyet, 4 cm'den büyük nodüller ise orta riskli grubu oluşturur ve malignite riski % 15 civarındadır. Bu gruptaki olgularda birden fazla risk faktörü olması malignite riskini fazla değiştirmez.

(58,59)

NODÜLÜN SEYRİ

Benign nodüllerin doğal seyrini önceden belirlemek zordur. Ancak bu seyrin bilinmesi uygun yaklaşımın ne olacağını gösterebilir. Japonya'da yapılan bir çalışmada 15 yıl boyuca fizik inceleme ve USG ile izlenen 140 hastada, nodüllerin %13'ünde büyüme, %23'ünde küçülme saptanırken, %34'ünde nodül çapında değişiklik olmadığı, %30'nda ise nodülün palpe edilemediği bildirilmiştir. Bu seride ortalama malignite oranı % 6 iken büyüyen nodüllerde %25'tir. Kuma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, klinik olarak 10-30 yıl izlenen hastalarda, nodüllerin büyük oranda küçüldükleri, %36 oranında ise kayboldukları saptanmıştır. Bu serilerde de büyüyen nodüllerde kanser oranı %26 olarak bulunmuştur. T4 ve plasebo alan grupları karşılaştıran bir çalışmada her iki gruptaki nodüllerde küçülme saptanmış ancak gruplar arasındaki fark önemli bulunmamıştır.

Bu çalışmalar irdelendiğinde, benign nodüllerin %90'dan fazla oranda benign kaldıkları, küçülenlerin ise önemli oranda kayboldukları sonucu çıkmaktadır. Ancak nodül çapındaki artma önemli bir bulgu olarak ele alınmalı ve çok dikkatlice değerlendirilmelidir. Sonuç olarak riskli gruba girmeyen 1.5 cm'den küçük nodüller izlenmeli, daha büyük nodüller ile 1.5 cm'den küçük, ancak riskli gruba giren nodüller ise İİAB ile değerlendirilmelidir denebilir.

Kistik nodüller:

Ultrasonografide basit (saf) tiroit kisti saptanan hastalarda İİAB hem kesin tanı koydurucu hem de tedavi edici bir yöntemdir. Büyük çoğunluğu benign olan bu lezyonların

%70'inde başarılı sonuç alınmıştır. Kist aspirasyonundan sonra geride solit yapı kalan lezyonlardan İİAB yapılmalıdır. Bu olgularda İİAB benign olsa bile cerrahi tedavi göz ardı edilmemelidir. Aspire edildikten sonra geride solit yapı kalmayan kistlerde de tekrarlama olursa aspirasyon 3 kez denenebilir. Üçüncü aspirasyondan sonra tekrarlayan kistlerde tek taraflı lobektomi önerilmektedir. Mikst tipteki kistlerde birincil tedavi olarak cerrahi düşünülüyorsa , kist sıvısı aspire edildikten sonra ya da aspire edilmeden solit kesimlerden

USG altında İİAB yapılması uygundur. Malignite riskinin yüksek olması nedeniyle çapı 4 cm'den büyük kistlerde öncelikle cerrahi tedavi ön planda tutulmalıdır.(58)

Yine kistlerin tiroglossal kanal kökenli olabileceği unutulmamalıdır ve İİAB'de skuamöz hücreler saptandığında cerrahi tedavi önerilmelidir. Bilinen bir nodülün , aniden ağrı ile büyümesi büyük olasılıkla nodül içine kanamayı düşündürür. Bu lezyonların çoğu , zaman içinde kaybolmaktadır. Ancak kanlı aspirat elde edilen kistlerde malignite olabileceği akılda tutulmalıdır. Diğer yandan özellikle posterolateral yerleşimli kiste yapılan İİA'da gelen sıvı berraksa ve kolloidal yapıda değilse , paratiroit kistinden şüphelenmeli ve sıvıda parathormon bakılmalıdır.

Tiroit nodülleri ve tiroit kanseri:

ABD nüfusunun % 4'ünde palpabl tiroit nodülleri vardır, ancak her sene 100.000'de 4 kişiye klinik olarak tiroit kanseri tanısı konur. ABD'de toplam , milyonda 6 kişi her yıl bu hastalıktan kaybedilmektedir. Tiroit nodüllerinin hasta ve hekim açısından önemli oluşunun nedeni malign olabilmeleridir. Multinodüler guatr ve tiroit kanseri arasındaki ilişki ve hastaların tedavisi bir çok tartışmanın doğmasına neden olmuştur.(59) Tiroit nodüllerinin çoğu benignedir ve tiroit kanserlerinin çoğu görece olarak hafif seyrederek ve agresif değildir. Kanserin tipi, evresi, tiroidektominin derecesi, tüm makroskopik tümörün çıkarılabilmesi, TSH'yı baskılamak için tiroit hormonlarının verilmesi, radyoaktif iyot kullanılması tiroit kanserli hastaların yaşam süresini etkiler. Ancak tiroit kanseri olan hastalara uygulanan çeşitli tedavilere ait prospektif çalışmalar yapılmıştır.(60) Bazı faktörler, tiroit nodülü olan hastaların düşük veya yüksek riskli kanser gruplarına girip girmediğini belirleyebilir. Hem aile hem de radyasyon öyküsü olmayan multinodüler guatr veya yumuşak nodülleri olan hastalarda dominant nodül de yoksa , tiroit kanseri riski % 1 gibi düşük düzeydedir.(59,60)

MULTİNODÜLER GUATR

Multinodüler guatrlı bir hastanın ilk değerlendirilmesi için tam bir öykü alınmalı ve fizik inceleme yapılmalıdır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü)/UNİCEF/ICCIDD(İnternational Council for the Control of İodine Deficiency Disorder) 1992 yılında guatrlar için bir sınıflama önermişlerdir. Bu sınıflama WHO'nun 1960'ta önerdiği sınıflamaya göre daha basit ve kullanışlıdır.

Grade 0: Palpe edilemeyen veya görüntülemeyen guatr.

Grade 1: Boyunda palpe edilebilen, birey yutkunduğu zaman yukarı doğru hareket eden, ancak nötral pozisyonda görülemeyen tiroide ait bir kitlenin varlığı.

Grade 2: Nötral pozisyonda iken boyunda şişlik görülmesi ve büyümüş tiroit ile uyumlu palpasyon bulgusunun varlığı



Resim 9:Grade 2 guatr

Küçük guatrlar, genelde asemptomatik olduğu halde,büyük guatrlar kötü kozmetik görünüme, hava yolu obstruksiyonu gibi mekanik semptomların ortaya çıkmasına, kafadan gelen kan akımının kesilmesine veya ender olarak süperior vena kava sendromuna neden olurlar. Guatr veya tiroit nodülü, hızlı büyüyor veya çok sert ise fikse veya palpabl lenf düğümleri ile beraberse, kısmi sinir paralizisine bağlı ses kısıklığı gibi semptomlar varsa maligniteden şüphe edilmelidir. PA ve lateral göğüs grafisi trakeal deviasyonu ve trakeaya basıyı, kalsifikasyonu ve/veya retrosternal kitleyi gösterebilir. İİAB, soliter veya dominant nodülün benign, şüpheli veya malign olup olmadığını belirleyebilir. USG, kitlenin çapını,

soliter veya multipl, kistik veya solid olup olmadığını gösterebilir. Özellikle, izlenen hastalarda nodül veya nodüllerin büyüüp büyümediğini belirler. BT veya MRG yöntemleri özellikle kitlenin sınırlarının iyi görüntülenemediği durumlarda önerilmelidir. Büyük substernal guatrlarda, akciğer fonksiyon testleri veya trakeal hava akım hızı çalışmaları yardımcıdır.

Normal görünen hastaların çoğunda yapılması gerekli tek laboratuvar testi duyarlı TSH'dır. Böylece hastanın ötiroid olup olmadığı belirlenir. TSH düzeyi primer hipotiroidizmde yüksek, hipertiroidizmde düşüktür. Fizik incelemede tiroidit olduğu düşünülen hastalarda tiroit antikor testlerine başvurulmalıdır. Şüpheli veya kanıtlanmış papiller, folliküler veya Hürthle hücreli tiroit kanseri olan ve tiroidektomisiz izlenmesi düşünülen hastalarda serum tiroglobulin değerleri ölçülmelidir. Sitolojik incelemelerde folliküler neoplazm tanısı alan hastalarda radyoaktif iyot sintigrafisi yardımcı olabilir. Sıcak ve/veya otonom nodüller hemen her zaman benign iken, radyoaktif iyot tutmayan soğuk nodüllerin yaklaşık % 20'si kanserdir. İİAB daha özgül, duyarlı ve ucuzdur. Benign, şüpheli ve malign neoplazmların ayırımında kullanılırlar. Ancak güvenilirliği multinodüler guatrlarda düşüktür. Çünkü multipl nodüllerin varlığı tanıyı güçleştirir. Dominant, sert veya büyüyen nodülü olanlarda İİAB önerilir. Genel olarak, baş ve boyuna düşük doz terapötik radyasyon almış veya ailede kanser öyküsü olan multinodüler guatrlı hastalarda İİAB yapılması gerekli olmayabilir. Bu hastalarda kanser riski % 40 olup, hastaların yarısında kanser dominant nodül dışındaki bir bölgede yerleşmiştir. Dolayısıyla bu hastalara tiroidektomi gerekebilmektedir.

Tiroit nodülü ve kanser riski

Yüksek Risk	Düşük Risk
- Radyasyon öyküsü	-Ailede benign guatr öyküsü
- TıpII Multiple endokrin neoplazilerde tiroit kanseri öyküsü	-İyot eksikliği ve endemik guatr olan bölgelerde yaşamak
20 yaşın altında ve 60 yaşın üstünde yeni nodül gelişmesi	Multinodüler guatr veya yumuşak nodül
- Ses kısıklığı ile vokal kord paralizisi	-Ilık ve sıcak nodül
- Soliter soğuk, sert, solit nodül varlığı veya kistik nodülün büyümesi	-Yüksek antitiroit titreleri
- Tiroit hormon tedavisine karşın küçülmeyen veya büyüyen nodül veya nodüllerin varlığı	-Nodül çapında küçülme veya nodülün kaybolması
- Şüpheli veya malign sitoloji bulguları	- Benign sitoloji bulguları

MATERYAL-METOD

Nisan 2000 – Şubat 2003 tarihleri arasında SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 4. genel cerrahi kliniğine başvuran hastalardan tiroitlerinde sintigrafik olarak hipooaktif nodül saptanan 150 hasta üzerinde çalışma yapıldı. Her vakaya ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı. Biyopsi materyalleri sitolojik incelemeye alındı. 150 hastaya İİAB sonrası ameliyat yapıldı. Postoperatif tiroidektomi preparatları histopatolojik olarak değerlendirildi. Histopatolojik sonuçlar preoperatuar sitolojik sonuçlarla karşılaştırıldı.

Hastaların hepsinde palpe edilebilen tiroit nodülleri mevcuttu. Sintigrafilerinde soliter yada multipl hipoaktif nodülleri vardı. Multipl nodülleri olan hastalarda her iki lobdaki nodüllere iki yada daha fazla aspirasyon işlemi uygulanıp değerlendirildi.(61)

İnce iğne aspirasyon biyopsisi alma işlemi sırt üstü yatan hastalarda uygulandı.Hastanın omuzlarına yastık konulup boynu hiperekstansiyona getirildi.(62) Yaşlı hastalarda vertebral arterlerin yırtılmasını engellemek için hiperekstansiyon sınırlı yapıldı.(63) Cilt betadine solüsyonuyla temizlendi. Hastalara lokal anestezi uygulanmadı.(62,64) Hastalara aspirasyon yaparken vereceğimiz rahatsızlığın lokal anestezi yaparken vereceğimiz rahatsızlıktan daha fazla olmayacağını düşündüğümüz için böyle bir yol izlendi. Literatürde bazı araştırmacılar multipl aspirasyon yapma gerekebilirliği ve rahat aspirasyon yapma endişelerinden dolayı lokal anestezi uygulama taraftarıdır.(61,63)

Aspirasyon işlemi 22 nolu iğne takılmış 10 cc'lik steril enjektörle uygulandı. Daha ince iğnelerin fleksibl olabileceği ve hedefe ulaşmakta zorluk çekebileceğimizi düşündük.(63,61) Daha kalın iğneler ise gereksiz kanamalara ve hematoma sebep olmaktadır.(65,64,61) Bu da içinde birkaç foliküler hücre bulunan materyalin dilüsyonuna ve teşhisin zorlaşmasına neden olur.

İğne nodüle girerken elle nodül fikse edildi. İğne nodülün içindeyken aspirasyon uygulandı. Bu arada iğne ucu nodülün içindeyken oynatılarak birkaç yerden materyal alınması sağlandı. İğne, direkt olarak nodülün merkezine gönderilmekten sakınıldı. Çünkü nodül dejenerasyona gittiyse merkezi kistleşebilir ve buradan materyal sağlanmayabilir. Dejenerasyon büyük nodüllerde daha fazladır.(63) İğne nodülün içindeyken iğne ucu enjektörden ayrıldı. Daha sonra iğne çıkarılarak yeri hafifçe tampone edildi. İğne haznesine kanlı mayi geldiğinde aspirasyon sonlandırıldı. Alınan materyalin iğnenin içinde olmasına, enjektöre gelmemesine dikkat edildi. İğne nodülden çıkarıldıktan sonra enjektöre birkaç ml

hava aspire edildi. Tekrar iğne takıldı. Materyal cam lamlara püskürtüldü. Tercih edilen materyal portakal rengindeki sıvının 1-2 damlasıdır. Materyal yeşil, kahverengi ise dejenerasyon sıvısıdır. Yetersiz hücre görülme riski olacağından yeniden aspirasyon uygulandı. Yayma yapılarak havada kurutuldu. Sitopatolojik inceleme için patolojiye gönderildi. Lamalar 6-8 adet olarak hazırlandı. Kistik mayilerde 12-14 lam hazırlandı. Patolojide May-Grünwald-Giemsa yöntemiyle boyandı. Preparatlar hep aynı kişi tarafından incelendi.

Sitolojik örnekler ve histopatolojik inceleme için alınan doku kesitleri farklı zamanlarda birbirinden bağımsız olarak değerlendirildi.

Sitolojik değerlendirme sonuçları dört sınıfta toplandı.(63,66,67)

- Yetersiz materyal : İncelenen sitolojik materyalin en az iki lamında 6'dan az foliküler hücre topluluğu içeren vakalar yetersiz materyal olarak kabul edildi. Yetersiz kabul edilen bu materyalden de habaset çıkabileceği düşüncesiyle aspirasyon işlemi tekrarlandı.(61)
- Benign Sitoloji : Düzenli foliküler hücreleri, kronik inflamatuvar hücreler görülür.
- Olası Malign Sitoloji : Atipik hücreler yada artmış foliküler elemanlar dahildir. Literatürde tüm aspiratların % 10-30'u bu gruptadır.(68)
- Malign Sitoloji : Hücre içi stoplazmik inklüzyonlar, hiperkromazi, belirgin nükleuslar, mitozlar, psammoma cisimcikleri, nükleer vakuoller, papiller yapılar görülmesi.

Malign hücrelerin birkaç tanesini görmek malignite teşhisi koymakta yeterli olabilir. Hatta karsinomanın spesifik tiplerini ortaya koymada da yeterli olabilir. Çünkü malign hücreler ancak malign lezyonlardan gelebilir. Bununla beraber birkaç benign hücre karsinomayı ekarte ettirmez. Benign hücreler malign lezyonun yanında bulunabileceklerinden aspirasyon buradan yapılmış olabilir.(63)

Nodülün 1 cm. olduğu durumlarda her iki lamda 6 foliküler hücre bulunması yeterlidir.3 cm'den büyük lezyonlarda altıdan fazla lam hazırlandı, multipl aspirasyon yapıldı.

Özellikle geniş, lümenli iğnelerle uygulanan biyopsilerde ortaya çıkan cilt altı amfizemi, hematoma, rekürren sinir paralizisi,pnömotoraks ve damar yaralanması gibi komplikasyonlardan hiçbiri hastalarımızda görülmemiştir.(64,69,61)

BULGULAR

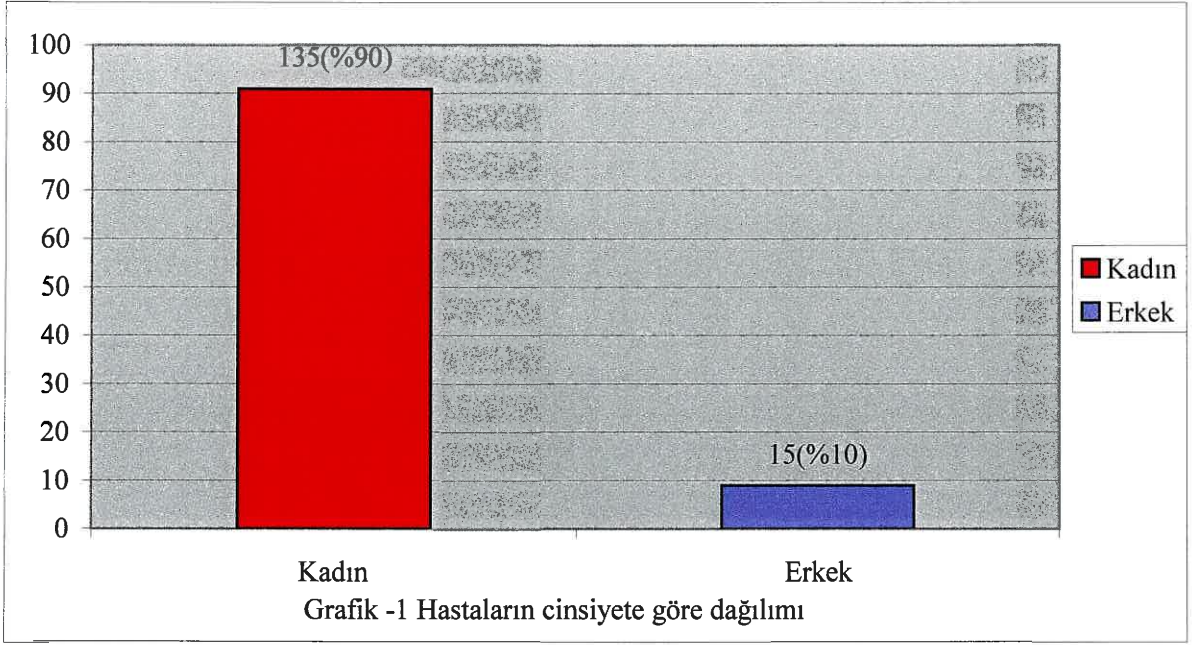
Çalışmamız sintigrafik olarak hipoaktif olduğu saptanmış, multipl veya soliter tiroit nodülü olan 150 hasta üzerinde yapılmıştır.

130 hastaya bir kez aspirasyon yeterli olmuştur. Multipl nodülü olan hastalarda palpabl her nodüle ayrı ayrı aspirasyon yapılmıştır. 20 hastanın birinci aspirasyon biyopsisi sonucu yetersiz materyal olduğundan ikinci kez aspirasyon yapıldı.

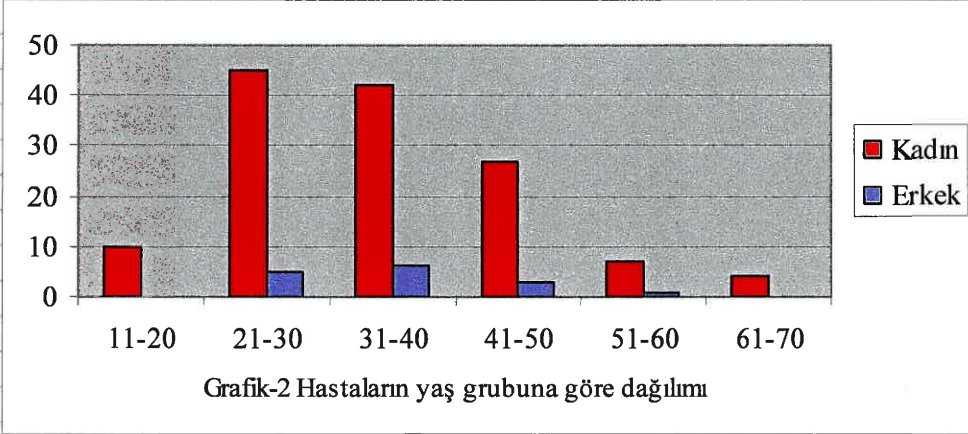
15 hastamız erkek, 135 hastamız kadındı.

Hastalarımızın en genci 17, en yaşlısı 69 yaşındaydı.

Yaş Grubu	Tüm Vaka Sayısı	Malign Vakalar
11-20	10	1
21-30	50	4
31-40	48	5
41-50	30	5
51-60	8	2
61-70	4	1
Total	150 (%100)	18 (%12)

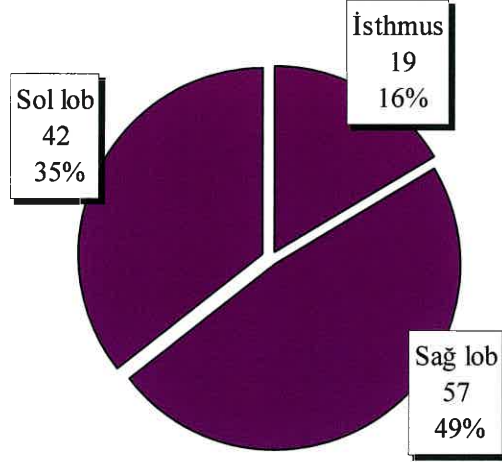


	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Kadın	10	45	42	27	7	4
Erkek	0	5	6	3	1	0



Hastalarımızın 118'inde soliter, 32'inde multipl nodül vardı. Soliter nodülü olan hastalarda,19 hastada nodül isthmusta, 42 hastada sol lobda, 57 hastada sağ lobda idi. Multinodüler olanlar bilateraldi.

Grafik 3- Soliter tiroit nodüllerinin tiroit içindeki dağılımı



Tüm hastaların 124'ünde solid nodül, 26'sinde kistik nodül mevcuttu. Kistik nodüllerin 9 tanesi 3 cm'den büyüktü. Bunlardan 1 hastada foliküler kanser 1 hastada da papiller karsinom teşhis edildi. Solid nodülü olan hastaların 8 tanesinde 3 cm'den büyük nodülü vardı. Bunlardan birinde foliküler kanser, üçünde papiller kanser teşhis edildi.

Solid n:124		Kistik n:26	
Selim	Habis	Selim	Habis
109	15	23	3

3cm'den büyük nodül			
Solid n:8		Kistik n:9	
Selim	Habis	Selim	Habis
4	4	7	2

İİAB Sonuçları ile Histopatoloji Sonuçları Karşılaştırılması

(Yetersiz Materyal) n : 3		(Benign) n : 108		(Habaset şüpheli lezyonlar) n:33		(Kesin Habis) n:6	
Selim n:2	Habis n:1	Selim n:102	Habis n:6	Selim n:25	Habis n:8	Selim n:	Habis n:6
2 Adenomatöz hiperplazi	1 Papiller Ca	2 Foliküler Adenom	1 Mikroinvazif Foliküler Ca.	1 Embriyonel Adenom	6 Papiller Ca		6 Papiller Ca
		3 Hurthle hücreli adenom	4 Papiller Ca	1 Hurthle hücreli adenom	2 Foliküler Ca.		
		7 Kronik Lenfositik Tiroidit	1 Medüller Ca	2 Foliküler Adenom			
		90 Adenomatöz Hiperplazi		2 Lenfositik Tiroidit			
				19 Adenomatöz hiperplazi			

Bu çalışmada işlemin sensitivite, spesifite ve doğruluk oranı hesaplamaları aşağıdaki formülizasyonlara uygun olarak saptanmıştır.

Sensitivite : $\frac{\text{Gerçek pozitif olgular}}{\text{Gerçek pozitif} + \text{Yanlış negatif olgular}}$

Spesifite : $\frac{\text{Gerçek negatif olgular}}{\text{Gerçek negatif} + \text{Yanlış pozitif olgular}}$

Doğruluk Oranı : $\frac{\text{Gerçek Pozitif} + \text{Gerçek Negatif olgular}}{\text{Gerçek pozitif} + \text{Yanlış negatif olgular} + \text{Gerçek negatif} + \text{Yanlış pozitif olgular}}$

Bu çalışmamıza göre yanlış negatiflik %4, yanlış pozitiflik %16,6, Gerçek negatiflik %68, Gerçek pozitiflik % 9,3'dür. Sensitivite %69,9, Spesifite %80,4, Doğruluk Oranı %78,8 olarak bulunmuştur.Çalışmamızda tüm kanserli hastalar soliter tiroid nodülü olan hastalardan çıkmıştır.Soliter, solid ve hipoaktif nodüllerdeki kanser oranları %22 olarak bulunmuştur.Multinodüler olanlarda kansere rastlanmamıştır. Kistik nodüllerdeki kanser oranı %13 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar çeşitli literatürdeki sayılarla uyumludur.

En fazla kanser görülme yaşı 41-50 arasında bulunmuştur. Bunu 31-40 yaş grubu takip etmektedir.

TARTIŞMA

Tiroit nodülleri sık karşılaşılan bir patolojidir. Tiroit hastalıklarında özellikle nodüllerinde habis ve selim hastalıkların ayırımını yapmak esas sorunu teşkil etmektedir. Tiroitteki nodül sıklığı değişik populasyonlarda farklıdır. Radyasyona maruz kalmamış çocuklarda nodül görülme oranı %0.22-%1.5'tur. Bunlarda kanser görülme insidansı %15-40 arasında değişir.(70) Nodül görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Yetişkin popülasyonda klinik olarak belirgin nodüller %4-7 oranında görülür.(71,72) Kadınlarda daha siktir. Tiroit nodüllü hastaların %10-20'sinde malignensi görülür. İyonize radyasyona maruz kalma benign ve malign nodüllerin insidansını artırır. Radyasyona maruz kalan popülasyonda palpabl tiroit nodülleri %20-30 oranında görülür. Bunlarda tiroit kanseri oranı %30-50'ye ulaşır.(63,73)

Tiroit nodüllerinde malignensi araştırılırken anamnez, yaş, cinsiyet bazı olgularda ipucu olabilir. Tiroit nodüllerinde de bazı risk faktörleri vardır.(74,75) Hastanın erkek olması,15 yaşın altında veya 60 yaşın üstünde olması, ailede tiroit kanseri anamnezi, radyasyon anamnezi, endemik guatr bölgesinde olması, nodülün soliter solid olması, nodülde hızla büyüme olması, hızlı başlayan ağrı olmasıdır.

Guatra ailevi eğilim olması, kistik nodül, sıcak nodül, kanda antitiroit antikorların müspetliği durumlarında nodüllerdeki malignite riski düşüktür.

Tiroit nodülleri için yapılan tetkiklerden ilk olarak tercih edilen tiroit sintigrafisidir.(76) Tiroit sintigrafisinde sıcak nodüller ve özellikle otonom nodüller benign olarak kabul edilebilirler. Bunlarda habaset oranı %4 olarak bildirilmiştir.(63,76) Tiroit nodüllerinin %90'dan fazlası non-fonksiyonedir ve maalesef tiroit kanserleriyle aynı sintigrafik bulguyu verir. Soğuk nodüllerin %8-30'unda kanser bulunmuştur. Normoaktif nodüllerde habaset %9 olarak bildirilmiştir.

Ultrasonografi solid ve kistik lezyonları ayırt etmede kullanılır. Ancak benign ve malign lezyonları ayıramaz.(77,78) Kistik lezyonlarda %1 oranında malignite görülebilir. Solit nodüllerin %21'i, mikst nodüllerin %12'si maligndir.

Solit hipoaktif ve soliter lezyonlarda malignite görülme oranı daha yüksektir.(79,80) SSK İstanbul Eğitim Hsatanesinde 2000-2003 tarihleri arasında 4. Genel Cerrahi servisinde ameliyat edilen hastalarda yaptığımız bir çalışmada, Tiroidinde hipoaktif nodülü olan hastalarda 13 papiller karsinom, 1 medüller karsinom, 4 foliküler adenom, 4 Hürthle hücreli adenom,3 foliküler karsinom, 9 lenfositik tiroidit, 116 Adenomatöz hiperplazi tespit ettik.

Çalışmamızda tüm kanserli hastalar soliter tiroid nodülü olan hastalarda çıkmıştır. Soliter, solid ve hipoaktif nodüllerdeki kanser oranları %22 olarak bulunmuştur. Multinodüler olanlarda kansere rastlanmamıştır. Kistik nodüllerdeki kanser oranı %13 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar çeşitli literatürdeki sayılarla uyumludur.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi son yıllarda nodüllerdeki kanser araştırılmasında oldukça etkin, ucuz, ameliyat için hasta seçiminde son derece yararlı bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. (61,62) İİAB aynı zamanda inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların operasyonsuz tanınmasına yardımcı olur.

İİAB ilk defa 1930'da Martin ve Ellis tarafından yapılmıştır. 1950 yıllarından sonra İskandinav ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (63,74)

Önceleri İİAB ile alınan materyallerin çok az olmasından dolayı, tiroit kanserinin tanınmasında çok deneyimli sitopatologların varlığında bile yanlış yanıtın çok yüksek olduğu görüşü kabul ediliyordu. Bu nedenle daha çok kalın iğne biyopsisi tercih ediliyordu. Fakat kalın iğne biyopsisinin daha fazla komplikasyonları olması ve 2.5 cm'den küçük nodülere uygulanamaması sorunu vardır. İİAB 0.5 cm'den küçük nodüllere bile uygulanabilir (61) ve komplikasyonları önemsenmeyecek kadar azdır. Klinikte palpe edilen nodüllerin büyük bir kısmı 1-2 cm arasında olup ancak İİAB için uygundur. Sitolojik tecrübeler arttıkça İİAB'nin doğruluk oranı artmıştır. Kalın iğne aspirasyon biyopsisi tekniğinin kullanımı giderek azalmıştır.

İİAB'nin doğruluğu, biyopsiyi ve sitolojik incelemeyi yapanın tecrübesine göre %50-97 arasında değişmektedir. (64,62) Bizim çalışmamızda doğruluk %80'dir. Deneyimin artması ile yeterli materyal elde edilmesi giderek artar. 4 cm'den büyük kistik lezyonlarda yeterli materyal alınması problemi vardır. Çünkü kist sıvısının epitelyal materyal içeriği çok azdır.

Yanlış negatif sonuçların en sık nedeni yetersiz materyaldir. Hashimoto hastalığının mevcudiyetinde lenfoma tanısında yanlış negatif oranı fazladır. Adenomalarda ve kistik lezyonlarda yanlış negatiflik oranı fazladır. Tiroitte nodüler hastalığı olan hastalarda yanlış ve yetersiz uygulamaya bağlı İİAB sonuçları, yanlış yerden alınma, sellüler materyalin dilüsyonuna neden olan kanlı aspirasyon, posteriora yerleşmiş nodül ve kalın boyun varlığı nedeniyle olabilir. (81)

İİAB'nin çeşitli merkezlerde yapılan incelemelere göre duyarlılığı %65-93, özgüllük %72-95, yalancı negatiflik %2-11, yalancı pozitiflik %3-17 olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmamıza göre yanlış negatiflik %4, yanlış pozitiflik %16,6, Gerçek negatiflik %68, Gerçek pozitiflik %93'dür. Sensitivite %69,9, Spesifite %80,4, Doğruluk Oranı %78,8 olarak bulunmuştur.

Yanlış pozitif sonuçlar deney ve tecrübelerin artmasıyla giderek azalmaktadır.

İğne biyopsisinde büyük bir problem de karsinomanın foliküler neoplazmdan ayırt edilememesidir. Foliküler kanserler sıklıkla ve yüksek derece pleomorfiktir. Dokunun büyük bir miktarı mikroskopik olarak normal tiroit dokusundan ayırt edilemeyebilir. Sadece vasküler ve kapsüler invazyonun ortaya konması malign proçesi gösterir. Bu bulgular iğne biyopsisi ile değerlendirilemez. Hürthle cell hücreli tümörlerde de malign benign ayırımı İİAB ile zor yapılmaktadır.

İİAB cerrahi tedavi gerektiren tiroit nodüllerinin seçiminde kullanılmaktadır. Dünyada birçok merkezde İİAB sonucu benign olduğunda aralıklarla İİAB tekrarlanmak üzere hastalar izlenmekte ve gereksiz ameliyattan kaçınılmaktadır. Tiroit ameliyatları İİAB ile yönlendirildiğinde tiroit nodüllerinde ameliyat sıklığı %25 oranında azalmakta, neoplaziler için yapılan ameliyatlarda %30'lardan %50 oranlarına yükselmektedir.

İİAB'sinin getirdiği kolaylıklar şöyle sıralanabilir:

1-Operasyon için belirgin doku tanısının olmadığı nodüller guatrlarda maligniteyi ekarte etmektedir. Buda ameliyat sayısını oldukça azaltmaktadır.

2-Tümörün morfolojik tipini tayin edebilmekte ve tedavi stratejisinin planlanmasını ve hastaya bu konuda bilgi verilmesini sağlamaktadır.

3- Tiroiditlerin ameliyatsız teşhisini sağlar.

4- Metastatik tiroit lezyonlarını teşhis edebilmektedir.

5-Önceden teşhis bilindiği için frozen sectionun yapılmasını engelleyerek ameliyat süresinin kısaltılmasını sağlar.

İğne biyopsisinin kullanılmasına karşı çıkanlar iğne biyopsisi esasında kanser hücrelerinin ekim ihtimalini ciddi bir kontrendikasyon olarak görmeye devam etmektedirler. Bu güne kadar kalın iğnelerle implantasyon olan iki olguya karşılık, ince iğne kullanımı sonucu yayım olduğuna dair hiç yayın yoktur.

Cerrahi planlamada İİAB'sinin kullanılması:

İİAB tekniğinin bulunmasından önceki cerrahi pratik hastaları bilgilendirilerek, olası bir kanseri önlemek için ameliyata almaktı. Eğer cerrah ameliyat anında herhangi bir lezyonunda kanserden şüphelenip frozen sectiona yollar ve sonuç malign gelirse total tiroidektomi yapılırdı. Maalesef bu yol sık olarak yanlış yönlendirilen frozen bulgularından dolayı ürkütücü olmuştur. Pekçok hasta için patoloğ teşhisi daha sonra yapılacak parafin kesit çalışmasına kadar geciktirebilir. Diğer hastalar için yanlış negatif frozen section teşhisi yapılabilir. Yanlış pozitif teşhis daha az yapılmaktadır. Sonuç olarak gecikmiş karsinoma

teşhisi konduğu durumlarda çoğu hastalar ikinci kez operasyona gitmektedir. İkinci kez yapılan girişimlerde de komplikasyon oranı daha fazla olmaktadır. İlk ameliyatta daima radikal girişim benimsenmelidir. Yanlış pozitif kanser teşhisine İİAB'de daha sık, yanlış negatif teşhise ise frozen sectionda daha sık rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalar İİAB'nin özellikle malign lezyonlarda frozen sectiondan daha güvenilir olduğunu göstermiştir.

Frozen Section ameliyattan önce tespit edilemeyen nodüllerde ve olası lenf bezi metastazlarının tanısında değerli olabilmektedir. Ayrıca İİAB sonucunun şüpheli olduğu durumlarda malignite aramaya yardımcı method olarak da kullanılabilir.

İİAB'nin benign olduğu vakalarda takip:

İİAB'nin benign olması karsinomanın olmadığına garanti vermez. İyi bir tecrübeyle İİAB karsinomanın tanısında %95'ten daha fazla güvenilirlik sağlar. Bununla beraber %100 doğruluk mevcut teknikle mümkün değildir. Bu nedenle, bu hastalarda takip gereklidir. Tiroit supresyon tedavisi bazı nodüllerde regresyon sağlayabilir. Böyle nodüllerde maligniteden uzaklaşılır. Kontrolde 6 ayda bir İİAB tekrarlanmalıdır. Yapılan bir çalışmada iki kez İİAB yapılan ve her ikiside benign olan hastalar opere edilmiş, hiç maligniteye rastlanmamıştır. Bu nedenle bazı otörler iki kezden fazla İİAB'yi gereksiz bulmaktadır. Diğer bir çalışmada 196 hastada tekrarlanan İİAB'nin %93'ü ilk aspirasyon biyopsi sonucu gibi benign gelmiştir. 13 hastada ikinci İİAB'de değişiklikler saptanmış ve ameliyat edilmişlerdir. Bunların üçünde papiller ca., birinde foliküler ca., dördünde foliküler adenom, birinde Hürthle hücreli adenom bulunmuş. İkinci İİAB selim gelen 183 vaka 5 yıl takip edilmiş, 17'sinde benign sonuçlar olmasına rağmen şüpheli klinik belirtiler gelişmiş ve tiroidektomi uygulanmıştır. Bir hastada papiller ca. bulunmuştur. Böylelikle bu araştırmacılar ilk İİAB sonucu benign olan hastaların takibini ve muhtelif aralıklarla multipl aspirasyon yapmayı ve klinik bulgularını göz önünde almayı önermişlerdir.

Tiroit neoplazilerinin uzun dönemde biyolojik davranışlarının bilinmediği gözönüne alınmalıdır. Klinik değerlendirme biyopsi sonucu negatif gelse bile tiroit nodüllerinin eksizyonuna karar vermede önemlidir.

Tiroiddeki kistlerin tümü benign değildir. İnce duvarlı kistik lezyonlar aspirasyona iyi cevap veren kistlerdir. Malignensi potansiyeli taşımazlar. Benign-malign nodüllerde kistik dejenerasyon oranının aynı olduğuna dair çalışmalar vardır. İİAB'ye rağmen geçmeyen kistik nodüllerde %23-%32 oranında karsinom bulunmuştur.. Kist materyali su renginde ise paratiroid kisti düşünülmelidir, mayide parathormon tayini yapılmalıdır.

Bazı kliniklerde tiroit scan yapılmadan palpabl tiroit nodüllerinden İİAB yapılmaktadır. Mayo kliniğinden bazı araştırmacılar tüm palpabl tiroit nodüllerine sintigrafi yada USG yapılmaksızın İİAB yapmayı önermektedirler. Bunun bazı sakıncaları vardır. Soliter nodüllerin %5-10'u otonom nodüllerdir. Bu nodüllerin gözden kaçmasına ve bu oranda İİAB'nin gereksiz yapılmasına sebep olur. Ayrıca karsinom düşünülen hastada postoperatif radyoaktif iyot tedavisinde karşılaştırma yapmak için tiroit sintigrafisi gereklidir.

Yapılan bir çalışmada İİAB'den önce ve sonra tiroit sintigrafileri karşılaştırılmış ve % 30 hastada iyot uptakenin azaldığı gözlenmiştir.

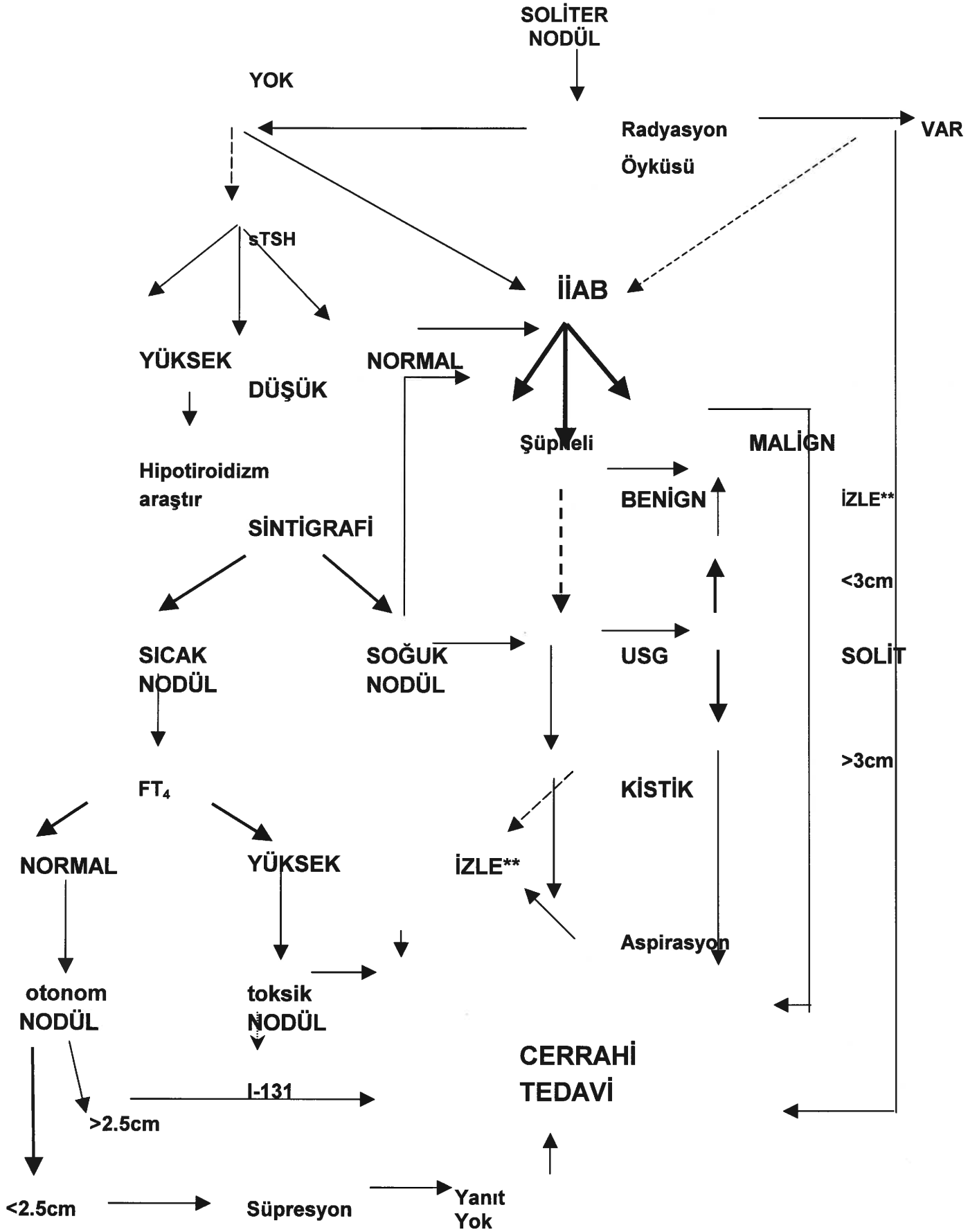
İİAB'nin potansiyel ekonomik etkinliği kabul edilebilir olarak görülmektedir. Eğer İİAB yaygın olarak kullanılır ve buna göre hasta seçimi yapılırsa medikal ve cerrahi maliyetler hasta başına en az %25 oranında azalacaktır.

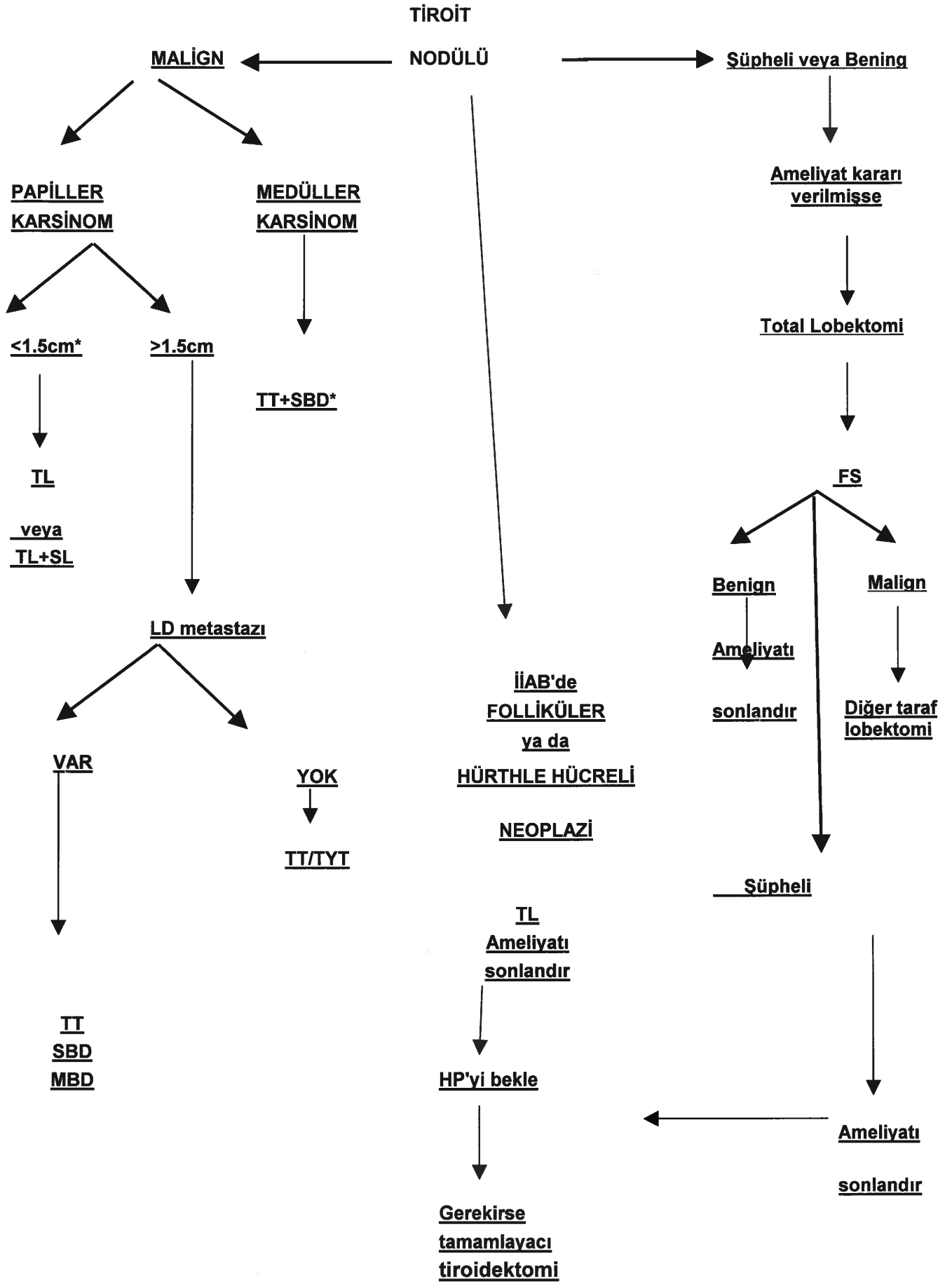
SONUÇ

Tiroid nodüllerinde cerrahi açıdan en önemli problem nodüllerin selim veya habis olup olmadıklarının preoperatif olarak saptanmasıdır. Preoperatif doğru tanı konduğunda cerrahi tedavi stratejisi daha doğru olarak saptanabilir. Bu amaçla klinik bulgular , fizyolojik ve anatomik görüntüleme metodlarının yanı sıra hücre seviyesinde incelemeler de tedavi stratejisini saptamak açısından oldukça önem taşımaktadır.

Bu çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar; ince iğne aspirasyon biopsisinin selim nodülleri , habis nodüllerden ayırmada emin, güvenilir, çabuk ve kolay uygulanabilen, hasta tarafından kolaylıkla tolere edilebilen ,ucuz, komplikasyonları çok nadir olan doğru bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Ince iğne aspirasyon biopsisi tekniği soliter tiroid nodülü bulunan hastaların ameliyattan önce değerlendirilmesinde bugün dünyanın her yerinde rutin olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin rutin kullanımı ; ameliyat edilen tiroid kanserli hasta sayısında artmaya , fakat ameliyat uygulanan total olgu sayısında azalmaya yol açmıştır. Bunun nedeni; ameliyattan önce hastaların büyük bir kısmına tanı konması ve ameliyat edilcek olan hastaların iyi seçilmesi ve böylece selim foliküler lezyonlar için gereksiz cerrahi girişimden kaçınılmasını sağlamasıdır.





ÖZET

Tiroit nodülleri sık karşılaşılan bir patolojidir.ABD gibi iyot eksikliğini iyot profilaksisi ile düzelten ülkelerde tiroit nodülleri genel populasyonun %4-7'sinde klinik olarak tespit edilmektedir.Bu prevalans guatrın endemik olduğu orta veya ağır iyot eksikliği olan ülkelerde daha büyüktür.USG ile saptanan subklinik nodüllerin sıklığı 60 yaş üzeri kadınlarda % 50 yi bulur.Otopsi serilerinde normal görülen tiroit glandlarında nodül insidansı %50 den daha fazladır.

Birçok tiroit nodülü özellikle multinodüler guatlarda benign lezyonlardır.Fakat klinik ve cerrahi serilerde büyük farklılıklar gözlenmiştir.Klinik bulgu veren tiroit nodüllerinin %5,5 i kanserlerdir. Fakat cerrahi serilerinde önceden sitolojik analizler yapılmamış olgularda insidans %8-30 arasında değişmektedir;diğer yandan tiroit ca da ölümler azalmaktadır.

Tiroit nodüllerinde ana problem benign/malign lezyonların ayırımıdır. Son zamanlarda bu problem İİAB ile büyük oranda çözülmüştür. İİAB deneyimli cerrah ve sitologlar tarafından yapıldığında nodülün natürü hakkında artmış sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Sonuçta klinik uygulamada cerraha gönderilen tiroit nodüllerinde azalmaya neden olmuştur. Buna ek olarak cerahi kaçınılmaz olduğundan sitoloji cerrahi prosedür planlamada etkili olmaktadır.

Tiroit nodülleri multipl ve soliter olabilir. Multinodüler guatlarda bir nodül klinik olarak dominant hal olabilir.Soğuk soliter nodüller bütün tiroit nodülerinin %80 nini oluşturmaktadır. Tiroit kanserleri soğuk nodüllerin %10'nda bulunur, bunlar da ultrasonografik olarak solid veya mikst tiptedir.

Bu çalışmamızda tiroitdeki tüm hipoaktif nodülleri ;solid veya kistik, multipl veya soliter olmasına bakılmaksızın İİAB uygulayarak Preoperatif tanı koymaya çalıştık Nisan 2000-Şubat 2003 tarihleri arasında sintigrafik olarak tiroitlerinde hipoaktif nodül saptanan 150 hastaya sitolojik amaçlı İİAB uygulandı.Hastaların hepsine İİAB sonrası ameliyat yapıp Postoperatif Tiroidektomi preparatları histo-patolojik olarak değerlendirildi. Histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldı. İİAB sonucu benign olarak bildirilen 108 hastada yapılan histopatolojik incelemede 102 hastanın selim karakterli, 6 hastanın ise malign karakterli olduğu; İİAB sonucu şüpheli malign olarak bildirilen 33 hastada yapılan histo-patolojik incelemede 25 hastanın selim karakterli , 8 hastanın ise malign karakterli olduğu; İİAB sonucu kesin habis olduğu bildirilen 6 hastada yapılan histo-patolojik incelemede tamamının malign karakterli olduğu ; İİAB sonucu yetersiz materyal olarak bildirilen 3 hastada ise

yapılan histo-patolojik incelemede 2 hastanın selim karakterli, 1hastanın malign karakterli olduğu tespit edildi.

Bu çalışmamızda yanlış negatiflik oranı %4 ,Yanlış pozitiflik oranı %16,6, sensitivite %69,9, spesifite 80,4 , doğruluk oranı %78,8 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar çeşitli literatürdeki sayılarla uyumludur. Soliter,solid ve hipoaktif nodüllerdeki kanser oranı % 22 olarak bulunmuştur. Multinodüler olanlarda kansere rastlanmamıştır. Kistik nodüllerdeki kanser oranı %13 olarak bulunmuştur. Bu oranlarda çeşitli literatürdeki rakamlarla uyumludur.

Cerrahi planlama ve hasta seçiminde İİAB yanında yaş,cinsiyet,fizik muayene bulguları, öyküsü de muhakkak göz önünü alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Swain CT. The Heritage of the thyroid.In The Thyroid 7th Ed.Brverman LE,Utiger RD,Philadelphia Lippincott-Raven,PP:2-5,1996.
- 2-Sedgwck CE. Surgery of the Thyroid Gland.Philadelphia,WB Saunders Comp,1974.
- 3-Sadlere GP, Clark OH, VanHeerden JA, Farley DR Thyroid and Parathyroid In principles of Surgery 7th Ed:Schwartz SI, New York, Mc Graw Hill, PP.1661-1713,1999.
- 4-Brieger GH. The Development of Surgery. In Text Book of Surgery 15 th Ed: Sabiston DC,Philadelphia, WB Saunders Comp. PP:1-15,1997.
- 5-Pintar JE: Normal Development of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis.In The thyroid,7th Ed:Brawerman LE,Utiger RD.New York Lippincot Raven PP:6-18,1996.
- 6-Ficher DA,Polk DH. Development of the thyroid.Clin Endocronol Metab 3:67,1989.
- 7-Many MC,Denef J F. Haumont S,et al. Morphological and functional changes during thyroid hyperplasia and involotion in C3H mice:effects of iodine and 3.5.3-triiodothyronine during involotion.Endocrinology 116:798,1985.
- 8-Vassart G, Dumont J. İdentification of polysomes synthesizing thyroglobülin. Eur J. Biochem.32.332,1973.
- 9-Ericson LE, Engstörm G. Quantitative lectron microscopic studies on exocytosis and endocytosis in the throid follicle cell. Endocrinology 103:883,1978.
- 10-Snell RS. Neuroanatomy. Boston,Little.Brown and comp.,1992.
- 11-Magner JA. Thyroid-stimulating hormone:biosynthesis,cell biology and bioactivity.Edocrinol Rev 11:354.1990.
- 12-Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. Endocr Rev 2;396,1981.
- 13-Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Türkiyede endemik guatr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Yayın:14,1989
- 14-Marley TE, Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. Endocr Rev 2:396,1989.
- 15-Sedwick CE. Embryology and Development Anomalies. In: Surgery of Tyhroid Gland, Philadelphia, WB Saunders Comp PP:5-10,1974.
- 16-Sadler GP,Clark OH,Van Herden JA Thyroid and Parathyroid In:Principles of Surgery 7th Ed:Schwartz SI New York,Mc Graw Hill PP:1661-1715,1999.
- 17-Henry JF.Surgical Anatomy and Embryology of the Thyroid,parathyroid glands and Recurrent and External Laryngeal nerves.In:Text book of Endocrine Surgery Ed:Clark OH,Duhay.Philadelphia,WB Saunders Comp. PP 8-14,1997.
- 18-Henry JF,Denizot A,Bellus JF. papillary thyroid carcinomas sevealed by metastatic servical lymph nodes. Endocr Surg 9:349,1992.

- 19-Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid: I. Developing pattern of metastases. *Cancer* 2:1053, 1970.
- 20-Hansen JT. Embryology and Surgical Anatomy of the lower Neck and Superior mediastinum. In: *Thyroid disease*. 2nd Ed. Falk SA, Philadelphia, Lipincott-Raven, PP :15-27, 1997.
- 21-Lennquist S, Cahlin C, Smeds S, The superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Surgery* 102:999, 1987
- 22- Helfand M, Carpo LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 112:840, 1990.
- 23-Bayer MF, Kriss JP. Clinical experience with sensitive thyrotropin measurements: Diagnostic and therapeutic implications. *J Nucl Med* 26:1248, 1985.
- 24-Seth J, Beckett G. Diagnosis of hyperthyroidism. the newer biochemical tests. *Clin Endocrinol Metab* 14(2):373, 1985
- 25-Spencer CA. Clinical evaluation of free T4 techniques. *J Endocrinol invest* 9(27):56, 1986.
- 26-Szpunar WE, Stoffer SS, Bednarz MN, Mallos PA. Screening for minimal hypothyroidism. How sensitive is the free thyroxine assay?. *Postgrad Med* 74(2), 259, 1983.
- 27-Roitt IM, Doniach d, Campbell PN, Hudson RV. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). *Lancet* 2:2820, 1956.
- 28-Beever K, Bradbury J, Phillips D, et al. Highly sensitive assay of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Clin Chem* 35.1949, 1989.
- 29-Burman KD, Baker JR. Immune mechanism in Graves disease. *Endocr Rev* 6:183, 1985.
- 30-Van Herle A. Serum thyroglobulin measurement in the diagnosis and management of thyroid disease. *Thyroid today* 4:1, 1981.
- 31-Becker KL, Snider RH, Moore CF, Calcitonin in extrathyroidal tissue of man. *Acta endocrinol (Copenh)* 92:746, 1979.
- 32-Prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. ANDEM/Service des études/guide pour le praticien 1995.
- 33-Hermans J, Merlo P, Eeckhoudt L, Beaudin M. En 1990 Faut-il operer tout nodule thyroïdien? *Rev Fr Endocrinol Clin* 3:21, 1990.
- 34-Burgener A, Martti Kormano Mediastinal or hilar Enlargement. In *Differential diagnosis in conventional radiology*. Burgener A. Martti Kormano 2. Ed. Stuttgart. Newyork Thieme pp:347-360, 1991
- 35-Wcissman J.L. The infrahyoid neck. In *Imaging of the head and neck* Valvassort E.G. Mahmood F.M. Barbara L.C. 1. Ed. Stutgart. Newyork Thieme pp:426-428:1995

- 36-İşgör A,Çokelez M. The correlation of ultrasound findings with surgical exploration in the thyroid gland. Mediterranean Surgical Meeting. 13 June 1987,İstanbul
- 37-Brander A,Viikinkovski P,Nickels J,et al. Thyroid gland:US Screening in a random adult population *Radiology* 181:638,1991.
- 38-Fobbe F. Thyroid gland. Color duplex sonography principles and clinic applications.Fobbe. F Wolf K 1. Ed. Stuttg. Thieme pp:217-224 1995
- 39-Mazzco S.Camella D.:Lencioni R. Usefulness of echo-color doppler in differentiating thyroid lesions from other cervical masses.*Eur. Radiol.* 7(1).1997.
- 40-Solbiati L:Livraghi T. At all. Thyroid gland.Solbiati L, Rizzato G. *Ultrasound of Superficial structures*.I. Ed. London. Churchill Livingstone.pp:49-86,1995.
- 41-Özdemir H,İlgiç ET,Yücel C,et al. Treatment of autonomous thyroid nodules,safety and efficacy of sonographically guided percutaneous injection of ethanol *Am J Roentgenol* 163:929.1994.
- 42-Geftter WB,Spritzer CE,Eisenberg B,et al. Thyroid imaging with high-field-strength surface-coil MR. *Radiology* 164:483,1987.
- 43-Busseniers AE. Superficial fine needle aspiration. Introduction and technique. Pp 1-6. In Erozan YS,Bonfiglio TA(eds):*Fine needle aspiration of subcutaneous organs and masses*.Lippincott-Raven,Philadelphia,1996.
- 44-Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodules *N Engl J Med* 328:553,1993.
- 45-Sadler GP,Clark OH,van Herden JA,Farley DR. Thyroid and Parathyroid.In:*Principles of Surgery* 7th Ed.Schwartz IS,New York,Mc Graw Hill,pp:1661-1714,1999
- 46-Woeber KA;Cost effective evaluation of the patient with a thyroid nodule *Surg Clin North Am* 75:357,1995
- 47-Lida F,Sugenoya A. Thyroiditis. In:*textbook of Endocrine Surgery*,Ed:Clark OH,Duh QY,Philadelphia,WB Saunders,pp.33-38,1997
- 48-Vander JB.Gaston EA.Dawber TR.The significance of nontoxic thyroid nodules.Final report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy.*Ann Intern Med* 69:537,1968
- 49-Rojeski MT,Gharib EA.Nodular thyroid disease.Evaluation and management.*N Engl J Med*,313:428,1985
- 50-Giroux M;SaintVil D,Desjardins JG Surgical treatment of thyroid disease in children *Ann chir*,51:835,1997
- 51-Ridgway EC;Clinical evaluation of solitary thyroid nodules.In *The Thyroid*.7thEd:Braverman LE,Utiger DR,Philadelphia,Lippincott-Raven,Publishers,pp:966-972,1996

- 52-Giuffurida D;Gharib H;Controversies in the management of cold,hot and occult thyroid nodules.Am J Med 99,642-650,1995.
- 53-Nishiyama RH,Ludwig GK,Thompson NW.The prevalence of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies American population:In, Radiation associated thyroid carcinoma.Ed:De Groot LJ,Grune and Stratton,pp:122-135,1977
- 54-Ashcraft MW, Van Herle AJ;Management of thyroid nodules:History and physical examination,blood test,x-ray tests and ultrasonography.Head and Neck Surg:3;216,1981
- 55-Meko JB,Norton JA Large cystic/solid thyroid nodules.a potential false-negatif fine-needle aspiration Surgery 11:996,1995
- 56-Williams ED,Doniach I;Bjarnason O;et al. Thyroid in an iodine-rich area:A histopathological study.Cancer 39.215,1977
- 57-From GLA,Lawson VG Solitary Thyroid Nodule.Concepts in Diagnosis and Treatment.In Thyroid Disease 2nd Ed:Falk SA,Philadelphia,WB Saunders Company,pp:69-74,1997
- 58-Madden PR,Wheeler MH:Approach to thyroid nodules In .Text-book of Endocrine Surgery.Ed:Clark OH,Duh QY.Philadelphia,WB Saunders Company,pp:69-74,1997.
- 59-Reeve TS.Operations for non-medullary cancaers of the thyroid gland.In:Kaplan EL(ed),Surgery of the thyroid and parathyroid glands.London:Churcill Livingstone pp 63-74,1983
- 60-McConahey WM,Hay ID.Woolner LB.et al.Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clin,c 1946 through 1970:Initial manifestation ,pathologic findings,theraphy,andoutcome. Mayo Clinic Proc 61:978, 1986
- 61-Iruing B. Rosen MD,Wallace MD, Herry B,Paul G;Reevaluation of needle aspiration sytology in detection of thyroid cancer.World J. Surg. 7:747-756,1981
- 62-Hamberger B,Hossein G,Meton J,Godner J:Fine needle aspiration biopsy thyroid nodules.The Am. Journal of Med 73:381-384,1982
- 63-Cady B.,Rossi RL;Surgery of thyroid and parathyroid glands WB.Saunders Company 3. Baski,Philadelphia,1991.
- 64-Arganini M. et al:hutrhle cell tumors:A twenty five year eksperience.Surgery 100:11008,1986
- 65-Crocford PM,Gain GD.Fine needle aspiration biopsy thyroid.Connod Med.Assoc J.110-1029-1032
- 66-Nathon RA,Raines K,Maj MC:Fine nedle aspiration bipopsy of cold thyroid nodules.Cancer 62:1337-1342,1988

- 67-Dwarakorathon A,Staren E,D'amore MJ,Kluskens FL,Martiriono M.;The Am J.,Surgery 166(4):350-356,1993
- 68-Gharib H, Goellner J,Zinmeister A,Grant C:Fine needle aspiration biopsy of the thyroid .Annals of internal Med.101(1):25-9,1984
- 69-Wool MS thyroid nodüles.The place of fine needle aspiration biopsy in management.Postgrad-Med,94(1):111-2,1993
- 70-Hopwood NJ,Kelch RP:Thyroid masses:approach to diagnosis and management in childhood and adolescence.Pediatr-Rev.14(12)481-487,1993.
- 71-Rosai J. Ackerman Surgical pathology Toronto 1989.The CV Mosby Comp.
- 72-Kumar C-Robbins: Pathologic basis of disease W.B. Saunders Comp Londra,1989
- 73-Ertaş E., Bulut T., Atamanalp S., Demirtaş T. Tiroit nodüllerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin önemi. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni 23-3:219-223,1991
- 74-Colacchis TA, Lo Gerfo P.,Feind CR. Fine needle cytologic diagnosis of thyroid nodules. Am J. Surgery 140/568-571,1980
- 75-Mc Henry C.R. Walfish P.G.,Rosen IB:Non diagnostic fine needle aspiration biopsy. Am J Surgery 59(7):415-9,1993
- 76-Danese D., Sciachitano S.:The thyroid nodule. Diagnostic considerations: minerva Endocrinol 18:129-137,1993.
- 77-Malvor NP Freeman JL,Salem S.,Elden I,Noyek A.M Ultrasonography and ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of head and neck lesions.Laryngoscope 104:669-674,1994
- 78-Yağmur Y,Kaygusuz A., Özkarakabulut C., Yosunkaya E., İşler C., Şirin S. Nodüler guatr, Ultrasonografi ve tiroit sintigrafisinin cerrahi hasta seçiminde değerlendirilmesi. Çağdaş Cerrahi Dergisi,1993.
- 79-Wong TH. Ongl-L. Ton W.T. Rauff A. The solitary thyroid nodüler revisited. Ann-Acad-Med-Singapore 22(4):593-7,1993
- 80-Rosen I.B.,Azadion A., Walfish P.G., Jalen J.,Bedard Y.C., Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. The Am. J. Surg. 166(4).346-349,1993
- 81-Olbricht T.,Jockenhovel F.:Management of the cold thyroid a nodule and thyroid malignancy. Gesamte, Inn-Med. 48:575-584,1993