

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI**

**İNCE İĞNE ASPİRASYONUNUN TİROİD MALİGNENSİ NEDENİ İLE OPERE
OLAN HASTALARDA TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. A.H. ÖZHAN ULUSAN

TRABZON-2011

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI**

**İNCE İĞNE ASPİRASYONUNUN TİROİD MALİGNENSİ NEDENİ İLE OPERE
OLAN HASTALARDA TANISAL DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. A.H. Özhan ULUSAN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mithat Kerim ARSLAN**

TRABZON-2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini ve birikimlerini bizimle paylaşan, bundan sonraki mesleki hayatımda büyük güven içinde mesleğimi icra edebileceğim bir mertebeye beni ulaştırmak için samimi gayretlerini esirgemeyen Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mithat Kerim Arslan, Prof. Dr. Adnan Çalık, Prof. Dr. Akif Cinel, Prof. Dr. Mustafa Öncü, Prof. Dr. Mustafa Yandı, Prof. Dr. Nazım Ağaoğlu, Prof. Dr. Etem Alhan, Doç. Dr. Serdar Topaloğlu, Doç. Dr. Serdar Türkyılmaz hocalarıma,

Tez çalışmalarımda desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Mithat Kerim Arslan, Patoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sevdegül Mungan, istatistik çalışmalarımda yardımları dolayısıyla Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Gürdal Yılmaz'a

Benimle asistanlığım süresinde kader birliği olan, çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Servis ve poliklinik çalışmalarımda mesaimi paylaştığım klinik hemşirelerimize, klinik ve poliklinik çalışanlarıma,

Servis işlerimizde zor günlerimizde bizimle çalışan, gözümde bu nedenle yerleri ayrı olan intern doktor arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren fedakârlıklarını benden esirgemeyen annem ve babama,

Tüm hayatım boyunca yine benden sevgisini bir an esirgemeyeceğinden emin olduğum değerli eşime ve varolma sebepimi anlamamı sağlayan oğlum Oğuzhan'a,

Bundan sonraki hayatımda önemlerini aynı derecede koruyacak oldukları inancı ile teşekkürlerimi sunarım.

Dr. A.H. Özhan ULUSAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Tiroidin Embriyolojisi	3
2.3. Erişkin Tiroid Anatomisi	5
2.3.1. Tiroid Bezinin Kanlanması	5
2.3.2. Tiroidin Lenfatikleri	6
2.3.3. Paratiroid Bezlerinin Tiroid Bezi ile İlişkisi	8
2.3.4. Rekürren Laringeal Sinir ve Önemi	8
2.4. Tiroidin Fizyolojisi	10
2.5. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım	11
2.6. Tiroid Maligniteleri	13
2.6.1. Papiller Tiroid Kanseri	13
2.6.2. Foliküler Tiroid Kanseri	14
2.6.3. Hurthle Hücreli Karsinom	15
2.6.4. Medüller Tiroid Karsinomu	15
2.6.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu	15
2.7. İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi	17
2.7.1. Tanısal Kategoriler	18
2.7.1.1. Benign	18
2.7.1.2. Malign	19
2.7.1.3. Şüpheli	19
2.7.1.4. Kuşkulu Sitoloji	19
2.7.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonucuna Göre Yaklaşım	20

2.7.2.1. Benign Lezyonlar	20
2.7.2.2. Malign Lezyonlar	21
2.7.2.3. Kuşku Lezyonlar	21
2.7.2.4. Non Diagnostik Biyopsiler	22
2.7.3. Endemik bölgelerde tiroid hastalıkları	22
3. MATERYAL VE METODLAR	24
3.1. Çalışma Metodu	24
3.2. Histopatoloji	24
3.3. Tanımlar	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	38
7. ÖZET	40
8. SUMMARY	42
9. KAYNAKLAR	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endemik guatr bölgesi olan Karadeniz bölgesinde malignite tanı veya şüphesi olan hastalarda total tiroidektomi en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Fakat postoperatif komplikasyonlar hasta sayısının çokluğu nedeniyle önemli problemlerdir. Malignite nedeni ile operasyon uygulanacak hastalarda ince iğne aspirasyonu, endikasyonu belirlemek için önemli tanı yöntemidir. Ancak şüpheli malignite tanısında tedavi seçenekleri çeşitlidir. Tiroid dokusunda nodül varlığında cerrahi kararı ve yönetimi bulgular, maliyet ve prognoz açısından yürütülür. Soliter nodülü olan hastalarda nodülün benign olma olasılığı daha fazla olup, tiroid kanserinin bulunma olasılığı da her hasta için vardır.

Tiroid nodülü sayısı birden fazla ise görüntüleme teknikleri sayesinde insidental olarak nodül genellikle tespit edilmektedir. Soliter palpabl nodüller fizik muayene ile bayanlarda erkeklere oranla daha iyi tespit edilir. Bu nodüllerde ayırd edilmesi gereken hastalık ise tiroid kanserleridir. Bu yönüyle daha ileri tetkike ihtiyaç vardır, çünkü ameliyat öncesi multinodüler guatr tespit edilen hastalarda postoperatif patolojik incelemelerde tiroid kanseri tanısı alabilmektedir. Şüpheli nodül varlığında ince iğne aspirasyon biyopsisi yararlıdır. Ancak negatif çıkan sonuçlarda malignensi tamamen ekarte edilemez.

Özellikle 1 cm üzerindeki nodüllerde uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisi maliyeti düşük bir yöntemdir. Bir cm 'den küçük nodüllere eğer aile hikayesi, palpabl lenf bezi, radyasyon hikayesi, vokal kord paralizisi veya lenf nodu tutulumunun görülmesi gibi ek risk faktörleri mevcutsa ince iğne aspirasyonu yapılabilir. Beş mm'nin altındaki lezyonlarda yetersiz sitoloji ihtimali olduğundan ince iğne aspirasyonu yapılması önerilmemektedir. Benign lezyonların bir kısmı yalancı negatif sonuç verebilir. Bazı çalışmalarda benign olarak rapor edilen aspirasyon biyopsilerinin malign çıkma oranı % 1 ile 11 arasındadır. İnce iğne aspirasyonu minimal invazif bir girişim olduğu için oldukça güvenli yapılabilen ve tiroid malignensi şüphesinde en çok başvuru alan güvenilir bir tetkiktir.

Bu çalışmada 2001-2010 tarihleri arasında ultrason eşliğinde yada kr olarak yapılmış ince iğne aspirasyon biyopsilerinin güvenilirliği ortaya konarak, malignite tanısı veya şpbesinde hasta yönetimine katkı sağlanması amaçlanmaktadır. Böylece gelecekte yapılacak maligniteye bağlı operasyonlarda daha isabetli hasta seçimi sağlanarak, postoperatif komplikasyonların önlenmesi ve maliyet yönünden yarar sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tiroid adı eski Latince boynun ön kısmında kalkan şeklindeki bezin tarihi olan thyreoides kelimesinden gelmektedir. Klasik anatomik tanımlamalar, 16 ve 17. yüzyıllarda yapılmış, ancak bu bezin fonksiyonu açığa kavuşturulamamıştır. 19. yüzyılla birlikte tiroidin büyümesi ile seyreden guatr hastalığı tanımlanmıştır. İyottan zengin olan su yosunu tedavide kullanılmıştır. Bu tiroid kitlelerine ilk cerrahi yaklaşımlarda ise korkutucu derecede yüksek komplikasyon ve mortalite oranları görülmüştür.

19. yüzyılın sonlarına doğru iki cerrah ve fizyolog tiroid hastalıklarının tedavisinde yeni bir dönem açtılar. Theodor Billroth ve Emil Theodor Kocher Avrupa'da geniş bir hasta kitlesine ulaşarak yeni anestezi ve antiseptik prensipler ile gelişen cerrahi teknikler sayesinde tiroidin benign ve malign problemlerinde güvenli ve etkin cerrahi tedavi yapılabileceğini kanıtlamışlardır. Tiroid fizyolojisinin anlaşılmasında öncülük etmiş olan Kocher 1909 yılında Nobel ödülünü almıştır.

20. yüzyıl Kocher ve Billroth'un katkıları ile başladı. Bundan sonra ise hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroid kanserlerinin fizyolojisi anlaşılmaya başlanmış, epidemiyoloji, görüntüleme ve tanısal nihayet minimal invazif ve cerrahi teknikler geliştirilmiştir.

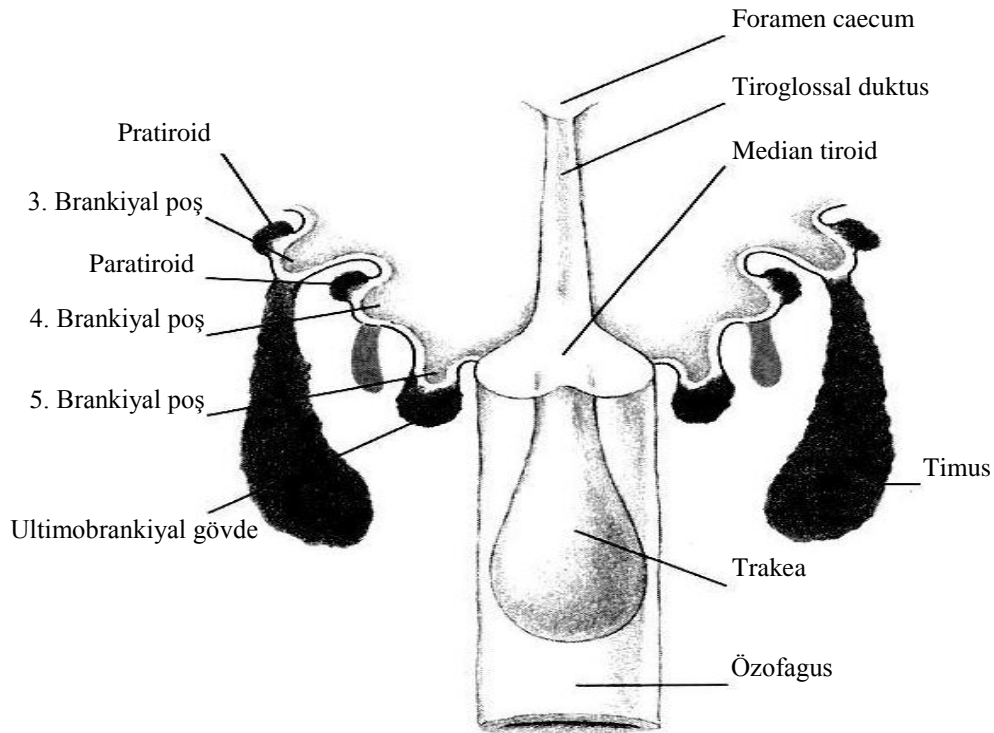
2.2. Tiroidin Embriyolojisi

Tiroid bezi gebeliğin 4. haftasında endoderm hücrelerinden tabanında foramen caecum hizasında dil kökünde oluşan tiroid orta divertikülünden köken alır (1).

Bu tomurcuktaki endotel hücreleri hiyoid kemik ve larinks oluşturulan yapıların önünden aşağıya doğru solid bir sütun halinde uzanır ve 7. haftada erişkindeki yerine ulaşır.

Dil kökünden başlayan solid uzantının lümeni açılır, içi epitel hücreleri ile döşeli ductus tiroglossus oluşur. Bu kanalın ucunda gelişen iki tomurcuktan istmus ile birbirine bağlanan sağ ve sol iki erişkin tiroid lobu gelişir. Daha sonra ductus tiroglossus atrofiye uğrar, bazen yerinde fibröz bir bant kalır ve epitel hücrelerinden de tiroid folikülleri şekillenir. Gebeliğin 5. haftalarında 4. branşiyal poştan beliren nöroektodermal kökenli yan tomurculardan köken alan bazı hücreler tiroide ait endodermal hücrelerle birlikte aynı yolu takip ederek tiroid foliküllerinin aralarındaki sınırlı alanlarda yerleşerek parafoliküler veya C hücrelerini oluştururlar. Bu sonuncular kalsitonin hormonunu salgırlar. Tiroid folikülleri 8. haftada şekillenir (3) ve gebeliğin 11. haftasında iyot tutmaya başlayarak kolloid üretimini yapacak hale gelirler.

Tiroid gelişim anomalileri ya göç etme işleminin eksik kalması ya da ductus tiroglossus'un tümünün atrofi olmaması ile ilişkilidir.



Şekil 1. Tiroid embriyolojisi

Normal tiroid dokusu bu göç yolunun herhangi bir yerinde, sublingual tiroid dokusu halinde veya ön mediastene kadar inebilen bir yerleşim gösterebilir. Erişkindeki yerine göç eden tiroidlerde ductus tiroglossus'un yalnız proksimal kısmı atrofiye uğrayıp isthmus veya yan taraflarında tiroid beziyle birleşen ve ductus boyunca uzanan piramidal lob

şeklinde (2) gelişim gösterebildiği gibi, yalnız distal kısmı atrofi olduğu takdirde proksimal parçası tiroglossal sinüs halinde kalabilir. Burada daha sonra tiroglossal fistül veya hiyoid kemik üstünde dil hareketleriyle hareket edebilen tiroglossal kist veya boyun ön üst kısmına açılan bir fistül gelişebilir.

2.3. Erişkin Tiroid Anatomisi

Normal gelişim göstermiş erişkin tiroidi, 2-4. trakea halkalarının ön ve yan yüzlerinde yerleşip, larinksin yan yüzlerinde yukarı doğru uzanım gösterir. Bu pozisyonda tiroid birleşim bölgesini % 75 oranında sarar. Tiroidin iki lobu istmus denen anatomik oluşum ile birbirine bağlanır ve istmusun üst kenarı krikoid kartilajının hemen altına denk gelir. Daha önce de belirtildiği gibi piramidal lob da tiroglossal duktusun distal kalıntısında bulunabilir ve istmusun üst kenarı veya yan lobların iç kenarlarından hiyoid kemiğe kadar uzanım gösterebilir.

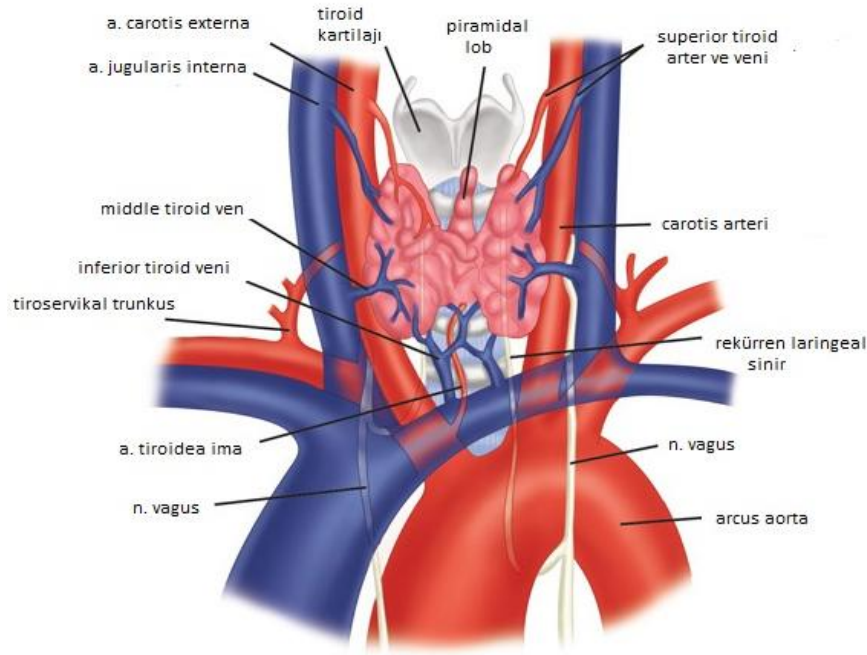
Tiroid bezinin dış yüzlerini yumuşak konektif bir doku sarmaktadır. Bunun dışında tiroidi bütünüyle saran fascia pretrakealisin uzantsı olan fibröz yapıda gerçek tiroid kapsülü vardır. Bu yapı tiroidden kolaylıkla ayrılabilir ve iç lamina ile yan arka kısımlarda birleşir ve burada dış yana doğru uzanan Berry ligamenti denilen suspansör yapı bulunur. Bu ligament krikoid kartilajına yakın yerde yapışır. Rekürren laringeal siniri ile ilişkisi nedeni ile cerrahi önemi büyüktür. Rekürren sinir bu yapının iç ve arka kısmından yukarıya doğru geçer.

2.3.1. Tiroid Bezinin Kanlanması

Arteria. tiroidea superiorlar a. carotis eksterna'nın ilk dalı olup, bezin üst kutupları seviyesinde üç dala ayrılarak bezin yüzlerine gelirler. Inferior tiroid arterleri ise a. subclavia'dan çıkan truncus thyrocervicalis'in dallarıdır. Inferior tiroid arterleri yukarıya doğru bir seyir göstererek carotis kılıfının önünden geçtikten sonra dallarına ayrılır ve tiroid dokusuna girerler. A. tiroidea ima aorta yada innominat arterin dalları olup, alt kutupların iç kenarlarından beze giriş yaparlar veya inferior tiroid arterlerden birinin yerine geçerler. Alt tiroid arterleri ile n. laryngeus recurrens'ler tiroid yan loblarının yan yüzlerinin arka kenarlarında çaprazlaşırlar, sinirler arterlerin ön veya hemen arkasından, bazen de dallarından geçebilir. Sağda daha çok sinirin önünden, solda daha çok arkasından

geçerler. Rekürren sinir solda dik seyir göstererek trakeözofagial oluğa daha yakın iken, sağda biraz eğik seyrederek arterleri çaprazlarlar.

Tiroidin venöz drenajı birçok küçük yüzeysel venlerle olmaktadır ve bunlar üst, orta ve alt tiroid venleri olmak üzere 3 ana vene dökülürler. Üst tiroid venleri üst tiroid arterleriyle her iki tarafta birlikte seyrederek. Üst ve orta tiroid venleri iç juguler venlere drene olmaktadır. Tiroid alt venleri ise sıklıkla bir pleksus oluşturarak brakiosefalik venlere drene olurlar.



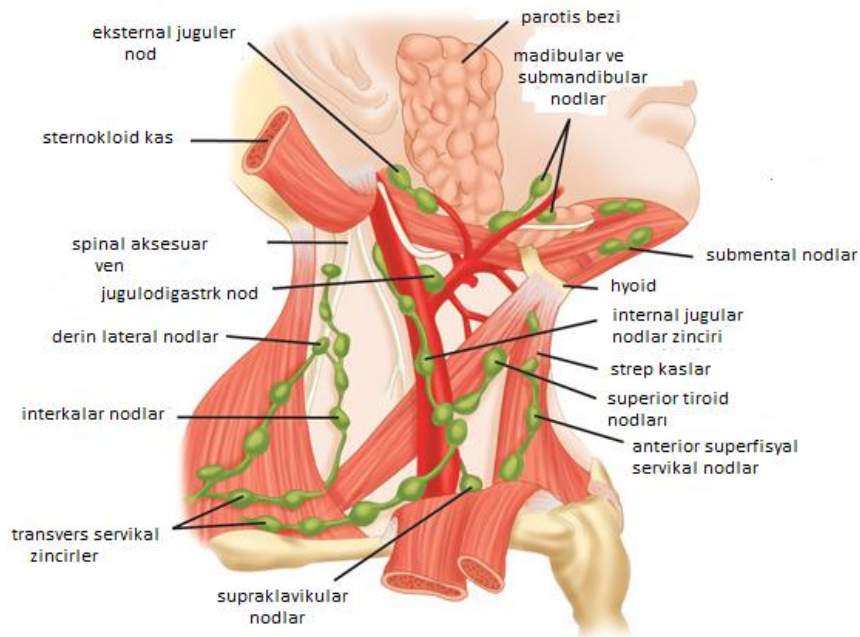
Şekil 2. Tiroidin arter ve venleri

2.3.2. Tiroidin Lenfatikleri

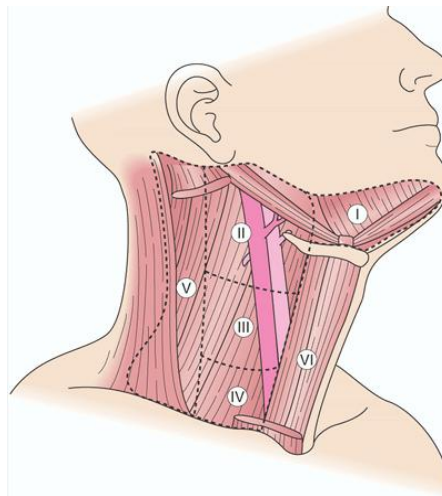
Tiroid bezinin lenfatik damarları interlobüler doku içinde arterleri izlerler. Bezin kapsülünün altında pleksus yaparlar. Lenf akımı birçok yönde devam ederken istmus üzerinden de her iki lobun lenfatik damarları arasında anastomozlar vardır. Bezden çıkan damarlar ilk istasyon olarak prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal gangliyonlara ulaşırlar. Tiroidin bütün lenflerinin büyük kısmı sonuçta santral (boyun ön bölgesi), lateral (boynun yan bölgeleri) ve mediastinal üç ayrı bölgede toplanırlar.

Tiroidin malign hastalıklarının anlaşılması için bu faktörler öneme sahiptir. Ön tarafta bulunan bir grup lenf nodu Delfian lenf nodları olarak adlandırılır. Trakeal nodlar

rekürren laringeal sinirlere yakın seyretmektedir ve level 4 olarak adlandırılırlar. Üst juguler (level 2), midjuguler (level 3), ve alt juguler (level 4) lenf nodları santral komponenti boynun lateral komponentlerinden ayrılmaktadır. Posterior lenf nodu üçgeni level 5 olarak adlandırılmaktadır. Tiroid kanserlerinde level 7 olarak adlandırılan superior mediastinal lenf nodları da tutulabilir. Tiroid kanserleri bölgesel lenf nodlarına metastazları sırasıyla level 6, level 3, level 4 ve level 5 olmak üzere bir yol izlemektedir. Level 2 ve level 7 tutulumu daha az olmak üzere gerçekleşebilir. Level 1 tutulumu ise çok nadirdir. Level 6 tutulumu olmadan lateral kompartman tutulumu meydana gelmemektedir (5).



Şekil 3. Boyun lenfatikleri

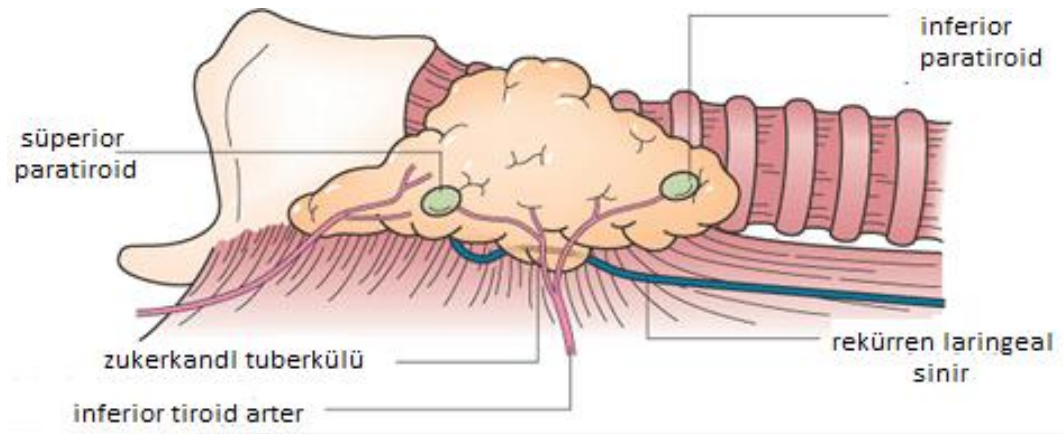


Şekil 4. Boyun lenfatiklerinin bölgelere göre gruplandırılması

2.3.3. Paratiroid Bezlerinin Tiroid Bezi İle İlişkisi

Paratiroid bezlerinin yerleşimi tiroid cerrahisinde önemlidir. Paratiroid bezlerinin anatomik yerleşimi her zaman standart olmayıp, ektopik yerleşimli de olabilir. Üst paratiroid bezi 4. brankial poş kökenli olması nedeni ile daha özelliğlidir. Çünkü Zuckerkandl tüberkülü üst paratiroid bezinin yerleşimine yakınlık göstermektedir (6). Rekürren laringeal sinir inferior tiroid arteri ile ilişkili olduğu noktaya yakın olarak 2 cm'lik bir mesafe üst paratiroid bezinin genelde yerleşim yeridir. Inferior tiroid arterin arkasında veya tiroid üst kutbunun arka iç kısmında yerleşim gösterebilir. Üst paratiroid bezleri tiroid kapsülünün içinde hemen hiçbir zaman bulunmamaktadır. Üst paratiroid bezi bir tarafta görüldüğü takdirde diğer tarafta da benzer pozisyonda bulunması ihtimali % 80'dir. Üst paratiroid bezleri genelde Nervus laryngeus recurrens'in arka tarafında yerleşim gösterirken, alt paratiroid bezleri ise daha çok bu sinirin ön kısmında yerleşirler.

Alt paratiroid bezlerinin yerleşimleri daha geniş bir çeşitlilik göstermektedir. Sıklıkla tiroidin alt kutuplarının yan yüzlerine yakın bulunmalarının yanında özellikle Hashimoto tiroiditi ve multinodüler guatlarda alt tiroid kutuplarının ön taraflarında bulunabilirler.



Şekil 5. Paratiroid bezleri, superior ve inferior sinirlerin anatomik yerleşimi

2.3.4. Rekürren Laringeal Sinir ve Önemi

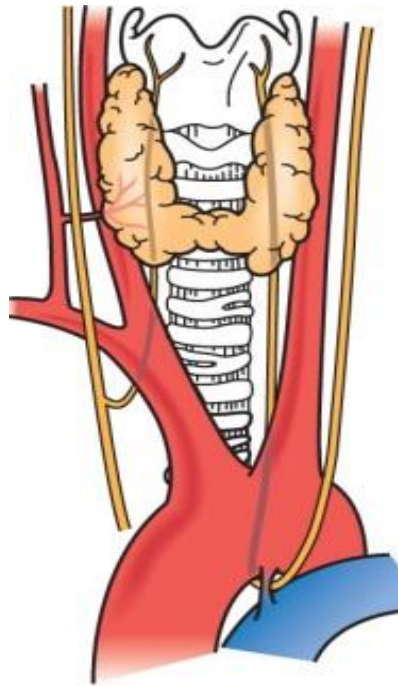
Rekürren laringeal sinir trakeanın her iki yanından yükselerek larinkse girdikleri yerde Berry bağının arka yüzünün dış taraflarında seyrederek. Bu sinirlerin varyasyonları tiroid cerrahisinde büyük öneme sahiptir. % 25 oranında bu sinirler larinkse giriş esnasında

ligamentin içinde bulunurlar. Sağ rekürren laringeal arter sağ vagus subklavyen arter hizasında iken verdiği dalıdır. Bazen bu dal vagustan % 0.5-1.5 oranında boynun yukarı kısmında çıkarak non rekürren varyasyonu şeklinde görülebilirler.

Sol rekürren sinir ise vagustan aort kavsi hizasında ayrılır, aortu arkadan dolanarak yukarıya doğru devam eder. Tiroid lobunun alt kutbu hizasına gelince trakeaözofagial olukta seyreder. Alt tiroid arterlerinin sağ tarafta olduğu gibi ön yada arkasından geçerek krikotiroid eklem hizasında larinkse giriş yapar. Burada bu sinir tiroidin arka kısmına, üst paratiroide ve alt tiroid arterine sıklıkla daha yakındır. Bu nedenle sol taraftaki sinirde sert cerrahi menüplasyondan kaçınılmalıdır.

Burada a. thyroidea superior'un hemen yukarısında n. laringeus rekürrens tiroidin Zukerkandl tüberkülü ve Berry bağı birbirlerine çok yakın veya temas halindedir.

İstmusu bulunmayan vakaların yaklaşık yarısında n. laryngeus inferior'un trakeanın ön yüzünde seyrettiği hatırd tutulmalıdır.



Şekil 6. Rekürren laringeal sinirin anatomisi

Rekürren laringeal sinirin miks motor sensitif ve otonomik fonksiyonları vardır. Rekürren sinirin hasarı durumunda öncelikle etkilenen taraftaki vokal kord paralizisi olmak üzere birçok patoloji ortaya çıkmaktadır. Böyle bir hasar kordun medial yada lateral pozisyonda kalmasına neden olur. Karşıdaki fonksiyone kordun diğer korda yakınlığını

sağlayabilmesine göre normal yada zayıflamış ses ile sonuçlanabilir. Vokal kord paralizisi devam eder ve kordlar arasında yakınlaşma yeterli olmazsa seste ciddi bozulma ve etkisiz öksürme ile sonuçlanabilir. Rekürren laringeal sinirler bilateral olarak hasarlanırsa sesin tamamen kaybı veya acil entübasyon yada trakeostomi gerektirebilecek bir hava yolu obstruksiyonuna neden olabilir. Bazen bilateral hasar durumunda her iki kord da abduksiyonda kalırsa hava geçişi olacak, ancak yetersiz öksürme refleksinin olmamasından dolayı bu durum üst solunum yolu enfeksiyonu ile sonuçlanabilecektir. Bu komplikasyonların ciddiyeti nedeni ile operasyonun dikkatli yapılması daha çok önem kazanmaktadır

2.4. Tiroidin Fizyolojisi

Tiroid, vücutta endokrin fonksiyonu olan en büyük organdır. Bezin fonksiyonu tiroid, hipofiz ve hipotalamus arasındaki negatif feedback ilişkisi ile kontrol edilmektedir. Tirotropin salgılayıcı hormon olan TRH yada bir başka deyişle tiroliberin hipotalamustan hipofizden kanlanmasını sağlayan portal dolaşım yoluyla salgılanır. Böylece hipofizden TSH, başka deyişle tirotropin salgılanması gerçekleşir. TSH artışı ile birlikte tiroksinin yani T4'ün salgılanması tetiklenir. Tersine tiroksin hipotalamustan TRH ve hipofizden TSH salgılanmasını azaltmaktadır.

TSH membran reseptörlerine foliküler hücrelerde bağlanarak cAMP üretimini tetikler. Bunun sonucunda foliküllere iyot alımı gerçekleşir. Bu geçiş konsantrasyon farkı folikülle plazma arasında 20 ile 40 kat arasında değişir. İyot aktif olarak iki sodyum iyonuyla Na⁺iyot simporter proteini denilen intrinsek plazma membran proteini yardımıyla geçişini sağlar (7). İyot daha sonra tiroid folikül hücrelerinin apikal membranından geçirilerek folikül içine alınır. Folikülde tiroid peroksidaz enzimi yardımı ile okside olarak tiroglobuline bağlanabilecek forma gelir. Tiroglobulinle bağlanarak MIT ve DIT oluşumu gerçekleşir.

Folikülde tiroid peroksidaz enzimiyle, tiroglobulinle iyotun birleşimi gerçekleşir. Daha sonra MIT ve DIT denilen tiroid hormonunun temel bileşenleri meydana gelir. İki DIT birleşerek T4, bir MIT ve bir DIT birleşerek T3'ü meydana getirir. Bağlı olan hormonlar inaktif durumdadır (8). Bu hormonlar dolaşımda tiroksin bağlayıcı proteine reversibl olarak bağlanır, bir kısmı ise serbest olarak dolaşımda bulunur. Tiroid hormonunun etkileri geniştir. Normal büyüme ve beyin gelişimi için yeterli miktarda tiroid

hormonuna ihtiyaç vardır. Tiroid hormonu, metabolizmanın artışı ve ısı üretimine katkıda bulunurken birçok hormonun sentez ve degradasyonunda da rol oynar.

Tiroid hormonu protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında da önemli role sahiptir. Yapılan çalışmalar T3 dozlarındaki artışın protein yıkımını artırdığını göstermiştir. T3 glukozun intestinal absorpsiyonunu artırır ve insülinin glikojen üzerindeki etkilerini değiştirerek glukoz utilizasyonunu sağlar. Bu nedenle Tip 1 diyabetli hastalarda hipertiroidizmin bulunması kan şekerinin regülasyonunu zorlaştırabilir. Yine T3 düzeylerindeki artış lipid metabolizmasını etkileyerek, kolesterol ve trigliseridin serum düzeylerini değiştirir.

Tiroid hormonu vitamin metabolizmasında da rol oynamaktadır. Özellikle Vitamin A'nın karotenden sentezi tiroid hormonuna bağımlıdır. Bu nedenle hipotiroidisi olan hastalarda karoten miktarında artış meydana gelerek mikşödematlı hastalarda ciltte sarımsı renk değişimi meydana gelir.

2.5. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodülünün değerlendirilmesinde temel amaç, cerrahi eksizyon gerektiren nodülleri, güvenle takibi yapılabilecek nodüllerden doğru şekilde ayırt edebilmektir. Kolloid kistler, adenomlar, Graves hastalığı, tiroiditler, enfeksiyonlar ve malignensiler klinikte soliter nodül olarak karşımıza çıkmaktadır. Kuzey Amerika popülasyonunun % 5-7'sinin palpabl tiroid nodüllerinin bulunması, tiroid kanseri olasılığını da gözden kaçırmayarak değerlendirilmesi maliyet unsurunu da gündeme getirmektedir. Bir yılda 10 milyon soliter nodüllü hastadan 16.000'inde tiroid kanseri teşhisi konulmaktadır. Tipik olarak agresifliği az olan tiroid kanserleri letal olabilmektedir. Bu nedenle soliter nodülün malignensiden ayırt edilmesi asıl önemli noktadır.

Palpabl soliter nodülü olan hastaların tümünde ultrasonografik değerlendirmenin yapılması önerilmektedir (9,10). Ultrason ile değerlendirme diğer dikkate alınmamış muhtemel nodüllerin tespitinde, nodülün sayı, boyut ve karakterinin, malignensi riskinin belirlenmesi ve ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi gerektirecek lezyonların belirlenmesinde önemlidir (11, 12). Yapılan son çalışmalarda daha önce nodülü olmayan yada şüpheli lezyonu olmayan hastaların yarısına yakınında daha ileri değerlendirme yöntemlerinin uygulanması gerekliliği ortaya çıkmıştır (13).

Çocukluk çağında baş ve boyuna radyasyon alma hikayesi de önemlidir (14). Radyasyon tedavisi hem benign hem de malign nodüllerin insidansında artışa neden olmaktadır. Eğer soliter nodülü olan hastanın radyasyon hikayesi varsa, kanser prevalansı % 30-50'ye çıkmaktadır (15).

Birlikte konstipasyon, diyare, hipertansiyon ve / veya sinir atakları gibi feokromastoma veya hiperparatiroidizm bulgularının olması MEN sendromunu düşündürmeli ve tiroid karsinomu komponenti akılda olmalıdır.

Tablo 1. Tiroid nodüllerinin patolojisi

Benign	Malign
Adenomatöz nodüller yada kolloid nodüller	Papiller karsinom
Foliküler adenom	Foliküler karsinom
Hurthle hücreli adenom	Hurthle hücreli karsinom
Tiroid kistleri	Miks papiller-foliküler karsinom
İnflamatuvar lezyonlar (tiroiditler)	Medüller karsinom
Gelişimsel anomaliler (kistik higroma, dermoid teratom)	Anaplastik karsinom
	Lenfoma
	Metastatik tümörler

Fizik muayene: Guatrlı hastaların fizik muayenesinde tespit edilen nodüllerin; soliter veya multipl oluşu, sertliği, büyüklüğü, çevre dokulara fiksasyonu ve lenf nodülleriyle birlikte olup olmadığı dikkatle araştırılır.

Nodülün gelişim zamanı da önemlidir. Yıllar boyu stabil boyutta kalan nodüller benign olma eğilimindedir. Malign özellikteki nodüller ise haftalar, aylar içinde büyüme gösterebilir. Fakat hızlı büyüme gösteren nodüller subakut tiroiditin hemorajik dejenerasyonu gibi durumlarla da ilgili olabilir.

Tiroid nodülleri her zaman soliter olmaz. Multipl nodüller şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu durumda total veya totale yakın tiroidektomi seçilebilecek cerrahi yöntemlerdir. Tiroide nodül varlığında yaygın olarak subtotal tiroidektomi günümüze değin kabul görmüştür. Ancak son zamanlarda fonksiyona ve morfolojiye bağlı olarak tedavi seçenekleri gündeme gelmeye başlamıştır (16). Tiroid bezinin rezeksiyonu tüm nodüllerin çıkarılması esasına dayanmaktadır. Böylece fonksiyon gören normal tiroid

dokusunun geriye kalması sağlanmaktadır. Fakat multinodüler guatrılarda bazen tüm tiroid dokusunun tutulumu sözkonusu olduğunda total tiroidektomi bir tercih haline gelmektedir.

Fakat bazı hastalarda nodülün mevcut olduğu bölge subtotal tiroidektomi yapıldıktan sonra geride kalan kısım olabilmektedir (17). Bu gibi hastalarda totale yakın yada total tiroidektomi tercih edilmektedir. Günümüzde total tiroidektomi tartışılan bir seçenek olsa da multinodüler guatr tedavisinde total tiroidektomi nüks ihtimalini de ortadan kaldırması nedeni ile tercih edilebilmektedir (18).

Tablo 2 : Tiroid kanser hikayesinde önemli klinik faktörler

Aile hikayesi
Cinsiyet
Yaş < 20 / >60
Baş boyun bölgesine radyasyon
Hızlı büyüme
Semptomların olması (disfaji, ses kısıklığı, disfoni, ağrı)
Tiroid hormon supresyonuna rağmen büyümenin olması

2.6. Tiroid Maligniteleri

2.6.1. Papiller Tiroid Kanseri

Yeni teşhis edilen tiroid kanserlerinin % 80'i papiller tiroid karsinomlarıdır. Papiller tiroid karsinomu daha çok 45 yaşından küçük kadınlarda olmak üzere iyi prognozlu karsinomlardır.

ABD'nde selim hastalıklar nedeniyle boyunlarına radyasyon uygulanmış hastalarda yıllar sonra gelişen tiroid adenom ve karsinom vakaları yayınlanmıştır (19,20). Buna rağmen radyasyon, kimyasallar ve mutajenik diğer etmenlerin kanserin oluşumundaki rolü net değildir. Ancak eksternal irradyasyon ve hodgkin lenfoma gibi etkenler ile tiroid nodüllerinin ve tiroid kanserlerinin oranı % 30-35 oranına ulaşmışlardır

Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile iyi diferansiye tiroid karsinomlarının insidansı artmıştır. Papiller tiroid karsinomu agresif seyretmeyen bir tümördür ve lenf yoluyla yayılım göstermektedir. Bu nedenle şüphe varlığında tanı için en sık kullanılan yöntem nodülden veya lenf bezi metastazından yapılan aspirasyon biyopsileridir (21).

Metastatik lateral servikal lenf bezi varlığında tedavide lateral boyun diseksiyonu da gerekecektir (22).

Papiller tiroid karsinomlarının primer tedavisi cerrahi ablasyondur tek ve 1 cm'den küçük olan lezyonlar mevcut ise lobektomi ve istmektomi uygulanır. Daha büyük lezyonlarda ve genç yaştaki hastalarda total tiroidektomi uygulanır.

Histolojik olarak klasik papiller varyant, mikst papiller-foliküler varyant ve foliküler varyant olarak görülebilir. Papiller tiroid kanserinde birden fazla tümör odağı (multifokalite) rastlanma olasılığı sıktır ve servikal lenf bezi metastazı riski bu hastalarda daha yüksektir.

Papiller mikrokarsinom bazı serilerde % 30, selim guatr tanısı ile uygulanan tiroidektomi sonrası % 24'e varan oranlarda verilmektedir. (23).

2.6.2. Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid kanseri (FTC), ikinci en sık görülen tiroid kanseri olup, görülme sıklığı % 10 civarındadır. FTC bir subtipi olan hurthle cell karsinomu primer olarak iyot eksikliğinin olduğu endemik bölgelerde (25,26), 60 ila 75 yaşları arasında daha çok görülür. Foliküler adenomla ayırıcı tanısı histopatolojik incelemede kapsül invazyonu veya vasküler invazyon olup olmaması ile yapılır. Foliküler tiroid kanseri genellikle tek ve kalın kapsüllü bir nodül şeklindedir. Papiller tiroid kanserine göre daha agresif seyrederek (26). Foliküler kanserli hastalarda 5, 10 ve 20 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 85, % 80 ve % 76 olarak verilmektedir. Yaş, tümör çapı, uzak metastaz varlığı, tiroid dışı invazyon ve histolojik tipin de içinde olduğu çeşitli faktörler sağkalımı olumsuz etkilerler. Yüksek risk gruplarında (yaş > 45 yıl, tümör çapı > 2 cm, uzak metastaz mevcudiyeti, yüksek histolojik derece) 10 yıllık sağkalımı % 56'ya kadar geriletebilir (27).

Foliküler kanserin minimal invazif ve invazif olmak üzere iki ana alt grubu mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda minimal invazif foliküler tiroid kanserinde sağkalım oranının invazif foliküler tiroid kanserine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (28). Foliküler kanser papiller tiroid kanserine göre daha sık hematojen yayılım yapar. Tanı anında olguların yaklaşık % 10-15'inde uzak metastaz mevcuttur (29,30,31). Damar invazyonu olan foliküler tiroid kanserlerinde uzak metastaz oranı daha yüksektir (32,33).

2.6.3. Hurthle Hücreli Karsinom

İyi diferansiye tiroid karsinomlarının % 0.4-10'unu Hürthle hücreli karsinom oluşturur. Medüller tiroid kanseri harici diğer iyi diferansiye tiroid kanserlerine göre daha agresif bir seyir gösterir. Literatürde, Hürthle hücreli neoplazmları tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmıştır. Hurthle hücreli karsinom için belirgin prognostik faktörler henüz tanımlanmamıştır. Anöploid Hürthle hücreli karsinomlar daha agresif seyreder. 60 yaş ve üstündeki kadınlarda, 5 cm'den büyük çaplı tümörün varlığında prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir (34).

2.6.4. Medüller Tiroid Karsinomu

Ailevi olan tümörlerin % 75'i bilateraldir. Hastalığın seyrinde önce lenfatik, takiben hematojen metastazlar görülür. Çapı 2 cm'nin üzerindeki medüller tiroid kanserinde ipsilateral juguler lenf bezi metastazı oranı yaklaşık % 80, kontralateral juguler lenf bezi metastazı oranı ise yaklaşık % 40'dır. Bu nedenle palpe edilen medüller tiroid kanserinde uygun tedavi total tiroidektomi, bilateral santral ve bilateral modifiye radikal boyun diseksiyonudur (35).

2.6.5. Anaplastik Karsinom

Anaplastik karsinom ABD'de tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %1'ini oluşturur ve insidansı gittikçe azalmaktadır. Kadınlarda daha fazla görülür ve tümörlerin büyük çoğunluğu yaşamın yedinci ve sekizinci on yıllık döneminde ortaya çıkar. Tipik bir hastada hızla büyüyen ve ağrılı olabilen, uzun süreden beri mevcut bir boyun kitlesi vardır. Disfoni, disfaji ve dispne gibi eşlik eden semptomlar sıktır. Tümör büyüktür ve çevredeki yapılara fiksedir ya da üiserleşmiş olabilir. Lenf nodları başvuru sırasında genellikle palpe edilebilir. Metastatik yayılıma ait bulgular mevcut olabilir. Tanı, tipik dev ve çok çekirdekli hücrelerin görüldüğü ince İğne aspirasyon biyopsisiyle doğrulanır. İnsizyonel biyopsi bazen tanıyı doğrulamak için gerekir ve trakeadaki baskıyı hafifletmek için istmusektomi gerçekleştirilir.

Bu tümör en agresif tiroid malignitelerinden biridir ve çok az hasta tanının ardından 6 aydan fazla yaşar. Tüm tedavi biçimleri umut kırıcıdır. Eğer anapiastik karsİ-nom rezeke

edilebilir bir kitle olarak karşımıza çıkarsa, tiroidekte-mi özellikle daha genç hastalarda sağkalımda küçük bir iyileşme sağlayabilir. Rezeke edilebilir hastalığı olanlarda adjuvan tedavide radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu sağkalımda uzama sağlar. Hava yolu obstrüksiyonunu hafifletmek için trakeostomi gerekebilir.

Evreleme

Tümör davranışını tahmin edebilmek amacıyla diferansiye tiroid kanserleri için bir çok sınıflama yapılmıştır.

- European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), 1979 yılında multivaryasyon analizine dayanan prognostik indeks tanımlanmıştır. Çok farklı biyolojik davranışları olan diferansiye, medüller ve anaplastik kanserler beraber değerlendirildiği için bu sistem yaygın biçimde kullanılmamıştır. Bu sınıflamanın değişkenleri; yaş, cinsiyet, histolojik tip, anaplastik karsinom varlığı, tümör stage (Yük) ve metastatik odaklardır.
- 1987'de Mayo Kliniği'nden Hay ve arkadaşları tarafından önerilen AGES sisteminde; Age (yaş), Grade, Extension (yaygınlık), Size (tümör büyüklüğü)
- 1988'de Lahey kliniğinde Cady ve Rossi'nin tanımladığı AMES sisteminde; Yaş, Metastaz, Yaygınlık , Büyüklüğü
- Pasioka ve arkadaşları, tek başına anlamlı olduğunu gösterdikleri nükleer DNA içeriğinin AMES sistemine eklenmesi ile DAMES biçiminde uygulanmasını önermişlerdir.
- TNM sınıflamasında; tümör boyutu ve çevreye invazyonu, lenf bezi tutulumu, metastaz
- AGES sistemine alternatif olarak MACIS sınıflamasında ise Metastaz, Yaş, Rezeksiyonun yeterliliği, İnvazyon, Büyüklüğü
- TNM skora kurulumlar arası tiroid kanser olgularını klinik ve patolojik açıdan karşılaştırmak için uygulanan bir yöntemdir. Diferansiye tiroid kanserli tüm hastalar AMES, AGES, MACIS sınıflamalarına göre ise nüks riskleri hesaplanmaktadır. Preoperatif olarak değerlendirildikten sonra yine aynı kriterler göz önünde bulundurularak postoperatif olarak bu hastalar tekrar değerlendirilmelidir (36,37). Tüm çalışmalarda en önemli üç değişken hastanın yaşı, lokal invazyon ve uzak metastaz olup olmadığıdır (38).

2.7. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi İİAB, görüntüleme yöntemlerinden daha çok öne çıkan bir tanı yöntemidir ve soliter tiroid nodüllerinde önemli bir seçenek haline gelmiştir. Ayaktan tetkik esnasında uygulanabilecek bir prosedürdür ve hematoma, enfeksiyon gibi komplikasyonlar çok nadirdir. Sitolojik sonuçların malign gelmesi halinde cerrahi ilk seçenektir (39,40,41,42).

Benign hastalık nedeni ile cerrahi planlanan hastalarda daha seçici yaklaşımı sağlamaktadır (27). Aspirasyon iğnesinin boyutu küçüldükçe komplikasyon oranları azalmakta, boyut arttıkça da tanının güvenilirliği artmaktadır. Sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir. İnce iğne aspirasyonunun kullanımının artışı ile birlikte tiroid nodülleri varlığında verilen operasyon kararları azalmaktadır. Ayrıca preoperatif olarak İİAB peroperatif frozen uygulamasının da yerini almaya başlamıştır (44). Ultrasonografi rehberliğinde veya palpasyonla yapılabilir (45).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tiroid kanseri tespitindeki tanısallık duyarlılığı multinodüler guatrda soliter nodüle göre daha düşüktür. Bunun en önemli nedenleri arasında kanserin İİAB yapılan nodülden farklı bir nodülden kaynaklanması veya multinodüler guatr zemininden kaynaklanan mikrokarsinomlar yer alır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile papiller, medüller ve anaplastik tiroid kanserlerinde yüksek oranda doğru tanı konulabilirken, foliküler ve Hürthle hücreli neoplazilerde ayırıcı tanı yapılamaz. Foliküler kanser ya da Hürthle hücreli kanser tanısı ancak histopatolojik incelemede kapsül ve/veya damar invazyonunun gösterilmesi ile olur. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile foliküler veya Hürthle hücreli neoplazi saptanan hastaların yaklaşık % 25'inde tiroid kanseri saptanır. Ancak foliküler ve Hürthle hücreli neoplazilerde ameliyat öncesi dönemde benign malign ayırımı kesin olarak yapılamadığı için bu hastalarda genellikle tiroidektomi uygulanması gerekmektedir.

Tablo 3. Tiroid ince iğne aspirasyon sonuçlarını raporlamada Bethesda terminolojisi:

1) Tanısal olmayan / yetersiz
- Sadece kist sıvısı
- Asellüler, kan elemanları
- Artefakt
2) Benign
- Benign foliküler nodül
- Lenfositik tiroidit
- Granulomatöz tiroidit
3) Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon
4) Foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi
-Foliküler neoplazi şüphesi, Hürthle hücreli tip veya foliküler neoplazi, Hurthle hücreli tip
5) Malignite şüphesi (papiller tiroid karsinomu, medüller karsinom, metastatik karsinom, lenfoma ve diğer şüpheli patolojiler)
6) Malign

2.7.1. Tanısal Kategoriler

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin sonuçları dört majör kategoriye ayrılabilir:

- 1: Benign
- 2: Malign
- 3: Şüpheli
- 4: Non diagnostik.

2.7.1.1. Benign

Tiroid nodüllerinin benign nedenlerinin çoğu güvenilir şekilde tanımlanabilir. Kolloid nodülü oluşturan epitellerin dizilimi spesifiktir. Kan, dejeneratif debris ve histiyositler dejeneratif lezyonlar veya kistlerde tanımlanabilir. Diğer benign patolojilerin başlıcaları adenom ve tiroiditlerdir. Hashimoto tiroiditi, subakut (granulomatöz) tiroiditler sık rastlanan tiroidit türleridir. En sık benign lezyon ise kolloid nodüldür. Kolloid nodül

normal tiroid dokusuna ait olabileceği gibi, benign nodül, multinodüler guatr ve makrofoliküler adenomlarda kolloid nodül sınıfına girmektedir.

2.7.1.2. Malign

İnce iğne aspirasyonu tiroid malignensileri için sensitif ve spesifik bir tanı yöntemidir. Nodülün papiller, medüller, anaplastik yada metastatik karsinom olması durumunda sitolojik tanısı İİAB ile mümkündür. Matürasyonları farklı lenfoid serilerden oluşan görüntü ise lenfomalar için spesifiktir. Foliküler ve Hurthle hücreli karsinom sıklıkla şüpheli olarak tanımlanır.

2.7.1.3. Şüpheli

Foliküler hücre gruplarından oluşan bir aspirat patoloğ tarafından şüpheli, foliküler neoplazm veya atipik olarak nitelendirilebilir. Foliküler adenom ve foliküler karsinomun sitolojik olarak ayırt edilmesi potoloğ için zordur. Hurthle hücreli neoplazmın tanımlanması da aspiratta zordur. Bazen çok nadir de olsa aspiratın selülaritesinin artışı, foliküller ve çekirdeklerin sıklaşması ve nükleer pleomorfizm görülerek kanser teşhisi aspirattan yapılabilir.

2.7.1.4. Kuşku Sitoloji

Yetersiz bir aspirasyon sonucu tanı koymak için gözlemlenecek hücre sayısı az olacaktır (46,47). Bu durumda ince iğne aspirasyonu tekrarlanabilir. Tekrar yapılacak aspirasyon bazen daha kalın iğne ile yapılabilir. Ancak ince iğne aspirasyonla karşılaştırıldığında isabetli tanıda anlamlı bir farklılık sözkonusu değildir (48). Ultrason rehberliğinde biyopsi daha isabetli sonuçlar için tercih edilebilir (49).

Ultrason tiroid nodüllerinin preoperatif olarak değerlendirilmesinde tek başına sensitiflik ve spesifikliğı düşük bir yöntemdir ancak, ultrason klavuzluğunda yapılan biyopsiler tanısal doğruluğın artışı sağlamaktadır (50).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde radyonüklid tarama malign tiroid dokusunun iyot yakalama özelliğinin olmamasına dayanmaktadır. Bu tutulumun olmaması non fonksiyone yada soğuk nodül olarak nitelendirilir. Normal fonksiyon gören nodüller

sıcak nodül olarak adlandırılmaktadır. Sıcak nodüllere oranla soğuk nodüllerde malignite oranı daha fazladır. İnce iğne aspirasyonu artık tanısal değer açısından sintigrafiyi ikinci planda bırakmıştır. İİAB sonucu kuşkulu veya foliküler karsinom çıkarsa, sintigrafi, değerlendirmede bir sonraki adım olabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde kuşkulu olarak tanımlanan nodüller eğer sintigrafide sıcak nodül olarak nitelendiriliyorsa genelde benignidir. Ancak ılık veya soğuk nodüllerde böyle bir ayırım yapılması mümkün olmamaktadır. Fakat yine de cerrahi sonrası spesmende yapılacak sitolojik inceleme asıl tanıyı koyduracak yöntemdir. Kost etkinliğini düşüren sintigrafi yine son tanısal yöntem olarak görülmemektedir. Tiroid fonksiyon testlerinde TSH düzeylerinin düşük yada normal olması ve hipertiroidi yapılacak bir tiroid sintigrafisinde sıcak nodül olması ihtimalini güçlendirmektedir.

2.7.2. İİAB Sonucuna Göre Yaklaşım

2.7.2.1. Benign Lezyonlar

Sitolojik sonucun benign olması durumunda üç tedavi seçeneği ortaya çıkmaktadır. Bunlar cerrahi, gözlem ve hormon supresyonu olabilir. Benign lezyonlarda cerrahi sonucu komplikasyon oranları diğer lezyonlara nispeten düşüktür. Benign İİAB sonucuna rağmen tiroid kanseri riski mevcut ise cerrahi tercih edilir. Hastaya cerrahi uygulanması düşünülmüyor ise nodül takip edilebilir yada levotiroksin tedavisi ile suprese edilebilir. Tiroid hormonunun verilmesinin amacı TSH stimülasyonunun eksojen replasman ile düşürülmesidir. Böylece nodülün büyümesi de önlenecektir. Daha önceleri bu tedavi teşhis ve tedavide asıl yöntemken, günümüzde sık tercih edilmemektedir. İİAB kullanımının tanısal potansiyelinden dolayı bu tedaviden uzaklaşmıştır. Ayrıca, bazı çalışmalarda soliter nodüllerde tiroksin tedavisi etkinlik açısından yeterli bulunmamıştır (51). Ayrıca tiroksikoz osteoporoz için risk faktörüdür. Özellikle postmenapozal kadınlarda osteoporoz riskini anlamlı biçimde artırır (52). Tiroksin tedavisi esnasında nodülün büyümesi maligniteyi düşündürecektir. Bu durumda cerrahi ilk planda olmalıdır.

2.7.2.2. Malign Lezyonlar

Tiroide en çok rastlanan kanserler, papiller, foliküler ve mikst papiller-foliküler karsinomlar gibi folikül epitelinden kaynaklanan iyi diferansiye kanserlerdir (72). İİAB dışında bir çalışmaya bu tanımlar için gerek yoktur. Lezyon tek taraflı ise totale yakın yada total tiroidektomi tedavide yeterlidir. Daha geniş bir rezeksiyon tercihi tartışma konusudur. Total tiroidektomi nüks oranlarını azaltması ve sağkalım oranlarının aynı olması nedeni ile tercih edilmektedir. Total tercih etmeyenler ise morbidite riskini göz önünde tutmaktadır. Baş boyun gölgesine radyasyon hikayesi, nodülün boyutunun artışı, palpabl lenfadenopati varlığı ve rezidü tümör ihtimaline karşı postoperatif I 131 kullanım planı olması durumunda total tiroidektomi ilk tercih olmalıdır.

Medüller tiroid karsinomları kalsitonin üreten C hücrelerinden kaynaklanır ve tiroid kanserlerinin % 10'unu oluşturmaktadır. Medüller tiroid kanseri MEN sendromları (MEN 1, MEN 2A) ile ilişkili olabilir, ailesel olabilir ya da non-MEN denilen gruba ait olabilir. Cerrahi öncesinde katekolamin düzeylerinin incelenmesi olası bir feokromastoma olasılığını ekarte ettirir. Medüller karsinomda tedavi seçeneği total tiroidektomi olmalıdır. Boyunda palpabl lenf bezlerinin bulunması halinde boyun diseksiyonu da eklenebilir.

Anaplastik karsinomlar nadir ancak çok agresif seyirli neoplazmlardır. Hızlı büyüme gösterirler ve hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilirler. Prognozu çok kötüdür ve tanıdan itibaren 1 yıl içinde hastaların 3 te 2'si kaybedilir. Nadir vakalarda tam eksizyon gerçekleştirilebilir. Palyatif tedavi için kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri mevcuttur.

2.7.2.3. Kuşkulu Lezyonlar

İİAB sonucunda foliküler veya Hürthle hücreli neoplazm belirtilmiş ise, seçilecek tedavi yöntemi cerrahidir. Eğer nodül hiperfonksiyone ise benign olması muhtemeldir. İnce iğne aspiratının foliküler neoplazm şüphesini göstermesi ve hipertiroidizm halinde sintigrafi uygun test olacaktır. Nodülün sıcak olması durumunda I131 yada cerrahi tercih edilmelidir.

2.7.2.4. Non Diagnostik Biyopsiler

İnce iğne aspirasyonu tekrarlanmasına hatta ultrason eşliğinde yapılan biyopsiye rağmen non diagnostik çıkabilir. Non diagnostik sonucu genelde kistik nodüller ve hücre sayısı yetersiz olan lezyonlarda daha sıktır. Bu nodüllerde malignite çok düşüktür ve izlem en uygun yöntemdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, günümüzde tiroid nodüllerinin kanser riski açısından değerlendirilmesinde en önemli tanı aracıdır. Ultrasonografi rehberliğinde veya palpasyonla yapılabilir (53). Ancak cerrahi yine de yetersiz aspirat tanısında en son ve kesin tanı yöntemi olmaktadır. Cerrahi kesin bir tanı konulamadan yapılacak ise tek bir tiroit lobunun rezeksiyonu ilk tercih edilecek cerrahi seçenek olmalıdır. Hastanın hikayesi ve nodülün karakteristikleri total tiroidektomi seçeneğini de düşündürebilir. İİAB tanısı atipik ise frozen inceleme sonucu cerrahi de diğer bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (54). Ancak yetersiz olarak kabul edilen İİAB preparatlarında tek bir atipi gösteren hücre varlığı dahi malignite açısından anlamlı sayılmalıdır.

2.7.3. Endemik Bölgelerde Tiroid Hastalıkları

Tiroid hormonu birçok dokunun gelişiminde önemli role sahiptir. Ve tiroid bezinden salınımı için TSH tiroid folikül hücrelerinin bazolateral membranlarına bağlanarak tiroid fonksiyonu ve büyümesini etkilemektedir. Fakat tiroid hormonunun üretimi için yeterli miktarda iyotun bulunması gereklidir. Diyetle iyotun günlük olarak 150-200 µg alınması plazma iyot konsantrasyonunun 0.5 µg/dl olması için yeterlidir (55, 56).

Diyet iyotunun uzun zaman boyunca yetersiz alımı guatr gelişimine neden olur. Tiroid bezinin iyot alımına bağımlı olmasından kaynaklanan bu durum vücutta böbrekler dahil iyot plazma seviyelerini normal tutacak herhangi bir mekanizmanın da yokluğundan kaynaklanmaktadır (57).

Guatr endemik ve sporadik oluşuna göre, morfolojik olarak diffüz veya nodüler oluşuna göre ve tiroid parenkiminin fonksiyonel özelliklerine göre non-toksik veya toksik olarak ayrılabilir. Bir bölgenin endemik olarak tanımlanabilmesi için popülasyonuna ait prevalansa bakmak gerekir. Eğer guatr prevalansı bir bölgede % 5-10 arasında ise endemik guatr tanımı kullanılabilir. Sporadik guatrda ise endojen mekanizmalar söz konusudur (58).

Multinodüler guatr multipl ve fonksiyonel olarak heterojenite gösteren nodüllerden oluşmaktadır. Diffüz guatr ise tiroid hücrelerinin homojen olarak hipertrofi ve hiperplazisi ile tiroidin büyümesi ile karakterizedir. Tiroid bezi büyüdükçe zamanla nodül oluşturmaya eğilim göstermektedir (59). Nodüler guatr zamanla boyutta ve fonksiyonda artış eğilimi göstermektedir. Önceleri ötiroid klinik ile seyredirken zamanla subklinik hipertiroidizm ve nihayetinde toksik nodüler guatra dönüşüm gösterebilmektedir (60,61).

Tiroidin büyümesi tiroid otoantikörlerinin varlığı sonucu meydana gelirse otoimmünite sözkonusudur. Diffüz hiperplazi ve hipertiroidizmle seyrederse Graves hastalığı ve bezin lenfositik infiltrasyonu ve hipotiroidi ile seyreden Hashimoto tiroiditi adını almaktadır (62).

İyoti eksikliği tiroid otoimmünitesinin oluşumunda rol almaktadır. Bu durum önceden iyot eksikliği tespit edilen bölgelerde iyot desteğinin sağlanması halinde tiroidit otoimmünitesinin insidansında artışın tespit edildiği çalışmalarla desteklenmektedir (63, 64). Fas'ta yapılan bir çalışmada iyot eksikliği olan bir bölgede okul çağı çocuklarına iyot desteği yapıldığında tiroid antikörlerinde geçici artış tespit edilmiştir (65). Klinik birçok çalışmada da iyot alımı ile tiroid otoimmünitesi arasında bağlantı tespit edilmiştir (66,67,68).

Endemik bölgelerde multinodüler guatr patojenezi iki aşama ile açıklanabilir. İlk aşama tüm epitelyal hücrelerin iyot defisiti sonucunda prolifer olmaları ve ikinci aşamada epitelyal hücre kümelerinin artarak nodülleri meydana getirmesidir (69,70,71). Tiroidektomi sonrası nükslerin önlenmesi için altta yatan iyot eksikliğinin düzeltilmesi gereklidir.

3. MATERYAL VE METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) ilaç dışı Yerel Etik Kurulundan 15.02.2011 tarihinde 2011/14 protokol numarası ile alınan onayı takiben çalışmaya başlandı. Bu çalışmada 2001 ile 2010 yılları arasında ince iğne aspirasyon sitolojisi çalışılmış ve daha sonra tarafımızdan operasyon endikasyonu tespit edilen hastalar, geriye dönük olarak hastanemiz arşivinden dosya incelemeleri yapılarak ve Patoloji Anabilim Dalı arşivinden retrospektif olarak taranmıştır. Preoperatif ince iğne aspirasyonunun Patoloji Anabilim Dalı tarafından rapor edilen sonuçları ile postoperatif materyalin patoloji sonuçları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

3.1. Çalışma Metodu

Çalışmaya geriye dönük 2001 - 2010 tarihleri arasında fakültemiz hastanesinde tiroid nodülü nedeni ile değerlendirilen, kör olarak endokrinoloji bölümünde, kliniğimizde yada USG eşliğinde girişimsel radyoloji tarafından ince iğne aspirasyonu sitolojisi yapılan ve daha sonra genel cerrahi servisimizde operasyon endikasyonu konularak opere edilen 363 hasta dahil edildi. Sitolojide malign olduğu belirtilen, ancak hastanemizde opere olmayan hastalar ile tarafımızdan opere edilen ancak aspirasyon sitoloji örnekleme olmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Histopatoloji

2001-2010 yılları arasında fakültemizde tiroid nodülü bulunan hastalara yapılmış olan ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları ve postoperatif dokunun patolojik inceleme sonuçları patoloji bölümünün arşivinden tarandı.

3.3. Tanımlar

Çalışmanın tipi Metodolojik Çalışma olup, veriler sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve toplam tutarlılık olarak hesaplanmış ve sunulmuştur. İstatistiki analiz için pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gerçek pozitif (GP): Sitolojik inceleme sonucu kanser olan bir nodülün son histopatolojik tanısının da kanser olması.

Gerçek negatif (GN): Sitolojik inceleme sonucu selim olan bir nodülün son histopatolojik tanısının da selim olması.

Yalancı pozitif (YP): Sitolojik inceleme sonucu kanser olan bir nodülün son histopatolojik tanısının selim olması.

Yalancı negatif (YN): Sitolojik inceleme sonucu selim olan bir nodülün son histopatolojik tanısının kanser olması

Ayrıca bu değerlendirmeler 50 yaş altı ve 50 yaş üstü, kadın ve erkek, radyoloji eşliğinde yada manuel olarak yapılan biyopsiler şeklinde kategorize edilerek yapılmıştır.

Sensitivite: Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme oranıdır. Preoperatif ince iğne aspirasyon biopsisinin gerçekten malignite olan olguları yakalama oranı % .33.33 olarak tespit edildi.

Spesifite: Post operatif tanısı benign olan nodüllerde ince iğne aspirasyon sitolojisinde de benign olanların oranıdır.

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

Negatif prediktif değer: Yapılan test negatif sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten negatif olması durumunun koşullu olasılığıdır.

Doğruluk Oranı: Testin toplam doğru tanı koyma oranıdır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik dağılımı Tablo 1’de özetlenmiştir. Hasta sayısı toplamda 363 olup, en küçük yaş 15, en büyük yaş 85 idi. Ortalama yaş değeri % 46,32, standart sapma $\pm 11,78$ olarak tespit edildi. Çalışmadaki kadın hasta sayısı 299, erkek hasta sayısı ise 64, oranlar sırası ile % 82,4 ve % 17,6 idi.

Yapılan ince iğne aspirasyon sitoloji sonuçları toplam 6 kategoride değerlendirildi. Bu kategoriler benign, non diagnostik, kuşkulu sitoloji, Hürthle hücreli, papiller veya foliküler karsinom idi. Sitoloji sonuçları benign n=181 (% 49,9), non diagnostik n=89 (% 24,5), kuşkulu sitoloji n=76 (% 20,9), Hürthle hücreli karsinom n=1 (% 0,2), papiller karsinom n=15 (% 4,1), foliküler karsinom n=1 (% 0,2) idi. Maligniteler içinde kesin tanı konulan malignite olgusu papiller karsinom idi. Hürthle hücreli neoplazi ve foliküler karsinom tanısı konulan olgu sayısı her iki tanıda da 1 idi. Non diagnostik ve kuşkulu tanılar toplamda 165 (% 45,5) idi.

Yapılan ince iğne aspirasyon sitolojilerine göre benign sonuç 181 hasta (% 49,9), non diagnostik sonuç 89 hasta (% 24,5), kuşkulu sitoloji 76 hasta (% 20,9), hurthle hücreli karsinom 1 hasta (% 0,3), papiller karsinom 15 hasta (% 4,1), foliküler karsinom 1 hasta (% 0,3) olarak dağılım gösterdi.

Operasyon sonrası spesmenlerin sitolojik incelemesine göre benign sonuç 235 hasta (% 64,7), hurthle hücreli karsinom 2 hasta (% 0,6), papiller karsinom 28 hasta (% 7,7), foliküler karsinom 5 hasta (% 1,4), mikropapiller karsinom 14 hasta (% 3,9), lenfositik tiroidit 65 hasta (% 17,9), foliküler adenom 9 hasta (% 2,5), epidermoid karsinom 1 hasta (% 0,3), subakut tiroidit 1 hasta (% 0,3) ve hurthle hücreli adenom 3 hasta (% 0,8) olarak dağılım göstermiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik özelliklerin dağılımı

	Minimum-Maksimum	Ortalama değer ± SD
Yaş	15-85	46,32 (±11,78)
Cinsiyet	n	%
Kadın	299	82,4
Erkek	64	17,6
Toplam	363	100

Operasyon sonrası patoloji raporları patoloji arşivinden tarandı. Sonuçlar benign, hurthle hü. karsinom, papiller karsinom, foliküler karsinom, mikropapiller karsinom, lenfositik tiroidit, foliküler adenom, epidermoid ca, subakut tiroidit ve hurthle hücreli adenom idi. Tanıların dağılımı; benign n=235 (% 64,7), hurthle hücreli karsinom n=2 (% 0,6) , papiller karsinom n=28 (% 7,7), foliküler karsinom n=5 (% 1,4), mikropapiller karsinom n=14 (% 3,9), lenfositik tiroidit n=65 (% 17,9), foliküler adenom n=9 (% 2,5), epidermoid karsinom n=1 (% 0,3), subakut tiroidit n=1 (% 0,3)ve Hürthle hücreli adenom n=3 (% 0,8) idi.

Tablo 5. İİAB ve operasyon sonuçlarının benign ve malign olarak dağılımı

		Operasyon sonucu		
		Benign	Malign	Total
İİAB	Benign	173 (% 95,6)	8 (% 4,4)	181 (% 91,4)
	Malign	1 (% 5,9)	16 (% 94,1)	17 (% 8,6)
	Total	174 (% 87,4)	24 (% 12,1)	198

Tablo 6. Olguların İİAB sonuçlarının operasyon sonuçları ile değerlendirildiğinde gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif, yalancı negatif, tanısal doğruluk, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerleri. (GP=gerçek pozitiflik, GN= gerçek negatiflik, YP= yalancı pozitiflik, YN= yalancı negatiflik).

Sensitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=16)}{\text{Operasyon sonucu} + (n=24)}$	% 66,6
Spesifiklik	$\frac{\text{İİAB} - (n=173)}{\text{Operasyon sonucu} + (n=174)}$	% 99,4
Yalancı pozitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=1)}{\text{Operasyon sonucu} - (n=174)}$	% 0,58
Yalancı negatiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=8)}{\text{Op. sonucu} - (n=24)}$	% 33,3
Tanısal doğruluk	$\frac{\text{GP} + \text{GN}}{\text{GP} + \text{GN} + \text{YP} + \text{YN}}$	% 95,45
Negatif prediktif değer	$(\text{GN} / \text{GN} + \text{YN}) \times 100$	% 95,58
Pozitif prediktif değer	$(\text{GP} / \text{GP} + \text{YP}) \times 100$	% 94,11

İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılan hastaların sitoloji sonuçları ve postoperatif tanıları Patoloji Anabilim Dalı arşivinden taranarak, elde edilen veriler ile (Tablo 2) gerçek pozitiflik, gerçek negatiflik, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik değerlendirildi.

Gerçek pozitiflik operasyon sonucu malign olan tüm hasta sayısına (n=24) ince iğne aspirasyon sitoloji sonuçlarında malign olduğu hasta sayısının (n=16) oranı (% 66,6) idi.

Gerçek negatiflik operasyon sonucu benign olan tüm hasta sayısına (n=174) sitoloji sonuçlarında da benign olan hasta sayısının (n=173) oranı (% 99,4) idi.

Yalancı pozitiflik operasyon sonucu benign olan tüm hasta sayısına (n=174) sitoloji sonucu malign çıkan hasta sayısının (n=1) oranı (% 0,58) idi.

Yalancı negatiflik ise operasyon sonucu malign olan tüm hasta sayısına (n=24) ayrıca sitoloji sonucu benign çıkan hastaların sayısının (n=8) oranıdır (% 33,3). (Tablo 3).

Demografik özellikler olarak, yaş cinsiyet dikkate alınarak testlerin sensitiflik ve spesifikliğı değerlendirildi. Yaşa göre hastalar 50 altı, ve 50 yaşında ve üstü olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca cinsiyete göre değerlendirme yapıldı. Ayrıca görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsiler ve kör yapılan biyopsiler değerlendirildi.

Tablo 7. 50 yaş altı hastalarda İİAB ve postoperatif sonuçların dağılımı

		Operasyon sonucu		
		Benign	Malign	Total
İİAB	Benign	n=102 % 97,1	n=3 % 2,9	n=105 % 90,5
	Malign	n=1 % 9,1	n=10 % 90,9	n=11 % 9,5
	Total	n=103 % 88,8	n=13 % 11,2	n=116 % 100

Tablo 8. 50 yaş ve üstü hastalarda İİAB ve postop sitolojinin dağılımı

		Operasyon sonucu		
		Benign	Malign	Total
İİAB	Benign	n=71 % 93,4	n=5 % 6,6	n=76 % 92,7
	Malign	n=0 % 0	n=6 % 100	n=6 % 7,3
	Total	n=71 % 86,6	n=11 % 13,4	n=82 % 100

Tablo 9. 50 yaş altı olguların İİAB sonuçlarının operasyon sonuçları ile değerlendirildiğinde gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif, yalancı negatif, tanısal doğruluk, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerleri (GP=gerçek pozitiflik, GN= gerçek negatiflik, YP= yalancı pozitiflik, YN= yalancı negatiflik).

Sensitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=10)}{\text{Operasyon sonucu} + (n=13)}$	% 76,9
Spesifiklik	$\frac{\text{İİAB} - (n=102)}{\text{Operasyon sonucu} - (n=103)}$	% 99
Yalancı pozitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=1)}{\text{Operasyon sonucu} - (n=103)}$	% 0,9
Yalancı negatiflik	$\frac{\text{İİAB} - (n=3)}{\text{Operasyon sonucu} + (n=13)}$	% 23,1
Tanısal doğruluk	$\frac{\text{GP} + \text{GN}}{\text{GP} + \text{GN} + \text{YP} + \text{YN}}$	% 96,6
Negatif prediktif değer	$(\text{GN} / \text{GN} + \text{YN}) \times 100$	% 97,1
Pozitif prediktif değer	$(\text{GP} / \text{GP} + \text{YP}) \times 100$	% 90,1

Tablo 10. 50 yaş ve üstü olguların İİAB sonuçlarının operasyon sonuçları ile değerlendirildiğinde gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif, yalancı negatif, tanısal doğruluk, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerleri. (GP=gerçek pozitiflik, GN= gerçek negatiflik, YP= yalancı pozitiflik, YN= yalancı negatiflik).

Sensitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=6)}{\text{Operasyon sonucu} + (n=11)}$	% 54,5
Spesifiklik	$\frac{\text{İİAB} - (n=71)}{\text{Operasyon sonucu} - (n=71)}$	% 100
Yalancı pozitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=0)}{\text{Operasyon sonucu} - (n=71)}$	% 0
Yalancı negatiflik	$\frac{\text{İİAB} - (n=5)}{\text{Op. sonucu} + (n=11)}$	% 45,5
Tanısal doğruluk	$\frac{\text{GP} + \text{GN}}{\text{GP} + \text{GN} + \text{YP} + \text{YN}}$	% 93,9
Negatif prediktif değer	$(\text{GN} / \text{GN} + \text{YN}) \times 100$	% 93,4
Pozitif prediktif değer	$(\text{GP} / \text{GP} + \text{YP}) \times 100$	% 100

a)Yaşa göre dağılım

50 yaş altı hastalarda sensitiflik % 76,9 50 yaş üstünde % 54,5 idi. Spesifiklik sırasıyla % 99 ve % 100 , yalancı pozitiflik % 0,9 ve % 0 yalancı negatiflik % 23,1 ve % 45,5 idi. Değerler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 11. Erkek hastalarda İİAB ve postoperatif sitoloji sonucunun dağılımı

		Operasyon sonucu		
		Benign	Malign	Total
İİAB	Benign	n=29 % 93,5	n=2 % 6,5	n=31 % 96,9
	Malign	n=0 % 0	n=1 % 100	n=1 % 3,1
	Total	n=29 % 90,6	n=3 % 9,4	n=32 % 100

Tablo 12. Kadın hastalarda İİAB ve postoperatif sitoloji sonucunun dağılımı

		Operasyon sonucu		
		Benign	Malign	Total
İİAB	Benign	n=144 % 96,0	n=6 % 4,0	n=150 % 90,4
	Malign	n=1 % 6,3	n=15 % 93,8	n=16 % 9,6
	Total	n=145 % 87,3	n=21 % 12,7	n=166 % 100

Tablo 13: Erkek hastalarda İİAB sonuçlarının operasyon sonuçları ile değerlendirildiğinde gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif, yalancı negatif, tanısal doğruluk, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerleri. (GP=gerçek pozitiflik, GN= gerçek negatiflik, YP= yalancı pozitiflik, YN= yalancı negatiflik).

Sensitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=1)}{\text{Operasyon sonucu} + (n=3)}$	% 33,3
Spesifiklik	$\frac{\text{İİAB} - (n=29)}{\text{Operasyon sonucu} - (n=29)}$	% 100
Yalancı pozitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=0)}{\text{Operasyon sonucu} - (n=29)}$	% 0
Yalancı negatiflik	$\frac{\text{İİAB} - (n=2)}{\text{Op. sonucu} + (n=3)}$	% 66,6
Tanısal doğruluk	$\frac{\text{GP} + \text{GN}}{\text{GP} + \text{GN} + \text{YP} + \text{YN}}$	% 93,8
Negatif prediktif değer	$(\text{GN} / \text{GN} + \text{YN}) \times 100$	% 93,5
Pozitif prediktif değer	$(\text{GP} / \text{GP} + \text{YP}) \times 100$	% 100

Tablo 14. Kadın hastalarda İİAB sonuçlarının operasyon sonuçları ile değerlendirildiğinde gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif, yalancı negatif, tanısal doğruluk, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerleri. (GP=gerçek pozitiflik, GN=gerçek negatiflik, YP=yalancı pozitiflik, YN=yalancı negatiflik).

Sensitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=15)}{\text{Operasyon sonucu} + (n=21)}$	% 71,4
Spesifiklik	$\frac{\text{İİAB} - (n=144)}{\text{Operasyon sonucu} - (n=145)}$	% 99,3
Yalancı pozitiflik	$\frac{\text{İİAB} + (n=1)}{\text{Operasyon sonucu} - (n=145)}$	% 0,7
Yalancı negatiflik	$\frac{\text{İİAB} - (n=6)}{\text{Operasyon sonucu} + (n=21)}$	% 28,6
Tanısal doğruluk	$\frac{\text{GP} + \text{GN}}{\text{GP} + \text{GN} + \text{YP} + \text{YN}}$	% 95,8
Negatif prediktif değer	$(\text{GN} / \text{GN} + \text{YN}) \times 100$	% 96
Pozitif prediktif değer	$(\text{GP} / \text{GP} + \text{YP}) \times 100$	% 93,8

b) Cinsiyete göre dağılım

Erkek hastalarda sensitiflik % 33,3 kadın hastalarda % 71,4 idi. spesifiklik sırasıyla % 100 ve % 99,3, yalancı pozitiflik % 0 ve % 0,7, yalancı negatiflik % 66,6 ve % 28,6 idi ($p>0.05$). değerler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 15. Gruplara göre İİAB gerçek negatiflik, gerçek pozitiflik, yalancı negatiflik, yalancı pozitiflik, tanısal doğruluk, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değerler. (GP=gerçek pozitiflik, GN= gerçek negatiflik, YP= yalancı pozitiflik, YN= yalancı negatiflik, TD: tanısal doğruluk, NPD: negatif prediktif değer, PPD: pozitif prediktif değer).

	GP (%)	GN (%)	YP (%)	YN (%)	TD (%)	NPD (%)	PPD (%)
<50 YAŞ	76,9	99	0,9	23,1	96,6	97,1	90,1
>=50 YAŞ	54,5	100	0	45,45	93,9	93,4	100
ERKEK	33,3	100	0	66,6	93,8	93,5	100
KADIN	71,4	99,3	0,7	28,6	95,8	96	93,8

Gerçek pozitiflik, gerçek negatiflik, yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik açısından kategoriler arasında anlamlı fark görülmedi.

Tiroiditler ve ince iğne aspirasyon sitolojisi: Postoperatif patoloji sonucu tiroidit olan hastaların (n=66) preoperatif ince iğne aspirasyon sitolojilerinde tiroidit tanımlanmamış, benign (n=26) (% 39,4) non diagnostik (n=18) (% 27,3) ve kuşkulu sitoloji (n=21) (% 31,8) rapor edilmiştir. Vakaların birinde postoperatif sitoloji subakut tiroiditle uyumlu gelmiştir (Tablo 13).

Tablo 16. Postoperatif tiroidit tanısı alan hastalarda İİAB sonuçlarının dağılımı

		Operasyon sonucu		
		Kronik lenfosittik tiroidit	Subakut tiroidit	Total
İİAB	Benign	n=26	n=0	26
	Non diagnostik	n=18	n=0	18
	Kuşkulu sitoloji	n=21	n=1	22
	Total	n=65	n=1	n=66

Cinsiyete göre operasyon sonucunun dağılımı değerlendirildi. 64 erkek hastanın 59'unda benign (% 92,2), 5'inde malign (% 7,8) sonuç rapor edildi. 299 kadın hastanın 255'inde benign (% 85,3) 44'ünde de malign (% 14,7) sonuç rapor edildi. Cinsiyete göre dağılımda anlamlı fark görülmedi. ($\chi^2=5,383$) ($p>0.05$).

Tablo 17. Cinsiyete göre operasyon sonucunun dağılımı

	Operasyon Sonucu		
	benign	malign	Total
ERKEK	59 (% 92,2)	5 (% 7,8)	64
KADIN	255 (% 85,3)	44 (% 14,7)	299
Total	314	49	363

($\chi^2=5,383$) ($p>0.05$).

Ultrason eşliğinde yapılan İİAB, kör yapılan İİAB sonuçları ile karşılaştırıldı. Girişimsel radyoloji tarafından yapılan 86 biyopsinin 13'ü (% 17,8) non diagnostik olarak

rapor edildi. K r olarak yapılan 201 biyopsinin 76'sı (% 37,8) non diagnostik olarak rapor edildi. Bu fark anlamlı bulundu. ($\chi^2=2.151$) ($p<0.05$).

Tablo 18. Ultrason eşliğinde ve k r biyopsilerde sonuçların dağılımı

	�AB		Total
	Non diagnostik	Diğer	
K�r biyopsi	76 (% 37,8)	201 (% 62,2)	277
Radyoloji	13 (% 17,8)	73 (% 82,2)	86
Total	89	274	363

($\chi^2=2.151$) ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülü sık rastlanan bir tiroid patolojisidir. % 3 ile 7 oranında palpasyon ile tespit edilebilir. Kuzey Amerika popülasyonunun % 5-7'sinin palpabl tiroid nodüllerinin bulunması tiroid kanseri olasılığını da gözden kaçırmayarak değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bir yılda 10 milyon soliter nodüllü hastadan 16.000'inde tiroid kanseri teşhisi konulmaktadır (73,74,78) Genel popülasyonda tiroidde nodül insidansı % 20-60 (75), otopsi serilerinde yaklaşık % 50 dir (76,77).

Tiroid nodüllerine yaklaşımda temel amaç eksizyon gerektiren nodüllerin medikal olarak takip gerektiren nodüllerden ayrımının yapılmasıdır. Bu nedenle fizik muayene, hastanın öyküsü, soygeçmişi, radyolojik incelemelerden özellikle ultrasonografi, TSH, tiroglobulin gibi biyokimyasal testler birarada değerlendirilmelidir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi nodüllü hastalara yaklaşımda en önemli yol gösterici tetkiktir. Tiroid nodüllerinin klinik önemi % 5 oranında karsinom tespit edilme olasılığının bulunmasıdır.

Endemik bölgelerde tiroid malignitelerinin ve tiroiditlerin dağılımı ve insidansları genel popülasyondan farklıdır. Örneğin genel popülasyonda tiroid papiller karsinomu en sık görülen malignite iken endemik bölgelerde tiroid foliküler karsinom daha sıklıkla görülmektedir (79, 80).

Foliküler tiroid kanseri, ikinci en sık görülen tiroid kanseri olup, görülme sıklığı % 10 civarındadır. FTC bir subtipi olan hurthle cell karsinomu primer olarak iyot eksikliğinin olduğu endemik bölgelerde daha siktir. Foliküler karsinom ve hurthle hücreli karsinomda İİAB ile kesin tanı koymak çoğunlukla imkansızdır. Çünkü sitolojide kapsül tutulumu vasküler invazyon gibi ayrımların sitolojik olarak yapılması gereklidir.

Bu çalışmada 2001 ve 2010 yılları arasında ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan ve genel cerrahi servisinde opere olan 363 hasta mevcuttu. Bu sonuçlar retrospektif olarak tarandı. Sensitivite % 66, spesifite % 99,4 ve pozitif prediktif değer % 95,8 idi. UCLA üniversitesindeki 62 hastalık bir seride sensitiflik % 86 olarak rapor edilmiştir (82). Morgan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bu değerler sırası ile % 55, % 74 ve

% 67 idi. AACE/AME raporlarında sensitivite % 65-98 arası, spesifite % 72-100 arası PPV % 50-96 yalancı negatiflik % 1-11, yalancı pozitiflik % 0-7 arası rapor edilmiştir (81). Bu çalışmada yalancı negatiflik % 33,3 yalancı pozitiflik ise % 0,6 idi. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumu idi. . Endemik bölgede foliküler karsinom ve hurthle hücreli karsinom sıklığı daha fazladır. Özellikle İİAB sonucu şüpheli olan tümörlerde . şüpheli olarak rapor edilen biyopsilerde % 20 malignite olasılığı vardır. Ancak foliküler karsinom ve atipik papiller tiroid karsinomu için bu oran % 60 lara kadar ulaşabilmektedir (83,84). Şüpheli sitoloji varlığında ikinci bir biyopsi her zaman sorunu çözmez hasta yönetimi için yeterli güvenilirlikte yeni veri elde edilemeyebilir. Günümüzde üzerinde tartışılan immunohistokimyasal veya moleküler markerlar benign lezyonları foliküler karsinomlardan ayırt etmekte yararı henüz gösterilememiştir (86,87). Bu Nedenle endemik bölgede de kuşkulu ince iğne aspirasyonu hasta yönetiminde sorun teşkil etmektedir.

Non diagnostik sitoloji genellikle kistik bir nodülden elde edilen kist içeriği aspiratının sitolojik incelemesi sonucu rapor edilmektedir (87). Ultrason eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon sitolojileri ile ilgili son çalışmalarda non diagnostik spesimen oranında düşüş olmuştur (88, 89). Bu gelişmelere rağmen % 5 oranında nodül non diagnostik olarak tanımlanmaktadır (90, 91, 92).

AMES VE AGES, Cady ve arkadaşları ve Hay ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda ortaya konulan skora sistemleridir. (29,30) yaş, cinsiyet, uzak metastaz, tümörün lokal yayılımı ve boyutunu dikkate alan, hastayı prognostik olarak değerlendirmeye olanak vermektedirler. Çalışmamızdaki verilerde yaş ve cinsiyet faktörlerine göre sensitiflik ve spesifiklik açısından karşılaştırma yapıldı. Yaşa göre gruplandırma <50 ve >= 50 olarak yapıldı. 50 yaş altı hastalarda ve 50 yaş üstü hastalarda sensitiflik sırası ile % 76,9-% 54,5, spesifiklik ise % 99-100, yalancı pozitiflik % 0,9-% 0, yalancı negatiflik % 23-% 96,6, negatif prediktif değer % 97,1-% 93,4 ve pozitif prediktif değer % 90,1-% 100 idi. sensitiflik ve spesifiklik açısından her iki yaş grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir. (p>0,05).

Erkek hasta grubu ile kadın hasta grubu karşılaştırıldığında sensitiflik % 33,3-% 71,4, spesifiklik % 100-% 99,3, yalancı pozitiflik % 0-% 0,7, yalancı negatiflik % 66,6-% 28,6, tanısal doğruluk % 93,8-% 95,8, negatif prediktif değer % 93,5-% 96, pozitif prediktif değer % 100-% 93,8 idi. sensitiflik ve spesifiklik açısından her iki cinsiyet grubunda anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

Ultrason eşliğinde girişimsel radyoloji tarafından yapılan İİAB, kör yapılan İİAB sonuçları ile karşılaştırıldı. Girişimsel radyoloji tarafından yapılan 86 biyopsinin 13'ü (% 17,8) non diagnostik olarak rapor edildi. Kör olarak yapılan 201 biyopsinin 76'sı (% 37,8) non diagnostik olarak rapor edildi. Bu fark anlamlı bulundu. ($\chi^2=2.151$) ($p<0.05$). Morgan ve arkadaşlarının çalışmasında ultrason eşliğinde yapılan biyopsilerin % 17,8'i, kör yapılan biyopsilerin % 18,7 si non diagnostik tespit edilmiştir. Fark aynı şekilde anlamlı bulunmuştur.

Endemik bölgelerde tiroid değerlendirilirken malignite dışında bir diğer dikkate değer konu tiroiditlerdir. Özellikle endemik olan bölgelerde iyot eksikliği giderildikten sonra tiroid otoimmunitesinde anlamlı artışlara neden olmaktadır. Fountoulakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid otoimmunitesinde iyot replasmanı sonrası artış gözlenmiştir. Sri Lanka da yapılan bir çalışmada 5 yıllık tuz iyodinasyon programı sonrasında tiroid antikörlerinde artış tespit edilmişti. (60,68). Çalışmamızda ince iğne aspirasyon sitolojileri ile postoperatif tiroidit sitolojisi rapor edilen hastalar değerlendirildi. Postoperatif sitolojisi tiroidit olan hastaların (n=66) preoperatif ince iğne aspirasyon sitolojilerinde tiroidit tanımlanmamış, benign (n=26) (% 39,4) non diagnostik (n=18) (% 27,3) ve kuşkulu sitoloji (n=21) (% 31,8) rapor edilmiştir. Vakaların birinde postoperatif sitoloji subakut tiroiditle uyumlu gelmiştir (Tablo 13). Bu nedenle endemik bölgelerde nodüllü hastalarının yönetiminde tiroid otoantikörlerinin de değerlendirilmesi yararlı olabilir.

6. SONUÇLAR

Tiroid nodüllerine yaklaşımda ince iğne aspirasyon sitolojisi önemli yerini korumaktadır. En sık görülen tiroid malignitesi papiller tiroid karsinomudur. İnce iğne aspirasyon sitolojisinde doğru tanının konulması daha kolaydır. Ancak endemik bölgelerde daha sık gözlenen foliküler karsinomlarda tanı için kapsül ve damar invazyonu gösterilmelidir. Hurthle hücreli karsinomlarda da aynı durum geçerlidir. Bu da ancak postoperatif patolojinin değerlendirilmesini şart kılmaktadır. Bu nedenle endemik bölgelerde İİAB'de kuşkulu sitoloji veya non diagnostik sitoloji tanımlanıyor ise foliküler ve hurthle hücreli karsinom ihtimali daha çok dikkate alınmalıdır.

Kör olarak palpasyon ile yapılan ince iğne aspirasyonlarına göre girişimsel radyoloji tarafından yapılan görüntüleme eşliğinde sitolojinin sensitifliği ve spesifikliğı bu çalışmada da yüksek bulunmuştur. Non diagnostik sitoloji görüntüleme eşliğinde yapılan sitolojilerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, görüntüleme eşliğinde yapılan sitolojiler daha güvenilir olmaktadır.

Tiroid otoantikörleri, iyot replasmanı yapılan endemik bölgelerde artış göstermektedir. Yapılan ince iğne aspirasyon sitolojilerinde kuşkulu benign yada non diagnostik olan nodüller postoperatif olarak tiroidit olarak rapor edilebilmektedirler. Bu nedenle tiroid otoantikörlerinin de dikkate alınması gerekmektedir.

Tablo 4. İnce iğne aspirasyon uygulanan 363 hastada yapılan ince iğne aspirasyon sitolojisi ve postoperatif sonuçların dağılımı

		Operasyon sonuçları										Total
		Benign	Hürthle Hücreli Karsinom	Papiller Karsinom	Foliküler Karsinom	Mikropapiller Karsinom	Lenfositik Tiroidit	Foliküler Adenom	Epidermoid Karsinom	Subakut Tiroidit	Hurthle Hücreli Adenom	
İİAB sonuçları	Benign	n=143 % 79	n=0 % 0	n=0 % 0	n=2 % 1,1	n=5 % 2,8	n=26 % 14,4	n=4 % 2,2	n=1 % 0,6	n=0 % 0	n=0 % 0	n=181 % 49,9
	Non diagnostik	n=60 % 67,4	n=0 % 0	n=3 % 3,4	n=1 % 1,1	n=3 % 3,4	n=18 % 20,2	n=3 % 3,4	n=0 % 0	n=0 % 0	n=1 % 1,1	n=89 % 24,5
	Kuşkulu	n=31 % 40,8	n=1 % 1,3	n=11 % 14,5	n=1 % 1,3	n=6 % 7,9	n=21 % 27,6	n=3 % 2,6	n=0 % 0	n=1 % 1,3	n=2 % 2,6	n=76 % 20,9
	Hürthle Hücreli Karsinom	n=0 % 0	n=1 % 100	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=1 % 0,3
	Papiller Karsinom	n=1 % 6,7	n=0 % 0	n=14 % 93,3	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=15 % 4,1
	Foliküler Karsinom	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=1 % 100	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=0 % 0	n=1 % 0,3
Total		n=235 % 64,7	n=2 % 0,6	n=28 % 7,7	n=5 % 1,4	n=14 % 3,9	n=65 % 17,9	n=9 % 2,5	n=1 % 0,3	n=1 % 0,3	n=3 % 0,8	n=363 % 100

7. ÖZET

Amaç: Tiroid nodüllü hastaya yaklaşım günümüzde tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tiroid nodülüne yaklaşımda ince iğne aspirasyon sitolojisi, cerrahi veya takip kararı açısından en önemli tanısal yöntemdir. Yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik gibi hasta yönetiminde önemli bir handikap teşkil etmektedir. Endemik bölgede tiroid hastalıklarının ve malignitelerinin dağılımı farklılık göstermektedir. Genel popülasyonda papiller karsinom Daha sıklıkla görülürken, foiküler ince iğne aspirasyon sitolojisinde tanısı zor olan malignitedir ve endemik bölgede daha sık görülmektedir. Otoimmün tiroiditler de endemik bölgede sıklıkla görülür. Çalışma ile endemik olan karadeniz bölgesinde ince iğne aspirasyon sitolojisinin sensitiflik, spesifiklik, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluk açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Bu çalışmada 2001 ile 2010 yılları arasında ince iğne aspirasyon sitolojisi çalışılmış ve daha sonra tarafımızdan operasyon endikasyonu doğmuş hastalar, geriye dönük olarak hastanemiz arşivinden dosya incelemeleri yapılarak ve patoloji anabilim dalı aşivinden rapotr taraması yapılarak retrospektif olarak taranmıştır. Preoperatif ince iğne aspirasyonunun Patoloji Anabilim Dalı tarafından rapor edilen sonuçları ile postoperatif materyalin patoloji sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 2001 ve 2010 yılları arasında ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan ve genel cerrahi servisinde opere olan 363 hasta mevcuttu. Bu sonuçlar retrospektif olarak tarandı. Sensitivite % 66, spesifite % 99,4 ve pozitif prediktif değer % 95,8 idi. 50 yaş altındaki hastalarla 50 yaş ve üstü, kadın ve erkek gruplar arasında sensitiflik ve spesifiklik açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ultrason eşliğinde girişimsel radyoloji tarafından yapılan İİAB, kör yapılan İİAB sonuçları ile karşılaştırıldı. Girişimsel radyoloji tarafından yapılan 86 biyopsinin 13'ü(% 17,8) non diagnostik olarak rapor edildi. Kör olarak yapılan 201 biyopsinin 76'sı(% 37,8) non diagnostik olarak rapor edildi. Bu fark anlamlı bulundu. ($\chi^2 =2.151$) ($p<0.05$).Postoperatif sitolojisi tiroidit olan hastaların (n=66) preoperatif ince

iğne aspirasyon sitolojilerinde tiroidit tanımlanmamış, benign (n=26) (% 39,4) non diagnostik (n=18) (% 27,3) ve kuşkulu sitoloji (n=21) (% 31,8) rapor edilmiştir.

Sonuç: Endemik bölgede tiroid malignensilerinin dağılımı farklılık göstermektedir. Buna karşın sensitivlik, spesiflik, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluk değerleri genel popülasyonla uyumlu idi.

Yaş ve cinsiyete göre ince iğne aspirasyon sitolojilerinin yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluk açısından anlamlı fark görülmedi.

Kör olarak palpasyon ile yapılan ince iğne aspirasyonlarına göre girişimsel radyoloji tarafından yapılan görüntüleme eşliğinde sitolojinin sensitivliği ve spesifliği bu çalışmada da yüksek bulunmuş non diagnostik sitoloji anlamlı olarak daha az oranda görülmüştür. Görüntüleme eşliğinde yapılan sitolojiler daha güvenilir olmaktadır.

Tiroid otoantikörleri, iyot replasmanı yapılan endemik bölgelerde artış göstermektedir. Yapılan ince iğne aspirasyon sitolojilerinde kuşkulu benign yada non diagnostik olan nodüller postoperatif olarak tiroidit olarak rapor edilebilmektedirler. Bu nedenle tiroid otoantikörlerinin de dikkate alınması yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülü, ince iğne aspirasyon sitolojisi, endemik bölge

8. SUMMARY

Aim: Recently, management of thyroid nodule still remains controversial and fine needle aspiration cytology is the most important diagnostic procedure to give decision of surgery or follow up. False positive and false negative results are important handicaps for the decision. In endemic regions the distribution of thyroid pathologies and malignancies have some varieties. In general population papillary carcinoma is the most common malignancy and more easily diagnosed with fine needle aspiration cytology, follicular carcinoma is harder to diagnose with fine needle aspiration cytology and mostly seen malignancy in endemic regions. Autoimmune thyroiditis is also common in endemic region. This study aimed to show the sensitivity, specificity, false positive, false negative and diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology black sea region where is known to be endemic goiter area.

Material and Method: The patients formerly fine needle aspiration cytology were performed and taken to surgical procedure in our clinic were included, and the files were viewed from the file archive, and the cytology reports were viewed from the archive of department of pathology. Preoperatively fine needle aspiration cytology and the pathologic results of the postoperative materials were compared.

Results: Between years 2001 and 2010 there were 363 patients that fine needle aspiration cytology was performed and underwent thyroid surgery in our department. The fine needle aspiration cytology and postoperative material pathology reports were viewed retrospectively. Sensitivity was % 66, specificity % 99,4 and positive predictive value was % 95,8. There were no significant difference in sensitivity, specificity when evaluated and compared by dividing into groups of below 50 years old, equal and above 50 years old, male and female ($p>0.05$). The biopsies performed at interventional radiology department with the guidance of ultrasonography were compared to those made blindly. 13 of 86 biopsies performed by interventional radiology (% 17,8) were non diagnostic. 76 of 201 biopsy performed blindly (% 37,8) were non diagnostic. There was significant difference

between these groups ($\chi^2 = 2.151$) ($p < 0.05$). After preoperative fine needle aspiration cytology of the patients diagnosed thyroiditis postoperatively, reported no thyroiditis, benign ($n=26$)(% 39,4), non diagnostic ($n=18$)(% 27,3), suspicious cytology ($n=21$)(% 31,8) were reported.

Conclusion: The distribution of thyroid malignancies varies in endemic region. However sensitivity, specificity, positive predictive, negative predictive and diagnostic value were similar to those in general population.

The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic value had no significant differences according to age and gender.

The fine needle aspiration cytology blindly performed with palpation of the nodule when compared to those performed at interventional radiology guided by ultrasonography, the sensitivity, specificity of the procedure were significantly higher and non diagnostic cytology were significantly lower. The cytologies guided by imaging are found to be more reliable.

Thyroid autoantibodies increase at the endemic regions where the iodine deficiency was improved. The patients reported suspected, benign or non diagnostic after fine needle aspiration cytology performed, postoperative cytology should be reported as thyroiditis. For this reason in management of the patient thyroid autoantibodies would be helpful if taken into consideration.

Key words: Thyroid nodule, fine needle aspiration cytology, endemic region.

9. KAYNAKLAR

1. A. F embriyoloji. Gngr A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000. 3-12.
2. Moore KL. The developing human: clinically oriented embryology, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
3. Brookes M, Zietman Z. Clinical embryology. A color atlas and text. Boca Raton, FL: CRC Press, 1998.
4. Weller GL. Development of the thyroid, parathyroid, and thymus glands in man. Washington DC: Carnegie Institute of Washington, 1933.
5. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. Arch Surg. 2004;139:43.45
6. Weller GL. Development of the thyroid, parathyroid, and thymus glands in man. Washington DC: Carnegie Institute of Washington, 1933.
7. Spitzweg C, Morris JC, 2002 Sodium iodide symporter (NIS) and thyroid. Hormones (Athens)2:22-34.
8. Larsen PR, Jugar SH, 1992 Iodine metabolism: Syn-thesis secretion and metabolism of thyroid hormones. In: Wilson JD, Foster DW (eds) Williams Textbook of Endocrinology 8th Ed. W.R. Saunders Co. Philadelphia; pp,360-365.
9. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006;12(1):63–102.
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al, The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006;16:109–42.
11. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997;126(3):226–31.
12. Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, editor. Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 71–86.

13. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133(9):696–700.
14. Zohar Y, Strauss M, Laurian N et al. Adolescent versus adult thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 1986; 96:555-9. The authors outline several significant differences between adolescent and adult thyroid carcinoma, including epidemiological, clinical, pathological and surgical findings.
15. Campbell JP, Pillsbury HC. Management of the thyroid nodule. *Head & Neck* 1989; 11:414-25. A review of the data regarding the prevalence and clinical significance of the solitary thyroid nodul.
16. Muller PE, Kabus S, Robens E, Spelsberg F. Indication, risks, and acceptance of total thyroidectomy for multinodular benign goiter. *Surg. Today* 2001; 31: 958–62.
17. Korun N, Asci C, Yilmazlar T et al. Total thyroidectomy or lobectomy in benign nodular disease of the thyroid: changing trends in surgery. *Int. Surg.* 1997; 82: 417–19.
18. Liu Q, Djuricin G, Prinz R. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998; 123: 2–7
19. Beagie JM. Principles of thyroid surgery. Pitman Medical Publishing Co. Oxford.1975; 32–33
20. Hempelmann LH, Pifer JW, Burke GJ and Ames ME. Neoplasms in persons treated with x-rays in infancy for thyroid enlargement. *J nat Cancer Inst.*1967; 38: 31–36
21. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal. In Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, Principles of Surgery, 8th ed. New York, McGraw Hill. 2005; chap. 37:1395-1469.
22. Sivanandan R. Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *BR J Surg.* 2001; 88:1241.
23. Li Volsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch, Sobrinho-Simoes MA. Papillary carcinomas. Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Books. Lyon IARC Press 2004
24. Baskan S,Koçak S.Papiller Tiroid Karsinomu.ĞĞgör A (ed).Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi.Avrupa Tıp Kitapçılık.Ğstanbul.2000; bölüm 8: 383-426
25. Ünal A.Klinik Cerrahi Onkoloji.Tiroid Kanserleri 1997; 27: 351-360
26. Rosai J, Carcangui ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series, Fascicle 5. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC; 1992.
27. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery.* 1995; 118:1131-1138

28. Young RL, Mazzaferri EL, Rahe AJ, Dorfman SG. Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med.* 1980; 21:733-737.
29. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994; 97:418-428. Erratum in: *Am J Med.* 1995; 98:215.
30. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg.* 1996; 172:692-694.
31. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg.* 1997; 174:474-476.
32. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid neoplasia. In DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology.* Elsevier Saunders, fifth edition, 2006: 2147-2180.
33. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142.
34. Başkan S, Koltuk S. Papiller Tiroid Karsinomu. İşgör A (ed). *Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi.* Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; bölüm 8: 383-426
35. Onaran Y, Oguz H, Terzioğlu T, Tezelman S. Medullary thyroid carcinoma: A review of 27 cases. *Tr J Medical Sciences.* 1998; 28:541-547.
36. Kukora JS. Tiroid Kanseri. Cameron JL (ed). *Güncel Cerrahi Tedavi-1.* Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2001; 11: 583-589
37. Blake Cady MD. Predictors of Thyroid Tumor Aggressiveness. Clark OH, Duh OY (ed) *Textbook of Endocrine Surgery.* WB Saunders .Philadelphia. 1997; 26: 197-216
38. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC: *Principles of surgery,* 7th ed. *McGraw-Hill.* New York. 1999; 36: 1661-1687
39. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists
40. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al, The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42
41. Thyroid Carcinoma Task Force, American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2001;7(3):202-20.
42. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: Royal College of Physicians of London and the British Thyroid Association; 2001. [cited 2005 Aug 2].

43. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New Eng J Med* 1993; 28(8):553-9. A review of recent changes in the management and therapy of thyroid nodules.
44. Sabel MS, Staren ED, Gianakakis LM, et al: User of fine-needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule. *Surgery* 1997; 122:1021-1026.discussion 1026-1027
45. Morgan JL, Serpell JW, Cheng MS. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: How usefull is it? *Aust N J Surg.* 2003; 73:480.
46. Feld S. AACE Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1996;2:78e84.
47. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazone Medicine Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63e102.
48. Sabel MS, Haque D, Velasco JM et al. Use of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *American Surgeon* 1998; 64(8):738-742. After reviewing 76 patients undergoing U/S guided FNAB, the authors recommend the use of ultrasound when evaluating nodules that are difficult to palpate or had nondiagnostic FNABs.
49. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, et al: Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4924-4927.
50. Sabel MS, Staren ED, Gianakakis LM et al. Effectiveness of the thyroid scan in evaluation of the solitary thyroid nodule. *Amer Surg* 1997; 63:660-4. A retrospective review of 770 patients who had thyroidectomies for solitary nodules
51. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128(5):386-94.
52. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly red measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(6):1184-8.
53. Morgan JL, Serpell JW, Cheng MS. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: How usefull is it? *Aust N J Surg.* 2003; 73:480.
54. Sabel MS, Staren ED, Gianakakis L et al. Use of fine needle aspiration biopsy and frozen section in the management of the solitary thyroid nodule. *Surgery* 1997; 122:1021-7.
55. Greenspan FC 1997 The Thyroid gland. In: Greenspan FS, Strewler GJ, (eds) *Basic and Clinical Endocrinology*, Appleton and Lange, Stanford; pp, 192-262.

56. Delange FM, 2003 Control of iodine deficiency in West-ern and Central Europe. *Cent Eur J Public Health* 11: 120-123.
57. Nilsson M, 2001 Iodine handling by the thyroid epithelial cell. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:13-18.
58. Querido A, Delange F, Dunn T, et al 1974 Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemics, and survey techniques. In: Dunn TJ, Medeiros-Neto GA (eds) *Endemic goiter and cretinism: Continuous Threats to World Health*. PAHO, WHO Scientific Publications No: 29, Washington DC, USA; pp, 267-272.
59. Derwahl M, 1996 Molecular aspects of the pathogenesis of nodular goiters, thyroid nodules and adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104: Suppl 4: 32-35.
60. Studer H, Hunziger NR, Ruchti E, 1978 Morphologic and functional substrate of thyrotoxicosis caused by nodular goiter *Am J Med* 65: 227-233.
61. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G, 1991 High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area *J Intern Med* 229: 415-420.
62. Derwahl M, 1996 Molecular aspects of the pathogenesis of nodular goiters, thyroid nodules and adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104: Suppl 4: 32-35.
63. Marwaha PK, Tandon N, Karak AK, Gupta N, Verna K, Kochupillai N, 2000 Hashimoto's thyroiditis: countryside screening of goitrous health of young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3798-3802.
64. Markou KB, Georgopoulos NA, Makri M, et al, 2003 Improvement of iodine deficiency after iodine supplementation in schoolchildren of Azerbaijan was accompanied by hypo and hyperthyrotropinemia and increased title of thyroid autoantibodies. *J Endocrinol Invest* 26: Suppl 2: 43-48.
65. Zimmermann MB, Moretti D, Chaouki N, Torresani T, 2003 Introduction of iodized salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity: a one-year prospective trial in northern Morocco. *Thyroid* 13: 199-203.
66. Tsatsoulis A, Johnson EO, Andricula M, et al, 1999 Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid* 9: 279-283.
67. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, et al, 2003 High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 13: 485-489.
68. Koutras DA, Alevizaki M, Tsatsoulis A, Vagenakis AG, 2003 Greece is iodine sufficient. *Lancet* 362: 405-406.

69. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige- Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2000; 142: 224–30.
70. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am. J. Med.* 1990; 89: 602–8.
71. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedus L. Management of nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000; 53: 5–12.
72. Klein M, Aubert V, Weryha G, Leclere J (1996) Classification and epidemiology of thyroid tumors. *Rev Prat* 46:2288–2295
73. Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule *N Engl J Med* 2004;351(17):1764–71.
74. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968;69(3): 537–40.
75. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126(3): 226–31.
76. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154(16):1838–40.
77. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15(10):1270–80.
78. Rifat S, Ruffin M: Management of thyroid nodules. *Am Fam Physician* 50: 785, 1994.
79. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(7):384–94.
80. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121(2):197–202.
81. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12(1):63102;
82. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69(1):44–9
83. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1995;1(6):410–7.

84. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9(2):128–36
85. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12(1):63–102.
86. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al, The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109–42.
87. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, et al. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid* 2001;11(12):1147–51.
88. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8(1): 15–21.
89. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8(4):283–9.
90. Schmidt T, RiggsMW,SpeightsVOJr. Significance of nondiagnostic fine-needle aspiration of the thyroid. *South Med J* 1997;90(12):1183–6.
91. McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg* 1993;59(7):415–9.
92. MacDonald L, Yazdi HM. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma. *Acta Cytol* 1996;40(3):423–8.