

S.S.K.
TEPECİK HASTANESİ
II.CERRAHİ KLİNİĞİ
ŞEF: DOÇ.ĐR. BAHATTİN CANBEYLİ

DOMİNANT ve SOLİTER TİROİD
NODÜLLERİNİN TANISINDA
İNCE İĞNE ASPIRASYON BİOPSİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Metin YEŞİLTAS

İZMİR - 1993

Genel cerrahi ihtisasımı yaptığım süreç içerisinde kendime örnek aldığım ve bundan sonra da alacağım, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük katkıları olan, cerrahi alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeleri yakından takip eden ve hayata geçirebilen değerli hocam
2.Genel Cerrahi Servis Şefi;

Sayın Doç.Op.Dr.Bahattin Canbeyli'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Cerrahi bilgi ve becerilerimin gelişmesinde yoğun emekleri geçen değerli ağabeylerim;

Servis şef yardımcımız Sayın Op.Dr.Hüseyin Coşkunçay'a

Baş asistanımız Sayın Op.Dr.Nejat Akyıldız'a

Servis uzmanlarımız Sayın Op.Dr.Muharrem Karaoğlan, Sayın Op.Dr.Sevket Altınbulak, Sayın Op.Dr.Bekir Özenen, Sayın Op.Dr.Yahya Çapkis, Sayın Op.Dr.Haydar Şimşek, ve servisimizden ihtisas alıpta ayrılan Sayın Op.Dr.Hilmi Ziya Sertöz ile Sayın Op.Dr.Mustafa Yigit'e,

Ayrıca rotasyon dönemlerimde bilgilerinden yararlandığım Kadın Hastalıkları ve Doğum Servis Şefi Sayın Op.Dr. Süreyya Menteshoğlu'na,

Patoloji bölümü Şefi Sayın Doç.Dr.Ümit Bayol'a

Üroloji Klinik Şefi Sayın Doç.Op.Dr.Ali Rıza Ayder'e

Ortopedi Klinik Şefi Sayın Op.Dr.Rıfkı Us'a

Göğüs Cerrahisi Klinik Şefi Sayın Op.Dr.Oktay Başok'a

Anestezi ve Reanimasyon Bölüm Şefi Sayın Uzman Dr.Semiramis Oyman'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, yardım ve dost-

luklarını unutamiyacagim asistan arkadadaslarima, 2.Genel Cerrahi Servisi hemşire ve personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Dr. Metin Yeşiltas

İZMİR - 1993

1. GENEL GİRİŞ	1
2. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	5
3. TİROİD BEZİNİN CERRAHİ ANATOMİSİ	5
4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	9
5. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	12
6. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	17
7. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	24
8. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ VE KANSER	30
9. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	34
10. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	41
11. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	45
12. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	52
13. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	53
14. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	54

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER:	
A. TIROID BEZİ EMBRİYOLOJİSİ.....	3
B. TIROID BEZİNİN CERRAHİ ANATOMİSİ.....	5
C. TIROID BEZİ FİZYOLOJİSİ.....	9
D. İİAB TARİHÇESİ	15
E. TANI YÖNTEMLERİ	17
F. TIROID NODÜLLERİNİN GELİŞİMİ	28
G. TIROID NODÜLLERİ VE KANSER	30
3. MATERYAL METOT	38
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	52
7. ÖZET	53
8. KAYNAKLAR	54

GİRİŞ

Tiroid nodülü olan hastaların klinik değerlendirilmesi, benign lezyonları malignlerden ayırarak uygun tedavi yönteminin seçilmesi konusunda uzun yıllardan beri farklı görüşler bildirilmektedir. Oysa tiroid nodülü klinikte çok sık karşılaştığımız bir tiroid bezi hastalığıdır.

Belirgin klinik semptomlara neden olan fonksiyone nodüller tanı ve tedavi yönünden klinisyen için problem yaratmaz. Nodül büyük değil ve hipertiroidizm tablosuna neden olmuyorsa ve malign potansiyeli olmadığı belirlenebiliyorsa cerrahi girişim gerektirmez. Ancak nodülün böyle bir potansiyeli olmadığına güvenilir bir şekilde belirlenmesi gerekir.

Yurt dışında belirtilen çeşitli serilerde genel popülasyonda tiroid nodülü oranı %2-6 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise üç milyondan fazla guatr hastası olduğu tahmin edilmektedir.

Klinikte en önemli problem soliter tiroid nodüllerinin bir noplazik gelişimmi yoksa basit bir nodülmü (kistik, hemorajik, hiperplazik, enflamatuar) olduğunu ayırt etmektir.

Tiroid karsinomlarında zamanında konulan tanı ve uygun tedavi yönteminin seçilmesi ile hastaların çoğunun yaşamaları 20-25 yıla kadar uzamakta hatta bir kısmında hastalık tamamen ortadan kalkmaktadır. Sürvisi son derece kötü olan anaplastik karsinomların uzun süre mevcut diferansiye karsinomlar zemininde geliştiği gerçeği göz önüne alınırsa konunun önemi daha iyi anlaşılacaktır.

Tiroid Ca insidansı düşük olamakla beraber endokrin malign neoplaziler içinde ilk sırada yer alır. İnsidans %0.03

olarak tahmin ediliyor. Diğer tüm karsinomların %0.5-1.3'ünü oluşturur.

Soliter veya dominant tiroid nodülü saptanan hastalarda bunların Ca'mı yoksa diğer nodül yapıcı tiroid hastalıklarının olduğunun ayırıcı tanısı yapılmalı ve uygulanacak cerrahi müdahalenin gerekliliği, zamanı ve boyutları belirlenmelidir. Bu amaçla geliştirilen sintigrafi, ultrasonografi, ve diğer laboratuvar yöntemleri nodülün biyolojik yapısı hakkında fikir verememekte ve indirek olarak bizi yönlendirebilmektedir.

Bu durum göz önüne alınarak son yıllarda tiroid nodüllerinde iğne biopsisi uygulama alanına girmiştir. Bu yöntem ince iğne, kalın iğne, kesici iğne ve döner burgulu iğne kullanılarak çeşitli şekillerde denenmiştir. Ve sonuçta en iyi yöntem olarak ince iğne Aspirasyon Biopsisi (IIAB) olduğu gösterilmiştir.

Benim bu çalışmadaki amacım, klinik olarak ötiroid durum da olan, dominant ve soliter tiroid nodüllü hastalarda preoperatif IIAB yaparak postoperatif histopatolojik sonuçlarla karşılaştırmak; sensitivite, spesifite ve genel doğruluk oranını hesaplamaktır. Ayrıca kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir, güvenilir, ucuz, komplikasyonları az olan bu yöntem ile operasyona giden hasta sayısının azaltılabileceğini literatür bilgilerini de ekliyerek tartışmak ve bir tanı modülü olarak IIAB'nin rutin olarak kullanılmasını telkin etmektir.

EMBRİYOLOJİ

En erken gelişen glandüler yapı olan tiroid, gestasyonun 16-17. gününde 2 mm'lik embriyoda foregut döşemesinde bir çıkıntı şeklinde kendini gösterir. Bu divertikül, birinci çift farengeal poşların arasından çıkan endodermal bir ceptir. Tiroid üç primordial taslaktan gelişir: medial taslak farengeal döşemeden, çift olan lateral taslaklar dördüncü farengeal poşun kaudal kısmından gelişmektedir.

Median (primer) divertikül dilin ön ve arka rudimenter kısımları arasından çıkmakta olup tiroglossal kanalla farenkse bağlanır. Tiroglossal kanal, primitif tiroid ile dilin foremen çekum'u arasında içi oyuk bir bağlantıdır. Kanal 6. haftada solid bir sap halini alıp dağılır. Epitel kaldığı takdirde tiroglossal kanal kisti, fistülü veya ektopik tiroid dokusu gelişebilir. Distal uç sebat ettiğinde, piramidal lob halini alır.

Median tiroid kütlesi aşağıya ve yana doğru gelişerek iki lob halini alır. Sapının atrofiye uğramasıyla serbest kalır ve gelişmekte olan kalbin aşağıya doğru çekmesi ile yaklaşık 7. haftada boyundaki son yerini alır. Daha sonra büyüyüp aşağıya ve geriye doğru trakea ve özefagus, yukarıya farenkse ve larenkse doğru gelişir. Sternothyroid kasının tiroid kartilajının oblik çizgisine yapışması ile yukarıya doğru genişlemesi son bulur.

Lateral taslaklar median lobla birlikte gelişerek 7. haftada arka yüzle birleşir. Bunların 4. farengeal poşla bağlantıları kaybolur ve gelişmekte olan medial loblarla sarılırlar

0-9 haftalık embriyoda tiroidin son göklünü aldığı görü-
lür. Insandaki bu lateral taslaklar, muhtemelen parafolikü-
ler veya C hücrelerinin kaynağıdır. Lateral taslaklar geliş-
mesini tamamlamış tiroid kütlesine çok az katkıda bulunurlar.
Fakat fetal tiroid erişkin tiroidine kıyasla daha fazla para-
folliküler hücre içerirler. Bu hücreler meduller tiroid kar-
sinomunun meydana gelmesine yol açarlar. Tiroid kapsülü fetal
hayatın nispeten daha geç bir döneminde mezankimal dokudan
oluşur ve paratiroid bezleri bu kapsülün içinde bulunabilir.

Birçok doku veya organlar, embriyolojik gelişmeleri sıra-
sında tiroid bezinden geçip aşağı doğru indiklerinden, medi-
astinum, perikard, kalp ve diafragma gibi ektopik odaklara ti-
roid dokusunu taşıyabilirler. (1,2)

Normal tiroid bezi iki loblu olup bu iki lob istmusla birbirine bağlanmıştır. Orta hattaki piramidal lob tiroglossal sapın bakiyesidir; vakaların % 40'ında bulunur. Genellikle istmustan yukarda hyoid kemiğine, nadirende dil köküne kadar uzanır. Yeni doğanda tiroid 1.5 gram ağırlığında olup, erişkinde 25(+5) gramdır.

Boyunda; derinin altında fasiyal sinirin servikal dalı ile inerve edilen düz platizma kası bulunur. Bu kas kaldırıldığında yüzeysel fasyadaki external ve anterior juguler venler görülür. Derin servikal fasyanın dış tabakası, strap kaslarını (tiroid önü kaslarını) örter. Fasyanın orta tabakası tiroid bezi, trakea ve özefagusu örter; karotis kılıfıylada bağlantılıdır. Fasyanın derin katı vertebra korpusunu ve paravertebral kasları kuşatır. Servikal fasyanın orta ve derin katları ile sternothyroid kası tiroid bezinin "cerrahi kapsülünü" oluştururlar.

Tiroid önü kaslar çift olup çıktıkları ve yapıştıkları yere göre isimlendirilirler. Yüzeysel olan sterno-hyoid kası, manibriumun arka yüzü ve klavikuladan başlayıp hyoid kemiğin alt kenarına yapışır. Daha derinde olan sterno-tiroid kası da manibriumun arka yüzünden başlayıp tiroid kartilajının oblik çizgisine yapışır. Tiro-hyoid kası, sterno-tiroid kasının yapıştığı yerden başlayıp tiroid membranın üzerinden yükselerek hyoid kemiğine yapışır. Bu kasların lateralinde yer alan omo-hyoid kasının merkezi tendonda birleşen alt ve üst karınları mevcuttur. Bu kasların görevi hyoid kemiğini yutma sırasın-

da stabilize ederek larenksin stabilizasyonuna yardımcı olur. Kaslar C1, C2, C3 seviyelerindeki spinal kordtan çıkan ansa servikalis siniri tarafından inerve edilir.

Bezin derin yüzeyi trakea, özefagus, rekürren laringeal sinirler, inferior juguler ven, arteria karotis komminis, vaguslar ve inferior tiroid arterleri ile ilişkidir. Tiroid bezi oblik çizgiye doğru tiroid kartilajının alt yarısı, kri-koid kartilaj ve üst 5 veya 6 trakeal halka üzerinde uzanabilir. Tiroid bezi trakeaya iki taraflı fibröz bant ile tutunmuştur. Bu fibröz doku kalınlaştığında " tiroid pedikülü " olarak anılır. N.rekürens bu tiroid pedikülü üzerinden veya altından geçip larenkse girer.

VENLER: External ve anterior juguler venler, platisma kası ile derin servikal fasyanın yüzeysel tabakası arasında seyretmektedir. Kominikan ven pleksusları, anterior juguler venleri birbirine ve external juguler venlere bağlarlar. Anterior juguler ven genellikle internal juguler vene boşalır, bazen direk olarak subklavian vene açılır. Tiroid venleri bezi, üst kutuptan (superior tiroid venleri), lateral yüzden (lateral veya orta tiroid venleri) ve alt kutuptan (inferior tiroid venleri) terkederler. Superior ve lateral venler internal juguler ven ile birleşir. Inferior tiroid venleri direk olarak brakiosefalik vene açılır.

ARTERLER: Tiroid bezi esas olarak superior ve inferior tiroid arterleri ile kanlanırlar. Bazı perforan arterler trakeadan gelebilir. Bazende a.tiroidea ima bulunur. Superior tiroid

arteri external karotis arterinin ilk dalıdır. Tiroid bezine ulaştığında beze parmak şeklinde giren iki dala ayrılır. Ön ana dal bezin ön yüzü üzerinde seyrederek. Arka büyük dal inferior tiroid arterin yükselen dalı ile anastomoz yapar. Superior tiroid arteri bezin üst yarısını ve isthmusun üst kısmını beslemektedir. Inferior tiroid arteri subklavya arterinin tiroservikal trunkusundan çıkar. 6. servikal vertebra hizasında a.karotis komminis'in altından çıkıp uzun ve kıvrımlı bir yol izler. Tiroidin orta ve 1/3 alt kısımlarının birleştiği yerin arkasına doğru aşağıya inen ve çıkan dallara ayrılır. Bu dallar superior ve inferior paratiroid bezlerine dallar göndermektedir. Inferior tiroid arteri ve bunun terminal dalları, reküren laringeal sinirle yakın ilişki içindedir. Bu sinirin önünde, arkasında veya dallarının arasında bulunabilir. Tiroidea ima arteri olduğunda, aorta veya brakiosefalik arterden çıkıp yukarıya doğru yükselip istmusa girer.

SİNİRLER: Tiroid bezi otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleri ile inerve olur. Sempatik sinir lifleri servikal sempatik ganglionlardan çıkarak kan damarlarının etrafında beze gelirler.

Parasempatik sinir lifleri n. laringeus superior ve inferiorından ayrılan sinir dalları ile gelir. N. laringeus inferior solda vagusun arkus aortayı çaprazladığı yerden, sağda n.laringeus inferior vagusun subklavian arteri çaprazladığı yerden ayrılır ve her ikisinde trakeaözefageal oluktan ilerliyerek (%68-75) bezin arkasında cricothyroid eklemin köşesinden larinkse girer. Cricoaritenoid adaleleri inerve edip vokal kordların pozisyonunu sağlar. N.laringeus inferiorun duyu

lifleri n. laringeus superiorun internal lifleri ile birleşerek "galen anastomozunu" yapar.

N.laringeus superiorun internal ve external dalı bulunur. Internal dalı duyu lifleri taşıyıp larinks üst bölümü mukozasının inervasyonundan sorumludur. External dal motor dal olup cricotyroid adaleleri inerve eder ve üst kutuplardan 1 cm üst tarafta seyreder.

LENFATIKLER: Tiroid bezi lenfatiklerden zengindir. Tiroid folliküllerini çevreleyen ve parafoliküler hücrelere komşu olan yaygın intraglanduler ve intralober lenfatik ağı mevcuttur. Bu intraglanduler lenfatik trunkuslar kapsüler venlere yakın olup tiroidi drene eden daha büyük venlere doğru bu venleri izlerler. Kapsüler lenfatiklerin, istmus ve karşı loba ile iştirakleri bulunabilir. Bu akımın yönü sağa doğrudur. Tiroidde yüksek oranda multifokal veya intraglandüler metastatik karsinom varlığı, karsinomun istmusa veya karşı loba yayılması ve sağ toraksa doğru yayılma eğiliminin fazla olması lenfatik anatomi ile açıklanmaktadır.

Toplayıcı lenfatik damarların sayısı ve konfügurasyonu bezin konfügurasyonuna ve kanlanmasına bağlıdır. Superior, lateral ve inferior olmak üzere 3 ana efferent lenfatik yol vardır. 1/3 üst kısmı ve komşu istmusu drene eden superior zincir subdigastrik internal juguler düğümlere drene olur. Orta bölümü drene eden lateral yol internal juguler zincirde inferior ve lateral düğümlere ulaşır. Lobun alt yarısını ve istmusunda alt kısmını drene eden inferior yol pretrakeal, paratrakeal ve rekürren laringeal düğümlere boşalır. Bunlar timus bölgesinde ön üst mediastinal düğümlerle iştiraklidir.(1,2)

TIROID BEZİ FIZYOLOJİSİ

Tiroid Bezinin Fizyolojik Anatomisi: Tiroid bezi, içi kolloid ile dolu, çok sayıda kapalı folliküllerden teşekkül etmiştir. (Follikül çapı 150-300 mikron) Folliküllerin cidarı, follikül boşluğuna salgısını boşaltan küboid epitalyal hücrelerle döşelidir. Kolloidin ana maddesi, içinde tiroid hormonlarını içeren, büyük protein molekülü, "tiroglobülin"dir. Salgı ürününün, bir defa folliküllere girince, vücutta fonksiyon gösterebilmek için follikül epitelinden geriye emilerek kana geçmesi gerekmektedir. Dakikada bezin ağırlığının 5 katı kadar kan geçmektedir.

Iyot gereksinimi: Normal miktarda tiroksin sentezi için her yıl yaklaşık 50 mg veya her hafta 1 mg iyot'un besinlerle alınması gereklidir. Iyot eksikliğini gidermek için, tuz tableti, her 100.000 kısım sodyum klorüre 1 kısım sodyum iyodür isabet edecek şekilde iyotlandırılmıştır.

Ağız yolu ile alınan iyodürler, sindirim kanalından aşağı yukarı klorürler gibi emilerek kana geçmekte, fakat böbreklerin gayet yüksek oranda iyodürü plazmadan temizlemesi nedeniyle ile dolaşım sisteminde uzun süre kalmamaktadır. Nitekim böbreklerin iyodür klirensi dakikada 35 ml olup klorürler için ise sadece 1 ml dir. İlk üç gün zarfında alınan iyodürlerin üçte ikisi normalde idrarla kaybolmakta, ve geriye kalan üçte birinin hemen hemen tamamı tiroid bezinin hücreleri tarafından kandan selektif olarak alınmakta ve follikül içinde "tiroglobülin" şeklinde depo edilen ve daha sonra tiroksin şeklinde kana salgılanan tiroid hormonları yapımında kullanılır.

Iyodür Pompası (iyodür yakalama)

Tiroid hormonlarının oluşumundaki ilk dönem, iyodürlerin extracelluler sıvıdan tiroid bezi hücrelerine ve buradan follikül içine transferidir. Hücre membranları, iyodürleri aktif olarak follikül içine nakletmeye özel bir yeteneğe sahiptirler; buna "iyodür pompası" veya "iyot yakalama" adı verilir. (Iyot uptake) Normal bir tiroid bezinde iyodür pompası, iyodürü kandaki konsantrasyonunun 25 katı kadar teksif edebilmektedir. Ancak, tiroid bezi maksimal bir aktivite içinde ise, bu konsantrasyon kanınkinin 350 katına kadar yükselebilmektedir.

veza" pek ine döndür. Daha sonra iki diiodotirozin, alanin

TIROGLOBULİN TIROKSİN ve TRIODOTIRONİN OLUŞUMUNUN KİMYASI

Tiroid hücrelerinde tiroglobülün oluşumu ve salgılanması:

Tiroid hücreleri tipik protein salgılayan glandüler hücrelerdir. Molekül ağırlığı 660.000 olan "tiroglobülün" denilen büyük bir glikoprotein molekülünü sentez edip folliküllerin içine salgılamaktadır. Her tiroglobülün (T_g) molekülü içerir. Orta-

Her bir tiroglobülün molekülü 25 tirozin aa içerir, bunlarda tiroid hormonlarını teşkil etmek üzere, iyot ile birleşen başlıca maddelerdir. Bu hormonlar tiroglobülün molekülü içinde yapılırlar. Aslında depolan-

Tiroglobülün salgılanmasına ilave olarak, bez hücreleri, tiroid hormonu sentezi için gerekli iyodu, enzimleri ve diğer maddeleri de temin eder. Bu sentezin sadece pek ufak bir kısmı, tiroglobülün, folliküllerin içine salgılanmadan önce vuku bulmaktadır. Ancak, bu maddelerin hepsi tiroglobülün ile birlikte follikül içine salgılanmakta, burada iyot, enzimler ve tiroglobülün karışımı, daha sonraki günlerde tiroid hormonlarının yapılacağı ortamı oluşturmaktadır.

iyodürlerin oksidasyonu:

Tiroid hormonlarının yapımındaki ilk dönemin, iyodürlerin oksidatif dönüşü mü olduğuna inanılmaktadır. Hidrojen peroksit ve çok miktarda peroksidaz enzimi, iyodürlerin oksitlenmesine elverişli bir sistemi sağlamak üzere, tiroid bezi hücrelerinde vardır. Bu hücrelerde peroksidaz bulunmadığı zaman tiroid hormonlarının yapımı büyük ölçüde azalmaktadır.

Tirozin'in iyodinasyonu ve Tiroid hormonlarının yapımı:

Tirozin iyotlanarak önce "monoiodotirozin" sonrada "diiodotirozin" sekline dönüşür. Daha sonra iki diiodotirozin, alanin kaybederek birleşir ve "Tiroksin" oluşur. Veya bir molekül monoiodotirozin bir molekül diiodotirozin ile birleşerek "triiodotironin" (T3) oluşur.

Tiroglobülin'in depolanması:

Tiroid hormonu sentezi tamamlandıktan sonra her tiroglobülin (Tg) molekülü iki ila üç tiroksin (T4) molekülü içerir. Ortalama her üç ila dört Tg molekülünde bir triiodotironin (T3) molekülü vardır. Yani ortalama her bir T3 molekülüne dokuz T4 molekülü isabet eder. Bu şekilde tiroid hormonları Folliküller içinde bir kaç ay depo edilmektedirler. Aslında depolanan miktar vücudun normal gereksimini üç aydan fazla karşılayabilmektedir. Bu nedenle tiroid hormonları sentezi dursa bile yetersizlik semptomları aylarca görül meyebilir.

Tiroglobülinden T4 ve T3 salınması: (Release'i)

Tg kendisi kana salınmaz; bunun yerine Tg molekülünden önce T4 ve T3 ayrılır, ve sonra bu serbest hormonlar salınır. Bu pro-

ces söyle cereyan eder: Tiroid hücrelerinin apikal yüzleri psödopod şeklinde çıkıntılar yaparak pinositik veziküller oluşturacak şekilde, küçük kolloid parçalarını kuşatırlar. Daha sonra lizozomlar bu veziküller ile derhal kaynaşarak, kolloid ile birleşen lizozomlardan çıkan ve sindirim enzimleri içeren, sindirim veziküllerini oluştururlar. Bu enzimlerle "proteinaz"lar Tg molekülünü sindirmekte ve buradan T4 ve T3'ü serbestleştirmektedir. Bunlar daha sonra tiroid hücrelerinin tabanına doğru diffüze olarak bazal membrandan geçer ve sonunda hücreyi çevreleyen kapiller içine boşalır. Böylece tiroid hormonları kan içine salınmış olur. Tg'deki iyotlanmış tirozinin ise 2/3 ile 3/4'ü asla tiroid hormonları haline geçmezler. Monoiodotirozin ve diiodotirozin halinde kalırlar. Bu moleküllerin iyotları "iyodaz" enzimi ile molekülden ayrılırlar ve daha sonra tiroid hormonu oluşumu için yeni Tg'e bağlanırlar. Bu iyodaz enziminin konjenital yokluğunda, iyodu tekrar işleme yetersizliği nedeni ile bu kişilerde iyot eksikliği etkileri görülür.

T4 ve T3'ün günlük salınma oranı:

Tiroid bezinden salınan tiroid hormonlarının takriben %90'ı T4 ve %10'uda T3 tür. Ancak, bu hormonların kanda dolması birkaç gün sonra tiroksin'in ufak miktarları, biraz daha T3 teşkil etmek üzere, yavaş yavaş iyodunu bırakmaktadır.

Böylece hergün dokulara sunulan hormon miktarı, T4 için yaklaşık 90, T3 için ise 40 mikrogramdır. T3'ün metabolizmayı uyarıcı ve diğer intraselüler etkileri T4'e göre dört kat daha fazladır. Öbür taraftan T4'ün etki süresi, T3'ün etki süresinden hemen hemen dört kat daha uzundur.

T4 ve T3 'ün Dokulara Taşınması:

Kanda ufak bir kısmı hariç T3 ve T4'ün hepsi kan proteinlerinin bazı fraksiyonlarına bağlanırlar. Birleşme oranları yaklaşık olarak şöyledir:

Tiroksin bağlayan

Globulin.....2/3

Prealbumin...1/4

S.Albumini...1/10

Kanda tiroksin bağlayan globülin miktarı sadece %1-1.5 mg'dır. Fakat tiroid hormonlarına olan afinitesi çok fazla olduğundan hormonların çoğunu bağlar.

Globülin ve diğer plazma proteinlerinin tiroksine olan afiniteleri, T3'e olandan 10 misli daha fazladır. Tiroksinin ancak %0.1'i kanda serbest şekildedir. Halbuki T3'ün %1'i kadarı serbest şekilde bulunur.

T4 ve T3'ün Doku Hücrelerinde Serbestleşmesi:

Plazmann bağlayıcı proteinlerinin tiroid hormonlarına olan çok yüksek afinitesi nedeni ile özellikle tiroksin, hücre düzeyinde çok yavaş bir tempo ile serbestleşmektedir. Kandaki tiroksinin yarısı yaklaşık 7 günde, T3'ün yarısı daha düşük afinitesi nedeni ile iki günde hücrelerle temas amacı ile serbest kalmaktadır. Hücrelere giriş sırasında tekrar iki hormon intracelüler proteinlere bağlanmaktadırlar. Hücre içi proteinlerine bağlanma yönünden T4, T3'ten daha aktiftir. Hormonlar tekrar depo edilirler ve günler veya haftalar içeren bir süre zarfında yavaş yavaş kullanılmaktadırlar.

Tiroid Hormonlarının Etkilerinin Latansı ve Süresi

Insanda büyük miktarda tiroksin verilmesini izleyen iki-üç günde metabolik hızda herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bu bulgu tiroksinin etkisi başlamadan önce, "uzun bir latent" dönem geçtiğini gösterir. Etki bir defa başlayınca, tedrici olarak artmakta ve 10-12 günde azami düzeye çıkmaktadır. Daha sonra yarılma süresi 15 gün olacak şekilde azalmaktadır. Bir miktar aktivite ise 6 hafta 2 ay sürecek şekilde devam eder. T3'ün aktivitesi ise T4'ten 4 misli daha hızlıdır. Latent dönem 6-12 saat gibi kısa, ve max hücre aktivitesi 2-3 günde vuku bulmaktadır. Bu hormonların uzun süreli latansı ve uzamış bir etkili dönem göstermeleri, gerek plazmada gerek hücre içinde proteinlere bağlanmaları ve daha sonra bunlardan yavaş yavaş çözülmeleri sonucudur. (3)

İNCE İGNE ASPIRASYON BIOPSİSİNİN TARİHÇESİ

On dokuzuncu yüzyılın başlarından itibaren sitoloji dalındaki gelişmelere paralel olarak, operasyona dayalı tanı yöntemleri yerine daha basit, daha pratik, daha ucuz olan ince iğne aspirasyon biopsisi yöntemi geliştirilmeye başlanmıştır. Bu amaçla ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ilk defa 1847'de Kunt tarafından kullanıldığına dair raporlar bulunmakla beraber, kullanılan teknik ve morfolojik değerlendirmeye ait ayrıntılar hakkında fazla bilgi yoktur. 1853'te Sir James Paget cerrahi patoloji üzerine makalelerinde bazı aspirasyon biopsi vakalarını tarif etti. 1883'te Leydan transtorasik iğne biopsisi ile pnömoni tanısı koydu. (4)

İİAB'nin bugünkü anlamında kullanımına ait ilk yayınlar 19. yüzyılın sonlarına doğru yapılmaya başlanmıştır. Bu alandaki ilk anlamlı çalışma 1904 senesinde Greig ve Gray tarafından yapılmış olup bu araştırmacılar, bu yöntemle lenf nodüllerinde Tripanozoma tutulumunu göstermişlerdir. Hirschfeld 1919'da çeşitli tümörlerde uygulanan aspirasyon smear sonuçlarını yayınlamıştır. (5)

1925 yılında New York Memorial Hospital'da bazı araştırmacılar aspirasyon smear yönteminin geniş alanlarda kullanılabilirliğini incelemişlerdir. Martin ve Ellis 1930'da 65 vaka içeren, 1934'te 1400 vaka içeren, Stewart 1935'te 2500 vaka içeren seriler yayınlamışlardır. (5) 1940'larda Avrupada

bilhassa İskandinav ülkelerinde İİAB ne olan ilgi arttı. Bu dönemde aspirasyon biopsi tekniği geliştirilmiş ve materyal ince iğne ile aspire edilerek, ince

yayılarak havada kurutulmuş, ve May-Grünvald-Giemsma boyası ile boyanarak hazırlanan smear tarif edilmiştir. Bu tekniğin öncüleri Paul Lopes Cardoza, Nils Soderstrom, Sixten Franzen gibi araştırmacılarıdır.

İsvec'te Karolinska Institute Hastanesinde yılda 20.000 aspirasyon biopsisi yapılmıştır. Avrupa da bu yöntemin daha çok kullanılmasının nedeni (IIAB) Koss'a göre patoloğların rölatif azlığından olabilir. Doku biopsilerinin hazırlanması ve yorumu daha çok zaman aldığı için Avrupalı klinisyenlerce pek tutulmamıştır. (6)

1979'da Lowhagen bu konuyla ilgili ayrıntılı bilgileri topluyarak yayınlamıştır. Bu yöntem ABD'de de son 15-20 yıllık dönemde uygulama alanına girmiş ve bugün birçok merkezde cerrahi kliniklerinde deneyimli patoloğların işbirliği ile başarılı sonuçlar alınarak uygulanmaktadır.

TANI YÖNTEMLERİ

A. TIROID FONKSİYON TESTLERİ

I. Tiroidin Sekretuar Durumunu Tayin Eden Testler.

a) T3 ve T4 ölçümleri: T3 ve T4'ün ölçümünde en uygun metod radioimmünoassaydır. Ötiroid kişilerde total T4 serum konsantrasyonu 5-12 µg/dl dir. Tiroksin bağlayan globülin(TBG) düzeyindeki değişmeler serum T4 değerlerini değiştirir. Böylece gebelerde ve östrojen kullananlarda TGB nin artmasıyla total T4 düzeyleride yükselir. Androjenler, anabolik steroidler ve glukokortikoidler TGB'i ve buna bağlı olarakta total T4'ü düşürürler. Total T4'teki değişiklikler proteine bağlı olan miktarlardaki değişikliklerin sonucu olduğundan serbest T4 değişmeden kalır.

T3'ün normal kişilerdeki değeri 70-180 ng/ml dir. Hiper-tiroidide artmış intratiroidal T3 nedeniyle yükselir. T4 değerlerinde artma belirgin olmadan önce T3 düzeyleri erken hipertiroidide, erken dönemdeki iyot eksikliğinde, antitiroid ilaç tedavisinden sonraki relapsta veya radyoaktif ilaç tedavisinden sonra yükselebilir. T4'ün T3'e dönüşümündeki bir azalma normal T4 varlığına rağmen düşük serum T3 değerlerine neden olur ve bu durum yaşlılarda, pek çok akut ve kronik tiroit dışı hastalıklarda gözlenmiştir. Bu hastaların genellikle klinik hipotiroidizmi yoktur ve genellikle ötiroid " sick" sendromu olarak adlandırılırlar. (7)

b) T3 Resin Uptake (T3RU) Bu test invitro olarak TGB üzerindeki doymamış tiroksin bağlanma yüzeylerini, başka bir deyişle indirek olarak serumdaki doymamış TGB konsantrasyonunu ölçer. (7)

c) Serbest Tiroksin İndeksi (FTI): Total T4 ve T3 resin uptake değerlerine dayanarak serbest T4 konsantrasyonunu indirek yolla serbest tiroksin olarak tayin edilebilir. Su formül le bulunur. $FTI = \frac{\text{total T4} \cdot T3RU \text{ (hastanın)}}{T3RU \text{ (ortalama)}}$
Yüksek FTI değerleri klasik olarak hipertiroidide bulunur. Relatif olarak normal veya düşük değerler T3 toksikoziste, iyot alımı kısıtlı bazı hastalarda ve hormon disgenesisi olan hastalarda bulunabilir. (7)

d) Radyoaktif İyot Uptake (RAIU): Tiroidin normal 24 saatlik radyoaktif iyot uptake'i %5-30 arasında değişir. Normal değerler arası çok geniş olduğundan tiroidin fonksiyonel durumunu değerlendirmede güvenilir bir metot değildir. Bu test radyoaktif iyot tedavisini planlamada ve hipertiroidisi olan hastalarda nedenin subakut tiroidite mi (RAIU azalır veya olmaz) bağlı olduğu, yoksa Graves hastalığı mı olduğunu ayırmada kullanılır. 24 saatlik RAIU %12-15 üzerinde ise Graves hastalığı, toksik multinodüler adenoma, toksik adenoma, TSH salgılayan hipofiz adenomu ve troblastik tümörlere bağlı hipertiroidizm akla gelir. 24 saatlik RAIU'in %3-5'in altında olması subakut tiroiditi veya eksojen iyot yada tiroid hormonuna bağlı tirotoksikozisi akla getirir. (7)

II. HIPOTALAMUS-HİPOFİZ-TİROID AKSİSİNİ DEĞERLENDİRMEK

Hipotalamik TRH hipofizden TSH sentezi ve salınımını uyarır. Sonuçta TSH tiroidal iyot uptake'i, hormon sentezini ve T3 ve T4 salınımını aktive eder. Bu dolayan hormonların TSH sekresyonunu regüle etmek için hipofiz üzerinde negatif feedback etkileri vardır; TSH salınması T4 ve T3 verilmesinden 15-45 dakika sonra inhibe olur. Plazma T4 ve T3 değerle-

rindeki belirgin artma ise TSH sekresyonunun TRH stimülasyonunu bloke edecektir.

a) Serum TSH ölçümü ve Ultrasensitif TSH (s-TSH):

Klinik olarak, TSH değerleri primer hipotirodizmde yükselir, hipertirodizmde düşer; fakat, suprese TSH'ı normal sınırlardan ayırmada sadece ultrasensitif assay yardımcı olabilir. Bu yöntem giderek popülarite kazanmaktadır. Yüksek konsantrasyonlar tiroid hipofonksiyonunda ortaya çıkar. Subnormal değerler otonom fonksiyon gören tiroid bezi, Graves hastalığı veya supresif tedavi ile uyumluluk gösterir. Bu test büyük olasılıkla tiroid fonksiyonu için en duyarlı indextir. (7)

b) TRH Stimülasyon Testi:

Damar içine TRH verilmesi 15-30 dakikada pik yapacak şekilde hızla TSH salınımına ve serum T3 ve T4 te 2-4 saat sonra yükselmeye neden olur. Bazal TSH değerinin 2 mislinden daha fazla artma, primer hipotirodizm için karakteristiktir. Eger cevapta 2 µg'dan daha az değişiklik olursa hipertirodizm akla gelir. Bu test sınırda olan yada subklinik hipo veya hipertirodizmi ayırmada çok yararlıdır. (7)

B. OTO-IMMUNITE TESTLERİ:

Otoimmün tiroid hastalıklarında (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı) serumda tiroid dokusunun çeşitli antijenlerine bağlanan antikorlar vardır. En önemlileri:

- . Antitiroid mikrozomal antikorlar (AMA)
- . Antitiroglobülin antikorlar (ATA)
- . Tiroid stimüle edici immünglobülinler dir. (TSI)

AMA Hashimoto tiroiditi olan hastaların yaklaşık %95'inde pozitifdir. ATA Hashimoto tiroiditi olan hastaların %60'ında ve Graves hastalığı olanların %30'unda bulunur. TSI, Gravesli hastaların %50'si ile %100'ü arasında değişen oranlarda + tir (7)

C. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Bu yöntemler hem tiroid bezinin anatomik yapısını ortaya koymada, hemde bezin fonksiyonu hakkında bilgi edinmemizde yardımcı olurlar.

1. RADYONUKLEİD SCANNİNG

Tiroid bezinin I-123, I-131 ve Tc-99m'in izotopları ile sintigrafisi çekilerek tiroid bezinin ölçüleri, lökalizasyonu ve fonksiyonu belirlenir.

Iyotlu izotoplar tiroid bezinde tutulur ve sonra organik fiye olur. Tc-99m ise sadece tiroid bezinde tutulur. Organik reaksiyona girmez.

I-123 bir cyclotron içinde üretilir. Yarı ömrünün 13.3 saat, τ ışını yayması ve daha az radyasyon yayması bakımından I-131'e göre tercih edilir. Uzun sürede birikim problem yaratacağından ileri derecede dikkat gerektirir. I-131'in 8 günlük yarı ömrü vardır. β ve τ ışınları yayar.

Tc-99m çok düşük oranda radyasyon yayar. Yarı ömrü 6 saat, τ kamerası ile 20 dakikada sintigrafi elde edilir.

Sintigrafide nonfonksiyonel nodüller soğuk, hiperfonksiyonel nodüller sıcak alanlar olarak görülür.

Sintigrafi benign nodülleri malign nodüllerden ayıramaz ve sadece nodülün fonksiyonel durumuna dayanarak malign has-

talık olasılığını tayin etmede kullanılabilir. Ashcraft ve Herle'nin çalışmalarında malignite soğuk nodüllerin %16'sında, sıcak nodüllerin %4'ünde bulunmuştur. Böylece soğuk nodüller daha çok malignite olasılığına karşılık sıklıkla benignedir. Ve sıcak nodüllerde malign olma olasılığının daha az olmasına karşın maligniteyi ekarte ettirmez.

Bazı malign lezyonlar Tc-99m tuttuğu halde I-131'i tutmaz, bu yüzden tiroid lezyonu Tc-99m ile yapılan sintigrafide sıcak olduğu halde I-131 sintigrafisinde soğuk olabilir.

2. FLÖRESAN SİNTİGRAFI:

Benign nodülleri malign nodüllerden ayırmada bir teknikte Americinum-241 ile yapılan flöresan sintigrafidir. Parlak lezyon düşük iyot içeriği olan bir nodülü ve dolayısıyla malignansi olasılığını gösterir. Tiroid nodüllerin tanısında bu metotun yararı net olarak belirlenememiştir. Pahalı olması yaygınlığını sınırlandırmıştır.

3. ULTRASONOGRAFI

Bu yöntem solid ve kistik lezyonların ayırımında kullanılabilir. Ancak benign ve malign lezyonları ayıramaz. Solid lezyonlar benign olabileceği gibi, kistik nodüllerde her zaman benign değildir. Ve 3 cm'nin üstündeki karsinomalar kistik dejenerasyon gösterip eko paternini bozabilmektedir.

Yüksek rezolüsyon ultrasonografi ile 1 mm'ye kadar küçük nodüller saptanabilmektedir. Bu yöntem ile pek çok kistik lezyonun hakiki kist olmadığı, solid doku içerdiği ve karışık eko paterni verdiği görülmüştür.

Benign nodülleri malign olanlardan ayırmada spesifik so-

nografik kriterler yoktur. Gebe ve çocuklarda radyasyondan sakınmak için tiroid sintigrafisi yerine ultrasonografinin seçilmesi daha uygundur.

4. DİĞER TEKNİKLER

Diğer teknikler arasında Se-75 ile sintigrafi, magnetik rezonans, bilgisayarlı tomografi, termografi gibi yöntemler olmakla beraber hiçbiri Tc-99m sintigrafisinden daha yararlı olamamışlardır.

D. ASPIRASYON BIOPSI TEKNİKLERİ

KESİCİ İĞNE BIOPSİSİ

Vim-Silverman veya Tru-Cut gibi kalın kesici iğneler ile lokal anestezi altında, küçük bir insizyonla histolojik inceleme için tiroid dokusu alınır. 2 cm'den küçük ve yüzeysel olmayan nodüllerde bu yöntemi uygulamak zordur. Kanama, tümör hücreleri implantasyonu, ve hastane şartları gerektirmesi yöntemin dezavantajlarıdır. Hatta klinik olarak solid bütün tiroid nodüllerinde bu yöntemin kontrendikasyon teşkil ettiğini belirtenlerde vardır. (8)

KALIN İĞNE BIOPSİSİ

Lokal anestezi sonrası stileli spinal iğnesi (18 nolu) ile tümör içine girilir. Stilet deri elemanlarının alınmasına meydan vermiyerek patolojisti yanıltmaz. Bir oblik giriş iğnenin ucunu identifiye etmede yardımcı olur ve penetrasyon derinliğinin farkına varılır. Kitleye girildikten sonra stilet çekilir ve 20 ml'lik şırınga takılır. İğne tümör içinde hareket ettirilirken sürekli (-) basınç uygulanır. İnce iğne gibi smear hazırlanır. Eğer temiz berrak sıvı gelirse parat-

hormon analizine gönderilir. Verilebilecek tüm bilgiler patolojiste gönderilir. (lokalizasyon, boyutlar, yüzey, içerik, renk, hikaye, klinik bulgular gibi). (8)

İNCE İĞNE ASPİRASYON BIOPSİSİ

Ince iğne aspirasyon biopsisi özellikle baş ve boynun lezyonlarında uygulanan; basit, güvenilir ve pahalı olmayan bir yöntemdir. Son yıllarda bu yöntem tiroid bezi ve çevresindeki nodüler yapılar için çok önemli bir tanı aracı olmuştur.

Aspirasyon biopsisi skar bırakmaz ve lenfatik sirkülasyona engel olmaz.

İİAB kolay ve tekrarlanabilir olması nedeni ile gereksiz ve yersiz prosedürlerin önüne geçerek sonraki araştırmalara rehberlik yapar.

Yapılan bir İİAB ile cerrah önceden ameliyat planını yapar ve hastaları ile preoperatif tartışmasını yapar.

Major problem ise yetersiz spesmen ile tanınma gücü olmasıdır. Bütün hastalar bunun mümkün olabileceğini bilmelidir. Bu negatif sonuç klinik tablo sağlıklı değilse tasvip edilmemelidir. Deneyimli bir klinisyen ve bir patolojistten oluşan ekip yanlış (-) insidansını anlamlı bir şekilde düşürürler.

İİAB'nin komplikasyonları nadirdir. Kanlı bir aspirat sıktır ve tümör hücrelerinin görülmesine engel olur. Aspirasyon bölgesine sabit bir basınçla 5-10 dakika bastırılınca hematom çok az olur. Aspirasyon farklı yerlerden yapılabilir.

Biz ne FNA nede CNA da (kesici iğne aspirasyonu) iğne traktında tümör hücrelerine rastlamadık.

Aspiratların tekrarı için multiple iğne batırma veya yetersiz FNA spesmenleri için CNA yapıldığında hastanın rahat-

sız olmaması için nodül üzerindeki deriye bir miktar lokal anestezi yapılır.

Büyük torakar tipi iğnelerin (Tru-cut) kullanımı ile daha büyük doku parçaları alınır bu biraz daha avantajlıdır. (8)

EKİPMAN

Bir pistol tipi tutucu dışında (Şekil 1. Temelde yoktur) teknik gereksinimler basit, kolay kullanılabilir, ve pahalı olmayan disposable ekipmandır.

MATERYALLER

- 1- 2 veya 3 ml lik şırınga, 25 nolu iğne (lokal anestezi için)
- 2- 10-20 ml lik bir şırınga
- 3- 22 nolu 4 cmlik bir iğne
- 4- Süzücü emici kağıt (kahve süzgeç kağıdı gibi)
- 5- 10 adet lam, smnear yapılan yüze isim yazılır.
- 6- %95'lik alkol speysmen şişesinde
- 7- Formalin " "
- 8- 18 nolu 6 cm'lik spira iğne

IIAB PROSEDURU

Hasta, boynu orta derecede ekstansiyonda supin pozisyonunda yatmalıdır. Başın bu pozisyonundan dolayı nodül belirgin hale gelir. Cilt hazırlandıktan sonra, bir miktar lokal anestezi yapılır. Ve 10 veya 20 ml'lik enjektör ucundaki aspirasyon iğnesi ile nodüle girilir. (Şekil 2) Oblik bir yaklaşım kullanılır ve iğne kanatlara hareket ettirilerek ucunun pozisyonu hareket ettirilir. Böylece küçük bir tümöre girememe gibi bir riski çok aza indirir. Giren iğnenin uzunluğuna dikkat edilir. Tümör kitlesine girildiğinde bir elle negatif basınc

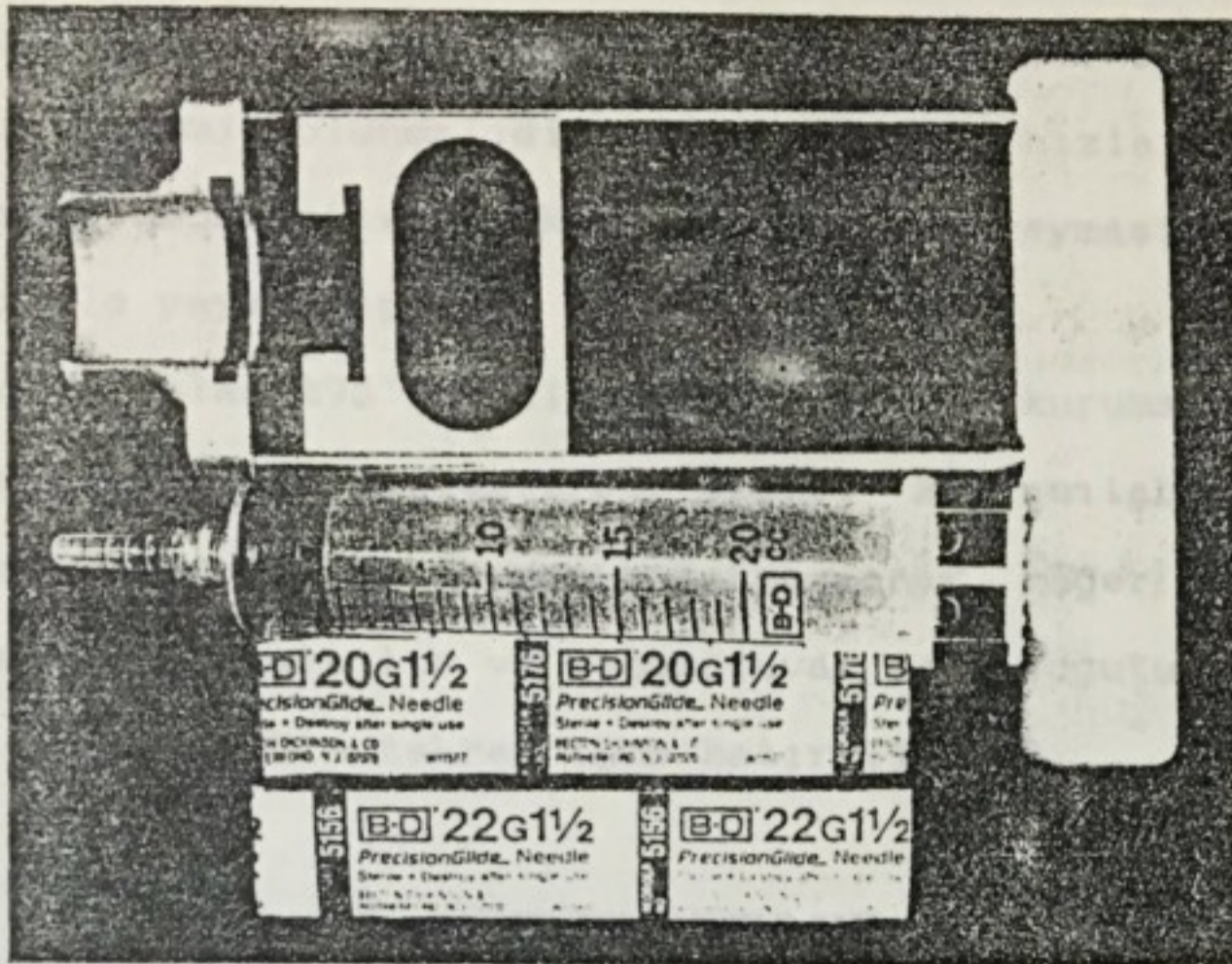


Figure 2. Syringe holder, 20 ml. Syringe and appropriate needles.

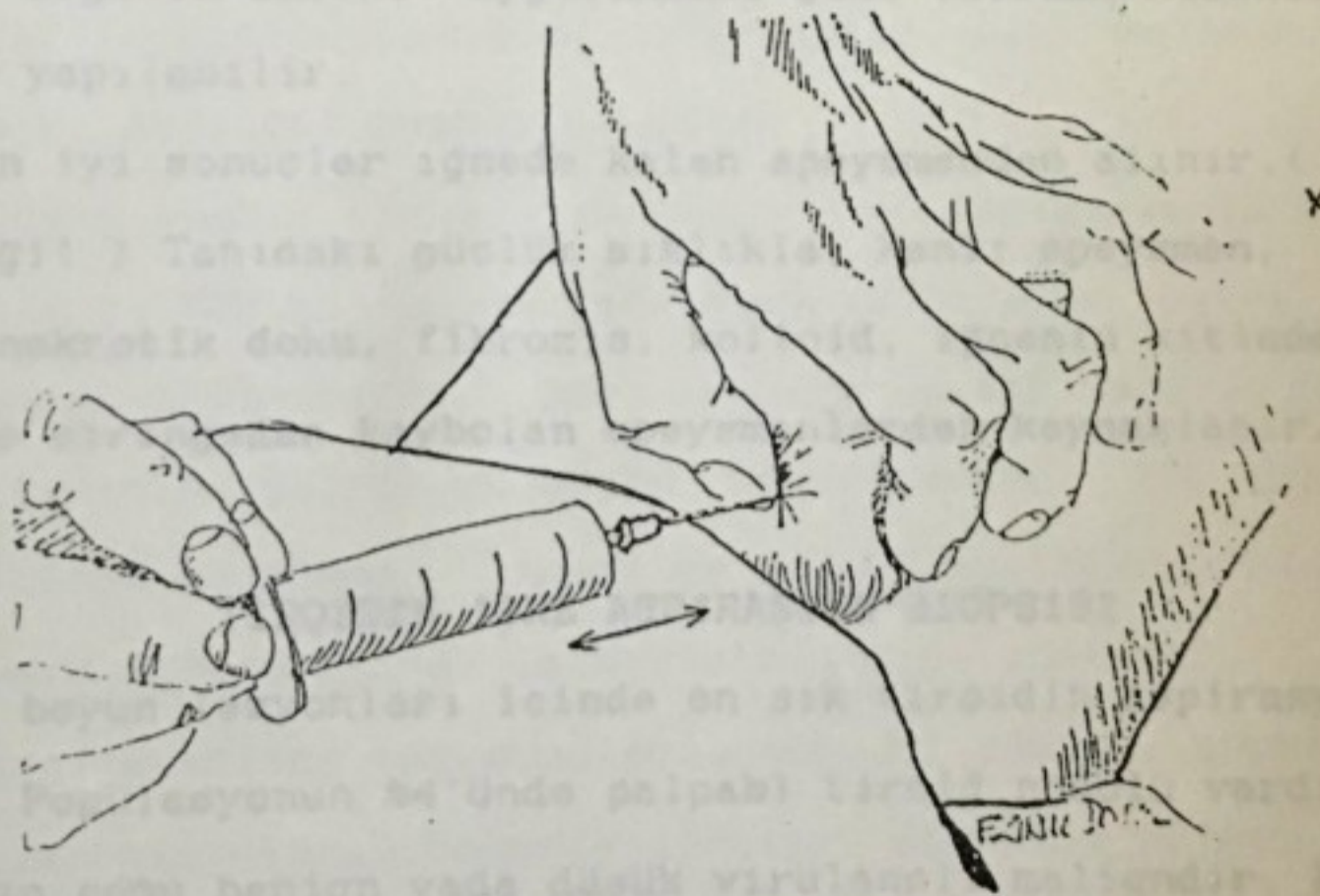


Figure 4. Note hand positions. Grip the syringe to produce constant negative pressure.

uygulanırken diğer elle kitle sabitleştirilir. Tümör içine birkaç kez girilmelidir. Ve (-) basınç uygulanarak içerik korunmalıdır. Şıringayı geri çekmeden önce (-) basıncın boşalmadığına emin olunmalıdır. İğne içeriği, hızla önceden hazırlanmış lam üzerine püskürtülür ve kan yayması gibi diğer bir lam ile yayma yapılır.

Bu yaymalar %95'lik alkole batırılır. (kurumadan önce) . Alternatif olarak fixtatif bir sperey kullanılabilir. Eger speysmen yetersiz ise prosedür tekrarlanır. Eger kistik sıvı gelirse kist boşaltılır ve labaratuvar için soğutulur. Sonra rezidü solid nodüle tekrar iğne batırılır. (8)

DENEYSSEL UYGULAMA

İğne biopsisi yapmadan önce greyfurt yada patates üzerinde; Şıringayı tutma tekniği, tümör içinde iğneyi hareket ettirme, negatif basınç uygulanması gibi tecrübe kazandıran deneyler yapılabilir.

En iyi sonuçlar iğnede kalan speysmenden alınır. (sıyrından değil) Tanıdaki güçlük sıklıkla; kanlı speysmen, kistik sıvı, nekrotik doku, fibrozis, kolloid, iğnenin kitlede olması ve şıringadan kaybolan speysmenlerden kaynaklanır. (8)

TIROIDİN İGNE ASPIRASYON BİOPSİSİ

Baş ve boyun lezyonları içinde en sık tiroidin aspirasyonu yapılır. Popülasyonun %4'ünde palpabl tiroid nodülü vardır.

Bunların çoğu benign yada düşük virülanslı maligndir. Bizim i simiz cerrahiye gidecek malign nodülleri identifiye etmek ve benign nodülleri cerrahiden sakınmaktır. İğne aspirasyonu başladıktan sonra operasyon sayısı biraz daha azalarak ca

insidansı artmıştır.

Yüksek risk faktörü olarak sunlar sayılabilir.

1. MEN aile hikayesi
2. Küçüklüğünde regional radyasyon
3. Çok genç ve yaşlılarda büyük tiroid kitlesi
4. Daha önceden malignite için tiroid operasyonu
5. Vokal kordta motilite bozukluğu
6. LAP

Nodülün fiziksel karakteri malignite için zayıf bir kriterdir. Meduller tiroid ca dışında, bütün benign ve malign tiroid hastalığı kadınlarda 2 kez daha sıktır.

Anamnez ve klinik değerlendirme ile biopsiye gitmeden terapi için karar verilebilir. Bununla beraber tiroid nodüllü hastalarda ilk seçilecek yöntem IIAB olmalıdır. Bu gibi çalışmalar sonradan yapılacak radyoizotop scan ve görüntüleme yöntemlerine engel teşkil etmezler.

Düşük riskli bir klinik tablolu ve aspirasyonla nonmalig nitelilere TSH supresyon tedavisinden önce ve sonra IIAB ve CNA tekrar edilmelidir. Aynı lezyona tekrar edilen biyopsilerle tanının doğruluğu büyük ölçüde artar. TSH supresyonu ile kitlede küçülmenin olması ve üç (-) çalışmanın olması hemen hemen %100 oranında Ca'nın olmadığını gösterir.

Aspire edilen speysmenlerin sonucu; benign, süpheli, malign, tanısız olarak değerlendirilir. Son kategorinin yüzdesi tecrübe arttıkça düşer. (8)

TİROİD NODULLERİNİ DEĞERLENDİRMEDE PROTOKOL

1. Hikaye almak yaş, cins, nodülün başlaması, süresi, büyüme hızı, iyonize radyasyon, aile hikayesi, önceki tiroid cerrahisi ses kısıklığı, disfaji, bası bulguları
2. Fizik Muayene: Nodülün yeri, büyüklüğü, kıvamı, duyarlılık veya hassasiyet ve LAP
3. Vokal kord muayenesi
4. IIAB
5. Amiloid için smear kongo kırmızısı ile boyanır. Eger meduller tiroid ca' dan şüpheleniliyorsa serum kalsitonin seviyesi ölçülür.
6. Uygun görüntüleme yöntemleri istenir. Sintigrafi, CAT, Ultrasonografi, NMR. Bu yöntemlerin hiçbiri ile malign lezyonlar benign lezyonlardan ayrılamazlar.
7. Sitolojik olarak malign olmayan ve klinik olarak düşük riskli hastalar için TSH supresyon terapisi yapılır.
8. Tiroiditten şüphelenildiğinde tiroid antikor çalışmaları yapılır. (8)

TIROID NODULUNUN GELİŞİMİ

Tiroid bezinin büyümesi endokrin sistem bozukluklarından en sık rastlanılanlardan birisidir. Normal tiroid bezi homojen bir yapıdan oluştuktaki yaşın ilerlemesi ile birlikte ağırlık ve nodüleritede artış gözlenir. 8.dekattaki kişilerin tiroid bezleri incelendiğinde, tüm bezin mikroskopik olarak nodüler yapıda olduğu gözlenir. Bu nodüller kolloid ile dolu folliküllerin büyümesi ve füzyonunu simgelediği gibi adenomlarında gösterir.

Multinodüler guatr tiroid bezinin aşırı büyümesi, normal tiroi bezi içinde birçok alanda yapısal değişiklik göstermesi ile karakterizedir.

Adenomatöz guatr, nontoksik nodüler guatr, kolloid nodüller guatr multinodüler guatrı tanımlamak için kullanılan terimlerdir.

Sporadik ve endemik guatr terimleri epidemiyolojik kriterlere göre yapılan sınıflandırmaları tanımlamak için kullanılır. Endemik guatr bir bölgedeki popülasyonun %10'dan fazlasında guatr saptanmasında kullanılan bir terimdir.

Geçmiş dönemde guatr insidansı oldukça yüksek iken diyetle yeteri miktarda iyot alınması, insidansın giderek azalmasına yol açmıştır.

ABD ve İngilterede nodüler guatr insidansının %3-5 olduğu gösterilmiştir. Kadın-erkek oranı 3-6/1 dir. Otopsi çalışmalarında klinik olarak normal olan olgularda %50'sinde tiroid bezinde nodül saptanmıştır. Bu nodüllerinde %75'i multinodüler, %25'i de tek nodüldü.

Tiroid bezinin nodüler gelişiminin patogenezi tam olarak ortaya konmamış olsada Marine ve ekibi tarafından öne sürülen tiroid hiperplazisinin ardından involüsyonun görülmesi tiroid nodülünün oluşmasında önemli faktördür.

Düşük dereceli intermitan stimülüsler hiperplazik tiroid bezinde nodüler guatr ile sonlanır.

Endemik multinodüler guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir. Iyot alımı yetersiz olunca kompensatuar mekanizmalar devreye girer. TSH salgısı ile tiroid bezinde diffüz büyüme meydana gelir. Bu stimülasyon zaman içinde devam eder ve bez nodüler hale gelir.

Tiroid bezindeki konjenital biyokimyasal defektlere bağlı olarak iyot uptake'inde yetersizlik olur. Bunu takiben TSH sekresyonunda artış meydana gelir ve nodüler guatr oluşumuna neden olur. Diet ile alınan guatrojenler tiroid hormon sentezindeki basamakları bloke eder. TSH salgısını artırır.

Nodüler guatr gelişiminde lokal faktörlerde söz konusudur; lokal kan akım değişiklikleri, nekroza bağlı skar ve fibroz doku gelişimi, farklı büyüme oranındaki hücrelerin mevcudiyeti, follikül heterojenliğide sorumludur.

Her tiroid follikülünün TSH'a farklı yanıt verdiği gözlenmiştir. Sonuç olarak yetersiz hormon sentezini kompanse etmek amacıyla ile tiroid bezi kronik olarak veya intermitant TSH stimülasyonuna maruz kalırsa sıklıkla nodül gelişir. Ayrıca her bir tiroid follikülünün TSH'a farklı bir yanıt vermesi multinodüler guatr oluşumuna yol açar. Multinodüler guatr tiroid bezinin adolesan veya puberte döneminde diffüz büyümesi olarak başlar. Bu dönemde minimal diffüz tiroid bezi büyümesi sıktır. Diffüz büyümeyi rezolizasyon safhası izler. Gebelik-

te yeniden büyümeye başlar. Bir nodül çok yavaş büyürken bir nodül çok hızlı büyüebilir. Ayrıca nodülde dejenerasyon, kistik formasyonu veya nodül içine kanama gibi değişiklikler görülebilir.

Nodülün stabilmi kalacağı yoksa büyüyeceğini konusunda kimse fikir yürütemez, karar veremez. Nodül çok değişik biyolojik davranışlar göstermektedir.

Multinodüler guatr ile soliter tiroid nodülleri karşılaştırıldığında soliter tiroid nodüllerinde malignite riski çok daha fazla olduğu için tüm dikkatler buraya odaklanmıştır.(9)

TIROID NODÜLLERİ VE KANSER

Tiroid neoplasmlarının değerlendirilmesi ve tedavisi için histomorfolojik klasifikasyonu temel alan birçok yöntem 1960'lı yıllardan beri oluşturulmaya çalışılmıştır. Daha sonraki dönemde ultrasonografi, IIAB ve sitoloji, tiroglobulin ve kalsitonin gibi marker lar yeni tanı yöntemleri olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Şu anda ise folliküler ve parafolliküler hücrelerden köken alan malign tiroid neoplazilerinin klinik seyrini belirlemede tümör dokusunun DNA içeriğini ve pleuidi paternini belirleyen laboratuvar araştırmaları yapılmaktadır. Tümörün malign potansiyeline göre daha radikal veya konservatif tiroid cerrahisi, postoperatif radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır. Tiroid kanserli olguda optimum sonucu almak için ne kadar ve nasıl tedavi uygulayacağımız konusunda birbirinden farklı bir çok görüş vardır. Optimum so-

nuçta amaç, en düşük nüks oranı, en yüksek yaşam oranı ve en düşük komplikasyon oranına ulaşmaktır.

Erken dönemdeki iyi diferansiye diploid sayıda DNA paterni içeren olgularda lobektomi gibi daha konservatif bir girişim uygulanırken, ileri evrelerdeki servikal lenf bezi metastazlı veya aneuploid DNA paterni içeren tiroid neoplazmlarına daha agresiv cerrahi, total tiroidektomi ve ipsilateral modifiye boyun diseksiyonu uygulanmaktadır.

PAPİLLER KARSİNOM

Bütün tiroid karsinomlarının yaklaşık 2/3'ünü oluşturur. Yetişkinlerde tiroid kanserlerinin 1/2'sini ve çocukluk çağında kilerinde 3/4'ünü oluşturur. Çoğu 40 yaşından önce belirti verirler ve önceden baş boyun bölgesine radyoterapi almış kişilerde görülen tiroid kanseride çoğunlukla papiller türdedir. Kadınlarda erkeklere göre 3 misli sıklıkla görülür. 30-40 yaşlarda görülme sıklığı artar. Genellikle gelişme hızı yavaştır. Mortalite oranları 10 yıllık veya daha uzun zaman izlenmiş gruplar için bildirilmektedir.

Tiroid epitel hücrelerinden köken alırlar. Tümörde birbiri üzerine dizilmiş yuvarlak tabakalar şeklinde kalsiyum birikimi vardır. (konsantrik kalsifikasyon) Bunlar bazan röntgen de kalsifikasyon olarak görülen psammom cisimciklerini meydana getirirler. Papiller yapılar arasında folliküler bölgelerde olabilir. Gençlik çağlarının aksine, daha ileri yaşlarda görülen papiller kanserlerin malign potansiyeli artar, lokal invazyon ve metastaz oranları yükselir. Bazı araştırmacılara göre bir çok indiferansiye tiroid karsinomları özellikle

uygun tedavi edilmemiş papiller türdeki karsinomlardan orjin almaktadır.

Yayılımı intraglandüler olabileceği gibi perikapsüler ve ya lateral boyun lenfatiklerine doğrudan olabilir. Bazı olgularda asıl tümör tiroid içindeki küçük ve mikroskopik boyutlarda olduğu zaman bile boyun lenf bezi metastazları klinikte palpe edilecek düzeydedir. Papiller tiroid kanserlerinin tiroid içindeki yayılımlarının tiroid içi lenfatikler yolu ile olduğu ileri sürülmüştür. Tiroid içinde birden fazla odakta bulunma (multisentrisite) oranı bazı incelemelere göre % 80'e kadar yüksek olabilmektedir. Kan damarı invazyonu %5 oranında

Makroskopik olarak kitle çoğu vakada solid beyazımsı sert, invaziv karakterli ve % 10'nundan az bir kısmında tamamen kapsülle çevrilidir. Belirgin kistik değişiklikler vakaların % 10'unda görülür. (10)

Klinik olarak tümör asemptomatik hipo veya nonfonksiyone tiroid nodülü olarak karşımıza çıkar. Servikal lenf nodlarının atake olması çok sık görülen bir durumdur. Hastalığın ilk belirtisi olabilir. Klinik olarak negatif lenf düğümü olan hastalarda yapılan bir çalışmada mikroskopik bir değerlendirmede %61 oranında metastaz saptanmıştır. Uzak metastazlar (kemik, akciğer, MSS) çok geç dönemlerde görülür. Primer lezyonun 1-1.5 cm büyüklükte olduğu lezyonlar Occult papiller ca 1 cm altında olanlar ise minimal papiller ca olarak adlandırılırlar. En güvenilir tanı yöntemi IAB sidir. (7)

FOLLİKULER KARSİNOM

Tiroid kanserlerinin ortalama %25 kadarı folliküler tip-
tedir. Papiller kanserlere göre daha ileri yaşlarda ve en çok
50 yaşlarında görülür. Kadınlarda 3 misli daha sıktır. Pato-
lojisinde, makroskopik olarak kapsüllü bir görünüşü vardır.

Mikroskopik olarak yoğun folliküller yapan hücre kümele-
rinde veziküler nükleuslar seçilebilir. Kapsüler ve vasküler
invazyon yapmış olmaları belirgin özellikleridir. Multisent-
rik olmaları papiller tipe göre daha azdır. Malign potansiyel-
leri papiller tipe göre daha fazladır fakat daha az rastla-
nır. Bunların bölgesel servikal lenf düğümlerine yayılma o-
ranları %15 kadar olup, bazı yayınlara göre pek küçümsenmeye-
cek oranda daha ilk başvuruları sırasında akciğer ve kemikler
de, karaciğerde uzak metastazları olabilir. (%50)

Bir çok hastada eski bir guatr hikayesi olabilir. Daha
sonra hızlıca bir değişim ve büyüme olduğu veya sertçe yapı-
da tek bir nodül ortaya çıktığı göze çarpmıştır. Çoğunlukla
lokal invazyon ve ağrı geç belirtilerdir.

Kemik metastazları osteolitik yapıda olur. Kemik ve pul-
moner metastazları sıklıkla radyoaktif iyot tutarlar. Çok na-
diren hastada tirotoksikozis yapan bir tabloya yol açarlar.

Rezeksiyon ve tiroid hormonu replasmanı ile tedavi edi-
len olgularda 10 yıllık yaşam oranı %78 dir. 3.5 cm.nin üze-
rindeki primer lezyonlar rekürent ve metastatik özelliktedir.
3 cm.nin altında, lokalize tümör ise iyi prognoz gösteren gru-
ba alınır. (7)

MEDULLER TIROID KARSİNOMU

Tüm tiroid kanserlerinin % 4-10'unu meydana getirir. Her yaşta oluşursa da 5. ve 6. dekalarda daha sıktır. Tiroidin parafoliküler C hücrelerinden çıkar ve kalsitonin salgılaması tümör için spesifiktir. Bu hastaların %20'sinde otozomal dominant geçiş vardır. 20 nolu kromozomun kısa kolu delesyona uğramıştır. Ailevi vakalarda bilateral multisantrite kuraldır. Ailevi formlarda MEN IIa'nın bir paterni olarak gözlenir ve en erken tiroid bulgusu C cell hiperplazisidir. Feokromasitoma ve hiperparatiroidizm ile beraberdir. Vakaların %2-4'ünde Cushing sendromu ile beraber görülür.

Tümör her iki lobda üst ve orta lobun birleşme yerinde yerleşir. Bu bölgede C hücrelerinin miktarı çok fazladır. Solid irregüler gruplar halindedir. Tümör dokusu amiloid içerir. Lenfatik ve kan damarları ile yayılım gösterir. Tümör öncelikle servikal ve üst mediastinal lenf ganglionlarını tutar. Kısa bir süre sonra uzak metastazlar görülür. (Akciğer, karaciğer, adrenaller, kemik). 10 yıllık yaşam oranı %50'nin altındadır. (7)

HURTHLE HÜCRELİ CA:

Tiroidin hurthle hücreleri denen geniş eosinofilik sitoplasmalı hücrelerden meydana gelen karsinomaları son zamanlarda ayrı bir tür olarak tarif edilmektedir. Kadınlarda daha sıktır ve yetişkinlerde görülür. Bu tümörlerin bir kısmı histolojik olarak invazyon gösterir, lenf düğümü veya uzak metastaz yaparken bunlar aşikar olarak karsinom olarak değerlendirilir. Diğer bir kısmı benign olarak görünmelerine rağmen total

lenfoma oranı %5'e kadar çıkabilmektedir. Genelde yaşlı grubun hastalığıdır; ortalama yaş 62' dir. Diğer lenfomalardan farklı olarak kadınlarda 2-6 kat daha sık görülür.

Hashimoto hastalığı (kronik lenfositik tiroidit) tiroid lenfomalarına sıklıkla eşlik eder. Rasbach ve arkadaşlarının serisinde lenfomaların %78'inin histolojik incelenmesinde ek olarak kronik lenfositik tiroidit saptanmıştır. Sirota ve Segal'de hashimoto hastalığı olanların %1.4'ünde tiroid lenfoması görüldüğünü bildirmişlerdir. Holm ve arkadaşlarıda 829 kronik lenfositik tiroiditle bunlardaki malign lenfoma riskinin 67 kat arttığını gözlemişlerdir. Lenfomaların kronik lenfositik tiroiditteki aktif lenfoid hücrelerden köken alabilecekleri düşünülmüştür. Bu ilişki nedeni ile pozitif antitiroid antikoları ile birlikte tiroidte kitlesi olan bir hastada yalnızca Hashimoto değil, tiroid lenfoması da akla gelmelidir. Hashimoto tiroiditi dışında, Sjörger sendromu gibi immün bozukluklar ve immünosupresif tedavinin de tiroid lenfoması ile ilişkileri gösterilmiştir.

Tiroid lenfomaları genellikle küçük yada büyük tek bir nodül, bazen ise diffüz yada multinodüler guatr şeklinde görülebilirler. Boyunda hızla büyüyen bir kitle ve bunun bası belirtilerine neden olması dikkati çekmektedir. Tiroidin diğer karsinomlarından farklı olarak, hastaların önemli bir kısmında klinik hipotiroidizm yada yalnızca tiroid hormon düzeylerinde bir düşüklük vardır. Sintigrafiler yol gösterici değildir. Buna karşılık yeniden alınmış I¹³¹I 'leri tanı koydurucudur. Tiroidteki lenfomaların hemen tamamı non-Hodgkin lenfomalardır. Ayırıcı tanı, küçük hücreli anaplastik tümörler

ile yapılmalıdır.

Tiroide lokalize lenfomalar için seçilecek tedavi yöntemi total tiroidektomidir. Cerrahi sonrasında servikal lenf nodlarına yönelik radyoterapi, hatta kimi yazarda bununla beraber sistemik kemoterapi önermektedir.

Erken tanı prognozu belirgin olarak etkiler. Genel olarak tiroid lenfomalarında ortalama 5 yıllık yaşam, farklı seriler dikkate alındığında %42-74 arasındadır. (7)

MATERYAL METOT

Mart 1991 ile Mayıs 1993 tarihleri arasında SSK Yenisehir Hastanesi 2. Genel Cerrahi Servisinde klinik olarak ötiroid durumda olan, soliter ve dominant tiroid nodüllü 93 hasta prospektif olarak incelendi.

Preoperatif olarak tüm hastaların T3, T4, TSH değerleri saptandı. Kolay uygulanabilir ve az toksik olduğu için de Tc.99m Pertechnetate verilerek bilgisayarlı gamma kamera ile tiroid sintigrafisi yapıldı. Bu hastalar, klinik muayene ile de değerlendirildiğinde soliter nodül veya dominant nodül saptananlar çalışma grubuna alındı. Ve çalışmamızın odak noktasını oluşturan IIAB yapıldı.

Önce hastalara IIAB hakkında bilgi verilerek, ne yapılacağı anlatılıp endişeleri giderilerek rahatlatıldı.

IIAB şu şekilde yapıldı:

Hasta muayene masasına sırt üstü yatırılıp omuzlarının altına yastık konarak boynu orta derecede ekstansiyona getirildi. Başın bu pozisyonundan dolayı nodül belirgin hale gelir. Aspirasyon yapılacak nodül palpasyonla hissedilmeye çalışıldı. Cilt %7.5 Povidone Iodine solüsyonu ile temizlendi. Lokal anestezi kullanılmadı. Aspirasyon için olguların tümünde ucuna 22 veya 23 gauge iğne takılmış olan 10 veya 20 cc.lik disposable plastik enjektör kullanıldı. Cilt hazırlandıktan sonra nodül sol elin baş ve işaret parmakları ile, trakea arasında sabitleştirilirken diğer el ile iğne nodüle batırıldı. Aspirasyon sırasında enjektörde manuel olarak oluşturulan negatif basınçtan faydalanıldı. İğne kitle içinde iken yapılan

manevralar ile çeşitli planlardan aspirasyon yapıldı. Aspirasyon enjektörde materyal görülünce durduruldu. İğne enjektörden çıkarılıp 10 cc kadar hava çekilip iğne tekrar enjektöre takıldı. Bu arada nodüle bir kaç dakika süre ile bası uygulandı. Aspire edilen materyal miktarına göre 5-10 lam üzerine püskürtüldü veya ince yayma yapıldı. Yaymalar aynı periferik kan yayması gibi iki lam birbirine yapıştırılarak zıt yönlerde çekilerek yapıldı. Preperatlar havada kurutuldu. Boyama ve tetkik için gerekli bilgileri içeren bir kağıt ile ideal şartlarda hastanemiz patoloji bölümüne gönderildi. Boyama işleminde Hematoksilen Eosin boyası kullanıldı. Aspirasyon sırasında kistik mayi aspire edildiğinde kist içeriğinin tamamı aspire edilmeye çalışıldı. Bu bir kaç kez tekrarlandı. Öncelikle makroskopik olarak değerlendirildi ve bir cam tübe alınarak santrfüje edildi. Çökelen materyal lamlar üzerine yayılarak preperatlar hazırlandı ve diğer işlemler aynen uygulandı.

Hastalarda aspirasyon sırasında herhangi bir komplikasyon görülmedi. (Kanama, hematoma, enfeksiyon, sinir yaralanması vb.)

Sitolojik değerlendirme; malign, benign, kuşkulu ve yetersiz olarak yapıldı.

IIAB yapılan 93 hastanın hepsi opere edildi. Bu olgular da IIAB tanısı ile histolojik sonuçlar karşılaştırıldı. Ve soliter veya dominant tiroid nodüllü hastalarda IIAB'nin doğruluğu değerlendirildi. Histolojik olarak doğrulamaya dayanan bir doğruluk insidansı hesaplandı.

İnce iğne aspiratlarının sitolojik tanıları gerçek pozis-

tif (GP) ve gerçek negatif (GN) olarak gösterilmesi, sitolojik tanının histolojik tanı ile doğrulanması esasına dayatıldı. Gerçek pozitif malignensiyi, gerçek negatifde tiroidin benign lezyonlarını gösterir.

Sitolojik tanı histolojik tanı ile doğrulanmıyorsa yalancı pozitif (YP) ve yalancı negatif (YN) olarak değerlendirildi.

Bu veriler kullanılarak İİAB'nin sensitivitesi, spesifitesi ve genel doğruluk oranı hesaplandı. Yetersiz materyaller çalışma dışı bırakıldı.

Sensitivite (duyarlılık), gerçekten musab kişilerden ne kadarının doğru olarak sptandığını gösterir ve şöyle hesaplanır: (1)

$$\text{Sensitivite} = \frac{\text{Gerçek pozitif olgu sayısı (GP)}}{\text{GP} + \text{yanlış negatif olgu sayısı}} * 100$$

Spesifite (seçicilik), hastaların ne kadarının hasta olmadığını doğru olarak saptandığını gösterir ve şöyle hesaplanır: (1)

$$\text{Spesifite} = \frac{\text{Gerçek negatif olgu sayısı (GN)}}{\text{GN} + \text{yanlış pozitif olgu sayısı}} * 100$$

$$\text{Doğruluk} = \frac{\text{Gerçek pozitif} + \text{Gerçek negatif}}{\text{Toplam hasta sayısı}} * 100$$

BULGULAR

Soliter tiroid nodülü veya dominant tiroid nodüllü 93 hastaya 103 ince iğne aspirasyon biopsisi yapıldı. 14 olguda sitolojik smearlar yetersiz olarak değerlendirildi. Bunlardan 10'una ikinci kez aspirasyon biopsisi yapıldı ve 5 tanesi gene yetersiz materyal olarak değerlendirildi. Sonuçta yetersiz aspirasyon smear örnekleri (9/93) %9.6 olarak gerçeleşti.

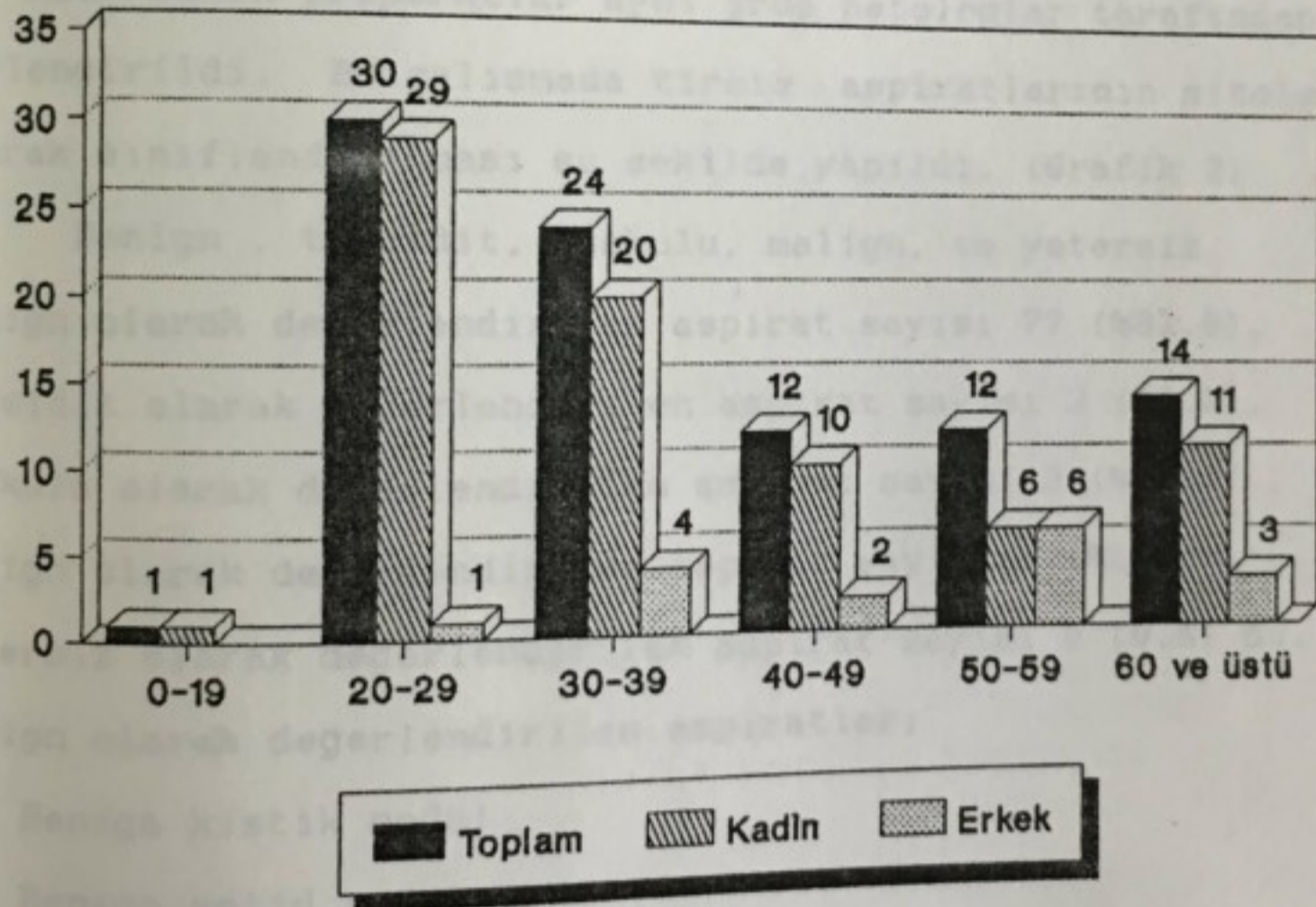
Yaşları 16 ile 78 olan bu hastaların 16 sı erkek, 77 si kadındı. Erkek/kadın oranı 1/4.8 olarak saptadığımız çalışma grubumuzda yaş ortalaması 41.08 dir. Erkek hastaların yaş ortalaması 48.1 idi.

1 hasta 10-19 yaş arasında (%1.07), 30 hasta 20-29 yaş arasında (%33), 24 hasta 30-39 yaş arasında (%25), 12 hasta 40-49 yaş arasında (%12.9), 12 hasta 50-59 yaş arasında (%12.9), 14 hastada 60 ve üzeri yaşlarda (%15) idi. (Grafik 1).

Alınan anamnez bilgilerine göre hiç bir olgu baş boyun bölgesine radyasyon almamıştı. Ailede guatr öyküsü 14 olguda mevcut (%15) olup, Ca öyküsü hiç yoktu. Yine hastalardan 23 tanesi (%24.7) daha önceden isimlerini bilemedikleri guatr ile ilgili ilaçlar kullanmışlardı. Ancak fayda görememişler.

3 hastada nüks nodüler guatr (%3.2) saptandı. 14 hastada yandaş hastalık olarak diabet ve esansiyel hipertansiyon mevcuttu.

Grafik 1. HASTALARIN YASLARINA GÖRE GRUPLANDIRILMASI



Olgularımızdan hepsine T3, T4 ve TSH tetkiki yapıldı. 3 kadın hastada klinik olarak ötiroid ve sintigrafide soğuk nodül olmasına rağmen T3 değerleri normalin biraz üzerindeydi. (sırasıyla 220,219,212 ngr/dl.)

Diğer bütün olgularda bu parametreler normal sınırlar içinde idi.

Sintigrafik tetkik tüm olgularımıza yaptırıldı. Hipoaktif (soğuk) nodül 87 olguda (%93.5), normoaktif nodül 6 olguda (%6.45) saptandı.

İnce iğne aspirasyon biopsisi bütün olgularımıza yapıldı. Hazırlanan preparatlar aynı grup patologlar tarafından değerlendirildi. Bu çalışmada tiroid aspiratlarının sitolojik olarak sınıflandırılması şu şekilde yapıldı. (Grafik 2)

Benign, tiroidit, kuşkulu, malign, ve yetersiz.

Benign olarak değerlendirilen aspirat sayısı 77 (%82.8),

Tiroidit olarak değerlendirilen aspirat sayısı 3 (%3.2),

Kuşkulu olarak değerlendirilen aspirat sayısı 3 (%3.2),

Malign olarak değerlendirilen aspirat sayısı 1 (%1.07),

Yetersiz olarak değerlendirilen aspirat sayısı 9 (9.6) du.

Benign olarak değerlendirilen aspiratlar;

. Benign kistik nodül

. Benign solid nodül

. Benign sekonder değişiklikler içeren nodül

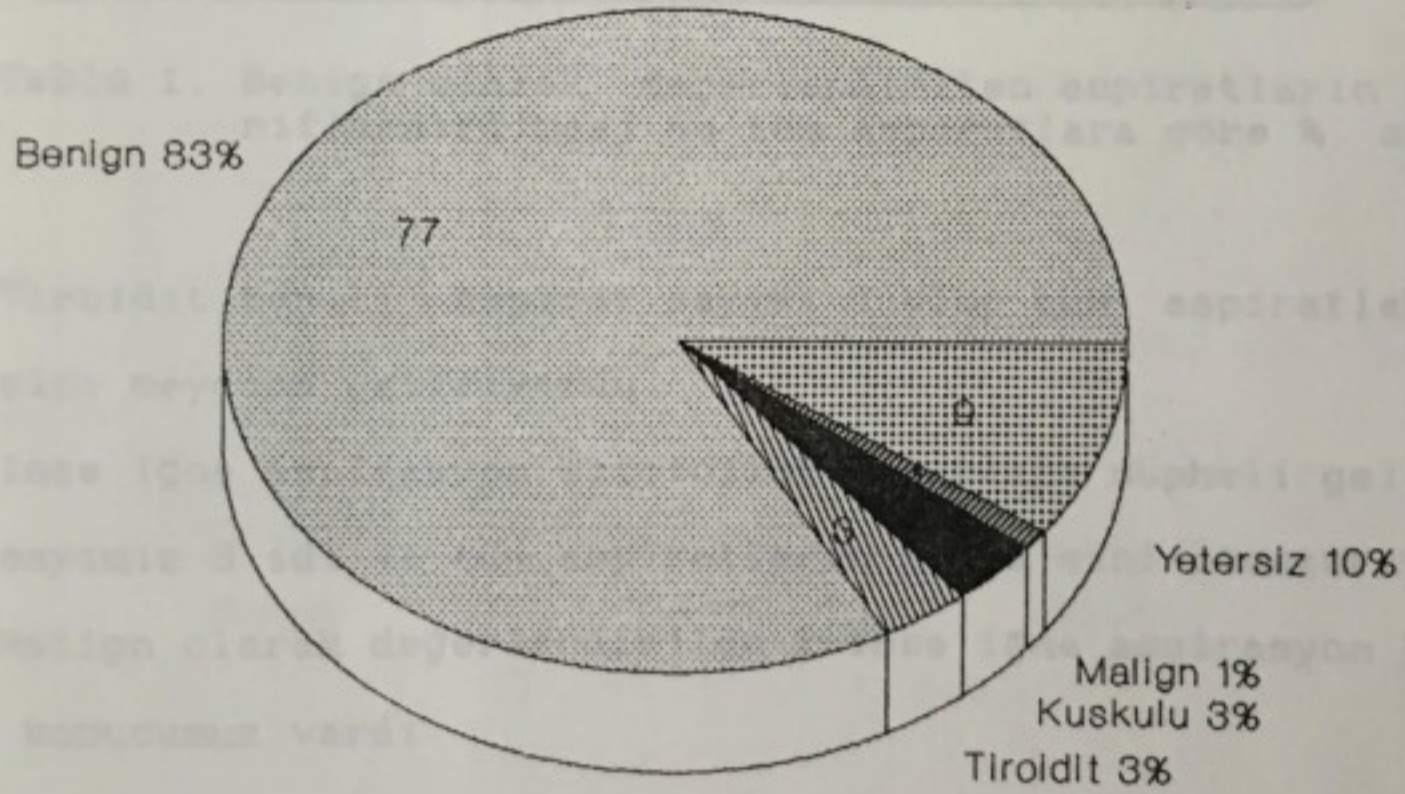
. Benign folliküler adenom olarak sınıflandırıldı. (Tablo 1)

Benign kistik nodül tanısı 34 olup, benign aspiratların %42.5'ini oluşturuyordu. Benign soğuk nodül tanısı 39 hasta, benign aspiratların %49'unu tüm as

gretlerinde % 42'ini oluşturmaktadır. Benign sekonder değiş-
 imlilikler içinde nodül tanısı olgu sayısı 2 olup benign aspi-
 rasyonların % 2.5'ine, tüm aspirasyonların % 2.1'ini oluşturmaktadır.
 Benign folliküler adenom olarak değerlendirilen olgu sa-
 sayısı 2 olup benign aspirasyonların % 2.5'ine, tüm aspirasyon-
 larında % 2.1'ini oluşturmaktadır.

Benign tiroid nodül	34	% 36.5
Benign nodül	43	% 42
Benign sekonder deęişimlilik	2	% 1.1
Benign folliküler adenom	2	% 2.1

Grafik 2. IIAB SONUÇLARININ SITOLOJİK OLARAK SINIFLANDIRILMASI.



piratlarında % 42'sini oluşturunyordu. Benign sekonder değişiklikler içeren nodül tanılı olgu sayısı 2 olup benign aspiratların %2.5'ugunu, tüm aspiratlarında %2.1'ini oluşturunyordu. Benign folliküler adenom olarak değerlendirilen olgu sayımız 2 olup benign aspiratların % 2.5'ugunu, tüm aspiratlarında %2.1'ini oluşturunyordu.

Benign kistik nodül	34	% 36.5
Benign solid nodül	39	% 42
Benign sekonder değişik.	2	% 2.1
Benign folliküler adenom	2	% 2.1

Tablo 1. Benign olarak değerlendirilen aspiratların sınıflandırılması ve tüm aspiratlara göre % 'si.

Tiroidit tanılı aspirat sayısı 3 olup tüm aspiratların %3.2'sini meydana getiriyordu.

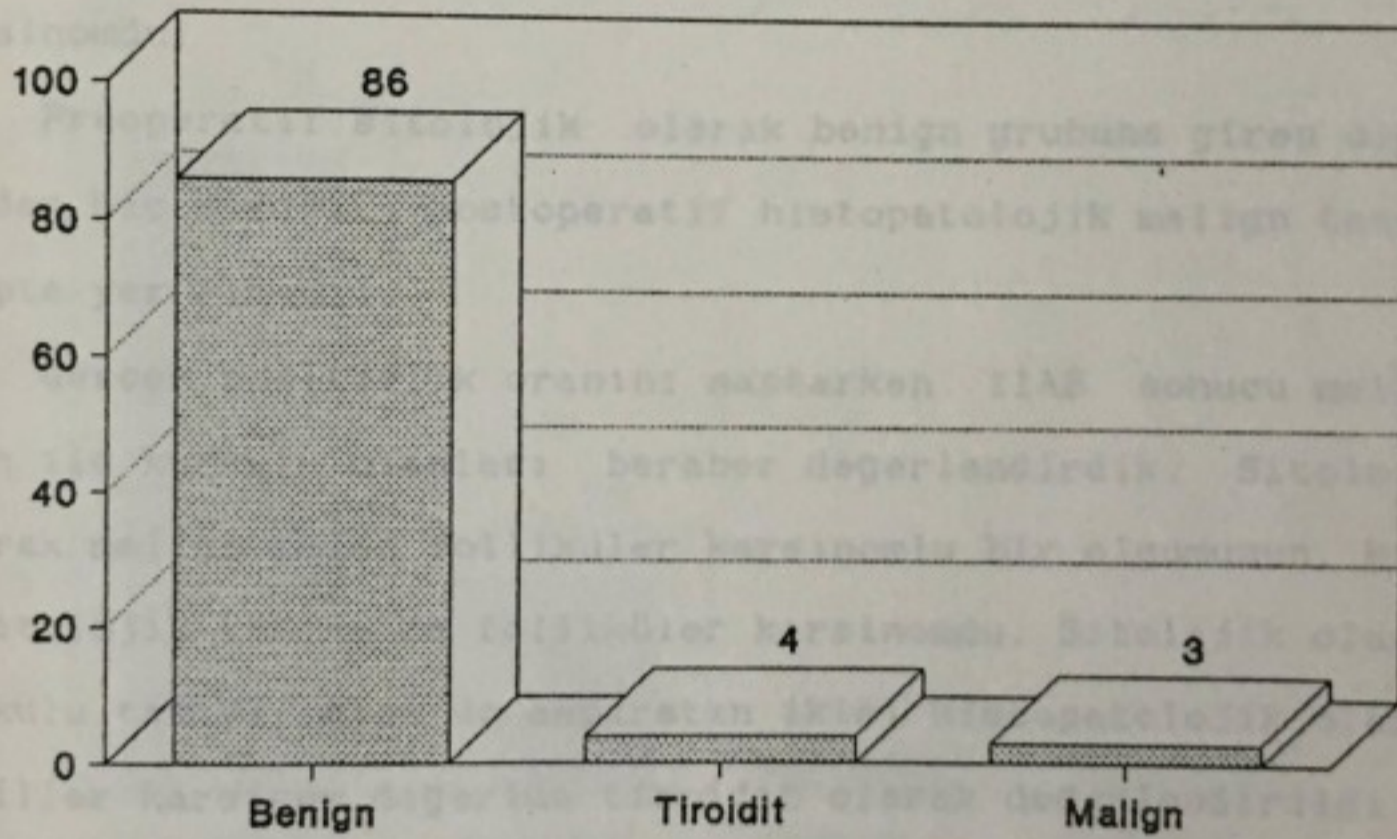
Ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçları şüpheli gelen olgu sayımız 3 idi ve tüm aspiratların % 3.2'sini oluşturunđu.

Malign olarak değerlendirilen 1 ince iğne aspirasyon biyopsi sonucumuz vardı.

9 aspirasyon biopsisinde sitolojik olarak değerlendirilecek kadar materyal bulunamadığından yetersiz olarak değerlendirildi. (% 9.6)

Çalışmaya alınan 93 vakanın hepsi opere edildi.Histopatolojik tanılar: benign, tiroidit ve malign olarak gruplandırıldı (Grafik 3). Benign grupta nodüler guatr, kistik nodüler guatr, diffüz kolloidal guatr ve folliküler adenom yer aldı.

Grafik 3. HISTOPATOLOJİK SONUÇLAR



Histopatolojik olarak nodüler guatr tanılı olgu sayısı 58 olup tüm hastaların % 62.4'ünü meydana getirirken, kistik nodüler guatrlı hastalar % 21.5'ini (20), diffüz kolloidal guatrlı hastalar % 4.3'ünü (4) ve folliküler adenomlu hastalarda %4.3'ünü (4) oluşturdu. (Grafik 4)

Histopatolojik olarak tiroidit tanılı grupta 4 olgu yer alırken tüm olguların %4.3'ünü meydana getirdi.

Histopatolojik olarak malign tanılı grupta yer alan üç olgunun (%3.22) ikisi papiller karsinom, biride folliküler karsinomdu.

Preoperatif sitolojik olarak benign grubuna giren olgulardan hiç birisi, postoperatif histopatolojik malign tanılı grupta yer almadı.

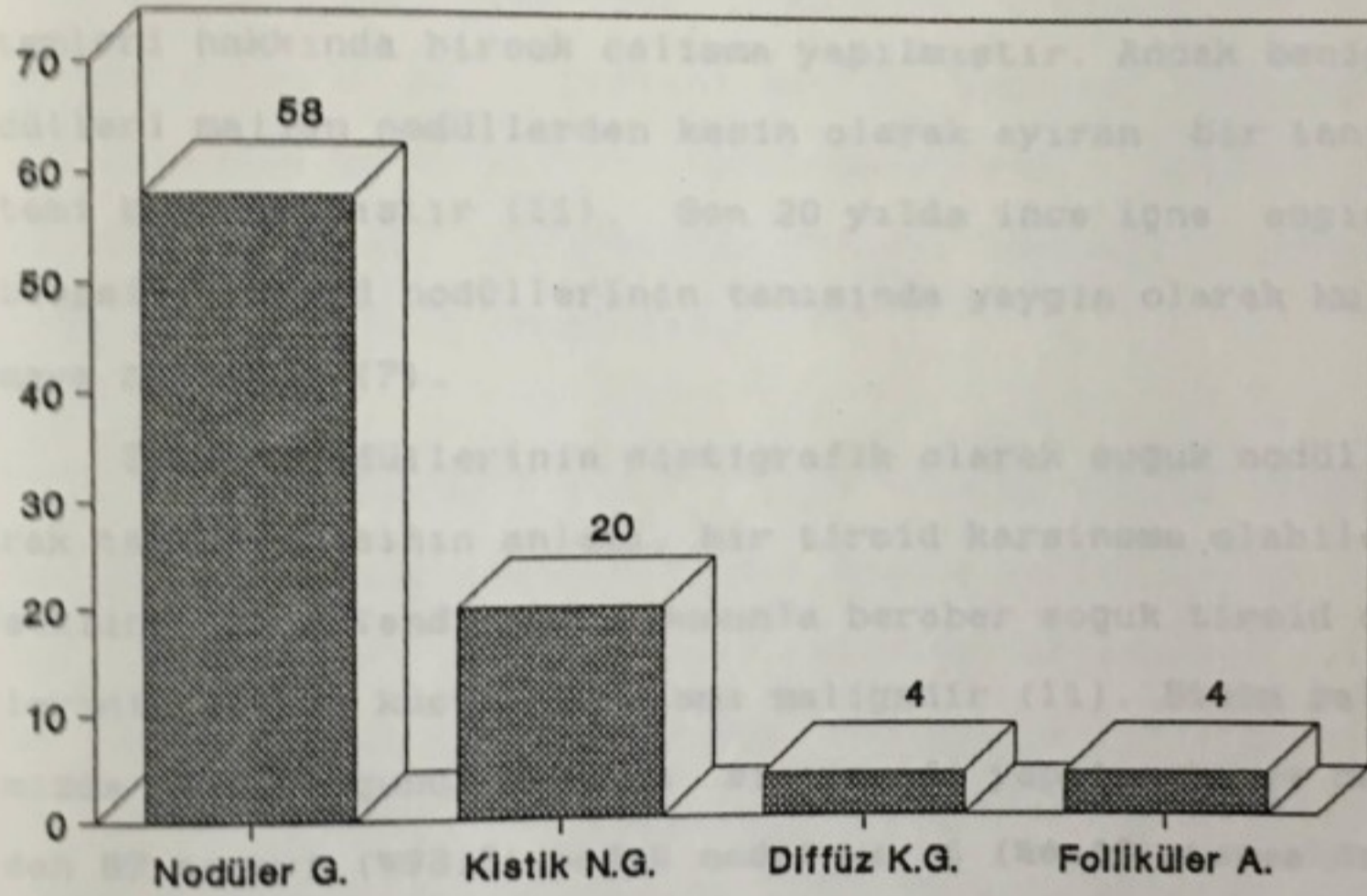
Gerçek pozitiflik oranını saptarken İİAB sonucu malign olan ile kuşkulu olanları beraber değerlendirdik. Sitolojik olarak malign gelen folliküler karsinomlu bir olgumuzun, histopatolojik tanısı da folliküler karsinomdu. Sitolojik olarak kuşkulu tanısı olan üç aspiratın ikisi histopatolojik olarak papiller karsinom diğeri de tiroidit olarak değerlendirildi.

Yetersiz olarak değerlendirilen 9 aspiratların ameliyat sonrası histopatolojik tanıları şöyle idi. 7 tanesi nodüler guatr, 1 tanesi folliküler adenom diğeri de diffüz kolloidal guatr idi.

Bizim yaptığımız çalışmada, tiroid lezyonlarına İİAB ile doğru tanının konması, histolojik sonuçlara dayanan doğru lama yöntemi ile yapıldı. Buna göre sensitivite %100, spesifite % 98, doğruluk oranı ise %98 olarak hesaplandı. Yetersiz aspiratlar hesaplama dışı bırakıldı.

TARTIQA

Grafik 4. HISTOPATOLOJİK OLARAK BENIGN OLGULARIN SINIFLANDIRILMASI.



TARTIŞMA

Tiroid nodülleri klinikte en sık karşılaştığımız lezyonlardan birisidir. A.B.D.'de popülasyonun %2-6'sında tiroid nodülü olduğu tespit edilmiştir(11). Ülkemizde ise bu konuda sağlıklı bir sonuç olmasa bile yaklaşık üç milyonun üzerinde kişinin guatrlı olduğu bunlarında yarısının nodüler yapıda olduğu belirtilmektedir (12).

Tiroid nodüllerininde seçilecek tanı ve tedavi yöntemleri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Ancak benign nodülleri malign nodüllerden kesin olarak ayıran bir tanı yöntemi bulunamamıştır (11). Son 20 yılda ince iğne aspirasyon biopsisi tiroid nodüllerinin tanısında yaygın olarak kullanılmaya başlandı (7).

Tiroid nodüllerinin sintigrafik olarak soğuk nodül olarak tanımlanmasının anlamı, bir tiroid karsinomu olabileceği şeklinde değerlendirilir. Bununla beraber soğuk tiroid nodüllerinin sadece küçük bir kısmı maligndir (11). Bizim çalışmamızda da 93 olgunun hepsine sintigrafik yapılmıştı ve bunlardan 87 tanesi (%93.5) soğuk nodül ve 6 (%6.45) tanesinde normoaktif nodül olarak saptanmıştı. Malign olgularımızın hepsi de sintigrafik olarak soğuk nodüldü. Bizim serimizde soğuk tiroid nodüllü hastaların %3.4'ü maligndi. Literatürde ise yapılan bir çok çalışma sonucuna göre bu oran seçilmemiş serilerde % 3-6 dır (11). Tek soğuk nodüllü serilerde ise %4-33 arasında değişmekle beraber ortalama %8-25 arasındadır(13,14, 15,16,17,1,7). Multinodüler guatrlarda ise %5'in altına düşmektedir.

Yarar zarar oranı göz önüne alındığında bütün seguk nodüllerin opere olması pek doğru değildir. Bu nedenle hastaların preoperatif değerlendirilmesinde başka bir tanı yöntemine ihtiyaç vardır.

Bizim yaptığımız çalışmada preoperatif IIAB'nin sitolojik sonuçları ile, postoperatif histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması tablo 2 de gösterilmiştir.

Bu çalışmada IIAB ile sitolojik çalışmanın % 86'sında benign sonuç alındı. Cerrahi sonrası yapılan histopatolojik çalışmalarla bu sonuçların hepsi doğrulandı. Yalancı negatif sonucumuz olmadı. Literatürde yalancı negatif bulunma oranı çoğu seride % 0-10 arasındadır (17).

Dört olgumuzda (% 4.7) IIAB ile malignite düşünüldü. Malign olarak değerlendirdiğimiz grupta gerçek malign ve şüpheli aspiratları beraber değerlendirdik. Aspirasyon sitolojisi gerçek malign olan 1 olgumuz, kadındı ve papiller karsinomu vardı. Şüpheli üç olgumuzun histopatolojik sonucuna göre ikisi karsinom biride tiroidit idi. Yalancı pozitif sonucumuz birdi. Karsinomlu olgularımızın hepsi 60 yaşının üstünde idi. Bunlardan ikisi kadın biride erkekti. Serimizdeki malignite oranı % 3.4 idi.

9 aspirat değerlendirilecek kadar materyal içermediğinden yetersiz olarak kabul edildi. Bunların histopatolojik sonuçları ise sırasıyla, 7 nodüler guatr, 1 folliküler adenom ve biride diffüz kolloidal guatr dı.

Literatürde yetersiz materyal oranı %0 ile 51 arasında

Tablo 2. Preoperatif aspirasyon sitolojisi ile postoperatif histopatolojik sonuçların karşılaştırması.

SİTOLOJİK T.		HISTOLOJİK TANI						
		Benign				Tiroidit	Malign	Toplam
		NG	KNG	FA	DKG			
B E N İ G N	Solid	35	2	1	--	1	--	39
	Kistik	13	18	--	3	--	--	34
	Fol. Ad.	--	--	2	--	--	--	2
	Sek.değ.	2	--	--	--	--	--	2
Tiroidit		1	--	--	--	2	--	3
Kuşkulu		--	--	--	--	1	2	3
Malign		--	--	--	--	--	1	1
Yetersiz		7	--	1	1	--	--	9
Toplam		58	20	4	4	4	3	93

NG: Nodüler guatr KNG: Kistik nodüler guatr FA: Folliküler adenom

DKG: Diffüz kolloidal guatr

belirtlmistir (1,7,8,11,16,17,18,19,20,21,22,23,24). Ancak bu oran deneyimin artması ile azalır. Yetersiz materyal sonucu ile karşılaşıldığında prosedür tekrarlanılmalıdır.

Yetersiz materyaller dışlanarak hesapladığımız sensitivite, spesifite ve doğruluk oranı ise sırasıyla %100, % 98 ve %98 dir.

Altavilla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1796 olguya 2433 IIAB yapılmış ve sitolojik olarak %66.9'u benign, %10.7'si tiroidit, %4.89'u kuskulu neoplazi, %1.31'i pozitif malignensi ve %16.11'ide yetersiz materyal olarak değerlendirilmiş. Opere olan 257 olgu ile sitolojik sonuçlar karşılaştırıldığında Sensitivite %71.4, spesifite %100 ve doğruluk oranında %95 olarak hesaplamışlardır (25).

Caplan ve arkadaşlarının sunduğu çalışmada soliter tiroid nodüllü 502 hastaya 611 IIAB yapılmış. Bunlardan %19 'u yetersiz, %53'ü benign, %23'ü şüpheli, ve %5'ide malignite tanısı almış. Şüpheli 68 hastanın 37'sinde (%54.4) histolojik çalışma ile malignite tespit edilmiş (23). Bizim çalışma grubumuzda ise 3 şüpheli olgudan ikisinde (%66.6) malignite tespit edilmisti. Literatürde şüpheli lezyonu olupta ameliyata giden hastalarda malignite insidansı % 15 - 65 arasında değişir (7). IIAB'ne göre şüpheli veya ara grup olan lezyonları değerlendirecek daha etkili bir metot bulunamamıştır. Kalın iğne biopsisinin, ince iğne kadar doğruluk oranı vardır, fakat komplikasyonları daha fazladır. Şüpheli lezyonların değerlendirilmesindeki zorluk, benign hurthle hücreli ve folliküler neoplasmları malign formlarından, hashimoto tiroiditinde

lenfomadan ayırmadaki problemide yansıtmaktadır. Genel olarak tüm şüpheli lezyonların cerrahi eksizyonu önerilmektedir. (1,7 26,27,28).

La Rosa GL. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 4609 hastaya IIAB yapılmış olup bunlardan 827 si histolojik sonuçlarla karşılaştırılarak sensitiviteyi %97.8, spesifiteyi %97.7 ve doğruluk oranını da %97.7 olarak hesaplamışlardır (11).

Klemi PJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1054 IIAB'si yapılmış ve 194'ü cerrahi sonrası histolojik sonuçlarla karşılaştırılarak sensitiviteyi %55, spesifiteyi %100 ve doğruluk oranını da %95 olarak hesaplamışlardır (24).

Loy TJ. ve arkadaşlarının yaptığı 537 olguluk serideki malign nodülleri benignlerden ayırmaya yönelik ultrason, sintigrafi ve IIAB tanı yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarında: sensitivite US ve sintigrafik çalışmada %100 idi ancak spesifite düşüktü sırasıyla %21, %3.6 idi. IIAB'sinde ise sensitivite %85, spesifite ise %96 idi (15). Gelderblom ve arkadaşlarının sunduğu 287 olguluk seriden 65'i opere olup sensitiviteyi %86, spesifiteyi ise %48 olarak hesaplamışlardır(14) De los Santos ET. ve arkadaşlarının 221 cerrahi rezeksiyon yapılan nodüler guatrılı olguya yaptıkları IIAB sonuçları histolojik sonuçlarla karşılaştırılmış. Solid nodülde IIAB'nin sensitivitesi %100, spesifitesi ise %55, kistik nodülde sensitivite %88, spesifiteyi ise %52 olarak hesaplamışlardır(29).

IIAB'si ile kistik tiroid lezyonlarının tedavisi de yapılabilmektedir. Bu konuda Sandrack ve arkadaşlarının yaptığı

gı çalışmada soliter tiroid kistli 60 hastaya, ince iğne aspirasyonu yapılarak kistler boşaltılmış. Bir grubada kist boşaltıldıktan sonra bir fibrin adesive injekte edilmiş. Sadece aspirasyon yapılan grupta nüks oranı %83, aspirasyon ve fibrin adesive enjekte edilenlerde ise nüks oranı %43 tü. Bu tekniğin kolay tolere edilebilir ve güvenilir olduğunu göstermişlerdir. (30)

Bizimde böyle iki olgumuz oldu. Başka bir hastaneden sevkli gelen 32 yaşındaki erkek hastanın sintigrafisinde soğuk nodülü vardı. IIAB ile 25 cc sarı-kahverengi kistik sıvı aspire edildi. Nodül palpasyonla tamamen kayboldu. Aynı şekilde sintigrafisinde soğuk nodülü olan 26 yaşındaki bir kadın hastanın yapılan IIAB'de 12 cc kahverenkli kistik sıvı aspire edildi. Ve nodül tamamen kayboldu. Ötiroid durumda olan her iki olguyada tiroksin preperatı başlandı. Opere olmadıkları için çalışma gurubuna alınmayan her iki olgununda takibi devam etmektedir.

IIAB ile primer tiroid hastalıklarının tanısının yanı sıra, diğer organ hastalıklarının tanısında konabilmektedir. Böylece preoperatif devrede diğer tetkikleride yapılan hastaya gerekli ameliyat planı yapılarak, kolon metastazlı hastaya sadece tiroidektomi yapılmamış olur. Literatür gözden geçirildiğinde Schmid KW. ve arkadaşlarının bir çalışması dikkati çeker. 25.000 IIAB 'sisini gözden geçirmişler ve 25'inin (%01) metastatik tümör olduğunu görmüşler. Bunların primer orjinleri ise sırasıyla; 8'i böbrekten, 7'si akciğerden, 5'i meme-

den, serviks ve kolondan 1'er, bir tanesi malign melanomdan, diğeri biri malign pleuvral mezotelyomadan, ve sonuncusuda rabdomyosarkom dandır. (31)

Cognazzo ise İİAB ile tiroide metastaz yapmış üvea malign melanomunu rapor etmiştir (32). Bottan'da AIDS'li homoseksüel hastasının tiroid nodülünde İİAB ile P.Carini üretmiş (33).

Aspirasyon sitolojisinin tanıdaki bu güvenilirliğinin yanı sıra bilinen bir kontrendikasyonu yoktur. Hamilelerde ve lohusalarda bile yapılabilir. Komplikasyonları ise çok azdır. Kanama ve hematomu önlemek için işlemden sonra birkaç dakika nodüle baskı yapılır. Sinir lezyonlarını önlemek içinde iğne ile nodüle girerken trakeaya paralel ve oblik bir yaklaşım seçilmelidir (1,28). Bizim çalışma serimizde hiç komplikasyon çıkmadı.

Başlangıçta İİAB 'nin iğne traktında tümör implantasyonuna neden olacağı savunulmuştu. Ancak yapılan çalışmalar ile bu gösterilemedi. Bu güne kadar literatürde sadece bir olgu sunulmuştur (34).

Sitolojik olarak en zor tanı folliküler neoplasmlardır. Folliküler adenomlarla, karsinomların ayırımı güç olabilir. (1,7,8,11,25,26,35,36). Damar ve kapsül invazyonu karsinomu gösterirken her zaman görülemiyebilir. Bu yüzden folliküler neoplasmlı hastalar ya hemen opere edilmeli ya da çok yakın takip edilmelidir.

İnce iğne aspirasyon biopsisinin kullanılması ile gereksiz ve pahalı araştırmalardan ve tanı yöntemlerinden kaçınıldığı gibi güvenilirliği, zamandan tasarrufu, komplikasyonla-

rının yok denecek kadar az olması ve ameliyata giden hasta sayısını azaltması gibi oldukça önemli avantajları vardır. (1,7 8,11,13,15,18,19,20,24,31,37,38,39,40,41,42)

Bu konuda Ng EH. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; soliter tiroid nodüllerinin cerrahi için bir seçim kriteri olan IIAB'sini ultrasonografi ve sintigrafi ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmaya göre IIAB ile operasyona giden hasta sayısı %51'e, ultrason ve sintigrafi ile ise %90'a düşmüştür. Ayrıca IIAB'nin yapılmasıyla hasta başına 800\$ tasarruf yapılmıştır. Bu yüzden US ve sintigrafinin rutin olarak kullanılmasının savunulacak bir yönü yoktur. Diagnostik tanı modülü IIAB olmalıdır şeklinde görüş bildirmişlerdir (13).

Bizde bu görüşe katılıyoruz. Ve tiroid hastalıklarının tanısında, özellikle palpabl tiroid nodüllerinin tanısında bu son derece ucuz, güvenli, tekrarlanması ve uygulaması kolay, komplikasyonu çok az olan, bir tanı modülü olarak IIAB'nin rutine girmesini destekliyoruz.

S O N U Ç

Ülkemizde ve dünyada nodüler guatr nedeniyle opere olan hastaların sayısı hiçte azımsanmıyacak sayıdadır. Yurdumuzda bu konuda istatistiksel olarak net bir sayı veya yüzde vermek zordur. Ancak cerrahi polikliniklerine nodüler guatr nedeniyle müracaat eden hastaların çoğuna ilk tetkik olarak sintigrafi istenmekte ve soğuk nodül saptandığındada opere edilmektedirler. Çünkü benign nodülleri malign nodüllerden ayıracak bir tanı modülü olan İİAB henüz rutine girmemiştir.

Böylece çoğu benign olan tiroid nodülleri hem gereksiz yere opere olup hasta hayatı tehlikeye atılıyor, hemde daha masraflı olup iş,güç ve zaman kaybına yol açıyordu.

Bu nedenle, ben bu tezimle dominant ve soliter tiroid nodüllü hastalarda preoperatif ince iğne aspirasyon biopsisi yaparak sitolojik sonuçları, postoperatif histopatolojik sonuçlarla karşılaştırarak preop tanıda İİAB'nin güvenilirliğini,daha az masraf yapılarak gereksiz yere opere olan tiroid nodüllerini asgariye indirilmesini, hasta hayatının tehlikeye atılmamasını, iş gücü ve zaman kaybına yol açılmamasını literatür bilgilerinde ekliyerek telkin etmeye çalıştım.

Benim çalışmamda İİAB 'nin sensitivitesi %100, Spesifitesi %98, Doğruluk oranı ise %98 idi.

ÖZET

Mart 1991 ile Mayıs 1993 tarihleri arasında SSK Yenisehir Hastanesi 2. Genel Cerrahi Servisinde klinik olarak ötiroid durumda olan, soliter ve dominant tiroid nodüllü 93 hasta prospektif olarak incelendi.

Çalışmanın odak noktasını oluşturan İİAB ile beraber operasyon öncesi tüm hastaların T3, T4, TSH değerleri, sintigrafisi ve rutin tetkikleri yapıldı. Çalışma grubuna alınan hastaların hepsi opere oldu.

Preop. sitolojik tanı ile postoperatif histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldı. Yalancı negatif sonucumuz olmadı, yalancı pozitif sonucumuz bir idi. Sensitivite oranı %100, spesifite oranı %98, genel doğruluk oranı ise %98 idi. Ca oranı ise %3.22 idi.

Bizim çalışmamızda tiroid nodüllerinin tanısında İİAB'nin güvenilir, ucuz, kolay uygulanabilir, komplikasyonu çok az olan bir tanı modülü olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Cady B., Rossi R.L. : Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1991:13-55
2. Lloyd M., Robert J. (Çev. Dağoğlu T., Bozfakıoğlu Y., Degerli Ü.) Cerrahide Modern Teknikler Cilt 1. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevi; 1987:173-181.
3. Arthur C., Guyton M.D. (Çev.edr. Kazancıgil A.) Fizyoloji Cilt 3. Ankara: Güven Kitapevi;1977:329-337.
4. Frable WJ.:Fine needle aspiration biopsy. Human Pathology. 1983;14(1):9-28
5. Bottles K., Miller T.R., Cohen M.B., Ljung B.M.: Fine needle Aspiration Biopsy. The Am.J.Med. 1986;(81):525-527
6. Lowhagen T., et al.:Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. Surg.Clin.North.Am. 1979;59(1):3-18
7. Kaynaroğlu Z.V. Tiroid ve Paratiroid. (Ed.Sayek I. Temel Cerrahi Cilt 1) Ankara:Güneş Kitapevi Ltd.Sti.;1991:1171-1220
8. Hathaway K.:Diagnosis and management of the thyroid nodule. Otolaryngologic Clinics of Nort America. 1990;23(2):303-330

9. Greenspan F.S.: The problem of the nodular goitre. Medical Clinics of North America. 1991;75(1):195-206
10. Rosai I.B.: Ackerman's Surgical Pathology Thyroid Gland. The C.V. Mosby Comp. Toronto 1989: Vol.1 432-433
11. La Rosa GL. Belfiore A. Giuffrida D. Sicurella C. Ippolito O. Russo G. Vigneri R.: Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. Cancer. 1991;67(8):2137-41.
12. Urgancıoğlu.I., Hatemi H., Düren E., Öz F., Unal G., Seyahi V.: Tiroid nodüllerinin klinik önemi ve istatistiksel sonuçlarımız. Cerrahpaşa tıp fakültesi dergisi. 1981;2(12):163-166
13. Ng EH. Lim-Tan SK. Nambiar R.: Fine needle aspiration cytology in the management of solitary thyroid nodules a comparison with other diagnostic modalities in cost-effectiveness. Singapore Med J. 1989;30(6):557-60.
14. Gelderblom AJ. v.d. Hoek W. Lips PT. Risse EK. Meijer CJ.: A study of the importance of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of the solitary thyroid nodule. Neth J Med. 1990; 36(1-2):13-18.
15. Loy TJ. Sundram FX.: Diagnostic management of solitary thyroid nodules. Ann Acad Med Singapore. 1989;18(6):658-64.

16. Caplan RH. Strutt PJ. Kisken WA. Wester SM.: Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Wis Med J. 1991; 90(6): 285-8.
17. Dorsch TR.: Evaluation of thyroid nodules. Semin Surg. Oncol. 1991;7(2):64-6.
18. Watters DA. Ahuja AT. Evans RM. Chick W. King WW. Metreweli C. Li AK.: Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. Am J Surg. 1992;164(6):654-7.
19. Bapat RD. Shah SH. Relekar RG. Pandit A. Bhandarkar SD.: Analysis of 105 uninodular goitres. J Postgrad Med. 1992;38(2):60-1.
20. Perez JA. Pisano R. Kinast C. Valencia V. Araneda M. Mera ME.: Needle aspiration cytology in euthyroid uninodular goiter. Rev Med Chil. 1991;119(2):158-63.
21. Chiu MK. Sherry RM. Wei JP.: Current perspectives on papillary carcinoma of the thyroid gland. J Med Assoc Ga. 1992; 81(8):442-4.
22. Ananthakrishnan N. Rao KM. Narasimhan R. Veliath AJ.: Problems and limitations with fine needle aspiration cytology of solitary thyroid nodules. Aust N Z J Surg. 1990;60(1):35-9.

23. Schelkun PM. Grundy WG.: Fine-needle aspiration biopsy of head and neck lesions. J Oral Maxillofac Surg. 1991;49(3):262-7.

24. Kleini PJ. Joensuu H. Nylamo E.: Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. Acta Cytol. 1991; 35(4):434-8.

25. Altavilla G., Pascale M., Nenci I.: Fine needle aspiration cytology of thyroid gland disease. Acta Cytol. 1990;34(2):251-6

26. Kung IT.: Distinction between colloid nodules and follicular neoplasms of the thyroid. Further observations on cell blocks. Acta Cytol. 1990;34(3):345-51.

27. Matsubayashi S. Tamai H. Morita T. Fukata S. Matsuzuka F. Suzuki T. Kuma K. Nagataki S. Volpe R.: Hashimoto's thyroiditis manifesting monoclonal lymphocytic infiltration. Clin Exp Immunol. 1990;79(2):170-4.

28. de los Santos ET. Keyhani-Rofagha S. Cunningham JJ. Mazzaferri EL.: Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. Arch Intern Med. 1990;150(7):1422-7.

29. Sandrock D. Steinroder M. Emrich D.: Fibrin agglutination of thyroid gland cysts after fine needle puncture. Dtsch Med Wochenschr. 1993;118(1-2):1-5.

30. Schmid KW. Hittmair A. Ofner C. Totsch M. Ladurner D.: Metastatic tumors in fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Acta Cytol.* 1991;35(6):722-4.
31. Cagnazzo A. Amato A. Ughe M.: Diagnosis of thyroid metastasis of uveal melanoma by fine needle aspiration biopsy. *Minerva Chir.* 1991;46(12):713-5.
32. Battan R. Mariuz P. Raviglione MC. Sabatini MT. Mullen MP. Poretsky L.: Pneumocystis carinii infection of the thyroid in a hypothyroid patient with AIDS: diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(3):724-6.
33. Hales MS. Hsu FS.: Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy. *Acta Cytol.* 1990;34(6):801-4.
34. Harach HR. Zusman SB.: Necrotic debris in thyroid aspirates: a feature of follicular carcinoma of the thyroid. *Cytopathology.* 1992;3(6):359-64.
35. Davis NL. Gordon M. Germann E. Robins RE. McGregor GI.: Clinical parameters predictive of malignancy of thyroid follicular neoplasms. *Am J Surg.* 1991;161(5):567-9.

36. Brown LA., Coghill SB.: Cost effectiveness of a fine needle aspiration clinic. *Cytopathology*. 1992;3(5):275-80.
37. Kuma K. Matsuzuka F. Kobayashi A. Hirai K. Morita S. Miyauchi A. Katayama S. Sugawara M.: Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg*. 1992;16(4):583-7.
38. Cusick EL. MacIntosh CA. Krukowski ZH. Williams VM. Ewen SW. Matheson NA.: Management of isolated thyroid swellings: a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *BMJ*. 1990;301(6747):318-21.
39. Koenders PG. Pieters GF. Beex LV. Smals AG. Vooy's GP. Kloppenborg PW.: Fine-needle biopsy of cold thyroid nodules. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1990;134(10):486-90.
40. Suen KC.: Cytology of head and neck tumors, liver, and pancreas. *Clin Lab Med*. 1991;11(2):317-56.
41. Caplan RH. Kiskan WA. Strutt PJ. Wester SM.: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. A cost-effective diagnostic plan. *Postgrad Med*. 1991;90(1):183-7, 190.

