



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

**TİİAB SONUCU; FOLİKÜLER NEOPLAZM, HÜRTHLE HÜCRELİ
NEOPLAZM VE ONKOSİTİK DEĞİŞİKLİK OLARAK
YORUMLANAN OLGULARIN TİROİDEKTOMİ SONRASI
HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet TURGUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yusuf AYDIN

DÜZCE 2012

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım değerli hocam Doç.Dr.Yusuf AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Prof.Dr.Yıldırım ÇINAR, Prof.Dr.Necip AYTUĞ, Doç.Dr.Hakan CİNEMRE, Doç.Dr.Tansu SAV, Doç.Dr.Orhan KOCAMAN, Yrd.Doç.Dr.Ali KUTLUCAN'a, Uzm.Dr.Zeki SOYPAÇACI'ya, Uzm.Dr.Esin KORKUT'a,

Tezimin hazırlanma aşamasında katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr.Melih Engin ERKAN'a,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Tüm eğitim ve öğrenim yaşantım boyunca her konuda desteklerini daima yanımda hissettiğim ve bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan sevgili anne ve babama; yardımlarını, desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen her konuda her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr.Gülşah TURGUT'a

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.Mehmet TURGUT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KAPAK SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGE VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tarihçe.....	2
2.2.Embriyoloji.....	3
2.3.Anatomi	4
2.4.Fizyoloji	7
2.5.Tiroid Nodülleri	10
2.5.1.Tiroid nodüllerinin oluşumu	10
2.5.2.Tiroid nodüllerinin klinik ve patolojik sınıflaması	11
2.5.6.Tiroid nodüllerinin klinik değerlendirmesi	18
2.5.7.Sitopatolojik değerlendirme	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	52
6.SONUÇ	57
7.TÜRKÇE ÖZET	59
8.İNGİLİZCE ÖZET	61
9.KAYNAKLAR	63

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi

Şekil 2; Sağ lobda punktat kalsifikasyon içeren hipoekoik nodül

Şekil 3; US elastografi (Basınç uygun olduğunda nodüller artan sertlik derecelerine göre mordan kırmızıya doğru kodlanmaktadır).

Şekil 4: Tiroid sol lobunda soğuk nodül görülmektedir.

Şekil 5: Tiroid sol lobunda sıcak nodül görülmektedir.

Tablo 1: 1cm ve üzeri nodüllerde İİAB açısından tavsiyeler

Tablo 2:Tiroid sitopatoloji değerlendirme için Bethesda sistemine göre önerilen tanısal kategoriler ve alt tipleri

Tablo 3:Bethesda sistemine göre yapılan sitopatolojik değerlendirmede malignite riski ve klinik öneri

Tablo 4: Demografik özelliklerin dağılımı

Tablo 5: Multinodüler guatr ve Soliter nodül vaka dağılımı

Tablo 6: TİİAB sonuçları ve hasta özellikleri

Tablo 7; TİİAB sitolojik değerlendirme ve nodül US özellikleri arasındaki ilişki

Tablo 8; TİİAB sonuçları ile nodül sintigrafi özellikleri arasındaki ilişki

Tablo 9; TİİAB ve Postoperatif histopatoloji sonuçları

Tablo 10; Postoperatif histopatoloji sonuçları ve hasta özellikleri

Tablo 11; Postoperatif patoloji ve nodül US özellikleri

Tablo 12; Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodül sintigrafi özellikleri

Tablo 13; Postoperatif histopatoloji ve yaş grupları arasındaki ilişki

Tablo 14; Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodül uzun boyutu arasındaki ilişki

Tablo 15; Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodül uzun boyut-kısa boyut oranı arasındaki ilişki

Tablo 16; Malignite için bağımsız öngördürücü faktörler (regresyon analizi)

Tablo 17. Tüm olgularda tercih edilen operasyon şekilleri

Tablo 18. TİİAB sitoloji sonuçları ve yapılan operasyon şekilleri

Tablo 19. Operasyon şekli ve postoperatif histopatoloji sonuçları

Tablo 20. Kanseri tipi ve postoperatif histopatoloji sonuçları

SİMGE ve KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

TİİAB: Tiroid İnce iğne aspirasyon biyopsi

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsi

MEN: Multiple endokrin neoplazi

MR: Manyetik Rezonans

TBG: Tiroid bağlayıcı globulin

TBPA: Tiroksin bağlayan prealbümin

TRH: Tirotropin salıveren hormon

TSH: Tiroid sitümulan hormon

US: Ultrasonografi

RDUS: Renkli Doppler ultrasonografi

T3: Triiodotironin

T4 : Tiroksin

MIT: Monoiodotironin

DIT: Diiyototironin

anti-TPO: Antitiroid peroksidaz

anti-Tg: Antitiroglobulin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezinin en sık karşılaşılan hastalığı, tiroid bezi nodülleridir. Tiroid bezinin nodüler hastalığı ülkemizde de yaygın görülmektedir. Hastaların çoğunda belirgin klinik bulgular yoktur. Elle veya klinik olarak saptanan nodüllere bağlı hastalar, hipertiroidik, hipotiroidik veya ötiroidik olabilir. Ayrıca nodüllere bağlı nefes darlığı, yutkunma güçlüğü gibi bası sonucu oluşan semptomlar ve dıştan görünen büyük nodüllere bağlı kozmetik sorunlar gözlenebilir.

Tiroidin nodüler hastalığında neoplastik veya non-neoplastik nodüller olabilir. Hastalarda nodüllerden ötürü duyulan en önemli kaygı kanser olup olmadıklarıdır. Boyutu ne olursa olsun tiroid nodüllerinde kanser saptanma prevalansının %5-15 olduğu tespit edilmiştir (1,2). Ayrıca tiroid bezinde tek bir nodülü olan hastalarla birden fazla nodülü olanlar arasında kanser prevalansı açısından bir fark bulunamamıştır. Bu kanserlerin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedavilerinde yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanıları çok önemlidir. Günümüzde tiroid nodüllerinde temel tanısal yöntem ince iğne aspirasyon biopsisidir (TİİAB). Tehlikesiz, az maliyetli ve doğru sonuç veren bir yöntem olduğundan tiroid nodüllerinin tanısında ilk tercihtir. US rehberliğinde ve sitopatolog ile beraber yapılması doğru tanı oranını artırmaktadır (3,4,5). Soliter tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB), duyarlılığı (sensitivite) ve seçiciliği (spesivite) yüksek bir metod olup preoperatif tanıda sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Pek çok nodüler tiroid lezyonunun karakterini ortaya koyarak cerrahi tedavi uygulanacak hastaların belirlenmesinde yardımcıdır. Ancak folliküler lezyonların değerlendirilmesinde duyarlılığı düşüktür (6,7,8). Folliküler neoplazilerin yalnızca %15-25'i maligndir (9,10,11). Dolayısıyla folliküler neoplazi ve varyantları (hurtle hücreli ve onkositik) olarak rapor edilen olguların %80'i histolojik incelemede benign lezyonlardır ve gereksiz cerrahi girişime maruz kalmaktadır (11).

Çalışmamızda hastanemizde TİİAB sonucu; folliküler neoplazm, onkositik değişiklik ve hurtle hücreli neoplazm olarak raporlanan ve opere edilen hastaların tiroid US bulguları, yaş, cinsiyet, guatr öyküsü, guatr tipi, kanser, sigara ve boyuna radyasyon öyküsü, uygun hastalarda nodüllerin sintigrafik özellikleri ile postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarını değerlendirdik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Tiroid terimi Grekçe'deki kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. Tarihte ilk olarak Galen (129-198) bezi tarif etmiştir (12). Tiroid bezi adını tarihte ilk kez Bartholomeus Eustachius kullanmıştır. Yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir (12,13). Tarihte ilk defa tiroid bezine cerrahi girişimi Egina'lı Paulus, ilk tiroidektomiye ise M.S. 952 senesinde Albucasis adındaki Fas'lı hekim gerçekleştirmiştir. Tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde ise 19.yüzyıla kadar büyük bir ilerleme görülmemiştir (14).

Kocher, 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisi, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır (11). Tiroid bezinin ana hormonu tiroksini Kendall 1915 yılında kristalize etmiş; Harrington ise 1926 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin'i tanımlamıştır (12,13).

1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır. Tiroid dokusundan İİAB ise ilk olarak 20.yy'ın ortalarında tanımlanmış, ancak klinik kullanıma 1970'li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir (14).

2.2.EMBRİYOLOJİ

Embriyolojik hayatın yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde gelişmeye başlar ve ventrale doğru büyür. Embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısı olan ve foramen caecum adı verilen bu divertiküler oluşum, dil köküne açılır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (15). Altıncı haftadan itibaren; üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poş da dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır. Dorsal kısım üst paratiroidleri, ventral kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (15,16).

Tiroid kaudale doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve üst ağız erişkinlerde foremen caecum olarak kalır. Yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır. Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (15,16).

Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroidde foliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan itibaren serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksen fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) doğumdan sonra birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeyine ulaşır (15).

2.3.ANATOMİ

2.3.1. Makroskopik anatomi:

Tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğüdür. Normal erişkin tiroid bezi sert, kırmızı-kahverengi renkte ve oldukça vasküler bir organdır. Normal bireylerde tiroidin ağırlığı yaş, vücut ağırlığı, diyetle alınan iyot miktarı gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte yaklaşık 12-20 gramdır. Kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Menstrüasyon ve gebelik sırasında biraz daha büyür. Üstte tiroid kıkırdağına, altta 6.trakeal kartilaj seviyesine kadar uzanır. Genelde 1 ile 4.trakeal halkalar arasına yerleşim gösterir. Ortada 2-3 trakeal halkalar düzeyinde isthmus ile birleşen sağ ve sol loblardan oluşur. Loblar ortalama 4-5 cm uzunluğunda, 2-3 cm eninde ve 2-4 cm kalınlığındadır (17,18).

Tiroid, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansatuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır. Bu yüzden yutkunma esnasında aşağı ve yukarı doğru hareket eder (17,18).

Tiroid bezinin birisi içte birisi dışta olmak üzere 2 tane kapsülü vardır. Dışta derin servikal fasyanın pretrakeal fasyasının bir parçası olan yalancı kapsülü vardır. Bu yalancı kapsül, içteki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu nedenle bezden kolayca sıyrılabilir. İçte tiroid bezini saran fibröz kapsül bulunur. İnce bağ dokusu yapısında olan bu kapsül, bez dokusuna sıkıca yapışmıştır ve bez dokusunu, içerisine bölmeler göndererek küçük lobüllere ayırır. Lobüller stroma içine gömülü folliküllerden oluşur (18).

2.3.2. Mikroskopik anatomi

Mikroskopik olarak tiroid; 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür.

Her bir folikül, küboidal epitel ile çevrilidir ve merkezinde epitelyal hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitelyal hücreler, pituiter bir hormon olan TSH etkisi ile tiroksin hormonunu salgılar. Tiroidin, ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir. İnterfoliküler stromada veya follüküler hücrelerin arasında bulunurlar. Bu hücreler; kalsitonin içerirler ve salgılarlar (17).

2.3.3. Arteriyel sistem

Tiroid bezinin oldukça zengin bir damarlanması mevcuttur. Hatta boyutları dikkate alındığında, damarlanması vücudun en zengin organlarından bir tanesidir (17,18). Tiroid bezinin kanlanması iki büyük arter; süperior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Bütün tiroid arterleri tiroid dokusu içinde anastomoz yaparlar. Tiroid bezlerinin arterlerine ek olarak thyroidea ima arteri, asendan servikal arter, trakeal, faringeal, özefageal arterler ile inferior laringeal arterden gelen küçük damarlarda vardır (17,18).

2.3.4. Venöz ve lenfatik sistem

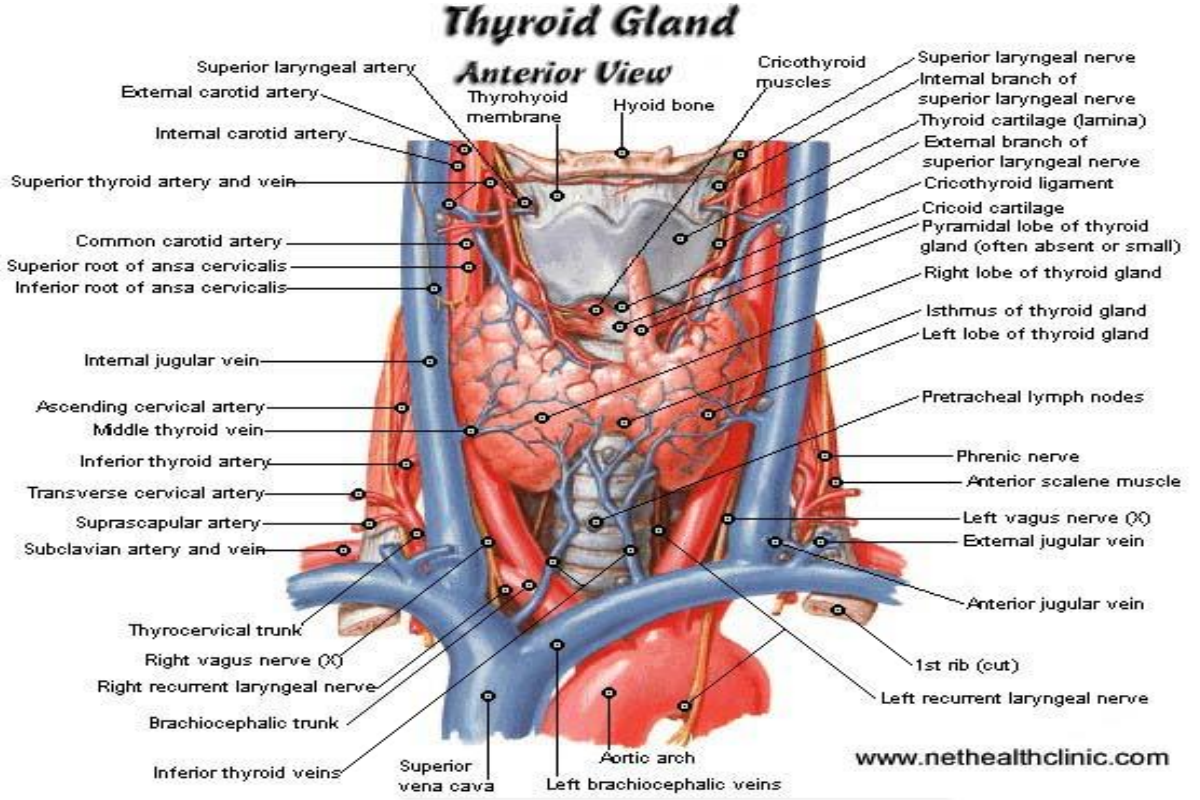
Tiroid bezi kapsülü altında zengin bir venöz pleksus mevcuttur. Genellikle bezin ön tarafındaki venöz pleksusu üç çift ven drene eder. Süperior tiroid veni, bezin üst kısmını drene eder. Orta tiroid veni bezin lateral kısmını drene eder. İnterior tiroid venleri bezin alt kısmını drene ederler. Süperior ve orta tiroid venleri internal juguler venlere drene olurlar. İnterior tiroid ven bilateral alt polden ayrılır ve genellikle bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur. Bazen hepsi tek bir ven oluşturup brakiosefalik venlerden birine dökülür (17).

Lenf damarları tiroid bezi interlobuler bağ dokusunda ve sıklıkla da arterlerin etrafında uzanırlar. Lenfatik damarlar subkapsüler bir pleksus aracılığı

ile prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına drene olurlar. Yanlarda süperior tiroid venine komşu lenf damarları derin servikal lenf nodlarına drene olur. Bazı lenf damarları brakiosefalik lenf nodlarına veya doğrudan torasik duktusa drene olabirler (17).

2.3.5. Tiroid bezi sinir sistemi

Tiroidin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal sempatik ganglionlardan oluşur. Bunlar tiroidi besleyen arterler ile beraber seyrederek ve tiroid bezine ulaşır. Parasempatik lifler, nervus vagus kaynaklı olup kardiak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşır. Bu sinirler vasomotor özellikte olup, kan damarlarına olan etkileri ile bezi indirekt olarak etkilerler (15,18)



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi

2.4. TİROİD FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi insan organizmasında metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki hormon salgılar. Tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid hormon sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan Tiroid Stimülan Hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (19). Tiroid hormonlarının yapımı tamamen gastrointestinal yolla alınan eksojen iyotun varlığına bağlıdır. Diyetle alınan miktarı da su ve topraktaki iyot oranına bağlıdır (20). Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden

oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir (20,21). Gastrointestinal yolla alınan iyot iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır. Kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir (20). İyodür pompası denen ve aktif olup enerji isteyen bir mekanizmayla da taşınır. En önemli taşıma yolu iyodür pompasıdır

Tiroid hücrelerinin endoplazmik retikulum ve golgi aparatlarında 660.000 mol. ağırlığında olan tiroglobulin yapılır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasiti içerir. Bu aminoasitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır. Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu follikül hücresi mikrozomlarında bulunan peroksidaz ile sağlanır. Böylece elementer iyot oluşur İkinci önemli aşama tiroglobulinin iyotla birleşmesi yani organifikasyonudur. Elementer iyot TSH etkisi ile tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu C atomuna bağlanır ve monoiodotironini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyototironin (DIT) oluşur. Okside iyodun tirozine bağlanması çok yavaş seyrederek, ancak tiroid hücreleri içinde bulunan iyodinaz enzimi bağlanma işleminin birkaç saniye ya da dakika içinde tamamlanmasını sağlar. İki molekül DIT'ın tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi tiroksini (T4) oluşturur. Monoiodotironininin DIT ile birleşmesi triiodotironini (T3) meydana getirir. T3 periferik dokuda T4'ün 5 nolu C atomundaki iyodun deiodinizasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T3 ve T4 tiroglobulinde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık hormon gereksimini karşılamaya yeterlidir. Tiroid glandından salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı tiroksin, %10'u da triiodotironindir. T3 ve T4'ün tiroglobulinden ayrılması, proteaz enzimleri vasıtası ile oluşur (20).

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır:

1- Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG); kanda dolaşan tiroksinin %60'ını bağlar.

2- Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA); kanda dolaşan tiroksinin %30'unu bağlar.

3- Tiroksin bağlayıcı albümin; tiroksinin %10'unu bağlar.

T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır. Böylece T3 dokulara T4'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4'e göre 3-4 kat daha aktiftir. T3'ün yarı ömrü 2-3 gün T4'ün yarı ömrü ise 6-11 gündür (22). Tiroid hormonlarının plazmada serbest halde bulunanları vücut üzerinde etkilidir. En önemli etkisi oksijen kullanımı ile ortaya çıkan kalorijenik etkidir. Çok miktarda tiroid hormonu salgılsa metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır. Proteinin katabolizma hızı arttığı gibi sentez hızı da artar. Genç şahıslarda büyüme çok hızlanır. T3 ve T4'ün intrasellüler bağlantı yeri DNA, muhtemelen de mitokondrial DNA'dır. Bu hormonların etkisi ile mitokondrilerin hem sayısı hem de kristaller artar. Bu yüzden de tiroid hormonlarının etkisiyle pek çok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır (23,24).

2.4.1. Tiroid hormon salgılanmasının düzenlenmesi

TSH; tiroid bezinin iyotu tutması, hormon haline getirmesi ve kana salınmasında doğrudan etkilidir. Eksikliğinde sekonder hipotiroidi oluşur. Hipofizden TSH salınımı; TRH, dopamin ve somatostatin tarafından düzenlenir. TRH, TSH sekresyonunu, TSH da tiroid bezinden triiodotironin ve tiroksin salgılanmasını arttırır. Bu hormonların, özellikle de T3'ün "feed back" etkileri hipofiz düzeyinde TRH'ya TSH cevabını inhibe etmek şeklinde gözlenir (Negatif feed back). Dolaşımdaki tiroid hormon düzeyindeki azalma TSH'da ani artışa neden olur (Pozitif feed back). Bu akut cevap için TRH gerekli değildir. Buna ilaveten TRH bazal TSH sekresyonunun idamesi için gereklidir (25,26).

2.5.TİROİD NODÜLLERİ

Nodüler tiroid hastalığı, tiroid bezi içinde, bir ya da birden fazla nodül ile karakterize, sık görülen bir endokrin sistem hastalığıdır (27). En sık nedeni iyot eksikliğidir (28). Kadınlarda, iyonize radyasyona maruz kalmış toplumlarda ve ileri yaşlarda daha sıktır (29). Tiroid nodüllerinin sıklık ve yaygınlığı kullanılan tanı yöntemine ve popülasyona bağlı olarak değişir (28). Genel popülasyonda tiroid nodülleri palpasyon ile %3-5, otopsi ile %40-50, US ile %30-40 oranında görülmektedirler (28,30,31). Palpasyon en kolay, en ucuz ve en az duyarlı yöntemdir (31). Tiroid nodülleri tipik olarak asemptomatiktir (28). Palpasyon ile 1cm ve üzeri boyutlardaki tiroid nodülleri palpe edilebilir (32).

2.5.1.Tiroid nodüllerinin oluşumu

Tiroid bezinde görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüsyonlar aktivite ve inaktivite fazlarının siklik şeklinde görülmesiyle ortaya çıkarlar. Guatr; tiroid bezinin diffüz yada nodüler genişlemesidir. Genellikle guatr oluşumu, iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki etkili hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Dolaşımdaki immun faktörlerde tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalmasında etkili olabilirler. Basit nontoksik guatrlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür (33).

Hiperplaziye yol açan stimulus ortadan kalktığı zaman veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman bezde involüsyon görülür. Eğer involüsyon bütün bezde aynı düzeyde meydana gelirse bez eski normal haline döner. Eğer bezde normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (Hiperinvolüsyon) diffüz kolloidal guatr meydana gelir ve hücre sayısı azalır. Folikül epitel hücreleri küboidal hatta düz hale gelirler. Folikülün büyüklüğü ve kolloid kapsamı artar. İnvölüsyon olayı bezde yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid folikülleri bulunursa, nodüler

koloidal guatr meydana gelir. Bazen folikül epitel hücrelerinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla değişik tiplerde lokalize hiperplazi oluşabilir. Böylece adenomatöz hiperplaziler ve nodüller ortaya çıkar. Bu sırada bağ doku yapımı da artar. Bu yeni oluşan foliküllerin kaynaklandıkları epitel hücre grubuna göre, büyüme ve fonksiyon kapasiteleri ile tirotropine cevapları farklılık gösterir. Nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzer, iyot taşınması için yüksek kapasiteye sahip ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur (34).

Tiroid adenomları bir kapsülle çevrili benign neoplastik büyümelerdir. Adenom ve nodül terimleri literatürde çoğunlukla birbirinin yerine kullanılır. Bu şekilde bir isimlendirme aslında hatalıdır. Çünkü adenom, bez benzeri hücresel yapıyla birlikte özel bir benign yeni doku büyümesini anlatır. Nodül ise kist, karsinom, normal doku lobülü veya normal bezden farklı olan diğer bir fokal lezyon olabilir. Tiroid nodülleri genellikle benign hiperplastik (koloid) nodüller veya benign folliküler adenomlardır. Sadece %5-15'i karsinomdur. Genel kanı olarak tiroid adenomları başlangıçtan itibaren benignidir. Tiroid kanserleride çoğunlukla malign olarak başlarlar ve adenomdan kaynaklanmazlar. Ancak nadiren bir adenomun karsinoma transformasyonu görülebilir, fakat bu alışılmamış bir olaylar zinciri değildir (33,34).

2.5.2.Tiroid nodüllerinin klinik-patolojik sınıflandırılması

A.Non-neoplastik nodüller

1. Hiperplastik (Hiperplazik)

Spontan Tiroid hemigenezisi

Parsiyel tiroidektomi sonrası kompensasyon

2. İnflamatuar

Akut bakteriyel tiroidit

Subakut tiroidit

Hashimoto tiroiditi

B. Benign neoplastik nodüller

1-Fonksiyon görmeyenler

Adenomlar

Kistler

Tiroglossal kist

2. Fonksiyon görenler

Toksik veya pretoksik adenomlar

C. Malign Neoplastik Nodüller

1- Primer karsinom

Papiller

Foliküler

Medüller

Anaplastik

2- Lenfomalar

3- Metastatik tiroid kanserleri

2.5.3.Non-Neoplastik Nodüller

Bu lezyonlar gerçek nodül değildirler. Lokal glandüler hiperplazilerden oluşmuşlardır. Hiperplastik nodüller, spontan veya sıklıkla parsiyel tiroidektomi sonrasında gelişirler (28). Hashimoto tiroiditi ile alakalı nodüller lenfositik infiltrasyon gösterirler. Subakut tiroiditin başlangıç fazı boyunca görülen nodüller inflamatuvar sürecin sonucudur (28).

Nodüler hiperplazi (nodüler guatr veya multinodüler guatr, adenomatoid nodül, adenomatöz nodül)

En sık görülen tiroid hastalığıdır. Makroskopik olarak, tiroid bezi büyümüş ve şekli bozulmuştur. Tiroid kapsülü gergin olup bozulmamıştır. Kesit yüzeylerinde birden fazla nodül görülür. Bu nodüllerin etrafında kapsül tam oluşmamıştır. Nodüllerde sekonder değişiklikler (kanama, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon) de yaygındır (35,36). Nodüler guatrda mevcut dominant nodülün adenomdan ayırıcı tanısı çok önemlidir. Adenom genellikle tek olup tam bir kapsülle çevrilidir. Çevre dokudan farklıdır ve buraya bası yapar. Nodüler hiperplazilerde görülen dominant nodülde ise; kapsül tam değildir. Folikül büyüklükleri farklıdır ve çevre dokuya bası yapmazlar (37).

İnflamatuvar nodüller

İnflamatuvar nodüller; akut tiroidit, subakut tiroidit ve Hashimoto tiroiditi sonucu görülürler (28). Akut tiroiditlerde; nötrofil infiltrasyonu ve doku nekrozu görülür (38). Subakut tiroiditte (granulomatöz, de Quarvain's tiroidit) tiroid bezi hafifçe büyüktür. Patolojik olarak değişiklikler bilateral, asimetric veya fokaldır (36). Tiroid bezinde inflamasyon ve yabancı cisim hücrelerinden meydana gelmiş granülomlar mevcuttur (38). Hashimoto tiroiditi, kadınlarda sıktır. Hipotiroidizmden hipertiroidizme kadar geniş bir klinik seyir gösterir. Tiroid yaygın olarak büyümüş ve serttir. Çevre dokuya bası yapabilir. Bu nedenle kanser ile karıştırılabilir. Kesitlerde; folliküller küçük, atrofiktir, ve kolloid azalmıştır. Lenfositik infiltrasyon ve folliküler epitelde oksifilik değişiklik, en belirgin bulgudur (38).

2.5.4. Benign Neoplastik Nodüller

Foliküler adenomlar, foliküler epitelden kaynaklandığı düşünölen monoklonal neoplastik, benign natürde nodüllerdir. Genellikle tek lezyonlardır ve fibröz kapsülle çevrilidirler veya çevre dokuya bası yaparak oluşturdukları ince bir zonları vardır. Yuvarlak ve benignirler. Adenomlarda genellikle düzenli yapı ve az mitoz gözlenir; lenfatik ve damar invazyonu bulunmaz (28,29,36). Foliküler (sıklıkla mikrofoliküler), trabeküler veya solid paternde görülürler (36,39). Foliküler adenomlarda, sitolojik yöntemler ile foliküler kanserden ayırım yapılamaz. Histopatolojik olarak kapsül invazyonunun olmadığı gösterilmelidir (40).

Bazı atipik adenomlar hipersellüler olup mitotik aktivite gösterirler. Bu adenomlar foliküler karsinom ile karıştırılabilir (36,39). Foliküler adenomların kolloid varyantı olarak sınıflandırılan kolloid (adenomatöz) nodüller; kolloid dolu foliküllerden oluşmuşlardır ve kısmen fibröz bir kapsülle çevrilidirler. Bu nodüller sıklıkla parankim dejenerasyonu, hemosiderozis ve kolloid fagositoz gösterirler. Büyük bir kısmı ise fonksiyon görmez (41,42).

Tüm tiroid nodüllerinin %25'ini kistler oluşturur. Basit kistler, hemorajik kolloid nodüller veya kistik paratiroid nodüller olabilirler; ancak %15'i nekrotik papiller kanser ve %30'u ise hemorajik adenomlardır (29).

2.5.5.Malign Neoplastik Nodüller

1. Primer Karsinomlar

a- Papiller karsinom

Tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur (28). Çocuklukta ve artan sıklıkta üçüncü ve dördüncü dekadda görülür. Gençlerde genellikle benignir ve 40 yaşın altında nadiren ölüme neden olur. Yaşlılarda daha invazivdir ve bazı durumlarda indiferansiye karsinomlar gibi davranır (28). Çeşitli tipleri vardır ancak en sık

görüleni mikrokarsinomdur. Mikrokarsinom 1 cm'den küçüktür; çevre dokuyu infiltre eden küçük milimetrik kapsülü olmayan sklerotik nodüller şeklinde görülür. Mikrokarsinomlar otopsilerde %5-35 oranında bulunurlar. Prognozları çok iyidir (28). Gerçek papillaların varlığı papiller tiroid kanseri için tipiktir ve bu papillalar psödopapilla ve Graves'de görülen makropapilladan, benign nodüllerdekilerden veya hipotiroidik guatrdakilerden ayırt edilmelidir. Papiller lezyonun tipik formunda skleroz alanları ya tümörün merkezinde ya da periferinde bulunur (28). Psammoma cisimcikleri papiller karsinomu belirtir. Multinükleer histiositik dev hücreler sıklıkla karsinom hücrelerine eşlik eder. Papiller karsinomların büyük bir kısmı kistik dejenerasyona uğrar (43).

b- Folliküler Karsinomlar

Tiroid malignitelerinin %10-15'ini oluştururlar. İleri yaşta ve kadınlarda daha sık görülür. Genellikle yavaş büyürler. Kadın-erkek görülme oranı 3'e 1 ve ortalama görülme yaşı 50'dir (44). Çoğunlukla iyottan fakir coğrafyalarda görülür. Ailesel veya Cowden Sendromu (Otozomal dominant olarak aktarılan, karakteristik cilt lezyonlarının ve meme kanseri eğiliminin bulunduğu bir sendrom)'nun bir parçası olarak da görülebilir. Radyasyon ve ras onkogen aktivasyonu ile indüklenebilir (a33). On yıllık sağkalım oranı papiller tiroid kanserinden daha düşük olup ortalama olarak %60-70'dir (45). Papiller tiroid kanserinin aksine vasküler yolla yayılım görülür. En sık metastaz odakları kemik, karaciğer ve akciğerlerdir. Bölgesel lenf nodu metastazları enderdir. Multifokalite sık görülmez, kalsifikasyon pek olmaz ve desmoplastik reaksiyon göstermez. Olgun, sağlıklı tiroid dokusuna benzediği için folliküler adenomdan ayrımı güçtür. Malignensi teşhisi ancak vasküler invazyonun veya metastazların saptanması ile konur (46).

Histopatolojik olarak folliküler adenomdan ayrımı için daha kalın ve düzensiz kapsüle sahip olması ve kapsül invazyonunun görülmesi gerekmektedir. Folliküler kanserler invazivliklerinin derecesine göre 2 gruba ayrılır. Minimal

invaziv folliküler kanserlerde sınırlı kapsüler ve/veya vasküler invazyon görülür. Yaygın invaziv folliküler kanserlerde ise kapsül/vasküler invazyonun haricinde çevre yumuşak dokulara ve/veya kan damarlarına da invazyon görülür. Tümörlerdeki agresiflik vasküler invazyon derecesinin artmasıyla artış gösterir (46). Daha önceden oksifilik veya Hürtle hücreli olarak adlandırılan kanser tipi, WHO sınıflamasında folliküler kanserin onkositik varyantı olarak adlandırılmaktadır. Tüm tiroid kanserlerinin %3-4'ünü oluşturur. Ortalama tanı konma yaşı 61, kadın-erkek görülme oranı ise 6.5'a 3.5'tur. Genellikle soliter, tam ya da tama yakın kapsüllü bir tümördür. Malignite potansiyeli folliküler tiroid kanseri gibi vasküler veya kapsül invazyonu ile ölçülür. Ekstratiroidal yayılım, uzak organ ve lenf bezi metastazı folliküler tiroid kanserinden daha sık görülür (46). Tiroglobulin üretmesine rağmen iyot yakalaması klasik iyi diferansiye tiroid kanserleri gibi yüksek değildir (45).

c- Hürthle hücreli (onkositik) tümörler

Folliküler hücrelerden meydana gelirler. Bol miktarda granüllü, eozinofilik sitoplazmalı, büyük nükleuslu ve belirgin nükleolus içeren büyük hücrelerden meydana gelirler. Papiller karsinomla birlikte olabileceği gibi nodüler guatr, hipertiroidizm, Hashimoto tiroiditi, benign nodüller ile birlikte de bulunabilir (41).

d- Medüller tiroid karsinomu (MTK)

Tiroidin kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden köken almıştır. 10 yıllık survisi % 40-50'dir. Tiroid kanserlerinin % 4-10'unu oluşturur. Yaklaşık %70'i sporadik, %30'u ise Multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2A veya MEN tip 2B ile birlikte ailesel formda görülür. Ailesel olanlar genç yaşta bulunur ve çoğu bilateral ve multisentriktir (28,36). Hücreler geniş nükleusludur. Fibrozis ve

amiloid depolanması gösterir (28). Medüller kanser; sert, beyaz-sarı renkte ve infiltratif görünümde (35,36). Nekrotik, kistik, kalsifikasyonlu bölgeleri ve psammoma cisimcikleri görülebilir (28). Medüller tümörlerin çoğu kalsitonin salgılar. Serum kalsitonin düzeyi, medüller tiroid kanserleri için preoperatif tanı ve takipte hem spesifik hem de sensitif göstergedir (28).

e- İndifferansiye (anaplastik) tiroid karsinomu

Tiroidin anaplastik karsinomu tiroid follikül epitelinin farklılaşmamış tümörüdür ve bütün tiroid karsinomlarının %5' inden daha azını oluşturur. Yaşlı insanlarda görülür. Kadınlarda daha sıktır. Agressiftir ve mortalite oranı % 100'dür. Hastaların yarısında multinodüler guatr hikayesi, % 20'sinde ise farklılaşmış tiroid karsinomu, sıklıkla papiller karsinom hikayesi vardır (47).

2. Lenfomalar

Lenfomanın, lenfositik infiltrasyon gösteren tiroiditlerden köken aldığı düşünülmektedir. Genellikle diffüz ve büyük hücrelidir. Klinik olarak, genellikle hızla büyüyen boyun kitlesinin basıya bağlı semptom oluştuurmasıyla ortaya çıkar. Hashimoto tiroiditi ve hipotiroidizm %30-80'inde mevcuttur (28).

3. Metastatik neoplaziler

Tiroide en çok metastaz yapan tümörler; malign melanom, akciğer, böbrek ve meme kanseridir (36).

2.5.6.Tiroid Nodüllerinin Klinik Değerlendirmesi

Tiroidin nodüler hastalığı tanısı organın yüzeysel olması ve kolay palpe edilebilmesi nedeniyle çoğunlukla kolaydır. Günümüzün gelişmiş ve gelişmekte olan tanı yöntemleri yardımı ile tanı daha da kolaylıkla konulmaktadır (48). En önemli sorun ise lezyonun benign veya malign olup olmadığıdır. Klinik değerlendirmede en önemli adım malignansiye ait risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Tiroid nodüllerinde klinik değerlendirme;

1-Öykü

2-Fizik muayene

3-Tiroid fonksiyon testleri

4-Görüntüleme yöntemleri ile yapılır

1-Öykü

a- Yaş

Benign tiroid nodüllerinin çoğu, 30-50 yaş arasında görülür . Çocukluk-adölesan dönemde ve 60 yaşından büyük kişilerde görülen tiroid nodüllerinde, malignensi riski daha yüksektir (28,49).

b- Cinsiyet

Tiroid nodülleri kadınlarda sık görülür. Erkeklerde görülen tiroid nodüllerinde malignansi riski daha yüksektir (28,50).

c- Ailede kanser öyküsü

Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) Tip 1; pituiter adenom, paratiroid adenomu ve adacık hücreli tümörlerden oluşan bir neoplazik sendromdur. MEN Tip 2 ve 3 ise; feokromositoma, medüller tiroid kanseri, hiperparatiroidizm ve mukozal nöromlardan oluşur. Ailesel papiller tiroid kanseri tek başına görülebildiği gibi; Cowden hastalığı ve familial polipozis coli sendromları ile beraber görülebilir. Aile öyküsünün pozitif olması, tiroid nodüllerinde malignensi kriterlerinden biridir (28).

d- Baş-Boyun bölgesine radyasyon öyküsü

Çocukluk çağında görülen tiroid kanserlerinin çoğunda radyasyon öyküsü mevcuttur. Nagasaki, Hiroşima ve Çernobil gibi nükleer kazalarda akut radyasyona maruz kalma, kanser riskini arttırmıştır (28).

e- Tiroid nodülüne ait özellikler

Tiroid nodüllerinin çoğu asemptomatiktir. Fizik muayene ile boyunda tespit edilen nodülün; yeni olarak ortaya çıkması, hızlı büyümesi, beraberinde lenf bezi büyümesinin olması, brakial pleksusa bası bulgularının olması, ses kısıklığı ve lokal hassasiyet bu nodülde malignansi olasılığını artırır (28,49). Sert ve fikse nodüller çoğunlukla malignindir. Benign nodüller ise genellikle yumuşaktır (49).

2- Fizik muayene

Tiroid glandının muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak bezin genişlemesi, nodüllerin varlığı ve özellikleri, trill ya da

üfürümler araştırılır. Üfürümlerin sistolik olup olmadığı, tek yada iki taraflı olup olmadığı önemlidir. Tiroid nodülünün değerlendirilmesinde, palpasyon önemlidir. Her iki lobun ve isthmusun iyi bir şekilde palpasyonu ile bezin boyutları, büyümenin diffüz ya da lokalize mi olduğu, simetrik olup olmadığı, nodül bulunup bulunmadığı, trakeanın itilip itilmediği, tiroid bezinin intratorasik uzanım gösterip göstermediği, boyun cildine fikse olup olmadığı, bezin sert veya yumuşak olup olmadığı, boyunda LAP olup olmadığı saptanabilir. Soliter nodülün malign olma ihtimali multinodüler olandan daha fazladır (51). Nodülün kas veya trakeaya fiksasyonu, servikal ve supraklaviküler lenf nodularının varlığı malignansi riskini artırır. Ağrı, hassasiyet ve tiroid nodülünde ani büyüme nodül içine kanamayı gösterir. Ancak malignenside de bu bulgular olabilir. Ağrı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve nefes darlığı malignensi olasılığını artırır (28).

3- Tiroid Fonksiyon Testleri

Nodül fonksiyonu tiroid fonksiyon testleri ile gösterilebilir. Toksik adenomlar dışında hastaların çoğu ötiroiddir. Otoimmün tiroid hastalıklarının belirlenmesinde, antitiroid peroksidaz (anti-TPO) ve antitiroglobulin (anti-Tg) ölçülmesi önemlidir. Tiroid nodüllerinde kalsitonin düzeylerinin yüksek bulunması, medüller tiroid kanser tanısını doğrular (28). Tiroglobulin, tiroid hormonların sentez ve sekresyonunda etkili rol oynayan en önemli tiroid hücre proteinidir. Glikoprotein yapısındaki tiroglobulin ancak hücre zarının yaralanması sonucu periferik kana karışabilir. Papiller ve foliküler tümörler, tiroglobulin salgılayan anaplastik tümörlerde ve zayıf medüller tümörlerde tiroglobulin salınımı yoktur (28).

4-Görüntüleme Yöntemleri

a- Radyolojik görüntüleme

1- Direkt grafi (DG)

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior (AP) ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilerinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye nodül veya kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürebilir (51).

2- Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tiroid bezi yüksek miktarda iyot içerdiğinden kontrastsız incelemelerde hiperdens izlenir. Tiroid patolojilerinin evrelendirilmesinde BT önemli rol oynar. Tiroid dokusunun çevre organ ve yapılara olan invazyonu hakkında ayrıntılı bilgi verir. Ayrıca tiroid bezinin büyüklüğü kolaylıkla ölçülebilir (52). Malign ve benign tiroid lezyonlarının ayırımında tiroiddeki kitlenin iç yapı özellikleri, etraf dokulara invazyonu, lenf ganglionlarının büyüklüğü önemlidir. Kesin ayırıcı tanı yapılamaz ancak önemli ipuçları verir. Retrosternal veya retrotrakeal tiroid bezinin ameliyat öncesi saptanarak, ameliyat programının uygun bir şekilde planlanmasını sağlayabilir. Tomografi kesitleri içinde kalan diğer vücut bölümlerindeki (boyun ve akciğer) metastatik odakları da görmek mümkündür. Ameliyat endikasyonu için önemli olan, boyun damarlarına invazyon ve etraf doku ile organlarına infiltrasyonu konusunda BT 'nin bize değerli bilgiler vermesidir (52).

3- Magnetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi gibi tiroid kanserinden şüphe edilen seçilmiş hastalarda uygulanmaktadır. İnce kesitli T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar alınarak yapılır. İnceleme alanı hyoid kemikten üst mediastene kadar devam etmelidir. Magnetik Rezonans görüntüleme kontrast maddesi iyot içermediğinden hipertiroidili hastalarda rahatlıkla kullanılabilir (52). Tiroid içi ve dışı tümoral gelişimi, retrotrakeal veya substernal alanları ve bu bölgelerdeki vasküler yapıları, kontrast maddeye gereksinim duymadan incelemede ve metastatik odakları saptamada faydalıdır. Multiplanar tetkik özelliği, kontrast maddeye her zaman gereksinim duymayı ve hastayı X ışınına maruz tutmayı, yöntemin BT'ye olan üstünlükleri arasındadır (53).

4- Ultrasonografi (US) ve Renkli Doppler ultrasonografi (RDUS)

Tiroid bezinin yüzeysel yerleşimi nedeniyle US ve RDUS normal tiroid anatomisini ve patolojik yapıları oldukça iyi gösterir. Günümüz modern teknolojisi ile geliştirilen US cihazları ile tiroid bezi görüntülemesinde önemli noktaya gelinmiştir. Bugün için tiroid bezinin ayrıntılı incelenmesi ve nodüllerin ayırıcı tanısı için kullanılması tavsiye edilen yöntem US'dir (54). Ultrasonografinin tiroid nodüllerinin malignite açısından değerlendirilmesinde duyarlılığı %80'ler, özgüllüğü ise %70'ler civarındadır (55). Ultrasonografinin klinikte kullanımının artması ile ele gelmeyen tiroid nodüllerindeki kanserlerin daha erken dönemde tespit edildiği belirtilmektedir. Bu amaçla; nodülün en büyük boyutu, adedi, iç yapısı (solid-kistik), parankim ekosu, nodül kanlanma tipi, kenar yapısı, etrafında hipoekoik halo bulunup bulunmaması, intranodüler mikrokalsifikasyon içerip içermediği gibi birçok US bulgusunun malignite ile olan ilişkisi araştırılmıştır (54,56). Ultrasonografi ile

nodüllerde malignite ile uyumlu olabilecek bütün veriler değerlendirildiğinde; hiçbir US bulgusu tek başına maligniteyi ekarte ettirmemektedir (57). Bugün US ile maligniteyi işaret edebilecek genel kabul görmüş kriterler henüz ortaya konamamıştır. Bu belirsizliği giderebilmek amacı ile US bulgularının ayrı ayrı değil kombinasyon şeklinde birarada kullanılması ile test edilmeleri tavsiye edilmiştir. Buna göre tiroid nodüllerinin US eşliğinde değerlendirilmesinde kullanılacak kriterlerin birarada kullanılabilmesi için bazı temel standartlar belirlenmiştir. Bu şekilde hem yapılacak prospektif çalışmalarda çalışma ölçeklerinin standardize edilmesi hem de sonuçların daha iyi analiz edilebilmesinin mümkün olabileceği öne sürülmüştür. Standart değerlendirme için geniş katılımlı Amerikan Ulusal Radyoloji Topluluğu'nun konsensus panelinde tavsiye amaçlı aşağıdaki öneriler yapılmıştır (58);

1- Boyut Ölçümü: US'de ölçüm işareti halonun görünen kısmının dışına yerleştirilmeli ve biyopsi eşiği için değerlendirme en uzun (maksimum) çapa göre planlanmalıdır.

2- Kalsifikasyon: Nodülde kalsifikasyon varlığının malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ancak nodül içinde kalsifikasyonun değerlendirilmesi zordur. Nodülde hiperekojenite, arkasında gölge olsun veya olmasın, kalsifikasyon olarak değerlendirilmelidir.

3- Kompozisyon (içyapı): Her nodül için kistik ve solid komponentler yüzde olarak ya da baskın/az olarak belirtilmelidir.

4- Renkli Doppler US Özellikleri: Nodül içi akım maligniteyi düşündürmektedir. Nodülün çevre tiroid parankimine göre daha fazla kanlanıp kanlanmadığına ve nodülün merkezinde kanlanma olup olmadığına dikkat edilmelidir. Kanlanma kriteri nodüllerin malign/benign ayırımında tek başına kullanılmamalıdır. Ayrıca kistik nodüllerde solid komponent varlığı tam olarak ayırt edilemediği durumda RDUS yardımı ile bu alanların kanlanması kontrol edilerek gerçekten solid bir alan olup olmadığı anlaşılabilir.

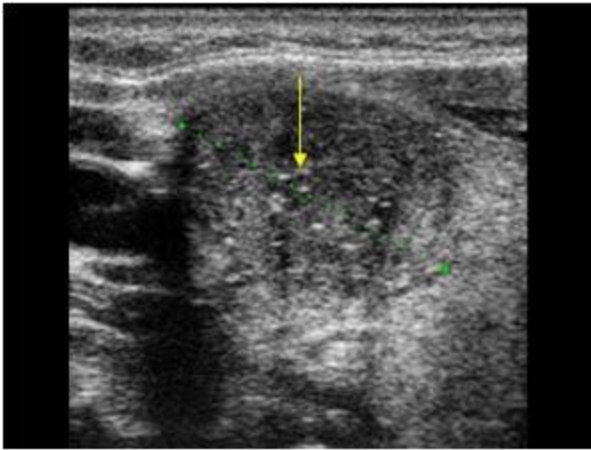
5- Takipte Büyüme: Belirgin büyümenin kriterleri konusunda henüz görüşbirliği sağlanamamıştır. Ayrıca takibin hangi sıklıkla yapılması gerektiği konusunda da bir uzlaşısı yoktur.

6- Birden Çok Nodül Olması: Çoğu hastada birden fazla nodül vardır. Her bir nodül ayrı ayrı bahsedilen kriterler açısından değerlendirilmelidir.

7- Büyümüş Servikal Lenf Nodları (Submandibuler olanlar hariç): Görülen lenf nodlarının boyutu, şekli, kanlanması ve iç yapısı (heterojenite, kistik komponent ve kalsifikasyon varlığı) incelenmeli ve not edilmelidir.

Tiroid bezinin sonografik değerlendirilmesinde yüksek frekanslı (7,5-15.0 Mhz) ve özellikle lineer transducerlar kullanılmaktadır. Yaklaşık 5 cm derinliğe kadar ve 0.7-1 mm çözünürlükte görüntü sağlar. Hastalar supin pozisyonda ve boyun ekstansiyonda iken inceleme yapılır. Küçük bir yastık omuzların altına konularak boynun daha iyi görüntülenmesi sağlanır. Mutlaka hem longitudinal hem de transvers pozisyonda görüntüleme yapılmalıdır. İnceleme ayrıca laterale doğru karotis arteri ve juguler veni, süperiorda submandibuler lenf nodlarını ve inferiorda supraklavikular lenf nodlarını kapsayacak şekilde genişletilmelidir (58).

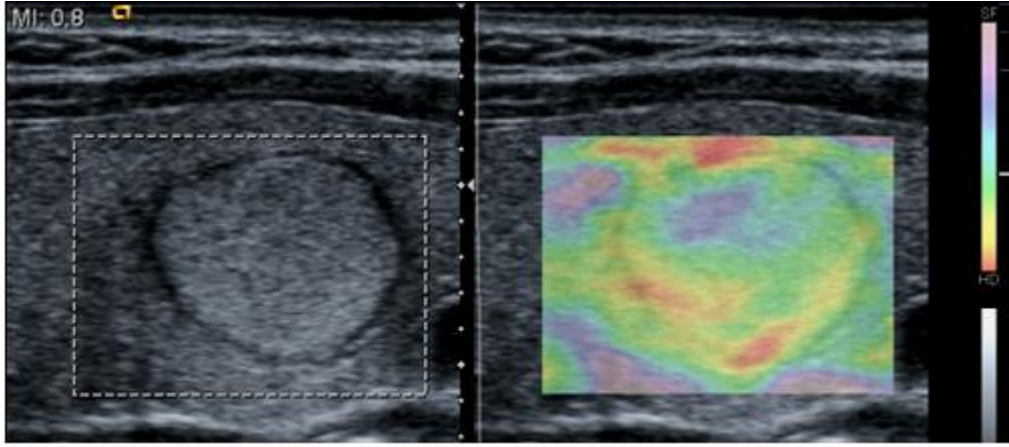
Şekil 2; Sağ lobda punktat kalsifikasyon içeren hipoekoik nodül



5- US Elastografi

Elle muayenede ele gelen sert tiroid nodüllerinin malignite ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. US nodülün malignite ile uyumlu olabilecek karakteristik özelliklerini tanımlar, ama sertliği ile ilgili bilgi vermez. Elastografi; US'yi kullanan, dokunun sertliğini değerlendirmeyi sağlayan yeni geliştirilen bir tekniktir. Doku sertliğini; dıştan bir bası yaparak dokunun distorsiyon derecesini ölçerek yapar. Tiroid kanseri tanısında, özellikle sitolojide tanımlanamamış nodüllerde yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (59,60).

Şekil 3; US elastografi (Basınç uygun olduğunda nodüller artan sertlik derecelerine göre mordan kırmızıya doğru kodlanmaktadır).

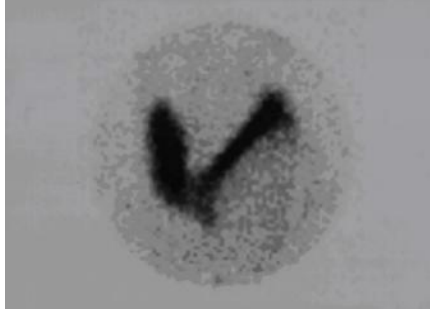


b- Radyoizotop görüntüleme

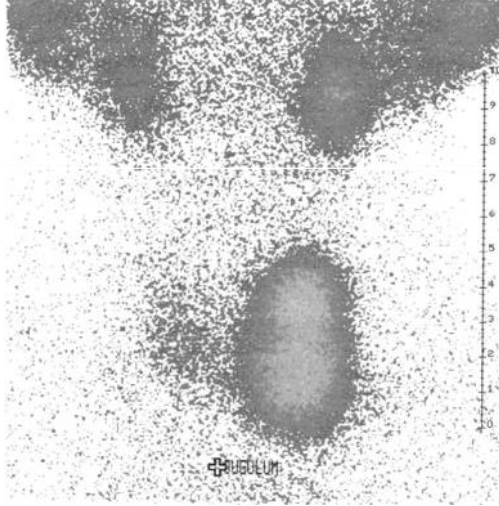
Tiroid sintigrafisi

Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Özellikle gama kameralarla yapılan iki boyutlu görüntüleme alinan bilgiler çoğu zaman yeterlidir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (61,62). Tiroid sintigrafisi ile 5 mm'den büyük nodüller görüntülenebilir. Sık kullanılan radioizotoplar; teknesyum-perteknetat ve radyoaktif iyottur (63). Radyasyonu az yayması, ucuz olduğu ve daha kolay bulunduğu için; teknesyum-perteknetat en çok tercih edilen radioizotoptur (63). Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayırımı), Basedow-Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditinin tanısında, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır (61,62,63).

Şekil 4: Tiroid sol lobunda soğuk nodül görülmektedir.



Şekil 5: Tiroid sol lobunda sıcak nodül görülmektedir.



5- Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

Tiroid dokusundan ince iğne aspirasyon biyopsisi ilk olarak 20.yy'ın ortalarında tanımlanmış, ancak klinik kullanıma 1970'li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde amaç, 0,7

mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitlede hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını, iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölümünün (‘hub’) içine almaktır (64).

Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroidin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken, TİAB ile doku tanısı %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle yapılabilmektedir (64). Basit ve güvenli bir tetkiktir ayrıca deneyimli ellerde yeterli materyal, solid nodül aspirasyonlarının %90-97'sinde elde edilebilmektedir (65). Malign nodüllerin saptanmasında ortalama duyarlılığı % 83 (%65-98), özgüllüğü %92 (%72-100), tanısal doğruluk oranı %95 olarak saptanmıştır (56). Yalancı negatiflik (malign olan nodülün biyopsinin benign çıkma olasılığı) %5-11 ortalama %5, yalancı pozitiflik (benign olan nodülün biyopsisinin malign, şüpheli yada yetersiz çıkma olasılığı) %1-7 ortalama %5 arasındadır (65,66). Tiroid İAB'de en önemli problem elde edilen aspirasyon materyalinin sitolojik değerlendirme açısından yetersiz olmasıdır. Literatürde çeşitli yayınlarda, farklı oranlarda belirtilmesine rağmen yetersiz materyal gelme oranı yaklaşık %10-20 olarak belirtilmektedir (67,68). Biyopsilerin US eşliğinde yapılmasının yetersiz materyal gelme oranını azalttığı bildirilmektedir (69,70). Tiroidin nodüler hastalığının tanısında önemli sorunlardan biri kimlere veya hangi nodüllere İAB yapılacağıdır. Gereksiz yapılan İAB'ler iş gücü kaybına ve hastada gereksiz kaygılara yol açmaktadır. Bu nedenle İAB yapılacak hasta seçimi önemlidir. Bu seçimde hastanın özgeçmiş, fizik muayene bulguları ve US özellikleri değerlendirilmelidir (71). Kişinin özgeçmişinde iyonize radyasyona maruz kalma veya yakın akrabasında tiroid kanseri/MEN öyküsü olması durumunda nodüllere diğer özellikleri malignite kriterlerini taşımasa dahi İAB yapılması önerilmektedir. Geniş katılımlı Amerikan Ulusal Radyoloji Topluluğu'nun konsensus panelinin tavsiye kararları ile bu konuda bir standart yaklaşım sağlamaya çalışılmıştır (58). Buna göre nodüllerde biyopsi kriterleri nodülün çapına ve değişik risk faktörlerine göre belirlenmiştir. Bir cm'lik nodül çapı biyopsi için alt sınır olarak belirlenmiştir. Bu konsensusa göre Tablo 1'de belirtilen biyopsi endikasyonlarına göre İAB yapılan ancak yetersiz materyel elde edilen nodüllere

ikinci bir İİAB girişimi yapılması önerilmektedir (58).

US Özellik	Tavsiye
Mikrokalsifikasyonu olan nodül	1 cm ve üzeri ise US eşlikli İİAB'yi şiddetle düşün
Tamamına yakını solid ise yada kaba kalsifikasyon içeriyorsa	1,5 cm ve üzeri ise US eşlikli İİAB'yi şiddetle düşün
Mikst veya tamamına yakını mural solid komponenti olan kistik nodül ise	2 cm ve üzeri ise US eşlikli İİAB düşün
Yukardakilerin hiçbiri değil, fakat önceki US'ye göre büyüme varsa	US eşlikli İİAB düşün
Tama yakını kistik ve yukarıdakilerin hiçbiri yok ve büyümede yoksa	US eşlikli İİAB büyük ihtimalle gereksiz
Multipl Nodül varsa	Bir yada birden fazla nodüle, özelliklerleri taşıyana US eşlikli İİAB düşün

Tablo1: 1cm ve üzeri nodüllerde İİAB açısından tavsiyeler

Nodülün ele gelmesi durumunda maligniteyi düşündüren muayene bulguları (sert, fikse nodül, servikal lenfadenopati ele gelmesi) var ise yine US bulgusu ne olursa olsun nodüle İİAB yapılması uygun görülmektedir. Hastanın öyküsünde ve fizik muayenesinde herhangi olumsuz bir özellik olmaması durumunda hangi nodüllere İİAB gerekip gerekmediğini belirlerken, nodülün büyüklüğü serum TSH düzeyi, nodülün US özellikleri yol göstericidir. Serum TSH düzeyi baskılı hastalarda tiroid sintigrafisi yapılarak hipoaktif nodülden biyopsi

yapılır. Serum TSH düzeyi normal ve yüksek hastalarda ise nodül büyüklüğüne göre biyopsi veya takip önerilir. 1 cm den büyük nodüllerden biyopsi yapılması önerilirken, 1 cm den küçük nodüllerde ise US görüntüleme malignite lehine bulgu saptanmazsa 6 aylık aralarla takip önerilir. US görüntüleme malignite lehine yorumlanan bulgular; Hipoekoik solid nodül, mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır, intranodüler vaskülarite, ön-arka/geniş çap oranı büyük nodül ve kapsüle uzanım olarak sıralanır. Malign olma olasılığı yüksek olan nodüllere İİAB yapılması gereklidir. Ancak çelişkili sonuçlar elde edildiğinden herkesin hem fikir olduğu net kriterler söz konusu değildir (72,73).

Biyopsi uygulanacak hastaya dikkatli bir şekilde tiroid palpasyonu yapılmalı ve biyopsi yapılacak nodül belirlenmelidir. Hasta uygulanacak işlem hususunda detaylı bir şekilde bilgilendirilip lokal anestezi isteyip istemediği sorulmalı, işlemin birkaç dakika sürebileceği belirtilmeli ve işlem sırasında ve sonrasında hafif bir ağrı olabileceği, bunun yanında hafif bir hematoma veya uygulama sahasında işlem sonrası minimal bir şişlik oluşabileceği belirtilmelidir. Genellikle 25-27 gauge iğneler kullanılır. Vizköz, kolloid kist drenajı için 22-23 gauge iğneler tercih edilir (74,75).

Hasta sırtüstü yatırılır, omuz altına bir yastık konur, baş ekstansiyona getirilir, tiroid glandı ve nodül muayene edilir. Klinisyen İİAB için optimal pozisyonu ayarlar. Nodül non-dominan elin parmaklarıyla tutulur ve immobil duruma getirilir. Nodül üzerindeki deri alkol ile silinir. Hastaya önce yutkunması sonra 10 saniye kadar yutkunmaması söylenir. Klinisyen uygun kalınlıkta ince iğne ile kitlenin en belirgin yerinden kitleye girer. Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksenini boyunca ileri geri hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyal alınması sağlanmış olur. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarılır. Böylece materyalin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Daha sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir yeniden iğneye takılır. İğne içindeki materyal bir lam üzerine püskürtülür. Bir diğer lam yardımıyla materyelin yayması yapılır. Eğer materyal az ise işlem birkaç kez denenebilir. Aspirasyon

materyalleri, % 95 lik alkolle fikse edilip yada alkolle muamele edilmeden kurutulabilir. Yeterli materyal tanımı için 10-15 folliküler hücre içeren en az 6 hücre grubunun görüldüğü en az 2 yayma gerekir (76). Yetersiz materyalin en önemli nedeni nodüllerin %30 unun kist ve solid komponent içermesidir (77). İşlemden sonra biyopsi yapılan yere 5 dakika kadar basınç uygulanıp hemostaz sağlanır (77).

TİİAB'nin başarılı olabilmesi iki faktöre bağlanmaktadır. Birincisi sitolojik analiz için yeterli örneğin alınabilmesidir. İkincisi ise bu aspiratları değerlendirecek deneyimli bir sitopatoloğun var olmasıdır. Biyopsi yapılırken alınan örneğin yeterliliğini belirleyecek bir sitolog veya sitopatologun bulunması yetersiz biyopsi oranını belirgin olarak azaltmaktadır. Yetersiz materyal alma olasılığını azaltan bir başka önemli faktör ise İİAB'nin US yardımı ile yapılıyor olmasıdır. Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan İİAB girişimlerinde yetersiz biyopsi oranı % 10'nun altında tutulabilmektedir (78).

TİİAB güvenilir bir yöntem olup tümör ekimi, sinir hasarı, doku travması ve vasküler hasar gibi ciddi komplikasyonlar gözlenmez (79,80). Aspirasyon sahasında hafif ağrı ve sahada hafif renk değişimi görülebilir. Ayrıca nadir olarak minör bir hematoma görülebilir. İşlem öncesinde antikoagulan ve salisilat kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. İğne yoluna malign hücre ekimi son derece nadir bir durum olup göz ardı edilebilecek sıklıktadır. Aspirasyon sonrası kist içine kanama birkaç saat içinde meydana gelebilir ve bu ciddi ağrılı durum cerrahi müdahaleyi gerektirebilir (81).

2.5.7.Sitopatolojik Değerlendirme

Standart tanı ve iletişim birliği açısından tiroid sitopatoloji değerlendirmelerinde Bethesda sisteminin kullanılması önerilmektedir. Bethesda tiroid sitopatolojik değerlendirme sistemi 6 ana kategori ve alt tipleri için kullanılacak terminoloji tablo 2' de görülmektedir. Her tiroid biyopsi preparatı

öncelikle yeterlilik açısından değerlendirilmelidir. Biyopsi preparatının yeterli değerlendirilebilmesi için, her gruptan en az 10 hücre bulunan 6 adet foliküler hücre grubu görülmelidir (82,83). TİİAB sonucu yetersiz numune yaklaşık % 2-20 oranında görülmektedir. İdeal olan bu oranın % 10' dan daha düşük seviyelerde olmasıdır (84,85). Yetersiz olarak değerlendirilen numuneler için US eşliğinde TİİAB tekrarı yapılmalıdır ancak bazı nodüllerden yapılan TİİAB ısrarla yetersiz numune olabilmektedir. Bu nodüllerde % 10 oranında malignite riski olması nedeniyle eksizyon önerilmektedir (86).

Tablo 21

Tiroid sitopatoloji değerlendirme için Bethesda sistemine göre önerilen tanısal kategoriler ve alt tipleri

I. Yetersiz numune

Kist sıvısı

Aselüler numune

Diğer (kan, artefakt vb.)

II. Benign

Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodul, kolloid nodul, vb.)

Lenfositik yapı ile uyumlu (Hashimoto) tiroiditler

Granülomatöz yapı ile uyumlu (subakut) tiroiditler

Diğer

III. Önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon

IV. Folliküler neoplazm veya folliküler neoplazm şüphesi

Hürthle hücreli (onkositik) tip

V. Malignite Şüpheli

Papiller karsinom şüphesi

Medüller karsinom şüphesi

Metastatik karsinom şüphesi

Lenfoma şüphesi

Diğer

VI. Malign

Papiller tiroid karsinomu

Kötü diferansiye karsinom

Medüller tiroid karsinomu

Andiferansiye (anaplastik) karsinom

Squamos hücreli karsinom

Karışık özelliklere sahip karsinom

Metastatik karsinom

Non hodgkin lenfoma

Diğer

Tablo 31
Bethesda sistemine göre yapılan sitopatolojik değerlendirmede malignite riski ve klinik öneri

Sitopatoloji	Malignite riski (%)	Öneri
Nondiagnostik veya Yetersiz	1-4	Us eşliğinde biyopsi tekrarı
Benign	0-3	Takip
Foliküler neoplazm şüphesi veya foliküler neoplazm	15-30	Cerrahi lobektomi
Malignite kuşkulu	60-75	Totale yakın tiroidektomi veya
Malignite	97-99	Total/totale yakın tiroidektomi

TİİAB yapılan olguların % 60-70' inde benign sonuç alınır. Benign sonuçların yanlış negatiflik oranı düşüktür (%0-3) ancak hastalar takipten çıkartılmamalıdır, 6-18 aylık aralarla palpasyon ve USG kontrolleri yapılmalıdır (87,88). Büyüme veya US özelliğinde değişiklik, tekrar biyopsi kontrolü gerektirmektedir (89). Folliküler neoplazm ve folliküler neoplazm şüphesi olan olgularda %15-30 malignite gelişme riski vardır (86). Gerek Folliküler gerekse Hürthle hücreli lezyonlar sorun yaratır, çünkü bu lezyonlarda malign olduğunu belirten en önemli bulgu damar ve/veya kapsül invazyonunun tespitidir. İİAB bu özellikleri belirlemede yetersizdir. İİAB sonucunda folliküler neoplazm veya Hurthle hücreli lezyon saptanan nodüllerde, histolojik olarak damar ve /veya kapsül invazyonunun olup, olmadığı gösterilmelidir. Dünya sağlık örgütünün sınıflamasında hürthle hücreli adenom ve hurthle hücreli karsinom, folliküler neoplazm ve folliküler karsinomun onkositik varyantları olarak tanımlanmıştır (90). Çalışmalar folliküler ve hurthle hücreli tümörlerin genetik altyapılarının farklı olduğunu göstermektedir (91,92).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi

Bu çalışmaya 2009-2012 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Dahiliye polikliniklerine başvuran, tanısal amaçlı TİİAB yapılan ve TİİAB sonucu folliküler neoplazm, onkositik değişiklik ve hurthle hücreli neoplazm olarak raporlanan ve tiroidektomi yapılan hastalar alındı. TİİAB sonucu malign sitoloji ve malignite kuşkulu olarak raporlanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Dahiliye polikliniklerinde 2009-2012 tarihleri arasında tanısal amaçlı TİİAB yapılan hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Poliklinik değerlendirmelerinde hastaların fizik muayenesinde tiroid bezinde büyüme veya nodül tespit edilen hastaların tümüne tiroid US ile doğrulama yapıldı, tiroid fonksiyon testleri istendi.

US işlemi tüm hastalar için Endokrinoloji polikliniğinde 4-10 mHz lineer yüzeysel prob (GE LOGIQ 3 10L) cihazı kullanılarak aynı endokrinolog tarafından gerçekleştirildi. US yapılırken tiroid lobu ve isthmus boyutları, nodül yapısı, ekojenite (hipoekoik, izoekoik, hiperekoik, kistik, karışık), nodül uzun boyutu-kısa boyutu, kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyon tipi (mikrokalsifikasyon, çeper kalsifikasyonu, kaba kalsifikasyon) şeklinde kaydedildi. TSH baskılı tespit edilen hastaların tiroid sintigrafileri yapıldı, nodüllerin sintigrafik özellikleri hipoaktif, izoaktif, hiperaktif olmak üzere kaydedildi. Tüm nodüllerden aynı kişi tarafından US eşliğinde TİİAB yapıldı.

TİİAB işlemi; US eşliğinde hastalar sırt üstü yatırılıp baş hafif ekstansiyona getirilerek cilt temizliği yapıldıktan sonra 21 gauge iğne ve 5-10 ml şırınga ile gerçekleştirildi. İşlem sırasında anestezi madde kullanılmasına gerek olmadı. Aspirasyon sırasında iğne ucu nodül içerisinde çeşitli pozisyonlara

ilerletilerek ileri-geri hareketlerle vakum işlemi uygulandı. Alınan materyal lamlara yayılarak hava ile kuruması sağlandı ve sitolojik değerlendirme amacıyla patoloji ünitesine gönderildi. Preparatlar boyanma işleminden sonra aynı patolog tarafından değerlendirildi. Sitoloji sonuçları atipisiz, malign, malignite kuşkulu, folliküler neoplazm, hurthle hücreli neoplazm, onkositik değişiklik ve yetersiz sitoloji olarak sınıflandırıldı. Yetersiz sitoloji olarak değerlendirilen vakalarda işlem tekrarlandı. TİİAB sitoloji sonucu folliküler neoplazm, onkositik değişiklik ve hurthle hücreli neoplazm tespit edilen hastalar tiroidektomi yapılmak üzere genel cerrahi ünitesine yönlendirildi. Operasyon sonrası tiroidektomi materyali aynı patolog tarafından değerlendirildi. Patolojik değerlendirme sonuçları; benign, papiller kanser, folliküler kanser, medüller kanser, anaplastik kanser olarak belirtildi.

TİİAB sitoloji sonucu folliküler neoplazm, onkositik değişiklik ve hurthle hücreli neoplazm olarak raporlanan ve opere edilen hastalar tespit edildi. 26-78 yaşları arasında 81 bayan, 22 erkek olmak üzere toplam 103 hasta çalışma için uygun bulundu. Hastaların; Yaş, cinsiyet, guatr öyküsü, kanser öyküsü, boyuna radyasyon, sigara öyküsü, guatr tipi (soliter nodüler, multinodüler guatr), nodüllerin ultrasonografik özellikleri (ekojenite, uzun boyut, UB/KB, kalsifikasyon), nodüllerin sintigrafik özellikleri, TİİAB sonucu (her bir nodül için) ve tiroidektomi materyali postoperatif histopatolojik inceleme sonuçları kayıt edildi.

TİİAB sitoloji sonucu atipisiz, malign ve malignite kuşkulu olarak raporlanan hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel analizler yapılırken SPSS bilgisayar programı (ver. 18.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Malignite için bağımsız öngördürücü faktörler araştırılırken lojistik regresyon analizi kullanıldı. Nitelik ifade eden kategorik veriler gruplar arasında karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı ve sonuçları sıklık (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak, 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 81 (%78,6) bayan, 22 (%21,4) erkek olmak üzere toplam 103 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması; tüm hastalar için $48,6 \pm 11,1$ bayanlar için $47,5 \pm 11,1$ erkekler için $52,9 \pm 10,3$ olarak hesaplandı. Daha önceden bilinen tiroid hastalığı 68 (%66) hastada vardı. Tüm hastalar için sigara içme oranı %16,5 (n=17) olarak tespit edildi. Kanser öyküsü ve boyuna radyasyon öyküsü hiç bir hastada yoktu. Yapılan tiroid US inceleme sonucunda 33 (%32) hastada soliter nodüler guatr, 70 (%68) hastada multinodüler guatr tespit edildi. Hastalara ilişkin demografik bulgular tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4: Demografik özelliklerin dağılımı

	Min-Max	Ort.±SD
Yaş	26-78	46,6±11,1
Cinsiyet	N	%
Kadın	81	78,6
Erkek	22	21,4
Toplam	103	100,0

	Var	Yok	Toplam
Guatr öyküsü	n=68 (%66)	n=35 (%34)	103
Sigara öyküsü	n=17 (%16,5)	n=86 (%83,5)	103
Kanser öyküsü	n=0	n=103	103
Boyuna radyasyon öyküsü	n=0	n=103	103

Tablo 5: Multinodüler guatr ve Soliter nodül vaka dağılımı

	N	%
Multinodüler guatr(MNG)	70	68,0
Soliter nodüler guatr	33	32,0
Toplam	103	100

Yapılan TİİAB sitolojik değerlendirmelerinde %68,9 (n=71) folliküler neoplazm, %9,7 (n=10) hurtle hücreli neoplazm, %21,4 (n=22) onkositik değişiklik olarak yorumlandı. Folliküler neoplazm olarak yorumlanan hastaların %78,9 (n=56)'u bayan, %21,1 (n=15)'i erkek idi, %73,2 (n=52)'sinde guatr öyküsü vardı, %69 (n=49)'u MNG ve %16,9 (n=12)'unda sigara öyküsü mevcuttu. Hurthle hücreli neoplazm olarak yorumlanan hastaların %60 (n=6)'ı bayan, %40 (n=4)'ü erkek, %40 (n=4)'ünde guatr öyküsü vardı, %80 (n=8)'i MNG ve %20 (n=2)'sinde sigara öyküsü mevcuttu. Onkositik değişiklik olarak yorumlanan hastaların %86,4 (n=19)'ü bayan, %13,6 (n=3)'ü erkek, %54,5 (n=12)'inde guatr öyküsü vardı, %59,1 (n=13)'ü MNG ve %13,6 (n=3)'ünde sigara öyküsü mevcuttu. TİİAB sitolojik değerlendirme ve hastalara ait özellikler Tablo 6' da sunulmuştur.

Tablo 6: TİİAB sonuçları ve hasta özellikleri

TİİAB		Foliküler Neoplazm (%68,9 n=71)	Hurtle hücreli neoplazm (%9,7 n=10)	Onkositik değişiklik (%21,4 n=22)	P
Cinsiyet	Bayan	%78,9 n=56	% 60 n=6	% 86,4 n=19	0,240
	Erkek	%21,1 n=15	%40 n=4	% 13,6 n=3	
Guatr tipi	Soliter nodül	%31 n=22	% 20 n=2	% 40,9 n=9	0,473
	MNG	%69 n=49	% 80 n=8	% 59,1 n=13	
Guatr öyküsü		%73,2 n=52	% 40 n=4	% 54,5 n=12	0,051
Sigara öyküsü		% 16,9 n=12	% 20 n=2	% 13,6 n=3	0,892

TİİAB sitolojik değerlendirme sonuçları; cinsiyet ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,240), guatr öyküsü ile karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (p=0,051), sigara öyküsü ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,892), guatr tipi ile karşılaştırıldığında (p=0,473) istatistik açıdan anlamlı fark bulunmadı.

TİİAB sitolojik değerlendirme sonuçları nodül US özellikleri ile karşılaştırıldığında; Foliküler neoplazm olarak değerlendirilen nodüllerin %22,5

(n=16)'i hipoekoik, %7 (n=5)'si hiperekoik, %25,4 (n=18)'ü izoekoik, %45,1 (n=32)'i karışık ekodaydı. Olguların %76,1 (n=54)'inde kalsifikasyon yoktu, %11,6 (n=8)'sında kaba kalsifikasyon, %2,8 (n=2)'inde çeper kalsifikasyonu, %9,9 (n=7)'unda mikrokalsifikasyon vardı. Hurthle hücreli neoplazm olarak değerlendirilen nodüllerin %20 (n=2)'si hipoekoik, %0 (n=0) hiperekoik, %30 (n=3)'ü izoekoik, %50 (n=5)'si karışık ekodaydı. %70 (n=7)'inde kalsifikasyon yoktu, %30 (n=3)'unda kaba kalsifikasyon vardı. Onkositik değişiklik olarak değerlendirilen nodüllerin %27,3 (n=6)'ü hipoekoik, %18,2 (n=4)'si izoekoik, %54,5 (n=12)'i karışık ekodaydı. %63,6 (n=14)'sında kalsifikasyon yoktu, %9,1 (n=2)'inde kaba kalsifikasyon, %27,3 (n=6)'sında mikrokalsifikasyon vardı. Veriler tablo 7'de sunuldu

Tablo 7. TİİAB sitolojik değerlendirme ve nodül US özellikleri arasındaki ilişki

		Nodül US özellikleri							
		Ekojenite*				Kalsifikasyon*			
TİİAB	Foliküler neoplazm	Hipoekoik	Hiperekoik	İzoekoik	Karışık	Yok	Kaba kals.	Çeper kals.	Mikro kals.
		% 22,5	% 7	% 25,4	% 45,1	% 76,1	%11,6	% 2,8	% 9,9
		n=16	n=5	n=18	n=32	n=54	n=8	n=2	n=7
TİİAB	Hurthle hücreli neoplazm	% 20	% 0	% 30	% 50	% 70	% 30	% 0	% 0
		n=2	n=0	n=3	n=5	n=7	n=3	n=0	n=0
		% 27,3	% 0	% 18,2	% 54,5	% 63,6	% 9,1	% 0	% 27,3
n=6	n=0	n=4	n=12	n=14	n=2	n=0	n=6		

*P>0,05

TİİAB sonuçları ile nodül ekojenite özellikleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (P=0,770), TİİAB sonuçları ile nodül kalsifikasyon özellikleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (P=0,152). TİİAB sitolojik değerlendirme sonuçları ile nodül ultrasonografik özellikleri (ekojenite ve kalsifikasyon) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktu.

TİİAB sitolojik değerlendirme sonuçları nodüllerin sintigrafik özellikleri ile karşılaştırıldığında; Folliküler neoplazm olarak değerlendirilen nodüllerin %40,8 (n=29)'i hipoaktif, %5,6 (n=4)'sı izoaktif, %14,1 (n=10)'i hiperaktif nodüllerden oluşmaktaydı. %39,4 (n=28) hasta için sintigrafi yapılmamıştı. Hurthle hücreli neoplazm olarak değerlendirilen nodüllerin %30 (n=3)'ü hipoaktif, %10 (n=1)'u izoaktif, %10 (n=1)'u hiperaktif nodüllerden oluşmaktaydı. %50 (n=5) hasta için sintigrafi yapılmamıştı. Onkositik değişiklik olarak değerlendirilen nodüllerin %40,9 (n=9)'u hipoaktif, %18,2 (n=4)'si hiperaktif nodüllerden oluşmaktaydı. Veriler tablo 8' de sunuldu.

Tablo 8. TİİAB sonuçları ile nodül sintigrafik özellikleri arasındaki ilişki

		Nodül sintigrafik özellikleri*			
		Yok	Hipoaktif	İzoaktif	Hiperaktif
TİİAB	Folliküler neoplazm	28 (%39,4)	29 (%40,8)	4 (%5,6)	10 (%14,1)
	Hürthle hücreli neoplazm	5 (%50)	3 (%30)	1 (%10)	1 (%10)
	Onkositik değişiklik	9 (%40,9)	9 (%40,9)	0 (%0)	4 (%18,2)
Total		42 (40,8)	41 (%39,8)	5 (%4,9)	15 (%14,6)

* P>0,05

TİİAB sonuçları ile nodüllerin sintigrafik özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.861). Ayrıca TİİAB sonuçları ile nodül uzun boyut, nodül uzun boyut-kısa boyut oranı ve hasta yaş grupları arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,523).

TİİAB sitolojik değerlendirme ve postoperatif histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldığında; folliküler neoplazm olarak değerlendirilen hastaların %11,3 (n=8)'ü papiller karsinom, %8,5 (n=6) hastada folliküler karsinom, %80,3 (n=57) hastada benign histopatoloji saptandı. Hurthle hücreli neoplazm olarak değerlendirilen sitolojilerin %10 (n=1)'u papiller karsinom, %90 (n=9)'ı benign histopatoloji olarak yorumlandı. Sitoloji sonucu onkositik değişiklik olarak değerlendirilen hastaların %27,3 (n=6)'ü papiller karsinom, %72 (n=16)'si benign histopatoloji olarak yorumlandı. Tüm olgular için postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde %14,6 (n=15) papiller karsinom, %5,8 (n=6) folliküler karsinom, %79,6 (n=82) benign histopatoloji olduğu görüldü. TİİAB ve postoperatif histopatoloji sonuçları arasındaki ilişki tablo 9'da sunuldu.

Tablo 9. TİİAB ve Postoperatif histopatoloji sonuçları (P>0.05)

		Postoperatif histopatoloji			Total
		Papiller karsinom	Folliküler karsinom	Benign	
TİİAB	Folliküler neoplazm	8 (%11,3)	6 (%8,5)	57 (%80,3)	71 (%100)
	Hürthle hücreli neoplazm	1 (%10)	0 (%0)	9 (%90)	10 (%100)
	Onkositik değişiklik	6 (%27,3)	0 (%0)	16 (%72,7)	22 (%100)
Total		15 (%14,6)	6 (%5,8)	82 (%79,6)	103 (%100)

TİİAB sonuçları ile postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde malignite açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.193$).

Postoperatif histopatolojik değerlendirme sonuçları ile hasta özellikleri karşılaştırıldığında; Papiller karsinom olarak değerlendirilen hastaların %13,3 (n=2)'ü erkek, %86,7 (n=13)'si bayan, %53,3 (n=8)'ünde guatr öyküsü vardı. %13,3 (n=2)'ünde sigara içme öyküsü vardı, boyuna radyasyon ve kanser öyküsü hiçbir hastada yoktu, %26,7 (n=4)'sinde soliter nodüler guatr varken, %73,3 (n=11)'ünde multinodüler guatr vardı. Folliküler karsinom olarak değerlendirilen hastaların %50 (n=3)'si erkek, %50 (n=3)'si bayandı, %66,7 (n=4)'sinde guatr öyküsü vardı. Folliküler kanser saptanan hastalarda sigara içme, boyuna radyasyon ve kanser öyküsü yoktu, %16,7 (n=1)'sinde soliter nodüler guatr varken, %83,3 (n=5)'ünde multinodüler guatr vardı. Veriler tablo 10' da sunulmuştur.

Tablo 10. Postoperatif histopatoloji sonuçları ve hasta özellikleri ($P>0,05$)

	Cinsiyet		Guatr tipi		Guatr öyküsü	Sigara öyküsü
	Bayan	Erkek	Soliter nodüler guatr	MNG		
POSTOPERATİF HİSTOPATOLOJİ						
Papiller karsinom (% 14,6 n=15)	% 86,7 n=13	% 13,3 n=2	% 26,7 n=4	% 73,3 n=11	% 53,3 n=8	% 13,3 n=2
Folliküler karsinom (% 5,8 n=6)	% 50 n=3	% 50 n=3	% 16,7 n=1	% 83,3 n=5	% 66,7 n=4	% 0 n=0
Benign (% 79,6 n=82)	% 79,3 n=65	% 20,7 n=17	% 34,1 n=28	% 65,9 n=54	% 68,3 n=56	% 18,3 n=15

Postoperatif histopatoloji ve cinsiyet arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,172$). Postoperatif histopatoloji ile guatr tipi arasında anlamlı ilişki yoktu ($P=0,601$), postoperatif histopatoloji ile guatr öyküsü arasında anlamlı ilişki yoktu ($P=0,531$), postoperatif histopatoloji ile sigara öyküsü arasında anlamlı ilişki yoktu ($P=0,476$).

Postoperatif histopatoloji sonuçları ile TİİAB sitolojisi folliküler, hurtle hücreli neoplazm ve onkositik değişiklik olarak değerlendirilen nodüllerin, US özellikleri (ekojenite, uzun boyut, uzun boyut-kısa boyut oranları, kalsifikasyon) ve sintigrafi özellikleri karşılaştırıldı. Papiller karsinom olarak değerlendirilen nodüllerin; %53,3 ($n=8$)'ü hipoekoik, %0 ($n=0$) hiperekoik, %20 ($n=3$)'si izoekoik, %26,7 ($n=4$) karışık ekoda, %73,3 ($n=11$)'ünde kalsifikasyon yok, %20 ($n=3$) mikrokalsifikasyon, %6,7 ($n=1$) kaba kalsifikasyon vardı. Papiller karsinom olan nodüllerin %46,7 ($n=7$)'si hipoaktif, %6,7 ($n=1$) hiperaktif nodüllerdi, %46,7 ($n=7$)'si için sintigrafi yapılmamıştı.

Folliküler karsinom olarak değerlendirilen nodüllerin; %50 ($n=3$)'si hipoekoik, %0 ($n=0$) hiperekoik, %16,7 ($n=1$)'si izoekoik, %33,3 ($n=2$)'ü karışık ekoda, %83,3 ($n=5$)'ünde kalsifikasyon yok, %16,7 ($n=1$)'sinde çeper kalsifikasyonu vardı. Folliküler karsinom olan nodüllerin %33,3 ($n=2$)'ü hipoaktif, %16,7 ($n=1$)'si hiperaktif, %16,7 ($n=1$)'si izoaktif nodüllerdi, %33,3 ($n=2$)'ü için sintigrafi yapılmamıştı. Postoperatif histopatoloji ve nodül US özellikleri tablo 11'de, Postoperatif histopatoloji ve nodül sintigrafi özellikleri tablo 12' de sunuldu.

Tablo 11. Postoperatif patoloji ve nodül US özellikleri

		Nodül US özellikleri							
		Ekojenite				Kalsifikasyon			
Postoperatif histopatoloji	Papiller karsinom	Hipoekoik	Hiperekoik	İzoekoik	Karışık	Yok	Kaba kals.	Çeper kals.	Mikro kals.
		% 53,3 n=8	% 0 n=0	% 20 n=3	%26,7 n=4	%73,3 n=11	% 6,7 n=1	% 0 n=0	% 20 n=3
	Foliküler karsinom	% 50 n=3	% 0 n=0	% 16,7 n=1	% 33,3 n=2	%83,3 n=5	% 0 n=0	%16,7 n=1	% 0 n=0
Benign	% 15,9 n=13	% 6,1 n=5	% 25,6 n=21	% 52,4 n=43	% 72 n=59	%14,6 n=12	% 1,2 n=1	%12,2 n=10	

Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodüllerin US özellikleri karşılaştırıldığında; ekojenite açısından istatistiksel anlamlı ilişki vardı (P=0,039). Malign nodüllerin US'de çoğunlukla hipoekoik karakterde olduğu izlendi. Kalsifikasyon açısından anlamlı ilişki yoktu (P=0,118).

Tablo 12. Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodül sintigrafi özellikleri

		Sintigrafi				Total
		Yok	Hipoaktif	İzoaktif	Hiperaktif	
Postoperatif patoloji	Papiller karsinom	7 (%46,7)	7 (%46,7)	0 (%0)	1 (%6,7)	15(%100)
	Foliküler karsinom	2 (%33,3)	2 (%33,3)	1(%16,7)	1 (%16,7)	6(%100)
	Benign	33(%40,2)	32 (%39)	4 (%4,9)	13 (%15,9)	82(%100)
Total		42(%40,8)	41(%39,8)	5 (%4,9)	15 (%14,6)	103(%100)

Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodül sintigrafi özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktu ($P=0,721$). Tüm hipoaktif nodüllerde malignite oranı % 21,9 olarak hesaplandı.

Postoperatif histopatoloji sonuçları; nodül uzun boyutu, nodül uzun boyut-kısa boyut oranı ve yaş aralıkları ile karşılaştırıldı. Yaş grupları 45 yaş altı, 46-60 yaş grubu, 61-75 yaş grubu ve 75 yaş üstü olarak kategorilere ayrıldı. Nodül uzun boyutu ≤ 15 mm ve 15 mm üstü olarak kategorize edildi. Uzun boyut-kısa boyut oranı ≤ 1.5 , 1.5-2.5 ve 2.5 üstü olmak üzere kategorilere ayrıldı. Analiz sonuçları tablolar halinde tablo 13, 14 ve 15 te sunuldu.

Tablo 13. Postoperatif hitopatoloji ve yaş grupları arasındaki ilişki

		Yaş grupları*				Total
		≤45	46-60	61-75	>75	
Postoperatif Patoloji	Papiller karsinom	7 (%17,5)	6 (%12,8)	1 (%6,7)	1 (%100)	15 (%14,6)
	Foliküler karsinom	3 (%7,5)	2 (%4,3)	1 (%6,7)	0 (%0)	6 (%5,8)
	Benign	30 (%75)	39 (%83)	13 (%86,7)	0 (%0)	82 (%79,6)
Total		40 (%100)	47 (%100)	15 (%100)	1 (%100)	103(%100)

*p>0,05

Postoperatif histopatoloji sonuçları ile yaş gurpları arasında anlamlı ilişki yoktu (P=0,275).

Tablo 14. Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodül uzun boyutu arasındaki ilişki

		Nodül uzun boyutu*		Total
		≤15 mm	≥16 mm	
Postoperatif Patoloji	Papiller karsinom	5 (%22,7)	10 (%12,3)	15 (%14,6)
	Foliküler karsinom	1 (%4,5)	5 (%6,2)	6 (%5,8)
	Benign	16 (72,7)	66 (%81,5)	82 (%79,6)
Total		22 (%100)	81 (%100)	103 (%100)

*p>0,05

Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodül uzun boyutu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (P=0,466).

Tablo 15. Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodül uzun boyut-kısa boyut oranı arasındaki ilişki

		Nodül uzun boyut-kısa boyut oranı (UB/KB)*			Total
		≤ 1,5	1,6-2,5	>2,5	
Postoperatif patoloji	Papiller karsinom	12 (%16,4)	3 (%11,1)	0 (%0)	15 (%14,6)
	Foliküler karsinom	5 (%6,8)	1 (%3,7)	0 (%0)	6 (%5,8)
	Benign	56 (%76,7)	23 (%85,2)	3 (%100)	82 (%79,6)
Total		73 (%100)	27 (%100)	3 (%100)	103(%100)

*p>0,05

Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodüllerin uzun boyut/kısa boyut (UB/KB) oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (P=0,793).

Malignite öngördürücü faktörler açısından yapılan regresyon analizinde; Ultrasonografide nodülün hipoekoik izlenmesi malignite için bağımsız öngördürücü faktör olarak tespit edildi. (odds oranı=5,77 %95 güven aralığı 2.007-16.607, p=0,001). Yaş, cinsiyet, kalsifikasyon, nodül boyutu ve sintigrafik özellikler bağımsız öngördürücü faktörler olarak tespit edilmedi. Bulgular Tablo 16’ da sunuldu.

Tablo 16. Malignite için bağımsız öngördürücü faktörler (regresyon analizi)

	Odds oranı	%95 Güven aralığı	P
Yaş	0,999	0,954-1,046	0,959
Cinsiyet	1.362	0,380-4,874	0,635
Boyut	0,596	0,174-2,038	0,409
Ekojenite	5,774	2.007-16.607	0,001
Kalsifikasyon	1,080	0,644-1,810	0,771
Sintigrafi	0,843	0,484-1,466	0,545

Olgular; yapılan operasyonun şekli açısından değerlendirildiğinde tüm olgular için, 89 olguya total tiroidektomi, 1 olguya subtotal tiroidektomi, 11 olguya tek taraflı tiroidektomi, 2 olguya toltale yakın tiroidektomi yapılmıştı. Malignite saptanan olgular için; 19 olguya total tiroidektomi, 1 olguya subtotal tiroidektomi ve 1 olguya tek taraflı tiroidektomi uygulanmıştı. Postoperatif histopatolojik incelemede malignite saptanan olguların hiç birinde komşu doku metastazı, lenf nodu metastazı veya uzak metastaz saptanmadı. Postoperatif histopatolojik incelemede malignite saptanan olgulardan 8 olguda mikrokarsinom, 13 olguda makrokarsinom tespit edildi. Veriler tablo 17, 18, 19 ve 20 de sunuldu.

Tablo 17. Tüm olgularda tercih edilen operasyon şekilleri

		Malign-Benign		Total
		Malign	Benign	
Operasyon şekli	Total tiroidektomi	19	70	89
	Subtotal tiroidektomi	1	0	1
	Tek taraflı tiroidektomi	1	10	11
	Totale yakın tiroidektomi	0	2	2
Total		21	82	103

Tablo 18. TİİAB sitoloji sonuçları ve yapılan operasyon şekilleri

		Operasyon şekli			
		Total tiroidektomi	Subtotal tiroidektomi	Totale yakın tiroidektomi	Tek taraflı tiroidektomi
TİİAB	Foliküler neoplazm	57 (%80.3)	1 (%1.4)	2 (%2.8)	11 (%15.5)
	Hurthle hücreli neoplazm	10 (%100)	0	0	0
	Onkositik değişiklik	22 (%100)	0	0	0

Tablo 19. Operasyon şekli ve postoperatif histopatoloji sonuçları

		Postoperatif patoloji			Total
		Papiller karsinom	Foliküler karsinom	Benign	
Operasyon şekli	Total tiroidektomi	15 (%14.6)	4 (%3.9)	70 (%68)	89 (%86.4)
	Subtotal tiroidektomi	0 (%0)	1 (%1)	0 (%0)	1 (%1)
	Totale yakın tiroidektomi	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1.9)	2 (%1.9)
	Tek taraflı tiroidektomi	0 (%0)	1 (%1)	10 (%9.7)	11 (%10.7)

Tablo 20. Kanser tipi ve postoperatif histopatoloji sonuçları

		Postoperatif patoloji	
		Papiller karsinom	Foliküler karsinom
Kanser tipi	Mikrokarsinom	6 (%75)	2 (%25)
	Makrokarsinom	9 (%69.2)	4 (%30.8)

Kanser tipi (mikro/makrokarsinom) ile postoperatif patoloji, cinsiyet, nodül US özellikleri, nodül sintigrafik özellikleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)

5.TARTIŞMA

Dünya genelinde popülasyonun %6,6'sında tiroid ile ilgili bir problem bildirilmiştir (93). Klinik çalışmalarda ise genel popülasyonda dikkatli bir muayene ile %4-7 arasında nodül tespit edilebileceği gösterilmiştir (94,95,96). 60 yaş üzerinde bu oran %5 olarak belirtilmiş, çocukluk ve adolesan dönemde ise yaklaşık olarak %1,5 oranında bulunmuştur (97). Türkiye'de yapılan araştırmalarda ise bu oran %2,8 'den fazla olarak bildirilmiştir (98). US ile %30-40 oranında görülmektedirler (30,31). Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %35-50' sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan tiroid bezlerin çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini göstermektedir (99,100,101).

Nodüler tiroid hastalıkları nispeten daha yaygın olmasına rağmen tiroid kanserleri daha nadirdir ve tüm malign neoplazmların %1'inden azını oluşturur. Endokrin sistemin en sık rastlanan malignitesini teşkil eder. Tiroid nodüllerinin %5'i maligndir (102,103,104). Tiroid bezinde nodül tespit edildiğinde esas problem, gereksiz cerrahi girişimleri önlemek ve TİİAB sonucuna göre cerrahi tekniğe karar verebilmek için nodülün benign-malign ayrımını yapmaktır. Anamnez, yaş, cinsiyet, radyasyon hikayesi, aile hikayesi nodüllerin değerlendirilmesinde yardımcı olsa da kesin tanı koydurucu değildir. Malign ve benign tiroid nodüllerinin ayrımında ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kesin kriterler yoktur ancak ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kriterler ışığında daha doğru ve güvenilir bir sonuç için, benign-malign ayrımında en önemli yöntem olan TİİAB yaygın olarak kullanılmaktadır (105,106). Muayenede kitlenin kliniği, sertliği,

fikse olup olmadığı, kordların durumu, bası bulgularının varlığı, boyun lenfatiklerinin durumu belirlendikten sonra TİİAB yapılmalıdır. Yapılmış olan ultrasonda (US) veya elle muayenede saptanan tiroid nodüllerinin ince iğne biyosileri ile aspirasyonu (İİA) ve materyalin sitolojik değerlendirmesi bu yapıdaki lezyonların tanısında standart bir tanı yöntemi haline gelmiştir (107) .

1930 yılında Martin ve Ellis tarafından tanımlandığından beri TİİAB tiroid nodüllerinin incelenmesinde giderek artan oranda kullanılmaktadır. Yöntemin basit, komplikasyonunun az olması, ucuz ve hücre seviyesinde bilgi vermesi en önemli özellikleridir. TİİAB'nin kullanıma girmesi ile preoperatif olarak teşhis edilen tiroid karsinomu oranı artmış ve birçok gereksiz tiroid ameliyatından kaçınmak mümkün olmuştur. Griffin'e göre TİİAB'si sayesinde yıllık preoperatif olarak tiroid karsinomu teşhis oranı %24'den %56'ya çıkmıştır. Tüm tiroid hastalıklarında uygulanan ameliyat oranı %48'den %24'e düşürmüştür. Hawkins tüm tiroid hastalıklarında uygulanan cerrahi işlem oranının %61'den %14'e düşürdüğünü, preoperatif tiroid karsinomu teşhisinin %8.3'ten %37,3'e çıktığını bildirmiştir. Bu sonuçlar TİİAB'nin klinikte uygulamasının sağladığı yararlar açısından oldukça önemlidir (108,109).

Yapılan çalışmalarda TİİAB'nin yanlış negatiflik oranının % 0-1 arası, yanlış pozitiflik oranının %5'den az olduğu gösterilmiştir (110,111). TİİAB'nin tanısız olması; yeterli materyal elde edilmesi ve tecrübeli sitopatolog tarafından değerlendirilmesi ile artar. İİAB'nin US eşliğinde yapılması; palpe edilemeyen nodüllerde doğru nodülden yapılmasını sağlamakta ve tanı koyma oranını arttırmaktadır (112,113).

Foliküler neoplazi ifadesi tiroid follikül epitelinden köken alıp, folliküler gelişim gösteren benign ve malign lezyonlar grubunu kapsar. Malignite oranı düşük olmasına rağmen nodüllerin ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. TİİAB ile folliküler ve hürthle/onkositik hücreli benign neoplazmları bu türlerin

kanserlerinden ayırmak zordur. Operasyon sonrası histopatolojik incelemede kapsül ve/veya vasküler invazyonun gösterilmesi ile malign olduğuna karar verilir. Malign olup olmadığına karar verilemeyerek şüpheli kategoriye konulan ve cerrahiye verilmesi gereken vakaların önemli bir kısmını böyle neoplazmlar oluşturmaktadır (112,113,114).

Çalışmamızda 81 bayan, 22 erkek olmak üzere toplam 103 hastanın verileri retrospektif inceledik. Çalışma grubumuzda postoperatif kanser oranının % 20,4 olduğu görülmektedir. Sitolojik değerlendirmede folliküler neoplazm olarak değerlendirilen olguların postoperatif malignite oranı literatürde %20 olarak belirtilmektedir. Literatürde tüm tiroid nodüllerinde kanser sıklığı % 5 tir (114,115,116). Veriler değerlendirildiğinde TİİAB sonucu hurtle hücreli neoplazm ve onkositik değişiklik olarak yorumlanan olguların postoperatif patolojilerinde hiç folliküler kanser saptanmadığı dikkati çekmektedir. Nodüler tiroid hastalıklarında olduğu gibi tiroid kanserleri de kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha sık görülür (117). Bizim çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamakla birlikte kanser olguları göz önüne alındığında 16'sı kadın, 5'i erkekti, kadın/erkek oranının 3,2/1 olduğu görülmektedir. Tyler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sitoloji sonucu folliküler/hürthle hücreli neoplazm olarak değerlendirilen 50 yaş üstü olgularda malignite riskinin, 50 yaş altı olgulara göre % 40 oranında artmış olduğu tespit edilmiştir (118). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 26 ile 78 arasında değişmektedir. Yaptığımız çalışmada yaş ile beraber malignite ihtimalinde artış görülmesine karşın yaş ve cinsiyetle malignite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde postoperatif kanser saptanan olgular; guatr öyküsü, guatr tipi (soliter nodül/multinodüler), sigara öyküsü açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Aydın Y. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ağır sigara içiciliğinin nodüler guatr gelişiminde bağımsız bir öngördürücü faktör olduğu tespit edilmiştir (119). Nodül ekojenitesinin normal tiroid

parankimine göre hipoekojen olmasının, izo veya hiperekojen olanlara göre daha fazla maligniteyi işaret ettiği belirtilmektedir (120,121,122). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hipoekojenite malignite ile istatistiksel açıdan ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda nodülün hipoekoik izlenmesi malignite için bağımsız öngördürücü faktör olarak tespit edilmiştir (odds oranı=5,77 %95 güven aralığı 2.007-16.607, p=0,001). Çalışmamızda papiller kanser olgularının % 53,3'ünde, folliküler kanser olgularının % 50' sinde nodüller, hipoekojen karakterde izlendi, hipoekojen olarak değerlendirilen nodüllerde malignite oranı % 45,8 olarak tespit edildi, hiperekojen nodüllerin hiç birinde kanser saptanmadı.

Nodül içerisinde mikrokalsifikasyon bulunması literatürde malignite için en yüksek pozitif öngörü değerine sahip kriter olduğu bildirilmektedir (123,124,125). Sonografik kriterler arasında en yüksek spesifiteye(%93) ancak düşük sensitiviteye(%36) sahip bulunmuştur (126). Mikrokalsifikasyon içeren solid nodüllerde kalsifikasyon içermeyenlere göre malignite riskinin 2 ila 3 kat arttığı saptanmıştır (127,128,129). Nodülün duvarını saran kalsifikasyon varlığının ise malign-benign ayırımında ayırıcı olduğuna dair yeterli veri elde edilememiştir (130). Bizim çalışmamızda, papiller kanser olgularında %20 mikrokalsifikasyon izlendi, folliküler kanser olgularında mikrokalsifikasyon saptanmadı. Malignite açısından nodülde mikrokalsifikasyon varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Yapılan araştırmalarda sintigrafide hipoaktif nodül olarak tespit edilen nodüllerin yaklaşık %10-25'inde karsinoma saptanmış; Rojas bu oranı %16 olarak bildirmiş (129,131). Bazı çalışmalarda ise bildirilen bu oran %35'e dek ulaşmıştır (132,133). Greenspan ve arkadaşları da oranı %15-20 olarak vermişlerdir (134). Bizim çalışmamızda hipoaktif nodüllerde malignite oranı %21.9 olarak saptandı ancak nodüllerin sintigrafi özellikleri ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Hamming ve arkadaşları, soliter nodülü olan ve dominant nodülün uzun çapının en az 40 mm, solid komponentinin %75 ve üzeri olduğu MNG'li olgularda yaptıkları çalışmada malignite oranını %27 olarak bulmuşlardır (135). Ayrıca Bildik ve arkadaşları, malignite oranlarını 3 cm ve üzerindeki nodüllerde %14.9, 3 cm'den küçük nodüllerde %3.2 olarak bulmuşlar ve malignite oranını 3 cm ve üzerindeki nodüllerde yaklaşık 4,6 kat daha fazla bulmuşlardır (136). Bizim çalışmamızda ise Hamming ve arkadaşları ile Bildik ve arkadaşlarından farklı olarak nodül boyutu ile malignite arasında anlamlı ilişki saptamadık. Birçok araştırmacı da bizim çalışmamızda olduğu gibi nodül boyutu ile malignite arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Bayrak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MNG'li hastalarda dominant nodülden ve nonspesifik nodülden alınan TİİAB sonuçları açısından farklılık olmadığı sonucuna varmışlardır (137). Şengöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da nodül boyutu ile malignite arasında anlamlı ilişki yoktu (138). Ünel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise İİAB yapılan nodüllerde nodül boyutunun artması ile benign sonuç elde etme olasılığı da artmaktaydı (139). Papini ve arkadaşlarına göre ise; tiroid bezinde tek ya da multipl nodül olması, dominant nodül olması, 1 cm'den büyük nodül olması gibi hiçbir parametre maligniteyle doğrudan ilişkili değildi (140). Ceresini ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında çap ve malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır (141). Berker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da nodül boyutu ile malignite arasındaki ilişki bulunmamıştır (142). Yapılan bu çalışmalardaki sonuçlar gibi bizim çalışmamızda da malignite ile nodül boyutu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca nodül uzun boyut-kısa boyut oranı ile malignite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

6.SONUÇ

Çalışmamızda 2009-1012 yılları arasında Düzce Üniversitesi Tıp fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde yapılan TİİAB sonucu folliküler neoplazm, hurthle hücreli neoplazm ve onkositik değişiklik olarak raporlanan ve tiroidektomi uygulanan 81 bayan, 22 erkek olmak üzere toplam 103 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirdik. Yaş ortalaması; tüm hastalar için $48,6\pm 11,1$ bayanlar için $47,5\pm 11,1$ erkekler için $52,9\pm 10,3$ olarak hesaplandı. Hastaların tiroid US bulguları, yaş, cinsiyet, guatr öyküsü, guatr tipi, kanser, sigara ve boyuna radyasyon öyküsü, uygun hastalarda nodüllerin sintigrafik özellikleri ile postoperatif histopatolojik inceleme sonuçları karşılaştırıldı.

Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodüllerin US özellikleri karşılaştırıldığında; ekojenite açısından istatistiksel anlamlı ilişki vardı ($P=0,039$), kalsifikasyon açısından anlamlı ilişki yoktu ($P=0,118$). Ultrasonografide nodülün hipoekoik izlenmesi malignite için bağımsız öngördürücü faktör olarak tespit edildi. (odds oranı= $5,77$ %95 güven aralığı $2.007-16.607$, $p=0,001$). Yaş, cinsiyet, kalsifikasyon, nodül boyutu ve sintigrafik özellikler bağımsız öngördürücü faktörler olarak tespit edilmedi. Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodül uzun boyutu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($P=0,466$). Hipoaktif nodüllerde malignite oranı %21.9 olarak saptandı ancak nodüllerin sintigrafi özellikleri ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışma grubumuzda nodül TİİAB sonuçları ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Nodüllerin sitolojileri ve histolojileri arasında uyumsuzluk olabilir. Bu uyumsuzluk bazı histolojilerin birbiri ile benzer sitolojik kriterleri taşıması ile açıklanabilir. Tiroid nodüllerinin tanı ve tedavisinde ince iğne aspirasyonu günümüzde altın standardını halen korumaktadır. Malign, benign lezyon ayrımı

yapılarak uygun cerrahi tekniğin belirlenmesi sağlanıp; mortalite ve morbidite azaltılmakta böylece toplam maliyet düşmektedir. Ayrıca TİİAB, operasyon planlanmayan hastaların takip programlarının ayrılmaz bir parçasıdır. Tekniğin gerekli durumlarda tekrarlanabilir olması avantajlarından biridir. US eşliğinde TİİAB yapılarak örnekleme hatalarının azaltılması, hazırlanan sitolojik materyalin uzman patologlar tarafından değerlendirilmesi sağlanarak duyarlılığın artırılması mümkündür.

ÖZET

Amaç:

Tiroid bezinin en sık karşılaşılan hastalığı, tiroid bezi nodülleridir. Hastalarda nodüllerden ötürü duyulan en önemli kaygı kanser olup olmadıklarıdır. Boyutu ne olursa olsun tiroid nodüllerinde kanser saptanma prevalansının %5-15 olduğu tespit edilmiştir. Günümüzde tiroid nodüllerinde temel tanısal yöntem ince iğne aspirasyon biopsisidir (TİİAB). Ancak folliküler lezyonların değerlendirilmesinde duyarlılığı düşüktür. Çalışmamızda hastanemizde TİİAB sonucu; folliküler neoplazm, onkositik değişiklik ve hurthle hücreli neoplazm olarak raporlanan ve opere edilen hastaların tiroid US bulguları, yaş, cinsiyet, guatr öyküsü, guatr tipi, kanser, sigara ve boyuna radyasyon öyküsü, uygun hastalarda nodüllerin sintigrafik özellikleri ile postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve yöntem:

Çalışmaya 2009-2012 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Dahiliye polikliniklerine başvuran, tanısal amaçlı TİİAB yapılan ve TİİAB sonucu folliküler neoplazm, onkositik değişiklik ve hurthle hücreli neoplazm olarak raporlanan ve tiroidektomi yapılan hastalar alındı. TİİAB sonucu malign sitoloji ve malignite kuşkulu olarak raporlanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. 26-78 yaşları arasında 81 bayan, 22 erkek olmak üzere toplam 103 hasta çalışma için uygun bulundu. Hastaların; Yaş, cinsiyet, guatr öyküsü, kanser öyküsü, boyuna radyasyon, sigara öyküsü, guatr tipi (soliter nodüler, multinodüler guatr), nodüllerin ultrasonografik özellikleri (ekojenite, uzun boyut, UB/KB, kalsifikasyon), nodüllerin

sintigrafik özellikleri, TİİAB sonucu (her bir nodül için) ve tiroidektomi materyali postoperatif histopatolojik inceleme sonuçları kayıt edildi.

Bulgular ve Sonuç:

Yaş ortalaması; tüm hastalar için $48,6 \pm 11,1$ bayanlar için $47,5 \pm 11,1$ erkekler için $52,9 \pm 10,3$ olarak hesaplandı. Yapılan TİİAB sitolojik değerlendirmelerinde 71 olguda folliküler neoplazm, 10 olguda hurtle hücreli neoplazm, 22 olguda onkositik değişiklik saptandı. Tüm olgular için postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde; 15 olguda papiller karsinom, 6 olguda folliküler karsinom, 82 olguda benign histopatoloji tespit edildi. TİİAB sonuçları ile postoperatif histopatoloji sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Postoperatif histopatoloji sonuçları ile nodüllerin US özellikleri karşılaştırıldığında; ekojenite açısından istatistiksel anlamlı ilişki vardı. Yaş, cinsiyet, kalsifikasyon, nodül uzun boyutu, nodül uzun boyut-kısa boyut oranı, nodül sintigrafik özellikleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ultrasonografide nodülün hipoekoik izlenmesi malignite için bağımsız öngördürücü faktör olarak tespit edildi. (odds oranı=5,77 %95 güven aralığı 2.007-16.607, $p=0,001$)

Anahtar kelimeler; Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), Folliküler neoplazm, onkositik değişiklik, Hurthle hücreli neoplazm

ABSTRACT

Objective:

Thyroid gland nodules are the most common disease of the thyroid gland . The most important concern for patients that have nodules is that if they have cancer or not. The prevalence of the detection of cancer in thyroid nodules is 5-15%. Today, fine-needle aspiration biopsy is the basic diagnostic method (FNAB). However, FNAB has low sensitivity in the evaluation of follicular lesions. We evaluated patients whose nodules were reported as follicular neoplasm, Hurthle cell neoplasm and have oncocytic changes in FNAB results. We compared the patients' ultrasonographic findings, age, gender, history of goiter, goiter type, cancer, smoking and a history of neck irradiation, scintigraphic features of nodules with postoperative histopathologic examination results.

Materials and Methods:

Our study included the patients that applied to University Hospital of Düzce Medical Faculty's Endocrinology Clinics and Internal Medicine Clinics between the years 2009 and 2012. All the patients that were included had underwent FNAB and diagnosed as having follicular neoplasm, oncocytic changes and Hurthle cell neoplasm. These patients had underwent thyroidectomy operation. Malignant and suspiciously malignant cytology results were excluded. Patient files were retrospectively reviewed. 81 women and 22 men, a total of 103 patients, between the ages of 26-78 were eligible for the study. The age, gender, history of

goiter, a history of cancer, neck radiation, smoking history, goiter type (solitary nodular, multinodular goiter), nodules' ultrasonographic features (echogenicity, long size, calcification), scintigraphic features of the nodules, FNAB results (for each nodule) and postoperative histopathological examination of thyroidectomy material results were recorded.

Results and Conclusion:

The mean age calculated for all patients was 48.6 ± 11.1 ; 47.5 ± 11.1 for women only; 52.9 ± 10 for men only. Follicular neoplasm in 71 cases, Hurthle cell neoplasm in 10 cases, oncocyctic changes in 22 cases were reported in FNAB cytologic evaluation. All patients were evaluated for the postoperative histopathological results. 15 cases were papillary carcinoma, 6 cases were follicular carcinoma and 82 cases' histopathological results were benign. The difference between the results of postoperative histopathology and the results of FNAB were not statistically significant. Ultrasonographic features of nodules and postoperative histopathology results were compared. There was a statistically significant relation between the histopathology results and echogenicity of nodules. As for age, gender, calcification, nodules' long size and short-and long-aspect ratio, scintigraphic features there was no significant difference. We concluded that for a thyroid nodule, being sonographically hypoechoic is an independent predictive factor for malignancy.

Key words: Thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB), follicular neoplasm, oncocyctic change, Hurthle cell neoplasm

KAYNAKLAR

- 1) 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* 2007
- 2) Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994;97:152-7.
- 3) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
- 4) Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-9.
- 5) Miller B, Burkey S, Lindberg G, et al. Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules. *Am J Surg* 2004;188:459-62.
- 6) Haigh PI, Follicular thyroid carcinoma, Current treatment options in oncology, 2002; 3: 349-354
- 7) Miller B, Burkey S, Lindberg G et al. Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodule, *Am j surg* 2004;188:459-462
- 8) Yeh MW, Demircan O, Ituare P et al. False negative fine needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma, *Thyroid* :2004;14:207-215
- 9) Sherman SI, Thyroid carcinoma, *Lancet*, 2003; 361:501
- 10) Führer D, A nuclear receptor in thyroid malignancy: is PAX8/PPAR the holy grail of follicular thyroid cancer, *European journal of endocrinology*,2001;144:453-456
- 11) DeMay RM, Follicular lesions of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 2000;114: 681-683
- 12) Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. 1661-1687.
- 13) Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). *The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1-5.
- 14) Ureles AL. Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history. Falk S (ed) *Thyroid Disease*. Raven Press. New York. 1990; 1: 1-14
- 15) İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000.3-12.
- 16) Yılmaz C (ed). *Tiroid, Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 68.
- 17) Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J. *Anatomy of the thyroid gland*. Skandalakis JE (ed). *Surgical Anatomy and Technique*. 1st ed. New York: Springer Verlag; 1995.31-44.
- 18) Keith L. Moore. *Clinically Oriented Anatomy*. 3rd edition. New York: Williams and Wilkins;1992.817 820
- 19) Hershman JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol* 1970; 31: 457

- 20) Guyton CA: Textbook of medical physiology. Seventh edition, W.B.Saunders Company,1986
- 21) Clark HO: Endocrine surgey of the thyroid and parathyroid glands. The CV Mosby Company Missouri 1985
- 22) Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. Endocrinol Rev 1981; 2: 87-101
- 23) Greenspan FS: The problem of the noduler goitre. Med Clin N Am 1991; 1: 195-209
- 24) Shimkin PM, Sagerman RH: Lymphoma of the thyroid gland. Radiology 1969; 92: 812
- 25) Guyton AC: Tiroid bezi ve metabolik hormonlar. Textbook of Medical Physiology. 7th ed. İstanbul, Nobel Tp Kitapevi; 1986. p.1293-1330.
- 26) G.İlçin(ed), S. Ünal(ed), K. Biberoglu(ed), S. Akalın(ed), G. Süleymanlar(ed). Temel İç Hastalkları Cilt 2. syf. 1680-1. Güneş Kitabevi 1996
- 27) Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1997; 26:777-800
- 28) Pacini F, De Grooth LJ. Thyroid neoplasia. In: De Grooth LJ, Jameson LJW, ed: Endocrinology 4 th ed. Philedelphia: WBSaunders, 2001, 1541-1566
- 29) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. The New England Journal Of Medicine Review 1993; 328 : 553-559
- 30) Lawrence W, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. Journal of Surgical Oncology 2002; 80: 157-170
- 31)Wang C, Cropa LM. The epidemiology of the thyroid disease and implications for screening. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1997; 26: 189-217
- 32) Meier CA. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000; 14: 559-575
- 33)Van Herler A J, Ich P, Ljung BE, et all: The thyroid nodule. Ann Intern Med. 1982; 96:221-232
- 34) Greenspan FS: The problem of the noduler goitre. Med Clin N Am 1991; 1: 195-209
- 35)Werner and Ingbar's. The Thyroid 8 th ed. Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000;875-886
- 36)Livolsi VA. Pathology of thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, ed: Werner and Ingbar's. The Thyroid 8 th ed. Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, 488-511
- 37) Oertel JC, Oertel JE. Thyroid cytology and histology. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 15: 541-557

- 38) Emerson CH, Farwell AP. Sporadic silent thyroiditis, postpartum thyroiditis, and subacute thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, ed: Werner and Ingbar's. The Thyroid 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, 578-589
- 39) Oertel JC, Oertel JE. Thyroid cytology and histology. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 15: 541-557
- 40) Sonographic Diagnosis of Thyroid Nodules: Correlation with the Results of Sonographically Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy Obad Kovacevic, MD, Mirna Smetana Skurla, MD J Ultrasound Med 2007;35:2,63-67
- 41) Pacini F, De Grooth LJ. Thyroid neoplasia. In: De Grooth LJ, Jameson LJW, ed: Endocrinology 4 th ed. Philadelphia: WBSaunders, 2001, 1541-1566
- 42) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. The New England Journal Of Medicine Review 1993; 328 : 553-559
- 43) Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11 000 biopsies. Clin Lab Med. 1993; 13: 699-709
- 44) Livolsi VA. Pathology of thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, ed: Werner and Ingbar's. The Thyroid 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, 488-511
- 45) Oliveira MJ, de Oliveira, JMP. Treatment of differentiated thyroid carcinoma. In: Eary JF, Brenner W (ed). Nuclear Medicine Therapy. Informa Healthcare. New York, USA, 1st ed. 2007; pp 45-75
- 46) DeLellis RA, Williams ED. Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (ed). World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press. Lyon, France, 1st ed., 2004; pp 49-133.
- 47) TanRK, Robert K, Finley I, Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24 year experience. Head Neck. 1995; 17: 41-8.
- 48) Noma S., Nishimura K., Togashi K. et al, Thyroid gland MR imaging. Radiology 1987;164:495
- 49) Mimanlı M, Özyeğin A, Yavuz N et al. Soliter tiroid nodülleri. In: İşgör A, ed: Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi 1st ed, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti 2000, 223-231.
- 50) Thomas CG Jr, Buckwalter JA, Staab EV, Kerr CY. Evaluation of dominant thyroid masses. Ann Surg 1976; May; 183(5): 463-9
- 51) Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. Eur J Endocrinol 1998; Jan; 138(1):41-6.
- 52) Baş ve boyun radyolojisi Hüseyin Akan(ed). Nobel Tıp Kitabevi. Ankara 2008.360-2

- 53) Karen J. Clark, John J. Cronan, Francis H. Scola. Color Doppler Sonography: Anatomic and Physiologic Assessment of the Thyroid. *J. Clinical Ultrasound*. 1995;23(4):215-23.
- 54) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Klos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferi EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:1-33
- 55) Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:339-60.
- 56) 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* 2007
- 57) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
- 58) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
- 59) Elastography: New Developments in Ultrasound for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules. T. Rago, F. Santini, M. Scutari, A. Pinchera, and P. Vitti *J Clin Endocrinol Metab*, August 2007,92(8):2917–2922
- 60) Andrej Lyschchik, Tatsuya Higashi, Ryo Asato, Shinzo Tanaka, Juichi Ito, Jerome J. Mai, Claire Pellet-Barakat, Michael F. Insana, Aaron B. Brill, Tsuneo Saga, Masahiro Hiraoka, Kaori Togashi. Thyroid Gland Tumor Diagnosis at US Elastography. *Radiology* 2005; 237:202–211
- 61) Noyek A.M, Finkelstein D.M, Witterick I.J, Kirsh J.C. Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. Falk SE. *Thyroid Disease: Second Edition*. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 9:135-143
- 62) Wilson A.G, O'Mara R.E. Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. Falk SE. *Thyroid Disease: Second Edition*. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997;8: 113-131
- 63) Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; Mar; 29(1): 187-203.
- 64) İnce Ü. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekniği. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık İstanbul. 2000; bölüm:3: 187-194
- 65) La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules *Cancer* 1991;67:2137-2141.
- 66) Gharib H, Papini E, Valcavi R. Thyroid Nodule Guidelines. *Endocr Pract* 2006;12:63-102 .
- 67) Gharib H, Goellner JR. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1995;1:410-417.
- 68) Block MA, Dailey GE, Robb JA. Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy. *Am J surg* 1983;146:72-78.
- 69) Mandreker SRS, Nadkarni NS, Pinto RGW, et al. The role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytol* 1995;39:898-904.

- 70) Gharib H, Goellner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-289.
- 71) Aslan A, Arıbal ME, Güllüoğlu BM. Tiroid insidentalomalarına Rasyonel Yaklaşım: Ultrasonografi ve İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin Yeri *Endokrinolojide Diyalog* 2007;4:185-196
- 72) Ljung BM, Langer J, Mazzaferri EL, et al. Training, credentialing and re-credentialing for performance of a thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:400-406.
- 73) Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351:1764-1771.
- 74) Stanley MW and Lowhagen T. *Fine-Needle Aspiration of Palpable Masses.* Boston: Butterworth-Heinemann; 1993.
- 75) Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993;118:282-289.
- 76) Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, et al. Fine needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998;8:565-569.
- 77) Alexander E, Heering J, Benson C. Assessment of nondiagnostic ultrasound guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4924-4927.
- 78) Mazzaferri EL. The diagnosis of thyroid cancer. *Essentials of thyroid cancer management.* New York, Springer Science & Business Media Inc. 2005;39-48.
- 79) Solomon D. Fine needle aspiration of the thyroid: an update. *Thyroid Today* 1993;16:1-9
- 80) Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol* 1987;31:587-590
- 81) Hales MS, Hsu FS. Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1990;34:801-804
- 82) Goellner JR, Gharib H, Grant CS, et al. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol.* 1987;31:587-590.
- 83) Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. *Surgery.* 1989;106:980-985.
- 84) Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer.* 2000;90:357-363.
- 85) Yang J, Schnadig V, Logrono R, et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 2007;111:306-315.

- 86) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-665 DOI: 10.1309/AJCPPHLWMI3JV4LA
- 87) Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007;111:508-516.
- 88) Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: a 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med*. 1993;13:699-709.
- 89) Layfield L, Cochand-Priollet B, LiVolsi V, et al. Post thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:442-448.
- 90) DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2004. World Health Organization Classification of Tumours.
- 91) Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:425-43
- 92) French CA, Alexander EK, Cibas ES, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol*. 2003;162:1053-1060.
- 93) Rıfat S, Ruffin M: Management of thyroid nodules. *Am Fam Physician* 50: 785, 1994.
- 94) Maria R. Castro, Hossain Gharib: Thyroid nodules and cancer. *Postgraduate Medicine*, vol 107/No 1/ January, 2000
- 95) Bender Ö, Yüney E, Çapar H, Höbek A, Ağca B, Akat O, et al. Total tireidektomi deneyimlerimiz. *Endokrin diyalog* 2004; 1: 15-18
- 96) Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126(3): 226-31
- 97) Franco L, Lucia V, Simonetta B, Alberto T, Pietro Z, Maria Cristiana M, Diego C, Fanco B. Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate Scintigraphy and Fine-needle Aspiration Cytology in Patients with Solitary Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Anticancer Research* 24: 2531-2534 (2004)
- 98) Erdoğan G. Tiroid glandının neoplastik hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1990; 10 (5): 427-42.
- 99) Alfonso A, Chiristoudias G, Amarrudin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *Am J Surg* 1981; 142 (3): 350-4
- 100) Wang C, Cropp LM. The epidemiology of the thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26 (1): 189-218

- 101) Kabalak T ve ark: Tiroid. Endokrinoloji el kitabı, İzmir Güven ve Nobel Tıp Kitabevleri,2001
- 102) Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman M. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Cancer Cytopatology* 1999; 87: 299-305
- 103) Mary Jo Welker MD, and Diane Orlov MS, C.N.P. Ohio State University College of Medicine and Public Health, Columbus, Ohio *Am Fam Physician* 2003; 67: 559-66, 573-4. Copyright© 2003 American Academy of Family Physicians
- 104) Castro MR, Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. *Postgrad Med* 107: 113-116, 2000
- 105) Kaynaroğlu V: Tiroid ve paratiroid. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. Sayek İ.Temel Cerrahi.2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, s.531, 1996
- 106) Mazafferi EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 328: 553, 1993
- 107) Supit E, Peiris AN. Cost-Effective Management of Thyroid Nodules and Nodular Thyroid Goiters. *South Med J* 2002; 95(5):514-519.
- 108) Management of thyroid nodules. *Am J Med Sci.* 1988 Nov;296(5):336-47. Griffin JE.
- 109) Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer and thyroid disease. *Cancer.* 1987 Mar 15;59(6):1206-9, Hawkins F, Bellido D, Bernal C, Rigopoulou D, Ruiz Valdepeñas MP, Lazaro E, Perez-Barrios A, De Agustin P.
- 110) 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.
- 111) Yang GC, Liebeskind D, Messina AV. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up. *Thyroid* 2001;11:581-9
- 112) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
- 113) Miller B, Burkey S, Lindberg G, et al. Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules. *Am J Surg* 2004;188:459-62.
- 114) Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998;8:565-569.
- 115) Caplan RH, Strutt PJ, Kiskan WA, Wester SM. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Wis Med J* 1991;90:285-288.
- 116) Caraway NP, Sneige N, Samaan NA. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 cases. *Diagn Cytopathol* 1993;9:345-350.

- 117) Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü.Basımevi, 2000: 161-168
- 118) Tyler DS, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminant fine- needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994;116:1054 –1060.
- 119) *Minerva Endocrinol.* 2011 Dec;36(4):273-80.Effect of smoking intensity on thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function: the Melen study.Aydin LY, Aydin Y, Fahri Besir H, Demirin H, Yildirim H, Onder E, Dumlu T, Celbek G.
- 120) Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007;17:461-6.
- 121) Sonographic Diagnosis of Thyroid Nodules: Correlation with the Results of Sonographically Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy Obad Kovacevic, MD, Mirna Smetana Skurla, MD *J Ultrasound Med* 2007;35:2,63-67
- 122) Won-Jin Moon, So Lyung Jung, Jeong Hyun Lee, Dong Gyu Na, Jung-Hwan Baek, Young Hen Lee, Jinna Kim, Hyun Sook Kim, Jun Soo Byun, Dong Hoon Lee. Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation—Multicenter Retrospective Study. *Radiology* 2008;247:762-770.
- 123) Yuana WH, Chioua HC, Choua YH, Hsud HC, Tiua CM, Chenga CY, Leeef CH. Gray-scale and color Doppler ultrasonographic manifestations of papillary thyroid carcinoma: analysis of 51 cases *Clinical Imaging* 2006;30:110-401
- 124) Eisuke Koike, Shiro Noguchi, Hiroyuki Yamashita, Tsukasa Murakami, Akira Ohshima, Hitoshi Kawamoto, Hiroto Yamashita. Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules Prediction of Malignancy *Arch Surg.* 2001;136:334-337
- 125) Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; Jan; 138(1):41-6.
- 126) Jun p, Chow LC, Jeffrey RB. The Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinomas: Pictorial Essay. *Ultrasound Q.* 2005 Mar;21(1):39-45.
- 127) 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.
- 128) Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:339-60.
- 129) Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007;17:461-6.
- 130) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
- 131) Chen H, Zeiger NA, Clark DP, Westra WH, Udelsman R: Papiller carcinoma of thyroid: Can operative management be based safely on fine needle aspiration? *J Am Coll Surg* 184:605, 1997

- 132) Silverman JC, West LR, Larkin EW, Park KH. Role of fine needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer* 1986; 57: 1164-70
- 133) Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngology Clinics of North America* 1996; 29: 577-79
- 134) Greenspan FS: The thyroid gland. In: *Basic&Clinical Endocrinology*. (Greenspan FS&Gradner DG, eds). New York, McGraw-Hill, 2002, pp 201-272
- 135) Hamming JF, Vriens MR, Goslings BM, et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. *World J Surg* 1998; 22: 575-80.
- 136) Bildik N, Altıntaş MM, Aslan E, et al. Tiroid hastalıklarında postoperatif histopatolojik inceleme ile preoperatif testler arasındaki ilişki. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2009; 1: 29-36.
- 137) Bayrak HA, Özel A, Peker K, Tiroid nodüllerinde endikasyonlara göre ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 341: 42-47.
- 138) Şengöz T, Çubuk R, Kaya H, et al. Tiroid nodüllerinde ultrason rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 11: 26-32.
- 139) Ünel S, Egeli Ü, Afacan İ, et al. 2003–2005 yılları arasında kliniğimizde tiroid nodüllerine ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsilerin sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2006; 3: 106 – 111.
- 140) 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: 1941-1946.
- 141) Ceresini G, Corcione L, Morganti S, et al. Ultrasound guided fine needle capillary biopsy of thyroid nodules, coupled with on site cytologic review, improves results. *Thyroid* 2004; 14: 385-389
- 142) Berker D, Aydin Y, Ustun I, et al. The value of fine-needle aspiration biopsy in subcentimeter thyroid nodules, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey. *Thyroid*. 2008;18: 603-8.