

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ YAPILMIŞ TİROİD
NODÜLÜ OLAN OLGULARDA KLİNİK VE LABORATUVAR
DEĞERLENDİRME

Dr. Salim SUSUZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ YAPILMIŞ TİROİD
NODÜLÜ OLAN OLGULARDA KLİNİK VE LABORATUVAR
DEĞERLENDİRME

Dr. Salim SUSUZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. M. Nur KEBAPÇI

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Salim SUSUZ'a ait "Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış tiroid nodülü olan olgularda klinik ve laboratuvar değerlendirme" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Mehmet SOYDAN

İç Hastalıkları AD/ Nefroloji BD

Üye

Doç. Dr. M. Nur KEBAPÇI

İç Hastalıkları AD/ Endokrinoloji BD

Üye

Doç. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU

İç Hastalıkları AD/ Romatoloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. M. Nur KEBAPÇI'ya, tez çalışmama destek veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet SOYDAN' a, Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mahmut KEBAPÇI'ya, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Emine DÜNDAR'a ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Özge BOLLUK' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Susuz, S. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış tiroid nodülü olan olgularda klinik ve laboratuvar değerlendirme. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Nodüler guatr tiroid bezinin difüz büyümesi ile içinde tek ya da birden fazla nodül içerdiği durumdur. Tiroid nodülü tiroid glandı içinde büyüyen tiroid parankiminden radyolojik olarak ayırt edilebilen bir yapıdır. Tiroid nodülleri guatr olmadan da tiroid glandı içinde görülebilir. Bu çalışmada; nodüler tiroid hastalığı nedeniyle kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların retrospektif olarak yaş, cins dağılımı, fizik muayene özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin özellikleri, USG eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. 2000–2010 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği'ne başvuran 701 nodüler tiroid hastalığı tanılı hasta incelendi. Tüm olgulara USG eşliğinde TİİAB yapıldı ve Bethesda sınıflamasına göre sitopatoloji sonuçları; % 11,7 yetersiz, % 79,3 benign, % 3,9 malign, % 1,1 şüpheli foliküler neoplazm, % 4 şüpheli malignite olarak saptandı. Şüpheli grupları da malign gruba dahil ettiğimizde malignite oranımız % 9 olarak saptandı. TİİAB sonrası opere olan hastaların TİİAB sitopatoloji sonucu ile cerrahi histopatoloji sonucu kıyaslandığında TİİAB'nin duyarlılığı % 79,4, özgüllüğü % 83,8, genel doğruluk oranı % 81,8, pozitif prediktif değeri % 80,6, negatif prediktif değeri % 82,7 olarak saptandı. Sonuç olarak USG eşliğinde biyopsi operasyon öncesi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde oldukça yüksek doğruluk oranına sahiptir. Nodüler tiroid hastalarının değerlendirilmesi deneyimli bir ekip (iç hastalıkları-endokrinolog, radyolog, sitopatolog) çalışması gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, nodüler tiroid hastalığı, tiroid malignitesi

ABSTRACT

Susuz, S. The clinic and laboratory evaluation of the patients with thyroid nodules who received a thyroid fine needle aspiration. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Internal Medicine Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2011. The nodular goiter is a condition which includes one or more nodules with diffuse enlargement of thyroid gland. The thyroid nodule is a structure which can be distinguished radiologically from thyroid parenchyma grown within thyroid gland. Thyroid nodules can be seen within thyroid gland without goiter. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the age, gender, physical examination characteristics, the characteristics of laboratory and imaging methods and USG- guided thyroid fine needle aspiration biopsy and surgery results of patients followed by our clinic. Totally 701 patients referred to Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Endocrinology Clinic and diagnosed nodular thyroid disease were examined from 2000 to 2010. The USG guided thyroid FNAB was performed in all cases and according to Bethesda classification, the cytopathology results showed 11,7 % insufficient, 79,3 % benign, 3,9 % malign, 1,1 % suspected follicular neoplasm and 4 % suspected malignancy. When we included the suspected groups into malign group, the malignancy rate was estimated as 9 %. When thyroid FNAB cytopathology results and surgery histopathology results of patients operated after thyroid FNAB were compared, the sensitivity, specificity, general accuracy rate, positive predictive value and negative predictive value of thyroid FNAB was 79,4 %, 83,8 %, 81,8 % and 80,6 %, respectively. As a conclusion, USG guided biopsy has a considerable accuracy rate for the evaluate of thyroid nodules before the surgery. An experienced teamwork (internal medicine-endocrinologist, radiologist, cytopathologist) is needed for the evaluation of nodular thyroid patients.

Key Words: Thyroid fine needle aspiration biopsy, nodular thyroid disease, thyroid malignancy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etyoloji	3
2.3. Tiroid Nodülünün Oluşumu	4
2.4. Tiroid Nodülünde Klinik	6
2.5. Laboratuvar Değerlendirme	8
2.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri	8
2.5.2. Tiroid Otoantikörleri	8
2.5.3. Tiroglobulin	9
2.5.4. Kalsitonin	9
2.6. Tiroid Bezinin Radyolojik Tanı Yöntemleri	10
2.6.1. Direkt Grafi	10
2.6.2. USG	10
2.6.3. Renkli Doppler USG	13
2.6.4. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	13
2.6.5. Tiroid Sintigrafisi	13
2.7. İğne Biyopsisi	14
2.8. Tiroidin Nodüler Hastalıkları	20
2.8.1. Benign Nodüler Neoplazmlar	20
2.8.2. Malign Neoplazmlar	20

	Sayfa
2.9. Tiroidin Nodüler Hastalıklarında Klinik , Laboratuvar Değerlendirme Ve Tanı Yaklaşımı (Algoritma)	23
2.10. Nodüler Tiroid Hastalıklarında Tedavi	26
2.10.1. Benign Tiroid Nodüllerinde Klinik Seyir ve Tedavi	26
2.10.2. Tiroid Kanserinde Tedavi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	Adrenokortikotropin hormon
ASA	Asetil Salisilik Asit
ATA	Anti-tiroglobulin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kanser
DM	Diyabetes Mellitus
ECLIA	Elektrokemiluminesens Immuanassay
FT3	Serbest triiyodotironin
FT4	Serbest tiroksin
G	Gauge
HT	Hipertansiyon
İng	İngiltere
KVS	Kardiyovasküler Sistem
LATS	Uzun etkili tiroid stimulatörü
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
MHz	Megahertz
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCI	Ulusal Kanser Enstitüsü
Op	Opere
RAI	Radyoaktif Iyot
RIA	Radyo Immun Assay
TBAb	Tiroid bloke edici antikor
Tg	Tiroglobulin
TgAb	Anti- tiroglobulin
TİİAB	Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TPO	Tiroid peroksidaz
TPOAb	Tiroid peroksidaz antikoru
TRAb	TSH reseptör antikoru
TSAb	Tiroid stimulan antikor

TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TSI	Tiroid stimulan immunglobulin
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Nodüler tiroid hastalarında algoritma	24
4.1. Opere olan tüm olguların TİİAB sitopatoloji - cerrahi histopatoloji karşılaştırması	40
4.2. Opere olan olguların nodül boyutuna göre cerrahi histopatoloji dağılımı	47

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Tiroid nodüllerinin sıklığı	3
2.2. Tiroid nodüllerinde malignite düşündürülen faktörler	7
2.3. USG'de tiroid nodüllerinin benign-malign olma özellikleri	12
2.4. Bethesda sistemine göre tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinin yorumlanması	17
2.5. Tiroid nodüllerinde kullanılan tanı yöntemleri	19
4.1. Hastaların demografik özellikleri	31
4.2. Hastaların fizik muayene ve laboratuvar özellikleri	33
4.3. Hastaların klinik tanıları ve tedavi yönteminin dağılımı	34
4.4. Hastaların görüntüleme tetkiklerinin özellikleri	35
4.5. Hastaların TİİAB sitoloji ve cerrahi histopatoloji sonuçları	36
4.6. Cerrahi histopatoloji sonucu malign gelen hastaların dağılımı	37
4.7. TİİAB sitoloji sonuçlarının cerrahi histopatoloji sonuçları ile karşılaştırılması	38
4.8. Opere olan olguların TİİAB sitopatoloji sonuçlarına göre dağılımı	39
4.9. Cinsiyetlere göre cerrahi histopatoloji sonucu dağılımı	43
4.10. Opere olan olguların USG özelliklerinin cerrahi histopatoloji dağılımı	44
4.11. USG'de nodül boyutu ile cerrahi histopatoloji sonucu dağılımı	46
4.12. TİİAB yapılan USG'de tek nodül saptanan olguların demografik özellikleri	49
4.13. TİİAB yapılan USG'de tek nodül saptanan olguların fizik muayene ve laboratuvar özellikleri	50
4.14. TİİAB yapılan USG'de tek nodül saptanan olguların USG ve sintigrafi yapılan hastalarda sintigrafik özellikleri	51
4.15. USG'de tek nodülü olan olguların TİİAB sitoloji ve cerrahi histopatoloji özellikleri	52
4.16. USG'de tek nodülü olan ve cerrahi histopatoloji sonucu malign gelen hastaların dağılımı	53
4.17. USG'de tek nodül saptanan olguların TİİAB sitopatoloji sonucu ile cerrahi histopatoloji sonuçları kıyaslaması	54

	Sayfa
4.18. USG'de multinodül olan olguların demografik özellikleri	57
4.19. TİİAB yapılan USG'de multinodül saptanan olguların fizik muayene ve laboratuvar özellikleri	59
4.20. TİİAB yapılan USG'de multinodül saptanan olguların USG ve sintigrafi yapılan hastalarda sintigrafik özellikleri	60
4.21. USG'de multinodül olan olguların TİİAB sitoloji ve cerrahi histopatoloji özellikleri	61
4.22. USG'de multinodül olan ve cerrahi histopatoloji sonucu malign gelen hastaların dağılımı	62
4.23. USG'de multinodül saptanan olguların TİİAB sitopatoloji sonucu ile cerrahi histopatoloji sonuçları kıyaslaması	63
4.24. TİİAB'nin duyarlılık, özgüllük, genel doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değer oranları	65

1. GİRİŞ

Guatr tiroid glandının büyümesidir, difüz veya nodüler olabilir. Nodüler guatr tiroid bezinin difüz büyümesi ile içinde tek ya da birden fazla nodül içerdiği durumdur. Tiroid nodülü tiroid glandı içinde büyüyen tiroid parankiminden radyolojik olarak ayırt edilebilen bir yapıdır. Tiroid nodülleri guatr olmadan da tiroid glandı içinde görülebilir. Tiroid nodülü tiroid fonksiyonları normal ise otoimmün tiroid hastalığı, tiroiditis ve tiroid malignitesi gibi patolojik durumu oluşturur. Ayrıca nodüllerin bir kısmı da tiroid kisti şeklinde karşımıza çıkabilir (1).

Tiroid nodülleri sık rastlanan ve klinik olarak tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Muayenede palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi (USG) ile küçük nodüllerin saptanması nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir. Erişkinlerde palpasyonla % 4-8, USG ile % 19-67, otopsiyle % 50 oranında tiroid nodülleri saptanır (2).

Tiroid glandında nodül tespit edildiğinde esas problem; nodüllerde yaş, cins, aile öyküsü veya radyasyon maruziyetine bağlı olarak % 5-15 oranında gelişebilecek tiroid kanserlerini ayırt etmek, nodülün benign veya malign ayrımını yapmak ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemektir (2). Tiroid nodüllerinin tanısında tiroid fonksiyon testleri, USG ve gereken olgularda sintigrafi rutin kullanılmaktadır. Fakat benign veya malign ayrımı bu yöntemlerle kesin olarak yapılamamaktadır. Günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında en değerli yöntem TİİAB (tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi)'dir. TİİAB diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgiler elde edilmektedir. TİİAB bu sık görülen problemde hekime büyük kolaylık getiren bir yöntem olup 50 yıl kadar önce kullanılmaya başlanmış olmasına karşın son 20 yılda yaygınlaşmıştır (3).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Nodüler guatr prevalansı, araştırmaların yapıldığı toplumun iyot alımına bağlı olarak farklılıklar gösterebildiği gibi, populasyon taramalarında kullanılan palpasyon veya USG gibi tekniklere bağlı olarak da farklılıklar gösterebilmektedir.

İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde, palpasyonla tiroid nodülü prevalansı kadınlarda % 5, erkeklerde % 1'dir (2). Tiroid nodülleri sık görölmesine rağmen, tiroid kanserleri oldukça nadirdir, yıllık insidans yaklaşık her 100.000 kişi için 7,5 civarındır (4). Tiroid nodülleri çok sık görölmesine karşın, tiroid maligniteleri nadirdir ve tüm malign neoplazmların % 1'ini oluşturur (2).

Framingham ve Massachusetts gibi iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde palpasyonla saptanan nodüler guatr prevalansı % 4,2 bulunmuştur ve kadınlarda prevalans % 6,4 iken, erkeklerde % 1,5 olarak kaydedilmiştir (5). 15 yıl izlem sonrası, başlangıçta normal tiroid bezi olanların % 1,4'ünde nodül gelişmiştir. İngitere'de palpe edilen tiroid nodülü erkeklerde % 0,8, kadınlarda % 5,3 bulunmuştur (6). Tiroid nodülü görölme sıklığı her iki çalışmada da kadınlarda belirgin olarak daha fazla gözlenmiştir.

Yaşla birlikte difüz guatr prevalansı azalırken, nodüler guatr prevalansında artış saptanır. 60 yaş üstündeki İskandinav kadınların tiroid nodülü prevalansı % 6 olarak bildirilmiştir (7).

Tiroid nodüllerinin gerçek prevalansı için otopsi verileri gerekmektedir. 1955'de Mayo klinikte yapılan çalışmada, klinik olarak normal tiroid bezi olan 821 otopsi hastasının % 50,5'inde tiroid nodülü bulunmuştur (8).

Ülkemizde guatr sorununun yaygın ve başlıca etkeninin iyot yetersizliği olduğu söylenebilir. Hatemi ve Urgancıoğlu 73750 kişiyi boyun palpasyonu ile taramışlar ve 1987 yılında Türkiye'deki guatr prevalansını % 10 ve nodüler guatrı ise % 1,8 olarak bildirmişlerdir. 1995 yılında Erdoğan G ve Erdoğan MF'nin yürüttüğü çalışmada okul çocuklarında guatr prevalansı % 30 bulunmuştur. Alagöl ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları çalışmada İstanbul

ilçelerinde guatr oranını % 39 olarak bulmuşlardır (9). Erdoğan G ve arkadaşlarının yaptığı 1997-1999 yılları arasında Türkiye’de 20 ili içeren, USG ile tiroid volümü ve idrarda iyot atılımının ölçüldüğü 9-11 yaş arası 5948 kişiden oluşan okul çağı çocuklarının incelenmesinde guatr prevalansının bölgelere göre % 5-56 arasında olduğu, tiroid hacminin % 38 oranında arttığı saptanmış ve beslenmede iyotun önemi konusunda güvenilir bir epidemiyolojik bilgi sağlamıştır (10).

Tablo 2.1. Tiroid nodüllerinin sıklığı (9, 11)

Yöntem	Ülke ve araştırmacı	Sıklık %
Palpasyon ile	ABD 1959 Sokol ve ark.	3,0
	ABD 1968 Vanden ve ark.	4,2
	İng. 1977 Turbridge ve ark.	3,2
	<u>Türkiye 1987 Hatemi ve ark.</u>	1,8
	Finlandiya 1992 Brander ve ark.	5,1
İyonize radyasyona maruz kalan bireylerde	ABD 1983 Groot ve ark.	20,0
Otopside	ABD 1955 Montensen ve ark.	49,5
Ultrasonografi ile	İng. 1986 Harlooker ve ark.	50,0
	Fransa 1994 Bruneton ve ark.	34,7

2.2. Etyoloji

Hem çevresel hem de genetik etkenlerin nodüler guatr oluşumunda sinerjistik rol oynadıkları düşünülmektedir. Çevresel etkenler arasında sigara, enfeksiyonlar, ilaçlar, iyot ve guatrojenler yer alır (12).

Bazı guatrojenik yiyecekler arasında brokoli, lahanası, Brüksel lahanası, karnabahar, soya fasülyesi, şalgam turbu, kanola yer alır. Kafein (kola, çikolata, kahve) genel olarak uyarıcı olmasına rağmen tiroid bezi üzerine baskılayıcı etki gösterir. Avakado, Hindistan cevizi ve doymuş yağın ise tiroid fonksiyonları üzerine uyarıcı etkisi vardır (12).

Aynı aile bireylerinde sık görülmesi, bazı bölgelerde iyot profaksisinin

yapılmasına rağmen guatr görülme sıklığında azalma olmaması, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık görülmesi guatrın genetik geçişli olduğunu gösteren bulgular arasında yer alır (12).

İyot eksikliği olan bölgelerde, tiroid büyümesi, iyot yakalamak ve relatif olarak hormon sentezinin yetersiz olduğu bir durumda yeterli hormon yapımını sağlamak için geliştirilen kompensatuar bir çalışmayı yansıtmaktadır. TSH (Tiroid Stimulan Hormon), tiroid büyümesini stimüle eden asıl endokrin faktördür. TSH stimülasyonu iyot eksikliğine bağlı guatr patogenezinde önemli bir rol oynar. İyot alımındaki azalma, Tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3) sentez ve sekresyonunda azalmaya yol açar. Bunun sonucunda, serum TSH konsantrasyonu artar, tiroid büyümesini stimüle eder (13).

Graves hastalığında da TSH reseptör antikoru nedeniyle tiroid bezinin uyarılması ile bez büyümektedir. Graves hastalığının tedavisi sırasında yüksek dozda kullanılan antitiroid ilaçlar nedeniyle TSH artabilir ve bunun sonucunda tiroid bezi büyümektedir (12)

2.3. Tiroid Nodülünün Oluşumu

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

Guatr, tiroid glandının difüz ya da nodüler genişlemesidir. Genellikle guatr oluşumu, iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Yani gland, ötiroid durumunu koruyabilmek için aktivite ve kitesini arttırmaktadır. Dolaşımdaki immun faktörlerde tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalmasında etkili olabilirler. Basit nontoksik guatlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür (14,15).

Bazı fizyolojik ve patolojik stimuluslara karşı tiroid glandında hipertrofi meydana gelir. Hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapmak için gland, hiperemik ve difüz olarak gelişmiş bir

hal alır. Bu safhada nodülleşme yoktur. Hücrelerin boyu düz veya alçak küboidal yapıdan, yüksek kolumnar yapıya kadar artış gösterebilir. Basit hiperplazide görülen bu değişiklikler, foliküllerin lümeninde daralma veya kolloid içeriğinde azalmaya yol açar. Nukleuslar genişler, hiperkromatik hale gelir. Stromada foliküllere paralel bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik folikül hücreleri folikül lümenine doğru çıkıntı yaparlar. Bu çıkıntıların çoğunun organize vasküler uzantıları olmadığından, gerçek papiller neoplazilerden ayırmak gerçekten güçtür (15).

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

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

Adenomatöz guatrdaki, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu hastalarda, TSH stimülasyonu devamlı olacağından, uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük foliküller bulunur ve difüz hiperplazi meydana gelir. Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu nedenle ortaya çıkar (16).

Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar (13).

Adenomatöz guatrların ileri dönemlerinde glandda nodülasyon klinik ve makroskopik olarak gerçek neoplazmalara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar (17).

2.4. Tiroid Nodüllerinde Klinik

Nodüler guatrlı veya tiroidinde nodül bulunan bir hastayla karşılaşıldığında klinisyenin problemi, lezyonun semptomatik, benign veya malign olup olmadığıdır. Tiroid hastasının muayenesinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene esastır. Tiroidin boyutu, morfolojisi ve tiroid fonksiyonu ile hastanın şikayetleri arasında hiçbir kesin bağlantı yoktur. Tiroid hastalarının çoğunda çok az ya da hiçbir şikayet yoktur (1).

Genellikle çocuk yaşlarda timus, tonsillere veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır. Yaklaşık 300 rad üzerindeki radyasyon dozu karsinojenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki dozda ise bu risk, hücre replikasyon mekanizmasının destrüksiyonu sonucu daha fazla olmak üzere artmaktadır (1,18,19).

Bir erkekteki tiroid nodülü kadınınkinden, genç bir hastadaki tiroid nodülü yaşlı hastadakinden daha fazla malignite riski taşır. Belli coğrafik bölgelerde endemik guatr daha sıktır ve buralarda nodüller daha fazla oranda benigndirler. Klinisyen tiroid palpe ederken sistematik olarak tek veya daha fazla nodül olup olmadığını, boyunda lenfadenopati olup olmadığını değerlendirmelidir. Tek bir nodülün habis olma riski mutinodüler olandan daha fazladır (1,20).

Klinik değerlendirme hastanın başı hafifçe arkaya meyilli ve suyu yudumlarırken yutkunuşu izlenerek yapılmalıdır. Normalde tiroid bezi iki misli büyüklüğe erişinceye kadar palpe edilemez. Gözle görülür bir büyüklüğe ulaşan guatrın volümü yaklaşık 30-40 ml'dir. Hastaların çoğunluğu 1,5-2

cm'den küçük nodüllerin farkında değildir. Hastanın nodülü fark etmesi lokalizasyonuna, büyüme hızına ve olası ağrıya bağlıdır (1).

Anamnez ve fizik muayene sırasında malignite ve benignite üzerinde durulmalı ve malignite için önemli olan hususlar dikkatle araştırılmalıdır. Tablo 2.2'de tiroid malignitesini düşündüren önemli faktörler belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Tiroid nodüllerinde malignite düşündüren faktörler (1,2,11,21-23)

ANAMNEZ	<ul style="list-style-type: none"> *Yaş (<20 yaş veya >60 yaş) *Birinci derece akrabada tiroid kanseri öyküsü *Baş ve boyuna radyasyon öyküsü *Kemik iliği transplantasyonu nedeniyle tüm vücut iradiyasyonu *Ailede medüller tiroid kanseri hikayesi *Ailede tiroid kanser sendromu öyküsü olması (Cowden Sendromu, familyal polipozis, Corney complex, MEN2, Wermer Sendromu) *Çocuk ve adolosan dönemde iyonizan radyasyona maruz kalmak *Nodülde hızlı büyüme *Daha önce tiroid kanseri nedeniyle tedavi edilmiş bir kişide yeni gelişen bir nodül *Genç bir erkekte yada yaşlı bir kişide oluşan yeni bir nodül *Erkek cinsiyet
FİZİK MUAYENE	<ul style="list-style-type: none"> *Solid, sert ve fiske nodül *4 cm'den büyük nodül *Tiroiddeki kitle veya nodülün çevreyi invazyonu *Kompresyon semptomları; disfaji, disfoni, dispne, öksürük *İpsilateral servikal lenfadenopati *Kord vokal paralizisinin tespiti

2.5. Laboratuvar Değerlendirme

Tiroid fonksiyon testleri nodüler guatrılı hastalarda ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid olarak saptanabilir. Tiroid fonksiyon testlerinin birçoğu östrojen tedavisi, gebelik, radyoaktif iyot kontaminasyonu veya tiroksin bağlayan globulindeki defektler gibi çeşitli nedenlerle etkilenir ve yanlış sonuçlar verebilirler. Bu nedenle klinisyen bu testlerin iyi ve kötü yönlerini bilmeli test sonuçlarını ona göre değerlendirmelidir.

2.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

İlk test olarak TSH ile birlikte serbest T4 (FT4) düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Ancak T3 tirotoksikozu olgularını kaçırmamak için serbest T3 (FT3) düzeyine de bakılmalıdır. Tiroid nodülü, nodüler guatr ve tiroid kanseri vakalarının hepsinde TSH normal saptanabilir (9,24)

2.5.2. Tiroid Otoantikoları

Tiroidin kendi antijenine otoantikor oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır (antitiroglobulin antikor). Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikolarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları anti-tiroid peroksidaz (TPOAb), anti-tiroglobulin antikorları (TgAb) ve TSH reseptör antikorları (TRAb)'dır.

Anti tiroid peroksidaz antikor (TPO Ab):

Tiroid peroksidaz (TPO) folikül hücreleri içinde yeni sentezlenmiş tiroglobulinin folikül lümenine transferini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların % 90'dan fazlasında pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran % 90-100, Graves hastalığında ise % 65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur (25-27).

Anti-TSH reseptör antikorları (TRAb) :

Graves hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH

reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikörler önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nin iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimulant immünglobulin (TSI); Graves'li hastaların % 90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici antikor (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır (25-27).

Anti tiroglobulin antikor (TgAb):

TgAb otoimmün tiroiditlerin % 60-70, Graves hastalığında ise % 20-40 oranında saptanmaktadır. TPOAb ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (25).

Nodüler tiroid hastalıkları ve otoimmün tiroid hastalığı birlikte görülebilir. TgAb pozitifliği nontoksik nodüler guatrda % 5-50, tiroid kanserinde ise % 20 bildirilmiştir. TPOAb, nodüler guatrda % 2-8, tiroid kanserinde ise % 6-20 oranında pozitif saptanmıştır (26,27).

2.5.3. Tiroglobulin (Tg)

Tiroglobulin ölçümünün tiroid nodülü tanısında, nodüllerin benign, malign ayrımında bir yararı yoktur, ölçülmesi önerilmez. Papiller veya foliküler tiroid kanseri için yapılan cerrahi ve RAI ile ablasyonu takiben serum Tg düzeyleri ölçülemeyecek düzeylerde olmalıdır, takiplerde yüksek kalması veya sonradan yükselmesi persistan veya rekürren hastalığın göstergesidir (24, 28,29).

2.5.4. Kalsitonin

Tiroidin parafoliküler hücrelerinden salgılanan bu hormon, aynı hücrelerden kaynaklanan medüller tiroid kanserinde serumda yüksek düzeylerde bulunur. Kalsitonin bazal düzeyi 100 pg/ml'den fazla ise medüller tiroid kanseri lehinedir (9,24).

2.6. Tiroid Bezinin Radyolojik Tanı Yöntemleri

2.6.1. Direkt Grafi

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilerinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anesteziist hem de cerrah için yol gösterici olabilir (30).

2.6.2. Ultrasonografi (USG)

USG, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde, sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir (30).

USG tiroid nodüllerinin ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Zararsız olduğu için gebeler ve çocuklarda rahatlıkla kullanılır. Geliştirilmiş yüksek rezonanslı modelleriyle 1-3 mm çaplı solid ve kistik lezyonlar dahi yakalanabilir (31,32).

Tiroid Nodülünün Ultrasonografik Özellikleri :

Nodül Boyutu:

Malign nodül ile benign nodül ayırımında nodül boyutu yararlıdır. Bir nodüldeki kanser riski nodül boyutundan bağımsızdır. Her bir nodül için üç boyutlu ölçüm yapılır ve bulunan değer milimetre olarak ifade edilir (33). Amerikan Tiroid Derneği klavuzuna göre çaptaki 2 mm'lik bir artış hacim olarak % 20'lik bir büyümeye tekabül eder. Bazı gruplar nodül hacmindeki % 15'lik artışı nodülde büyüme olarak ifade eder (34).

Nodül İç Yapısı :

Nodüller solid, kistik veya karışık olarak adlandırılır. Saf kistik nodüller oldukça nadirdir, benzer şekilde birçok solid nodül kistik bileşen içerir (33). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada kısmen kistik nodüllerde % 5 oranında malignite rapor edilmiştir. Bir nodül içeriği kistik kısmın oranı ile kategorize edilir; nodül içerisindeki kistik kısım % 10'dan az ise solid, % 10-50 arasında ise solid ağırlıklı, % 50-90 arasında ise kistik ağırlıklı, % 90'nın üzerinde ise kistik nodül olarak ifade edilir (34). Tiroid nodüllerinde miks nodüllerin oranı oldukça yüksektir. Yüzde elliye kadar varan oranlar rapor edilmiştir (35).

Nodül Şekli :

Nodüller şekil olarak yuvarlak-oval, uzun-geniş ve irregüler olmak üzere kategorize edilir. İlk olarak Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan bu yana malign ya da benign nodül ayrımında nodül şekli önem kazanmıştır. Malign nodüllerde görülen düzensiz şekil benign fokal tiroiditlerde de görülebilir (34).

Ekojenite :

Nodül ekojenitesi normal tiroid dokusuna göre nodülün solid kısmına bakarak değerlendirilir. Nodülün eko sinyali çevre tiroid dokusundan daha yoğun ise hiperekoik, çevre tiroid dokusundan daha az yoğun ise hipoekoik, çevre tiroid dokusu ile benzer eko sinyali söz konusu ise izoekoik nodül ismi verilir. Kistik nodüller anekoik yapılardır (33). Hipoekojenite malign nodüller için % 92-94 spesifiteye sahiptir (34).

Kalsifikasyon:

Kalsifikasyonlar hem benign hem de malign nodüllerde görülebilir. Kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyon, kaba ya da makrokalsifikasyon ya da periferik kalsifikasyon olarak adlandırılır (34). Kaba kalsifikasyonlar ultrason dalgalarının, doku içerisinde ilerlemesini engeller bu nedenle kalsifikasyonun distalinde ışın tarzında gölgelenme (akustik gölgelenme) olur. Kaba kalsifikasyonlar nodül çevresinde yoğunlaşmış yumurta kabuğu şeklinde

kalsifikasyon örneği gösterebilir. Mikrokalsifikasyonlar nodül içerisinde, nokta tarzında (<2mm), multiple parlak eko sinyali veren kalsifikasyonlardır. Akustik gölgelenmeye yol açmaz. Patolojik olarak mikrokalsifikasyonların kalsifiye psammom cisimlerini gösterdiği düşünülür (33). Mikrokalsifiasyon malignite için % 86-95 özgüllük, %42-94 pozitif prediktif değere sahiptir (34).

Halo :

Nodülü çevreleyen hipoekoik veya sonolusent ince çizgilenme halo olarak adlandırılır. Halo varlığı nodülün benign olduğunu düşündürür. Fakat nadir de olsa kapsüle tiroid malignitelerinde halo saptanabilir. Malignite ile ilişkili halo daha kalın olarak izlenir (33).

Ekstrakapsüler İnvazyon :

Nodülün çevre dokulara sonografik olarak invazyon göstermesi malignite lehine önemli bir bulgudur (33).

USG' de tiroid nodüllerinin benign ve malign olma özellikleri Tablo 2.3'de özetlenmiştir (1,36).

Tablo 2.3. USG'de tiroid nodüllerinin benign-malign olma özellikleri

Benign	Malign
Normal ekojenite veya hiperekojenite	Hipoekojenite
Kaba kalsifikasyonlar	Mikrokalsifikasyonlar
İnce, iyi sınırlı halo	Kalın düzensiz halo veya halo yokluğu
Düzenli kenar	Düzensiz kenar
İnvaziv büyüme olmayışı	İnvaziv büyüme
Bölgesel lenfadenopati olmaması	Bölgesel lenfadenopati
Doppler USG'de düşük intranodüler akım	Doppler USG'de yüksek intranodüler akım

2.6.3. Renkli Doppler USG

Doppler USG de ses dalgalarını kullanır, farkı damar içindeki eritrositlerin akımını, damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterleri de belirleyebilmesidir. Renkli Doppler USG ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülarite artışı Graves hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini akla getirirken, psödonodüllerin ayırımında da yardımcı olur. Tiroid nodüllerinin vaskülarite paterni de malign-benign ayırımında fikir verici olabilir. Nodüllerin vasküler paterni Lagalle sınıflamasına göre 3'e ayrılmıştır.

Tip I akım: Nodülde periferik veya santral vaskülarizasyon yoktur.

Tip II akım: Vaskülarite sadece periferiktir.

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

Malign nodüllerde genel olarak tip III akım vardır. Otonom nodüllerin, papiller karsinomların ve foliküler karsinomların % 90'ında tip III akım görülebilir. Ancak selim nodüllerde de bazen tip III akım görülebilir (30).

2.6.4. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Her iki görüntüleme yöntemide intratiroidal yapıyı USG'den daha detaylı görüntüleyemez. Tiroid hastalıklarında en faydalı olduğu yer substernal guatrın tanısı ve değerlendirilmesidir. Karşılaştırmalı çalışmalarda substernal guatrın anatomotopografik değerlendirmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)' nin Bilgisayarlı Tomografi (BT)' den daha üstün olduğu gösterilmiştir (1).

2.6.5. Tiroid Sintigrafisi

Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Tiroid sintigrafisinde genelde Tc-99m, I-123 ve I-131 olarak üç madde kullanılmaktadır. Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır. Tiroidin görüntülenmesinde kullanılan en ideal madde

I-123'tür. Ancak yarı ömrü kısadır ve depolanma sorunu vardır. I-131 ise hem tanı hem de tedavide kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc-99m'dir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır. Nodüler guatrli hastada ölçülen TSH düzeyi düşük saptanırsa tiroid sintigrafisi istenir (37-40).

Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetrik olup, kelebek kanadı şeklinde görünüm verirler. Her iki lobun birleştiği kısım olan istmus sıklıkla görülmez. Yine normal sintigrafide tutulumda yer yer heterojeniteler izlenebilir (37-40).

Nodüler guatrli hastada sintigrafi ile elde edilen görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı % 6-20'dir. Ilık (normoaktif) nodüldeki malignite insidansı % 2- 8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise % 1-2'dir. Nodül tespit etmede I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır (37-40).

2.7. İğne Biyopsisi

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılmaya başlanan iğne biyopsisi tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir (41).

Tiroid glandına iğne aspirasyon biyopsisi 1950'lerden beri geniş olarak uygulanmaktadır. İlk kez İsveç'te Karolinska Hastanesi'nde Söderström, 1952 yılında tiroid iğne biyopsisini tanımlamıştır. Karolinska Hastanesinde 20 yıl içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Yapılan ilk biyopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Daha sonra geliştirilen iğne aspirasyon biyopsi tekniği ile cerrahi ekzizyon gerektirmeden histolojik inceleme mümkün olmuştur (42).

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) :

Bu metotta 20-27 G (genellikle 25 G), dış çapı 0,4-0,9 mm olan ince iğneler kullanılır. Bu metod tiroidin sitolojik olarak incelemesine olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0,5-1 cm çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir

Lokal anesteziye gerek duyulmaması sonucu; biyopsi alma süresi kısalmış, cilde uygulanan ilaç reaksiyonlarından kaçınılmış olur, küçük nodüller anestetik madde infiltrasyonu sonucu kaybolmamış olurlar (41,43).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin uygulanışı :

TİİAB 2 şekilde yapılabilir. 1- Palpasyonla klinisyenin uyguladığı işlem. 2- USG eşliğinde klinisyen veya radyolog tarafından yapılan işlem. Hasta sırtüstü yatırılır, omuz altına bir yastık konur, baş ekstansiyona getirilir, tiroid glandı ve nodül muayene edilir. Klinisyen veya radyolog TİİAB için optimal pozisyonu ayarlar. Nodül non-dominant elin parmaklarıyla tutulur ve immobil duruma getirilir. Nodül üzerindeki deri alkol ile silinir. Hastaya önce yutkunması sonra 10 sn kadar yutkunmaması söylenir. Klinisyen uygun kalınlıkta ince iğne ile nodülün en belirgin yerinden nodüle girer. Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksenine boyunca çeşitli yönlerde hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyal alınması sağlanmış olur. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarılır. Böylece materyalin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Daha sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir yeniden iğneye takılır. İğne içindeki materyal bir lam üzerine püskürtülür. Bir diğer lam yardımıyla materyelin yayması yapılır. Eğer materyal az ise işlem birkaç kez denenebilir. İşlemden sonra biyopsi yapılan yere 5 dakika kadar basınç uygulanıp hemostaz sağlanır.

Biyopsi materyali bazı durumlarda kitleye yakın yerlerde bulunan kan, sıvı ve iltahap elemanları ile kontamine olabilir. Bu da teşhiste yanılgılara sebebiyet verebilir. Bu durumlarda 2. bir lam püskürtülmüş materyalin yakınına getirilip hafifçe dokundurulur. 1. lamın uzun eksenine paralel olarak lam üzerinde hareket ettirilir ve uzaklaştırılır. Böylece sıvı ve kan materyaldan

uzaklaştırılmış olur. Materyelleme yapılır, kurumasına izin vermeden tespit solüsyonuna konur veya soğuk fan ile kurutularak patoloji laboratuvarına gönderilir (24,43).

TİİAB'de yapan kişinin ve sitopatoloğun deneyimi çok önemlidir. Deneyimli ellerde % 97'ye varan oranda yeterli aspirasyon yapılabilmektedir (31). Yeterli aspirasyon her yaymada 6 küme hücre bulunması olarak tarif edilmiştir. Yeterli aspirasyon elde edilememesi kistik komponentli lezyonlardan, dejenerasyon ve hemorajiye uğramış oluşumlardan veya vasküler neoplazmlardan kaynaklanabilir (44). Bazen de tümörün küçüklüğü, ulaşılması zor lokalizasyonlarda olması yeterli materyal elde edilememesine neden olabilir. Küçük ve ulaşılması zor lokalizasyonlarda USG yardımıyla sonuç elde edilebilir (45).

Patoloji sonuçları genellikle benign, malign ve şüpheli olmak üzere 3 kategoride sınıflandırılırdı (46). Şüpheli kategori, malign olup olmadığına kesin karar verilemeyen nodüler grubu, yetersiz materyal de bir dördüncü grubu oluştururdu (47).

2007 yılında yayınlanan National Cancer Institute (NCI) (Ulusal Kanseri Enstitüsü) Tiroid İnce İğne Aspirasyonu Rehberi Bethesda Sistemi'ne göre sitoloji sonuçlarının 6 grupta incelenmesini önermektedir, bu sınıflamada malignite riski ve tedavi yöntemleri tablo 2.4'de gösterilmiştir (48-50).

Bethesda sınıflamasına göre TİİAB sitoloji sonuçları:

1. Benign (nodüler guatr, kolloid nodül, hiperplastik/adenomatoid nodül, kronik lenfositik tiroidit)
2. Önemi belirsiz atipik hücre
3. Foliküler neoplazm ya da şüpheli foliküler neoplazm (Şüpheli Hurthle hücreli neoplazm da bu gruba dahil edilmiş)
4. Şüpheli malignite (Şüpheli papiller karsinom, şüpheli medüller karsinom, şüpheli lenfoma, şüpheli metastatik tümör ve diğer)
5. Malign

6.Yetersiz

Tablo 2.4. Bethesda sistemine göre tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinin Yorumlanması (48-50)

Diagnostik Kategori	Malignite Riski (%)	Tedavi Yönetimi
1.Yetersiz	% 1-4	USG eşliğinde TİİAB tekrarı
2.Benign	<1 %	Klinik takip
3.Önemi belirsiz atipik hücre (önemi belirsiz foliküler lezyon)	% 5-10	TİİAB tekrarı
4.Şüpheli Foliküler Neoplazm / Foliküler Neoplazm (Şüpheli Hurthle hücreli neoplazm)	% 15-30 % 15-45	Cerrahi Lobektomi Cerrahi Lobektomi
5.Şüpheli Malignite *Şüpheli Papiller Ca *Şüpheli Medüller Ca *Şüpheli Lenfoma *Şüpheli Metastaik tümör *Diğer	% 60-75	Cerrahi Lobektomi yada totale yakın tiroidektomi
6.Malign	% 97-99	Total Tiroidektomi

Yöntemin duyarlılığı için % 85-100, özgüllüğü için % 47-100 arası değişen rakamlar bildirilmiştir (33, 51,52).

USG eşliğinde yapılan TİİAB yetersizlik oranını düşürmek için yapılması gereken işlemlerden birisidir. USG eşliğinde tiroid aspirasyonunun birçok avantajı vardır. 5 mm' den küçük nodüllerde veya derinde bulunan nodüllerdeki aspirasyona ulaşılmasını sağlar. Güç palpe edilen nodüllerde ve multinodüler guatr muayenesinde tek bir nodülü saptamak ve aspire etmek için USG eşliğinde TİİAB oldukça yararlıdır (44). Yetersiz örnekleme olasılığını azaltır ve tekrarlanan aspirasyon maliyetini azaltır. USG eşliğinde TİİAB ile yetersiz örnekleme oranı % 16'dan % 7'ye gerilemiştir (53).

TİİAB'nin komplikasyonları :

TİİAB oldukça zararsızdır. Ciddi bir komplikasyon bildirilmemiştir. İğne batma ağrısı olmaktadır ve aspirasyon bölgesinde ekimoz gözlenebilmektedir. Hematom gelişmesi çok nadirdir. Antikoagülan ya da asetil salisilik asit (ASA) kullanımı aspirasyona engel oluşturmaz. İğne trasesinde karsinom hücre ekilmesi gözlenmez. Aspirasyon sonrası kistik lezyon içerisine hemoraji gözlenebilir. Nadiren birkaç geçici rekürren sinir paralizisi bildirilmiştir (24).

Tiroid nodüllerinde kullanılan tanı yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları tablo 2.5' de özetlenmiştir (1,54).

Tablo 2.5. Tiroid nodüllerinde kullanılan tanı yöntemleri (1,54)

Tanısal Yöntem	Avantajları	Dezavantajları
USG	<p>Her yerde yapılabilir olması</p> <p>Kolay yapılabilmesi</p> <p>Yüksek rezolüsyonun olması</p> <p>Radyasyon olmaması</p> <p>Dinamik resimleme yapılabilmesi</p> <p>Kan akımını görüntüleyebilmesi</p> <p>Biyosi için kılavuzluk sağlaması</p> <p>Volüm hesaplanabilmesi</p> <p>Maligniteyi tahminde ipuçları vermesi</p>	<p>Yapan kimseye göre farklı sonuç</p> <p>Fonksiyonel bilgi vermemesi</p> <p>Substernal guatrdan bilgi vermemesi</p>
TİİAB	<p>Tiroid nodüllerinde seçilmesi öncelikli işlemdir</p> <p>Malignite teşhisini tanımlamaya imkan sağlar</p> <p>Palpe edilmeyen, kistik, posterior yerleşimli nodüllere USG eşliğinde önerilir</p> <p>Teşhis doğruluğu > %90</p>	<p>Minor lokal rahatsızlık</p> <p>Kistik lezyonlar için daha az güvenilir</p> <p>Deneyimli sitopatolojik ve aspirasyon yapan kişi gerekir</p>
SİNTİGRAFI	<p>Fonksiyonel bilgi vermesi</p> <p>Destrüktif ve hipertiroid durumları ayırması</p> <p>Tiroid uptake'ini değerlendirebilmesi</p> <p>RAI tedavisinin uygunluğunu değerlendirmede yararlı</p> <p>Ektopik ve substernal tiroid dokusunu gösterebilmesi</p>	<p>Her yerde yapılamaması</p> <p>İyonizan radyasyon vermesi</p> <p>Rezolüsyonun düşük olması</p> <p>Nodül ayırımında yetersiz olması</p> <p>İyoda maruz kalmada görüntü yetersizliği</p>
BT	<p>Rezolüsyonu iyi</p> <p>Komşu dokuların da görüntülenmesi</p> <p>Substernal guatr için ideal olması</p> <p>Doğru volüm tahmini</p>	<p>İyonizan radyasyon vermesi</p> <p>Fonksiyonel bilgi vermemesi</p> <p>Maligniteyi tahmin gücü düşük</p>
MR	<p>İyonizan radyasyon yok</p> <p>Yüksek morfolojik rezolüsyon var</p> <p>Komşu yapılarında görüntüler</p> <p>Substernal guatrdan uygun</p> <p>Volüm ölçümünü iyi yapar</p>	<p>Her yerde yoktur</p> <p>İşlem zaman alıcıdır</p> <p>Vücutta metal varlığında yapılamaz</p> <p>Fonksiyonel bilgi vermez</p> <p>Maligniteyi tahmin gücü kötü</p>

2.8. Tiroidin Nodüler Hastalıkları

Tiroidin nodüler hastalıkları benign ve malign neoplazmlar olarak 2 grupta incelenir.

2.8.1. Benign Nodüler Neoplazmlar

Adenomlar ve teratomlardır. Teratomlar çok nadirdir. Adenomlar kapsüllüdürler. Neoplazm dokusu kapsülü işgal etmemiştir. Etyolojileri hakkında kesin bir bilgi yoktur. Tiroid hormonu verildiğinde adenomanın küçülmesinden dolayı TSH'nin adenom oluşmasında ve büyümesinde etkili olduğu tahmin edilmektedir. Patolojik anatomik olarak papiller, foliküler ve Hurthle hücreli adenomalar olarak sınıflandırılırlar (39).

2.8.2. Malign Neoplazmlar

Tiroid karsinomları, heterojen tümörlerin bulunduğu bir gruptur. Bunların biyolojik davranışları, histolojik görüntüleri ve tedaviye cevapları çok farklıdır. Benign tiroid nodüllerine sık rastlanmasına rağmen, klinikte teşhis edilen tiroid karsinomu nadirdir. Bunlar tüm malignitelerin % 1' ini oluşturmaktadır. Tiroid karsinomunun insidansı 100.000 kişilik popülasyonda ortalama 7,5 vakadır (4).

ABD 'nde senede 11.000'den fazla hasta tiroid karsinomu nedeniyle tedavi görmektedir (55). Bu tümörler çocuklarda nadirdir, orta yaşla beraber frekansı da artmaktadır. Kadın/erkek oranı 2,5/1'dir. Tiroid karsinomunun otopsilerdeki insidansının % 0,9 ile % 13 arasında olduğu belirtilmiştir. Tiroid karsinomunun ABD'de mortalitesi 6/1.000.000'dur ve bu ülkede yılda 1050 kişi hayatını kaybetmektedir (56).

Papiller Karsinom:

Epiteliyal olanların en sık görüleni papiller karsinomlardır. Değişik istatistiklere göre tiroid kanserlerinin 1/2-1/3'ünü oluşturur (31,44,54). Patolojik anatomik olarak tümör papiller yapı gösterir. Bazen papiller kanser foliküler kanserle aynı yapı içinde birlikte bulunabilir. Bu miks tip, papiller

kanser gibi klinik seyir gösterir (57,58). Papiller kanser içerisinde % 25'e varan oranda kistik dejenerasyon bulunabilir (33). Vakaların bir kısmında psammom cisimcikleri diye adlandırılan lameller kalsifikasyonlar vardır ve bunlar radyolojik olarak da görülebilirler. Papiller kanserler genellikle kapsüllü değildirler. Kenarları takip edilemez. Bazı çalışmalar küçük papiller kanser adacıklarının normal tiroid yapısı içerisinde sıkça bulunduğunu göstermiştir. Bu durumun klinik bir önemi yoktur ve yaşam süresini etkilemez (28,59). Papiller kanserlerin en önemli özellikleri yavaş büyümeleridir. Senelerce tiroid bezi içerisinde kalırlar. Yayılmaları, etrafa infiltrasyonla ve lenfatik yolla boyundaki lenf düğümlerinedir (28,58,60). Gençlerde lenf düğümüne yayılım prognozu değiştirmez (61). Her yaşta görülebilen papiller kansere, çocuklar ve genç erişkinlerde çok daha sık rastlanır. Yaşlılarda çok nadiren anaplastik tipe dönüşebilir (58,60). İri tümörlülerde, yaşlılarda, ekstratiroidal tutulumlarda (kas, özefagus, larinks) prognoz daha kötüdür (58).

Foliküler Karsinom:

Tiroid kanserlerinin değişik kaynaklara göre % 11-35'ini oluştururlar (28,58,60). Çoğu kez kapsüllüdürler ve makroskopik olarak adenoma izlenimi verilerse de mikroskopide kapsül veya vasküler invazyon veya her ikisi birden görülür (61). Papiller karsinomalılara göre daha yaşlı grubun hastalığıdır. En sık 40-50 yaş grubunda görülür. Kadınlarda 2-3 kat fazladır. Yayılma, papiller karsinomanın aksine hematojendir. Bu yüzden uzak metastazlara sık rastlanır. Hatta hastaların başvurusu bazen uzak metastazlarla olabilir (58). Akciğer ve kemikler metastazların en sık olduğu dokulardır. Lenfatik yayılım çok seyrek. Bu yüzden lenfadenopati nadirdir. TİİAB ile benign ve malign foliküler neoplazmlar karışabilir. Bazı karsinomalarda da papiller ve foliküler elementler birlikte bulunabilir. Bunlar papiller kanser olarak sınıflandırılırlar ve prognozları da papiller kanser gibidir. Hurthle hücreli karsinoma foliküler kanserin bir varyantıdır (60).

Anaplastik Karsinom :

Tiroid kanserlerinin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Bu gruptaki hastalar 50 yaşın üstündedirler. Kadın ve erkekte görülme oranı eşit gibidir. Papiller kanserin aksine iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür. Bu tür kanserler etrafı istila ettiği gibi uzak metastazları da çok sıktır. Kliniği süratle bir kitlenin belirmesi ve etrafı istila etmesine bağlı semptom ve bulgulardır. Bazen senelerce var olan bir nodülün aniden büyümeye ve etrafı infiltre etmeye başladığı görülür. Böyle bir tablo karşısında, papiller veya foliküler bir karsinomanın anaplastik karakter kazandığı düşünülebilir. İnvazyona bağlı ağrı, ses kısıklığı, stridor, yutma güçlüğü görülebilir. Tümörün kıvamı serttir. Lenfadenopati bulunabilir (60).

Medüller Karsinom :

C hücreli veya parafoliküler hücreli karsinom olarak da bilinir. Çeşitli istatistiklere göre tiroid karsinomlarındaki oranı % 2-10 arasında değişir. Bu tip kanserlerin % 15-30'u ailevidir. Ailevi olanların bazılarında feokromasitoma ve paratiroid hiperplazisi de bulunur. Bu tabloya "Sipple Sendromu veya multipl endokrin neoplazi-2A" (MEN-2A) denir. Eğer buna ilave olarak mukozal nöroma, marfanoid habitus da varsa MEN-2B'den bahsedilir. Tümör çoğu kez 50 yaşın üstündeki kişilerde görülür. Kadın ve erkekte görülme oranı eşittir. Prezantasyon, nodül yerine bazen rejijonal lenf düğümü şişliği veya metastazların bulunması şeklinde olabilir. MEN-2A'lı hasta hipertansiyon, hiperkalsemi tablosu ile karşımıza çıkabilir.

Medüller karsinom kalsitonin salgılar. Bazen ACTH, serotonin, prostoglandin, histamin, somatostatin gibi maddeler de sekrete eder ve bunlara bağlı klinik tablolar oluşur. Kalsitonini salgılayan tümör vakalarının çoğunda serum kalsitonin seviyesi yüksek değildir. Tanıda provakatif testler kullanılır. Bunlar kalsiyum ve pentagastrin infüzyon testleridir. Kalsiyum ve pentagastrin infüzyonu sonucu hipersekresyona bağlı olarak serum kalsitonin seviyesi yükselir. Prekanseroz olan C hücre hiperplazilerinde de provakasyon testleri pozitifdir. Böyle bir durum erken tanınabilirse, tiroidektomi ile hasta kurtarılabilir. C hücreli kanserler hematolojik ve lenfatik yolla yayılırlar.

Yaşama süreleri 2-30 yıl arasında değişir (60).

Metastatik Tümörler :

Tiroide en çok akciğer, meme ve böbrek kanserleri metastaz yapar.

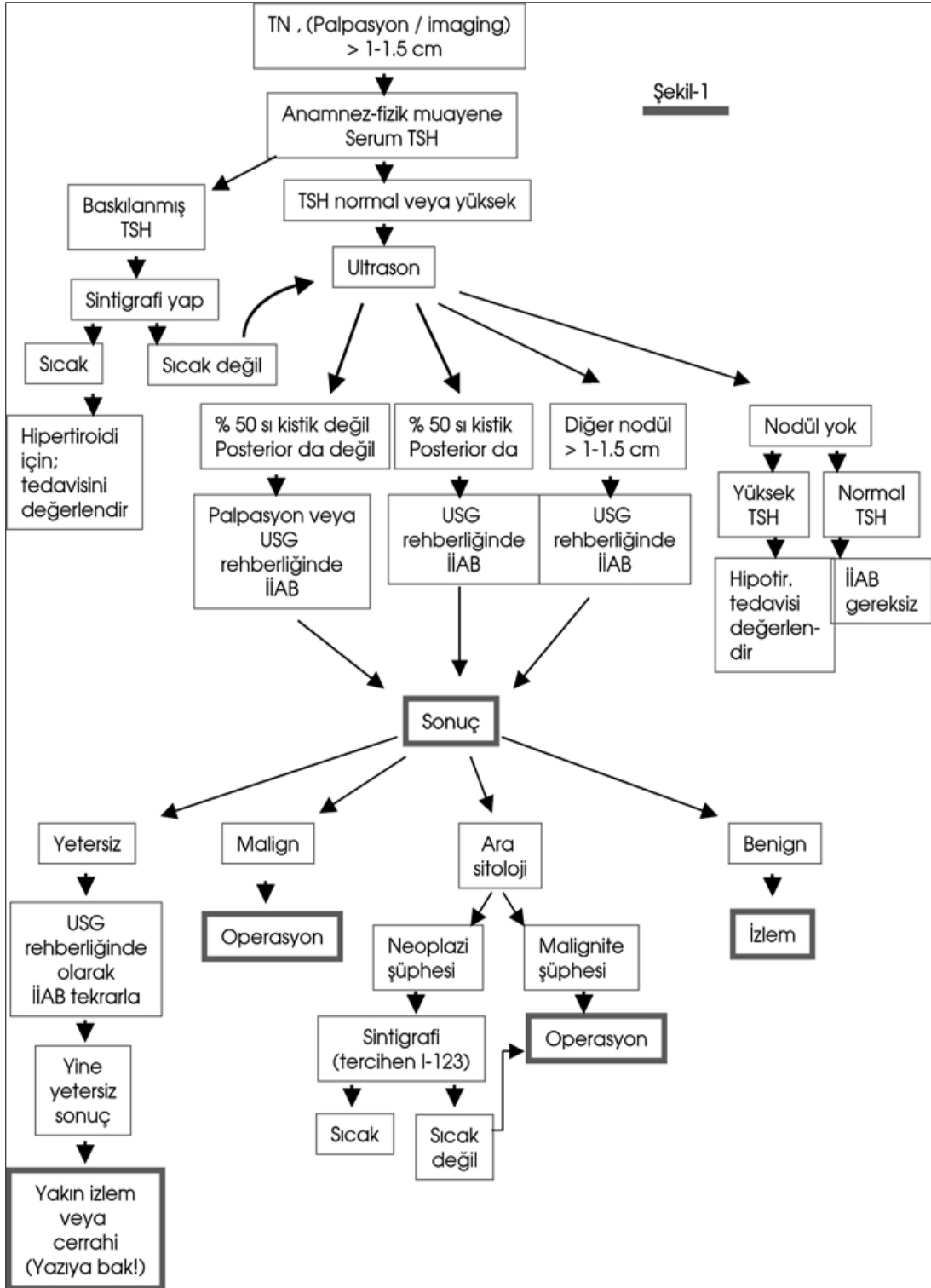
Tiroidin Non-epitelyal Malign Tümörleri :

Bunlar sarkoma ve lenfomalar olup nadirdirler. Lenfomalar Hashimoto hastalığı ile birlikte bulunabilir. Hashimotolu hastada tiroksin almakta iken tiroide büyüme olursa lenfomadan şüphe edilmelidir (62).

2.9. Nodüler Tiroid Hastalarında Klinik, Laboratuvar Değerlendirme

Ve Tanı Yaklaşımı (Algoritma)

Nodüler tiroid hastalarında klinik, laboratuvar değerlendirme ve tanı yaklaşımı şekil 2.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Nodüler tiroid hastalarında algoritma (63)

Tiroid nodülü olan bir hastada ilk önce serum TSH ölçülmelidir. Eğer TSH düşük ise TİİAB ile incelemeden kaçınmak için sintigrafik inceleme ile sıcak nodül olup olmadığı tespit edilmelidir. Serum TSH normal veya yüksek ise, tiroid USG yapılarak tiroid nodülünün veya bez içersindeki diğer nodüllerin varlığı gösterilmelidir. Eğer bir veya daha fazla nodül doğrulanır ise TİİAB inceleme 1-1,5 cm üzeri nodüller veya şüpheli USG özelliği olan nodüllerden yapılmalıdır. Eğer sitolojik sonuç benign ise spesifik tedavi gerektirmez fakat 6-12. aylarda fizik muayene ve/veya USG ile izlem gerekir. Eğer nodül büyür ise tekrar TİİAB inceleme ile nodülün benign olduğunun doğrulanması gerekir. 1 cm'nin altındaki nodüllerde klinikte risk faktörü varsa ve laboratuvarında malignite açısından kuşku ise TİİAB önerilir.

TİİAB sonrası sitolojik inceleme sonucu folliküler neoplazmı olan bir hastada sintigrafik inceleme istenir. Eğer sintigrafik görünüm sıcak nodül ile uyumlu ise hastada daha ileri dönemde hipertiroidizm gelişme riski açısından basit gözlem yeterlidir. Lezyon soğuk nodül ve malignite riski yüksek (büyük lezyon > 2 cm çapta, sert nodül, genç hasta) ise hasta direkt olarak cerraha yönlendirilmelidir. Eğer soğuk nodül ve malignite riski düşük (küçük lezyon < 1 cm çapta, yumuşak nodül, yaşlı hasta) ise takip önerilir, nodülde büyüme olursa TİİAB veya cerrahi eksizyon önerilir.

Saf tiroid kistleri hemen hemen her zaman benign olmasına rağmen, oldukça seyrektiler. Daha sık karşılaşılan kompleks kistlerdir (hem kistik, hem de solid kısımlar taşıyan nodül). Bu tip kompleks kistlerde kist duvarında malignite olabilir, bu tip nodüllerde USG eşliğinde kist duvarından TİİAB yapılmalıdır.

Karotis USG, boyun BT veya MR incelemesinde de rastlantısal olarak saptanan 1-1,5 cm'lik nodüller "insidenteloma" olarak adlandırılır, USG eşliğinde TİİAB önerilir.

Tüm bu önerilen protokoller sayesinde benign tiroid nodülleri için yapılan cerrahide önemli azalma ve maliyet yararda artış sağlanacaktır (2,4,63).

2.10. Nodüler Tiroid Hastalıklarında Tedavi

2.10.1. Benign Tiroid Nodüllerinde Klinik Seyir ve Tedavi

Kanserin ekarte edildiği tiroid nodüllerinde meydana gelebilecek büyümeyi ve onun yaratacağı bası komplikasyonlarını ve malignleşme işaretlerini saptamak için uzun süreli klinik periyodik takip gerekir (9). Erdoğan MF ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 ay boyunca takip edilen benign nodüler tiroid hastalarının 1/3'ünde nodül boyutunda gerileme, 1/3'ünde nodül boyutunda artış gözlenirken 1/3'ünün nodül boyutunun değişmediği gözlenmiştir (64).

Guatrsız sadece tiroid nodülü olan olgularda levotiroksin ile supresyon tedavisi osteoporoz, ritm bozukluğu ve hipertiroidiyi tetiklediği için giderek terk edilmektedir, ancak nodüler guatr ve TSH yüksekliği varlığında levotiroksin tedavisi önerilmektedir (2).

Benign tiroid nodüllerinde; 4 cm'den büyük kistler, 3 cm'den büyük nodüller, substernal guatr ve substernal guatarda nodül, tekrarlayan hemorajik kistler, nontoksik sıcak nodüllerden çapı 2,5 cm'den büyük olanlar, graves hastalığına eşlik eden nodüller ve anamnez, fizik muayene ve tetkiklerinde malignite şüphesi olması operasyon için endikasyonlardır (9).

2.10.2. Tiroid Kanserlerinde Tedavi

Cerrahi Tedavi :

İyi diferansiye tüm tiroid kanserleri cerrahi olarak eksize edilmelidir. Primer lezyonun kaldırılmasına ek olarak, cerrahi histolojik tanı ve evrelemenin tam olarak yapılmasına olanak sağlar ve multisentrik hastalık sıklıkla kontrlatéral tiroid lobunda bulunur. Cerrahi sırasında lenf bezi yayılımı da saptanabilir ve tutulan lenf bezi kaldırılabilir.

Lobektomi düşük hipoparatiroidi insidansı ve rekürren larengeal sinir hasarı açısından avantajlıdır. Ancak, rezidü lob varlığında tiroglobulin takibi ve I-131 sintigrafisi yapılması mümkün değildir. Ayrıca, son evreleme veya sonraki takiplerde radyoaktif iyot sintigrafisi veya tedavisi gerekirse, kalan

tiroid dokusu için tekrar cerrahi girişim gerekmektedir. Bu nedenlerle hemen hemen her hastaya totale yakın tiroidektomi tercih edilir. Kalan tiroid dokusunun cerrahi sonrası radyoablasyonu ile birleştiğinde bu yaklaşım, hastalık nüksünü tespit etmek için yapılan radyoaktif iyot sintigrafisi ve tiroglobulin tayinini kolaylaştırmaktadır (13).

TSH Supresyon Tedavisi :

Tümörlerin çoğu TSH'na cevap verdiği için, TSH'nun levotiroksin ile supresyonu, tiroid kanseri tedavisinin esasını oluşturur. Makul hedef, TSH'ü hastada mümkün olduğunca atriyal fibrilasyon, osteopeni, anksiyete ve tirotoksikozun diğer belirtileri gibi yan etkiler oluşturmayacak düzeye kadar baskılamaktır. Nüks riski düşük olan hastalarda, TSH düşük fakat saptanabilir düzeye (0,1-0,5 IU/L) kadar baskılanmalıdır. Nüks riski yüksek olan veya bilinen metastatik hastalığı olan hastalarda, hafif tirotoksikoz için kontrendikasyon yoksa, TSH'nun tam olarak baskılanması endikedir. Aşırı tedaviden sakınmak için serbest T4 ve T3 düzeyleri takip edilmelidir (13) .

Radyoaktif İyot Tedavisi :

İyi diferansiye tiroid kanserleri, normal tiroid foliküler hücrelerinden daha az etkinlikte olsa bile, radyoaktif iyot ile birleşmeye devam ederler. Totale yakın tiroidektomi sonrası, özellikle tiroid loju ve paratiroid bezlerin çevresinde yeterli bir tiroid dokusu kalır. Kalan tiroid dokusunu elimine etmek ve rezidü tümör hücrelerini tedavi etmek için I-131 ablasyonu gereklidir.

Postoperatif tiroid ablasyonu ve papiller veya foliküler tiroid kanserli vakaların bilinen rezidülerinin radyoaktif iyot ile tedavisi nüks oranını azaltmaktadır. İyot alımı olan tümörler için, I-131 tedavisi relatif olarak az bir toksisite ile birlikte, rezidüel hastalığı azaltabilir veya elimine edebilir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 21 Mayıs 2010 tarih ve 114 sayılı etik kurul kararı ile onaylanan bu çalışmamızda Ocak 2000 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı'nda izlenmekte olan 701 nodüler tiroid hastası retrospektif olarak incelendi. Bu 701 kişilik hasta grubuna girişimsel radyoloji bölümünde USG eşliğinde TİİAB yapıldı. Hastaların TİİAB sitoloji sonuçları ve bu hasta grubundan operasyona yönlendirilenlerin cerrahi histopatoloji sonuçları karşılaştırıldı.

Dosya incelemesinde; hastaların yaşı, cinsiyeti, takip süresi, yaşadığı yer (Eskişehir ve çevresi, diğer yöre olmak üzere), hastaneye başvuru nedeni (farklı neden, tiroide bağlı morfolojik neden, tiroid fonksiyon bozukluğuna bağlı, tiroid operasyonunu takiben), ailede tiroid hastalığı öyküsü (yok, benign özellikte var, malign özellikte var), sigara öyküsü (yok, var), tiroidi etkileyecek ilaç öyküsü (yok, lityum, amiodaron, interferon) ve tiroide ilişkin fizik muayene bulguları (normal, difuz guatr, tek nodül, multinodül) açısından değerlendirildi.

Laboratuvar bulguları; tiroid fonksiyon testleri (eutiroid, hipotiroid, hipertiroid), tiroid otoantikörleri (pozitif, negatif), tiroide ilişkin USG boyutsal bulguları, nodüle ilişkin USG bulguları (anekoik, hipoekoik, izoekoik, hiperekoik, değişik nodülerite), USG'de nodülde kalsifikasyon (yok, mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon), USG'de nodülde halo sign (var, yok), tiroid sintigrafileri (yok, normoaktif, hipoaktif, hiperaktif) gözden geçirildi.

TSH, FT4 ve FT3 Roche E170 marka cihaz kullanılarak elektrokemiluminesens immuanassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı. TPOAb ve antitiroglobulin Siemens Immulite 2000 marka cihaz kullanılarak kemiluminesent immunassay yöntemi kullanılarak çalışıldı. TSH reseptör antikoru ise Radyo Immun Assay (RIA) yöntemi ile çalışıldı.

Tüm olgulara öncelikli olarak tiroid USG yapıldı. Tiroid nodülleri; boyut, eko yapısı, periferik halo ve kalsifikasyon açısından değerlendirildi. Nodülün üç boyutu ölçülerek en büyük çap belirlendi. Aynı hastada birden çok nodül

varlığında, özellikle bir nodül belirtmemişsek en büyük boyutlu dominant nodülden TİAB yapıldı. TİAB yapılacak nodülü seçerken boyut yanında malignite riski taşıyan mikrokalsifikasyon içeren, hipoekoik, konturu düzensiz nodüller tercih edildi.

TİAB işlemi öncesi hastalardan onam formları alındı, hastalar antikoagülan kullanımı veya TİAB yapılmasına müsaade etmeyecek kadar yaşanan ankiyete gibi kontrendike durumlar açısından sorgulandı. USG eşliğinde TİAB işlemi deneyimli radyolog tarafından Toshiba marka SSA-34EA model ultrason ve 8 MHz probe kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalar işlem için sırt üstü yatırılıp omuzlarının altına bir yastık yerleştirilerek boyun olabildiğince ekstansiyon haline getirildi. İşlem yapılacak bölge alkol ile temizlendi ve gazlı bez ile kurulandı. Herhangi bir lokal anestezi ajanı kullanılmadı. Ucuna 22 gauge iğne takılmış olan 10 cc'lik enjektör ile aspirasyon işlemi bir veya gerekli görüldüğünde iki kez uygulandı. Hazırlanan yayma preparatları soğuk fan yardımı ile havada kurutuldu, enjektör formol ile yıkanarak elde edilen sıvı sitosantrifüj için gönderildi. Havada kurutulan lamlara May-Grunwald-Giemza boyaları uygulandı. Sitosantrifüj için gönderilen materyalden sitosantrifüj yaymaları hazırlandı, gerek görülenlere sitoblok inceleme, histokimyasal ve immunohistokimyasal çalışma yapıldı. Artefakt içermeyen en az 10 hücreden oluşan en az 6 grup folikül hücresinin görülmesi yeterlilik kriteri olarak kabul edildi.

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları Bethesda Sistemine göre yetersiz, benign, önemi belirsiz atipik hücre ya da önemi belirsiz foliküler lezyon, şüpheli foliküler neoplazm ya da foliküler neoplazm, şüpheli malignite ve malignite olmak üzere 6 grupta incelendi. Şüpheli hurtle hücreli neoplazm, şüpheli foliküler neoplazm ya da foliküler neoplazm alt grubuna dahil edildi. Şüpheli malignite olguları da şüpheli papiller karsinom, şüpheli medüller karsinom, şüpheli lenfoma, şüpheli metastatik tümör ve diğer olmak üzere 5 gruba ayrıldı. TİAB sayıları bir, iki, üç ve üçden fazla olarak gözden geçirildi.

Hastaların klinik tanıları ve nodülün tedavi tipi (L-T4 tedavisi, ilaçsız izlem, radyoaktif iyot tedavisi, cerrahi tedavi, antitiroid tedavi ve birden fazla tedavi) dosya incelemesi ile gözden geçirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra tanı tarama testlerinden duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik ve doğruluk oranı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirildi. Çalışmamızda $p < 0,05^*$ önemli düzeyde farklılık, $p < 0,01^{**}$ çok önemli düzeyde farklılık, $p < 0,001^{***}$ ise ileri düzeyde farklılık olarak belirtilirken $p > 0,05$ ise farklılık saptanmadı olarak belirtildi.

Tanımlar:

Duyarlılık: Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme oranıdır.

Özgüllük: Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme oranıdır.

Pozitif Prediktif Değer: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığıdır.

Negatif Prediktif Değer: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olması durumunun koşullu olasılığıdır.

Yalancı Pozitiflik: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekte hasta olmaması durumudur.

Yalancı Negatiflik: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekte hasta olma durumudur.

Doğruluk Oranı: Testin toplam doğru tanı koyma oranıdır

4.BULGULAR

4.1. Çalışmaya Katılan Tüm Olgular İle İlgili Bulgular

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
CİNSİYET	KADIN	595	84,9
	ERKEK	106	15,1
YAŞ ORTALAMASI (Yıl)	51,94 ± 12,33		
TAKİP SÜRESİ (Ay)	53,85 ± 51,06		
YAŞADIĞI YER	ESK. VE ÇEVRESİ	690	98,4
	DİĞER	11	1,6
BAŞVURU NEDENİ	FARKLI NEDEN	44	6,3
	MORFOLOJİK	554	79,0
	FONKSİYONEL	84	12,0
	POSTOP	19	2,7
AİLE ÖYKÜSÜ	YOK	543	77,5
	BENİGN VAR	151	21,5
	MALİGN VAR	7	1,0
SİGARA ÖYKÜSÜ	YOK	541	77,2
	VAR	160	22,8
İLAÇ ÖYKÜSÜ	YOK	697	99,4
	LİTYUM	1	0,1
	AMİODARON	1	0,1
	İNTERFERON	2	0,3
RADYASYON ÖYKÜSÜ	YOK	699	99,7
	VAR	2	0,3
EŞLİK EDEN HASTALIK ÖYKÜSÜ	YOK	437	62,3
	DM	66	9,4
	HT	88	12,6
	KVS HASTALIĞI	28	4,0
	OBEZİTE	19	2,7
	DİĞER	63	9,7

Tablo 4.1'de de belirtildiği gibi çalışmaya alınan nodüler tiroid hastalarının 595'i (% 84,9) kadın, 106'sı (% 15,1) erkek olduğu gözlemlendi (K/E: 5,61).

Olguların yaşları 18-86 arasında değişmekte olup ortalama yaş 51,94 ± 12,33'dür. Kadınların ortalama yaşı 50,32 ± 11,92, erkeklerin ortalama yaşı 56,05 ± 13,51' dir. Çalışmaya katılan erkekler ve kadınlar arasında yaşları bakımından farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Takip seresi 1-200 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 53,85 ± 51,06'dır. Kadınlarda takip süresi ortalama 55,35 ± 51,88, erkeklerde takip süresi ortalama 45,42 ± 45,50'dir. Çalışmaya katılan erkekler ve kadınlar arasında takip süreleri açısından önemli düzeyde farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Hastaların yaşadığı yere göre dağılımında en sık Eskişehir ve çevresinin (Afyon, Kütahya, Bilecik) (% 98,4) olduğu gözlemlendi.

En sık başvuru nedeni % 79 ile morfolojik tiroid problemi (kendisi tarafından fark edilen ya da başkası tarafından belirtilen) idi. Hastaların % 12'si fonksiyonel tiroid problemi, % 6,3'ü farklı bir nedenle, % 2,7'sinin de operasyon sonrası başvurmuş olduğu gözlemlendi.

% 77,5 olguda hastada aile öyküsü bulunmazken, % 21,5 olguda benign özellikte, % 1 olguda da malign özellikte aile öyküsü olduğu gözlemlendi.

Olguların % 77,2'sinde sigara öyküsü yoktu. Sigara öyküsü gibi radyasyon öyküsü olmayan (% 99,7) ve ilaç kullanım öyküsü olmayanlar (% 99,4) da çoğunlukta idi.

Olguların büyük bir çoğunluğunda eşlik eden hastalık öyküsü yoktu (% 62,3). % 9,4'üne DM (Diyabetes Mellitus), % 12,6'sına HT (Hipertansiyon), % 4'üne KVS (Kardiyovasküler sistem) hastalıkları, % 2,7'sine de obezite eşlik ediyordu.

Çalışmaya katılan hastaların fizik muayene ve laboratuvar özellikleri tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların fizik muayene ve laboratuvar özellikleri

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
FİZİK MUAYENE	NORMAL	429	61,2
	DİFUZ GUATR	62	8,8
	TEK NODÜL	152	21,7
	MULTİNODÜL	58	8,3
FONKSİYON TESTİ	EUTİROİD	535	76,3
	HİPOTİROİD	91	13,0
	HİPERTİROİD	75	10,7
TgAb	NEGATİF	591	84,3
	POZİTİF	83	11,8
	BAKILAMAYAN	27	3,9
TPOAb	NEGATİF	587	83,7
	POZİTİF	87	12,4
	BAKILAMAYAN	27	3,9
TRAb	NEGATİF	65	9,2
	POZİTİF	27	3,9
	BAKILAMAYAN	609	86,9

Tablo 4.2'de de belirtildiği gibi en sık kaydedilen fizik muayene bulgusunun normal (% 61,2) olduğu saptandı. % 21,7 tek nodül, % 8,8 difüz guatr, % 8,3 multinodül bulgusunun fizik muayene ile tespit edildiği gözlemlendi.

Olguların % 76,3'ü eutiroid, % 13'ü hipotiroid, % 10,7'si hipertroid idi.

Olguların antikor durumları incelendiğinde TPOAb % 12,7, TgAb % 11,8 pozitif saptandığı gözlemlendi. TRAb % 86,9 hastaya bakılmadı, bakılan olguların % 3,9'unda pozitif saptandı.

Tablo 4.3. Hastaların klinik tanıları ve tedavi yönteminin dağılımı

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
KLİNİK TANI	EUTİROİD TEK NODÜL	135	19,3
	EUTİROİD MNG	238	34,0
	GRAVES	2	0,3
	HASHİMOTO	68	9,7
	TİROİDİT	4	0,6
	TOKSİK ADENOM	8	1,1
	TOKSİK MNG	22	3,1
	TİROİD KANSERİ	67	9,6
	OP. NODÜLER GUATR	71	10,1
	GRAVES+NODÜL	24	3,4
	HİPOTİROİD+NODÜL	38	5,4
	POSTOP REKURRENS	24	3,4
TEDAVİ YÖNTEMİ	İLAÇSIZ TAKİP	295	42,1
	LEVOTİROKSİN	208	29,7
	CERRAHİ	80	11,4
	RADYOAKTİF İYOT	6	1
	ANTİTİROİD	46	6,6
	BİRDEN FAZLA TEDAVİ	66	9,4

Çalışmaya katılan hastaların büyük çoğunluğunun eutiroid nodüler guatr (eutiroid tek nodül ve eutiroid MNG) (% 53,3) tanısı ile takip edildiği gözlemlendi. Hastaların 94'ünde (% 13,4) otoimmün bir tiroid hastalığı (graves, Hashimoto, graves + nodül) olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda TPOAb pozitif olan 7 olguda Hashimoto hastalığı ile tiroid malignitesi birlikteliği gözlemlendi. Bu olgular klinik tanı olarak tiroid kanseri grubuna dahil edildi.

Hastaların % 42,1'i ilaçsız takip edilirken, % 29,7'si levotiroksin tedavisi alıyordu. % 9,4 olguya birden fazla tedavi yöntemi uygulanıyordu (cerrahi + medikal tedavi, cerrahi + radyoaktif iyot tedavisi yada cerrahi + radyoaktif iyot tedavisi + medikal tedavi).

Çalışmaya katılan tüm hastalara tiroid USG yapılmış bir kısım hastaya

da sintigrafik inceleme yapılmış. Tablo 4.4'de hastaların görüntüleme tetkikleri özetlendi.

Tablo 4.4. Hastaların görüntüleme tetkiklerinin özellikleri

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
USG GÖRÜNÜMÜ	NORMAL	0	0
	TEK NODÜL	274	39,1
	MULTİNODÜL	427	60,9
	DİFFUZ GUATR	0	0
	HETEROJEN	0	0
NODÜL EKOJENİTESİ	ANEKOİK	34	4,9
	İZOEKOİK	129	18,4
	HİPOEKOİK	315	44,9
	HİPEREKOİK	53	7,6
	DEĞİŞİK NODÜLARİTE	170	24,3
NODÜL ÇAPI	< 1,5 cm	381	54,4
	1,5 – 3 cm	284	40,5
	> 3 cm	36	5,1
NODÜLDE HALO SİGN	YOK	465	66,3
	VAR	236	33,7
NODÜLDE KALSİFİKASYON ÖZELLİĞİ	YOK	563	80,3
	MİKROKALSİFİKASYON	63	9,0
	MAKROKALSİFİKASYON	75	10,7
TİROİD SİNTİGRAFİSİ	YOK	604	86,2
	HİPERAKTİF NODÜL	27	3,9
	NORMOAKTİF NODÜL	28	4,0
	HİPOAKTİF NODÜL	42	6,0

Tablo 4.4'de olguların tümüne Tiroid USG'si yapıldığı gözlenmekte olup, hastaların USG incelemesinde % 39,1 tek nodül, % 60,9 multinodül izlendiği gözlemlendi.

Nodül ekojenitesine göre olguların % 44,9'u hipoekoik, % 24,3'ü değişik ekojenite, % 18,4'ü izoekoik, % 7,6'sı hiperekoik ve % 4,9'u da

anekoik olarak gözlemlendi.

Nodülde halo sign olmayan (% 66,3) ve kalsifikasyon olmayanlar (% 80,3) yüksek oranda bulundu.

Nodül çapına baktığımızda olguların nodül çaplarının % 54,4'ü 1,5 cm'nin altında, % 40,5'i 1,5-3 cm arasında, % 5,1'i de 3 cm'nin üzerinde gözlemlendi.

Olguların % 86,2'sine tiroid sintigrafisi yapılmazken, sintigrafi yapılan 97 olgunun % 43,2'si hipoaktif nodül, % 27,8'i hiperaktif nodül, % 28,8'ide normoaktif nodül olarak gözlemlendi.

Çalışmaya katılan tüm hastalara TİİAB yapıldı. Hastaların TİİAB sitoloji sonuçları, bu olgular içinden opere olanların histopatoloji sonuçları tablo 4.5 'de özetlendi.

Tablo 4.5. Hastaların TİİAB sitoloji ve cerrahi histopatoloji sonuçları

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
TİİAB SİTOLOJİ SONUCU BETHESDA SINIFLAMASI	YETERSİZ	82	11,7
	BENİGN	556	79,3
	ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ	0	0
	ŞÜPHELİ FOLİKÜLER NEO.	8	1,1
	ŞÜPHELİ MALİGNİTE	28	4,0
	MALİGN	27	3,9
TİİAB SAYISI	BİR	596	85,8
	İKİ	82	11,7
	ÜÇ	13	1,9
	ÜÇ'DEN FAZLA	10	1,4
CERRAHİ HİSTOPATOLOJİ SONUCU	BENİGN	80	11,4
	MALİGN	66	9,4
	OP. OLMAMIŞ	536	76,5
	OP.'U KABUL ETMEMİŞ	19	2,7

Çalışmaya katılan 701 hastaya TİİAB yapıldı. TİİAB işlemi sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon görülmedi. Birden fazla TİİAB

yapılan olguların en son sitopatoloji sonucu değerlendirildi. Olguların % 11,7'sinin TİİAB sonucu yetersiz olarak geldi. % 79,3 olguda benign, % 4 olguda şüpheli malign, % 3,9 olguda malign ve % 1,1 olguda şüpheli foliküler neoplazm olarak rapor edildiği gözlemlendi.

Şüpheli foliküler neoplazm grubunda yer alan 8 olgunun (% 1,1) 7'si şüpheli foliküler neoplazm (% 1), 1'i şüpheli Hurthle hücreli neoplazm (% 0,1) olarak rapor edildiği gözlemlendi. Şüpheli malign olarak belirtilen 28 olgunun (% 4) 15'i şüpheli malign (% 2,1), 13'ü şüpheli papiller karsinom (% 1,9) olarak rapor edildiği gözlemlendi. Şüpheli foliküler neoplazm ve şüpheli malignite grubunda yer alan olgular malign kabul edildiğinde TİİAB sonucu malign olan olguların oranı % 9 (63 olgu) olarak gözlemlendi.

Hastaların cerrahi histopatoloji sonucuna bakıldığında 701 olgunun 146'sının (% 20,8) opere edildiği, 19'una (% 2,7) operasyon önerildiği ancak hasta ve yakınları tarafından operasyon kabul edilmediği, 536 olguya (% 76,5) ise operasyon önerilmediği gözlemlendi. Opere olan olguların cerrahi histopatoloji sonucu incelendiğinde 66'sı malign (tüm olguların % 9,4'ü), 80'i benign (tüm olguların % 11,4'ü) olarak gözlemlendi..

Histopatoloji sonucu malignite ile uyumlu gelen hastaların malignite tipleri tablo 4.6'da özetlendi.

Tablo 4.6. Cerrahi histopatoloji sonucu malign gelen hastaların dağılımı (yüzde dağılımları toplam 701 olguya göre verildi)

HİSTOPATOLOJİ SONUCU MALİGN GELEN HASTALAR	HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
PAPİLLER MİKROKARSİNOM	19	2,7
PAPİLLER KARSİNOM	31	4,4
PAPİLLER CA FOLİKÜLER VARYANT	10	1,4
FOLİKÜLER KARSİNOM	2	0,3
HURTHLE HÜCRELİ KARSİNOM	2	0,3
MEDÜLLER KARSİNOM	2	0,3

Çalışmaya katılan 701 nodüler tiroid hastasından opere edilen 146 olgunun 66'sında histopatoloji sonucunun malignite ile uyumlu bulunduğu

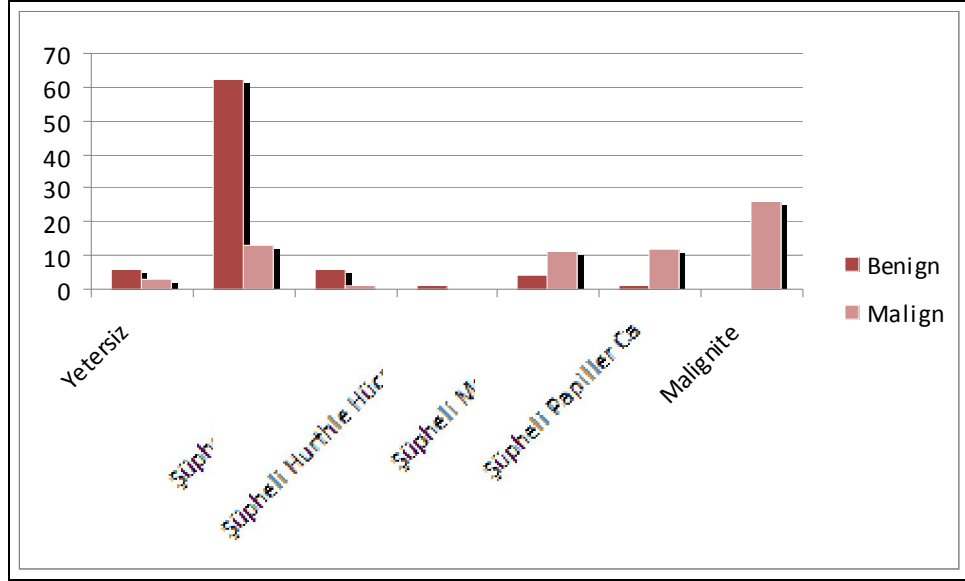
saptandı. Bu olguların % 28,7'si papiller mikrokarsinom (tüm olguların % 2,7'si), % 46,9'u papiler karsinom (tüm olguların % 4,4'ü), % 15,2'si papiller Ca foliküler varyant (tüm olguların % 1,4'ü), % 3'ü foliküler karsinom (tüm olguların %0.3'ü), % 3'ü Hurthle hücreli karsinom (tüm olguların % 0.3'ü), % 3'ü medüller karsinom (tüm olguların % 0.3'ü) olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.7. TİİAB sitoloji sonuçlarının cerrahi histopatoloji sonuçları ile karşılaştırılması (% dağılımları toplam 701 olguya göre verildi)

		CERRAHİ HİSTOPATOLOJİ SONUCU	
		BENİGN	MALİGN
TİİAB SİTOLOJİ SONUCU	YETERSİZ	n 6 % 0,9	3 0,4
	BENİGN	n 62 % 8,8	13 1,9
	ŞÜPHELER FOLİKÜLER NEOPLAZM	n 6 % 0,9	1 0,1
	ŞÜPHELİ HURTHLE HÜCRELİ NEOPLAZM	n 1 % 0,1	0 0
	ŞÜPHELİ MALİGNİTE	n 4 % 0,6	11 1,6
	ŞÜPHELİ PAPİLLER CA	n 1 % 0,1	12 1,7
	MALİGN	n 0 % 0	26 3,7

Tablo 4.8. Opere olan olguların TiiAB sitopatoloji sonuçlarına göre dağılımı

<p>TiiAB ⇒ “yetersiz” gelen 9 olgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 6 olgu benign ◆ 3 olgu malign <ul style="list-style-type: none"> • 2 olgu papiller mikrokarsinom • 1 olgu papiller karsinom
<p>TiiAB ⇒ “şüpheli foliküler neoplazm” gelen 8 olgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣ 7 olgu şüpheli foliküler neoplazm: <ul style="list-style-type: none"> ◆ 6 olgu benign ◆ 1 olgu malign → papiller mikrokarsinom ♣ 1 olgu şüpheli hurthle hücreli neoplazm → benign
<p>TiiAB ⇒ “şüpheli malignite” gelen 28 olgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣ 15 olgu şüpheli malignite: <ul style="list-style-type: none"> ◆ 4 olgu benign ◆ 11 olgu malign <ul style="list-style-type: none"> • 4 olgu papiller mikrokarsinom • 3 olgu papiller ca foliküler varyant • 1 olgu papiller karsinom • 1 olgu foliküler karsinom • 1 olgu hurthle hücreli karsinom • 1 olgu medüller karsinom ♣ 13 olgu şüpheli papiller karsinom: <ul style="list-style-type: none"> ◆ 1 olgu benign ◆ 12 olgu malign <ul style="list-style-type: none"> • 8 olgu papiller karsinom • 3 olgu papiller mikrokarsinom • 1 olgu papiller ca foliküler varyant
<p>TiiAB ⇒ “malign” gelen 26 olgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 26 olgu malign <ul style="list-style-type: none"> • 18 olgu papiller karsinom • 5 olgu papiller mikrokarsinom • 1 olgu papiller ca foliküler varyant • 1 olgu foliküler karsinom • 1 olgu medüller karsinom
<p>TiiAB ⇒ “benign” gelen 75 olgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 62 olgu benign ◆ 13 olgu malign <ul style="list-style-type: none"> • 5 olgu papiller ca foliküler varyant • 4 olgu papiller mikrokarsinom • 3 olgu papiller karsinom • 1 olgu hurthle hücreli karsinom



Şekil 4.1. Opere olan tüm olguların TİİAB sitopatoloji – cerrahi histopatoloji karşılaştırması

Çalışmaya katılan olguların TİİAB sitoloji sonuçları ile cerrahi histopatoloji sonuçlarını gözden geçirdiğimizde TİİAB sitoloji sonucu yetersiz saptanan 9 olgunun TİİAB tekrar edilmeden opere edildiği, 6 olgunun histopatoloji sonucu benign (6/9, % 66.6), 3 olgunun malign (3/9, % 33.3) olarak saptandığı gözlemlendi. TİİAB sonucu yetersiz histopatoloji sonucu malign olan 3 olgunun 2'si papiller mikrokarsinom, 1'i papiller karsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

Bethesda sınıflamasına göre TİİAB sonucu şüpheli foliküler neoplazm (şüpheli foliküler neoplazm + şüpheli hurthle hücreli neoplazm) grubunda yer alan 8 olgunun 7'sinin histopatoloji sonucu benign (7/8, % 87,5) ve 1'inin sonucu malign (1/8, % 12,5) saptandığı gözlemlendi. Aynı ayrı değerlendirdiğimizde şüpheli foliküler neoplazm olarak belirtilen olguların malignite oranı % 14,2 (1/7) iken şüpheli Hurthle hücreli neoplazm olarak belirtilen olguların malignite oranı % 0 olarak saptandığı gözlemlendi.

Şüpheli foliküler karsinom olarak rapor edilen ve histopatoloji sonucu malign olarak gelen 1 olgunun papiller mikrokarsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

Bethesda sistemine göre TİİAB sitoloji sonucu şüpheli malignite grubuna giren (şüpheli malignite + şüpheli papiller karsinom) 28 olgunun 23'ünün cerrahi histopatoloji sonucu malign (23/28, % 82,1) olarak, 5'inin histopatoloji sonucu benign (5/28, % 17,9) olarak saptandığı gözlemlendi. Aynı değerlendirildiğimizde sitoloji sonucu şüpheli malign gelen 15 olgunun 11 'inde histopatoloji sonucu malign (11/15, % 73,3), 4'ünde histopatoloji sonucu benign (4/15, % 26,7) olarak saptandığı gözlemlendi. Sitoloji sonucu şüpheli papiller karsinom olarak rapor edilen 13 olgunun 12'sinin cerrahi histopatoloji sonucu malign (12/13, % 92,3), 1 olgunun benign (1/13, % 7,7) saptandığı gözlemlendi.

Şüpheli malignite olarak rapor edilen ve histopatoloji sonucu malign saptanan 11 olgunun histopatoloji sonuçları 4'ü papiller mikrokarsinom, 1'i papiller karsinom, 3'ü papiller ca foliküler varyant, 1'i foliküler karsinom, 1'i hurthle hücreli karsinom ve 1'i de medüller karsinom olarak saptandı.

Şüpheli papiller karsinom olarak rapor edilen ve histopatoloji sonucu malign saptanan 12 olgunun 8'i papiller karsinom, 3'ü papiller mikrokarsinom ve 1'i de papiller ca foliküler varyant olarak saptandı.

Bethesda sistemine göre TİİAB sonucu malign olarak gelen 26 hastanın tamamının cerrahi histopatoloji sonucu (% 100) malign olarak saptandığı gözlemlendi. 26 olgunun 18'i papiller karsinom, 5'i papiller mikrokarsinom, 1'i papiller Ca foliküler varyant, 1'i foliküler karsinom, 1'i de medüller karsinom olarak saptandı.

Bethesda sistemine göre TİİAB sitoloji sonucu önemi belirsiz atipi olan hiç olguya rastlanmadı.

Bethesda sistemine göre TİİAB sitoloji sonucu benign olarak gelen 75 olgunun operasyona gönderildiği, bu olguların 62'sinin (% 82,6) cerrahi histopatoloji sonucu benign, 13'ünün (% 17,4) malign olarak saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu benign olarak rapor edilen ve histopatoloji sonucu malign olarak saptanan 13 olgunun 4'ü papiller mikrokarsinom, 5'i papiller ca foliküler varyant, 3'ü papiller karsinom, 1 olgunun da hurthle hücreli karsinom olarak rapor edildiği gözlemlendi.

TiİAB sonucu benign olarak rapor edilip operasyona gönderilen olgulardan operasyon sonucu malign olarak rapor edilenler ayrıntılı incelendiğinde; bir olgunun TiİAB sonucu kistik dejenerasyon gösteren nodüler hiperplazi olarak rapor edildiği ancak nodülde vaskülarizasyon izlenmesi ve boyut artışı saptanması üzerine maligniteden şüphelenilerek opere edildiği ve operasyon sonucunun papiller ca foliküler varyant olarak saptandığı gözlemlendi.

Bir başka olguda ise TiİAB sonucu benign olarak gelmesine rağmen nodül boyutu 3 cm'den büyük olduğu için operasyona gönderildiği cerrahi histopatoloji sonucunun occult papiller karsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

TiİAB sonucu benign olan diğer bir olguda ise fizik muayenede sert kıvamlı nodül saptanması ve hipertiroidisinin olması üzerine opere edildiği ve cerrahi sonucunun papiller ca olarak rapor edildiği saptandı.

3 olguda TiİAB sonucu benign olmasına rağmen nodülde mikrokalsifikasyon saptandığı için opere edildiği ve operasyon sonucu malignite ile uyumlu saptandığı gözlemlendi. Diğer bir olguda ise erkek cinsiyette olması ve nodül komşuluğunda lenf nodu izlenmesi üzerine opere edildiği ve cerrahi sonucunun malign saptandığı gözlemlendi.

TiİAB sonucu yetersiz saptanıp operasyona gönderilen ve cerrahi sonucu malign olarak rapor edilen 3 olgu incelendiğinde ise bir olguda nodülde mikrokalsifikasyon izlenmesi, bir olguda da nodülün düzensiz kenarlı olması ve hastanın erkek cinsiyette olması nedeniyle, diğer olguda da hem mikrokalsifikasyon saptanması hemde 3 cm'nin üzerinde nodül izlenmesi sebebiyle operasyona gönderildiği saptandı.

TiİAB sonucu benign olarak rapor edilen, operasyona gönderilen ve total tiroidektomi yapılan bir hastada ise TiİAB sonucu benign olarak rapor edilen nodülün cerrahi histopatoloji sonucunun benign olarak saptandığı ancak diğer lobda izlenen nodülün ise papiller mikrokarsinom olarak rapor edildiği gözlemlendi.

Şüpheli foliküler neoplazm, şüpheli huthle hücreli neoplazm, şüpheli malignite ve şüpheli papiller karsinom olguları malign gruba dahil edilip cerrahi histopatoloji sonuçları ile kıyaslandığında TiİAB'nin duyarlılığının %

79,4, özgüllüğünün % 83,8, genel doğruluk oranının % 81,8 olduğu saptandı. Pozitif prediktif değer % 80,6, negatif prediktif değer % 82,7 olarak saptandı.

Tablo 4.9. Cinsiyetlere göre cerrahi histopatoloji sonucu dağılımı

		CERRAHI HİSTOPATOLOJİ SONUCU			
		BENİGN	MALİGN	TOPLAM	
CİNSİYET	KADIN	n	68	57	139
		%	9,7	8,1	19,8
	ERKEK	n	12	9	21
		%	1,7	1,3	3
TOPLAM		n	80	66	146
		%	11,4	9,4	20,8

(pearson ki-kare: 0,635, $p>0,05$)

Çalışmamızda olguların cinsiyetlerine göre cerrahi histopatoloji sonuçlarının benign, malign olması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Opere olan olguların USG özelliklerinin cerrahi histopatoloji dağılımı

			CERRAHI HİSTOPATOLOJİ SONUCU		TOPLAM	
			BENİGN	MALİGN		
USG'DE KALSİFİKASYON	YOK	n %	64 43,8	34 32,3	98 67,1	pearson ki-kare: 112,427 p<0,001* **
	MIKRO	n %	7 4,8	29 19,9	36 24,7	
	MAKRO	n %	9 6,2	3 2,1	12 8,3	
USG NODÜL EKOJENİTESİ	ANEKOİK	n %	3 2,1	0 0	3 2,1	pearson ki-kare: 23,953 p<0,05*
	İZOEKOİK	n %	17 11,6	9 6,2	26 17,8	
	HİPOEKOİK	n %	26 17,8	42 28,8	68 46,6	
	HİPEREKOİK	n %	11 7,5	5 3,4	16 10,9	
	DEĞİŞİK EKO	n %	23 15,8	10 6,8	33 22,6	
USG NODÜL SAYISI	TEK NODÜL	n %	32 21,9	30 20,6	62 42,5	pearson ki-kare: 5,485 p>0,05
	MULTİNODÜL	n %	48 32,9	36 24,6	84 57,5	
TOPLAM		n %	80 54,8	66 45,2	146 100	

Çalışmaya katılan ve opere edilen olguların 36'sında tiroid USG'inde mikrokalsifikasyon izlendi. Opere olan ve USG'inde mikrokalsifikasyon izlenen olguların cerrahi histopatoloji sonucuna baktığımızda 29'u malign (% 80,6) , 7'si benign (% 19,4) olarak saptandı. USG'de mikrokalsifikasyon saptanan hastaların cerrahi histopatoloji sonucu kıyaslandığında malign ya da benign olması bakımından malignite lehine ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001^{***}$).

Cerrahi histopatoloji sonucu malign olarak saptanan 66 hastanın tiroid USG'sini incelediğimizde % 51,6'sında kalsifikasyon izlenmezken, % 43,9'unda mikrokalsifikasyon, % 4,5'inde makrokalsifikasyon izlendi. Malignite saptanan hastalarda USG'de mikrokalsifikasyon-makrokalsifikasyon olması bakımından mikrokalsifikasyon lehine ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001^{***}$).

USG'de mikrokalsifikasyon izlenen ve cerrahi histopatoloji sonucu malign gelen 29 hastanın 6'sı papiller mikrokarsinom, 15'i papiller karsinom ve 6'sı papiller karsinom foliküler varyant olarak saptandı. 2 olgunun ise hurhle hücreli karsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

Çalışmaya katılan olgulardan tiroid USG'sindeki nodül görünümü hipoekoik izlenen 68 olgunun cerrahi histopatoloji sonucu kıyaslandığında malign (% 61,7, 42 olgu), benign (% 38,3, 26 olgu) arasında malign grup lehine çok önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0.01^{**}$).

Hiperekoik nodülü olan grup incelendiğinde histopatoloji sonucunun malign, benign olması açısından benign grup lehine önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0.05^*$).

İzoekoik nodülü olan grup incelendiğinde cerrahi histopatoloji sonucunun malign, benign olması bakımından benign grup lehine önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0,05^*$).

Histopatoloji sonucu malign gelen hastaların USG ekojeniteleri hipoekoik-izoekoik, hipoekoik-hiperekoik, hipoekoik-değişik nodülarite kıyaslandığında 3 grupta da hipoekoik nodül grubunda cerrahi histopatoloji sonucunun malign gelmesi bakımından ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001^{***}$).

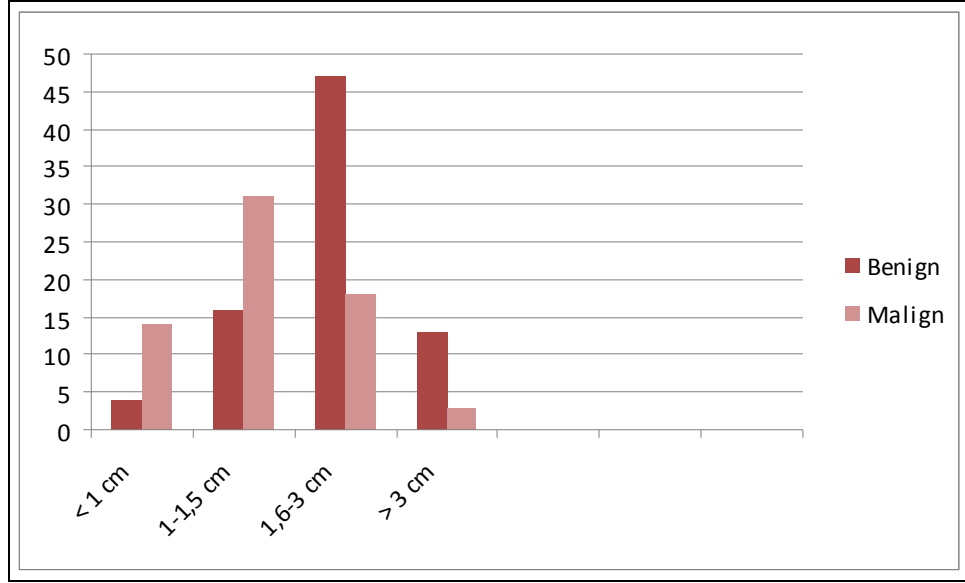
Nodül sayısı ile cerrahi histopatoloji sonucu arasındaki ilişkiyi incelediğimizde nodülün tek ya da multinodül olmasının cerrahi histopatoloji sonucunun malign ya da benign olması bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Ayrı ayrı değerlendirildiğinde opere olan olgulardan cerrahi sonucu malign gelenler incelendiğinde nodülün tek ya da multinodül olması bakımından anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), cerrahi sonucu benign gelen grupta nodülün multinodül olması lehine önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0,05^*$).

Tablo 4.11. USG’de nodül boyutu ile cerrahi histopatoloji sonucu dağılımı

			CERRAHİ HİSTOPATOLOJİ SONUCU		
			BENİGN	MALİGN	TOPLAM
USG’DE NODÜL BOYUTU	< 1cm	N	4	14	18
		%	2,7	9,6	12,3
	1-1,5 cm	n	16	31	47
		%	11,0	21,2	32,2
	1,6–3 cm	n	47	18	65
		%	32,2	12,3	44,5
	> 3cm	n	13	3	16
		%	8,9	2,1	11,0
TOPLAM		n	80	66	146
		%	54,8	45,2	%100

(pearson ki-kare: 29,556, $p<0,001^{***}$)



Şekil 4.2. Opere olan olguların nodül boyutuna göre cerrahi histopatoloji dağılımı

USG'de 1.5 cm'nin altında nodül boyutu olan 65 hasta opere edildi. Bu olguların 45'inde histopatoloji sonucu malign (% 69,2), 20'sinde benign (% 30,8) olarak saptandı. Nodül boyutunun 1.5 cm'nin altında olanlarda cerrahi histopatoloji sonucunun malign, benign olması açısından malignite lehine ileri düzeyde farklılık saptandı ($p < 0.001^{***}$).

Nodül çapı 1,5 cm ve altında olan 65 olgu detaylı incelendiğinde olguların 47'sinin (% 72,3) nodül boyutunun 1cm ve üzeri olduğu; bu olgulardan 31'inin de histopatoloji sonucunun malignite lehine saptandığı gözlemlendi. Nodül çapı 1 cm'nin altında olan ve USG'de malignite lehine şüpheli bulgu görülmesi üzerine öncelikle TİİAB yapılan ve ardından operasyona gönderilen 18 olgunun 14'ünde cerrahi histopatoloji sonucunun malignite olarak saptandığı gözlemlendi.

USG'de nodül boyutu 1.5-3 cm olan olguların 65'i opere edildi. 47'sinin (% 72,3) cerrahi histopatoloji sonucu benign, 18'inin (% 27,7) malign olarak saptandı. Bu olguların histopatoloji sonucunun malign, benign olması açısından benign lehine ileri düzeyde farklılık saptandı ($p < 0.001^{***}$).

USG'de nodül boyutu 3 cm'nin üzerinde olan olguların 16'sı opere edildi, 13'ü benign (% 81,2) ve 3'ü malign (% 18,8) olarak saptandı. Bu

olguların histopatoloji sonucunun malign, benign olması açısından benign lehine ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001^{***}$).

Çalışmaya katılan ve opere olan 146 hastanın dosyası incelendiğinde 121 hastaya sintigrafik tetkik yapılmadığı gözlenirken sadece 25 hastaya sintigrafik tetkik yapıldığı gözlemlendi.

Cerrahi histopatoloji sonucu malign olarak gelen ve sintigrafi yapılan 13 hastanın 7'sinde hipoaktif nodül (% 53,8), 4'ünde normoaktif nodül (% 30,7) ve 2'sinde hiperaktif nodül (% 15,4) saptandı. Histopatoloji sonucu malign saptananlarda sayı yeterli olmamakla beraber sintigrafide hipoaktif nodül görülmesi ile hiperaktif nodül görülmesi arasında çok önemli düzeyde farklılık saptandı ($p<0.01^{**}$). Hipoaktif nodül ile normoaktif nodül kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı.

4.2. Çalışmaya Katılan ve USG'de Tek Nodül Saptanan Olgulara Ait Bulgular

Tablo 4.12. TİİAB yapılan USG'de **tek nodül** saptanan olguların demografik özellikleri (% dağılımları toplam 274 olguya göre)

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
CİNSİYET	KADIN	227	82,8
	ERKEK	47	17,2
YAŞ ORTALAMASI (Yıl)	50,64 ± 13,37		
TAKİP SÜRESİ (Ay)	51,42 ± 49,67		
YAŞADIĞI YER	ESK. VE ÇEVRESİ	271	98,9
	DİĞER	3	1,1
BAŞVURU NEDENİ	FARKLI NEDEN	27	9,9
	MORFOLOJİK	206	75,2
	FONKSİYONEL	32	11,7
	POSTOP	9	3,3
AİLE ÖYKÜSÜ	YOK	217	79,2
	BENİGN VAR	54	19,7
	MALİGN VAR	3	1,1
SİGARA ÖYKÜSÜ	YOK	210	76,6
	VAR	64	23,4
İLAÇ ÖYKÜSÜ	YOK	271	98,9
	LİTYUM	1	0,4
	AMİODARON	0	0
	İNTERFERON	2	0,7
RADYASYON ÖYKÜSÜ	YOK	274	100
	VAR	0	0
EŞLİK EDEN HASTALIK ÖYKÜSÜ	YOK	179	65,3
	DM	24	8,8
	HT	28	10,2
	KVS HASTALIĞI	11	4,0
	OBEZİTE	8	2,9
	DİĞER	24	8,8

Tek nodülü olan olguların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı (% 82,8). Yaş ortalaması kadınlarda 49,57 ± 12,63, erkeklerde 50,64 ± 13,37

olup USG'de tek nodülü olup TİİAB yapılan erkekler ve kadınlar arasında yaş bakımından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tek nodülü olanların takip süresi en az 1 ay en fazla 200 ay olup ortalama takip süresi $51,42 \pm 49,67$ olarak saptandı.

Olguların % 98,9'unun Eskişehir ve çevresinden başvurduğu gözlenirken en sık başvuru nedeni morfolojik problem (% 75,2) olduğu saptandı.

Olguların çoğunda aile öyküsü (% 79,2), sigara öyküsü (% 76,6), ilaç öyküsü (% 98,9) yok olarak saptanırken tamamının radyasyon öyküsü yoktu.

Olgulara en sık eşlik eden hastalık % 10,2 ile HT iken; % 8,8 DM, % 4 KVS hastalıkları ve % 2,9 obezite eşlik ettiği gözlemlendi.

Tablo 4.13. TİİAB yapılan USG'de **tek nodül** saptanan olguların fizik muayene ve laboratuvar özellikleri

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
FİZİK MUAYENE	NORMAL	175	63,9
	DİFUZ GUATR	16	5,8
	TEK NODÜL	83	30,3
	MULTİNODÜL	0	0
FONKSİYON TESTİ	EUTİROİD	211	77,0
	HİPOTİROİD	36	13,1
	HİPERTİROİD	27	9,9
TgAb	NEGATİF	230	83,9
	POZİTİF	34	12,4
	BAKILAMAMIŞ	10	3,6
TPOAb	NEGATİF	230	83,9
	POZİTİF	34	12,4
	BAKILAMAMIŞ	10	3,6
TRAb	NEGATİF	17	6,2
	POZİTİF	8	2,9
	BAKILAMAMIŞ	249	90,9

Çalışmaya katılan TİİAB yapılan ve USG'de **tek nodül** saptanan olguların fizik muayene ve laboratuvar özellikleri tablo 4.13'de belirtilmiştir.

Tek nodülü olan grupta muayene bulgusunun normal olarak saptanması % 63,9 ile en sık bulgu olarak gözlemlendi. USG'de tek nodülü olanların % 30,3'ünde fizik muayenede de tek nodül saptandığı gözlemlendi.

Tek nodülü olanlar fonksiyon testine göre % 77 eutiroid, % 13,1 hipotiroid ve % 9,9 hipertiroid saptandı. Olguların % 83,9'unda anti-tiroglobulin, % 83,9'unda TPOAb negatif saptandı. 274 olgunun 249'una TRAb'a bakılmadı, bakılanların % 68'inde TRAb negatif saptandığı gözlemlendi.

Tablo 4.14. TİİAB yapılan USG'de **tek nodül** saptanan olguların USG ve sintigrafi yapılan hastalarda sintigrafik özellikleri

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
NODÜL EKOJENİTESİ	ANEKOİK	16	5,8
	İZOEKOİK	59	21,5
	HİPOEKOİK	133	48,5
	HİPEREKOİK	20	7,3
	DEĞİŞİK NODÜLARİTE	46	16,8
NODÜL ÇAPI	< 1.5 cm	155	56,6
	1.5 – 3 cm	103	37,6
	> 3 cm	16	5,8
NODÜLDE HALO SIGN	YOK	177	64,6
	VAR	97	35,4
NODÜLDE KALSİFİKASYON ÖZELLİĞİ	YOK	215	78,5
	MİKROKALSİFİKASYON	35	12,8
	MAKROKALSİFİKASYON	24	8,8
TİROİD SİNTİGRAFİSİ	YOK	233	85,0
	HİPERAKTİF NODÜL	13	4,7
	NORMOAKTİF NODÜL	11	4,0
	HİPOAKTİF NODÜL	17	6,2

TİİAB yapılan USG'de **tek nodül** saptanan olguların USG ve sintigrafi yapılan hastalarda sintigrafik özellikleri tablo 4.14'de özetlenmiştir.

USG'de tek nodülü olan olguların USG özellikleri incelendiğinde olguların % 48,5' inde nodül hipoekoik iken ikinci sıklıkta % 21,5 ile izoekoik nodül görüldüğü saptandı. % 56,6 olgunun nodül çapı 1.5 cm'den küçük ve % 37,8 olguda nodül boyutu 1.5-3 cm arasında olduğu saptandı.

Halo sign olmayan % 64,6 oranındayken, kalsifikasyonu olmayanlarda % 78,5 oranındaydı.

Olguların büyük çoğunluğunun sintigrafisi yoktu, olanların % 41,5'inde hipoaktif, % 31,7 sinde hiperaktif ve % 26,8'inde normoaktif nodül saptandı.

Tablo 4.15'de USG'de **tek nodül** olan olguların TİİAB sitoloji ve cerrahi histopatoloji özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 4.15. USG'de **tek nodül** olan olguların TİİAB sitoloji ve cerrahi histopatoloji özellikleri

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
TİİAB SİTOLOJİ SONUCU BETHESDA SINIFLAMASI	YETERSİZ	32	11,7
	BENİGN	212	77,4
	ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ	0	0
	ŞÜPHELİ FOLİKÜLER NEO.	3	1,1
	ŞÜPHELİ MALİGNİTE	16	5,8
	MALİGN	11	4,0
TİİAB SAYISI	BİR	245	89,6
	İKİ	22	8,0
	ÜÇ	1	0,4
	ÜÇ'DEN FAZLA	6	2,2
CERRAHİ HİSTOPATOLOJİ SONUCU	BENİGN	32	11,7
	MALİGN	30	10,9
	OP. OLMAMIŞ	209	76,3
	OP.'U KABUL ETMEMİŞ	3	1,1

Tek nodülü olan TİİAB yapılan olguların % 11,7'sinin TİİAB sitoloji sonucu yetersiz, % 77,4'ü benign olarak saptandı. Şüpheli foliküler neoplazm grubu % 1,1 (3 olgunun 2'si şüpheli foliküler neoplazm, 1'i şüpheli Hurthle hücreli neoplazm), şüpheli malignite grubu % 5,8 (16 olgunun 8'i şüpheli malignite, 8'i şüpheli papiller karsinom) olguda saptandı. Tüm tek nodülü olan olguların % 4'ünde TİİAB sonucu malign olarak saptandı.

Olguların büyük çoğunluğuna (% 89,6) 1 kez TİİAB yapıldığı saptanırken birden fazla biyopsi yapılanlarda son biyopsi sonucu alındı.

Tek nodülü olup opere olanların % 51,6'sında cerrahi histopatoloji sonucu benign olarak saptanırken % 48,4'ünde malign olarak saptandı.

Tablo 4.16. USG'de **tek noölü** olan ve cerrahi histopatoloji sonucu malign gelen hastaların dağılımı (% dağılım 30 olguya göre)

HİSTOPATOLOJİ SONUCU MALİGN GELEN HASTALAR	HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
PAPİLLER MİKROKARSİNOM	10	33,3
PAPİLLER KARSİNOM	12	40,0
PAPİLLER CA FOLİKÜLER VARYANT	6	20,0
FOLİKÜLER KARSİNOM	1	3,3
HURTHLE HÜCRELİ KARSİNOM	1	3,3

Tablo 4.16'da belirtildiği gibi tek nodülü olan olgular içerisinde operasyon sonucu malign lehine gelen olguların büyük çoğunluğunun papiller karsinom ve varyantları olduğu gözlemlendi (% 93,3). % 3,3 olguda foliküler karsinom ve % 3,3 olguda hurthle hücreli karsinom saptandı.

Tablo 4.17'da USG'de **tek nodül** saptanan olguların TİİAB sitopatoloji sonucu ile cerrahi histopatoloji sonuçları kıyaslandı.

Tablo 4.17. USG'de **tek nodül** saptanan olguların TİİAB sitopatoloji sonucu ile cerrahi histopatoloji sonuçları kıyaslaması. (yüzde dağılımları tek nodülü olan toplam 274 olguya göre verildi)

		CERRAHİ HİSTOPATOLOJİ SONUCU	
		BENİGN	MALİGN
TİİAB SİTOLOJİ SONUCU	YETERSİZ	n 2 % 0,7	1 0,4
	BENİGN	n 26 % 9,5	3 1,1
	ŞÜPHELER FOLİKÜLER NEOPLAZM	n 2 % 0,7	0 0
	ŞÜPHELİ HURTHLE HÜCRELİ NEOPLAZM	n 1 % 0,4	0 0
	ŞÜPHELİ MALİGNİTE	n 1 % 0,4	7 2,6
	ŞÜPHELİ PAPİLLER CA	n 0 % 0	8 2,9
	MALİGN	n 0 % 0	11 4

Tek nodülü olan olgulardan TİİAB sitoloji sonucu yetersiz saptanan 3 olgunun TİİAB tekrar edilmeden opere edildiği, 2 olgunun histopatoloji sonucu benign (2/3, % 66,6),1 olgunun malign (1/3, % 33,3) olarak saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu yetersiz, cerrahi histopatoloji sonucu malign olarak rapor edilen 1 olgunun papiller mikrokarsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

Bethesda sınıflamasına göre TİİAB sonucu şüpheli foliküler neoplazm

(şüpheli foliküler neoplazm + şüpheli Hurthle hücreli neoplazm) grubunda olan 3 olgunun tamamının histopatoloji sonucu benign olarak saptandığı gözlemlendi.

Bethesda sistemine göre TİİAB sitoloji sonucu şüpheli malignite grubuna giren (şüpheli malignite + şüpheli papiller karsinom) 16 olgunun 15'inin cerrahi histopatoloji sonucu malign (15/16, % 93,8) olarak, 1'inin histopatoloji sonucu benign (1/19, % 6,2) olarak saptandığı gözlemlendi. Aynı ayrı değerlendirdiğimizde sitoloji sonucu şüpheli malign gelen 8 olgunun 7 'sinde histopatoloji sonucu malign (7/8, % 87,5), 1'inde histopatoloji sonucu benign (1/8, % 12,5) olarak saptandığı gözlemlendi. Sitoloji sonucu şüpheli papiller karsinom olarak rapor edilen 8 olgunun tamamının cerrahi histopatoloji sonucu malign (% 100) saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu şüpheli malign, cerrahi sonucu malign gelen 7 olgunun 4'ü papiller mikrokarsinom, 3'ü papiller karsinom foliküler varyant olarak saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu şüpheli papiller karsinom cerrahi sonucu malign olarak gelen 8 hastanın 5'i papiller karsinom, 2'si papiller mikrokarsinom, 1'i papiller karsinom foliküler varyant olarak saptandığı gözlemlendi.

Bethesda sistemine göre TİİAB sitoloji sonucu benign olarak gelen 29 hastanın 26'sının (% 89,7) cerrahi histopatoloji sonucu benign iken TİİAB sonucu malign olarak gelen 11 hastanın tamamının sonucu (% 100) malign olarak saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu malign, cerrahi sonucu malign gelen 11 hastanın 7'si papiller karsinom, 3'ü papiller mikrokarsinom, 1'i foliküler karsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu benign, cerrahi sonucu malign gelen 3 hastanın 2'si papiller karsinom foliküler varyant, 1'i de Hurthle hücreli karsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

Œüpheli foliküler neoplazm, Œüpheli Huthle hücreli neoplazm, Œüpheli malignite ve Œüpheli papiller karsinom olguları malign gruba dahil edilip cerrahi histopatoloji sonuçları ile kıyaslandığında USG'de **tek nodül** olan olgularda TİAB'nin duyarlılığının % 89,7, özgülüğünün % 86,7, genel doğruluk oranının % 88,1 olduğu saptandı. Pozitif prediktif değer % 86,7, negatif prediktif değer % 89,7 olarak saptandı.

4.3. Çalışmaya Katılan ve USG'de Multinodül Saptanan Olgulara Ait Bulgular

Tablo 4.18. USG'de **multinodül** olan olguların demografik özellikleri

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
CİNSİYET	KADIN	368	86,2
	ERKEK	59	13,8
YAŞ ORTALAMASI (Yıl)	51,54 ± 11,63		
TAKİP SÜRESİ (Ay)	55,40 ± 51,93		
YAŞADIĞI YER	ESK. VE ÇEVRESİ	419	98,1
	DİĞER	8	1,9
BAŞVURU NEDENİ	FARKLI NEDEN	17	4,0
	MORFOLOJİK	348	81,5
	FONKSİYONEL	52	12,2
	POSTOP	10	2,3
AİLE ÖYKÜSÜ	YOK	326	76,3
	BENİGN VAR	97	22,7
	MALİGN VAR	4	0,9
SİGARA ÖYKÜSÜ	YOK	331	77,5
	VAR	96	22,5
İLAÇ ÖYKÜSÜ	YOK	426	99,8
	LİTYUM	0	0
	AMİODARON	1	0,2
	İNTERFERON	0	0
RADYASYON ÖYKÜSÜ	YOK	425	99,5
	VAR	2	0,5
EŞLİK EDEN HASTALIK ÖYKÜSÜ	YOK	258	60,4
	DM	42	9,8
	HT	60	14,1
	KVS HASTALIĞI	17	4,0
	OBEZİTE	11	2,6
	DİĞER	39	9,1

Çalışmaya katılan TİİAB yapılan ve USG'de multinodül olan olguların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı (% 86,2). Yaş ortalaması kadınlarda $50,78 \pm 11,45$, erkeklerde $56,25 \pm 11,70$ olup USG'de multinodül olan TİİAB yapılan erkekler ve kadınlar arasında yaş bakımından çok önemli düzeyde farklılık saptandı ($p < 0.01^{**}$).

Multinodül olanların takip süresi en az 1 ay en fazla 195 ay olup ortalama takip süresi $55,40 \pm 51,93$ olarak saptandı.

Olguların % 98,1'inin Eskişehir ve çevresinden başvurduğu gözlenirken en sık başvuru nedeni morfolojik (% 81,5) problem olduğu saptandı.

Olguların çoğunda aile öyküsü (% 76,3), sigara öyküsü (% 77,5), ilaç öyküsü (% 99,8) ve radyasyon öyküsü (% 99,5) yoktu.

Olgulara en sık eşlik eden hastalık % 14,1 ile HT iken; % 9,8 DM, % 4 KVS hastalıkları ve % 2,6 obezite eşlik ettiği gözlemlendi. % 60,4 olguda eşlik eden hastalık gözlenmedi.

Tablo 4.19. TİİAB yapılan USG'de **multinodül** saptanan olguların fizik muayene ve laboratuvar özellikleri

		HASTA SAYISI	DAĞILIM %
FİZİK MUAYENE	NORMAL	254	59,5
	DİFUZ GUATR	46	10,8
	TEK NODÜL	69	16,2
	MULTİNODÜL	58	13,6
FONKSİYON TESTİ	EUTİROİD	324	75,9
	HİPOTİROİD	55	12,9
	HİPERTİROİD	48	11,2
TgAb	NEGATİF	361	84,5
	POZİTİF	49	11,5
		17	4,0
TPOAb	NEGATİF	357	83,6
	POZİTİF	53	12,4
		17	4
TRAb	NEGATİF	48	11,2
	POZİTİF	19	4,4
	BAKILAMAMIŞ	360	84,3

Multinodül olan grupta; muayene bulgusunun normal olarak saptanması % 58,8 ile en sık muayene bulgusuydu. USG'de multinodül olanların % 13,6'sında fizik muayenede de multinodül saptanmıştır.

Multinodül olanlarda fonksiyon testine göre % 75,9'u eutiroid, % 12,9'u hipotiroid ve % 11,2'si hipertiroid saptandı. Olguların % 84,5'inde anti-tiroglobulin, % 83,6'sında TPOAb negatif saptandı, 427 olgunun 360'ına TRAb'a bakılmadı, bakılanların % 71,6'sında TRAb negatif saptandığı gözlemlendi.

USG'de **multinodül** saptanan olguların USG özellikleri ve sintigrafi yapılan olgularda sintigrafik özellikleri tablo 4.20'de özetlenmiştir.

Tablo 4.20. TİİAB yapılan USG’de **multinodül** saptanan olguların USG ve sintigrafi yapılan hastalarda sintigrafik özellikleri

BIYOPSİ YAPILAN OLGULARIN NODÜL ÖZELLİKLERİ		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
NODÜL EKOJENİTESİ	ANEKOİK	18	4,2
	İZOEKOİK	70	16,4
	HİPOEKOİK	182	42,6
	HİPEREKOİK	33	7,7
	DEĞİŞİK NODÜLARİTE	124	29,0
NODÜL ÇAPI	< 1.5 cm	226	52,9
	1.5 – 3 cm	181	42,4
	> 3 cm	20	4,7
NODÜLDE HALO SIGN	YOK	288	67,4
	VAR	139	32,6
NODÜLDE KALSİFİKASYON ÖZELLİĞİ	YOK	348	81,5
	MİKROKALSİFİKASYON	28	6,6
	MAKROKALSİFİKASYON	51	11,9
TİROİD SİNTİGRAFİSİ	YOK	371	86,9
	HİPERAKTİF NODÜL	14	3,3
	NORMOAKTİF NODÜL	17	4,0
	HİPOAKTİF NODÜL	25	5,9

USG’de multinodülü olan olguların USG özellikleri incelendiğinde TİİAB yapılan nodüllerin % 42,6’sı hipoekoik iken ikinci sıklıkta % 29 ile değişik ekojenitede nodül görüldüğü saptandı. % 52,9 olgunun TİİAB yapılan nodülünün çapı 1.5’den küçük ve % 42,4 olguda nodül boyutu 1.5-3 cm arasındaydı.

Multinodülü olan hastaların biyopsi yapılan nodülü incelendiğinde halo sign olmayan % 67,4 oranındayken, kalsifikasyonu olmayanlarda %81,5 oranındaydı.

Olguların büyük çoğunluğunun sintigrafisi yoktu, olanların % 44,6’sında biyopsi yapılan nodül hipoaktif, % 25’inde hiperaktif ve % 30,4’ünde normoaktif nodül saptandı.

Tablo 4.21. USG'de **multinodül** olan olguların TİİAB sitoloji ve cerrahi histopatoloji özellikleri

		HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
TİİAB SİTOLOJİ SONUCU BETHESDA SINIFLAMASI	YETERSİZ	50	11,7
	BENİGN	344	80,6
	ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ	0	0
	ŞÜPHELİ FOLİKÜLER NEO.	5	1,2
	ŞÜPHELİ MALİGNİTE	12	2,8
	MALİGN	16	3,7
TİİAB SAYISI	BİR	351	82,2
	İKİ	60	14,1
	ÜÇ	12	2,8
	ÜÇ'DEN FAZLA	4	0,9
CERRAHİ HİSTOPATOLOJİ SONUCU	BENİGN	48	11,2
	MALİGN	36	8,4
	OP. OLMAMIŞ	327	76,6
	OP.'U KABUL ETMEMİŞ	16	3,7

Multinodül olan TİİAB yapılan olguların % 11,7'sinin TİİAB sitoloji sonucu yetersiz, % 80,6'sı benign olarak saptandığı gözlemlendi. Şüpheli foliküler neoplazm grubu % 1,2 (5 olgunun 5'i de şüpheli foliküler neoplazm alt grubundaydı, şüpheli Hurthle hücreli neoplazm alt grubuna ait hiç olgu saptanmadı), şüpheli malignite grubu % 2,8 (12 olgunun 7'si şüpheli malignite, 5'i şüpheli papiller karsinom) olguda saptandığı gözlemlendi. Tüm multinodül olan olguların % 3,7'sinde TİİAB sonucu malign olarak saptandığı gözlemlendi.

Olguların büyük çoğunluğuna (% 82,2) 1 kez TİİAB yapıldığı saptanırken birden fazla biyopsi yapılanlarda son biyopsi sonucu alındı.

Multinodülü olup opere olanların % 57,1'inde cerrahi histopatoloji sonucu benign olarak saptanırken % 42,9'unda malign olarak saptandığı gözlemlendi.

Tablo 4.22. USG'de **multinodül** olan ve cerrahi histopatoloji sonucu malign gelen hastaların dağılımı

HISTOPATALOJİ SONUCU MALİGN GELEN HASTALAR	HASTA SAYISI	DAĞILIM (%)
PAPİLLER MİKROKARSİNOM	9	25,0
PAPİLLER KARSİNOM	19	52,7
PAPİLLER CA FOLİKÜLER VARYANT	4	11,1
FOLİKÜLER KARSİNOM	1	2,8
HURTHLE HÜCRELİ KARSİNOM	1	2,8
MEDÜLLER KARSİNOM	2	5,6

Tablo 4.22'de belirtildiği gibi multinodülü olan olgular içerisinde operasyon sonucu malign gelen olguların büyük çoğunluğunun papiller karsinom ve varyantları tarafından oluşturulduğu gözlemlendi (% 88,8). % 5,6 olguda medüller karsinom, % 2,8 olguda foliküler karsinom ve % 2,8 olguda Hurthle hücreli karsinom saptandığı gözlemlendi.

Tablo 4.23. USG'de **multinodül** saptanan olguların TİİAB sitopatoloji sonucu ile cerrahi histopatoloji sonuçları kıyaslaması (% dağılımları multinodülü olan toplam 427 olguya göre verildi)

		CERRAHİ HİSTOPATOLOJİ SONUCU	
		BENİGN	MALİGN
TİİAB SİTOLOJİ SONUCU	YETERSİZ	n 4 % 0,9	2 0,5
	BENİGN	n 36 % 8,4	10 2,3
	ŞÜPHELER FOLİKÜLER NEOPLAZM	n 4 % 0,9	1 0,2
	ŞÜPHELİ MALİGNİTE	n 3 % 0,7	4 0,9
	ŞÜPHELİ PAPİLLER CA	n 1 % 0,2	4 0,9
	MALİGN	n 0 % 0	15 3,5

Multinodül olan olgulardan TİİAB sitoloji sonucu yetersiz saptanan 6 olgu TİİAB tekrar edilmeden opere edildiği, 4 olgunun histopatoloji sonucu benign (4/6, %66.6), 2 olgunun malign (2/6, %33.3) olarak saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu yetersiz, cerrahi sonucu malign gelen 2 olgunun 1'i papiller mikrokarsinom, 1'i de papiller karsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

Bethesda sınıflamasına göre TİİAB sonucu şüpheli foliküler neoplazm grubunda olan 5 olgunun 4'ünün histopatoloji sonucu benign (4/5, % 80) ve 1'inin sonucu malign (1/5, % 20) olarak saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu şüpheli foliküler karsinom cerrahi sonucu malign gelen olgunun papiller mikrokarsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

Bethesda sistemine göre TİİAB sitoloji sonucu şüpheli malignite grubuna giren (şüpheli malignite + şüpheli papiller karsinom) 12 olgunun 8'inin cerrahi histopatoloji sonucu malign (8/12, % 66,7) olarak, 4'ünün histopatoloji sonucu benign (4/12, % 33,3) olarak saptandığı gözlemlendi. Aynı ayrı değerlendirdiğimizde sitoloji sonucu şüpheli malign gelen 7 olgunun 4 'ünde histopatoloji sonucu malign (4/7, % 57,1), 3'ünde histopatoloji sonucu benign (3/7, % 42,8) olarak saptandığı gözlemlendi. Sitoloji sonucu şüpheli papiller karsinom olarak rapor edilen 5 olgunun 4'ünde cerrahi histopatoloji sonucu malign (% 80), 1'inde benign (% 20) saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu şüpheli malign, cerrahi sonucu malign gelen 4 olgunun 1'i medüller karsinom, 1'i papiller karsinom, 1'i foliküler karsinom ve 1'de Hurthle hücreli karsinom olarak saptandığı, TİİAB sonucu şüpheli papiller karsinom cerrahi sonucu malign gelen 4 olgunun 3'ü papiller karsinom, 1'i papiller mikrokarsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

Bethesda sistemine göre TİİAB sitoloji sonucu benign olarak gelen 46 hastanın 36'sının (% 78,3) cerrahi histopatoloji sonucu benign iken TİİAB sonucu malign olarak gelen 15 hastanın tamamının sonucu (%100) malign olarak saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu benign, cerrahi sonucu malign gelen 10 olgunun 4'ü papiller mikrokarsinom, 3'ü papiller karsinom foliküler varyant, 3'ü papiller karsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

TİİAB sonucu malign, cerrahi sonucu malign gelen 15 olgunun 11'i papiller karsinom, 2'si papiller mikrokarsinom, 1'i papiller karsinom foliküler varyant ve 1'i de medüller karsinom olarak saptandığı gözlemlendi.

Şüpheli foliküler neoplazm, şüpheli Hurthle hücreli neoplazm, şüpheli malignite ve şüpheli papiller karsinom olguları malign gruba dahil edilip cerrahi histopatoloji sonuçları ile kıyaslandığında USG'de **multinodül** olan olgularda TİİAB'nin duyarlılığının % 70,6, özgüllüğünün % 81,8, genel doğruluk oranının % 76,9 olduğu saptandı. Pozitif prediktif değer % 75, negatif prediktif değer % 78,3 olarak saptandı.

Tablo 4.24'de TİİAB'nin tüm olgularda, tek nodülü olan olgularda ve multinodülü olan olgularda duyarlılık, özgüllük, genel doğruluk oranı, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri belirtilmiştir.

Tablo 4.24. TİİAB'nin duyarlılık, özgüllük, genel doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değer oranları

TİİAB	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK	GENEL DOĞRULUK ORANI	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER
TEK NODÜL	% 89,7	% 86,7	% 88,1	% 86,7	% 89,7
MULTİ NODÜL	% 70,6	% 81,8	% 76,9	% 75	% 78,3
TÜM OLGULAR	% 79,4	% 83,8	% 81,8	% 80,6	% 82,7

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri sık rastlanan ve klinik olarak tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Palpasyonla muayenede normal olan glandların çoğunda USG ile küçük nodüllerin saptanması nodüler guatrın yaygınlık ve önemini, aynı zamanda sadece fizik muayenenin tiroid nodülü saptamada yetersiz kalacağını gösterir. Erişkinlerin % 4-8'inde palpasyonla, % 19-67'sinde ultrasonografiyle, % 50 'sinde ise otopsiyle tiroid nodülleri saptanır (2).

Tiroid nodülü sıklığı yaşla artabilir. 60 yaş üzerinde bu oran % 5 olarak belirtilmiş, çocukluk ve adolesan dönemde ise yaklaşık olarak % 1,5 oranında bulunmuştur (3). Türkiye'de yapılan araştırmalarda ise bu oran % 2,8 'den fazla olarak bildirilmiştir (40).

Biz bu çalışmamızda ortalama 51,9 yaşında olan 701 nodüler tiroid patolojisine sahip olguda tiroid muayenesini % 61,2 normal bulduk. % 30 olguda tiroid nodülü, % 8,8 olguda ise difüz guatr saptadık. Literatürle kıyaslandığında çalışmamızda tiroid nodülünün fizik muayenede daha sık saptanmasının nedeni hasta grubunun endokrinoloji polikliğine gelen seçilmiş vakalar olmasından kaynaklanabilir.

Tiroid nodülleri kaynaklara göre kadınlarda 4 kat daha fazla görülmektedir (4). Bizim çalışmamızda olguların 595'i (% 84,9) kadın, 106'sı (% 15,1) erkektir ve kadın/erkek oranı 5,6 olarak bulunmuştur. Sclabas GM ve arkadaşlarının 240 hastalık çalışmasında nodül sıklığı kadınlarda erkeklerden 3 kat, Yang J ve arkadaşlarının 4703 hastalık çalışmasında kadınlarda nodül sıklığı erkeklerden 5,4 kat, Sangalli G ve arkadaşlarının 5287 hastayı kapsayan çalışmasında kadınlarda nodül sıklığı erkeklerden 4,2 kat, ülkemizde Gürel FS'nin yaptığı çalışmada nodül sıklığı kadınlarda erkeklerden 5 kat, Dündar E ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda nodül sıklığı erkeklerden 6,5 kat fazla saptanmış olup çalışmamızdaki oran literatür ile uyumlu bulundu (65-69).

Tiroid nodülleri çok sık görülmesine karşın, tiroid maligniteleri nadirdir ve tüm malign neoplazmların % 1'ini oluşturur (4). Tiroid nodüllerinin % 5'inin malign olma olasılığı tiroid nodüllerinin iyi taranması ve nodüle rastlandığı zaman en ucuz ve doğru yöntemle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya

koymaktadır (4,70). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) diğer testlerin yerini almış ve tiroid nodüllerinin operasyon öncesi değerlendirmesi için en öncelikli test haline gelmiştir. TİİAB tiroid operasyon sayısını neredeyse % 50 azaltmış ve cerrahide bulunan kanser oranını en az ikiye katlamıştır (71).

Çalışmamızda TİİAB yapılan olguların % 9'unda nodülün malign (şüpheli foliküler karsinom ve şüpheli malignite grupları da malign gruba dahil edildiğinde) olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda deneyimli bir radyolog tarafından USG eşliğinde TİİAB yapılan nodüller analiz edildi. Detaylı bir USG incelemesi sonrası malignite riski bulunan 1 cm'den küçük nodüllerde çalışmaya dahil edilerek TİİAB yapıldı. Literatür gözden geçirildiğinde çalışmamızdaki malignite oranının benzer olduğu görülmektedir. Baier ND ve arkadaşlarının 944 olguyu kapsayan çalışmasında malignite oranı % 11, Sangalli G ve arkadaşlarının 5287 olgunun 5486 nodülünü kapsayan çalışmasında malignite oranı % 19,5, ülkemizde İnan G ve arkadaşlarının 83 olguyu kapsayan çalışmasında malignite oranı % 14,4 bildirilmiştir, bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir (65,72,73).

Çalışmamızda olguların cinsiyetlerine göre cerrahi histopatoloji sonuçlarının benign, malign olması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Literatürde erkeklerde malignite görülme sıklığı 2 kat artmıştır, çalışmamızın bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmadığı saptandı (74).

Yapılan çalışmalarda TİİAB'nin verimini azaltan en önemli faktörler, yetersiz materyal aspirasyonu, patoloğun deneyimsizliği ve foliküler lezyonların ayırımındaki güçlük olarak bildirilmiştir (75). Çalışmamızda TİİAB yapılan olgularda sitoloji sonucu yetersiz gelenlerin oranı % 11,7 olup hastanemizde Dünder E ve arkadaşlarının çalışmasında aynı radyolog tarafından USG eşliğinde yapılan TİİAB'lerinde bu oran 1996 yılında % 47,4, 1997 yılında % 27,8, 1998 yılında % 16,3 ve 1999 yılında % 15,9'dur. Literatürde bildirilen yetersizlik oranı % 9,3 ile % 20,9 arasında olup çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu (67,72,76,77). Yıllara göre yetersizlik oranı ele alındığında hastanemizde son yıllarda bu oranın giderek azaldığı görülmektedir.

Literatürde tiroid malignansileri için TİİAB'nin sensitivitesi % 65 ile % 98 arasında, spesifite % 72 ile % 100 arasında ve tanı değeri % 53 ile % 98 arasındadır. Yanlış pozitiflik oranı % 0 ile % 7,7, yanlış negatiflik oranı % 1,3 ile % 11,5 arasında değişmektedir (4,78,79). Çalışmamızda TİİAB sonucu şüpheli foliküler neoplazm ve şüpheli malignite grubu da malign gruba dahil edilerek hesaplanan TİİAB'nin duyarlılığı % 79,4, özgüllüğü % 83,8, tanı değeri % 81,8 olup literatür ile uyumludur. Çalışmamızın TİİAB yanlış pozitiflik oranı % 16,2, yanlış negatiflik oranı % 20,6 saptandı. Bu sonuçlar literatüre göre yüksek bulundu.

Mazeh H ve arkadaşlarının iki ayrı merkezde yaptığı çalışmada İsrail'deki merkezde TİİAB duyarlılığı % 83, özgüllüğü % 86,6, Newyork'daki merkezde TİİAB duyarlılığı % 79,1, özgüllüğü % 98,5 olarak saptanmış (80). Sangalli G ve arkadaşlarının 5287 hastayı kapsayan çalışmasında TİİAB duyarlılığı % 93,4, özgüllüğü % 98,6 olarak saptanmış (65). Gardiner ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı çalışmada TİİAB duyarlılığı % 65, özgüllüğü % 91 olarak saptanmış (81). Ülkemizde Koloğlu ve arkadaşlarının 1980-1989 yılları arasında 3304 olguyu kapsayan çalışmasında duyarlılık % 92,3, özgüllük % 100; Sayek ve arkadaşlarının 81 olguluk daha küçük çalışmasında duyarlılık % 71,4, özgüllük % 99,8 olarak saptanmış (82,83). Bizim sonuçlarımızda literatür ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda tek nodül ve multinodülü olan olguları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde tek nodül olanlarda TİİAB'nin duyarlılığı % 89,7, özgüllüğü % 86,7, genel doğruluk oranı % 88,1 saptanırken, multinodülü olanlarda duyarlılık % 70,6, özgüllük % 81,8 ve genel doğruluk oranı % 76,9 saptandı. Tek nodülü olanlarda TİİAB'nin duyarlılık, özgüllük ve genel doğruluk oranı daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda TİİAB sonuçları Bethesda sınıflamasına göre incelendiğinde % 11,7 yetersiz, % 79,3 benign, % 3,9 malign, % 1,1 şüpheli foliküler neoplazm, % 4 şüpheli malignite olarak saptandı. Yang J ve arkadaşlarının 4703 olguyu kapsayan çalışmasında % 10,4 yetersiz, % 64,6 benign, % 7,6 malign, % 11,6 şüpheli foliküler karsinom, % 2,6 şüpheli malignite ve % 3,2 önemi belirsiz atipi saptandı (67).

Kaynaklarda şüpheli foliküler karsinom saptanan olgular alt gruplara ayrıldığında şüpheli foliküler neoplazmda malignite riski % 15-30, şüpheli Hurthle hücreli neoplazmda %15-45 olarak belirtilmiştir. Şüpheli papiller karsinom alt grubunu da kapsayan şüpheli malignite grubunda malignite riski % 60-75 olarak belirtilmiştir (48-50). Bizim çalışmamızda şüpheli foliküler neoplazmda malignite oranı % 14,3, şüpheli malignitede % 82,1 olarak saptandı. TİİAB sonucu şüpheli Hurthle hücreli neoplazm olarak saptanan 1 olgu olduğu için bu gruptaki malignite oranı net değerlendirilemedi. Sclabas GM ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamıza benzer sonuçlar yayınlanmıştır, şüpheli foliküler neoplazmda malignite oranını % 15, şüpheli malignitede malignite oranını % 82 olarak bildirmişlerdir (66). Deandrea M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şüpheli foliküler neoplazm saptanan olgularda % 25, şüpheli Hurthle hücreli neoplazm saptanan olgularda % 22,7, şüpheli malignite saptanan olgularda % 84,6 oranında malignite saptanmıştır (84). Bizim sonuçlarımız Hurthle hücreli neoplazmlar haricinde literatür ile uyumlu saptandı. TİİAB sonucu Hurthle hücreli neoplazm olarak gelen vaka sayısının az olması (1 olgu) Hurthle hücreli neoplazm olan olgularımızın malignite oranının düşük olarak saptanmasına neden olmuştur (şüpheli Hurthle hücreli karsinom grubunda bizim çalışmamızda malignite oranı % 0 olarak saptandı). Malignite risklerinin yüksek olması ve TİİAB tekniği ile malign-benign ayrımının net yapılamaması nedeniyle şüpheli foliküler neoplazm ve şüpheli Hurthle hücreli neoplazm grubuna operasyon önerilmektedir (48-50).

Şüpheli foliküler neoplazm ve şüpheli Hurthle hücreli neoplazm olguları çalışmamızda yanlış pozitiflik çıkma oranını arttırmıştır. Şüpheli foliküler neoplazm ve şüpheli Hurthle hücreli neoplazm grubu çıkarıldığında yanlış pozitiflik oranımız % 16,2'den % 7,5'e gerilemektedir. Tüm şüpheli gruplar çıkarıldığında sadece TİİAB sonucu malign gelen olgular değerlendirildiğinde yanlış pozitif saptanan olguya rastlanmamaktadır ve duyarlılık oranımızda % 100'e çıkmaktadır.

TİİAB sonucu benign cerrahi histopatoloji sonucu malign gelen hastalar incelendiğinde 13 olgunun 5'i papiller karsinom foliküler varyant, 4'ü

papiller mikrokarsinom, 3'ü papiller karsinom, 1'i Hurthle hücreli karsinom olarak saptandı. Papiller mikrokarsinomların, insidental bir bulgu olduğu için TİİAB etkinliğinin değerlendirilmesinde dışlanması gereken bir lezyon olduğunu bildiren yayınlar bulunmakta (85). Çalışmamızda yanlış negatiflik saptanan olguların % 30,8'inde papiller mikrokarsinom izlenmiştir. Papiller mikrokarsinom tanısı alan olgular dışlandığında yanlış negatiflik oranı 20,6'dan 15,3'e gerilemektedir.

Çalışmamızda TİİAB yapılan sonrasında da cerrahiye gönderilen 146 hastadan tek nodülü olan 62 hastanın 30'u malign (% 48,4) iken multinodülü olan 84 hastanın 36'sinin (% 42,9) malign olarak saptandığı gözlemlendi. Cerrahi histopatoloji sonucunun malign saptanması ile nodülün tek ya da multinodül olması bakımından istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tiroid maligniteleri için en spesifik USG bulgusu nodül içi mikrokalsifikasyondur. Primer tiroid karsinomlarının % 29-59'unda ve özellikle papiller tiroid karsinomlarında görülür (2,87). Bizim çalışmamızda USG'de nodülde mikrokalsifikasyon olan olguların cerrahi sonucunda % 80,6'sında malignite gösterilmiştir. Papiller karsinom ve varyantları olarak raporlanan 60 olgunun ise % 45'inde USG'de nodülde mikrokalsifikasyon izlendi. Çalışmamızdaki oranların literatür ile benzer olduğu gözlemlendi.

Literatürde USG görünümü olarak mikrokalsifikasyonla birlikte hipoekojenite malignite lehine yorumlanmaktadır (1,36). Bizim çalışmamızda TİİAB sonrası opere olan ve USG'de nodül ekojenitesi hipoekoik olarak izlenen 68 olgunun % 61,8'inde malignite saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tiroid nodüllerinde USG ile mikrokalsifikasyon ve hipoekojenite izlenmesi malignite açısından risk faktörü olarak ortaya konmuştur.

Bizim çalışmamızda TİİAB yapılan ve ardından cerrahiye verilen olgular incelendiğinde nodül boyutu 1,5 cm'nin altında olan 65 olguda malignite oranı 69,2, nodül boyutu 1,5-3 cm olan 65 olguda malignite oranı % 27,7, nodül boyutu 3 cm'nin üzerinde olan 16 olguda ise malignite oranı % 23 olarak saptandı. Bu sonuçlar nodül boyutu arttıkça malignite sıklığının azaldığını göstermektedir, literatürde ise nodül boyutu arttıkça malignite oranı

da artmaktadır (1). Bizim sonuçlarımız literatürden farklıdır. Bunun sebebi polikliniğimizde değerlendirilen 1 cm'nin üzerinde tiroid nodülü olan tüm hastalara veya nodül boyutu 1 cm'nin altında olsa bile malignite şüphesi taşıyan hastalara USG eşliğinde TİİAB yapılması ve nodül boyutu 3 cm'nin üzerinde olup TİİAB yapılmadan direk cerrahiye gönderilmiş olguların bizim çalışmamıza dahil edilmemesine bağlı olabilir.

Sintigrafide hipoaktif tespit edilen nodüllerin % 10-25'inde malignite bildirmiştir (87). Bazı çalışmalarda ise bildirilen bu oran % 35'e dek ulaşmıştır (75). Bizim çalışmamızda sintigrafi sonucu olan olgular incelendiğinde sayı çok az olmakla birlikte hipoaktif nodülü olan 13 olgunun % 53,8'inde nodül malign olarak saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda Eskişehir ve çevre illerden, sıklıkla morfolojik nedenlerle endokrinoloji polikliniğine başvuran, kadın hastaların daha fazla olduğu tiroid kanseri açısından risk taşımayan 701 nodüler tiroid hastasında klinik, laboratuvar değerlendirme, USG eşliğinde yapılan TİİAB sonucunda % 9 oranında malignite tespit ettik. Tiroid nodüllerinde USG olarak önce mikrokalsifikasyon sonra hipoekojenite varlığı önemli risk faktörleri olarak gösterildi. Nodüler tiroid hastalarında deneyimli bir klinisyen (iç hastalıkları-endokrinoloji) ile klinik değerlendirme sonrası deneyimli radyolog tarafından USG eşliğinde yapılan TİİAB ve örneklerin deneyimli bir sitopatolog tarafından değerlendirilmesinin malign tiroid nodüllerini tanımada başarıya götürecektir bir ekip çalışması olduğu gösterildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

TİİAB yapılan 701 olguda kadın erkek oranı 5,6 olarak saptandı.

Olguların çoğu Eskişehir ve çevresinden morfolojik problem nedeniyle başvurdu (%79).

Olgularda tiroid nodülü açısından sıklıkla aile öyküsü yoktu, boyun bölgesine radyoterapi, tiroid kanser sendromu öyküsü yoktu.

Olgulara en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon olmakla beraber hipertansiyonu sırasıyla DM, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite takip etmekteydi.

Hasta grubumuzda fizik muayene ile % 30 olguda tiroid nodülü, % 8,8 olguda difüz guatr saptandı. % 61,2 olgunun fizik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Tiroid fonksiyon testleri en sık eutiroid (% 76,3), takiben hipotiroid (% 13) ve hipertiroid (% 10,7) idi.

USG ile tüm olguların % 60,9'unda birden fazla nodül, % 39,1'inde tek nodül saptanması USG'nin nodül tespitinde etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir.

USG görünüm olarak kalsifikasyon ve hipoekojenite saptanması maligniteye işaret eden en önemli bulgulardır. Tek nodül yada multinodüler olma özelliği tiroid patolojisinin malignite riski açısından fark yaratmamaktadır.

1cm'nin altındaki nodüllerde maligniteye işaret eden USG bulguları olduğu durumlarda TİİAB yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda bu kriterlere göre TİİAB yapılan ve sonrasında opere edilen olgularda % 77,7 oranında malignite saptandı.

Malignite saptanan grupta en sık papiller karsinom (% 47), takiben papiller mikrokarsinom (% 28,8), papiller ca foliküler varyant (% 15,2), foliküler karsinom (% 3), Hurthle hücreli karsinom (% 3), medüller karsinom (% 3) saptandı.

TİİAB sonucu "yetersiz" gelen olgularda klinik ve laboratuvar olarak maligniteye ait şüpheli durumlar saptanıp operasyona verildiğinde 1/3

oranında malignite saptandı.

TİİAB sonucu “malignite için şüpheli” gelen 28 olgunun 23’ünde cerrahi histopatoloji sonucu malign olarak saptandı.

Hastanın klinik ve fizik muayene bulguları tiroid nodüllerinin malignitesini göstermede yetersiz kalmıştır. USG eşliğinde TİİAB öncelikli seçilmesi gereken işlemdir. TİİAB sitolojisinin fikir vermediği durumlarda hastanın klinik ve muayene bulguları önem kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu yöntemle operasyona verildiğinde TİİAB sonucu yetersiz gelenlerde 1/3 oranında malignite saptanmıştır.

USG eşliğinde TİİAB özellikle multinodüller tiroid patolojilerine kıyasla tek nodül içeren tiroid patolojilerinde daha yüksek duyarlılık, özgüllük oranıyla etkin bir tanısal işlemdir.

Deneyimli radyolog, sitopatolog ve iç hastalıkları-endokrinolog ile tiroid nodüllerinin TİİAB ile tanı ve tedavisi başarılı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Beyhan Z, Erdoğan MF. Tiroidin nodüler hastalıkları, guatr (endemik guatr, iyot eksikliği hastalıkları, Türkiye’de iyot eksikliği). İç: Özata M, Yöner A editörler. Metabolizma ve Diabet. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2006.s.95-118.
2. David S, Gerard M, Bryan R, et all. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; Thyroid, Volume 19, Number 11, Mary Ann Libert, p.1167-1214.
3. Gharib H, Goeldner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: Ann Intern Med;1993.p.118-282-289.
4. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editörs. Basic & Clinical Endocrinology. New York, McGraw Hill, 8 th edition, p267-281.
5. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR et all. The significance of nontoxic thyroid nodules: report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern. Med;1968;69.p.537-40.
6. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et all. The spectrum of thyroid disease in acommunity:The Whickam Survey. Clin Endokrinol 1977; 7:481.
7. Christensen SB, Ericsson USB, Janson L, et all. The prevalence of thyroid disorder in a milde-ged female populatin with special referance to the solitary thyroid nodule. Acta Chir Scand 1984;150:13.
8. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WAY. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endokrinol Metab. 1955;15:1270-80
9. Özata M. İç: Özata M, editör. Tiroid hastalıklarına güncel yaklaşım. İstanbul: Epsilon Yayıncılık;2005, s.81-135.
10. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, et all. Iodine status and goiter

prevalance in Turkey before modatory iodization. J. Endokrinol. Invest. 2002;25:224-228.

11. Erdoğan G. Nodüler guatr ve tiroid neoplazileri. İç: Erdoğan G, editör. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik. 2. baskı. İstanbul: Mn Medikal & Nobel tıp kitabevleri,;2005, s.242-259.
12. Üstün İ, Nodüler guatr. İç: Özata M. Endokrinoloji metabolizma ve diyabet.2. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık; 2011, s.119-126.
13. Weetman AP. Tiroid gland disease. In: Jameson JL, editör, Bereket A. Harrison endokrinoloji. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2009, s.98-111.
14. Ingbar HS, Braverman EL. Genetic factors in thyroid disease. In: Lewis E, Sidney H. Werner's the thyroid: fundamental and clinical text. New York: JB Lippincott Company, 1989 :113-35.
15. Van Heberler A J, Ich P, Ljung BE, et all. The thyroid nodule. Ann Intern Med. 1982; 96: 221-32.
16. Dere F. Glandula thyroidea ve parathyroidea. In: Arıncı K, Ersoy M. Anatomi atlası ve ders kitabı. 2.baskı. Adana: Nobel Tıp Kitapevi, 1990: 497-500.
17. Block MA. Fine needle aspiration and lesions of the thyroid. Int. Adv Surg Oncol 1982;5: 1.
18. Conard RA, Rall JE, Sutow WW. Thyroid nodules as a late seguela of radioactive fallout in a Marshal Island population exposed in 1954. N Eng J Med. 1966; 274: 1391-422.
19. Refetooff S, Harrison J, Karansfilski BT, et all. Continuing occurence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in the infancy and childhood. N Eng J Med. 1975; 292: 171-202.
20. Griffin JE. Southwestern internal medicine conferance: Management of thyroid nodules. MJ Med Scien. 1988; 296:336-45.
21. Erdoğan MF. Ötiroid guatr, diğer iyot eksikliği hastalıkları ve Türkiye'nin

- iyot durumu. İç: Erdoğan G, editör. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik. 2. baskı. İstanbul: Mn Medikal & Nobel tıp kitabevleri,;2005, s.200-211.
22. Ünal G. Tiroid nodülleri. Tiroid hastalıkları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2000.
 23. Field S. Clinical practice guidelines for the Diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrine Practice 1996, 2 (1) 80-84
 24. Güllü S. Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. İç: Erdoğan G, editör. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik. 2. baskı. İstanbul: Mn Medikal & Nobel tıp kitabevleri,;2005, s.173-200.
 25. Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. İç: İşgör A, editör. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 139-52.
 26. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. Am J Med,1995;99,642-650.
 27. Ravel R. Thyroid fuction test. Clinical laboratory medicine. 6 th ed. Mosby. 1995, 475-500.
 28. De Groot LJ: Thyroid neoplasia, Endocrinology Vol. I. 3 th ed. De Groot et al. (Eds). Grune&Strattion 1995; 834-54.
 29. Beierwaltes WH: Carcinoma of follicular epithelia Werner's The thyroid 5th. ed. Ingrabrs HT, Braveranele JB. Lippincott comp 1986;1319-28.
 30. Tunçbilek A. Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. İç: İşgör A, editör. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 169-75.
 31. Rich P. The thyroid nodule. Annals of Internal Medicine 1982; 6:221-32.
 32. Brander A, Viikinkoski P, Nichols J, et all. Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology 1991;181(3):683-7.
 33. Gürsoy A, Tiroid nodüllerinde ultrasonografi ve ultrasonografi eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji. 2008;1(3), p. 26-32.

34. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. Korean Journal of Radiology Jan/Feb 2011;12(1), p. 1-15.
35. Skyes D: The solitary thyroid nodule. Br J Surg 1981;68:510-2.
36. Hegedüs L: Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am. June 2001; 30(2), 339-360.
37. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, et al. Diagnostic imaging of the thyroid gland. In: Falk SE. Thyroid disease. 2 th ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997: 135-143.
38. Wilson AG, O'Mara RE. Uptake tests, thyroid and whole body imaging with isotopes. In: Falk SE. Thyroid disease. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997: 113-131.
39. Hamburger JI: Clinical exercises in internal medicine. Thyroid disease. Philadelphia. Vol.I W.B Saunders Comp., 1978.
40. Koloğlu S: Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1990;10(5): 354-62.
41. Clark HO: Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands. The CV Mosby Company Missouri 1985.
42. Löw hagen T, Granberg PO, Lundell G, et al: Aspiration biopsy cytology in nodules of the thyroid gland suspect to be malignant. Surg. Clin North Am 1979; 59: 3-18.
43. Yavaş US, Çalışır C, Kebapçı M, et al; Factors affecting swallowing during thyroid fine needle aspiration biopsy, J Ultrasound Med 2010, 29: 1291-1295.
44. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. Cancer 1991; 67: 2137-41.

45. Mc Henry CR, Walfish PG, Rosen IM, et al. Non diagnostic fine-needle aspiration biopsy: A dilemma in management of nodular thyroid disease. *The Am Surgeon* 1993;59:415-8.
46. Block MA. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. *The Am J Surg* 1983;146:72-8.
47. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Eng J Med* 1993; 328(8): 553-9.
48. Cibas ES, Ducatman BS. *Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates*, 3rd ed. Saunders Elsevier 2009; p.255-282.
49. Cibas ES, Ali SZ.; *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*, *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-665.
50. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, et al. Thyroid aspiration cytology: Current Status, *Ca Cancer J Clin* 2009;59:99-110.
51. Ballagh RH, Cramer H, Lampe HB, et al. Accuracy of fine needle aspiration in the preoperative diagnosis of thyroid neoplasia. *The Journal of Otolaryngology* 1994;23(5): 360-5.
52. Cusick EL, Macintosh CA, Krukowski ZHU, et al. Management of isolated thyroid swelling; a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *Br Med J* 1990;301:318-1.
53. Carmen C, Jeffrey RB, McDougall JR, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid*.1998; 8;283.
54. Supit E, Peirls AND. Cost-effective management of thyroid nodules and nodular thyroid goiters. *Southern Medical Journal*, May 2002; 95;5.
55. Rossi RL, Cady B. Differentiated carcinoma of the thyroid Gland. In: Cady B, Rossi RL, editors. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 139-55.
56. Thakker RV, Dynford-Thomas D, Fierro-Renoy JF, De Groot LJ. Etiology of thyroid cancer. In: Wheeler MH, Lazarus JH, editors. *Diseases of the thyroid, pathophysiology and management*. 2nd ed.

London: Chapman and Hall Medical, 1994: 281-7.

57. Brooks JR, Stanner HF, Brooks DC, et al. Surgical therapy to thyroid carcinoma. A review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery* 1988;104(6): 940-6.
58. Simpson WJ, Mc Kinney SE, Carruhers ZS, et al. Papillary and follicular thyroid cancer. *The Am J of Med* 1987; 83:479-88.
59. Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, et al. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumor* 1990;76(3): 255-7.
60. Oertel JE: Pathology of thyroid disease. In: Ingbar SH, Braverman LE, editörs. *Werner's the Thyroid* 5 th ed. J.B. Lippincott comp. 1986; p. 651-86.
61. Schmidt RJ, Wang C. Encapsulated follicular carcinoma of the thyroid, diagnoses, treatment and results. *Surgery* 1986; 100(6): 1068-76.
62. Hamburger JI, Miller JM, Kini SR, et al. Lymphoma of the thyroid. *Annals of Internal Med* 1983;99: 685-93.
63. Alagöl F, Altun B, Azileri H, ve ark. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği tiroid çalışma grubu. İstanbul. Matrix Reklamcılık Matbaacılık 2007; p.28.
64. Erdoğan MF, Gürsoy A, Erdoğan G; Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine deficient area, *Clinical Endocrinology* 2006; 65, 767-771.
65. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid; The Authors Journal compilation, *Cytopathology* 2006; 17, 245–25.
66. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *The American Journal of Surgery* 2003; 186,702–710.
67. Yang J, Schnadig V, Logrono R, et al. Fine-needle aspiration of thyroid

nodules. Cancer (Cancer Cytopathology) October 25, 2007 / Volume 111 / Number 5; p 306-316.

68. Gürel FS. Nodüler tiroid hastalıklarının tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi; 2(1): 21-26.
69. Dündar E, Paşaoğlu Ö, Kebapçı M, ve ark. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi; Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 2002, 22.
70. Lewis CM, Chang KP, Pitman M, et all. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: Variability in reporting. Thyroid 2009; 19:717–723.
71. Juing Wu HH, Jones JN, Osman J, et all. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid; Wiley-Liss Inc. Diagnostic Cytopathology, Vol 34, No 2, 2006; p. 93-97
72. Baier ND, Hahn PF, Dervais DA, et all. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. AJR:193.October 2009; p.1175-1179.
73. İnan G, Sert S, Bircan S ve ark. Tiroid lezyonlarında ince iğne aspirasyon biyopsisi ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması; S.D.Ü. Tıp. Fak. Derg.2006;13 (4), p27-31.
74. Wool MS. Thyroid nodules, the place of fine needle aspiration biopsy in management. Postgrade Med 1993; 94(1):11-22
75. Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. Otolaryngol Clin North Am 1996;29:577-579.
76. Seningen JL, Nassar A, Michael R, et all, Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at mayo clinic; Wiley Liss Diagnostic Cytopathology, Vol 00, No 00, 2010;p 1-7.
77. Caplan RH, Strutt PJ, Kiskan WA, et all. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Wis Med J 1991; 90:285-8.
78. Filetti S, Durante C, Torlontano M, et all. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2(7):384-394.

79. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, et all. Fine needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007; 246:714–720.
80. Mazeh H, Greenstein A, Swedish K, et all, From Mount Sinai to Mount Scopus: differences in the role and value of fine needle aspiration for evaluating thyroid nodules. *IMAJ*, Vol 11, 2009;p 291-296.
81. Gardiner GW, de Souza FM, Carydis B, et all. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: results of a five year experience and discussion of its clinical limitations. *J Otolaryngol* 1986; 15:161-5.
82. Sayek I, Onat D, Çakmakçı M, ve ark. Tiroid ameliyatlarının yönlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile frozen sectionun karşılaştırılması. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1987; 3(1): 25-6.
83. Koloğlu S. Türkiye’de endemik guatr. Ankara. Elif Matbaacılık. 1984.
84. Deandrea M, Ragazzoni F, Motta M, et all. Diagnostic value of a cytomorphological subclassification of follicular patterned thyroid lesions; *Thyroid*, 2010 Oct; 20(10): 1077-83.
85. Rios A, Rodriguez JM, Galindo PJ, et all. Utility of fine needle aspiration for diagnosis of carcinoma associated with multinodüler goitre. *Clin Endocrinol* 2004;61: 732-737.
86. Rojeski TM, Gharrib H. Noduler thyroid disease: Medical progress. *N Eng J Med*. 1984;313: 428-434.
87. Silverman JC, West LR, Larkin EW, et all. Role of fine needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer* 1986; 57: 1164-70.

