



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD NODÜLLERİNDE BENİGN MALİGN AYRIMINDA KLASİK TANI**  
**YÖNTEMLERİNİN İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ İLE**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Efnan ALGIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2009**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD NODÜLLERİNDE BENİGN MALİGN AYRIMINDA KLASİK TANI  
YÖNTEMLERİNİN İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Efnan ALGIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ercan TUNCEL**

**BURSA – 2009**

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	13
Bulgular.....	16
Tartışma.....	23
Kaynaklar.....	31
Teşekkür.....	36
Özgeçmiş.....	37

## ÖZET

Tiroid nodülleri toplumda sık gözlenen bir problem olup, saptanan nodüllerde benign malign ayırımının yapılması önem taşımaktadır. Bu çalışmada, tiroid nodüllerinin benign malign ayırımında, muayene bulguları ve ultrasonografik özelliklerin ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya tiroid nodülü bulunan 60 hasta alındı. Her hastaya detaylı fizik muayene, gri skala ultrasonografi (USG) ve renkli Doppler USG yapıldı. 60 hastada 10 mm ve üzerinde çapı olan toplam 77 nodüle USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Muayene bulguları ve sonografik özellikler sitolojik sonuçlarla karşılaştırıldı.

Fizik muayenede sert olarak palpe edilen nodüllerin malignite ile ilişkili olduğu saptanırken ( $p<0.001$ ); hipoekojenite, düzensiz sınır ve mikrokalsifikasyon malignite ilişkili sonografik kriterler olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Lojistik regresyon analizlerinde kalsifikasyonun bağımsız risk faktörü olduğu ve mikrokalsifikasyonun malignite kuşkusunu 5.53 kat artırdığı saptandı (OR 5.53). Hem santral hem de periferel pulsatilite indeksi (PI) ve rezistivite indeksi (RI) değerlerinin malign nodüllerde anlamlı derecede yüksek olduğu ( $p<0.05$ ) ve bu değerlerin artışına paralel olarak malignite olasılığının arttığı belirlendi.

Bu sonuçlar; tiroid nodüllerinin benign malign ayırımının yapılmasında, muayene bulguları ve sonografik özelliklerin yardımcı olmakla beraber, kesin tanı için her nodülün İİAB ile değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak çeşitli nedenlerle, her nodüle İİAB yapılması mümkün olmayan multinodüler guatrli olgularda, doğru tanı konulabilmesi için; sonografik incelemede maligniteyi destekleyen bulgular ve özellikle yüksek RI-PI değerleri saptanan nodüllerin, İİAB için seçilmesi önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid nodülleri, tiroid kanseri, tiroid ultrasonografisi, Doppler, ince iğne aspirasyon biyopsisi.

## SUMMARY

### **Comparison of Classical Methods with Fine Needle Aspiration Results in Distinguishing Benign and Malignant Nodules**

Because thyroid nodules are frequently observed in society it's important to separate whether nodules are benign or malignant. In this study, we aimed to compare physical examination and ultrasound (US) findings with fine needle aspiration (FNA) results in distinguishing of benign and malignant nodules.

60 patients with thyroid nodules are taken to the study. Detailed physical examination, gray scale US and color Doppler US had been done to each patient. US guided FNA had been done to 77 nodules which are greater than 10 mm diameter in 60 patients. Physical examination and US finding are compared with cytological results.

It has been determined that stiff nodules palpated in physical examination ( $p < 0.001$ ), hipoecogenity, irregular borders and microcalcification observed in US are related with malignancy ( $p < 0.05$ ). Calcification was determined as an independed risk factor and microcalcification was determined to increase the malignancy suspicion 5.53 times in logistic regression analysis (OR 5.53). Malignancy risk was found to be increased with both central and peripheral index of pulsatility (PI) and index of resistivity (RI) values in thyroid nodules ( $p < 0.05$ ).

As a result, physical examination and US findings are important in distinguishing benign and malignant nodules but FNA is required for definitive diagnosis. US findings especially high RI-PI values are important in selecting nodule for FNA in multinodular cases.

**Keywords:** thyroid nodules, thyroid cancer, thyroid ultrasonography, Doppler, Fine needle aspiration.

## GİRİŞ

Tiroid nodülleri yaygın bir klinik problemdir. Yapılan otopsi serilerinde, %50'den fazla tiroid nodülü saptanmış olması ve palpasyonla normal olan tiroid bezlerinin çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir (1). Tiroid nodüllerinde malignite sıklığı %5 oranında bildirilmektedir (2). Tiroid kanserlerinin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve tedaviyle beklenen yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanılar çok önemlidir (3, 4). Tiroid nodüllerinin tanısında rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi (USG) ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte; benign ve malign lezyonların ayrımı bu tetkiklerle kesin olarak yapılamamaktadır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları, diğer tanı yöntemlerine göre tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru sonuç vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

Yapılan çalışmalarda; tiroid bezinde tek veya birden çok nodülü olan hastalarda tiroid kanseri olasılığının, nodül sayısından bağımsız olduğu saptanmıştır (6-9). Tiroid kanserini ekarte etmek için, tüm nodüllerin İİAB ile değerlendirilmesi önerilmektedir (6). Ancak her nodüle İİAB yapılması mümkün olmadığından, araştırmaların çoğu malignite ilişkili sonografik özelliklerin belirlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır.

### **Tiroid Bezi**

Tiroid bezi, krikoid kıkırdağın 1-2 cm altındaki istmus ile larenksin ön yüzüne yerleşmiş, yetişkinde bölgenin iyot durumuna göre değişebilse de ortalama 15-20 gram ağırlığında, kelebek şeklinde, vücuttaki en büyük endokrin organdır. Embriyolojik gelişim sırasında dil kökünde oluşur ve orta hat boyunca inerek yerine yerleşir. Bu sebeple boyunda orta hat boyunca tiroglossal duktus ve kistik oluşumlar izlenebilir. Bu duktusun kaudal ucunda

istmustan yukarı doğru uzanan piramidal lob, bir anatomik varyasyon olarak bazı kişilerde izlenebilir (10).

Tiroid hormonlarının ana yapısını bir eser element olan iyot oluşturur. Tiroid hormon sentez ve sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (11). Tiroid bezi başlıca tetraiodotironin (T4) ve az miktarda triiodotironin (T3) sentezler. T3 ve T4 metabolik hızı ayarlayan önemli hormonlardır. Kanda T4 ve T3'ün büyük bölümü proteinlere bağlanarak, çok küçük bir bölümü de proteinlere bağlanmadan serbest halde dolaşır. Sadece serbest tiroid hormonları hücreye girer. Daha aktif olan form T3'tür ve nükleer reseptörleri aracılığı ile tüm vücutta çok sayıda oksidatif olayı kontrol eder (10).

Tiroid bezinin her ne sebeple olursa olsun diffüz veya nodüler büyümesi "guatr" olarak adlandırılır ve guatrlar genellikle posterior ve inferiora doğru, daha nadir olarak da retrosternal uzanım gösterebilirler (10).

### **Tiroid Nodülleri**

Türkiye gibi ciddi-orta derecede iyot eksikliği olan bölgelerde, tiroid bezinde nodül gelişimi sık gözlenen bir patolojidir ve prevalansı iyot eksikliği derecesi ile göreceli olarak artar (10). Batı ülkelerinde prevalans %4-7 arasında değişmekte olup (12), otopsi serilerinde bu oran %38-50'ye kadar çıkmaktadır (13).

Tiroid nodülleri, tiroid bezindeki küresel veya elipsoid oluşumlardır. Nodüller rutin fizik muayenede saptanabileceği gibi; bazen hasta tarafından boyunda şişlik olarak fark edilirken, bazen de başka amaçlarla yapılan radyolojik incelemeler sırasında tamamen rastlantısal olarak tespit edilebilir. Palpe edilebilen nodül tek (soliter) olsa da, ultrasonografik incelemede birden fazla nodül saptanabilir. Tanı sırasında tiroid fonksiyon durumuna göre hastada hipertiroidizm veya hipotiroidizm belirti ve bulguları gözlenebilirse de; sıklıkla bu hastalar ötiroiddir (10).

İyot eksikliği veya hormogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar ve TSH yapımının artması gibi

nedenler tiroid bezinde nodül oluşumuna yol açmaktadır. Dolaşımdaki immün faktörler de tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalması üzerine etkili olabilirler. Büyüme ve nodül gelişimini uyaran en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğu olgularda, nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Bu olgularda kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması, nodül gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (14, 15).

### **Tiroid Neoplazmları**

Tiroid neoplazmları, gland içerisinde meydana gelen tümör yapısındaki nodüller oluşumlardır. Diğer tümörlerde olduğu gibi benign ve malign olarak iki grupta incelenir.

#### **A-Benign Neoplazmlar**

Adenomlar ve teratomlar tiroid bezinin benign neoplazmlarını oluştururlar. Teratomlar çok nadir görülürken; adenomlar kapsüllüdürler ve neoplazm dokusu kapsülü işgal etmemiştir. Etyolojileri hakkında kesin bir bilgi olmamasına rağmen tiroid hormonu verildiğinde adenomun küçülmesinden dolayı, TSH'nın adenom oluşmasında ve büyümesinde etkili olduğu tahmin edilmektedir. Patolojik olarak papiller, folliküler ve Hurthle hücreli adenomalar olarak sınıflandırılırlar (16).

Adenomların %70'i, sintigrafide radyoaktif iyodu tutmadıkları için soğuk nodül, %20'si ise iyodu diğer tiroid dokusu kadar aldığı için normoaktif veya ılık nodül olarak adlandırılır. Sintigrafik olarak soğuk veya ılık nodülü olan hastalar ötiroiddirler. Geri kalan %10 nodül ise, radyoaktif iyodu diğer tiroid dokusundan daha fazla toplar. Bu tür nodüller sıcak nodül olarak adlandırılır ve bunlar hipertiroidiye yol açabilir. Hipertiroidiye sebep olan nodüllerin çapı genellikle 3 cm'den büyük olmakla beraber T3 tirotoksikozuna daha sık neden olurlar ve sıklıkla benign karakterdedirler (16). Ancak nadiren folliküler neoplazmlar, hormon sentezleme özelliklerinden dolayı hipertiroidi bulguları ile ortaya çıkabilir ve sintigrafide toksik nodüller guatr gibi sıcak nodül olarak görülebilirler. Bu nodüllerde folliküler adenom ve folliküler karsinom ayrımı



sitolojik olarak net bir şekilde yapılamadığından, kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekmektedir (1).

### **B-Malign Neoplazmlar**

Tiroidin malign neoplazmları, over kanserinden sonra en sık görülen endokrin sistem maligniteleridir (10). Tiroid kanserlerinin %95'i başlangıçta tiroid nodülü şeklinde prezente olurken, tüm tiroid nodüllerinde saptanan malignite sıklığı sadece %5'tir. Tiroid kanseri sıklığı az olsa da, çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedaviyle beklenen yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanılarını çok önemlidir (3, 4).

Primer tiroid kanserleri diferansiye papiller ve folliküler karsinom, orta derecede diferansiye meduller karsinom ve kötü diferansiye anaplastik karsinom şeklinde histopatolojik tipler gösterir. Bunlar aynı zamanda epitelyal tümörlerdir (10). Tiroid bezinin nonepitelyal malign tümörleri ise sarkoma ve lenfoma olup nadir gözlenirler. Sekonder tiroid kanserleri ise akciğer, meme ve böbrek kanserlerinin tiroide metastazı ile ortaya çıkarlar (16).

Hayvan deneylerinde iyot eksikliği, uzun süre guatrojen ilaç kullanılması ve baş-boyun bölgesinin eksternal radyasyonu gibi TSH artışına yol açan durumların tiroid kanseri oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar tümör oluşumunda TSH uyarısının önemli olduğunu düşündürmektedir (16). Hayvan deneyleri ile elde edilen bulguların aksine, diyetle iyodun fazla alındığı ve/veya çevrede iyodun fazla bulunduğu bölgelerde papiller kansere daha sık rastlanmakta iken; I-131 tedavisi ile tiroid kanseri insidansında herhangi bir artış tespit edilmemiştir (17, 18).

Tiroid kanseri gelişimi açısından çocukluk çağında baş boyun bölgesine düşük doz radyasyon almış olmak, ailede tiroid kanseri öyküsü bulunması, 20 yaş altı ve 70 yaş üstü olmak ve erkek cinsiyet; risk faktörleri olarak bulunmuştur (18).

### **Tiroidin Muayene Yöntemleri**

Tiroid hastasının muayenesinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene esastır. Muayenede inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak;

bezin boyutları, nodüllerin varlığı ve özellikleri, tril ya da üfürümler, boyunda lenfadenomegali olup olmadığı araştırılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla tiroid bezinin büyüme derecesinin değerlendirilmesinde aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır (10):

Grade 0- Palpabl olan veya görünen guatr yok

Grade 1- Boyun normal pozisyonda iken palpe edilen, ancak görülemeyen guatr (nodüler değişiklikler olabilir)

Grade 2- Boyun normal pozisyonda iken görülebilen ve palpe edilebilen guatr

Palpasyon tiroid muayenesinin en önemli kısmıdır. Her iki lobun ve istmusun iyi bir şekilde palpasyonu ile bezin boyutları, büyümenin diffüz mü lokalize mi olduğu, simetrik olup olmadığı, nodül bulunup bulunmadığı, trakeanın itilip itilmediği, tiroid bezinin intratorasik uzanım gösterip göstermediği, boyun cildine fikse olup olmadığı ve tiroid bezinin kıvamı saptanabilir (19). Sert ve fikse lezyonlar, hızlı büyüyen nodüller, boyunda lenfadenopati varlığı ve çeşitli bası semptomlarının bulunması malignite ile ilişkili fizik muayene bulgularıdır (20-22).

## **Tanı Yöntemleri**

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan yöntemlerden tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi, tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme; minimal invaziv yöntem olarak ise ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılmaktadır. Ancak birçok araştırmacı tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde birinci basamak olarak tiroid fonksiyon testlerini önermektedir (23).

### **A-Biyokimyasal Yöntemler**

Tiroid bezi fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan birçok laboratuvar testi mevcuttur. Bunların hepsinin ayrı endikasyonları bulunmakla birlikte hiçbir test tek başına tanıya götürücü sonuç vermez. Ayrıca tiroid fonksiyon testlerinin birçoğu östrojen tedavisi, gebelik, radyoaktif iyot

kontaminasyonu veya tiroksin bağlayan globulindeki defektler gibi çeşitli faktörlerden etkilenir.

Klinik olarak tiroid disfonksiyonu olup olmadığını gösteren en önemli laboratuvar testi duyarlı TSH ölçümüdür. Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda, eğer hipotiroidizmden şüpheleniyorsa duyarlı TSH ve serbest T4; hipertiroidizmden şüpheleniyorsa ek olarak serbest T3 ya da total T3 düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir (24).

Daha az sıklıkta kullanılan biyokimyasal testler; meduller karsinomda kalsitonin düzeyi, Hashimoto tiroiditinde anti-tiroid peroksidaz antikor düzeyi (23), Graves hastalığında ise TSH reseptör antikor ölçümleridir. Serum tiroglobulin düzeyleri, tiroid dokusunun miktarı ve kişinin iyot açlığı ile doğru orantılı olarak artar. Benign malign ayırımında kullanılamaz. Ancak diferansiye tiroid kanserlerinde tiroidektomi sonrası tiroglobulin düzeylerinin takibi, postoperatif izlemde rezidü veya nüks konusunda önemli fikirler verebilir (10).

## **B- Radyolojik Yöntemler**

### **Tiroid Ultrasonografisi**

Ultrasonografi (USG), yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanan bir görüntüleme yöntemi olup; sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabileme özelliğinden faydalanarak görüntü oluşturur. Zararsız olduğu için gebeler ve çocuklarda rahatlıkla kullanılabilen bir yöntemdir (25).

USG dinamik bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte; cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olarak tiroid nodülleri hakkında en fazla bilgi veren radyolojik yöntemdir. Ayrıca tedaviye cevabın değerlendirilmesi, palpe edilemeyen nodüllerin biyopsisine olanak sağlaması ve tedavi amaçlı nodüllere alkol enjeksiyonu uygulanması açısından da son derece yararlı bir görüntüleme yöntemidir (6, 26, 27).

Sonografik olarak tiroid dokusu; her iki ana karotis arter ve juguler ven arasında, trakeanın ön ve yanında yerleşmiş, gri tonlarda homojen görünümde ve düzgün sınırları olan bir yapı olarak görülür. Büyümüş tiroid bezi (guatr) denebilmesi için kalınlığının (anterior-posterior çap) Amerikan

standartlarına göre 2 cm üzerinde, Avrupa standartlarına göre ise 1.7 cm üzerinde olması gerekmektedir (25).

USG ile tiroidin boyutları, hacmi, parankim özellikleri saptanırken; tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüler olup olmadığı, varsa nodüllerin sayısı, boyutları, ekojenite özellikleri, nodülün etrafında ince berrak bir halka olarak tanımlanan halo işaretinin var olup olmadığı, kalsifikasyon durumu, çevre dokulara invazyonu, boyundaki lenf düğümleri ve paratiroid bezleri hakkında bilgi edinilir. USG incelemede, geliştirilmiş yüksek frekanslı problemlerin kullanımıyla, 0.1-3 mm çaplı solid ve kistik lezyonlar dahi saptanabilmektedir (26, 28).

USG'de saptanan nodüller, ekojenik yapısına göre solid, kistik ve hem solid hem kistik komponentlerin bir arada olduğu heterojen lezyonlar olarak üçe ayrılır. Parankim ekojenitesi ile aynı ekojenitede olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekojeniteye sahip olanlar hiperekoik, parankimden daha düşük ekojenitede olanlar hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise anekoik nodül olarak görülürler. Subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde, gerçek nodüllerin yanında psödonodüller de görülebilir. Bunlar, sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklinde olup, deneyimsiz ellerde gerçek nodüller ile karıştırılabilirler (26).

Nodüllerin benign-malign ayrımında USG yardımcı olabilir. Birçok çalışmada değişkenlik göstermekle beraber hipoekojenite, solid yapı, nodül çevresinde halo olmaması, kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon varlığı ve santral kan akımının artmış olması; malignite ilişkili sonografik kriter olarak bildirilmektedir (7, 29-34). Fakat bu parametrelerin hiçbirisi malignite için patognomonik değildir. Bu nedenle gri skala USG incelemenin benign-malign ayrımındaki rolü sınırlıdır (2, 8).

### **Renkli Doppler USG**

Doppler USG'de de esas olarak ses dalgaları kullanılır. Gri skala USG'den farklı olarak Doppler USG ile damar içindeki eritrositlerin akımı, damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterler belirlenebilmektedir. Özellikle yüksek frekanslı problemler yardımıyla yapılan power Doppler

incelemede, tiroid bezi gibi yüzeysel dokulardaki düşük hızlı akımlar saptanabilmektedir (2). Doppler USG nodül-pseudonodül ayırımında da faydalı bir yöntem olmakla birlikte; tiroid parankiminde diffüz vaskülarite artışı, genellikle Graves hastalığının akut dönemi veya Hashimoto tiroiditinde görülmektedir (25).

Son yıllarda Doppler USG'nin, tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımında da faydalı olduğu savunulmaktadır (2, 9, 25, 35, 36). Malign nodüllerde, sellüler proliferasyona paralel olarak vaskülarite artışı söz konusudur (2). Nodül içinde ve/veya çevresindeki vasküler yapılar incelenerek; nodüller sıklıkla non-vasküler, periferel vasküler, santral vasküler ve miks vasküler olmak üzere çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır (2, 9, 25, 35, 36).

Malign nodüllerde genel olarak santral ya da miks tip vaskülarite izlenmekle birlikte (2, 36); otonom nodüllerin, papiller karsinomların ve folliküler karsinomların %90'ında miks tip damarlanma görülmektedir (25). Ancak bazen benign nodüllerde de bu tip damarlanma görülebilmektedir. Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı ise metastaz lehine yorumlanmaktadır (25).

Subjektif bulgulara dayalı vasküler özelliklerin yanı sıra, spektral Doppler USG yöntemi ile nodüler damarların resistive indeks (RI) ve pulsatilete indeksi (PI) değerleri de ölçülebilmektedir (2). Bu parametreler; akım hızından farklı olarak damarın seyri, seçilen insonasyon açısı ve nodül boyutu gibi faktörlerden etkilenmemektedirler (9, 35, 37). Bu konuya ilişkin sınırlı sayıdaki çalışmada RI ve PI değerlerinin malign nodüllerde yüksek olduğu saptanmıştır (2, 39). Ancak bazı araştırmacılar, Doppler USG ile saptanan vaskülarite indekslerinin benign-malign ayırımında yetersiz olduğunu bildirmektedirler (37). Sonuç olarak tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında Doppler USG'nin rolü, günümüzde halen tartışma konusudur (2, 35-37).

### **Bilgisayarlı Tomografi**

Özellikle tiroidin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin

belirlenmesinde ve retrosternal guatrın tanısında da nadiren kullanılmaktadır. Radyasyon içermesi ve iyonik kontrast madde kullanılması nedeniyle tiroid patolojilerinde kullanımı sınırlı olup; günümüzde yerini manyetik rezonans (MR) görüntülemeye bırakmıştır (25).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Kullanım alanları bilgisayarlı tomografiye benzer. Multiplanar görüntü alınabilmesi, yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sağlaması ve iyonizan ışın içermemesi önemli avantajıdır. Bazı çalışmalarda kontrastlı boyun MR ve diffüzyon MR'nin tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında faydalı olduğu savunulmuş olsa da; uygulamadaki güçlükler (harekete duyarlı olması, klostrofobisi olan hastalarda uygulanamaması gibi) ve yüksek maliyetli bir yöntem olması nedeniyle tiroid patolojilerinde kullanımı sınırlıdır (25, 38, 39).

### **Tiroid Sintigrafisi**

Bazı radyoaktif maddelerin tiroid dokusu tarafından çeşitli hastalıklarda ve nodüler guatrlı hastalarda farklı şekilde uptake edilmesi temeline dayanan bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan belli başlı radyoaktif maddeler I-123, I-131 ve Tc-99'dur. Radyoaktif madde hiç uptake edilmiyorsa soğuk, normal uptake ediliyorsa normoaktif veya ılık, fazlaca uptake ediliyorsa sıcak nodülden bahsedilir. Malign nodüller genellikle soğuk nodüllerdir, ancak folliküler karsinomda olduğu gibi sıcak nodüller de nadiren malign olabilir (12). Sintigrafi 1 cm'den küçük nodülleri çoğu kez göstermez (13).

Nodülün sıcak, soğuk olduğunu değerlendirmede iyot içeren radyofarmasötikler kullanılmalıdır. Çünkü Tc-99, bazı malign nodüller tarafından da uptake edilerek sıcak nodül görünümü verebilir. Ek olarak retrosternal guatr ve nodüller için de I-123 veya I-131 tercih edilmelidir; çünkü Tc-99 bu tür oluşumları göstermeyebilir. Sintigrafi, tiroid kanserlerinde uzak metastazların aranmasında da kullanılabilir. Yeni geliştirilen radyoaktif fosfor, selenometionin, gallium sitrat ve tallium ile yapılan sintigrafilerin ayırıcı tanıda faydalı olabileceği saptanmıştır (16). Hem tiroid hem de paratiroid bezlerinde tutulan Tallium-201'in, malign ve benign tiroid nodülü ayrımında yardımcı olabileceği bildirilmektedir (40).

### **C-İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**

Tiroid nodüllerinde benign-malign ayrımı yapılabilmesi için ilk defa 1950'li yıllarda Avrupa'da ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanılmıştır. Özellikle nodüler hastalıklarda tanı doğruluğu, kolay uygulanması ve ucuz olması nedeni ile 1970'lerin ikinci yarısından itibaren tercih edilen bir yöntem olarak yaygınlaşmıştır (5).

İİAB nodüle ince iğne ile girip, aspire edilen hücre ve hücre topluluklarının Hematoksilen-Eozin, May-Grunwald-Giemsas ya da Papanicolaou boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda incelenmesi esasına dayanır. İİAB değerlendirilmesinde biyopsi yapanın ve sitopatoloğun deneyimi çok önemlidir (12). Deneyimli ellerde %97'ye varan oranda yeterli aspirasyon yapılabilmeyle birlikte; yeterli aspirasyon elde edilememesi kistik komponentli lezyonlardan, dejenerasyon ve hemorajiye uğramış oluşumlardan veya vasküler neoplazmlardan kaynaklanabilir. Nodülün küçük ve ulaşılması zor lokalizasyonlarda olması da yeterli materyal elde edilememesine neden olabilir (41).

Patoloji sonuçları genellikle benign, malign, kuşkulu ve yetersiz materyal olmak üzere 4 kategoride sınıflandırılır. Kuşkulu kategori, malign olup olmadığına kesin karar verilemeyen hücreler gurubudur. Yetersiz materyal ise, her yaymada tiroid folliküler hücre gurubunun 6'dan az olması olarak tanımlanır. Yöntemin duyarlılığı için %85 ile %100, özgüllüğü için %47 ile %100 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (42-44). Kalın iğne ile yapılan biyopsilerdeki oranlar, İİAB ile bildirilen oranlardan çok farklı olmamakla beraber; kalın iğnelerle yapılan biyopsilerde komplikasyonlar oldukça fazladır. Oysa ki İİAB ile komplikasyon yok denecek kadar azdır (45, 46). İİAB'nin bir başka avantajı da cerrahi planlamada frozen kadar aydınlatıcı olmasıdır (47, 48).

Malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, meduller ve anaplastik karsinomlar ile metastatik tümörler ve lenfomalardır. Bunlar içinde en sık görüleni papiller karsinomlar olup; İİAB ile genel görülme oranı %70 civarındadır. İİAB değerlendirmesinde gerek folliküler gerekse Hurthle hücreli lezyonlar sorun yaratmaktadır. Çünkü bu lezyonlarda

maligniteyi destekleyen en önemli bulgu, damar ve/veya kapsül invazyonunun varlığı olup, İİAB bu özellikleri belirlemede yetersizdir. Kuşuklu kategoriye konulan ve cerrahiye verilmesi gereken vakaların önemli bir kısmını böyle lezyonlar oluşturmaktadır (49).

Radyasyonun tiroid kanseri oluşmasındaki etkisi aşikârdır. Boyun bölgesine eksternal ışınlama, zaman içinde nodüler guatr oluşmasında artma ve sonrasında nodüllerden papiller tiroid kanseri gelişmesine yol açmaktadır. Özellikle çocuk ve gençlerin tiroidleri eksternal ışınlamaya çok daha hassastır. Eksternal radyasyon öyküsünün bulunduğu durumlarda kanser çoğunlukla multisentrik olarak ortaya çıkmakta ve İİAB'nin malignite açısından negatif olması yanıltıcı olabilmektedir. Bu nedenle eksternal radyasyon öyküsü olan hastalarda nodül tespit edildiğinde, İİAB önermekten kaçınılarak doğrudan cerrahi tedaviye yönlendirilmesi, genel kabul gören bir yaklaşımdır (49, 50).

Benign lezyonların önemli bir kısmını kolloidal nodüller, tiroiditler ve kistler oluşturmaktadır. Benign olarak rapor edilen olgularda yalancı negatif sonuçlar da alınabilir. Bunlarda yalancı negatifliği etkileyen en önemli faktörler; kanserin İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3 cm'den büyük olması ya da kistik dejenerasyon gösteren nodülde biyopsinin solid komponentten alınmamış olmasıdır (49). Benign kategoride olup 6 ay-1 yıl boyunca eksternal tiroid hormonu ile supresyon tedavisine rağmen küçülmeyen nodüllerde İİAB tekrar edilmelidir. Benign nodüllerin takibinde yanlış negatifliği azaltmak için, özellikle supresyon tedavisinden fayda görmeyen hastalarda, yılda bir kez İİAB tekrarı önerilmektedir (51).

Toplumda oldukça yaygın olan tiroid nodüllerinin son 30 yılda detaylı değerlendirilmesi, tiroid kanseri sıklığında 2,4 kat artışla sonuçlanmıştır (52). Çapı 10 mm ve üzerinde olan soliter nodüllü ötiroid hastalarda benign-malign ayırımı için USG eşliğinde İİAB önerilmektedir (53). Fakat multiple nodüllü hastalar için tanısal yaklaşımlar değişkendir (6). Bazı araştırmacılar 10 mm'den büyük olan bütün nodüllere İİAB yapılmasını önerirken, bazıları sadece en büyük nodüle İİAB yapılmasını savunmaktadır (54, 55). Son araştırmalara göre; tiroid kanseri olasılığı, nodül sayısından bağımsızdır (6-9) ve tiroid kanserini ekarte etmek için tüm nodüller İİAB ile değerlendirilmelidir



(6). Ancak klinik uygulanabilirlik açısından bu her zaman kolay olmamaktadır. Son zamanlarda, her nodül için kanser riskini belirlemede sonografik kriterlerden yararlanılabileceğini bildiren çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (6, 7, 29-34). Fakat benign-malign ayırımını kesin olarak yapabilen gri skala USG ya da Doppler USG parametresi henüz tanımlanamamıştır. Bu çalışmada benign-malign ayırımı açısından tek veya multipl tiroid nodülü olan hastaların 10 mm ve üzerindeki nodüllerinden elde edilen fizik muayene bulguları ile gri skala ve renkli Doppler USG parametrelerinin, USG eşliğinde yapılan İİAB sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu suretle benign ve malign lezyonların ayırt edilmesinde gri skala USG ve Doppler USG'nin öneminin belirlenmesi hedeflenmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğine nodüler guatr tanısı ile başvuran 60 hasta alındı. Araştırmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi prensipleri doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan hastaların tamamından bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Dışlama kriterleri; baş-boyun bölgesine radyasyon alma öyküsü, bilinen tiroid hastalığı, başka organ malignitesi ve/veya tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanma öyküsü olarak belirlendi. Bu kriterlere sahip olgular çalışma dışı bırakıldı. İlk değerlendirmede hastalarda hipertiroidizm veya hipotiroidizm semptomları ile disfaji, dispne, disfoni, öksürük gibi bazı semptomlarının varlığı sorgulanarak kaydedildi. Tiroid ve servikal lenf nodu muayenesi ile beraber sistemik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Muayenede özellikle palpe edilebilen nodüllerin boyutu, lokalizasyonu, kıvamı (sert-yumuşak), mobil veya çevreye yapışık olma durumu, ağrılı olup olmadığı belirlendi.

Her hastanın tiroid statusunu saptamak için serum TSH, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda, Kemilüminesan Mikropartikül Enzim İmmünolojik Test (CMIA) teknolojisi kullanılarak immünometrik yöntemle ölçüldü.

Çalışmaya alınan bütün hastalara, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji Bölümünde, 2 deneyimli radyolog tarafından tiroid USG yapıldı. Tüm gri skala ve Doppler USG incelemeleri, renkli Doppler ultrasonografi cihazı (Aplio, Toshiba Tokyo, Japonya) ile yüksek rezolüsyonlu lineer konveks prob (PLT. 7.5, Toshiba Tokyo, Japonya) kullanılarak yapıldı. Tek nodül olması halinde "soliter nodül", boyutu ne olursa olsun USG ile saptanabilen birden fazla nodül olması halinde ise "multinodüler guatr" olarak sınıflandırıldı. Nodüllerin 2 boyutu ölçülerek, değerlendirmede en büyük çap dikkate alındı. Her nodül (60 hastada toplam 77 nodül) için lokalizasyon, boyut, iç yapı, nodül sınırı,

parankim ekojenitesi, halo formasyonu, kalsifikasyon özellikleri ve nodülün vasküler yapısı aşağıdaki şekilde sınıflandı (6, 7, 9):

**İçyapı:** solid, kistik ya da heterojen (kistik komponentle birlikte solid);

**Nodül sınırları:** düzgün ya da düzensiz;

**Periferal halo:** var ya da yok;

**Nodül ekojenitesi:** tiroid parankimine göre hipoekoik, izoekoik, hiperekoik ya da miks;

**Kalsifikasyon:** mikrokalsifikasyon, kaba kalsifikasyon, periferik kalsifikasyon ya da kalsifikasyon yok.

Nodüllerin vaskülarite durumunu belirlemeye yönelik renkli Doppler USG incelemesi yapıldı. Visuel değerlendirme sonucu damarlanmanın net olarak görülemediği nodüller, non-vasküler; damarlanma izlenen nodüller ise periferik, santral ve miks vasküler (hem perifer hem de santral damarlanma) olarak sınıflandırıldı (9, 35, 37, 56-59). Ayrıca USG cihazının yazılımında standart olarak bulunan program ile, tüm nodüllerin santral ve periferik resistivite indeksleri (RI) ile pulsatilite indeksleri (PI) ölçüldü (RI= maksimum sistolik hız-ortalama diastolik hız / maksimum sistolik hız ve PI= maksimum sistolik hız-ortalama diastolik hız / ortalama hız) (2).

Sonografik inceleme sonrasında çapı 10 mm ve üzerinde saptanan her nodüle, USG eşliğinde İİAB yapıldı. Bu işlem öncesinde hastalar sırt üstü yatırılarak, hiperekstansiyon pozisyonunda boyun bölgesi %10'luk polivinilpralidon iyot ile sterilize edildi. Hastaların hiçbirine lokal anestezi uygulanmadı. 22 gauge kalınlığındaki iğne ve 10-20 ml'lik tek kullanımlık enjektör ile aspirasyon yapıldı. Aspirasyon materyali, lama yayıldı. İkinci bir lam ile 45 derecelik açı yaparak ince yayma yapıldı. Yapılan yaymalar oda havasında kuruduktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda May-Grunwald-Giemsa ile boyanarak, aynı sitopatolog tarafından ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Yetersiz materyal, lamlarda 6'dan az tiroid folliküler hücre gurubunun olması şeklinde tanımlandı. İlk yapılan İİAB sonucu yetersiz materyal olarak raporlanan olgulara, tekrar İİAB yapıldı. Sitolojik sonuçlar "benign", "malignite kuşkulu" ve "malign" kategorileri olarak üç ana başlık altında toplandı.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 13.0 programı (Chicago, IL, ABD) ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Her nodülün sitolojik sonuçları; fizik muayene ve sonografik bulgular ile karşılaştırılarak, bu yöntemlerin malignite tanısına katkıları incelendi. Malign olarak rapor edilen örnekler malignite kuşkulu guruba dahil edilerek analiz yapıldı. Malignite kuşkulu ve benign guruplar arasındaki karşılaştırmalarda; normal dağılım gösteren değişkenler için Student's-t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Sürekli değer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Fizik muayene ve sonografik bulgular ile sitolojik sonuçlar arasındaki ilişki ise Pearson Ki-kare testi ile belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler, lojistik regresyon analiz yöntemleri ile değerlendirildi. Santral ve periferik RI-PI değişkenlerine ilişkin cut-off değerleri ile özgüllük-duyarlılık değerlerini belirlemek amacıyla, ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

İncelenen 60 olgunun 40'ı kadın, 20'si erkek olup; yaş aralığı 20-70, yaş ortalaması  $49.4 \pm 11.2$  olarak saptandı. İİAB; 35 olguda (23 kadın, 12 erkek) benign, 25 olguda (17 kadın, 8 erkek) malignite kuşkulu olarak rapor edildi. Benign grupta yaş ortalaması  $49.5 \pm 9.7$ ; malignite kuşkulu grupta ise  $49.3 \pm 13.2$  olarak hesaplandı. Sitolojik sonuçlar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

**Tablo-1:** Sitolojik sonuçların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

<u>Sitoloji</u>	<u>Nodül sayısı</u>	<u>Kadın/Erkek</u>	<u>Ortalama yaş</u>
<b>Benign</b>	49	23/12	$49.5 \pm 9.67$
<b>Kuşkulu</b>	28	17/8	$49.3 \pm 13.2$
<b>Toplam</b>	77	40/20	$49.4 \pm 11.2$

Yandaş hastalık olarak 13 olguda hipertansiyon, 5 olguda tip 2 Diabetes Mellitus, 2 olguda ise koroner kalp hastalığı mevcuttu. 12 hastada ses kısıklığı ve takılma hissi şeklinde bası semptomları vardı. 60 hastanın 46'sında tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içerisindeydi. 1 olguda subklinik hipotiroidizm, 11 olguda subklinik hipertiroidizm, 2 olguda ise aşikâr hipertiroidizm saptandı.

### **Fizik Muayene Bulguları**

İİAB yapılan 77 nodülün fizik muayene incelemesinde; 24'ü palpasyonda sert, 24'ü yumuşak kıvamda iken; 29 nodül non-palpe olup USG incelemesi sırasında saptanmıştı. Hiçbir nodül, palpasyonda fiks ya da ağrılı değildi. Yalnızca 1 olguda servikal lenfadenopati saptandı ve yapılan İİAB sonucu metastatik karsinom olarak rapor edildi. Aynı hastanın tiroid İİAB

sonucu da maligndi. Sitolojik sonuçlar ile fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında; sert nodüllerin malignite kuşkulu grupta (17 nodül), yumuşak nodüllerin ise benign grupta (19 nodül) daha fazla olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

### **İİAB Sonuçları**

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın toplam 77 nodülüne, İİAB yapıldı. 77 nodülden sadece 6'sında İİAB sonucunun yetersiz materyal olarak gelmesi üzerine bu nodüllerden ikinci kez yapılan İİAB sonuçları, benign olarak rapor edildi. İİAB sonuçlarına göre yetersiz materyal olarak gelen nodüllerin tekrarlanan biyopsi sonuçları göz önüne alınarak nodül bazında yapılan değerlendirmede; 49'unun (%63.6) benign, 18'inin (%23.4) malignite kuşkulu, 10'unun (%13) ise malign olduğu görüldü. Yetersiz aspirasyon oranı %7.8 olarak hesaplandı. USG ile belirlenen nodülün içyapı özellikleri veya boyutu ile yetersiz aspirasyon arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Malign olanlar (10 hasta 10 nodül) papiller karsinom, meduller karsinom ve anaplastik karsinom olarak rapor edildi. Malignite kuşkulu olanlar (15 hasta-18 nodül) Hurthle hücreli neoplazm, folliküler lezyon, papiller karsinom folliküler varyant tanılarına sahipti. Benign olanlar ise (35 hasta-49 nodül); nodüler hiperplazi, kolloidal guatr, kanamalı kistik guatr ve Hashimoto tiroiditi tanıları aldı.

### **Ultrasonografik Bulgular**

Sonografik inceleme sırasında 60 olgunun 40'ında soliter nodül, 20'sinde ise multinodüler guatr saptandı. Soliter nodül tanılı olguların 26'sı (%65) benign, 14'ü (%35) malignite kuşkulu iken; multinodüler guatr tanısı konulan olguların 9'u (%45) benign, 11'i (%55) malignite kuşkuluuydu. Sitolojik sonuçlar ile nodül sayısının tek veya birden fazla olması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Sonografik olarak ölçülen en büyük boyutun ortalaması; benign gurupta  $18.9 \pm 7.4$  mm iken, malignite kuşkulu gurupta  $17.3 \pm 6.3$  mm olup; ortalama nodül boyutu açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). 77 nodülden 27'sinde (%35) periferik halo gözlemlendi. Bunların sadece 9'u (%33.3), malignite kuşkulu sitolojiye sahipti. Halosu olmayan 50 nodülün ise 19'u (%38) malignite kuşkulu guruptaydı. Benign ve malignite kuşkulu nodüller arasında periferik halo olup olmaması açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

77 nodülün 46'sı (%59.8) solid, 7'si (%9) kistik, 24'ü (%31.2) ise heterojen içyapıya sahipti. Solid yapıları nodüllerin 27'si (%58.7) benign, 19'u (%41.3) malignite kuşkulu gurupta yer aldı. Kistik nodüllerin 5'i (%71.5) benign, 2'si (%28.5) malignite kuşkulu gurupta yer alırken; heterojen yapıları nodüllerin 17'sinin (%71) benign, 7'sinin (%29) malignite kuşkulu gurupta olduğu gözlemlendi. İstatistiksel analiz sonucunda nodüllerin içyapı özelliklerinin, malignite açısından anlamlı olmadığı saptandı ( $p > 0.05$ ).

77 nodülün 57'sinde (%74) nodül sınırı düzenli, 20'sinde (%36) ise düzensizdi. Malignite kuşkulu gurupta 11 (%55), benign gurupta 9 (%45) nodül düzensiz sınıra sahipti. İstatistiksel analiz sonucunda, düzensiz sınır özelliği ile malignite kuşkulu sitoloji arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ).

Parankim ekojenitesi ile sitolojik sonuçlar karşılaştırıldığında 77 nodülün 20'sinin hipoekoik; bunların da 11'inin (%55) malignite kuşkulu, 9'unun (%45) benign gurupta yer aldığı görüldü. Hipoekojenite ile malignite kuşkusu arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0.05$ ). Nodül parankim ekojenitesi değerlendirildiğinde hipoekoik nodüllerin, hipoekoik olmayanlara göre yaklaşık 4 kat daha fazla malignite riski taşıdığı saptandı (OR 4.006, %95 güvenlik sınırı 1.207-13.294).

77 nodülün 49'unda (%64) kalsifikasyon olduğu saptandı. Bu nodüllerin detaylı değerlendirilmesinde; 22'sinde (%44.9) mikrokalsifikasyon, 15'inde (%30.6) kaba kalsifikasyon, 12'sinde (%24.5) ise periferik kalsifikasyon saptandı. Malignite kuşkulu 28 nodülün 14'ü (%50), benign olan 49 nodülün de 8'i (%16.3) mikrokalsifikasyon içeriyordu. İstatistiksel analiz sonucunda

mikrokalsifikasyon varlığı, malignite açısından anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Lojistik regresyon analizlerinde de kalsifikasyon genel olarak bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Mikrokalsifikasyon varlığının, kalsifikasyon içermeyenlere göre malignite kuşkusunu 5.53 kat artırdığı saptandı (OR 5.53, %95 güvenlik sınırı 1.557-19.663). Tablo 2’de nodüllerin fizik muayene ve sonografik bulgularının sitolojik sonuçlar ile karşılaştırılması sonucu elde edilen istatistiksel sonuçlar gösterildi.

**Tablo-2:** Benign ve malignite kuşku nodüllerde fizik muayene ve USG özelliklerinin sitolojik sonuçlar ile karşılaştırılması

<b><u>Nodül özellikleri</u></b>	<b><u>Benign (n=49)</u></b>	<b><u>Kuşku (n=28)</u></b>	<b><u>p değeri</u></b>
Sert nodül	7(%29)	17(%71)	< 0.001*
Soliter nodül	26(%65)	14(%35)	0.139
Ortalama çap (mm)	18.9±7.4	17.2±6.3	0.381
Periferik halo varlığı	18(%67)	9(%33)	0.685
Solid nodül	27(%58)	19(%42)	0.272
Düzensiz sınır	9(%45)	11(%55)	0.044*
Hipoekoik nodül	9(%45)	11(%55)	0.023*
Mikrokalsifikasyon	8(%36)	14(%64)	0.008*
Santral vaskülerite	2(%25)	6(%75)	0.054

### **Doppler USG Bulguları**

Nodüllerin vasküler özellikleri periferik, santral, miks ve vasküler olmayanlar şeklinde sınıflandırıldığında; santral vaskülerite 8 (%10.5), periferik vaskülerite 23 (%29.8), mikst vaskülerite 42 (%54.5), non-vasküler görünüm 4 (%5.2) nodülde izlendi. Benign grupta 2 (%25), malignite kuşku grupta 6 (%75) nodülün santral vasküleriteye sahip olduğu belirlendi. Vasküler özelliklerin sitolojik sonuçlarla karşılaştırılması sonucunda anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Doppler USG ile saptanan vasküler indekslerin değerlendirilmesi sonucu; malign nodüllerde santral ve perifer RI ile santral ve perifer PI değerlerinin tamamının, malignite kuşkulu grupta anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 3). Her bir RI ya da PI değeri için belirlenen cut off değerinin üzerindeki santral ve periferik RI-PI ölçümlerinin, malignite kuşkusunu anlamlı ölçüde artırdığı saptandı (Tablo 4). Resim 1, 2 ve 3'te benign ve malign nodüllerin sonografik özellikleri gösterilmektedir.

**Tablo-3:** Benign ve malignite kuşkulu guruplarda vasküler belirteçler

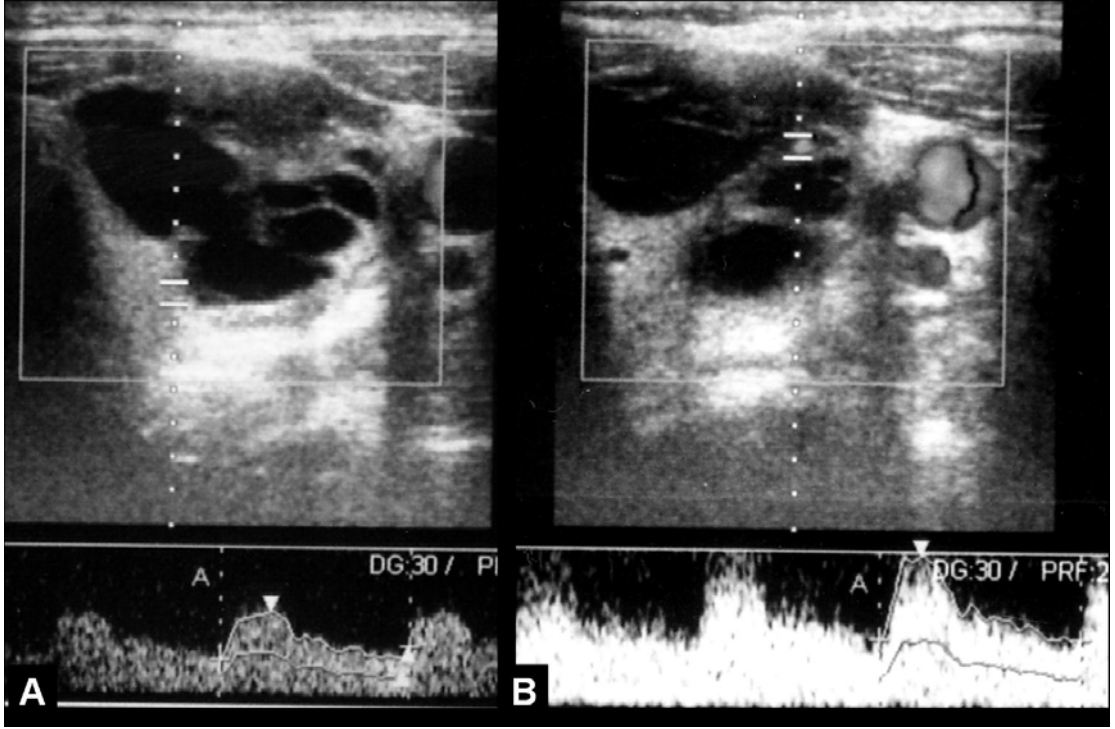
<u>Ortalama değer</u>	<u>Benign</u>	<u>Kuşkulu</u>	<u>p değeri</u>
<b>RI perifer</b>	0.59±0.12	0.70±0.15	0.001*
<b>PI perifer</b>	1.03±0.13	1.44±0.12	0.001*
<b>RI santral</b>	0.63±0.10	0.72±0.15	0.018*
<b>PI santral</b>	1.15±0.11	1.75±0.14	0.001*

RI: rezistivite indeksi, PI: pulsatilite indeksi.

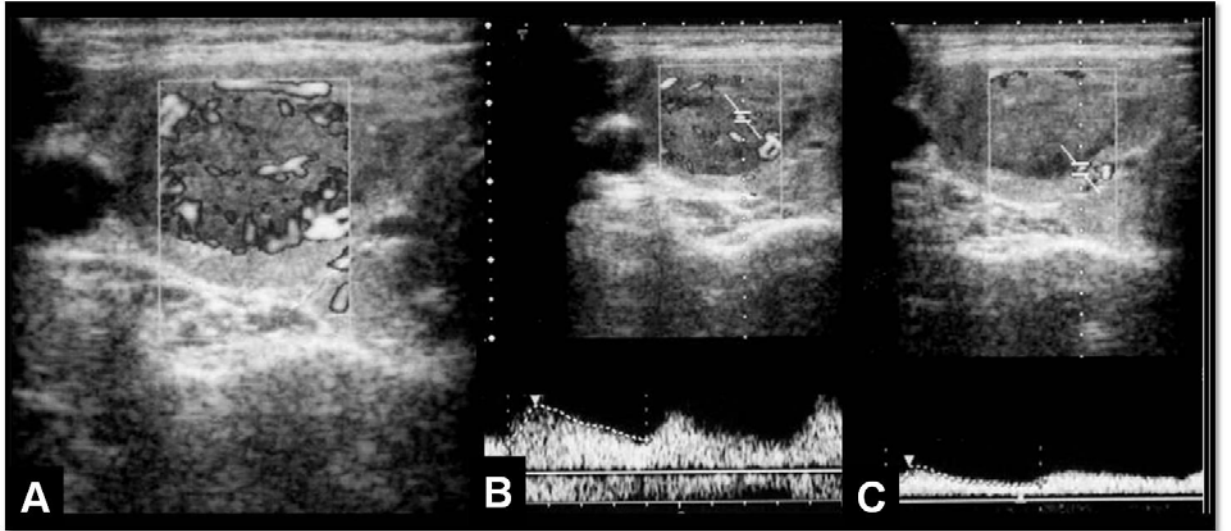
**Tablo-4:** Nodüler vaskülarite belirteçlerinin cut off değerleri ve bu değere karşılık gelen duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif olasılık oranları

<u>Vasküler Ölçümler</u>	<u>Cut off</u>	<u>Duyarlılık (%)</u>	<u>Özgüllük (%)</u>	<u>Pozitif olasılık</u>	<u>Negatif olasılık</u>
RI perifer	0.6	80	55.6	1.80	0.36
PI perifer	1.3	50	84.4	3.6	0.52
RI santral	0.73	47.6	89	4.3	0.59
PI santral	1.16	70	73	2.6	0.41

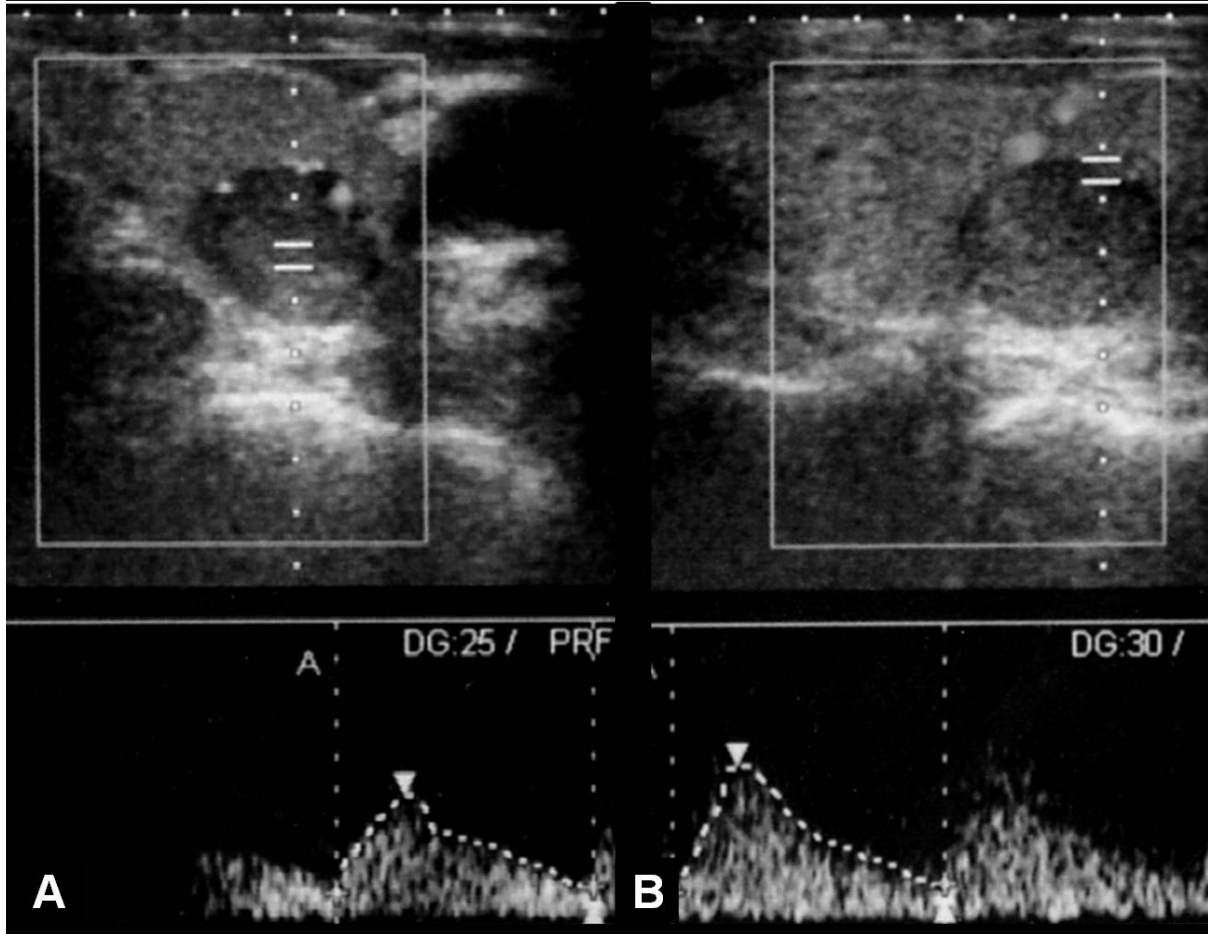
RI: rezistivite indeksi, PI: pulsatilite indeksi.



**Resim-1:** İİAB sonucu benign olan, hipoekoik, mikst, kalsifikasyon içermeyen, halosu olmayan, düzensiz sınırlı nodül. Spectral Doppler USG'de periferik arterde PI:0.66, RI:0.35 (A), santral arterde PI:0.81, RI:0.51 olarak ölçüldü (B).



**Resim-2:** İİAB sonucu benign olan, solid, izoekoik, miks vasküler nodül (A). Spectral Doppler USG incelemede santralde PI:0.91-Rİ:0.50 (B), periferde PI:0.73 RI:0.53 (C) olarak saptandı.



**Resim-3:** Histopatolojik inceleme sonucu malign olan, 12×11×11 mm boyutlarında solid, hipoekoik, mikst vasküler nodül. Spectral Doppler USG'de santral arterde PI:1.15, RI:0.73 (A), periferik arterde PI: 1.3, RI:0.76 (B) olarak ölçüldü.

## TARTIŞMA

Tiroid nodülleri sık rastlanan ve klinik olarak tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Tiroid nodüllerinin toplumda sık görülmesine karşın, bu nodüllerde malignite sıklığı %5 gibi düşük oranlarda bildirilmekte; ancak tiroid kanserlerinin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedaviyle beklenen yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle, erken tanılar önem taşımaktadır (2-4, 9, 35). Ultrasonografideki teknik gelişmeler, fizik muayenede saptanamayan nodüllerin saptanmasında artışa yol açmıştır (32, 34). Son zamanlarda çalışmalarda, tiroid nodüllerinde kanser riskini belirlemede sonografik kriterlerden yararlanılabileceği bildirilmektedir (6-9, 29-32).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamakta detaylı bir fizik muayene esastır. Palpasyon tiroid muayenesinin en önemli kısmıdır. Çalışmalarda malignite ile ilişkili fizik muayene bulguları; sert ve fikse lezyonlar, boyunda lenfadenopati bulunması ve bası semptomlarının varlığı olarak bildirilmektedir (20-22). Nodülde hızlı büyüme; kistik lezyonlarda ve nodül içine kanama gibi benign durumlarda da gözlenebilmesine rağmen, anaplastik karsinom ve kronik otoimmün tiroidit zemininde gelişen lenfomanın bulgusu da olabilir (60).

Bazı araştırmacılar tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde fizik muayene bulgularını; malignite açısından risk faktörü olarak kabul etmemektedirler (61-64). Buna gerekçe olarak ise; nodülün 10 mm üzerinde çapa sahip olsa bile, posterior yerleşimli olabilmesi ve/veya tiroid bezinin kapsülünü deforme etmemesi sonucu palpe edilememesi gibi nedenler sunmaktadırlar. Bizim çalışmamızda nodüllerin %62'si anterior yerleşimli olup, en az 10 mm'lik çapa sahip olmaları nedeniyle palpabl özellikteydi. Çalışmamızda palpasyonla sert olan nodüller ile malignite kuşkusu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi. Ayrıca bir olguda saptanan servikal lenfadenopatiye yapılan İİAB'nin metastatik karsinom ile uyumlu olup, aynı olgunun tiroid İİAB'sinin malign olması; servikal lenfadenopati varlığı ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiyi destekler nitelikteydi.

Multinodüler guatrı hastalarda her nodülün tek tek değerlendirilmesi ile birlikte malignite saptama oranında artış olması, multinodüler tiroid hastalığında malignite riskinin yok denecek kadar az olduğu kanısının geçerliliğini kaybetmesine yol açmıştır. Nodül bazında ele alındığında, multinodüler guatrı hastalarda nodül sayısı arttıkça malignite oranının azaldığı; ancak olgu bazında değerlendirildiğinde bu hastalardaki malignite oranının sanılanın aksine soliter nodüllerden farklı olmadığı görülmüştür. Frates ve ark. (6), 1985 hastanın 3483 nodülünü İİAB ile değerlendirdikleri çalışmaları sonucunda, tiroid kanseri prevalansının soliter ve multipl nodüllerde benzer olduğunu bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda olduğu gibi son araştırmalar da tiroid kanseri riskinin, nodül sayısından bağımsız olduğunu göstermektedir (7-9).

Multinodüler tiroid hastalığında; malignitenin genellikle boyut olarak en büyük nodülde saptanmasına karşın, 1/3 gibi azımsanmayacak bir oranda daha küçük boyutlu nodüllerde de gelişebildiği bildirilmektedir (33). Frates ve ark. (6), Papini ve ark. (7), Appetecchia ve Solivetti'nin (36) daha önce bildirildiği gibi bu çalışmada da; nodülün soliter olup olmaması dışında, boyut özelliklerinin de maligniteyi etkilemediği saptanmıştır. Bu bağlamda her nodül İİAB ile değerlendirilmelidir (6, 7, 9). Ancak teorikte ideal bir yöntem gibi görünmesine karşın, pratikte bu her zaman mümkün değildir. Ayrıca bu yaklaşım, daha fazla invaziv işlem ve daha çok maliyet gibi dezavantajlara da sahiptir.

Ultrason Fikir Birliği Toplantısı'nda (the Statement of the Society of Radiologist in Consensus Conference) nodül boyutu konusunda keskin sınırlamalardan kaçınılmıştır (8). Benign nedenlerle çocukluk çağında baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulamaları, ailede tiroid kanseri öyküsü, 20 yaş altı ve 70 yaş üzeri olmak gibi tiroid kanseri açısından risk faktörlerinin olması ile sonografik incelemede kalsifikasyon varlığı, solid veya solid ağırlıklı heterojen yapı gibi malignite açısından yüksek risk faktörlerinin olması durumunda 10 mm altındaki nodüllerin de İİAB ile değerlendirilmesi önerilmiştir (8).

Nodül boyutu ve malignite ilişkisi konusunda diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde etmemize karşın; İİAB için “cut-off” değerinin 10 mm ve üzerinde olması nedeniyle küçük boyutlu tiroid kanserlerinin saptanamamış olması, bu çalışmanın sınırlamalarından birini oluşturmaktadır. Ancak olgularımızın hiçbirinin anamnezinde malignite risk faktörü olmaması ve 10 mm'nin altında olduğu için İİAB yapılmayan nodüllerin hiçbirinin sonografik olarak malign özellik taşıyamaması, olası belirlenememiş malignite oranının çalışma sonuçlarını etkilemeyecek kadar düşük olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde, tiroid kanseri açısından belirlenen sonografik risk faktörleri değişkenlik göstermektedir. Bunlardan biri periferik halo dur. Bazı araştırmacıların periferik halo varlığını, bazılarının ise yokluğunu malignite ile ilişkili bulmaları çelişki yaratmaktadır (9, 23, 36, 65, 66). Bizim çalışmamızda ise, periferik halo ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Frates ve ark. (6) da, çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmiş olup, malignite riski açısından periferik halonun güvenilir bir parametre olmadığını düşünmektedirler. Bu nedenle son yapılan çalışmalarda, malignite riskini belirlemede, periferik halo değerlendirmeye alınmamıştır (67-71).

Çalışmamızda periferik halo dışında; sonografik olarak solid, kistik ya da heterojen olarak sınıflandırılan içyapı özelliklerinin de, malignite kuşkusuna katkısı olmadığı saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde 230 vakalık araştırmaları sonucunda Appetecchia ve Solivetti (36), solid yapının malignite riski taşımadığını bildirirken; incelenen nodül sayısının binli rakamlarla ifade edildiği çalışmalarda, solid yapının doğrudan malignite ile ilişkili olduğu savunulmaktadır (6, 67, 69, 71). Çalışmamızda sitolojik olarak malignite kuşkulu nodüllerde solid yapının daha fazla gözlenmesine karşılık; solid yapı ile malignite arasında ilişki saptanamamış olmamız, büyük oranda olgu sayımızın az olmasından kaynaklanmaktadır.

Son yayınlarda, nodüllerin sonografik incelemede saptanan kenar özellikleri ile malignite riski arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir. Frates ve ark. (6), kenar özellikleri ile malignite arasında ilişki olmadığını bildirmiş olsalar da; son yapılan çalışmalar doğrultusunda (7, 67, 69, 71, 72) nodülün düzensiz sınırlara sahip olması, malignite açısından önemli bir risk faktörü

olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda da, nodül sınırlarının düzensiz olması ile malignite kuşkusunun arttığı saptanmıştır.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sonografide saptanan parankim ekojenitesi, malignite riskinin belirlenmesinde önem taşıyan bir diğer parametredir. USG'de parankim ekojenitesi normal tiroid parankimine göre hipoekoik, anekoik, hiperekoik, izoekoik ve miks olarak sınıflandırılmakta olup; hipoekoik nodüllerde malignite oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (6, 7, 33, 67, 69, 71, 72). Klinik pratikte tiroid nodüllerinin değerlendirilmesine ışık tutan birçok kapsamlı çalışma ile benzer şekilde; bu çalışmada da hipoekoik parankim özelliğinin malignite riskini artırdığı saptanmıştır. Bazı yazarlar ise ekojenite ile malignite arasında ilişki bulunmadığını savunmaktadır (32, 36).

Gri skala ultrasonografide saptanabilen parametrelerden biri de kalsifikasyon varlığı olup; mikrokalsifikasyon, kaba veya periferik kalsifikasyon şeklinde olabileceği gibi nodülün kalsifikasyon içermediği de gözlenebilir. Genel olarak kalsifikasyon içeren nodüllerde malignite riskinin yüksek olduğu saptanırken; diğer kalsifikasyon tipleri ile kıyaslandığında, mikrokalsifikasyonun malignite ile daha yakından ilişkili olduğu gözlenmektedir (36). Bazı çalışmalarda (6, 7, 67, 71), mikrokalsifikasyonun malignite açısından bağımsız risk faktörü olduğu ve mikrokalsifikasyon varlığı ile malignite riskinin sırasıyla 3 kat, 4.97, 6.4, 6.1 kat arttığı bildirilmektedir. Çalışmamızda mikrokalsifikasyon varlığı, literatür ile uyumlu olarak malignite açısından anlamlı bulunmuştur (6, 7, 67, 69, 71, 72). Buna ek olarak lojistik analizler sonucunda mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde, kalsifikasyon içermeyen nodüllere kıyasla malignite riskinin 5.53 kat arttığı gözlenmiş olup; mikrokalsifikasyon malignite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Son zamanlarda tiroid nodüllerinde malignite riskini değerlendirmede, Power Doppler USG tekniği ile nodülün vaskülaritesinin belirlenmesi önem kazanmıştır. Bu teknikle yapılan incelemelerde nodüller; non-vasküler, periferik vasküler, santral vasküler veya hem periferik hem de santral vaskülarite gösteren miks vasküler nodüller olarak alt guruplara ayrılmaktadır

(2, 9, 35-37). Çeşitli yayınlarda genel olarak santral vaskülarite artışı, maligniteyi destekleyen bir bulgu olarak bildirilmektedir (7, 9, 36, 57, 67, 71, 73). Ancak bazı yazarlar intranodüler (santral) vaskülarite ile malignite arasında anlamlı ilişki olmadığını savunmaktadırlar (56, 74). Her ne kadar santral vaskülarite artışı maligniteyi destekleyen bir bulgu olarak kabul edilse de; De Nicola ve ark. (57) tarafından, santral vaskülaritenin izlenmemesi durumunda malignitenin dışlanamayacağı önemle vurgulanmaktadır. Bakhshae ve ark. (2) ise; malign nodüllerin hiçbirinde santral vaskülarite saptamadıkları çalışmalarını sonucunda, malign nodüllerin %90'nının mikrovasküler özelliklere sahip olduğunu bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda ise santral vaskülarite ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu durumun malignite kuşkulu nodül sayımızın az olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca teknolojik gelişmeler sonucu malign nodüllerin erken ve küçük boyutlarda iken saptanabilmesi; santral damarların yeterince belirginleşmemesine ve dolayısıyla santral vaskülaritenin izlenmemesine yol açabilir. Bunlar göz önüne alındığında; malignite riskinin belirlenmesinde subjektif bulgulara dayalı santral ya da periferik vaskülarite artışının araştırılması, güvenilir bir yöntem olarak değerlendirilmemelidir.

Çalışmamızda santral vaskülarite ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanamamasının diğer bir nedeni de; hasta, operatör ve/veya cihaz kaynaklı teknik sorunlara bağlı olabilir. Duvar filtresinin kalınlığı, araştırılan nodülün derinliği, puls repetition frequency (PRF) özelliği ve araya giren tiroid dışı dokuların absorpsiyon farklılıkları gibi cihazın teknik özelliklerine göre Doppler USG'nin duyarlılığı değişkenlik göstermektedir (2, 57). Doppler incelemeyi olumsuz etkileyen hastaya bağlı nedenler arasında ise; kooperasyon eksikliği, komşu arteriyel yapıların pulsasyonları, yutkunma ve nefes alıp verme gibi internal hareketler ve hastalar arasında izlenebilecek doku atenuasyon farklılıkları yer almaktadır (9, 57). İnceleme sırasında, radyoloğun tiroid dokusu üzerine fazla bastırması da vasküler yapıların gözlenmesini engelleyebilmektedir (2). Radyoloğun tüm bu etkenleri ve alınabilecek önlemleri bilmesi gerekmektedir. Radyologlar arasındaki inceleme yöntemi farklılıkları ve/veya hasta ya da cihaza bağlı



engellenemeyen olumsuz faktörler nedeniyle; çalışmamızda intranodüler vaskülerite ile malignite arasında ilişki saptanamamış olabilir.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde subjektif gözleme dayalı vasküler özelliklerin yanı sıra, spektral Doppler USG yöntemi ile nodüler damarların resistive indeksi (RI), pulsatilite indeksi (PI) ve kan akım hızı da ölçülebilmektedir (2). RI ve PI; damarın seyri, seçilen insonasyon açısı ve nodül boyutu gibi faktörlerden etkilenmeyen parametrelerdir (9, 35, 37). Damar içerisinden geçen kanın hız ölçümleri ise, operatörün seçtiği Doppler parametrelerinden etkilenebilmektedir (2, 9, 35, 37). Kan akım hızlarının incelendiği çalışmalar sonucunda, genel olarak hız değerlerinin malignite araştırmasında faydalı olmadığı bildirilmektedir (35, 37). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, spektral Doppler USG'nin malignite riskini belirlemedeki etkinliğini araştırmak amacıyla, yalnızca RI ve PI değerleri dikkate alınmış olup; hız değerleri istatistiksel olarak incelenmemiştir.

Araştırmamızda malign nodüllerde belirlenen RI ve PI değerlerinin, benign nodüllere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Literatür incelendiğinde; Argalia ve ark. (56), De Nicola ve ark. (57), Ivanac ve ark. (58), Yang ve ark.'nın (59) da RI değeri için benzer sonuçlar bildirdiği görülmektedir. Bakhshae ve ark. (2); malign nodüllerin ortalama PI değerini  $1.15\pm 0.33$ , ortalama RI değerini ise  $0.72\pm 0.13$  olarak saptamışlardır. Chammas ve ark. (9) ise; bu değerleri sırasıyla  $1.53\pm 0.63$  ve  $0.74\pm 0.12$  olarak bildirmişlerdir. Doppler USG'nin etkinliğini araştıran birçok çalışmada RI için malignite sınırı 0.75 olarak alınmış olup, PI değerini inceleyen yalnızca iki çalışma bulunmaktadır (2, 9). Bu çalışmaların sonuçları; bizim sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir. Malign nodüllerde saptamış olduğumuz RI değerleri (ortalama RI santral:  $0.72\pm 0.15$ , ortalama RI periferel:  $0.70\pm 0.15$ , ortalama RI:  $0.71\pm 0.15$ ) literatürle tam uyumlu olup; PI değerleri (ortalama PI santral:  $1.75\pm 0.14$ , ortalama PI periferel:  $1.44\pm 0.12$ , ortalama PI:  $1.59\pm 0.13$ ) bu çalışmalara kıyasla minimal yüksek olmakla birlikte oldukça yakın bulunmuştur.

RI ve PI değerlerinin her ikisinin de malign nodül araştırılmasında kullanıldığı, yalnızca iki çalışma bulunmaktadır (2, 9). Bu çalışmalarda

nodüllerin RI ve PI değerleri hesaplanırken, santral ve periferde saptanan vasküler yapıların RI ve PI değerlerinin ortalaması alınmış ve çıkan sonuç nodülün RI ve PI değeri olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, nodüllerin hem santral hem de perifer RI ve PI değerleri ayrı ayrı değerlendirilmiş olup; bu yönüyle diğer iki çalışmadan ayrılmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde RI ve PI değerlerini ayrı ayrı değerlendiren başka bir çalışma, bilgilerimiz dahilinde bulunmamaktadır.

Bu çalışmada; santral ve perifer RI-PI değerlerinin tamamının, malignite kuşkulu gurupta istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bu durumun sebebi; malign nodüllerde aşırı sellüler proliferasyon sonucu bazı damarlarda stenoz ve/veya oklüzyon gelişmesi olabilir. Stenotik damarlarda izlenen düşük diyastolik-yüksek sistolik akım, yüksek RI ve PI değerlerine neden olmaktadır (2, 9).

Birçok çalışmada; USG ölçümlerinde saptanan antero-posterior çapın transvers çapa oranı, malignite açısından yeni bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (33, 67, 69, 70). Bu parametrenin çalışmamıza dahil edilen her hastada düzenli olarak ölçülmemesi nedeniyle değerlendirmeye alınmamış olması, çalışmamızın gri skala USG ile ilgili sınırlamasını oluşturmaktadır. Malignite kuşkulu olguların önemli bir kısmının, çalışma süresi içinde opere olamaması nedeniyle, sonuçlarımızın büyük çoğunluğu sitolojik incelemeye dayanmaktadır. Histopatolojik sonuçlara ulaşamamış olmamız diğer bir limitasyonumuzdur. Genel olarak malign nodül sayısının az olması, çalışmamızın en önemli sınırlaması olup; bu alanda kapsamlı çalışmalara ve geniş serilere ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; tiroid nodüllerinde muayene bulguları ve sonografik özellikler malignite tanısını desteklemekle birlikte kesin tanı yöntemi İİAB'dir. Multinodüler guatrli hastalarda hangi nodüle İİAB yapılacağı konusu ise halen tartışma konusudur. Muayenede sert olarak palpe edilen nodüllerde malignite olasılığı artmıştır. Hipoekojenite, düzensiz sınır ve mikrokalsifikasyon varlığı genel anlamda malignite ilişkili sonografik kriterler olmakla birlikte patognomonik olarak kabul edilmemektedir. Periferik veya santral vaskülaritenin subjektif gözlemlere dayanması, Doppler USG ile malignite

araştırmada RI ve PI ölçümlerinin daha değerli olduğunu düşündürmektedir. Tiroid kanseri riskinin nodül boyutu ve sayısından bağımsız olduğu gerçeği göz önüne alındığında, doğru tanı konulması açısından, her nodülün İİAB ile değerlendirilmesi ideal bir yaklaşımdır. Ancak klinik uygulamalarda; nodül boyutunun küçük olması, yerleşiminin İİAB için uygun olmaması, hastanın yeteri kadar koopere olmaması gibi nedenlerle, tüm nodüllere İİAB yapmanın mümkün olmadığı multinodüler guatrılı olgulara sıkça rastlanmaktadır. Bu olgularda İİAB yapılacak nodülün seçiminde; detaylı sonografik inceleme yapılması, maligniteyi destekleyen bulguların ve özellikle yüksek RI-PI değerlerinin saptandığı nodüllerin İİAB ile değerlendirilmesi gerektiği kanısına vardık. Bu yaklaşımın; ülkemiz koşullarında uygulanması gereken, daha az maliyetli ve minimal invaziv bir yöntem olduğu izlenimi edindik.

## KAYNAKLAR

1. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New England Journal of Medicine* 1993; 328:553-65.
2. Bakhshae M, Davoudi Y, Mehrabi M, et al. Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules. *Laryngoscope* 2008; 118:2182-6.
3. Boelaert K, Horacek J, Holder L, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4295-301.
4. Ridgway EC. Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner Ingbar's the thyroid*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Raven Press; 2000. 949-58.
5. Gharib H, Goeliner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. An appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-9.
6. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3411-7.
7. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-6.
8. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Washington, DC, October 26-27, 2004. RSNA, 2005.
9. Chammas MC, Gerhard R, Souza de Oliveira IR, et al. Thyroid nodules: Evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:874-82.
10. Erdoğan MF. Günümüzde tiroid hastalıklarına yaklaşım. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2006; 13:132-51.
11. Rousset BA, Dunn JT. The thyroid and its diseases. Chapter 2: Thyroid hormone synthesis and secretion. [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org). April 2004.
12. Rich P. The thyroid nodüle. *Annals of Internal Medicine* 1982; 6:221-32.
13. Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu SW. Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1984; 144:1169-73.
14. Ingsbar HS, Brauerman EL (eds). *Werner's the thyroid*. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1989.
15. Van Herler AJ, Ich P, Ljung BE, et al. The thyroid nodule. *Ann Intern Med* 1982; 96:221-32.
16. De Groot LJ. Thyroid neoplasia. In: De Groot et al (eds). *Endocrinology Vol 1*. 3rd edition. New York: Grune & Stratton; 1995. 834-54.
17. Oertel JE: Livolsi. Pathology of Thyroid Diseases. In: Ingbar SH, Braverman LE (eds). *Werner's The Thyroid*. 5 th edition. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1986. 651-86.

18. Holm LE, Dahlqvist I, Engs M, et al. Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy. *New England Journal of Medicine* 1980; 303:188-91.
19. Greenspan FS. The problem of the nodular goitre. *Med Clin N Am* 1991;1:195-209.
20. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141:259-77.
21. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93:363-9.
22. Franklyn JA, Daykin J, Young J, Oates GD, Sheppard MC. Fine needle aspiration cytology in diffuse or multinodular goiter compared with solitary thyroid nodules. *BJM* 1993; 307:240.
23. Decherd ME, Ryan MW. Evaluation of the thyroid nodule. *Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of otolaryngology* 2002.
24. Singer AP. Clinical approach to thyroid function testing. In: Falk SE (eds). *Thyroid disease*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997. 41-52.
25. Tunçbilek A. Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. İşgör A (eds). *Tiroid hastalıkları ve cerrahisi*. 2. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. 169-75.
26. Watters AK, Wattess DAK, Ahuja AT, et al. Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *The Am J Surg* 1992; 164:654-7.
27. Hamburger JI, et al. Increasing the accuracy of fine needle biopsy for thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:1035-41.
28. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181:683-7.
29. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine needle aspiration of thyroid incidenteloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:21-8.
30. Khoo MLC, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck* 2002; 24:651-5.
31. Peccin S, de Castro JAS, Furlanetto TW, et al. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2002; 25:39-43.
32. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB. Common and un common sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1083-90.
33. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:687-91.
34. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk of malignancy of thyroid nodules assessed by sonographic criteria. *J Ultrasound Med* 2004; 23:1455-64.
35. Fukunari N, Nagahama M, Sugino K, Mimura T, Ito K. Clinical evaluation of Color Doppler Imaging for the Differential Diagnosis of Thyroid Follicular Lesions. *World J Surg* 2004; 28:1261-5.

36. Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour Doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma. *Horm Res* 2006; 66:249-56.
37. Tamsel S, Demirpolat G, Erdogan M, et al. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clinical Radiology* 2007; 62:245-51.
38. Razek AAK, Sadek AG, Kombar OR, Elmahdy TE, Nada N. Role of apparent diffusion Coefficient Values in differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* Mar 2008; 29:563-8.
39. Tunca F, Giles Y, Salmaslioglu A, et al. The preoperative exclusion of thyroid carcinoma in multinodular goiter: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging versus ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Surgery* 2007; 142:992-1002.
40. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, Kirsh JC. Diagnostic imaging of the thyroid gland. In: Falk SE. *Thyroid Disease*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997. 135-43.
41. Mc Henry CR, Walfish PG, Rosen IB, et al. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy: A dilemma in management of nodular thyroid disease. *The Am Surgeon* 1993; 59:415-8.
42. De Los Santos, Rafogha SK, Cunningham JJ, et al. Cystic thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1990; 150:1422-7.
43. Ballagh RH, Crammer H, Lampe HB, et al. Accuracy of fine-needle aspiration in the preoperative diagnosis of thyroid neoplasia. *The Journal of Otolaryngology* 1994; 23(5):360-5.
44. Hamming JF, Gosling BM, Vansteenis GJ, et al. The value of fine needle biopsy in patient with nodular thyroid disease divided to in groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990; 150:113-6.
45. Harsoulis P, Leontsini M, Economov A, et al. Fine-needle aspiration biopsy cytology in the diagnosis of thyroid cancer; comparative study of 213 operated patients. *Br J Surg* 1986; 73:461-4.
46. Koloğlu S. Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. *Türkiye Bilimleri Dergisi* 1990; 10:354-62.
47. Pepper GM. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid nodule. *Arch Intern Med* 1989; 149:594-6.
48. Hall TL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; 63:713-25.
49. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000; 10:235-9.
50. Tomimori EK, Camargo RY, Bisi H, Medeiros-Neto G. Combined ultrasonographic and cytological studies in the management of thyroid nodules. *Biochimie* 1999; 81:447-51.
51. Schwartz AE. The place fine needle biopsy in the diagnosis of nodules of the thyroid. *Surgery Gynecology and Obstetrics* 1982; 155:54-8.
52. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295:2164-7.

53. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:1-33.
54. Kaplan MM. Evaluation of thyroid nodules by needle biopsy. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner, Ingbar's the thyroid*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Raven; 2000. 441.
55. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156:2165-72.
56. Argalia G, D'Ambrosio F, Lucarelli F, et al. Echo Doppler in the characterization of thyroid nodular disease. *Radiol Med (Torino)* 1995; 89:651-7.
57. De Nicola H, Szejnfeld J, Logullo AF, et al. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *J Ultrasound Med* 2005; 24:897-904.
58. Ivanac G, Brkljacic B, Ivanac K, et al. Vascularisation of benign and malignant thyroid nodules: CD US evaluation. *Ultraschall in Med* 2007; 28:502-6.
59. Yang TF, Wang JD, Luo HJ, Wang XY, Li FH. Relationship between ultrasonographic velocimetric parameters and microvessel density in patients with papillary thyroid carcinoma and its clinical significance. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Jing Wai Ke Za Zhi* 2007; 42:126-9.
60. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedback FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24:102-32.
61. Schneider AB, Bekerman C, Leland J, et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: Comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4020-7.
62. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentelomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154:1838-40.
63. Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 1995; 5:273-6.
64. Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical vs. ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practise. *J Clin Ultrasound* 1992; 20:37-42.
65. Solbiati L, Livraghi T, Ballarati E, et al. *Ultrasound of superficial structures: high frequencies, Doppler and interventional procedures*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995.
66. Holden A. The role of colour and duplex Doppler ultrasound in the assessment of thyroid nodules. *Australian Radiol* 1995; 39:343-9.
67. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *Q J Med* 2007; 100:29-35.
68. Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, et al. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence and greyscale and colour Doppler pattern in an adult

- population screened by real-time compound spatial sonography. *Radiol med* 2006; 111: 989-98.
69. Kim JY, Lee CH, Kim SY, et al. Radiologic and pathologic findings of nonpalpable thyroid carcinomas detected by ultrasonography in a medical screening center. *J Ultrasound Med* 2008; 27:215-23.
  70. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247:762-70.
  71. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, et al. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clinical Endocrinology* 2005; 63:689-93.
  72. Camargo RYA, Tomimori EK, Knobel M, Medeiros-Neto G. Preoperative assessment of thyroid nodules: role of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy followed by cytology. *Clinics* 2007; 62:411-8.
  73. Varverakis E, Neonakis E, Tzardi M, Chrysos E. Role of color Doppler ultrasonography in the preoperative management of cold thyroid nodules. *Hormones* 2007; 6:44-51.
  74. Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T, Makino N. Intratumoral blood flow: evaluation with colour-Doppler ultrasonography. *Radiology* 1987; 165:683-5.



## TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki ihtisas sürem içerisinde, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen bütün hocalarıma en içten Őükranlarımı sunarım. İhtisasıma başladığım ilk günden itibaren desteğini esirgemeyen çok değerli hocam ve aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Ercan Tuncel'e ve samimiyetlerine tüm kalbimle inandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Enver Dolar ve Prof. Dr. Rıdvan Ali'ye ayrıca teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Patoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ömer Yerci'ye, Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda görev yapan Uzm. Dr. Gökhan Gökalg ve Dr. Oktay Algın'a, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'nda görev yapan ađatay Büyükuysal'a, rotasyon yaptığım tüm kliniklerdeki öğretim üyelerine ve asistanlık sürecinin acı tatlı günlerini birlikte paylaŐtığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teŐekkürü bir borç bilirim.

## ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Ankara'da doğdum. Ahmet Vefik Paşa İlkokulu'nu bitirdikten sonra ortaokul ve lise eğitimimi Ankara Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2003 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda, araştırma görevlisi olarak eğitimime devam etmekteyim.