

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

NODÜL ÇAPLARINA GÖRE TİROİD İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİYOPSİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK TANIYLA UYUMLULUĞUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Berkay KILIÇ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yeşim ERBİL
İSTANBUL

2011

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime katkıda bulunan; bilgi, tecrübe, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım tüm hocalarıma, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selçuk MERCAN'a, tezimin planlanması ve hazırlanması aşamasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Nurettin Umut BARBAROS'a ve tez danışmanım Prof. Dr. Yeşim ERBİL'e, eğitim sürem boyunca mesaimi paylaştığım tüm Genel Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görevlilerine, asistanlık eğitim süresi boyunca bana her zaman destek ve yardımcı olan aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Berkay KILIÇ

İstanbul, 2011

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	I
İçindekiler.....	II
Kısaltmalar Listesi.....	III
Tablolar Dizini.....	V
Şekiller Dizini.....	VI
İngilizce Özet.....	VII
Türkçe Özet.....	1
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tiroid Bezi.....	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi.....	5
2.1.3. Tiroid Bezinin Anatomisi.....	7
2.1.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	9
2.2. Tiroid Bezinin Hastalıkları.....	11
2.2.1. Benign Hastalıkları.....	11
2.2.2. Malign Hastalıkları.....	15
2.3. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım.....	22
2.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	25
2.5. Bethesda Sınıflaması.....	27
2.6. Sitolojik Tanım ve İstatistiksel Formüller.....	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR LİSTESİ

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

FNAB: Fine-needle aspiration biopsy

PSC: Papanicolaou Society of Cytopathology

ATA: American Thyroid Association, Amerika Tiroid Derneği

BTA: British Thyroid Association, İngiliz Tiroid Derneği

AACE-AME: American Association of Clinical Endocrinologist/Associazione Medici Endocrinologi

T3: Triiyodotironin

T4: Ttiroksin

TSH: Tiroid stimulan hormon

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TPO: Tioperoksidaz

PKA: Protein kinaz A

AJCC: American Joint Commission on Cancer

anti-TPO: anti-Tiroid peroksidaz

H&E: Hematoksilen Eozin

APUD : Amine precursor uptake decarboxylase (amin öncül alım ve dekarboksilasyon)

FTK: Folliküler tiroid karsinomu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ATK: Anaplastik tiroid karsinomu

MTK: Medüller tiroid karsinomu

MEN: Multipl endokrin neoplazi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

MGG: May-Grünwald-Giemsa

ÖBA: Önemi belirsiz atipi

ÖBFL: Önemi belirsiz foliküler lezyon

FN: Foliküler neoplazi

FNK: Foliküler neoplazi kuşkusu

USG: Ultrasonografi

PÖD: Pozitif öngörü değeri

NÖD: Negatif öngörü değeri

GP: Gerçek pozitif

GN: Gerçek negatif

YP: Yanlış pozitif

YN: Yanlış negatif

TP: True positive

TN: True negative

FP: False positive

FN: False negative

PPV: Positive predictive value

NPV: Negative predictive value

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Tiroid bezi hastalıkları

Tablo 2: Tiroid Kanserlerinde TNM sınıflaması.

Tablo 3: ATA kılavuzuna göre tiroid nodül sınıflaması

Tablo 4: Tiroid sitopatolojisi raporlaması için Bethesda Sistemi: Önerilen tanısal kategoriler

Tablo 5: Hasta diagramı

Tablo 6: Lezyonların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 7: Bethesda sınıflamasına ve cinsiyete göre İİAB sonuçlarının dağılımı

Tablo 8: Tiroidektomi ameliyatı olan hastalarda tanımlayıcı değişken analizleri

Tablo 9: Cerrahi yönetime göre malignite oranları

Tablo 10: Lezyonların İİAB ve histopatolojik sonuçları

Tablo 11: İİAB ile histopatolojik sonuçların karşılaştırılması

Tablo 12: Çalışma grupların özellikleri

Tablo 13: Histopatolojik tanıların dağılımı

Tablo 14: Yanlış negatif oranına ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tiroid parafoliküler hücre

Şekil 2: Tiroid bezi damar yapıları

Şekil 3: Tiroid bezi sinir yapıları



SUMMARY

Objective: This study aimed to evaluate the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid nodules and to identify factors associated with false-negative results.

Material and methods: In this retrospective study, FNAB results of 730 thyroid nodules from 590 patients were compared with histopathological findings. Overall accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated. Independent predictors of false-negative outcomes were analyzed using logistic regression.

Results: The overall diagnostic accuracy of FNAB was 82.7%. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV were 39.6%, 60.4%, 84.2%, and 81.8%, respectively. The false-negative rate was 11%. Nodule size between 2–3 cm (OR: 4.9; 95% CI: 1.4–16.8; $p = 0.012$) and 3–4 cm (OR: 5.0; 95% CI: 1.3–18.6; $p = 0.018$) significantly increased the risk of false negatives. The absence of a cytopathologist during biopsy increased the risk of false negatives by 76-fold (OR: 76.0; 95% CI: 31.8–181.5; $p < 0.001$).

Conclusions: FNAB is a reliable diagnostic tool for thyroid nodules; however, its accuracy varies depending on nodule size and the presence of a cytopathologist. In nodules larger than 2 cm and those with a heterogeneous structure, active participation of a cytopathologist during FNAB enhances diagnostic reliability and reduces false-negative rates. Therefore, FNAB results should be interpreted in conjunction with clinical, radiological, and histopathological findings.

Keywords: Thyroid nodules, FNAB, cytopatholog

TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) tanısal doğruluğunu değerlendirmek ve yanlış negatif sonuçlarla ilişkili faktörleri belirlemektir.

Gereç ve yöntemler: Retrospektif olarak planlanan çalışmada, 590 hasta ve toplam 730 tiroid nodülüne ait İİAB sonuçları histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı. Genel doğruluk oranı, duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD) ve negatif öngörü değeri (NÖD) hesaplandı. Yanlış negatif sonuçlarla ilişkili bağımsız faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: İİAB'nin genel doğruluk oranı %82,7 olarak bulundu. Duyarlılık %39,6, özgüllük %60,4, PÖD %84,2 ve NÖD %81,8 olarak hesaplandı. Yanlış negatif oranı %11 idi. Nodül boyutunun 2–3 cm (OR: 4,9; %95 GA: 1,4–16,8; $p = 0,012$) ve 3–4 cm (OR: 5,0; %95 GA: 1,3–18,6; $p = 0,018$) aralığında olması yanlış negatifliği anlamlı olarak artırdı. Sitopatoloğun biyopsi sırasında bulunmaması ise yanlış negatiflik riskini 76 kat artırdı (OR: 76,0; %95 GA: 31,8–181,5; $p < 0,001$).

Sonuçlar: İİAB, tiroid nodüllerinde güvenilir bir tanısal yöntem olmakla birlikte, tanısal doğruluğu nodül boyutu ve sitopatolog varlığına bağlı olarak değişmektedir. Özellikle 2 cm'den büyük nodüllerde ve heterojen yapıli lezyonlarda sitopatoloğun biyopsi sırasında aktif katkısı tanısal güvenilirliği artırmakta ve yanlış negatiflik oranını azaltmaktadır. Bu nedenle, İİAB sonuçları klinik, radyolojik ve histopatolojik verilerle birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Tiroid nodülü, İİAB, sitopatolog

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülleri toplumda sık görülen endokrin patolojilerden biridir ve epidemiyolojik çalışmalarda prevalansın %4 ile %7 arasında değiştiği bildirilmektedir (1). Bu nodüllerin değerlendirilmesi sırasında en önemli klinik soru, cerrahi tedavinin gerekli olup olmadığı ya da hastanın yalnızca klinik ve radyolojik olarak izlenip izlenemeyeceğidir.

Günümüzde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid nodüllerinin tanı sürecinde en güvenilir yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (2–5). Rutin kullanımının yaygınlaşması sayesinde gereksiz tiroidektomi oranları azalmış, aynı zamanda tiroid malignitelerinin daha erken evrede saptanmasına olanak sağlanmıştır (6). Özellikle ultrasonografi (USG) rehberliğinde yapılan biyopsilerin, yöntemin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırarak tanısal değerini yükselttiği gösterilmiştir (7). Ultrasonografinin hem kolay bulunur olması hem de maliyetinin düşük olması tanı için önemli gelişmelere sebep olmuştur.

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarının değerlendirilmesinde farklı uluslararası raporlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında Papanicolaou Society of Cytopathology (PSC), American Thyroid Association (ATA), British Thyroid Association (BTA) ile American Association of Clinical Endocrinologist/Associazione Medici Endocrinologi (AACE-AME) tarafından önerilen sınıflamalar bulunmaktadır. Ancak bu sistemler arasında en geniş kabul gören ve dünya genelinde standart bir terminoloji oluşturmayı amaçlayan sınıflama, 2008 yılında yayımlanan Bethesda Tiroid Sitopatoloji Raporlama Sistemidir. Bethesda sistemi, İİAB sonuçlarını altı temel tanısal kategoriye ayırarak her bir kategoriye karşılık gelen malignite riskini ve klinik yönetim önerilerini tanımlar. Bu özelliği ile klinisyenlere hem prognoz hakkında öngörü sağlamakta hem de cerrahi ya da konservatif yaklaşım konusunda yönlendirici olmaktadır.

Bununla birlikte, İİAB'nin malignite için pozitif sonuç verdiği olgularda prediktif değeri neredeyse tamdır; ancak negatif raporlanan biyopsilerde bu güvenilirlik belirgin şekilde azalmaktadır (3). Literatürde, özellikle büyük nodüllerde İİAB'nin tanısal performansı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar bu grupta yanlış-negatif oranlarının arttığını öne sürerken (8,9), bazı araştırmalar ise USG eşliğinde yapılan biyopsilerin nodül çapından bağımsız olarak yüksek doğruluk sağladığını göstermiştir (10).

Tiroid nodül çapı, hem tanısal süreçte hem de biyopsi sonuçlarının güvenilirliğinde önemli bir değişkendir. Büyük çaplı nodüllerde heterojen yapı, kistik dejenerasyon veya multifokal odakların varlığı nedeniyle örnekleme yetersizlikleri görülebilen; küçük nodüllerde ise malign odakların gözden kaçırılması tanısal güçlük yaratabilmektedir. Bu nedenle nodül boyutunun, İİAB ile elde edilen sitopatolojik tanıların doğruluk ve güvenilirliği üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde tiroid nodül çapı ile İİAB sonuçları arasındaki uyumu inceleyen birçok çalışma bulunmakta olup, bu çalışmalar malignite riskinin nodül boyutuna göre farklılık gösterebildiğini, aynı zamanda biyopsi sonuçlarının nodül çapı arttıkça değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, tiroid nodüllerinin tanısal yönetiminde nodül boyutu ve İİAB sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi, daha güvenilir ve hasta odaklı bir yaklaşım geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tiroid nodüllerindeki tanısal değerinin nodül çapı ile ilişkisi halen tartışmalıdır. Bu çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mayıs 2005 - Haziran 2011 tarihleri arasında İİAB sonrasında tiroidektomi uygulanan olgularda ameliyat öncesi sitolojik tanıların, rezeksiyon materyalinden elde edilen histopatolojik tanımlar ile nodül çaplarına göre karşılaştırmak ve yanlış-negatiflik ile ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezi, endokrin sistemin en erken gelişen organlarından biri olup, metabolizma, büyüme ve gelişim üzerinde kritik rol oynayan T3 (triiodotironin), T4 (tiroksin) ve kalsitonin hormonlarını üretir (11). İnsan embriyosunda tiroid bezinin morfolojik ve fonksiyonel gelişimi, embriyonun üçüncü haftasından itibaren başlar ve doğuma kadar devam eden dinamik bir süreçtir.

Embriyonun üçüncü haftasında, farenksin ventral yüzünde tuberculum impar ve copula arasında endodermal bir kalınlaşma oluşur. Bu kalınlaşma, tiroid divertikülü olarak adlandırılan ve gelecekte tiroid loblarını oluşturacak yapının temelini atar. Bu bölge, ilerleyen süreçte foramen cecum olarak bilinir ve dil kökü ile trakea arasındaki orta hatta yer alır.

Dördüncü ve beşinci haftalarda tiroid divertikülü, farenks önünden aşağıya doğru uzanır ve boyun bölgesinde trakea önüne doğru göç eder. Bu süreçte divertikül, sağ ve sol lobları oluşturacak şekilde genişler ve lobar yapı kazanır. Divertikülit göçünü takip eden kanal, ductus thyroglossus olarak adlandırılır ve normal gelişimde doğum öncesi kaybolur. Ductus thyroglossus kalması, lingual tiroid veya tiroid kisti gibi gelişimsel anomalilere yol açabilir. Ayrıca, insanların hemen hemen yarısında isthmusdan yukarı doğru uzanan, hyoid kemiğe kas ya da bağ dokusuyla tutunan tiroglossal kanal tarafından oluşturulan piramidal lob görülebilir (12).

Tiroid foliküllerinin temel hücreleri olan foliküler hücreler, endodermal tiroid divertikülünden köken alır. Bu hücreler, tiroglobulin sentezi ve hormon üretiminden sorumludur. Foliküllerin lümeni, kolloid ile doludur ve tiroglobulin burada depolanır. Embriyonun altıncı haftasında bu hücrel farklılaşma başlar ve foliküller organizasyon kazanmaya başlar.

Embriyonun beşinci haftasında, dördüncü ve beşinci faringeal poşlardan çıkan ultimobranchial cisimler, tiroid içerisine göç eder ve parafoliküler (C) hücrelerini oluşturur. Bu hücreler kalsitonin üretir ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynar. Parafoliküler hücreler genellikle tiroid loblarının superolateral kısımlarında yoğunlaşır.

Tiroid göçü genellikle yedinci haftada tamamlanır ve tiroid, hyoid kemiğin önünden trakea önüne yerleşir. Bu yerleşim, erişkin tiroid anatomisinin temelini oluşturur. Göç sırasında herhangi bir duraklama veya sapma, tiroidin boyunda anormal yerleşmesine veya aksesuar lobların oluşmasına yol açabilir. Tiroid bezinin fonksiyonel olgunlaşması, embriyonun 12. haftasında başlar. Bu dönemde foliküler hücreler T4 ve T3 üretmeye başlar. Parafoliküler hücreler de kalsitonin salgısını başlatır. Tiroid hormonları, fetusun metabolizması, nörolojik gelişimi ve büyüme süreci için hayati öneme sahiptir. Hormon üretimi, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı aracılığıyla düzenlenir ve bu mekanizma doğum sonrası yaşamda da devam eder.

2.1.2. HİSTOLOJİ

Tiroid bezi, oldukça vasküler bir yapıya sahiptir ve içinde hormon üretimi için gerekli olan iyot, tirozine bağlanarak tiroglobulin molekülünü oluşturur. Bu tiroglobulin, foliküler hücreler tarafından sentezlenir ve foliküllerin lümeninde depolanır.

Tiroid bezi, küresel şekilli foliküllerden oluşur (13). Her bir folikül, ortasında kolloid adı verilen ve tiroglobulin içeren bir madde bulunan bir yapıdır. Foliküllerin duvarını oluşturan hücreler, küboidal veya prizmatik şekilli olup, tiroid hormonlarının sentezinden sorumludur. Bu hücreler, apikal yüzeylerinde mikrovilliler bulundurur ve iyot taşıma mekanizmaları sayesinde hormon üretimi gerçekleştirir.

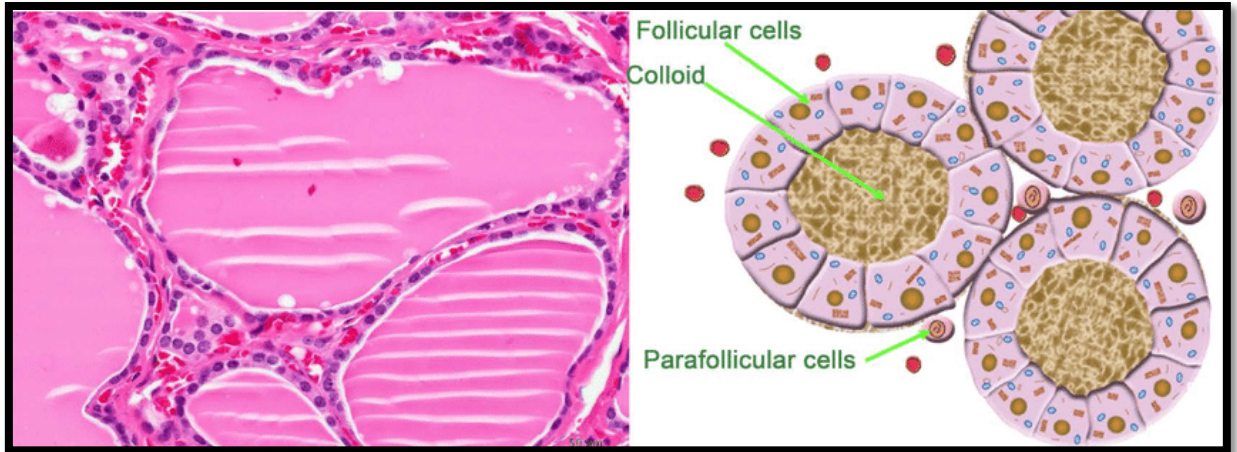
Foliküllerin arasındaki interstisyel alanda bulunan parafoliküler hücreler (c hücreleri), kalsitonin adlı hormonu üretir. Kalsitonin, kan kalsiyum düzeylerini düşürerek kemiklerden kalsiyum salınımını inhibe eder. Her tiroid folikülü, fenestre kılcal damarlar (ve onları innerve eden sempatik sinirler) ve lenfatikler açısından zengin ince bağ dokusu stroması ile çevrilidir. Foliküler epitel, folikülün aktivite seviyesine bağlı olarak alçak sütunlu, kübik veya skuamöz hücrelerden oluşan basit bir epiteldir. Aktif olduklarında kübik veya alçak sütunlu görünürler, ancak inaktif olduklarında hücreler skuamözdür.

Bu foliküler hücreler, gerekli amino asit öncüllerini ve iyotu bazolateral yüzeyinden alır ve son ürünü bazal ucundan kan dolaşımına salar. Foliküler hücreler, tiroglobulin (tiroid hormonlarının iyot açısından zengin, inaktif bir formu) üretmekten sorumludur ve bu daha sonra foliküllerin lümeninde yarı katı bir madde (kolloid) olarak depolanır.

Kolloid, hematoxilen ve eozin (H&E) boyama ile pembeye boyanırken, foliküler hücreler mor bir görünüme sahiptir. Bir folikülün aktivite derecesi, içerdiği kolloid miktarına ve görünümüne göre de değerlendirilebilir. İnaktif foliküler lümenler daha büyüktür; kolloid bol miktarda bulunur ve katı görünür. Buna karşılık, aktif foliküler lümenler daha küçüktür ve çok az kolloid bulunur veya hiç bulunmaz.

Tiroid dokusunun histolojik preparatlarında tanımlanabilen bir diğer hücre tipi, C (berrak) hücreler olarak da bilinen parafoliküler hücrelerdir. C hücreleri, H&E preparatında hafif boyanmaları nedeniyle berrak görünürler. Tiroid foliküllerinin bazal laminasında, foliküler lümene uzanmadan veya interfoliküler boşluktaki tiroid folikülleri arasında, tek tek veya gruplar halinde bulunabilirler.

Parafoliküler hücreler, tirokalsitonin (kalsitonin) üreten nöroendokrin hücrelerin (amin öncül alım ve dekarboksilasyon - APUD - sistemi) bir alt tipidir. Bu hormon, kemik rezorpsiyonunu (kemiğin parçalanması ve ardından minerallerin kana salınması) azaltarak ve böbreklerde kalsiyum geri alımını sınırlayarak kan kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesine yardımcı olur.



Şekil 1: Tiroid parafoliküler hücre

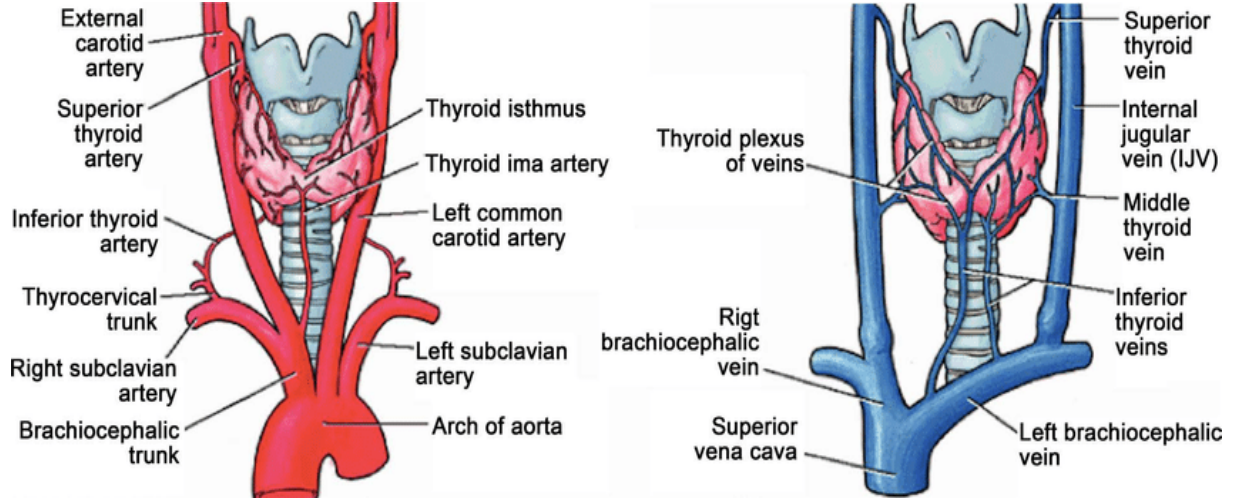
2.1.3. ANATOMİ

Tiroid bezi, boyunun alt orta hattında, larenks ve trakeanın ön ve yan bölgelerinde yerleşmiş kelebek şeklinde bir endokrin organdır. Genellikle ikinci ve üçüncü trakeal halkalar seviyesinde bulunur ve infrahyoid kaslar olan sternohyoid ve sternotiroid kaslarının arkasında konumlanır. Bez, servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında gevşek bağ dokusu ile sarılıdır. Ön yüzünde sternohyoideus ve sternotiroid kasları, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, arka yüzünde ise trakea ve özofagus ile komşudur (14). Toplumun yaklaşık %80'inde piramidal lob bulunur ve genellikle isthmus ve hiyoid kemik arasında yerleşir (15). Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir fakat Berry ligamanı aracılığı ile krikoid kırık ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır. Rekürren laringeal sinir de cerrahi esnasında en çok burada yaralanır (16).

Tiroid bezi, sağ ve sol loblardan oluşur ve bu loblar isthmus adı verilen orta hat yapısı ile birbirine bağlanır. Erişkin bireylerde sağ ve sol lobların boyu yaklaşık 4 cm, eni ve kalınlığı 2 cm civarındadır. İsthmus ise yaklaşık 1,5 cm genişliğinde ve 5 mm kalınlığındadır. Normal erişkin tiroidinin ağırlığı ortalama 30 gramdır; kadınlarda bu değer biraz daha yüksektir ve gebelik sırasında artış gösterebilir.

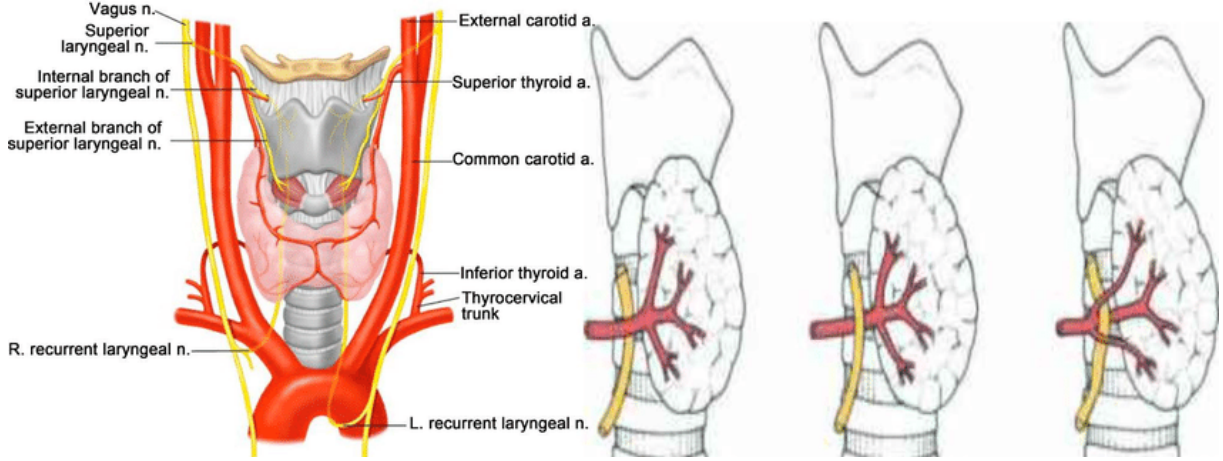
Tiroid bezi, zengin vasküler yapısı ile dikkat çeker. Bez, süperior ve inferior tiroid arterleri ile beslenir ve bu damarlar birbirleriyle anastomozlar oluşturarak kan akışını destekler. İnferior tiroid arter, subklavian arterden çıkan trunkus tiroservikal'in bir dalıdır ve vertebral arter ile longus colli kaslarının önünden seyrederek. Superior tiroid arter ise hyoid kemiğin hemen altından çıkar ve eksternal karotis arterin ilk dalıdır.

Tiroid bezinin venöz drenajı, internal juguler ve brakiosefalik venlere açılan venöz pleksuslar aracılığıyla gerçekleşir. Üst ve orta tiroid venleri internal juguler vene boşalırken, alt tiroid veni toraksta sol brakiosefalik vene dökülür. Lenfatik sistem, tiroid foliküllerini saran yoğun bir kapiller ağ oluşturur ve bu ağ, yüzeysel subkapsüler lenfatik pleksusa açılır. Ayrıca bazı lenf damarları paratrakeal nodlara doğru ilerler ve derin servikal lenf nodlarına drene olur.



Şekil 2: Tiroid bezi damar yapıları

Tiroid bezinin sempatik innervasyonu, orta ve alt servikal ganglionlardan gelen liflerle sağlanırken, parasempatik innervasyon vagus siniri aracılığıyla gerçekleşir. Parasempatik lifler, vagus sinirinin yan dallarından çıkan süperior ve inferior laringeal sinirler aracılığıyla bezin ilgili bölgelerine ulaşır. Laringeal superior sinir, orta konstriktör kas boyunca ilerler ve internal ile eksternal dallara ayrılır. Internal dal, tirohiyoid membranı geçerek vokal kordlar ve piriformis fossanın alt konstriktör ve krikotiroid kaslarına motor lifler gönderir. Sağ vagus siniri, subklavyen arterin birinci bölümü üzerinden geçerken inferior laringeal dalını verir; bu dal, ansa subklavyen damar arkası boyunca trakea ve özofagus arasından yukarıya çıkarak krikotiroid membranı delip larenkse ulaşır (17).



Şekil 3: Tiroid bezi sinir yapıları

2.1.4. FİZYOLOJİ

Tiroid Hormonu Sentezi

Tiroid hormonları, metabolizma, büyüme, gelişim ve birçok vücut fonksiyonunun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Bu hormonların üretimi ve salınımı, hipotalamus, ön hipofiz ve tiroid bezi arasında işleyen hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), ön hipofizdeki tirotrop hücrelerini uyarak tiroid uyarıcı hormonun (TSH) salgılanmasını tetikler. TSH, tiroid folikül hücrelerinde cAMP ve protein kinaz A (PKA) yollarını aktive ederek tiroglobulin üretimi, iyodür alımı, tiroglobulin iyodasyonu ve hormon salınımı süreçlerini başlatır. Bu mekanizma, geri bildirim sistemi sayesinde kandaki T3 ve T4 değerlerini dengede tutar (18).

Tiroid hormonları T4 ve T3 olarak salgılanır. Bu hormonlar kanda başta tiroksin bağlayıcı globulin olmak üzere taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınır ve hedef dokulara ulaşır. İyot, T3 ve T4 sentezi için zorunlu bir elementtir; yeterli iyot alınmadığında hormon üretimi azalır ve guatr, hipotiroidizm veya gelişimsel bozukluklar gibi durumlar ortaya çıkabilir.

Tiroid hormonlarının etkileri hemen hemen tüm organ sistemlerini kapsar. Kalpte beta-adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu artırarak kalp hızı, strok hacmi ve kontraktiletiyi

yükseltir. Solunum merkezlerini uyararak oksijenlenmeyi ve dokulara kan akışını artırır (19). İskelet kaslarında tip II hızlı kas liflerinin gelişimini destekler, böylece hızlı ve güçlü kas kasılmalarını mümkün kılar. Ayrıca bazal metabolizma hızını yükseltir, enerji tüketimini artırır, karbonhidrat ve protein metabolizmasını düzenler, yüksek dozlarda protein katabolizmasını uyarabilir ve lipid metabolizmasını düzenler.

Çocukluk döneminde tiroid hormonları büyüme hormonu ile birlikte çalışarak kemik gelişimini ve boy uzamasını destekler. Kondrosit, osteoblast ve osteoklast hücrelerini uyarır ve beyin olgunlaşmasında, akson büyümesinde ve miyelin kılıf oluşumunda kritik rol oynar. Tüm bu etkiler, tiroid hormonlarının yalnızca metabolik düzenleyici değil, aynı zamanda büyüme ve gelişim için de vazgeçilmez olduğunu gösterir.

Tiroid Hormonu Sentezi Adımları

1. Tiroglobulin Sentezi: Folikül hücreleri, tiroglobulin adlı proteini sentezler. Bu protein iyot içermez ve folikül lümeninde depolanır. Üretim granüllü endoplazmik retikulumda başlar, Golgi aygıtında veziküllere paketlenir ve ekzostoz yoluyla lümene salgılanır.
2. İyodür Alımı: PKA aracılığıyla basolateral Na^+/I^- taşıyıcıları uyarılır; böylece kandan iyodür hücre içine alınır ve pendrin taşıyıcısı ile kolloide taşınır (20).
3. Tiroglobulin İyodasyonu: Tiroperoksidaz (TPO) enzimi, iyodürün oksidasyonu, organifikasyonu ve tirozil kalıntılarının birleştirilmesini sağlar. Monoiyodotirozin (MIT) ve diiodo tirozin (DIT) oluşur; MIT ve DIT birleşerek T3, iki DIT birleşerek T4'ü oluşturur.
4. Depolama: Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak folikül lümeninde depolanır.
5. Salınım: Folikül hücreleri iyotlanmış tiroglobulini endositozla alır; lizozomlarla birleşerek proteazlar tiroglobulini parçalar ve T3 ile T4 serbestleştirir. Bu hormonlar fenestre kapillerler aracılığıyla kana geçer.

İyotlanmış tiroglobulin, folikül hücreleri tarafından hem pinositoz hem de reseptör aracılı endositoz yoluyla alınır. Bu yolla içeri alınan veziküller lizozomlarla kaynaşır ve

lizozomal enzimler tiroglobulini parçalayarak aktif T3 ve T4 hormonlarını serbest bırakır. Oluşan hormonlar, folikül hücresinin bazal membranından kana geçer ve dolaşıma katılır.

Kanda, T3 ve T4 başta tiroksin bağlayıcı globulin olmak üzere albümin ve diğer taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınır. T4, dolaşımdaki toplam tiroid hormonlarının yaklaşık %90'ını oluştururken, T3 T4'e göre 2–10 kat daha güçlüdür. T3'ün yarılanma ömrü yaklaşık 1,5 gün iken, T4'ün yarılanma ömrü 5–7 gündür. Her iki hormon da mitokondri sayısını, boyutunu ve mitokondrial protein üretimini artırarak bazal metabolizma hızını yükseltir.

Tiroid foliküllerinin çalışması, ön hipofizden salgılanan TSH ile düzenlenir. Folikül hücrelerindeki TSH reseptörleri, TSH tarafından uyarıldığında hormon üretimi ve salınımının tüm aşamalarını aktive eder. Ayrıca T3 ve T4, negatif geri bildirim mekanizmasıyla TSH salgısını baskılayarak kanda tiroid hormonu düzeylerinin dengede kalmasını sağlar.

2.2. TİROİD BEZİ HASTALIKLARI

2.2.1 Benign hastalıkları

Tiroid bezinin hastalıkları benign ve malign olarak ayrılır (Tablo 1).

2.2.1.1. Graves Hastalığı

Graves hastalığı, tiroid bezinin aşırı çalışmasına (hipertiroidi) neden olan otoimmün bir hastalıktır. Hipertiroidi görülen vakaların %50-80'ini oluşturur (21). Bu durumda bağışıklık sistemi, tiroid hücrelerini uyaran antikörler (TSH reseptör antikörleri) üretir ve bu antikörler tiroid bezini sürekli olarak uyararak fazla miktarda tiroid hormonu salgılanmasına yol açar. Sonuçta metabolizma hızlanır ve çarpıntı, terleme, kilo kaybı, sinirlilik, ellerde titreme, sıcağa tahammülsüzlük ve kas güçsüzlüğü gibi belirtiler ortaya çıkar. Graves hastalığı ayrıca gözlerde belirginleşme (ekzoftalmi) ve nadiren ciltte kalınlaşma (pretibial miksödem) ile de kendini gösterebilir. Genellikle kadınlarda daha sık görülür ve genetik yatkınlık, stres, enfeksiyonlar gibi faktörler hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabilir. Tedavisinde antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi yöntemler kullanılabilir.

2.2.1.2. Toksik Multinodüler Guatr (Plummer)

Plummer hastalığı, toksik multinodüler guatr olarak da bilinen ve tiroid bezinde birden fazla nodülün aşırı miktarda tiroid hormonu üretmesiyle ortaya çıkan bir tiroid hastalığıdır. Bu durumda tiroid bezindeki nodüller bağımsız olarak çalışır ve normal hormon düzenleyici mekanizmalardan etkilenmeden sürekli hormon salgılar. Sonuç olarak, kandaki tiroid hormonu seviyeleri yükselir ve hipertiroidizm belirtileri ortaya çıkar. Hastalarda çarpıntı, kilo kaybı, sinirlilik, terleme, titreme ve sıcak intoleransı gibi şikâyetler görülür. Plummer hastalığı, genellikle uzun süredir var olan multinodüler guatr zemininde gelişir ve Graves hastalığından farklı olarak göz bulguları (ekzoftalmi) eşlik etmez. Tedavisinde antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi yöntemler kullanılabilir (22).

2.2.1.3. Akut Süpüratif Tiroidit

Tiroid enfeksiyonları akut veya kronik seyir gösterebilir. Akut süpüratif (enfeksiyöz) tiroidit, genellikle tiroid bezinin bir lobunda apse oluşumu ile karakterizedir. En sık etkenler gram pozitif bakteriler olup *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve pnömokoklar en yaygın nedenlerdir (23). Nadiren anaerob bakteriler de enfeksiyona yol açabilir. Mikroorganizmalar çoğunlukla piriform sinüs fistülü aracılığıyla tiroid dokusuna ulaşır; bu yol doğuştan mevcut olduğu için hastalık özellikle çocuk ve adolesanlarda görülür. Fistül neredeyse her zaman sol tarafta yerleşimlidir. Daha seyrek olarak, tiroglossal kanal kalıntısı, açık kalmış foramen caecum, konjenital brankial fistül veya hematolojik yolla (kan dolaşımı aracılığıyla) da enfeksiyon gelişebilir. Erişkinlerde görülen olgularda ise genellikle immün yetmezlik (HIV dahil), guatr, tiroid nodülü veya tiroid maligniteleri eşlik eden risk faktörleri arasında yer alır.

Hastalık genellikle boyunda ve tiroid bölgesinde aniden başlayan şiddetli ağrı, hassasiyet, kızarıklık ve şişlik ile seyreder. Şişlik tiroid hareketine bağlı olarak yutkunma sırasında da yer değiştirir ve üzerinde lokal ısı artışı vardır. Ateş ve titreme sık eşlik eden semptomlardır. Hastalar çoğunlukla bu şikâyetlerle ortalama 2–3 hafta (yaklaşık 18 gün) içinde başvurur.

Tiroid fonksiyon testleri büyük oranda (%90'dan fazlasında) normal sınırlardadır. Nadiren tirotoksikoz gelişebilir. Enflamatuvar göstergelerden CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı genellikle yüksek bulunur.

Tedavide öncelikle semptomların hafifletilmesi amaçlanır. Ağrı ve iltihabı kontrol etmek için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. Şiddetli vakalarda kortikosteroid tedavisi (örneğin prednizolon) gerekebilir. Tirotoksikoz döneminde beta-blokerler semptom kontrolünde kullanılabilir. Hipotiroidi gelişirse, genellikle geçici olmakla birlikte, levotiroksin tedavisi başlanabilir. Hastalık genellikle kendini sınırlayıcıdır ve tam iyileşme ile sonuçlanır.

2.2.1.4. Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi, kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılan, otoimmün kökenli en sık görülen tiroid bezi hastalığıdır. İyot eksikliğinin görülmediği durumlarda hipotiroidinin en sık nedenidir. Hastalıkta bağışıklık sistemi tiroid dokusunu yabancı bir yapı olarak algılar ve tiroid hücrelerine karşı antikorlar (anti-tiroid peroksidaz [anti-TPO], anti-tiroglobulin antikorları) geliştirir. Bu süreç sonucunda tiroid dokusunda lenfosit infiltrasyonu, foliküler hücrelerin harabiyeti ve zamanla fibrozis gelişir. Hashimoto tiroiditi, özellikle orta yaş kadınlarda daha sık görülmekle birlikte her yaş grubunda izlenebilir (24). Klinik olarak genellikle yavaş gelişen hipotiroidi tablosu ile seyreder; başlangıçta ötiroid veya hafif hipertiroid faz görülebilse de zamanla kalıcı hipotiroidi ortaya çıkar. Patolojik olarak tiroid bezi büyümüştür, lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu, foliküler hücre atrofisi ve interlobuler fibrozis vardır (25).

Normal foliküler epitel hücrelerinin yerlerini pembe eizonofilik epitel (hurthle) hücreleri almıştır (26). Klinik genellikle asemptomatik hipotiroidizmdir (27).

Tedavide temel yaklaşım gelişen hipotiroidinin düzeltilmesidir. Bunun için levotiroksin (L-tiroksin) replasman tedavisi uygulanır ve doz hastanın yaşı, vücut ağırlığı ve tiroid fonksiyon testlerine göre titrasyonla ayarlanır. Tedavinin amacı klinik belirtilerin düzeltilmesi ve serum TSH düzeyinin normal aralığa getirilmesidir. Hastalık otoimmün kökenli olduğu için bağışıklık sistemini doğrudan hedefleyen küratif bir tedavi bulunmamaktadır. Ayrıca, tiroid bezi büyümesine bağlı bası semptomları gelişen veya malignite şüphesi bulunan hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Hashimoto tiroiditi, yaşam boyu izlem ve düzenli tiroid fonksiyon testleri ile takip edilmesi gereken kronik bir hastalıktır.

2.2.1.5. Reidel Tiroiditi

Riedel tiroiditi, tiroid bezinde nadir görülen, kronik ve sklerozan bir inflamatuvar hastalıktır ve tiroid dokusunun fibröz doku ile yer değiştirmesi ile karakterizedir (28). Bu durum, tiroidin taş gibi sertleşmesine ve çevre dokulara invazyon gösterebilmesine yol açar. Hastalık, özellikle orta yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve klinik olarak boyunda sert, düzensiz bir kitle, bazen ağrı veya bası hissi ile kendini gösterir. Nadiren yutma güçlüğü, ses kısıklığı ve nefes darlığı gibi kompresyon belirtileri de ortaya çıkabilir.

Laboratuvar testleri çoğu zaman normaldir; tiroid fonksiyonları genellikle ötiroid olup, nadiren hipotiroidi saptanır. Tanıda ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile tiroid boyutu ve çevre dokulara invazyon değerlendirilir, ancak kesin tanı çoğu olguda cerrahi biyopsi ile konur. Patolojik incelemede yoğun fibröz dokusu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir. Tedavi yaklaşımında öncelik semptomların giderilmesi ve kompresyon belirtilerinin azaltılmasıdır. Kortikosteroidler inflamasyonu azaltmak ve fibroz progresyonunu yavaşlatmak için kullanılırken, şiddetli bası veya solunum ve yutma güçlüğü gelişen hastalarda cerrahi dekompresyon veya kısmi tiroidektomi gerekebilir. Ayrıca tiroid fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda levotiroksin replasman tedavisi uygulanır. Riedel tiroiditi, nadir görülmesine rağmen progresif ve sert bir tiroid hastalığı olup, tanısı histopatolojik olarak konur ve tedavisi hem medikal hem de cerrahi yaklaşımları içermektedir.

2.2.1.6. Subakut Granümatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi)

Erken dönemde foliküllerin nötrofillerle işgal edilmesi ve mikro apselerin oluşması ve akut inflamatuvar cevap ile karakterizedir. İlerleyen dönemde multinükleer dev hücreler ve makrofajların granümatöz bir tablo oluşturması ile subakut tiroiditin klasik granümatöz fazını işaret eder. Viral inklüzyon cisimciklerinin olmaması ile bu inflamasyonun viral kaynaklı enfeksiyona bağlı olmadığını veya viral replikasyonu göstermediğini belirtir. Subakut tiroiditte genellikle viral prodrom vardır ama hücrel inklüzyon görülmez. İnflamatuvar durumun erken döneminde foliküler mikro apseleri oluşturan nötrofillerle işgal edilir. Sonra multinodüler dev hücreler ve makrofajlar granümatöz bir duruma benzer şekilde hasarlanmış folikülleri çevrelerler. Fakat inflame bezde viral inklüzyonlar bulunmaz (29).

Tirodin Benign Hastalıkları	Tiroidin Malign Hastalıkları
Hipertiroidi ile Seyredenler • Diffüz Toksik Guatr (Graves) • Toksik Adenom • Toksik Multinodüler Guatr (Plummer)	Diferansiye Tiroid kanserleri • Papiller Tiroid Kanseri • Foliküler Tiroid Kanseri • Hurtle Hücreli Tiroid Kanseri
Hipotiroidi ile Seyredenler • Konjenital • Edinsel	İndiferansiye Tiroid kanserleri • Medüller Karsinom • Anaplastik Karsinom
Tiroiditler • Akut Tiroiditler - Süpüratif - Non Süpüratif • Kronik Tiroiditler - Lenfositik Tiroidit (Hashimoto Hastalığı) - Subakut Granülomatöz Tiroidit (De Quervain) - Reidel Tiroidit	Primer Tiroid Lenfoması Metastatik Tiroid Kanseri

Tablo 1: Tiroid Bezi Hastalıkları

2.2.2. Tiroid Maligniteleri

Tiroid kanserleri bütün kanserler içinde yaklaşık % 1 oranındadır (30). Kadınlarda erkeklere daha sık görülmektedir. Son yıllarda, teknolojik gelişmelere bağlı olarak görülme sıklığı artmıştır. 1970’li yılların başlarında yüz binde 3.6 iken 2000’li yıllarına başında bu oran yüz binde 8.7’ye yükselmiştir (31). Yaşam süresi açısından diğer kanser çeşitleri ile kıyaslandığında oldukça iyi bir prognoza sahiptir.

Tiroid kanserleri; 1- Foliküler epitelinden kaynaklanan papiller, foliküler ve anaplastik kanserler. 2- Tiroidin diğer kanserleri medullar, primer lenfoma, sarkomlar. 3- Diğer organlardan tiroide yayılan kanserlerdir (32). Tiroidin metastatik kanserleri en sık meme, kolon ve beyinedir. Bunların dışında multipl endokrin neoplazi (MEN) ve izole ailesel medüller tiroid kanserleri de görülür. Tiroid kanserleri “American Joint Commission on Cancer (AJCC)” sınıflamasına göre tümör çapı (T, lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumuna göre yapılmıştır (Tablo 2) (33). Fakat bu sınıflama kansere ait risk faktörlerini, prediktif değerleri ve rekürrensi tam olarak değerlendiremediğinden, “American Thyroid Association” (ATA) ayrı bir kılavuz yayınlamıştır (Tablo 3).

2.2.2.1 Papiller Tiroid Kanseri

Papiller tiroid kanseri en sık görülen tip olup, tiroid kanserlerinin yaklaşık % 80'ini oluşturur (34-36). Ayrıca, papiller mikro kanser tabiri “Dünya Sağlık Örgütü” (WHO) tarafından tümör çapının 1 cm altındaki tümörler için kullanılmaktadır. Hastalığın etiyolojisinde en güçlü risk faktörü radyasyon maruziyetidir; özellikle çocukluk döneminde radyasyona uğramış bireylerde papiller tiroid kanseri gelişimiyle kuvvetli bir ilişki ortaya konmuştur (37).

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör gösterilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1	Tümör çapı <2 cm
T1a	Tümör çapı <1 cm ve tiroid dışı yayılım yok
T1b	Tümör çapı <2 cm ve tiroid dışı yayılım yok
T2	Tümör çapı 2-4 cm ve tiroid dışı yayılım yok veya tümörün bir kısmı tiroid dışında
T3	Tm >4 cm ve tümörün bir kısmı tiroid dışına yayılmış
T4a	Tm çapı farklı olabilir, tümör tiroid kapsülünün dışında yumuşak doku veya komşu organlara invaze
T4b	Tümör prevertebral fasya veya karotis arteri veya mediastinal damarları invaze etmiş
Anaplastik kanserler (T4 kabul edilir)	
T4a	İntratiroidal anaplastik kanser
T4b	Ekstratiroidal anaplastik kanser
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu gösterilemiyor
N0	Lenf metastazı yok
N1	Bölgesel lenf noduna metastaz
N1a	Level 6'da metastaz
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal bölgeye metastaz (Level 1,2,3,4,5) veya retrofaringeal, superior mediastinal lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Tablo 2: Tiroid Kanserlerinde TNM sınıflaması.

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Lokal ve uzak metastaz yok Makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilmiş Lokal invazyon yok Agresif histopatolojik bulgu yok (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre, foliküler tiroid kanseri) Damar invazyonu yok Radyoaktif iyot 131 tutulumu tiroid yatağının dışında yok	Peritiroidal yumuşak dokuya invazyon Servikal lenf nodu metastazı veya postop radyoaktif iyot 131 verilmesinin tiroid yatağının dışında tutulması Agresif histopatolojik bulgu göstermesi (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre, foliküler tiroid kanseri) veya damar invazyonu	Makroskopik tümör invazyonu Tümörün tamamen rezeke edilememesi Uzak metastaz
Kısaltmalar: ATA; American Thyroid Association		

Tablo 3: ATA kılavuzuna göre tiroid nodül sınıflaması

Papiller tiroid kanseri, lenfatik yayılım eğilimi ile karakterizedir. Bölgesel yayılım sıklıkla servikal lenf nodlarını tutar ve olguların yarısında lenf nodu metastazı saptanmaktadır. Bununla birlikte, diğer birçok maligniteden farklı olarak, servikal lenf nodu tutulumu genel sağkalımı olumsuz etkilemez. Hastaların yaklaşık %20'sinde ise uzak metastaz gelişebilir; en sık metastaz alanları akciğer, kemik, beyin ve karaciğer olarak bildirilmektedir. Papiller tiroid kanserinde mortalite düşüktür; 5 yıllık sağkalımda ölüm oranı %2, 10 yıllıkta %4 ve 20 yıllık takiplerde ise %5 olarak bildirilmektedir (38).

Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar, diferansiye tiroid kanseri ile onkogenler arasında güçlü bir bağlantı olduğunu ortaya çıkarmıştır. TSH reseptör ve Gsa mutasyonları, aşırı çalışan adenomların oluşumuna yol açarken, DNA'nın anormal metilasyonları, sonraki onkogen ve/veya tümör baskılayıcı genlerdeki değişikliklere sebep olmaktadır. Ras mutasyonları, hem iy benign hem de kötü huylu durumlarda bulunabiliyor, bu da bunun erken bir aşama olduğunu düşündürmektedir. RET/PTK protoonkogenin aktivasyonu yalnızca papiller karsinomu etkiler ve kanserin gelişiminin ilk aşamalarında tespit edilmiştir. Ayrıca, papiller tiroid kanserinde BRAF, PTC, Met ve NTRK1 genlerinde sık mutasyonlar gözlemlenmiştir (39). On birinci kromozomun uzun kolunda (11q13) bulunan MEN-1 geninin kaybı, tümör klonunun folliküler fenotipe yönlenmesine neden olmaktadır. Folliküler adenomların oluşumunda RAS, Gsa ve TSH reseptör mutasyonları ile birlikte 10q ve 19q 13 heterozigot kaybı etkili olmaktadır. PAX8/PPAR-g geninin ifadesi, iyi diferansiye kanserlerde ortaya çıkarken, kanser undiferansiye hale geldiğinde bu ifade kaybolmaktadır. Üçüncü kromozomda yer alan tümör baskılayıcı genin inaktive olması, foliküler adenomun karsinoma dönüşmesini tetikleyebilir. P53 gen mutasyonlarının daha çok anaplastik karsinomda bulunduğu ve diferansiye tiroid kanserinin dediferansiye bölgelerinde de benzer mutasyonların görüldüğü kanıtlanmıştır. Tiroid kanserinin bazı genetik olarak geçişli ailevi rahatsızlıklarla birleştiği bilinmektedir. Bu hastalıklar arasında hamartom, multinodüler guatr, Cowden sendromu, ailesel medüller karsinom, Gardner sendromu ve ailesel adenomatöz polipozis bulunmaktadır (40).

2.2.2.2. Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid karsinomları (FTK), en yaygın ikinci türdür. Tiroidin foliküler hücre özellikleri taşıyan tümörler arasında yer almaktadır. Tiroid kanserlerinin %5'inden daha azını teşkil eder. Kapsül ve damar invazyonları ile tanımlanır. İki farklı tipi bulunmaktadır: kapsüllü minimal invaziv tip ve kapsülsüz yaygın invaziv tip. Hurthle hücreli varyant genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Kadın cinsiyette erkeklere göre daha sık görülür. Tiroid karsinomlarının %10-15'ini oluşturur. Prognozu papiller karsinomdan daha kötüdür (41).

Foliküler tiroid karsinomu farklı histolojik alt tiplere ayrılmaktadır ve bu sınıflandırma, tümörün invazyon derecesi ve hücresel özelliklerine göre yapılır. Minimal invaziv foliküler karsinom, tümör kapsülünü sınırlı şekilde invaze eden, genellikle tek odaklı kapsül invazyonu ile seyreden ve prognozu iyi olan bir alt tiptir. Buna karşılık, geniş invaziv foliküler karsinom kapsülü belirgin şekilde aşarak çevre tiroid dokusuna yayılır, sıklıkla damar invazyonu eşlik eder ve bu nedenle daha agresif seyirli olup uzak metastaz riskini artırır. Hurthle hücreli karsinom (onkositik foliküler karsinom), foliküler karsinomun özel bir varyantı olup eozinofilik ve granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Bu tip, klasik foliküler karsinoma kıyasla daha sık multifokal ve bilateral olabilir ve lenf nodu metastazı yapma eğilimi daha fazladır. Son olarak, yüksek dereceli foliküler karsinom belirgin hücresel atipi ve yüksek proliferasyon hızı ile karakterizedir ve diferansiye tiroid kanserlerinin diğer tiplerine göre daha kötü prognoz taşır.

2.2.2.3. Onkositik (Hurthle hücreli) Tiroid Kanseri

Tiroid kanserlerinin %3'ünü oluşturur (42). Tiroid folliküler epitelinden köken alan ve sitoplazmalarında bol miktarda mitokondri bulundurmaları nedeniyle granüler, eozinofilik görünüme sahip hücrelerden oluşan neoplazmlardır. Bu tümörler, adenom ve karsinom olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Onkositik adenomlar genellikle kapsüllü, sınırlı ve benign karakterde iken; onkositik karsinomlar kapsül veya vasküler invazyon göstermeleriyle ayırt edilir ve daha agresif seyirli olabilir. Hurthle hücreli karsinomların en önemli özelliklerinden biri, klasik foliküler karsinoma kıyasla lenf nodu metastazı yapma eğilimlerinin daha fazla olmasıdır. Ayrıca bu tümörlerde uzak metastazlar akciğer ve kemik gibi organlarda gelişebilir. Klinik olarak daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve çoğunlukla tiroid içinde tek nodül şeklinde ortaya çıkar. Tedavide temel yaklaşım cerrahi olup, genellikle total tiroidektomi

uygulanır. Ancak bu tümörler radyoaktif iyot tedavisine çoğu zaman sınırlı yanıt verdikleri için, cerrahi sonrası yakın takip büyük önem taşır.

2.2.2.4. Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK), tiroid bezinin en agresif ve en kötü prognozlu malign tümörlerinden biridir ve tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %1–2’sini oluşturur (43). Genellikle 60–70 yaş arasındaki bireylerde ortaya çıkar ve kadınlarda biraz daha sık görülür. Klinik olarak hızla büyüyen, sert ve ağrılı bir boyun kitlesi ile kendini gösterir; çoğu olguda trakea, özofagus ve çevre dokulara invazyon saptanır. Hastalar sıklıkla nefes darlığı, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı gibi bası semptomları ile başvurur. Çoğu olgu tanı anında ileri evrededir (evre IV) ve medyan sağkalım birkaç ayla sınırlıdır (44). Moleküler açıdan bakıldığında, ATK genellikle diferansiye tiroid kanserlerinden, özellikle papiller veya foliküler karsinomlardan dönüşüm sonucu gelişir ve BRAF, RAS ile RET geni promotor mutasyonları en sık görülen genetik değişikliklerdir.

Histolojik olarak anaplastik tiroid karsinomu farklı alt tiplere ayrılır. Dev hücreli tip, çok çekirdekli ve iri pleomorfik hücrelerden oluşur ve oldukça agresif seyirlidir. İğsi hücreli tip, sarkom benzeri iğsi hücreler ile karakterizedir ve sıklıkla yoğun fibrozis eşlik eder. Pleomorfik veya epiteloïd tip, büyük ve atipik epiteloïd hücrelerden oluşur ve belirgin hücrel pleomorfizm ile mitotik aktivite gösterir. Çoğu olgu ise bu alt tiplerin bir kombinasyonunu içeren karma tip şeklindedir. Her ne kadar cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi birlikte kullanılabilse de tedaviye yanıt genellikle sınırlıdır. Son yıllarda, özellikle BRAF mutasyonu taşıyan olgularda hedefe yönelik tedaviler (örneğin BRAF ve MEK inhibitörleri) üzerinde yoğunlaşmıştır, ancak genel olarak ATK hastalarının prognozu oldukça kötüdür.

2.2.2.5. Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken alan ve kalsitonin hormonu salgılayan nadir bir malign tümördür. Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %3–5’ini oluşturur. Klinik olarak genellikle tiroidde tek, sert ve ağrısız bir nodül şeklinde ortaya çıkar ve sıklıkla servikal lenf nodlarına metastaz yapar. Hastalarda kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri tanı ve takipte önemli biyobelirteçlerdir. MTK

olgularının yaklaşık dörtte biri kalıtsal olup MEN 2A, MEN 2B ve ailesel medüller tiroid karsinomu sendromları ile ilişkilidir; bu olgularda RET proto-onkogen mutasyonları temel genetik neden olarak saptanır (45). Sporadik vakalar ise daha çok ileri yaşlarda görülür. Medüller tiroid karsinomu radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermez, bu nedenle tedavide en etkili yöntem total tiroidektomi ve gerekli durumlarda lenf nodu diseksiyonudur. Erken evrede yakalanan hastalarda prognoz daha iyi olmakla birlikte, ileri evre olgularda uzak metastazlar (özellikle akciğer, karaciğer ve kemik) görülebilir ve sağkalım belirgin şekilde düşer. Bu nedenle erken tanı, genetik tarama ve aile bireylerinin değerlendirilmesi MTK yönetiminde kritik öneme sahiptir.

2.2.2.6. Tiroid Lenfoması

Primer tiroid lenfoması oldukça nadirdir ve tiroid malignitelerinin %0,5-5'ini oluşturur. Görülme sıklığı milyonda ikidir (46). Kadında erkekten daha sıktır. Başvuru kliniği genellikle ileri yaşta tiroid bezinde hızla büyüyen kitle yakınmasıdır. Hastalığa sıklıkla kronik Hashimoto tiroiditi eşlik edebilir. Çoğu B hücre kaynaklı non-Hodgkin lenfoma şeklindedir (47). Primer–sekonder lenfoma ayrımı tedavi ve prognozdeki farklılıklar nedeni ile önemlidir.

2.3. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Tiroid nodülü, tiroid bezinde normal dokudan yapısal veya kıvam açısından ayrılan ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen odaklanmış lezyonlardır. Nodüller, hastanın kendisi tarafından fark edilebileceği gibi, fizik muayene sırasında veya boyun ultrasonografi, PET, BT ya da MR gibi görüntüleme yöntemleri sırasında da rastlantısal olarak (insidental tiroid nodülü) tespit edilebilir. Bu tür insidental nodüllerin önemi, belirli bir oranda malignite riski taşımalarıdır. Toplum temelli araştırmalarda insidental nodüllerden kaynaklanan tiroid kanseri oranı çalışmalara göre değişmekle birlikte %3-16 arasında değişmektedir (48,49).

2.3.1. Tiroid Nodülü Etiyolojisi

- Benign nodüler guatr
- Basit veya hemorajik kistler
- Folliküler adenom
- Papiller karsinom
- Folliküler karsinom
- Hurthle hücreli karsinom
- Kötü diferansiye karsinom
- Medüller karsinom
- Anaplastik karsinom
- Primer tiroid lenfoması
- Nadir primer maligniteler (sarkom, teratom ve diğer tümörler)
- Metastatik tümörler (en sık renal hücreli karsinom, gastrointestinal, akciğer ve meme kanserleri)

Tiroid nodüllerinin büyük bir kısmı benign foliküler hücrelerden kaynaklanır. Benign foliküler nodüller, tek nodül veya multinodüler guatr formunda ortaya çıkarak tiroidde en sık görülen kitle nedenini oluşturur. Nodüller, subakut tiroidit, kronik lenfositik tiroidit ve Graves hastalığı gibi tiroid patolojileriyle birlikte bulunabileceği gibi; lenfoma, akciğer kanseri ve paragangliomalarda da nodüller görülebilir (50). Tiroid nodülünde asıl önemli olan olay hormonal durumun ve malignite riskinin belirlenmesidir. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesindeki asıl sorun, nodülün malign özellik taşıyıp taşımadığının belirlenmesidir. Bunu yapabilmek, gereksiz USG, İİAB ve cerrahi girişimlerden kaçınılmasını sağlayacaktır.

Nodüllerin yaklaşık %7-15'inde malignite gelişebilmektedir. Tiroid kanseri, endokrin sistem tümörleri arasında oldukça sık görülen kanser çeşitidir. Klinik muayenede ele gelmeyen, belirti vermeyen ancak farklı nedenlerle yapılan görüntülemelerde tespit edilen

nodüller tiroid insidentaloma olarak adlandırılır (51). Son yıllarda giderek daha sık kullanılan PET sayesinde sıklıkla tespit edilmektedir. Tiroid insidentalomalarının, boyun bölgesine yönelik yapılan kesitsel görüntülemelerde (BT, manyetik rezonans görüntüleme [MR]) %16, karotis dopler incelemelerinde %9,4 ve PET görüntülemelerinde %2–3 oranında saptandığı bildirilmiştir (52-54).

Tiroid nodülü çok yaygın bir patolojidir. Özellikle kadın cinsiyette, yaşlı hastalarda, iyot eksikliği durumlarında ve radyasyon maruziyeti olanlarda sıklıkla görülür. Kadınlarda, erkeklere oranla daha sık tiroid nodülü görülmektedir. Tiroidin olduğu bölgeye alınan radyasyon maruziyeti de almayanlara göre daha fazla tiroid nodülü görülmesine neden olur. Çocukluk çağında Hodgkin hastalığı nedeniyle tiroid bezine radyasyon alan hastaları içeren büyük bir retrospektif çalışmaya göre bu hastaların kardeşlerine göre 27 kat daha fazla nodül gelişme ihtimali mevcuttur (55).

Benzer şekilde, tiroid nodülünün daha sık görüldüğü durumları şu şekilde sıralayabiliriz: A- Nodüler veya multinodüler tiroid hiperplazisi, foliküler adenom gibi benign nedenler, B- Ailede MEN 2A veya MEN 2B varlığı yüksek medüller tiroid karsinomu, Hurthle hücreli karsinom, tiroid karsinomları, Cowden hastalığı, Gardner sendromu, Werner Sendromu gibi malign durumlardır.

Tiroid nodülleri yerleşim yerlerine- kıvamlarına göre özofagus ve trakea basısı yapabilir veya çok fazla büyüyerek mediastene doğru uzanım yaparak nefes darlığında neden olabilir. Bazı durumlarda sinir basısı yaparak ses kısıklığı ile kendini belli edebilir. Boyun muayenesinde şişlik olması nodül açısından anlamlı olabilir.

Hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak bu durum maligniteyi ekarte ettirmez, bu nedenle dikkatli inceleme gerekir. Klinik muayene ile USG’da tespit edilen nodüllerin yaklaşık yarısı tespit edilmez (56). Tiroid USG, klinik muayeneye göre daha duyarlıdır Palpe edilen tiroid nodülü veya klinik risk faktörleri olan tüm hastalara USG yapılmalıdır.

Tiroid nodüllerinin malignite riski cinsiyet, yaş, nodülün tek yada multiple oluşu, boyunda lenf bezi büyümesinin eşlik edip etmemesi gibi özelliklere göre değişmektedir. Fizik muayene esnasında sert ve fiks lezyon, servikal bölgede eşlik eden lenfadenopati, nodül büyüklüğünün 4 cm’den büyük olması, ses kısıklığı varlığı olası tiroid malignitesinin göstergeleri arasında yer alır.

Çoğu tiroid nodülünün tiroid fonksiyonu ile ilişkisi olmamasına rağmen hastalarda hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları sorgulanmalıdır. Tiroid nodülü olan hastaların genç olması, erkek olması, palpasyonda solid ve sert nodül varlığı, boyunda LAP varlığı, vokal kord paralizi ve uzak metastaz varlığı malignite açısından yüksek risk taşımaktadır.

Baskılanmış veya düşük TSH seviyeleri, malignite olasılığının azalması ile ilişkilidir (57). Bununla birlikte artan serum TSH seviyeleri, tiroid nodüler hastalığında kanser riskinin artması ile istatistiksel olarak ilişkilidir (58). Erişkin bireyde otonom fonksiyon gösteren tiroid nodüllerinde (59) veya sintigrafide radyoaktif maddeyi daha fazla tutan hiperfonksiyone (sıcak) nodüllerde malignite prevalansı düşük olduğundan klinik şüphe yoksa biyopsi gerek olmayabilir (60). Yüksek çözünürlüklü USG, tiroid nodüllerini saptamak, boyutlarını ölçmek, iç yapısını belirlemek ve tiroid bezindeki değişiklikleri değerlendirmek için en duyarlı testtir (61). Ultrasonografi eşliğinde şüpheli görülen nodüllerden ince İİAB yapılmalıdır.

Tiroid nodüllerini değerlendirmek için çeşitli kılavuzlar mevcuttur. Genel olarak ülkemizde American Thyroid Association (ATA) (Amerikan Tiroid Derneği) kılavuzu kullanılmaktadır (33). Tablo 3'te tiroid nodüllerine yaklaşımda ATA kılavuzunun algoritması görülmektedir.

2.4. TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ

Tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir. İlk olarak 1962 yılında Einhorn ve Franzen tarafından tanımlanan bu yöntem, 1980'lerden itibaren yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (62,63). Tiroid bezinde nodül saptandığında en önemli sorun, bu nodülün benign mi yoksa malign mi olduğunun ayırt edilmesi ve gereksiz cerrahi girişimlerden kaçınılmasıdır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi rutin olarak uygulanmaktadır. Ancak bu yöntemler tek başına nodülün iyi huylu ya da kötü huylu olduğuna dair kesin sonuç verememektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde, nodülün patolojik yapısı hakkında çok daha güvenilir bilgiler sağlamaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, maliyet, güvenlik ve etkinlik açısından tiroid nodüllerinin tanısında başvuru alan ilk ve en değerli invaziv yöntem olarak kabul edilmektedir (64,65).

2.4.1. İnce İğne Aspirasyon Tekniği

Aspirasyon tekniği: Negatif basınç uygulayarak 10-15 kez ileri geri hareket edildiğinde, iğnenin alt kısmında kan görülürse işlem sonlandırılır ve negatif basınç kaldırılır.

Preparat hazırlama ve yayma tekniği: Hastanın yanında kalın yayma tekniği önerilmektedir. İğneden 3-4 mm çapında bir damla, lamın rodaj veya etiket kısmına yakın bir yere yavaşça bırakılır, ardından başka bir lamın uzun kenarı bu damlanın üst tarafına temas ettirilerek 45 derecelik bir açıyla lamın alt bölümüne doğru çekilir. İşlem sırasında aspiratın ultrason jeli ile kontamine olmasından kaçınılmalıdır. Sıvı bazlı sitoloji yöntemlerinde ise santrifüj işlemi sonrası 1-2 cm karelik bir alanda ince bir hücre tabakası oluşturulur.

Boyama teknikleri: Materyalin hava ile fikse edildiği Diff-quick, May-Grünwald-Giemsa (MGG), Wright boyası, %95 etil alkol ile fikse edilen Papanicolaou (PAP) boyası ve nadiren de olsa HandE boyası uygulanmaktadır. Sıvı bazlı yöntemlerde eritrositlerin parçalanması için carnoy solüsyonu benzeri etki yaratan Cytorich solüsyonu ilave edilir. Nükleus, sitoplazma ve kolloid gibi sekresyonlar, boya tipine bağlı olarak farklı boyanma özellikleri sergilemektedir.

Hücresel yeterlilik kriteri: En az 2 lamda 6 grup, 2 lamda 8 grup bulunması, tek bir lamda en az 20 hücre içeren 10 grup tiroisit gözlemlenmesi gibi çeşitli öneriler olsa da, genellikle 10 veya daha fazla hücre içeren, hücre detaylarının belirgin olduğu 6 grubun yeterli olduğu kabul edilmektedir.

2.4.2. Tiroid İİAB Sonrası Yaklaşım

Sonuç tanısal olmayan olarak raporlanırsa; Kistik nodüllerin USG ile korelasyonu, şüpheli alanlardan USG eşliğinde 3 ay sonra aspirasyon sonrasında tekrarlayan aspirasyon tanısal değilse aile hikayesi korelasyonu ve yakın klinik ve USG takibi önerilir.

Solid nodül ise USG eşliğinde aspirasyon tekrar edilir. Aspirasyon tekrarı tanısal değilse mutlaka cerrahi konsültasyon, uyumlu hasta ve nodül <1 cm ise yakın klinik ve USG takibi yapılabilir.

Sonuç benign olarak raporlanırsa; 3-5 yıl 6-18 aylık aralıklarla klinik takip, palpasyonla tespiti zorsa nodül çapı USG ile tespit edilir, eğer boyutta ve USG bulgularında anlamlı değişim varsa USG eşliğinde biyopsi yapılır.

Önemi belirsiz olarak raporlanırsa; USG eşliğinde 3-6 ay içinde aspirasyon tekrarı yapılır. Tekrarlayan İİAB sonucu yine atipi ya da önemi belirsiz olarak raporlanırsa cerrahi düşünülür.

Foliküler Neoplazi Şüphesi şeklinde raporlanırsa; cerrahi açıdan değerlendirilir.

Malignite şüphesi veya malign olarak raporlanırsa; cerrahi yapılır.

2.5. BETHESDA SINIFLAMASI

İnce iğne biyopsisi, her zaman net şekilde tanı koyamayabilir. Sitolojik bir tanı olduğu için alınan numunenin yetersiz olması veya tanı için şüpheli kategoride olmasından dolayı sonuçlar kategorize edilmiştir. Bethesda kategorizasyonu olarak bilinen sistem; tanı veya durumun daha anlaşılır olmasını ve sitolojide olgu yönetimini kolaylaştırmayı hedeflemiştir. 2009'dan beri İİAB raporları Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Raporlama Sistemi tarafından standardize edilmiştir (66). Asemptomatik tiroid nodülü olan hastalarda nodül çapının cerrahi tedavinin bir hedefi olmaktan çıkmasına bağlı olarak izlem ve tedavi seçiminde sitolojik tanı belirleyicidir. Benign ve malign tanı kategorisi arasında kalan ara lezyonlarda malignite oranı %30'u geçmemektedir. Bu nedenle ara lezyonların sitolojik materyallerine moleküler yöntemlerin uygulanması ile gereksiz cerrahi uygulamaların önüne geçilmesine çalışılmaktadır. İleri yöntemlerle bu oran küçülse dahi genel popülasyonda %5'i geçen oranda tiroid nodülü görülmesi nedeniyle sitopatolojinin tanıdaki etkinliği yerini koruyacaktır. Cerrahi işlemler morbiditeye yol açtığından sadece gerektiğinde yapılması sitolojinin hedefleri arasındadır.

Kategori 1	Yetersiz / Tanısal olmayan materyal: Yeterli hücre içermeyen örnek Kanser riski: %1-4 Sadece kistik sıvı içeren materyaller, yoğun kan, pıhtılaşma artefaktı gibi nedenlerle değerlendirmeyi engelleyen örnekler bu gruba girer.
Kategori 2	Benign: İyi huylu Kanser riski: %0-3 Benign folliküler nodül (adenomatoid nodül, kolloid nodül vb.), lenfositik (Hashimoto) tiroiditi, granüloamatöz (subakut) tiroidit ve diğer benign lezyonlarla uyumlu bulgular bu kategoride yer alır.
Kategori 3	Önemi belirsiz atipi (ÖBA) - Önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBFL) Kanser riski: %5-15 Sitolojik olarak kesin benign veya malign tanı koymaya yetmeyen, şüpheli fakat tanısal olmayan atipilerin bulunduğu olgular bu grupta sınıflandırılır.
Kategori 4	Foliküler neoplazi (FN) veya Foliküler neoplazi kuşkusu (FNK) Kanser riski: %15-30 Sitolojide folliküler hücre proliferasyonu saptanan ve malignite olasılığı taşıyan olgular bu kategoriye girer. Onkositik tip ayrıca belirtilmelidir.
Kategori 5	Malignite şüphesi Kanser riski: %60-75 Papiller tiroid karsinomu, medüller karsinom, metastatik karsinom veya lenfoma şüphesi uyandıran fakat kesin tanı konulamayan olgular
Kategori 6	Malign Kanser tanısı: %97-99 Papiller tiroid karsinomu, kötü diferansiye karsinom, medüller tiroid karsinomu, anaplastik karsinom, skuamöz hücreli karsinom, mikst karsinomlar, metastatik karsinom ve Non-Hodgkin lenfoma.

Tablo 4: Tiroid patolojisi raporlamasında Bethesda Sistemi: Önerilen tanısal kategoriler

2.5.1. Yetersiz / Tanısal Olmayan Materyal

Tiroid lezyonlarında yanlış negatiflik oranını en aza indirmek için örneklerin yeterli olması gerekir. Tiroid nodülünden elde edilen ince iğne aspirasyon örneği, faydalı tanısal bilgiler sunabilmesi için temel lezyonu etkili bir şekilde yansıtmalıdır. Bu sebeple, İİAB'nın ultrasonografik destekle gerçekleştirilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak, yeterlilik sadece işlemi gerçekleştiren kişinin becerisine değil, aynı zamanda lezyonun türüne (örneğin, katı mı yoksa kistik mi olduğu) da bağlıdır. İİAB'nın yeterliliği genellikle hücrelerin ve kolloid bileşenlerinin hem kalitesi hem de miktarı ile ilişkilidir. İdeal olarak, tek bir preparatta tüm grupların belirgin bir şekilde görülebildiği, iyi boyanmış, şekli bozulmamış ve üzeri kaplamayan, en az 10 hücre içeren ve 6'dan fazla foliküler hücre grubu barındıran ince iğne aspirasyon örnekleri yeterli olarak değerlendirilmektedir (66).

Lenfositik tiroidit, tiroid apsesi veya granülomatöz tiroidit yaşayan hastalar iyi huylu olarak kabul edilir ve folikül hücreleri için gerekli olan asgari sayı kuralı geçerli değildir. Kolayca tanınabilen, zengin ve yoğun kolloid içeren örnekler, iyi huylu ve yeterli olarak değerlendirildiği için folikül hücrelerinin minimum sayısı kuralı uygulanmaz.

Yetersiz olarak sınıflandırılan nodüllerin çoğu cerrahi olarak çıkarılmadığı için kanser riski değerlendirmesi zor olmaktadır. Ancak, çıkarılan nodüller ya sürekli yetersiz olarak sınıflandırılan ya da klinik veya ultrasonografik olarak kuşkulu olanlardır. Bu sebep dolayısıyla, cerrahi rezeksiyona tabi tutulan yetersiz kategorideki nodüller, genel yetersiz nodüllerden daha fazla malign özellik göstermektedir. Eğer tamamen kistik değillerse, daha önce yetersiz olarak değerlendirilen nodüller yeniden aspirasyona tabi tutulmalıdır. Nodüllerdeki yüksek kist düzeyi, yetersiz sitolojik sonuçlar elde edilmesinin bağımsız bir göstergesi olmaktadır. Yetersiz tanı alan bireylerden ultrasonografi ile tekrar İİAB yapılması ve bunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Biyopsiye bağlı iltihaplanma ve bunun neden olabileceği atipinin iyileşmesini sağlamak için, ikinci biyopsi için 3 ay sonra tekrar önerilir. Ultrasonografide yüksek risk taşıyan nodüllerde biyopsi işlemi daha erken bir tarihe alınabilir. Alınan örnekte kistik içerik düzeyi düşük olan tiroid nodüllerinde, İİAB'nin tekrar edilmesi durumunda %60 ila %80 civarında tanısal sitoloji elde edilebilmektedir. Yetersiz değerlendirmeye tabi tutulan vakaların büyük bir kısmının iyi huylu olduğu kanıtlanmıştır. Birbiri ardına iki kez yetersiz tanısı almış nodüller için, klinik bulgulara dayanarak klinik veya ultrasonografik takip ya da cerrahi müdahale seçenekleri değerlendirilmelidir.

2.5.2. Benign

Tiroide İİAB ile benign olarak raporlanan lezyon, genellikle nodüler guatr, kolloid nodül, adenomatoid nodül veya tiroidit (özellikle Hashimoto tiroiditi) gibi iyi huylu oluşumlardır. Bu kategoride malignite riski oldukça düşüktür (yaklaşık %0–3). Sitolojik olarak bol kolloid varlığı, uniform foliküler hücreler, makrofajlar ve inflamatuvar hücreler benign tanıyı destekleyen bulgulardır. Bu nedenle “benign” sonucu alan hastalarda genellikle cerrahi gereklilik olmaz; klinik ve radyolojik takip önerilir.

2.5.3. Önemi Belirsiz Atipi (ÖBA) veya Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon (ÖBFL)

Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon terimi, yapısal ve/veya nükleer anormallikler içeren, Bethesda sınıflamasında foliküler kanser oluşumu açısından şüpheli veya malign kategoriye girmeyen hücrelerin bulunduğu örnekler için kullanılmaktadır.

Sitolojik anormallikler: Yayma örneklerinde çoğunluğu normal görünen hücreler arasında bazı hücrelerde nükleer büyüme, açık kromatin yapısı, düzensiz nükleer kontur gibi lokalize sitolojik özellikler ya da birçok hücrede görülen hafif büyümüş nükleus, hafif açık kromatin ve az miktarda düzensizlik gibi genel fakat düşük dereceli sitolojik anormallikler mevcuttur.

Yapısal anormallikler: Nadir folikül hücre kümeleri ile mikrofoliküllerin bulunduğu ve az miktarda kolloid içeren örnekler, hücre yoğunluğu yüksekse Foliküler neoplazi (FN) tanısını akla getireceği için ÖBA/ÖBFL olarak değerlendirilir. Fokal belirgin ve düşük dereceli hücresel anormallik barındıran mikrofoliküllerin oranı FN tanısı için yetersiz olduğundan ÖBA/ÖBFL tanısı edilmiştir.

Hem sitolojik hem de yapısal anormallikler bir arada var olabilir.

Onkositik/Hurthle hücreleri: Çoğunluğu onkositik/Hurthle hücrelerden oluşan, düşük hücre sayısına ve az miktarda kolloide sahip yaymalar, yüksek hücre sayısına ulaştığında FN, Hurthle Hücreli Tip/Foliküler Neoplazi Kuşkusu tanısını almaya uygun kategoride değerlendirilir.

Daha fazla tanımlanmayan anormallikler: Papiller karsinom şüphesi taşımayan ancak foliküler epitel hücrelerinin bir kısmında nükleer büyüme ve nükleol görünürlüğü gözlemlenirse, özellikle radyoaktif iyot, karbimazol ve benzeri ilaçların geçmişte kullanım

hikayesi olan hastalarda bu bulgular şiddetliyse ÖBA/ÖBFL tanısı konulabilir. Papiller karsinomun nükleer özellikleri yoksa psammomatöz kalsifikasyon varlığında psammom cisimlerinin papiller karsinom için öngörü değeri %50 olduğu için ÖBA/ÖBFL teşhisi yapılır.

Atipik lenfoid hücreler: Atipinin derecesi malignite şüphesi oluşturmak için yetersizse, atipik lenfoid infiltrasyonun varlığı da bu kategoride ele alınmaktadır.

2.5.4. Foliküler Neoplazi (FN) veya Foliküler Neoplazi Kuşkusu (FNK)

Sitolojik olarak mikrofolliküler hücre dizilimleri, nükleer monotonluk, yoğun hücresellik ve kolloid miktarında belirgin azalma görülür. Ancak İİAB ile foliküler neoplazi tanısında temel problem, foliküler adenom ile foliküler karsinomun ayırt edilememesidir. Çünkü bu ayrım sadece kapsül invazyonu ve/veya damar invazyonunun histopatolojik olarak gösterilmesiyle mümkündür. Sitoloji ise bu yapısal invazyonu değerlendiremez.

Bu nedenle Bethesda IV kategorisine giren olgularda standart yaklaşım, hastanın klinik ve radyolojik bulguları da göz önünde bulundurularak, genellikle diagnostik lobektomi yapılmasıdır. Bu cerrahi işlem sayesinde lezyonun histopatolojik olarak değerlendirilmesi mümkün olur. Eğer karsinom tanısı konulursa, gerekirse tamamlayıcı tiroidektomi ve ek tedaviler uygulanır.

Özetle, Bethesda Kategori IV, tiroiddeki foliküler hücre kaynaklı tümörlerin tanımlandığı, ancak sitoloji ile kesin benign-malign ayrımının yapılamadığı bir gruptur. Bu nedenle histopatolojik doğrulama amacıyla cerrahi girişim önerilmektedir.

2.5.5. Malignite Şüphesi

Malignite şüphesi oluşturacak bulgular şöyledir.

Patern A (Fokal Nükleer Değişim Paterni): Örnek, orta ya da yüksek düzeyde hücre yoğunluğuna sahiptir. Folikül hücreleri, belirgin bir şekilde makrofoliküller halinde düzenlenmemiştir; bu hücrelerin büyük, soluk nükleusları, nükleer yarıklar, zar düzensizlikleri ve/veya nükleer şekil değişiklikleri görülmekte olup, aralarında iç içe geçmiş hücreler

bulunmaktadır. İntranükleer psödoinklüzyonlar (İNPİ) çok sayıda değildir ya da hiç yoktur; psammom cisimcikleri ve papiller yapılar yoktur.

Patern B (Kısmi Nükleer Değişim Paterni): Örnek, az, orta ya da yüksek hücre yoğunluğuna sahiptir. Hafif veya orta derece nükleer büyüme ve hafif nükleer solukluk gözlemlenir. Nükleer yarıklar belirgindir, fakat nükleer zar bozuklukları ve nükleer şekil değişiklikleri az düzeydedir ya da yoktur. İNPİ çok azdır, psammom cisimcikleri ve papiller yapı yoktur.

Patern C (Kistik Dejenerasyon Paterni): Hemosiderin içeren makrofajların varlığı ile karakterize edilen kistik dejenerasyon bulguları gözlenmektedir. Folikül hücreleri dağınık gruplar halinde, büyük, soluk nükleuslarla bir araya gelmiş durumdadır ve bazıları nükleer yarıklanmalar sergiler, ancak İNPİ çok azdır ya da yoktur; psammom cisimcikleri ve papiller yapı bulunmamaktadır. Büyük nükleuslara sahip birkaç atipik "histiyositik" hücre de geniş vakuollü sitoplazmalarıyla gözlemlenir (81).

Medüller Tiroid Karsinomu Şüphesi: Örnek, az veya orta hücresel yoğunluğa sahiptir. Yüksek nükleus/sitoplazma oranları, küçük ya da orta boyda birbirine yapışmadan dizilmiş monoton hücre grupları bulunur. Nükleuslar eksantrik bir yerleşim gösterirken, sitoplazmada çamurumsu bir görünüm mevcuttur; granüller görünmez. Kolloid ya da amiloide ait küçük amorf materyal parçaları görülebilir. Medüller karsinom tanısını doğrulamaya yönelik İHK incelemesi için yeterli doku yoktur.

Lenfoma Şüphesi: Örnek, küçük ve orta boyda, çok sayıda monoton anormal lenfoid hücrelerden meydana gelir. Tanıyı destekleyici akım sitometrisi ya da İHK çalışması için uygun doku bulunmamaktadır.

Malignite şüphesi taşıyan ince iğne aspirasyonları için önerilen işlem, total tiroidektomidir. Fiziksel muayenede aile geçmişi, radyasyon maruziyeti ve kitle ile çevresindeki dokular arasındaki aderans gibi maligniteyi düşündüren unsurların yanı sıra, kitle ile ilgili vokal kord paralizi gibi muayene bulguları, nodülün ultrason görüntüsü gibi preoperatif klinik ve radyolojik risk değerlendirmeleri, cerrahi karar verme sürecinde önemli rol oynamaktadır. ATA kılavuzuna göre, 4 cm veya daha küçük, ekstratiroidal yayılım ve bölgesel lenf nodu metastazı göstermeyen düşük riskli tiroid kanserlerinde, cerrahinin kapsamının azaltılması ve postoperatif radyoaktif iyot kullanımının en aza indirilmesi amacıyla ilk cerrahi müdahalelerin lobektomi olma ihtimali artmaktadır. Malignite kuşkusu olan ve PTK

açısından şüpheli bulunan bir vaka için, bu grubun cerrahi gerektirmesinin yüksek malignite riski nedeniyle ek moleküler incelemelerin faydası sınırlıdır. Güncel ATA kılavuzuna göre, bu gruptaki moleküler çalışmalar, klinik özellikler ve ultrason değerlendirmeleri yapıldıktan sonra cerrahi tedaviyi etkileyebilecekse önerilmektedir.

2.5.6. Malignite

Malign tiroid İİAB tanısı tüm tiroid İİAB'lerinin %2-16'sını, ortalama %5'ini oluşturmaktadır. Bu tanıların çoğu papiller tiroid kanseri (PTK) tanısıdır. Biyopsi ile PTK tanısı alan olguların çoğu konvansiyonel PTK'dır. Ancak İİAB ile PTK alt tipini spesifikite etmek gerekli değildir. Palpe edilebilen büyük boyutlu nodüllere tek başına tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisi uygulansa bile tüm tiroidin ve şüpheli nodüllerin saptanmasında USG yararlıdır.

2.6. SİTOLOJİK TANIM ve İSTATİKSEL FORMÜLLER

Sitolojik incelemelerin güvenilirliğini değerlendirmek için duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif öngörü değeri (PÖD) ve negatif öngörü değeri (NÖD) gibi ölçütler kullanılmaktadır.

Gerçek pozitif (GP) (True Positive= TP): Hem sitolojik hem de histopatolojik olarak malign bulunan olguları tanımlar.

Gerçek negatif (GN) (True Negative= TN): Sitoloji ve histopatoloji sonucunda benign olarak raporlanan vakalardır.

Yanlış pozitif (YP) (False Positive= FP): Sitolojik değerlendirmede malign olarak yorumlanan, fakat histopatolojide benign çıkan durumları ifade eder.

Yanlış negatif (YN) (False Negative= FN): Sitolojide benign raporlanan, ancak histopatolojik incelemede malign olduğu saptanan vakalardır.

Duyarlılık (sensitivite) (Sensitivity): Pozitif (malign) raporlanan olgular içinde gerçekten pozitif olanların oranını gösterir. Yani hastalığın varlığını saptama gücünü ifade eder.

Duyarlılık = (Gerçek pozitif / [Gerçek Pozitif + Yanlış Negatif]) x 100

Özgüllük (spesifite) (Specificity): Negatif (benign) olarak bildirilen olgular içinde gerçekten negatif olanların yüzdesini gösterir. Hastalığın yokluğunu ortaya koyar.

$$\text{Özgüllük} = (\text{Gerçek negatif} / [\text{Gerçek Negatif} + \text{Yanlış Pozitif}]) \times 100$$

Pozitif öngörü değeri (PÖD) (Positive Predictive Value= PPV): Pozitif rapor edilen vakalar içinde gerçekten pozitif olanların olasılığıdır.

$$\text{PÖD} = (\text{Gerçek pozitif} / [\text{Gerçek Pozitif} + \text{Yanlış Pozitif}]) \times 100$$

Negatif öngörü değeri (NÖD) (Negative Predictive Value= NPV): Negatif raporlanan olgular içerisinde gerçekten negatif olanların bulunma ihtimalini gösterir.

$$\text{NÖD} = (\text{Gerçek Negatif} / [\text{Gerçek Negatif} + \text{Yanlış Negatif}]) \times 100$$

Tanısal doğruluk (Diagnostic Accuracy): Test sonucunda elde edilen doğru tanılarının tüm sonuçlara oranıdır.

$$\text{Tanısal doğruluk} = (\text{Gerçek Pozitif} + \text{Gerçek Negatif}) \times 100 / (\text{Gerçek Pozitif} + \text{Gerçek Negatif} + \text{Yanlış Pozitif} + \text{Yanlış Negatif})$$

$$\text{Sensitivity (\%)} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}) \times 100$$

$$\text{Specificity (\%)} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP}) \times 100$$

$$\text{PPV (\%)} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP}) \times 100$$

$$\text{NPV (\%)} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FN}) \times 100$$

$$\text{Accuracy (\%)} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}) \times 100.$$

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ağustos 2005 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında kliniğimizde İİAB işlemi yapılan ve ardından tiroid cerrahisi uygulanan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tiroid İİAB'nin sitopatolojik tanıları Bethesda sınıflaması kullanılarak 4 grupta kategorize edildi.

Kategori 1: Tanısal olmayan grup

Kategori 2: Benign grup

Kategori 3: Malignite açısından şüpheli olan grup (Bethesda 3, 4 ve 5. kategori)

Kategori 4: Malign grup

Malign sonuçlar; papiller, foliküler, medüller ve anaplastik tiroid karsinomları gibi, malign nükleer özellikler taşıyan atipik foliküler hücreleri içermekteydi. Sitolojide atipi, pleomorfizm ve anormal nükleus görüldüğünde ancak kesin malignite kriterleri karşılanmadığında örnekler şüpheli olarak sınıflandırıldı. Benign sitoloji; kolloid nodüller, nodüler hiperplazi, lenfositik tiroidit ve Graves Hastalığını kapsıyordu. Tanısal olmayan grup, en az iki lamda, her birinde onar hücre bulunan, iyi boyanmış ve net şekilde görülebilen foliküler hücre içeren ancak yeterli olmayan örnekleri içeriyordu. Tanısal olmayan grup ($n=161$) çalışma dışı bırakıldı ve geri kalan üç kategori incelendi. Çalışmaya toplam 730 lezyon dahil edildi ve örneklem 590 hastadan oluştu.

Cerrahi endikasyonlarımız şunlardı: 1- İİAB'de malign ya da malignite açısından şüpheli sonuç alınması. 2- Nodül çapının 4 cm'den büyük olması. 3- İki takip arasındaki dönemde nodül hacminin %50'den fazla artması. 4- Hastanın cerrahi istemesi.

Gerçek negatif (GN), gerçek pozitif (GP), yanlış negatif (YN) ve yanlış pozitif (YP) sonuçlar hesaplandı.

- Malign ve şüpheli İİAB sonuçları, histopatolojik incelemede malignite saptanırsa GP malignite saptanmazsa YP kabul edildi.
- Benign İİAB sonucu, histopatoloji benign ise GN; histopatoloji malign ise YN kabul edildi.

Ultrasonografi eşliğinde yapılan İİAB'nin tanısal doğruluğu, duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri (PÖD) ve negatif öngörü değeri (NÖD) hesaplandı.

Formüller:

- $PÖD (\%) = GP / (GP + YP) \times 100$
- $NÖD (\%) = GN / (GN + YN) \times 100$
- $Duyarlılık (\%) = GP / (GP + GN) \times 100$
- $Özgüllük (\%) = GN / (GN + GP) \times 100$
- $Doğruluk (\%) = (GP + GN) / (GP + GN + YP + YN) \times 100$

Multinodüler guatrı olan hastalarda, nodül boyutuna bakılmaksızın şüpheli görülen nodülden İİAB yapıldı. Klinik verilerde ameliyat öncesi USG görüntülemesi, İİAB sitolojisi ve nihai patoloji sonuçları yer aldı. Tüm İİAB işlemleri ultrasonografi eşliğinde, sitopatolog katılımı olan veya olmayan şekilde yapıldı. Bütün nodüller, yukarıda belirtilen cerrahi kriterlere göre ameliyat edildi. Son olarak, İİAB sonuçları ameliyat sonrası histopatoloji ile karşılaştırıldı.

3.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsi İşlemi

Tüm İİAB işlemleri USG rehberliğinde gerçekleştirildi ve bir radyoloji uzmanı tarafından geniş bantlı lineer transdüser (VFX 13-5, Sonoline Antares, Siemens, Almanya) kullanılarak yapıldı. USG'de şüpheli bulgular (hipoekoik nodül, noktasal kalsifikasyonlar ve/veya düzensiz sınırlar) görüldüğünde, multinodüler tiroid bezlerinde nodül boyutuna bakılmaksızın şüpheli nodüllerden örnekleme yapıldı.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, radyoloğun tercihinine göre 23G iğne ve 5 ml'lik tek kullanımlık enjektör ile, USG eşliğinde doğrudan görerek gerçekleştirildi. İşlem sırasında hasta sırtüstü pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda tutuldu. Lokal anestezi rutin olarak değil gereklilik halinde uygulandı.

Tanısal materyal elde edebilmek için genellikle iki veya üç aspirasyon yapıldı. Aspirasyon sonrası alınan örnekler lam üzerine yayıldı, fıkse edildi ve boyandı. Her hastadan 1–3 lam alınarak Papanicolaou ve Giemsa boyaarı ile boyandı, böylece tiroid folliküler hücrelerinin varlığı doğrulandı. Biyopsi sonuçları 2009 Bethesda sınıflamasına göre 6 farklı kategoride değerlendirildi. Sitolojik incelemeler, deneyimli endokrin sitopatologları tarafından yapıldı.

Her kitle, USG bulgularına göre şu özelliklerle tanımlandı:

- Nodül durumu (tek nodül, multinodüler)
- Nodül boyutu
- Ekojenite
- İç yapısı

İç yapılar üç grupta değerlendirildi: solid, kistik ve mikst. Mikst nodüllerde iğne, solid kısma yönlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 19.0 for Windows programı ile analiz edildi. Bulgular ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Verilerin karşılaştırılmasında şu testler kullanıldı: Tanımlayıcı kategorik bilgiler, sayı (n) ve yüzdelik (%) şeklinde ifade edilmiştir. Parametrik testler kullanıldığında, betimleyici ölçümler “ortalama $\pm$ standart sapma” olarak sunulmakta, non-parametrik testlerin uygulanması durumunda ise “medyan (min-max)” olarak belirtilmektedir. İki grup arasındaki karşılaştırmalar için Bağımsız Örnekler t testi kullanılmaktadır. Kategorik verilerin karşılaştırması için Pearson ki-kare testi uygulanmaktadır. Korelasyon analizi, iki klinik değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü değerlendirmek için, Lojistik regresyon analizi ise klinik sonucun belirlenmesinde etkili risk faktörlerini ve bağımsız değişkenleri

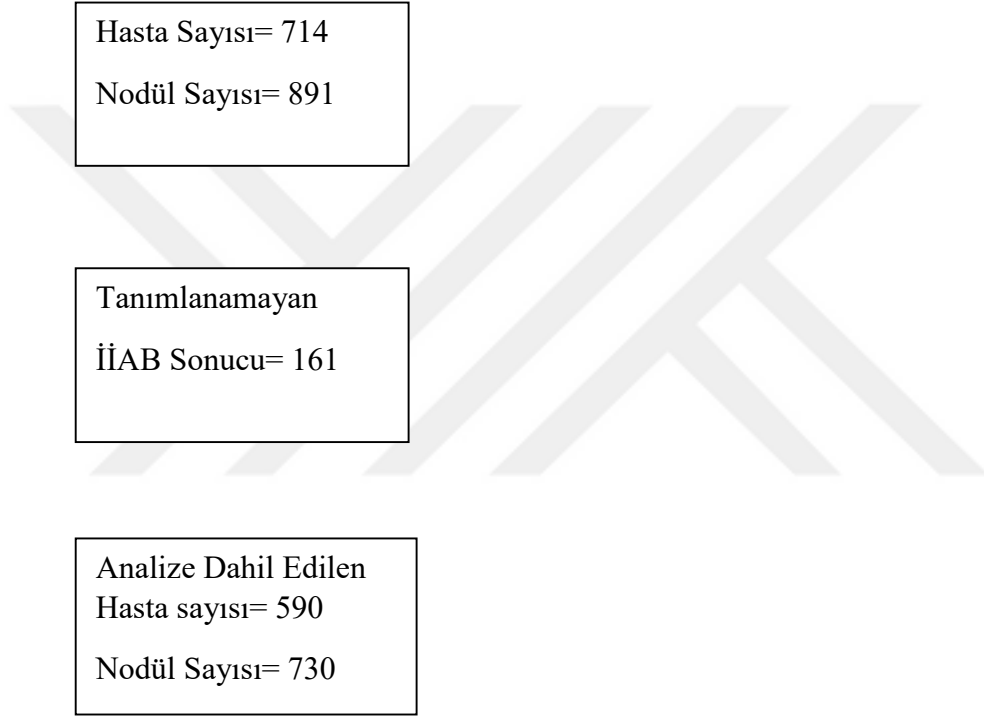
ortaya koymak için uygulandı. Sonuçlar, çift yönlü $P < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tanısal olmayan olarak raporlanan 161 lezyonun sonucu çalışmaya dahil edilmedi ve sonuçta benign, şüpheli ve malign olarak raporlanan İİAB sonuçları çalışmaya dahil edildi. Sonuç olarak 590 hastadan 730 nodül analiz edildi. Hasta diagramı Tablo 5’te verilmiştir.



Tablo 5: Hasta diagramı

Kadın hasta sayısı 321 (% 54.4) iken erkek hasta sayısı 269 (%45.6) idi. Ortalama yaş kadınlarda $50,12 \pm 11.6$ (min: 28, max: 73), erkekler için $53,04 \pm 10,9$ (min: 31, max: 69) idi. Yaş dağılımı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P= 0,678$) (Tablo 6).

Cinsiyet	Toplam sayı n= 590	Yüzde (%)	İİAB yapılan nodül sayısı n= 730	Yüzde (%)
Kadın	321	54,4	426	58,4
Erkek	269	45,6	304	41,6

Tablo 6: Lezyonların cinsiyete göre dağılımı

İnce iğne aspirasyon sonucuna göre benign tanısı alan hastaların yaş ortalaması $46,30 \pm 9,95$, şüpheli kategori olarak sonuçlanan hastalarda $49,25 \pm 8,55$, malign olarak raporlanan hastalarda ise $51,20 \pm 8,40$ olduğu görüldü ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,61$).

Biyopsi sonucu malign olarak raporlanan lezyonlarda kadın hastaların oranı erkeklere göre daha fazla olmasına rağmen malignite açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($P=0,35$). Şüpheli kategoride yer alan hasta oranında ise erkek hastalar kadın hastalara göre daha fazla orandaydı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm gruplar ele alındığında ise 348 (%47,7) lezyonun sonucu malign olarak raporlanırken, 201 (%27,5) lezyonun sonucu ise şüpheli olarak raporlandı. Benign olarak sonuçlanan lezyon oranı ise %24,8 idi (Tablo 7).

Histopatolojik tanı	Cinsiyet		Toplam	Ki Kare	P
	Kadın n= 374 (%)	Erkek n= 356 (%)	730		
Benign	93 (24,9)	88 (24,7)	181 (24,8)	2,421	0,35
Şüpheli	99 (26,4)	102 (28,7)	201 (27,5)		
Malign	182 (48,7)	166 (46,6)	348 (47,7)		

Tablo 7: Bethesda Sınıflamasına ve Cinsiyete Göre İİAB Sonuçlarının Dağılımı

Tiroid USG sonucuna göre İİAB yapılan 730 lezyonun, 22 (%3,1) hiperekoik, 476 (%65,2) hipoekoik, 177 (%24,2) izoekoik, 55 (%7,5) nodül ise mikst yapıda idi. Hastaların 560'ında (%76,8) soliter nodül tespit edilirken 170 (%23,2) hastada multipl nodül mevcuttu. Bu nedenle bazı hastalara birden fazla nodülden biyopsi yapıldı. Bu sonuçlara göre 372 (%70,2) hastaya total tiroidektomi, 105 (%19,8) hastaya sol lobektomi, 53 (%10) hastaya sağ lobektomi ameliyatı uygulandı. Nodüllerin %65,2'sinde hipoekoik karakterde iken %24,2'si izoekoikti. %67,7 nodül düzensiz sınırlıydı. Tek nodül oranı ise %76,8 idi (Tablo 8).

Cinsiyet (n= 590)	
Erkek	269
Kadın	321
Patoloji sonucu (n= 720)	
Malign	320
Benign	410
Nodül lokalizasyonu	
Sağ lob	314
Sol lob	285
Bilateral	121
Nodül yapısı	
İzoekoik	177 (%24.2)
Hiperekoik	22 (%3.1)
Hipoekoik	476 (%65.2)
Mikst	55 (%7.5)
Nodül sınır	
Düzenli	236 (%%32,3)
Düzensiz	494 (%67,7)
Nodül sayısı	
Soliter (Tek)	560 (%76,8)
Multipl	170 (%23,2)
Kalsifikasyon	
Mikro	185 (%25,3)
Makro	250 (%34,2)
Mikst	146 (%20,0)
Yok	149 (%20,4)

Tablo 8: Tiroidektomi ameliyatı olan hastalarda tanımlayıcı değişken analizleri

Cerrahi şekli ile malignite ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Total tiroidektomi yapılan hastaların %59,8'si malign %40,2'si benign olarak sonuçlandı. Lobektomi yapılan hastaların %35,6'sı malign %64,4'ü benign olarak sonuçlandı (Tablo 9).

Cerrahi yöntem	Benign (n= 251)	Malign (n= 279)	Toplam (n=530)
Total tiroidektomi	149 (40,2)	223 (59,8)	372
Lobektomi	102 (64,4)	56 (35,6)	158

Tablo 9: Cerrahi Yönteme Göre Malignite Oranları

Çalışmamızda toplam 730 nodül incelenmiştir. Sonuçlar; gerçek pozitif (n= 239), gerçek negatif (n= 365), yanlış pozitif (n= 45) ve yanlış negatif (n= 81) olguları içermektedir (Tablo 10). Nodüller, İİAB sonuçlarına göre iki grupta değerlendirilmiştir: Grup 1, yanlış negatif olgular (n= 81); Grup 2 ise gerçek pozitif, gerçek negatif ve yanlış pozitif olgular (n= 649) olarak tanımlanmıştır. Sitopatolog, İİAB işlemlerinin 559'unda (%77) bizzat bulunmuştur. Nodüllerin iç yapısı, olguların %54'ünde (n= 396) solid, % 46'sında (n= 334) ise mikst özellikte saptanmıştır.

		İİAB sonucu		Toplam
		Pozitif = Malign	Negatif = Benign	
Histopatolojik sonuç	Pozitif = Malign	239 (GP)	81 (YN)	320
	Negatif = Benign	45 (YP)	365 (GN)	410
	Toplam	284	446	730

Tablo 10: Lezyonların İİAB ve Histopatolojik Sonuçlar

İnce iğne biyopsisinin doğruluğu incelendiğinde; YN vaka sayısı 81 idi ve yanlış negatiflik oranı %11,1 olarak bulundu. Ayrıca 45 vakada ise YP saptandı ve yanlış pozitiflik oranı %6,2 bulundu. Yani İİAB sonucu şüpheli kategoride olmasına rağmen ameliyat piyesindeki sonuç benign olarak raporlandı. Doğruluk oranı ise %82.7 olarak bulundu. Biyopsi performansı Tablo 11’de gösterilmiştir.

	n	%
Gerçek Pozitif (GP) (TP) Lezyon Sayısı	239	32,7
Gerçek Negatif (GN) (TN) Lezyon Sayısı	365	50
Yalancı Pozitif (YP) (FP) Lezyon Sayısı	45	6,2
Yalancı Negatif (YN) (FN) Lezyon sayısı	81	11,1
Pozitif Öngörü Değeri (PÖD) (PPV)	-	84,2
Negatif Öngörü Değeri (NÖD) (NPV)	-	81,8
Duyarlılık (Sensitivite) (Sensitivity)	-	39,6
Özgüllük (Spesifite) (Specificity)	-	60,4
Doğruluk (Accuracy)	-	82,7
TP: true positive, TN: true negative, FP: false positive, FN: false negative, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value		

Tablo 11: İİAB ile Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırılması

Grup 1’de 81 yanlış negatif (YN) nodül, Grup 2’de ise gerçek negatif (GN), gerçek pozitif (GP) ve yanlış pozitiften (YP) oluşan 649 nodül bulunmaktadır. Ortalama nodül boyutu Grup 1’de 28,5 mm ($\pm 15,5$), Grup 2’de ise 24,0 mm ($\pm 15,0$) olarak hesaplanmıştır. Sitopatologların işleme katılım oranı Grup 1’de 6 olgu (%7,4) iken, Grup 2’de 553 olgu (%85,2) olarak belirlenmiştir. Sitopatolog’un biyopsi işlemine eşlik etmesi açısından her iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($P < 0,001$). Nodül yapısı açısından Grup 1’de nodüllerin %42’si solid, %58’i mikst iken; Grup 2’de %56’sı solid, %44’ü mikst özellik göstermiştir. İki grup arasında nodül boyutu ve iç yapısı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P > 0,05$) (Tablo 12).

Özellikler	Grup 1 n= 81 (%)	Grup 2 n= 649 (%)	P
Nodül çapı, mm Ortalama ($\pm$ SS)	28,5 $\pm$ 15,5	24,0 $\pm$ 15,0	
Sitopatolog eşlik etmesi			<0,001
Evet	6 (7,4)	553 (85,2)	
Hayır	75 (92,6)	96 (14,8)	
Nodül özelliği			
Katı	34 (41,9)	362 (55,8)	
Mikst	47 (58,1)	287 (44,2)	
SS: standart sapma, mm: milimetre			

Tablo 12: Çalışma Grupların Özellikleri

Korelasyon analizinde; nodül boyutu ile yanlış-negatif sonuçlar arasında pozitif korelasyon bulundu ($r_s = 0.093$, $P = 0.012$). Sitopatolog katılımı ile yanlış-negatif sonuçlar arasında negatif korelasyon bulundu ($r_s = -0.577$, $P < 0.001$). Yani sitopatolog katılımı, yanlış-negatif sonuçları azaltan en önemli parametreydi. Nodül iç yapısı ile yanlış-negatif sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Ameliyat sonrası histopatolojik tanımlar incelendiğinde. benign tanı alan hasta sayısı 410 idi. Bu hastaların büyük çoğunluğu %74,2’si tiroid foliküler nodüller hiperplazi iken foliküler adenom (%7.6, n= 31), en az görülen hastalık ise 14 (%3.4) ile benign tiroid dokusu gibi diğer tanımlar oluşturmaktaydı. Malign hastalıklar arasında ise en fazla 272 (%85.1) ile papiller tiroid

karsinomu iken onkositik karsinom 7 (%2.1) ile en az görülen maligniteydi. Detaylar Tablo 13'te verilmiştir.

Kategori	Tanı	Nodül Sayısı, n= 730	Yüzde
BENİGN, n= 410	Tiroid Foliküler Nodüler Hastalık	304	74,2
	Foliküler Adenom	31	7,6
	Kronik Lenfositik Tiroidit	30	7,3
	Onkositik Adenom	16	3,9
	Diffüz Hiperplazi	15	3,6
	Benign Tiroid Dokusu + Diğer	14	3,4
MALİGN, n=320	Papiller Karsinom	282	88,2
	Foliküler Karsinom	15	4,7
	Medüller Karsinom	10	3,1
	Onkositik Karsinom	7	2,1
	Diğer	6	1,9

Tablo 13: Histopatolojik tanıların dağılımı

Yanlış negatif sonuçlara ilişkin lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 14’te verilmiştir. Nodül boyutu ve sitopatologlar, İİAB’de, yanlış negatif sonuçlar için bağımsız anlamlı değişkenler olarak bulunmuştur. Nodül boyutuna göre alt grupların yanlış negatiflik oranlarını hesaplamak amacıyla alt gruplar oluşturulmuştur.

Nodül boyutu 2–3 cm olanlarda yanlış negatiflik oranı **4,9 kat** artış göstermiştir (OR: 4.9; %95 GA: 1.4–16.8; $P= 0.012$).

Nodül boyutu 3–4 cm olanlarda ise bu artış **5,0 kat** olarak bulunmuştur (OR: 5.0; %95 GA: 1.3–18.6; $P= 0.018$).

Sitopatolog bulunmadığı durumlarda yanlış negatif sonuç riski **76 kat** daha yüksek saptanmıştır (OR: 76.0; %95 GA: 31.8–181.5; $P< 0.001$).

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken	P	OO (OR)	%95 CI (GA)
Nodül çapı (2-3 cm)	Yanlış Negatiflik	0,012	4,9	1,4-16,8
Nodül çapı (3-4 cm)		0,018	5,0	1,3-18,6
Sitopatolog bulunması		< 0,001	76,0	31,8-181,5
OR: odds ratio, OO: odds oranı, CI: confidence interval, GA: güven aralığı				

Tablo 14: Yanlış Negatif Oranına İlişkin Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 590 hasta ve toplam 730 tiroid nodülü üzerinde gerçekleştirilen İİAB sonuçları, histopatolojik bulgularla karşılaştırılarak yöntemin tanısal doğruluğu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, İİAB'nin tiroid nodüllerinde yüksek doğruluk oranı ile güvenilir bir tanısal yöntem olduğunu göstermektedir. Genel doğruluk oranının %82,7 olarak bulunması, yöntemin klinik uygulamadaki değerini bir kez daha ortaya koymaktadır. Tiroid nodüllerinde malignite için yüksek yanlış negatif sonuçların azaltılmasında sitopatolog katkısının önemine dikkat çekilmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsinin güvenilirliği, örnekleme hataları, yetersiz lam hazırlıkları ve deneyimli radyolog ile sitopatolog gerekliliği gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Nodül boyutunun artışı, yanlış negatif sonuçları artırsa da, deneyimli bir radyolog ile sitopatolog kombinasyonunun kullanılması bu riskleri minimize edebilir.

Çalışmamızda 239 (%32,7) lezyonun gerçek pozitif (GP), 365 (%50) lezyonun gerçek negatif (GN), 45 (%6,2) lezyonun yalancı pozitif (YP) ve 81 (%11,1) lezyonun yalancı negatif (YN) olduğu saptanmıştır. Buna göre, İİAB'nin duyarlılığı %39,6, özgüllüğü %60,4, pozitif öngörü değeri (PÖD) %84,2 ve negatif öngörü değeri (NÖD) %81,8 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, yönteminin benign nodülleri dışlamada güçlü bir performans gösterdiğini, ancak malign olguların doğru saptanmasında görece düşük duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

Lojistik regresyon analizine göre, yalancı negatif sonuçlarla ilişkili bağımsız değişkenler arasında nodül boyutu ve sitopatoloğun işlem sırasındaki varlığı öne çıkmıştır. Çalışmamızda, nodül boyutunun 2–3 cm aralığında olması, yanlış negatiflik oranını 4,9 kat artırırken (OR: 4,9; %95 GA: 1,4–16,8; $P=0,012$), 3–4 cm aralığındaki nodüllerde bu oran 5,0 kat olarak bulunmuştur (OR: 5,0; %95 GA: 1,3–18,6; $P=0,018$). Bu bulgular, özellikle 2–4 cm aralığındaki nodüllerde örnekleme hataları ve nodülün heterojen yapısının yanlış negatiflik oranını artırabileceğini göstermektedir.

Sitopatolog katkısı, çalışmamızın en belirleyici parametresi olarak öne çıkmıştır. Sitopatoloğun İİAB işlemine eşlik etmediği durumlarda yanlış negatif sonuç riski 76 kat artmıştır (OR: 76,0; %95 GA: 31,8–181,5; $P<0,001$). Literatürde de sitopatolog katkısının, özellikle büyük ve heterojen nodüllerde yanlış negatif sonuçları azaltmada kritik olduğu

belirlenmektedir. Ultrason eşliğinde doğru hedefleme ve sitopatolog katkısı, örnekleme hatalarını minimize etmekte ve İİAB doğruluğunu artırmaktadır.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamak yöntemi olarak uygulanan İİAB, literatürde yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla tanımlansa da, klinik uygulamalarda çeşitli sınırlamalara sahiptir. Yapılan çalışmalar, İİAB'nin duyarlılığının %65–99, özgüllüğünün ise %72–100 arasında değiştiğini göstermektedir [67-69]. Literatürde de şüpheli İİAB sonuçlarının malign kabul edilmesi hâlinde duyarlılık oranlarının arttığı ve bu tür durumlarda ameliyat endikasyonu veya biyopsinin tekrarlanması gerekliliği vurgulanmaktadır.

Benzer şekilde Bongiovanni ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları kapsamlı meta-analizde, İİAB'nin duyarlılığının %83, özgüllüğünün ise %92 olduğu gösterilmiştir (70). Yine diğer çalışmalarda da duyarlılık %79-93, spesifiklik %88-99 arasında bildirmiştir (71,72). Bizim çalışmamızda duyarlılık bu çalışmalara kıyasla daha düşük bulunmuş olmakla birlikte, özgüllük ve öngörü değerleri literatürle uyumlu düzeydedir. Bu fark, hasta grubunda yer alan nodüllerin büyük oranda heterojen yapıya sahip olması ve sitopatolog varlığının farklı oranlarda bulunmasıyla açıklanabilir.

Nodül boyutunun tanısal doğruluk üzerine etkisi daha önce de pek çok çalışmada araştırılmıştır. Alexander ve arkadaşları (73) 3 cm'den büyük nodüllerde yalancı negatif oranlarının belirgin şekilde arttığını göstermiştir. Benzer şekilde özellikle 2–4 cm aralığındaki nodüllerde yalancı negatifliğin anlamlı derecede yükseldiği saptanmıştır (74-77). Bunun olası nedenleri arasında, büyük nodüllerin sıklıkla heterojen histopatolojik yapıya sahip olması ve aynı nodül içerisinde hem benign hem de malign odakların bulunabilmesi yer almaktadır. Bu durumda, biyopsi sırasında malign odak yerine benign bir bölgeden örnek alınması tanısal hataya yol açabilmektedir. Ayrıca büyük nodüllerde kistik dejenerasyon, fibrozis ve hemorajik alanların daha sık görülmesi biyopsi materyalinin kalitesini olumsuz etkileyerek sitolojik yorumlamayı güçleştirebilir. Nodül boyutu arttıkça biyopsinin malign odakları temsil etme olasılığının azalması da yalancı negatiflikteki artışı açıklayan diğer önemli bir faktördür. Dolayısıyla, özellikle 2 cm'den büyük nodüllerde negatif sitoloji sonucunun tek başına güvenilir kabul edilmemesi gerektiği açıktır. Gharib ve arkadaşları, 2007 yılında, tiroid nodüllerinin büyüklüğünün İİA sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiren büyük bir retrospektif çalışma yapmışlardır. Çalışma, 1 cm'nin altındaki tiroid nodüllerinin biyopsi ile değerlendirilmesinin düşük doğruluk oranlarına yol açabileceğini belirtmiştir. Çapı 2 cm ve

üzerinde olan nodüller için İİA'nın doğruluğunun daha yüksek olduğunu ve malignite riskini doğru şekilde yansıttığını vurgulamıştır. Çalışmada, küçük nodüllerde biyopsi yapılması durumunda yanlış negatif oranlarının arttığı gözlemlenmiştir (3).

Benzer şekilde tiroid nodül çapı ve malignite ilişkisi incelendiğinde, literatürde birbirinden farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (78), 3 cm ve daha büyük olan nodüllerde malignite oranı %14,9; çapı <3 cm'den küçük nodüllerde ise nodüllerde %3,2 olarak belirtilmiştir. Ancak Ahn ve ark. ise 1398 tiroid nodülünü inceledikleri çalışmalarında, 1 cm'den küçük 402 nodülün %42'sinin malign özellik taşıdığını, 1 cm'den büyük 996 nodülün ise %15,9'unun malign özellikte olduğunu bildirmişlerdir (79).

Klinik ve ultrasonografik olarak şüpheli özellikler taşıyan büyük nodüllerde, yalancı negatifliği en aza indirmek amacıyla İİAB esnasında sitopatoloğun varlığı ise tanısal doğruluk açısından kritik bir faktördür. Literatürde sitopatolog katılımının, alınan materyalin yeterliliğini artırdığı ve tanısal doğruluğu anlamlı şekilde yükselttiği belirtilmektedir. Wu ve arkadaşları (80) sitopatolog katılımının yeterli örnekleme oranını artırdığını ve tekrar biyopsi gereksinimini azalttığını belirtmiştir. Nasuti ve arkadaşları (81) da benzer şekilde sonuçlar bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da sitopatoloğun yokluğunda yalancı negatiflik riskinin 76 kat artması, bu bulguyu güçlü biçimde desteklemektedir. Bu nedenle, özellikle şüpheli nodüllerde sitopatoloğun biyopsi sırasında aktif olarak yer alması tanısal başarıyı artıran temel bir unsurdur. Özellikle şüpheli nodüllerde sitopatoloğun katılımı, tanısal başarıyı artıran temel bir unsur olarak öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sitopatolog eşliğinde gerçekleştirilen İİAB işlemlerinde yetersiz materyal oranlarının azaldığı ve tanısal doğruluğun arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, İİAB'nin optimal etkinlikte uygulanabilmesi için multidisipliner yaklaşım içinde sitopatoloğun sürece dahil edilmesi önem taşımaktadır (81,82).

Literatürde, daha büyük tiroid nodüllerinin malignite oranının daha yüksek olduğu yönünde çok sayıda çalışma mevcuttur ve bu durum, 3 cm'den büyük tüm nodüller için tiroidektomi önerilerini artırmıştır. Bu nedenle, tiroid nodüllerinin yönetiminde İİAB'nin tanısal bir yardımcı olarak önemi giderek artmaktadır. Kuru ve arkadaşları (77) nodül çapı 4 cm'den küçük olan tiroid nodüllerinde İİAB'nin yanlış negatif oranının düşük olduğunu ve burada önemli olanın nodül boyutu değil, nodüllerdeki papiller tiroid karsinomlarının boyutu olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde, Siddiqui ve arkadaşları da (83) İİAB ile tanı konan

papiller tiroid karsinomlarının kaçırılan gruptaki tümörlere kıyasla anlamlı olarak daha büyük olduğunu göstermiştir.

Büyük tiroid nodüllerinde ultrason eşliğinde yapılan İİAB'nin performansını değerlendiren çalışmalardan bazıları (84), yanlış negatif oranını %0,7–1,8 olarak bildirirken bazı çalışmalar da (8,85) %9–16 aralığında bir oran saptamıştır. Bu çalışmada, büyük tiroid nodüllerinde benign İİAB sitolojisinin kanser için yüksek yanlış negatif oranına sahip olduğu (13%) ve foliküler lezyonların %34 oranında kaçırıldığı belirtilmiştir. Çalışmacılar, deneyimli bir sitopatologun çoğu yanlış negatif sonucu başlangıçta ortadan kaldıracılabileceğini önermiştir.

Özellikle 4 cm'den büyük nodüllerde, İİAB'nin yanlış negatif oranı daha küçük nodüllere kıyasla malignite için daha yüksek görünmektedir (4,8). Bu nedenle büyük nodüller için İİAB'nin etkinliği ve yönetimi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır; bazı raporlar (4,86,87), büyük nodüllerin malignite riskini artırdığını belirtirken bazıları (88,89) tam tersini öne sürmektedir. Daha önceki çalışmaların da belirttiği gibi, İİAB bazen tüm nodülün histolojisini tam olarak yansıtmayabilir (77,90). Bu durum, hatalı örnekleme, deneyimli bir ultrason operatörü ve sitopatoloğa bağlı olarak değişebilir.

Pinchot ve arkadaşları (4) yaptığı çalışmada, 4 cm'den büyük tiroid nodüllerinde İİAB'nin yanlış sonuçlar verdiğini ve tanısal lobektomi gerektirdiğini bildirmiştir. Ancak çalışmanın sonuçları, ultrason rehberliğinin kullanılmaması, sitopatolog katkısının rutin olmaması ve sitopatolog deneyiminin raporlanmaması gibi faktörlerden etkilenmiş olabilir. Carrillo ve arkadaşları (91) ise 159 hastalık prospektif bir çalışmada yalnızca 4 cm veya daha büyük nodüllerin yanlış negatif sonuçlarla ilişkili olduğunu belirtmiştir.

İİAB'nin performansı nodülün iç yapısına göre de değerlendirilmiştir. Grup 1'de (yalancı negatifler) nodüllerin %41,9'u solid, %58,1'i mikst yapıda olduğu; Grup 2'de (diğer tüm nodüller) ise solid nodül oranının %55,8, mikst oranının ise %44,2 olduğu görülmüştür. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, mikst yapının sitolojik değerlendirmeyi güçleştirebileceği düşünülmektedir. Ayrıca Grup 1'de sitopatolog katılım oranı yalnızca %7,4 iken Grup 2'de %85,2 gibi oldukça yüksek bir düzeydedir. Bu durum, yalancı negatif sonuçların önemli ölçüde sitopatolog eksikliğinden kaynaklandığını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda en önemli faktör sitopatolog katkısı olmuştur. Sitopatolog bulunmadığında yanlış negatif sonuç riski 76 kat artmıştır; ancak geniş güven aralıkları, güvenilirlik açısından dikkatli yorumlanmalıdır. Sitopatolog katkısı prosedüre ek süre gerektirmekte ve özellikle yoğun hasta

trafiği olan kliniklerde rutin olarak uygulanması zor olabilmektedir. Buna rağmen, takip gerektiren lezyonlarda sitopatolog katkısının yanlış negatif sonuçları azaltmak için önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda, İİAB'nin yanlış negatif oranı %11 olarak bulunmuştur. Yoon ve arkadaşları (84), 661 İİAB prosedürünü içeren geniş bir seride, ultrason eşliğinde yapılan İİAB'nin nodül boyutundan bağımsız olarak güvenilir bir tanı aracı olduğunu ve yanlış negatif oranını %1,8 olarak bildirmişlerdir. Başarıda kritik faktörler olarak iğne ucunun ultrasonla görünürlüğü ve sitopatolog katkısının yanlış negatif sonuçları azaltması gösterilmiştir. Porterfield ve arkadaşları (10) da benzer şekilde, yanlış negatif sonuçların başlıca nedenlerinin hatalı örnekleme ve yanlış sitoloji analizleri olduğunu vurgulamışlardır.

Ayrıca çalışmamızda nodül boyutu ile yanlış negatif sonuçlar arasında pozitif, sitopatolog katılımı ile yanlış negatif sonuçlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular literatürle uyumludur ve nodül boyutunun bağımsız bir değişken olarak yanlış negatif sonuçları artırdığı görülmüştür.

Buna karşın, McCoy ve 7 223 İİAB prosedürünü analiz etmiş ve yanlış negatif oranını %13–16 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada, büyük tiroid nodüllerinde benign İİAB sitolojisinin kanser için yüksek yanlış negatif oranına sahip olduğu (13%) ve foliküler lezyonların %34 oranında kaçırıldığı belirtilmiştir. Çalışmacılar, deneyimli bir sitopatologun çoğu yanlış negatif sonucu başlangıçta ortadan kaldırabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda elde edilen %11'lik yanlış negatif oranı, McCoy ve arkadaşlarının bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda nodül boyutu ile yanlış negatif sonuçlar arasında pozitif, sitopatolog katılımı ile yanlış negatif sonuçlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular literatürle uyumludur ve nodül boyutunun bağımsız bir değişken olarak yanlış negatif sonuçları artırdığı görülmüştür.

Çalışmanın güçlü yönleri arasında büyük hasta ve nodül sayısı (590 hasta, 730 nodül), nodüllerin ultrason özellikleri, iç yapı ve sınır durumlarının ayrıntılı olarak kaydedilmiş olması, ve İİAB ile histopatolojik karşılaştırmanın sistematik bir şekilde yapılması bulunmaktadır. Bu, nodül boyutuna göre İİAB doğruluğunu detaylı olarak incelememize olanak sağlamıştır.

Öte yandan, sınırlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışma tek merkezli olup, sitopatolog katılım oranı bazı nodüllerde sınırlı kalmıştır. Bu durum, yalancı negatif oranlarının etkilenmesine neden olabilir. Ayrıca bazı hastalarda birden fazla nodülün biyopsi edilmesi, nodül bazında analizlerde veri karışıklığı yaratabilir. Nodüllerin homojen olmaması ve ultrason değerlendirme farklılıkları da sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlandırabilir.

Sonuç olarak, literatürdeki en geniş serilerden biri olan bu çalışmada, tiroid nodüllerinde malignite için yüksek yanlış negatif sonuçların azaltılmasında sitopatolog katkısının önemine dikkat çekilmektedir. İİAB'nin güvenilirliği, örnekleme hataları, yetersiz lam hazırlıkları ve deneyimli radyolog ile sitopatolog gerekliliği gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Nodül boyutunun artışı, yanlış negatif sonuçları artırsa da, deneyimli bir ultrason operatörü ile sitopatolog kombinasyonunun kullanılması bu riskleri minimize etmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, geniş hasta serisiyle tiroid nodüllerinde İİAB'nin tanısal doğruluğunu değerlendirmiş ve yöntemle ilişkili belirleyici faktörleri ortaya koymuştur. Bulgularımız, İİAB'nin güvenilir ve klinik pratikte vazgeçilmez bir tanı aracı olduğunu, ancak sonuçların doğruluğunun bazı kritik faktörlere bağlı olarak değiştiğini göstermektedir.

Özellikle nodül boyutunun artması ile yanlış negatiflik oranlarının belirgin şekilde yükseldiği saptanmıştır. Bu durum, büyük nodüllerde heterojen yapının ve örnekleme hatalarının daha sık görülmesi ile açıklanabilir. Bununla birlikte, çalışmamızın en çarpıcı sonucu sitopatoloğun biyopsi sırasındaki varlığı olmuştur. Sitopatolog katkısı, alınan materyalin yeterliliğini ve tanısal doğruluğu anlamlı biçimde artırmış; sitopatoloğun bulunmadığı durumlarda yanlış negatiflik riskinin çok yüksek olduğu ortaya konmuştur.

Sonuçlarımız, İİAB'nin tek başına mutlak tanı yöntemi olarak değerlendirilmemesi gerektiğini, klinik ve radyolojik bulgularla birlikte bütüncül bir yaklaşımla yorumlanmasının zorunlu olduğunu göstermektedir. Büyük nodüllerde ve şüpheli olgularda sitopatolog eşliğinde yapılan biyopsiler, tanısal güvenilirliği artırmak açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, özellikle yüksek hacimli merkezlerde sitopatolog katkısının rutin uygulamaya dahil edilmesi önerilmektedir.

Genel olarak, İİAB tiroid nodüllerinde yüksek doğruluk oranı ile güvenilir bir yöntemdir; ancak yanlış negatiflik riskini azaltmak için uygun hasta seçimi, deneyimli radyologlar tarafından ultrason eşliğinde uygulanması ve sitopatolog desteği ile sürdürülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gharib H. Current evaluation of thyroid nodules. *Trends Endocrinol Metab.* **1994**;5(9):365-369.
2. Bouvet M, Feldman JJ, Gill GN, et al. Surgical management of the thyroid nodule: patient selection based on the results of fine-needle aspiration cytology. *Laryngoscope.* **1992**;102(12Pt1):1353–1356.
3. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* **1993**;118(4):282–289.
4. Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg.* **2009**;144(7):649–654.
5. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review.
6. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid.* **1998**;8(7):565–569.
7. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid.* **1998**;8(4):283–289.
8. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery.* **2007**;142(6):837–844.
9. Meko JB, Norton JA. Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. *Surgery.* **1995**;118(6):996–1003.
10. Porterfield JR Jr, Grant CS, Dean DS, et al. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery.* **2008**;144(6):963–969.
11. Kierszenbaum AL. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. 1st ed. Demir R, ed. İstanbul: Palma Yayıncılık; **2006**.
12. Moore KL, Persaud TVN. *Klinik yönleriyle insan embriyolojisi*. 8th ed. Dalçık H, Yıldırım M, eds. İstanbul: Nobel Kitabevi; **2009**.
13. Sternberg SS. *Histology for Pathologists*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; **1997**:1075-1085.

14. Drake RL, Vogl W, Mitchell AW. *Gray's Anatomy*. Edited by Yıldırım M. 1st ed. İstanbul, Turkey: Güneş Kitabevi; **2007**.
15. Moore KL. The Neck. In: Moore KL, ed. *Clinically Oriented Anatomy*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; **1992**:783-852.
16. İşgör A. Anatomi. In: İşgör A, ed. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul, Türkiye: Avrupa Tıp; **2000**:515-540.
17. Snell RS. *Clinical Anatomy for Medical Students*. 4th ed. Boston, MA: Little, Brown; **1992**:752-754.
18. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*. **2010**;31(2):139-170.
19. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol*. **2004**;29(3):139-150.
20. Scott DA, Wang R, Kreman TM, et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet*. **1999**;21(4):440-443.
21. Behar R, Arganini M, Wu TC, et al. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery*. **1986**;100(6):1121-1127.
22. Porterfield JR Jr, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease). *World J Surg*. **2008**;32(7):1278-1284.
23. Elorza JL, Echenique-Elizonda M. Acute suppurative thyroiditis. *J Am Coll Surg*. **2002**;195(5):729-730.
24. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. *World J Surg*. **2008**;32(5):688-692.
25. Volpé R. The pathology of thyroiditis. *Hum Pathol*. **1978**;Jul;9(4):429-38.
26. Wang PW, Chen HY, Li CH, Liu RT, Chien WY, Tung SC. Tc-99m pertechnetate trapping and thyroid function in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Nucl Med*. **1994**;19(3):177-80.

27. Doniach D, Bottazzo GF, Russell RC. Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin Endocrinol Metab.* **1979**;8(1):63-80
28. Hennessey JV. Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* **2011**;96(10):3031-3041.
29. Shibutani Y, Inoue D, Koshiyama H, Mori T. Thyroid hemiagenesis with subacute thyroiditis. *Thyroid.* **1995**;Apr;5(2):133-5.
30. Burinickardi FC, Charles F. Thyroid, parathyroid, adrenal. In: Lal G, Clark HO, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; **2010**:1343-1408.
31. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* **2006**;295(18):2164-2167.
32. Rahman AG. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer: recommended guideline. *Oman Med J.* **2011**;26(1):56-58.
33. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* **2009**;19(11):1167-1214.
34. Jameson JL, De Groot LJ. Thyroid neoplasia. In: Pacini F, Marchisotta S, De Groot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; **2010**:1668-1701.
35. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* **1998**;338:297-306.
36. Guerrero AM, Clark HO. Controversies in the management of papillary thyroid cancer revisited. *ISRN Oncol.* **2011**;2011:1-5.
37. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* **2005**;2:82-91.
38. Melmed S, et al. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; **2011**:440-475.
39. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* **2008**;22:955-969.

40. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* **2005**;90:5747-5753.
41. Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology of thyroid and parathyroid disease. In: Mills SE, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; **2004**:557-595.
42. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer.* **1998**;83:2638-2648.
43. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. *Semin Surg Oncol.* **1999**;16:64-69.
44. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **2008**;37(2):525-538.
45. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems. *Cancer.* **2000**;88(5):1139-1148.
46. Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology.* **1996**;28:25-32.
47. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med.* **1985**;312:601-604.
48. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg.* **2004**;91:569-574.
49. Prades JM, Dumollard JM, Timoshenko A, et al. Multinodular goiter: surgical management and histopathological findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **2002**;259:217-221.
50. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* **1993**;328:553-559.
51. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* **1997**;126:226-231.

52. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery*. **2001**;130(6):941-946.
53. Are C, Hsu JF, Schoder H, et al. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann Surg Oncol*. **2007**;14(1):239-247.
54. Yousem DM, Huang T, Loevner LA, et al. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. **1997**;18(8):1423-1428.
55. Sklar CA, Whitton J, Mertens AC, Stovall M, Green DM, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. **2000**;85(9):3227-3232.
56. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG, Taur A. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. **2009**;30(9):742-748.
57. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. **2006**;91(11):4295-4301.
58. Gerschpacher M, Göbl C, Anderwald C, Gessl A, Krebs M. Thyrotropin serum concentrations in patients with papillary thyroid microcancers. *Thyroid*. **2010**;20(4):389-392.
59. Giovanella L, Fasolini F, Suriano S, Mazzucchelli L. Hyperfunctioning solid/trabecular follicular carcinoma of the thyroid gland. *J Oncol*. **2010**;2010:635984.
60. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg*. **1981**;3(4):297-322.
61. Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. Boston, MA: Springer US; **2000**:71-86.

62. Einhorn J, Franzen S. Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease. *Acta Radiol.* **1962**;58:321–336.
63. Hamburger JI, Hamburger SW. Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. *Surgery.* **1985**;98:307–312.
64. Burch HB, Burman KD, Reed HL, Buckner L, Raber T, Ownbey JL. Fine needle aspiration of thyroid nodules: determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. *Acta Cytol.* **1996**;40:1176–1183.
65. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules II: scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg.* **1981**;3:297–322.
66. Cibas ES, Ali SZ. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol.* **2009**;132(5):658–665.
67. Caraway NP, Sneige N, Samaan NA. Diagnostic pitfalls in thyroid fine-needle aspiration: a review of 394 cases. *Diagn Cytopathol.* **1993**;9(3):345-350.
68. Harach HR, Zusman SB. Cytologic findings in the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol.* **1992**;36(2):142-146.
69. Sidawy MK, Del Vecchio DM, Knoll SM. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: correlation between cytology and histology and evaluation of discrepant cases. *Cancer.* **1997**;81(4):253-259.
70. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* **2012**;56(4):333-339.
71. Asp AA, Georgitis W, Waldron EJ, Sims JE, Kidd GS 2nd. Fine needle aspiration of the thyroid: use in an average health care facility. *Am J Med.* **1987**;83(3):489-493.
72. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, Skinnari P, Sundblad R, Willems JS. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am.* **1979**;59(1):3-18.

73. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* **2002**;87(11):4924-4927.
74. Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg.* **2009**;144(7):649-655.
75. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules ≥ 4 cm in size. *Surgery.* **2007**;142(6):837-844.
76. Mittendorf EA, McHenry CR. Follow-up evaluation and clinical course of patients with benign nodular thyroid disease. *Am Surg.* **1999**;65(7):653-658.
77. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg.* **2010**;395(2):127-132.
78. 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.
79. Ahn SS, Kim EK, Kang DR, Lim SK, Kwak JY, Kim MJ. Biopsy of thyroid nodules: comparison of three sets of guidelines. *AJR Am J Roentgenol.* **2010**;194(1):31-37.
80. Wu M. A comparative study of 200 head and neck FNAs performed by a cytopathologist with versus without ultrasound guidance: Evidence for improved diagnostic value with ultrasound guidance. *Diagn Cytopathol.* **2011**;39:743–51.
81. Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: Review of 5,688 cases. *Diagn Cytopathol.* **2002**;27(1):1–4.
82. Silverman JF, West RL, Larkin EW, et al. The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer.* **1986**;57(6):1164-1170.

83. Siddiqui MA, Griffith KA, Michael CW, Pu RT. Nodule heterogeneity as shown by size differences between the targeted nodule and the tumor in thyroidectomy specimen: a cause for a false-negative diagnosis of papillary thyroid carcinoma on fine-needle aspiration. *Cancer*. **2008**;114(1):27–33.
84. Yoon JH, Kwak JY, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3 cm or larger. *Thyroid*. **2011**;21(9):993-1000.
85. Lew JI, Snyder RA, Sanchez YM, Solorzano CC. Fine needle aspiration of the thyroid: correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. *J Am Coll Surg*. **2011**;213(1):188-194.
86. Schlinkert RT, Van Heerden JA, Goellner JR, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is suspicious for follicular neoplasm. *Mayo Clin Proc*. **1997**;72(10):913-916.
87. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg*. **2003**;186(6):702-709.
88. McHenry CR, Huh ES, Machekano RN. Is nodule size an independent predictor of thyroid malignancy? *Surgery*. **2008**;144(6):1062-1068.
89. Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of 120 patients. *Thyroid*. **2000**;10(8):709-712.
90. Raj MD, Grodski S, Martin SA, Yeung M, Serpell JW. The role of fine-needle aspiration cytology in the surgical management of thyroid cancer. *ANZ J Surg*. **2010**;80(11):827-830.
91. Carrillo JF, Frias-Mendivil M, Ochoa-Carrillo FJ, Ibarra M. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid combined with an evaluation of clinical and radiologic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. **2000**;122(6):917-921.