

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

TİROİD NODÜLLERİNDE ULTRASON REHBERLİĞİNDE İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİOPSİSİNİN TANI DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Reyhan KARAGÜL

SAMSUN 2010

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 2004-2010 yılları arasında uzmanlık eğitimim sırasında emeği geçen, bilgi ve sabrını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Mustafa Bekir Selçuk olmak üzere değerli hocalarım Prof.Dr. Hüseyin Akan, Prof.Dr. Lütfi İncesu, Prof.Dr. Murat Danacı, Prof.Dr. Çetin Çelenk, Doç.Dr. Ümit Belet, Doç.Dr. Selim Nural, Doç.Dr. Muzaffer Elmalı, Yrd.Doç. Dr. Türkay Yalın, Yrd.Doç. Dr. İlkey Koray Bayrak, Yrd.Doç Dr. Meltem Ceyhan ve Yrd.Doç. Dr. Veysel Polat'a, çalışma arkadaşlarıma ve tüm radyoloji çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşime ve sonsuz yardımları için anneme teşekkür ederim.

Dr. Reyhan KARAGÜL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
TİROİD BEZİ	2
Embriyolojisi	2
Histoloji	4
Fizyolojisi	5
Anatomisi	6
TİROİD BEZİ PATOLOJİLERİNDE RADYOLOJİK TANI	9
Ultrasonografi	9
Doppler Ultrasonografi	13
Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans	17
İğne Biopsisi	17
TİROİD NODÜLLERİ	18
Epidemiyoloji	18
Tiroidin Nodüler Hastalıkları	19
Tiroid Bezi Tümörleri	20
Nodüllerin Ultrasonografik Özellikleri	26
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	30
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

T3: Triiodotironin

T4: Tiroksin

APUD: Amine Precursor Uptake Decarboxylase

TRH: Tirotropin serbestleştirici hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon (tirotropin)

MIT: Monoiyodotirozin

DIT: Diiyodotirozin

TBG: Tiroksin Bağlayan Globulin

TBPA: Tiroksin Bağlayan Prealbumin

MNG: Multinodüler guatr

RDUS: Renkli Doppler ultrasonografi

PDUS: Power Doppler ultrasonografi

US: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

T1A: T1 Ağırlıklı

T2A: T2 Ağırlıklı

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

HZ: Hertz

A-V: Arteriyo-venöz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: US dalgalarının farklı maddeler içindeki yayılım hızı

Tablo 2: Farklı maddeler için akustik empedans değerleri

Tablo 3: WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Tiroid Tümörleri Sınıflaması

Tablo 4: Grupların sitolojik özellikleri

Tablo 5: Grupların cinslere göre dağılımı

Tablo 6: Grupların ortalama girişim sayıları

Tablo 7: Nodül boyutlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 8: Grupların iç yapılarına göre dağılımı

Tablo 9: Nodüllerin sitolojik özelliklerin nodüllerin iç yapılarına göre dağılımı

Tablo 10: Nodüllerin sitolojik özelliklerinin nodül boyutlarına göre dağılımı

Tablo 11: Nodüllerin sitolojik özelliklerinin cinslere göre dağılımı

Tablo 12: Nodül boyutlarına göre girişim sayıları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 1-4 faringeal arklar ile birlikte 1-2. farengeal arklar arasında 5. haftada beliren tiroid primordiumun kaynağı olan foramen cecum

Şekil 2: **A.** Faringeal yarık ve poşların gelişimi **B.** Çeşitli farengeal poşlardan gelişim gösteren yapılar

Şekil 3: Tiroid bezinin histolojik görünümü

Şekil 4: Tiroid bezinin anatomisi

Şekil 5: Tiroid bezinin anatomisi

Şekil 6: Ultrasonografik çözünürlük

Şekil 7: Doppler açısı (θ Açısı).

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı kliniğimizde yapılan biyopsiler ve sonuçlarını değerlendirmek, elde ettiğimiz sonuçların literatürle kıyaslayarak kliniğimizde yapılan işlemlerin başarı oranlarını, varsa yetersizliklerini ortaya koyup tartışmak ve bu şekilde eksikliklerimizi değerlendirip gerekli düzenlemeleri yapmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2008 ve Aralık 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı girişimsel radyoloji bölümünde US eşliğinde tiroid İİAB yapılan toplam 933 tiroid nodülünün sitoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi.

US eşliğinde tiroid İİAB yapılan hastalarda, tiroid bezinde saptanan nodülün boyutu ve nodül iç yapısı (solid, semisolid, kistik) kaydedilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Patoloji değerlendirmesi sonrasında alınan materyalin, değerlendirme için yeterli olup olmadığına bakıldı ve buna göre materyal yeterli ve materyal yetersiz olarak iki grup oluşturuldu. Sitoloji materyali malignite negatif, kategorize edilemeyen, malignite şüpheli ve malignite pozitif olan hastalar materyal yeterli gruba (grup 1), sitoloji materyali nondiagnostik materyal olarak değerlendirilen hastalar materyal yetersiz gruba (grup 2) dahil edildi. Elde edilen sonuçlar hasta cinsiyeti, nodül boyutu, nodül iç yapısı ve girişim sayısı özelliklerine göre değerlendirildi.

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi.

Bulgular: Sitoloji sonuçlarına göre 643 (%68,9) olgu materyal yeterli (grup 1), 290 (%31,1) olgu ise materyal yetersiz (grup 2) gruba dahil edildi. Materyal yeterli grupta 452 (%48,5) olgu malignite negatif, 99 (%10,6) olgu kategorize edilemeyen, 82 (%8,7) olgu malignite şüpheli, 10 (%1,1) olgu malignite pozitif olarak değerlendirildi. Materyal yetersiz grubu oluşturan (grup 2) 290 (%31,1) olgunun sitoloji sonucu nondiagnostik materyal olarak rapor edildi. Materyal yeterli grupta ortalama girişim sayısı $2,6 \pm 0,8$, materyal yetersiz grupta girişim sayısı $2,2 \pm 0,7$ olup iki grup arasında istatistiksel fark saptandı ($p < 0,001$). Nodül boyutu açısından karşılaştırıldığında grup 2 olgularındaki nodül boyutları, grup 1 olgularındaki nodül boyutlarından daha küçüktü. İki grup arasında nodül boyutları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

($p=0,002$). Gruplar iç yapıları açısından karşılaştırıldığından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Nodüllerin boyutları sitolojik sonuçlar ile karşılaştırıldığında fark saptanmadı.

Sonuç: Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar göstermiştir ki İİAB tanı değeri literatürün altındadır. Deneyimli radyolog, deneyimli sitopatolog ve biyopsi işleminde yeterlilik kararının radyolog ve patolog birlikteliği ile verilmesi daha yüksek oranda tanı konulabilmesini sağlayacaktır. Böylece tekrarlayan biyopsi ve gereksiz cerrahi girişimlerin önüne geçilebilir.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the biopsies and their outcomes that were performed in our clinic, to discuss the success rates and if available the insufficiency of performed processes in our clinic by comparing obtained outcomes with the literature and thus, performing the necessary configurations by evaluating our insufficiencies.

Material and Method: In this study, the cytology outcomes of total 933 thyroid nodules that were performed US guided thyroid fine-needle aspiration biopsy in Ondokuz Mayıs University Medicine Faculty Radiology Department Interventional Radiology Department between January 2008 and December 2009 were examined retrospectively.

Among the patients who were performed US guided thyroid fine-needle aspiration biopsy, the patients whose size and internal structure (solid, semisolid, cystic) of nodule that was determined in the thyroid gland were recorded were included in the study.

It was evaluated if the material that was obtained after pathological evaluation was enough or not for evaluation and accordingly two groups were comprised as material enough or material inadequate. The patients whose cytologic material was malignancy negative, unclassifiable, malignancy suspicious and malignancy positive were included in the material enough group (group 1), the patients whose cytologic material was nondiagnostic material were included in the material inadequate group (group 2). The obtained outcomes were evaluated according to patient sex, nodule size, nodule internal structure and intervention count features.

After coding the data obtained from investigation, they were transferred to computer by SPSS 15.0 packaged software and were analysed.

Results: According to cytology outcomes, 643 (%68,9) cases were included in the material enough group (group 1), 290 (%31,1) cases were included in the material inadequate group (group 2). In the material enough group, 452 (%48,5) cases were evaluated as malignancy negative, 99 (%10,6) as unclassified, 82 (%8,7) as malignancy suspicious and 10 (%1,1) cases as malignancy positive. The cytology

outcome of 290 (%31,1) cases that constitute material inadequate group (group 2) was reported as nondiagnostic material. The mean intervention number was $2,6 \pm 0,8$ in material enough group and $2,2 \pm 0,7$ in material inadequate group and a statistically significant difference was determined between two groups ($p < 0,001$). When compared in terms of nodule size, the nodule sizes of group 2 cases were smaller than the nodule sizes of group 1 cases. A statistically significant difference was determined between two groups in terms of nodule sizes ($p = 0,002$). When the groups were compared in terms of internal structure, no statistically difference was determined. When the sizes of nodules were compared with the cytologic outcomes, no difference was determined.

Conclusion: The outcomes that we obtained in our study showed that the diagnosis value of fine-needle aspiration biopsy was below the literature. Practiced radiologist, practiced cytopatholog and giving the sufficiency decide with radiologist and patholog together would provide higher level of diagnosis. Thus, recurrent biopsy and redundant surgery interventions could be prevented.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri toplumda sık rastlanan lezyonlar olup klinik olarak normal tiroid bezine sahip erişkinlerin %50'sinde görülmektedir (1-3). Ancak bu nodüllerin sadece %5'i maligndir (4-7). Malign tiroid hastalıklarının çoğunluğunun yavaş seyirli ve tedavi sonrası yaşam sürelerinin uzun olması, erken tanının önemini artırmaktadır. Klinik hikaye, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri benign ve malign lezyonların ayırımının tam olarak yapılabilmesi için yeterli değildir.

İnce iğne aspirasyon biopsisinin (İİAB) malign nodüler lezyonların tanısında en güvenilir yöntem olduğu kabul edilmektedir (8-12). İİAB hızlı ve kolay uygulanan minimal invaziv bir yöntem olması nedeniyle gün geçtikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır. Tiroid bezi patolojilerinin değerlendirilmesindeki en kesin tanı yöntemi olarak kullanılan ince iğne aspirasyon biopsisinin geleneksel yöntemle yapılmasında bazı zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu sorunların en önemlileri bazı nodüllerin küçük olması ya da kistik komponentlerinin bulunmasıdır. Tiroid nodülleri ancak 1-1,5cm boyutlarına ulaştığında palpasyonla saptanabilir (13). Palpe edilebilen nodüllerde bile solid kısımdan örnekleme yapabilmek önemli bir problemdir. Ultrasonografi (US) tiroid bezi patolojilerini değerlendirmede ilk tercih edilecek radyolojik tanı yöntemi olup kolay ve uygulama süresi oldukça kısadır. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında ve takibinde etkin bir görüntüleme yöntemidir. Lezyonun malign özellikler taşıyıp taşımadığı hakkında bilgi verebilir. İİAB'sinin US eşliğinde yapılması hem kistik komponenti olan nodüllerde yeterli materyal alabilme oranını artırır, hem de 1cm'den küçük nodüllerde değerlendirebilme yapılabilmesini sağlar. Şüpheli bir tiroid lezyonları karakterize etmekte US eşliğinde İİAB en uygun yoldur (14).

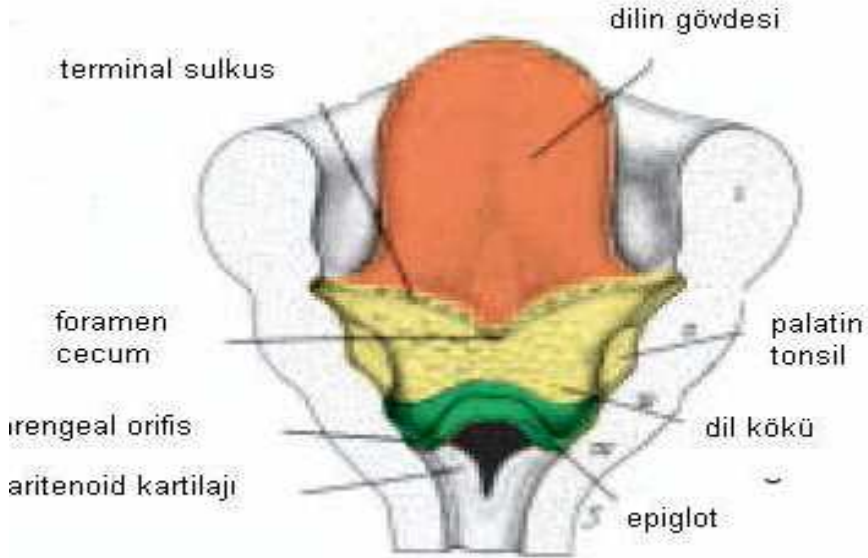
Ocak 2008–Aralık 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda uygulanmış ultrasonografi eşliğinde yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biopsilerini retrospektif olarak inceledik. Bu çalışmada amacımız kliniğimizde yapılan biyopsiler ve sonuçlarını değerlendirmek, elde ettiğimiz sonuçların literatürle kıyaslayarak kliniğimizde yapılan işlemlerin başarı oranlarını, varsa yetersizliklerini ortaya koyup tartışmak ve bu şekilde eksikliklerimizi değerlendirip gerekli düzenlemeleri yapmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1 TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ:

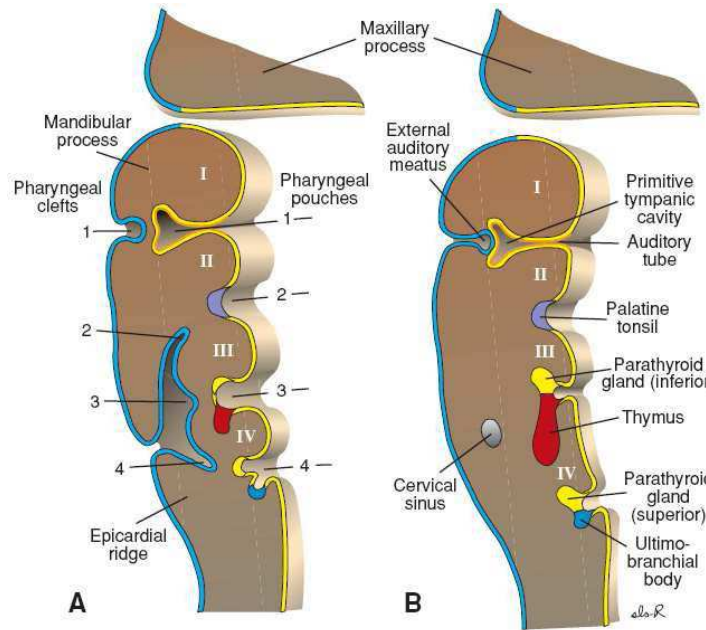
En erken gelişen glandüler yapı olan tiroid bezi, embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısı olup, embriyolojik hayatın 24. gününde primitif farinksin tabanında orta hatta birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve “foramen caecum” adını alır. Divertikülün distal lümeni, hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar ve iki tiroid lobu oluşur (15) (Şekil:1).



Şekil 1: 1-4 faringeal arklar ile birlikte 1-2. farengeal arklar arasında 5. haftada beliren tiroid primordiumun kaynağı olan foramen cecum

Altıncı haftadan itibaren üçüncü faringeal poşun dorsal kısımları alt paratiroidlere, ventral kısımları ise primitif timusa dönüşür. Dördüncü faringeal poş, dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılırken dorsal kısımdan üst paratiroidler, ventral

kısımdan ise nöral kristadan gelen hücrelerin eklenmesi ile ultimobranchial cisim meydana gelir. Tiroid aşağıya inmeye devam ederken dördüncü ve beşinci faringial poşların ultimobranchial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. Lateral komponentlerden tiroidin kalsitonin salgılayan C hücreleri meydana gelir (15,16,17). Alt paratiroidler timusla birlikte farinks duvarından ayrılarak kaudal ve medial bölgelere doğru giderler ve sonrasında timustan ayrılıp tiroid bezinin alt bölgesi civarına yerleşirler. Timus ise daha aşağıya inip alt boyun ve mediastene yerleşir (15,16,17). (Şekil 2).



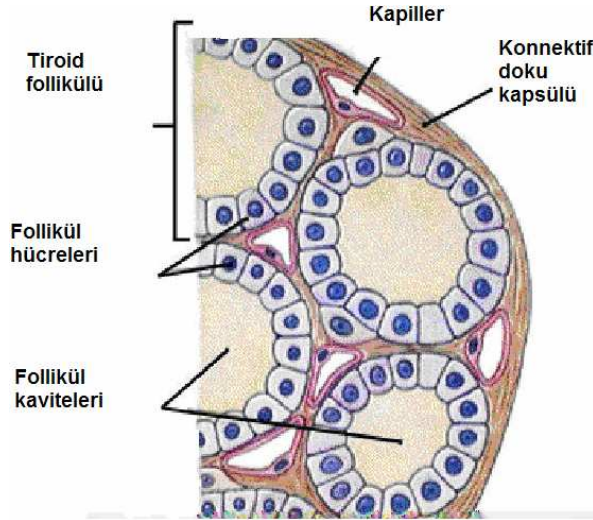
Şekil 2: A. Faringeal yarıklar ve poşların gelişimi **B.** Çeşitli faringeal poşlardan gelişim gösteren yapılar

Tiroid kaudale doğru ilerlerken divertikülün açık kalan kısmı uzayıp tiroglossal kanal ismini alır ve çoğu kez dejenerasyona uğrayıp kaybolur. Yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır. Gelişimsel anomaliler tiroid gelişiminde kritik devre olan ilk yedi haftalık süreçte ortaya çıkar (15,16,17). İntrauterin onuncu hafta sonunda bezde foliküller meydana gelir. Onikinci haftanın sonunda ise iyot tutulumu ve kolloid üretimi başlar. Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimüle edici hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlayıp bezdeki iyot konsantrasyonu yüksek seviyelere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalar itibarı ile hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksı normal fonksiyonuna

ulaşır. TSH, triiodotironin (T3) ve T4 doğum sonrası birkaç hafta içinde normal erişkindeki düzeylerine ulaşır (15,17,18). Birçok doku ve organ embriyolojik gelişimleri sırasında tiroid bezinden geçerek aşağıya doğru indiklerinden mediastinum, kalp veya diafragma gibi ektopik odaklara tiroid dokusunu taşıyabilirler ve nadiren bu odaklardan kist veya tümörler gelişebilir (19,20).

2.1.2 TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ:

Embriyolojik olarak gelişimi tamamlayan tiroid bezini fibröz bir kapsül çevreler. Bu kapsül bez içine septalar gönderip bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlar tiroidin temel yapısı olan folliküllerden meydana gelir. Her lobül ortalama 20-40 follikül içerir. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bunu çevreleyen bazal membrandan meydana gelir. Follikül hücresine tiroisit adı da verilir (17). Epitel hücresi bez inaktifken düz olup aktif durumda kolumnardır (21). Bir tiroid folikülünde üç tip hücre vardır bunlar hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ile oksifilik hücreler (hürthle) ve lümenle ilişkili olmayan fakat bazal membranla ilişkili olan parafolliküler hücrelerdir. Bu hücreler A,B,C hücreleri ismini de alır. A hücresi normal follikül hücresi olup (tiroisit) tiroid hormonlarının yapımı ve salınımından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (hürthle hücresi, onkosid, askanazy hücresi) fazla miktarda serotonin toplar, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapar ancak yine de fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (17). Tiroglobulin follikül hücresi yüzeyindeki mikrovillüsler ile follikül boşluğuna verilir (21). C hücreleri (parafolliküler hücre) asıl olarak kalsitonin yapım ve salınımından sorumlu olup TSH'nın kontrolünde değildir. Aynı zamanda 'Amine Precursor Uptake Decarboxylase' (APUD) sisteminin de bir parçasıdır (17). Kalsitonin vücut kalsiyum dengesinde görev yapar (21) (Şekil 3).



Şekil 3: Tiroid bezinin histolojik görünümü

2.1.3 TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ:

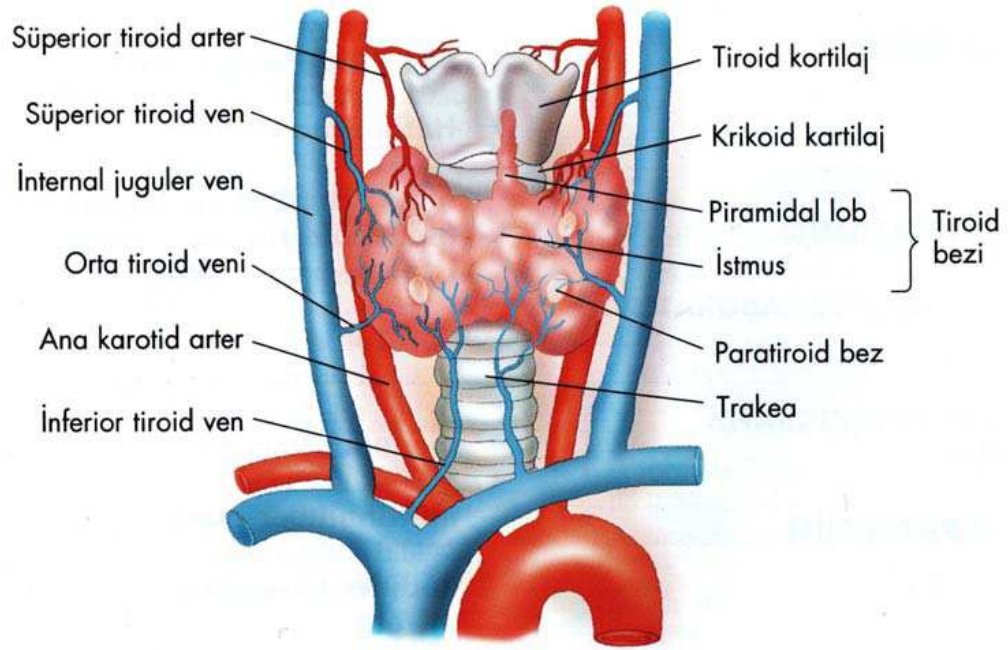
Tiroidin folliküler hücrelerinden T4 ve T3 hormonları salgınır. T4'ün tamamı, T3'ün %10'u bez tarafından salgınırken T3'ün geriye kalanı periferik dokulardan T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur (22,23). Parafolliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında yer alan kalsitonin salgınır. T3 ve T4 genel olarak bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanıp protein yapımını regüle ederler. Mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırıp membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi önemli fonksiyonlarda görev alırlar. Bu açıdan tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidir. T3 ve T4 salgınımı anterior hipofizden salgınan TSH kontrolü altındadır. TSH hipofizden pulsatil ve diüurnal olarak salgılanır. TSH uyarısı ile T3 ve T4 salgınımı uyarılırken kandaki T4 ve T3 artışı hipofizden TSH salgınımını süprese eder (negatif feed-back). TSH salgınımı hipotalamustan salgılanan tiotropin releasing hormon (TRH) kontrolü altındadır. T3 ve T4 sekresyonunun artması metabolizma hızını %60-100 oranında artırabilir. Salgı ortadan kalkınca metabolizma hızı normalin %40 altına düşer (24). Tiroid hormonlarının oluşumu eksojen iyot alımına bağlıdır. Follikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanarak monoiyodotironin (MIT), iki iyot bağlanarak diiyodotironin (DIT) oluşur. İki DIT eşleşince T4, bir MIT ile bir DIT eşleşince ise T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobüline bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanırlar. Bu depo vücudun bir-üç aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. T3 ve T4 tiroglobülinden ayrılarak kana serbest hormon şeklinde salgınırlar ve tama yakını plazma proteinlerine

bağlanırlar. Bu proteinlerden hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan bir glikoprotein olan tiroksin bağlayan globülin (TBG)' dir ve hormonların 2/3'ünü bağlar (24). Bununla birlikte tiroksin bağlama kapasitesi en düşük olan TBG, en yüksek olan ise albumindir (23). TBG' nin T3' e bağlanma eğilimi T4' den daha düşüktür.

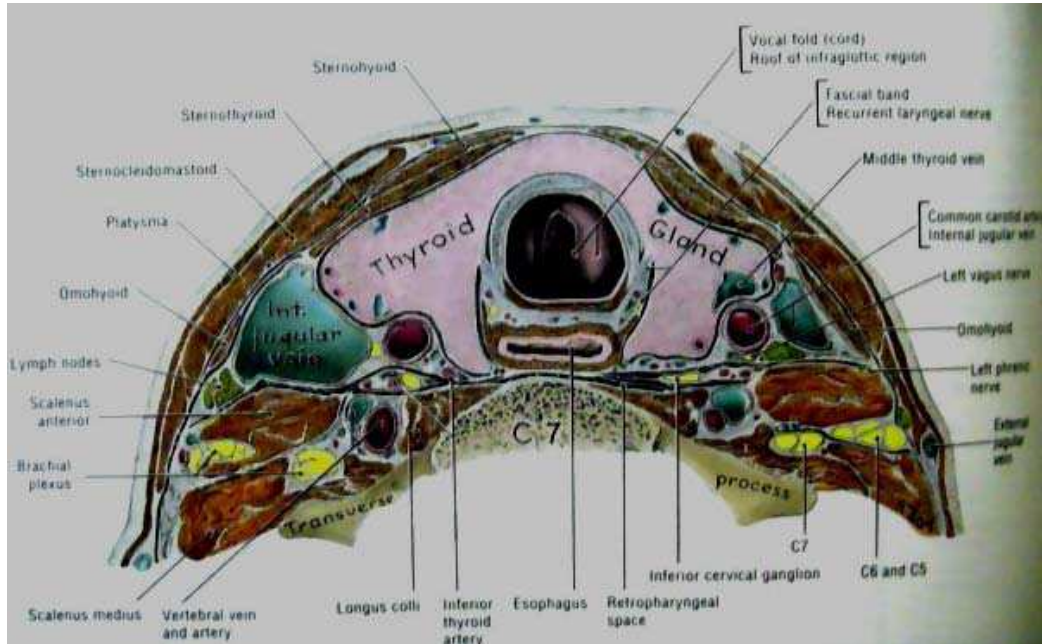
Tiroid hormonlarının $\frac{1}{4}$ 'ü tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA), $\frac{1}{10}$ 'u da albumine bağlanır. Plazmada hormonların ancak %0,02'si serbest halde bulunur ve fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluştururlar. Tiroid bezinden salınan hormonların %90'ı T4, %10'u T3'dür ancak T4'ün önemli bir kısmı (%75-85) kanda T3'e çevrilir (deiyodinasyon). Bu önemli bir olaydır çünkü T3, T4'den yaklaşık 4 kat daha aktiftir. Yarılanma ömürleri T3'de bir gün, T4'de ise yedi gündür. Bu hormonlar hedef hücreye pasif diffüzyon veya ATP bağımlı aktif transportla geçer ve hedef hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (24) .

2.1.4 TİROİD BEZİ ANATOMİSİ:

Tiroid bezi, C5-T1 vertebralar düzeyinde, boynun ön-alt kısmında yerleşmiş endokrin bir organdır (25). Erişkinde bez yaklaşık 15-30 gram ağırlığında olup, açık kahverengi ve serttir. Ortada bir istmusla birleşen iki lobdan meydana gelir (24,26,27). Normal kişilerin %10-40'ında istmusdan hyoid kemiğe doğru uzanan üçüncü bir lob (piramidal lob) daha bulunur (28). Piramidal lob tiroglossal kanal kalıntısıdır ve çoğunlukla orta hattın biraz solunda ve tiroid kıkırdağına kadar uzanır (27). Loblar ortalama 4cm uzunluğunda, 2cm eninde ve 2cm kalınlığındadır. İsthmus ise sıklıkla 2-6mm kalınlıktadır (24,26,27). İsthmusun arka yüzü genellikle 2. ve 3. trakea halkalarının ön yüzüne oturur (29). Her bir lob trakea lateralinde yer alıp, süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohyoid) bulunur. Arka medialde, özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (24,26,27). Tiroid bezi bağımsız bir fibröz kapsül ile sarılıdır (gerçek kapsül). Bu kapsülün dışında yer alan fascia paratrakealis, trakea, özofagus, larinks ve tiroid bezini ortak olarak sarar (yalancı kapsül). Bu nedenle tiroid yutkunma sırasında larinksle birlikte hareket eder. Tiroid bezini saran ince fibröz kapsül, organın parankimine sokularak, düzensiz şekilli psödolobüller meydana getirir (25,28,29,30) (Şekil 4-5).



Şekil 4: Tiroid bezinin anatomisi



Şekil 5: Tiroid bezinin anatomisi

2.1.4.1 ARTERLERİ:

Tiroid, bütün endokrin bezlerde olduğu gibi damarlar bakımından oldukça zengindir. 4-6 ml-gr/dakika kan akımına sahip olup, sağ lob, sol lobdan daha fazla damarlıdır (29). Bezin kanlanması dört ana arter tarafından sağlanmaktadır.

Süperior Tiroidal Arter: Eksternal karotid arterin ilk dalıdır ve tiroid kartilajının hemen üzerinden çıkar. Her bir tiroid lobunun üst kutbuna doğru, inferior faringeal konstriktör kasın medialinde bulunarak inferiora doğru iner. Üst polde süperior tiroidal arter anterior ve posterior dallarına ayrılır. Ancak bazen lateral dalı da görülebilir. Anterior dal diğer taraftaki karşılığı ile, posterior dal ise inferior tiroidal arterin dalları ile anastomoz yapar. Posterior daldan çıkan küçük bir paratiroid arter, üst paratiroid bezlere gider (18,24,26) .

İnferior Tiroidal Arter: Genellikle trunkus tiroservikaliden, nadiren de subklavyan arterden köken alır. Karotis kılıfının arkasından yukarı doğru seyrederek Krikoid kırıldak seviyesinde mediale doğru karotis arterini arkadan çaprazlayarak döner ve aşağı doğru inerek tiroidin alt kutbu hizasına gelir. Buradan tekrar yukarı dönerek tiroide ulaşır. Inferior, posterior ve internal olmak üzere üç dala ayrılarak orta kısımlarından tiroid loblarına girerler. Inferior tiroidal arter sağda %2, solda %5 oranında görülmeyebilir (24,26,31).

Tiroid İma Arteri: İnsanların yaklaşık % 1,5-12,2'sinde bulunmaktadır. Bu arter daha sıklıkla sağ tarafta ve trakeanın önündedir. Brakiosefalik trunkustan çıkabildiği gibi, arkus aorta ve sol ana karotis arterden de çıkabilir. Trakeanın önünde seyreterek isthmusu beslemektedir (24,26,27). Tiroid bezi arterlerinin hepsi birbirleriyle anastomoz yaparlar (32).

2.1.4.2 VENLERİ:

Trakeanın ön yüzünde ve tiroidin kendi yüzeyinde olmak üzere iki pleksus yaparlar. Bu pleksuslardan tiroid süperior, tiroid media ve tiroid inferior venleri başlamaktadır. Tiroid süperior ve tiroid media venleri internal juguler vene dökülürken, tiroid inferior venleri brakiosfalik venlere dökülmektedirler (29).

2.1.4.3 LENFATİKLERİ:

Tiroid bezinin lenfatik drenajı primer olarak internal juguler lenf bezlerine olur. Üst kutup ve isthmusun mediali süperior grup lenf bezlerine, alt kutup inferior grup lenf bezlerine drene olur. Daha sonra, pretrakeal ve paratrakeal lenf bezlerine dökülürler (26). İsthmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve maligniteler veya tiroiditlere eşlik etme olasılığı yüksektir (27).

2.1.5 TİROİD BEZİ PATOLOJİLERİNDE RADYOLOJİK TANI

2.1.5.1 ULTRASONOGRAFİ

Ses, denge durumunda bulunan bir ortamda parçacıkların mekanik titreşimidir. Havada hareket eden mekanik dalgaların kulak zarı üzerinde yaptığı basınç değişikliği ile ses algısı oluşmaktadır. Basınçta meydana gelen periyodik değişikliğe ses frekansı denir. Frekans birimi Hertz’(Hz) dir. İnsan kulağı saniyede 16–20000 Hz arasındaki frekansları işitebilir (33). İnsanın duyma yeteneğini aşan frekanslardaki bir enerji türü olan US, longitudinal yayılan kompresyonel bir dalgadır ve elektriksel olarak meydana getirilebilir, bir noktaya odaklanabilir ve kolime edilebilir (33). US, elektrik enerjisini akustik enerjiye dönüştüren transdüserlerde oluşturulur. Transdüserler, akustik enerjiyi elektrik sinyallerine ve elektrik enerjisini akustik enerjiye çevirirerek hem alıcı hem de verici görevini üstlenirler. US probunun (transdüser) aktif elementi piezoelektrik kristaldir. Genellikle quartz, baryum, kurşun alaşımlarından oluşan kristallerin özellikleri, uygulanan mekanik stres sonrası elektrik yükü değişiklikleri ya da elektrik alanda basınç değişiklikleri meydana getirmeleridir. Piezoelektrik etki kristal sıkıştırıldığında meydana gelen elektrik voltajdır. Voltaj kompresyon miktarıyla orantılıdır (34). Sesin bir ortamdaki hızı, ortamın dansitesi ve elastisitesine bağlıdır (Tablo 1). Dansitesi ve elastisitesi yüksek ortamlarda ses daha yavaş hareket eder. US’nin biyolojik dokular içindeki ortalama hızı 1540 m/sn olarak kabul edilir (33,34).

Tablo 1: US dalgalarının farklı maddeler içindeki yayılım hızı

Madde	Yoğunluk (g/cm ³)	Ses hızı (m/s)
Hava	0,001	330
Kemik	1,85	3360
Kas	1,06	1570
Yağ	0,93	1480
Kan	1,00	1560

Biyolojik ortamın, sesin hareketine gösterdiği dirence akustik impedans denir. Akustik impedans, doku yoğunluğu ile ses dalgasının hızının çarpımına eşittir. Akustik impedans, ses dalgasının doku yüzeylerinden yansımından sorumlu özelliştir (Tablo 2). Ultrason enerjisi, akustik impedansları çok farklı olan doku yüzeylerinden tümü ile yansırken, akustik impedansları birbirine yakın doku yüzeylerine kolay penetre olur.

Tablo 2: Farklı maddeler için akustik empedans değerleri

Madde	Z(10 ⁶ Rayl)
Hava	0,0004
Yağ	1,38
Su	1,48
Kas	1,70
Karaciğer	1,65
Diğer yumuşak dokular	1,63
Kemik	7,80

Dokudan ses geçişi bir takım özellikler ile ilişkilidir (35):

1-Atenüasyon: Ses demetinin şiddeti doku içinde ilerledikçe sürekli olarak azalır. Bu azalmaya atenüasyon adı verilir.

2-Diverjans: Ses demeti yayıldığı zaman enerjisi daha büyük bir kesit alanına dağılır.

3-Absorbsiyon: Enerjinin ses demetinden dokuya transferidir ve frekansla orantılıdır.

4-Refleksiyon: Ses dalgası akustik impedansı değişmeyen bir ortam içinde ilerliyorsa yoluna devam edecektir. Akustik impedansı içinde yayıldığı ortamın akustik impedansından farklı bir yüzey ile karşılaşırsa belli bir oranda geri döner. Hava ile doku arasında yansıma tamdır. Yansımayı ortadan kaldırmak için incelenecek bölgeye akustik jel sürülerek doku ile hava transdüser arasındaki akustik impedans farkı azaltılır. US terminolojisinde çözünürlük, birbirine yakın yerleşimli iki küçük objenin ayırt edilebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Aksiyel çözünürlük, değişik derinliklerdeki birbirine yakın objelerin ayırt edilebilme; lateral çözünürlük ise yan yana duran objelerin ayırt edilebilme yeteneğidir (Şekil 6). Frekansın artışı ile rezolüsyon artmakta, ancak ses dalgasının derinlere ulaşabilmesi azalmaktadır.



Şekil 6: Ultrasonografik çözünürlük.

US’de Görüntü Modları:

Amplitüd (A) modu: Ses dalgası yayılım doğrultusunda, farklı yüzeylerden yansıyan ekolar yansımanın amplitüdüne göre çizgisel bir grafik haline dönüştürülür. Daha çok göz incelemesinde kullanılan yöntemdir.

Brightness (Parlaklık) B modu: Dokulardan dönen ekoların, şiddetlerine göre parlaklığı değişen noktalar halinde gösterilmesidir. Bu yöntem radyoloji pratiği içerisinde kullanılan görüntüleme yöntemidir.

Motion (Hareket) M modu: Hareketliliğin gösterilmesi amaçlanmıştır. Klinik pratikte kalbin incelenmesinde kullanılır (36).

Tiroid bezi ultrasonografik olarak hem sagittal hem de transvers planda incelenir. Tiroid bezi anteriorunda strep kaslar, posteriorunda longus kolli kasları, lateralinde karotid arter ve juguler ven mevcuttur. Sonografik incelemeye bezin yanı sıra komşulukları da dahil edilerek olası lenf adenopatiler gösterilmeye çalışılmalıdır (37). US, tiroid hacim hesaplamasında en doğru bilgileri veren yöntemdir (38).

Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu US duyarlılığı, kolay uygulanabilirliği ve radyoaktivite kullanımını gerektirmemesi nedeniyle tiroid morfolojisinin değerlendirilmesinde birinci basamak test haline gelmiştir. Ayrıca bezin B-mod US'ik özellikleri spesifik tiroid patolojilerinin tanımlanmasında yardımcı olabilmektedir (39,40,41).

Tiroid bezinin morfolojisi, boyutları, kişiden kişiye, vücut yapısının şekline göre değişiklik gösterir. Uzun boylularda lateral loblar sagittal incelemelerde daha uzun iken, kısa boylularda daha ovaldir (42). Normal tiroid bezi homojen, orta-yüksek derecede ekojeniteye sahiptir. Bez ekojenitesinin yüksek olması çoğu olguda fokal kistik veya hipoekoik tiroid lezyonlarının daha kolay tespit edilmesini sağlar (38). Vasküler yapılar her iki kutupta yer alır (42). Parankimi saran kapsül US ile ince hiperekoik bir çizgi olarak ayırdedilebilir (37). Parankimal paternde zaman zaman heterojeniteye yol açan 2-3mm'lik koloidal koleksiyonla uyumlu alanlar, izole kalsifikasyonlar ve fibrotik doku ile uyumlu hiperekojen fibrotik bantlar bulunabilmektedir (28).

US tiroid bezi patolojilerini değerlendirmede ilk tercih edilecek radyolojik tanı yöntemi olup, tiroid incelemesi için 5-12 mHz yüksek frekanslı lineer problar tercih edilir. Yüksek frekanslı ses dalgaları tiroid dokusunda yüksek çözünürlük sağlarlar. Tiroid bezi US tetkiki son derece kolay olup, hazırlık gerektirmez ve süresi oldukça kısadır. Yöntemin hasta için herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır (37).

US, fizik muayenede palpe edilen lezyonların tiroid bezine ait olup olmadığını ve varsa lezyon lokalizasyonunu belirler. Tiroid bezi boyut ve hacmini ortaya koyan en hassas radyolojik tanı yöntemidir. Bu nedenle tiroidektomi sonrası takipler için en uygun yöntemdir. Tiroid bezi patolojilerinin diffüz veya nodüler olduğunu ortaya koyar. Nodüler patolojilerde nodül sayısını ve nodüllerin özelliklerini gösterir. US tiroid bezi incelemesinde duyarlılığı yüksek bir inceleme yöntemi olup, yüksek frekanslı prob kullanımı ile 3mm boyutundaki nodüller bile saptanabilir. US'de tiroid nodüllerinin

anatomik özellikleri ve US karakteristikleri incelenir. Bunlar, nodül iç yapısı (solid, kistik, semisolid), ekojenite, nodül kenar özelliği, kalsifikasyon varlığı, periferik hipoekoik halodur (42).

Multinodüler guatrda (MNG) biopsi yapılması gereken malignite şüphesi taşıyan nodülleri belirler ve yapılacak İİAB sayısını azaltır. İİAB veya alkolle ablasyon gibi girişim gerektiren durumlarda kılavuz olarak kullanılır (42).

2.1.5.2 DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler kayması (şifti) etkisi ilk defa 1842 yılında Avusturyalı fizikçi Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır. Elektronik teknolojisindeki büyük ilerlemeler sayesinde bu fizik kural uygulamaya geçirilerek, kan akımının kalifikasyon ve kantifikasyonunda temel yöntem konumundaki Doppler US yöntemi geliştirilmiştir. Sabit frekanslı bir ses kaynağı, yaklaştıkça daha tiz (yüksek frekanslı), uzaklaştıkça daha pes (düşük frekanslı) olarak işitilmektedir. Ses frekansının harekete bağlı gösterdiği bu değişime Doppler kayması adı verilir. Bu temele dayanarak, damarda akan kanın, içindeki şekilli elemanlarından yansıyan frekans değişiklikleri saptanarak, yönü ve hızı gibi özellikleri incelenebilmektedir (43,44).

TEMEL DOPPLER FİZİĞİ:

Ses, yayıldığı ortamda art arda sıkışma ve gevşeme bantları oluşturarak ilerleyen, doğrusal bir dalga hareketidir. Art arda gelen iki dalganın tepe noktaları arasındaki mesafe dalga boyu (λ), dalganın birim zamandaki tekrarlanma hızı ise frekans (f) olarak tanımlanır. Sesin ortamdaki hızı (V), ses dalgasının frekansı ve dalga boyunun çarpımına eşittir ($V = \lambda \cdot f$).

Doppler bilgisi hem sürekli salınan ses demeti ile hem de puls şeklinde üretilen ses ile elde edilebilir. Görüntü elde edebilmek için ise, sesin puls şeklinde gönderilmesi zorunludur. Bu nedenle sürekli dalga Doppler dışında, US' de kullanılan ses dalgası sürekli bir dalga değildir. Ses dalgalarının sürekli gönderilmesi durumunda, yansıyan ses de sürekli olacağından, yüzeyden ve derinden yansıyan ekolar birbiri içine karışacak ve sesin hangi derinlikten geldiğini ayırd etmek mümkün olmayacaktır. Bu nedenle ses, dokuya birden fazla dalga içeren, dalga paketleri şeklinde gönderilir.

Doppler US ile akım incelenirken eko kaynağı eritrositlerin yüzeyidir. Gönderilen ultrasesin dalga boyu eritrosit yüzeyinden çok büyük olduğu için temel olay saçılma değildir. Bu tip saçılma “Rayleigh-Tyndall” saçılması olarak adlandırılır.

Doppler US ile kan akımı değerlendirilirken temel kural damara belirli bir açı ile gönderilen ultrases demetinin frekansının, akımın yönüne ve hızına göre değişmesini saptamaktır. Gönderilen ses demetinin frekansındaki değişim Doppler eşitliği ile gösterilir (45).

$$\Delta F = (F_R - F_T) = (2F_T \times V/c) \cos \theta$$

ΔF = Doppler frekans kayması

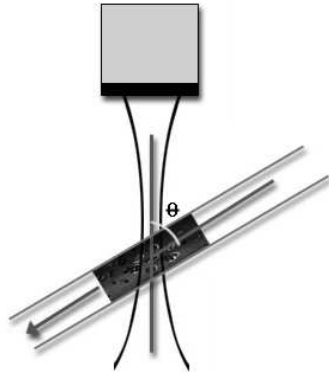
F_R = Hareket eden hedeften (eritrosit) yansıyan sesin frekansı

F_T = Transdüser frekansı

V = Akımın (eritrositlerin) hızı

c = Sesin dokudaki hızı

θ = Ses demeti ile kan akımı doğrultusu arasındaki açı



Şekil 7: Doppler açısı (θ Açısı).

Ultrases demeti ile belirlenen akım yönü arasındaki açı Doppler açısıdır ve akım yönü damarın uzun eksenine paraleldir. Kan damarı ile ultrases demeti arasındaki açı (θ açısı) hızı belirlemede önemli bir etkenidir (Şekil 7). Açı ne kadar darsa Doppler kayması o kadar yüksektir. 90° ’lik bir açının kosinüsü sıfırdır. Bu nedenle ultrases demetinin akıma dik olduğu durumlarda Doppler kayması sıfırdır, yani saptanamaz. Açının 30° ’den dar olması sesin büyük bölümünün damar duvarından yansımaya, 60° ’den büyük olması ise hız ölçümlerindeki hataların belirginleşmesine neden olur. Bu

nedenle akım hızı ölçülürken Doppler açısı 30–60° arasında olmalıdır. Doppler frekans kayması, transdüser frekansı ile doğru orantılıdır. Bu iki değer arasında yaklaşık 1/1000 oranında kaba bir ilişki vardır. Frekanstaki kayma pratikte genellikle 0,2–15 kHz arasındadır. Bu değer kulağın işitebileceği sınırlar içerisindedir. Gelen ekolardan demodülasyon yapılarak alınan bu frekans değişikliğinin zamana göre değişimleri ya ses olarak dinlenir, ya akım bilgisi renklerle görüntülenir (renkli Doppler), ya da grafik şeklinde yazdırılır (spektral Doppler) (33).

DOPPLER US İNCELEME YÖNTEMLERİ:

Doppler US klinikte sürekli dalga Doppler, spektral Doppler ve renkli Doppler (RDUS) ve power Doppler (PDUS) olmak üzere başlıca dört şekilde uygulanır.

Sürekli Dalga (Continuous wave) Doppler: Doppler sistemlerinde dokuya kesintisiz ses dalgası gönderilir ve dönen ekolardaki frekans sapması hesaplanır. Bu sistemlerde aksiyal rezolüsyon olmadığından saptanan sinyalin hangi derinlikten geldiği bilinmez. Yöntemde saptanan frekans değişikliği ses şeklinde verilir. Ses spektrum analizi niteleyici ve subjektiftir (46). Günümüzde obstetride çocuk kalp sesleri ve vasküler cerrahide periferik kanlanmayı araştırmada oldukça sık kullanılır.

Spektral Doppler: Bu yöntemde Doppler bilgileri puls şeklinde gönderilen ses demeti ile elde edilir. Puls olduğu için eko süresi hesaplanarak lokalizasyon yapılabilir. Pratikte B-mod görüntüleme ile bütünleşmiş olarak kullanılır ve dupleks Doppler yöntemi adını alır. Dupleks Doppler’de B-mod yöntemi ile kan damarların patomorfolojisi incelenir. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu (range-gate) ve gönderilen ses demetinin açısı B-mod görüntü üzerine işaretlenir. Seçilen “range-gate” den dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı monitörde B-mod görüntünün yanında hız/zaman (cm/sn) veya frekans (kHz) zaman grafiği şeklinde aynı anda izlenilebilir. Akım yönü horizontal çizginin alt ve üst tarafları ile belirlenir. Akım değerlendirilmesindeki tüm niceleyici ve yarı niceleyici veriler spektral Doppler ile incelenir (33).

Renkli Doppler US (RDUS): Aslında spektral görüntülemedir, ancak spektral değerler grafikte değil renk tonlarıyla (renk satürasyon kodlaması) gösterilir. RDUS incelemede akıma ait Doppler bilgisi, dokuya gönderilen bir puls çizgisi boyunca birçok “ range-gate ” alınarak gerçekleştirilmektedir. Böylece damarlar akım yönleri ve hızları

ile uyumlu olarak renklendirilmektedir. Genellikle transdüserle doğru dönen akımlar kırmızı, transdüserden uzaklaşan akımlar mavi renk ile gösterilir. Akımın hızı rengin tonları ile belirlenir. Açık parlak tonlar hızlı akımı, koyu tonlar yavaş akımı gösterir. Damar içinde görülen renkler faz şiftinin, renklerin tonu ise frekans şiftinin bir sonucudur. B-mod görüntüden farklı olarak RDUS’de uzun pulsar kullanılmaktadır. Akım hakkındaki bilgiler niteliklidir. Akım yönünün keyfiyeti nedeniyle renk kodlamasının yanlış olmaması için normal akım yönünün iyi bilinmesi gereklidir. Uygulama esnasında damar dışındaki bölgeler hareket, peristaltizm veya solunum nedeniyle renkli olarak kodlanabileceğinden renkli Doppler spektrumu ile birlikte kullanılmaktadır (34,43).

Power Doppler US (PDUS) : Bu görüntüleme yöntemine “color amplitude imaging”, “color power” ya da “color energy Doppler” gibi çok çeşitli isimler verilmesine karşın bu tekniği yaygınlaştıran Prof. Jonathan Rubin’in (Michigan Üniversitesi) kullandığı “power Doppler” terimi güncel terminolojiye girmiştir. İlk kez 1994 yılında bildirilen bu teknikte Doppler sinyalinin bütünleşmiş gücü kullanılır (33). PDUS tekniğinde otokorelasyon sayesinde faz ve frekans bilgisinin (renkli Doppler görüntüler oluşturmak için kullanılır) yanında amplitüd de ortaya konur. Amplitüd, geleneksel faz/frekans (RDUS) görüntülerden farklı olan akım görüntüleri oluşturmak için kullanılabilir. Amplitüd, otokorelasyon sinyalinin gücünü/enerjisini (power/energy) yansıtmak üzere kullanılmıştır. Bu yöntemde renklerin tonu ve parlaklığı Doppler sinyalinin gücünü gösterir. PDUS’ de eko sinyallerinin gücü, örnekleme hacmi, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanıyla transdüser arasında kalan dokuların atenuasyonuna bağlıdır. Kodlama genellikle tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilir. Ancak çok çeşitli renk kodlamaları ve kodlama teknikleri günümüzdeki cihazlarda bulunabilmektedir.

Renkli Doppler US ile tiroid bezinin özellikle alt ve üst kutuplarda daha belirgin olan zengin kanlanması gösterilir. Superior tiroidal arter ve venler her iki üst kutupta yer alır. İnferior tiroid ven alt kutupta, inferior tiroid arter her iki lobun alt 1/3’ünde posteriorda yer alır. Tiroid arterleri, yüzeysel organlar arasında en hızlı kan akımına (20-40cm/sn) sahiptir. Tiroid patolojilerinde 70-80cm/sn’ye ulaşabilir. Parankim içerisinde arter hızları 15-30cm/sn dir (30). RDUS’ de tiroid nodülleri 3 değişik kanlanma paterni gösterir. Tip 1 (%10-15)’ de hiç akım izlenmez. Tip 2’

de sadece perinodüler akım saptanır (özellikle benign lezyonlar için tariflenmiştir). Tip 3' te ise hem periferik hem de santral akım mevcuttur (malign lezyonların genellikle bu paterni gösterdikleri bilinmektedir. Ancak benign lezyonlarda da izlenebilir) (47).

2.1.5.3 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Her iki yöntem de ileri derecede büyümüş tiroid bezinin boyutlarını hesaplamak, kitle varsa bunun invazyon derecesini belirlemek ve ektopik tiroid dokusunu araştırmak için kullanılır (48-51). Bilgisayarlı Tomografi (BT) normalde tiroid bezini incelemek için kullanılmaz. Ancak özellikle mediastinal guatrın incelenmesinde endikedir. Kitlenin çevre yapılarla ilişkisini çok iyi göstererek cerrahi planlamaya yardım eder (49). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)'de tiroid bezi T2 relaksasyon zamanı uzun olduğu için T2 ağırlıklı (T2A) kesitlerde hiperintens olarak kolayca ayırt edilir. MR multiplanar olması nedeniyle intratorasik guatr ve çevre dokularla tiroid bezinin ilişkilerini mükemmel ortaya koyar. 4-5mm'ye kadar olan nodüller saptanabilir. Ancak yutkunma ve solunum hareketleri nedeniyle görüntülerde artefakt sıktır. Hemorajik ve kolloid kistler T1 ağırlıklı (T1A) serilerde hiperintensdir. MR özellikle postoperatif dönemde skar dokusu ile rekürrens malignensi arasındaki ayırmada üstündür. Skar T1 ve T2A serilerde genellikle hipointens olarak izlenirken rekürrenslerde T2 ağırlıklı serilerde sinyal intensitesi artmıştır. T1 A serilerde kontrast uygulaması sonrası kontrast tutulumu izlenmektedir (51).

2.1.5.4 İĞNE BİYOPSİSİ

Tiroid bezinde iğne aspirasyon biopsisi 1950'lerden beri tanımlanmıştır. Karolinska Hastanesinde 20 yıl içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biopsisi yapılmıştır (52). Yapılan ilk biopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. İğne aspirasyon biopsisi tekniği ile cerrahi ekzizyon gerektirmeden histolojik inceleme mümkün olmuştur. Tiroid aspirasyon biopsisinde iki yöntem tanımlanmıştır:

Kalın İğne Biopsisi: 12-15 no Tru-cut iğneler kullanılır. İğnenin dış çapı 1.8-2.6 mm arasında değişir. Lokal anestezi gerektirir. 1.5 cm ya da daha büyük nodüllere uygulanır. Genellikle ciltde delici insizyon gereklidir. Kitlenin tam üzerine ve en az iki

üç kez uygulanması gerekir. Bu yöntemle tiroidin incelenmesi yapılabilir. Neoplazmin dağılması, derine yerleşmiş nodüllerde yeterli materyal alınamamasına bağlı yanlış negatif değerlendirme, ağrının fazla oluşu, kanama görülebilmesi, laryngeal sinir hasarı riskinin olması nedeniyle bu yöntem pek kullanılmamaktadır (53).

Aspirasyon Biopsisi: İki tür iğne bu yöntemde kullanılır:

Wim-Silverman iğneleri kullanılan yöntem: 16-19 nolu dış çapı 1.1-1.7 mm olan iğnelerdir. Bunda lokal anestezi gerekli değildir. 1-1.5 cm çapındaki nodüllere uygulanabilir. Küçük doku parçaları ihtiva eder. Bununla da tiroidin histolojik incelemesi yapılır. Tümörün dağılması, lokal hemoraji, laryngeal sinir hasarı, ağrının fazla olması risklerini taşır (53,54).

İnce İğne Aspirasyon biopsisi: Bu yöntemde 20-27 no, dış çapı 0.4-0.9 mm olan ince iğneler kullanılır, tiroidin histolojik incelenmesine olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0.5-1 cm çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir. Uygulamada genellikle 20-22 no ve dış çapı 0.6-0.7 mm olan iğneler kullanılmaktadır (19).

İİAB basit, ucuz ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle tiroid nodüllerinin malign-benign ayırımında kullanılması rutin hale gelmiştir. Özellikle US'de malignite kriterleri olan nodüllerde US eşliğinde İİAB tercih edilir. İnce iğne aspirasyon biopsisinin malign nodüler lezyonların tanısında en güvenilir yöntem olduğu kabul edilmektedir (8-12).

Tiroid bezi patolojilerinin değerlendirilmesinde en kesin tanı yöntemi olduğu bildirilmekle birlikte tiroid nodüllerine uygulanan İİAB için sınırlamalar mevcuttur. Tiroid nodüllerinin İİAB'sinde en önemli problem alınan materyalin sitolojik değerlendirme açısından yetersiz olabilmesidir. Literatürde yetersiz materyal gelme oranı %5-20 değerleri arasında bildirilmektedir (9,55). US eşliğinde İİAB'lerin yapılması yetersiz materyal gelme oranını azalttığı bildirilmektedir (10,55,56).

2.2. TİROİD NODÜLLERİ

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Tiroid nodülü, tiroid bezi içinde fokal yer kaplayıcı benign ya da malign oluşumlar için kullanılan bir terimdir. Palpable tiroid nodülleri toplumun yaklaşık %5'inde görülmektedir (57,58). Ancak palpe edilmeyen tiroid nodül oranı çok daha

fazladır. Otopsi çalışmalarında rastlantısal tiroid nodülü sıklığının %50'ye ulaştığı görülmüştür (3). Yüksek frekanslı US probu kullanımı ile 3mm ve üzerindeki boyutlardaki tiroid nodüllerinin toplumun %60-70'inde saptanmıştır (59,60).

Rastlantısal tiroid nodülleri sıklıkla boyun ve üst mediastinal görüntüleme yöntemleri ile saptanmaktadır (61,62). Görüntüleme yöntemleri teknolojik açıdan geliştikçe tiroid nodüllerinin de saptanma oranı da artmaktadır. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde 14 MHz yüksek frekanslı lineer prob kullanımı ile 2mm çapındaki nodüller bile saptanabilir hale gelmiştir (63).

Tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-9'u malign özellik taşımaktadır. Palpabl ve palpabl olmayan tiroid nodülleri ve tek veya multipl tiroid nodülleri arasındaki tiroid kanseri riski benzerdir (61,64-68).

Tiroid nodüllerini görülme sıklığının yüksek olmasına rağmen kanser insidansı düşüktür. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 10/100000 tiroid kanseri görülmektedir (69). Otopsi çalışmalarında yaklaşık %4 oranında tiroid kanseri saptanmasına rağmen bazı çalışmalarda %22-36 oranlarında tiroid kanseri saptandığı bildirilmiştir (70,71). Amerika Birleşik Devletlerinde tiroid kanserlerinin yaklaşık %90'ının papiller tiroid karsinomları oluşturur ve papiller tiroid karsinomlarının da %50'i 1 cm'den küçük, %75' inde ise 2 cm'den küçük boyutlardadır (69).

2.2.2. TİROİDİN NODÜLER HASTALIKLARI

En sık görülen tiroid hastalığıdır. Genel olarak popülasyonun %2-4'ünde klinik olarak belirlenebilen bir kitle vardır ve otopsi serilerinde bu oran, genellikle multipl nodül olmak üzere %10'a çıkmaktadır. Mikroskopik nodül saptama oranı ise otopsi serilerinde %40-50 oranındadır (72,73). Nodüler guatrı olan hastalar klinik olarak genellikle ötiroiddir. Bazen anatomik yapıları bozacak ya da trakeal obstrüksiyona neden olacak kadar büyük multinodüler tiroidlerle karşılaşılabilir. Ayrıca tek, sert kıvamlı, dominant nodül gibi maligniteyi ekarte etmenin klinik olarak imkansız hale geldiği nodüller izlenebilir (73). Nodüller basık bir epitelle döşeli büyük foliküllerden, ileri derecede selüler ve hiperplastik bir görünüme ya da tamamen Hürthle hücre transformasyonuna kadar değişik bir histolojik spektruma sahip olabilirler. Bazı olgularda kistik bir folikül içine uzanan papiller yapılar izlenir ve bu görünüm papiller tiroid karsinomu ile karıştırılabilir (72,73). Tedavi edilmemiş otoimmün hipertiroidi,

tiroid metabolizmasının konjenital bozuklukları ve nodüler guatrli tiroidlerde hiperfonksiyone odakların bulunması durumunda kapsülle çevrelenmemiş papiller hiperplazi odakları ortaya çıkar. Diffüz papiller hiperplazi, papiller karsinomdan foliküler yapının korunması, lezyonun diffüz karakterli olması ve nükleusların normal görünümde olması ile ayırt edilir (72).

Nodüler hiperplazideki dominant nodül ile gerçek bir adenomun ayırıcı tanısında bir takım kriterler kullanılır. Adenomlar genellikle soliterdir, etrafları tamamen bir kapsülle çevrelenmiştir, çevre tiroid parankimine göre daha küçük folikül yapıları içerirler ve çevre dokuda bası belirtisi oluşturmazlar. Nodüler hiperplazide ise nodüller hemen her zaman multipl olur, etrafındaki kapsül tam değildir, folikül büyüklükleri değişken olup bazı foliküller etraftaki normal tiroid dokusunda izlenen foliküllere göre daha büyüktür ve nodül çevre dokuyu basılamaz. Ancak bazı olgularda nodülün gerçek bir adenom mu yoksa nodüler hiperplazi mi olduğunun ayırımını yapmak bu kriterlerle imkansız olabilir. Nodüler hiperplazilerin artmış karsinom riski ile birlikte olduğuna dair geçerli bir kanıt bulunmamaktadır (73).

2.2.3.TİROİD BEZİNİN TÜMÖRLERİ

Tiroid kanserleri gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur ve tahmini yıllık insidansı tüm dünyada 122000 yeni vaka şeklindedir. Benign tiroid tümörleri sık görülür. Kanserler ise nadir olmalarına rağmen endokrin sistemin en sık görülen maligniteleridir. Epitelyal tümörler içinde folikül epitel hücresi kökenli olanlar, C hücresi kökenli olanlara göre çok daha fazla görülürler. Foliküler hücre kökenli karsinomların çoğu 10 yıllık yaşam şanslarının %90'ları geçtiği iyi gidişli tümörleri oluşturmaktadır. Pek çok çalışmada tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklere göre 2 ila 4 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Ancak çocuk ve ileri yaştaki hastalarda bu cinsiyet ayrımı daha az belirgindir (74).

Tiroid bezi tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Tiroid Tümörleri Sınıflaması

<i>Tiroid karsinomları</i>
Papiller karsinom
Foliküler karsinom
Az diferansiye karsinom
Andiferansiye (anaplastik) karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Eozinofili gösteren sklerozan mukoepidermoid
karsinom
Müsinöz karsinom
Medüller karsinom
Mikst medüller ve foliküler karsinom
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren içsi hücreli
Karsinom
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom
<i>Tiroid adenomu ve ilişkili lezyonlar</i>
Foliküler adenom
Hyalinize trabeküler tümör
<i>Diğer tiroid tümörleri</i>
Teratom
Primer lenfoma ve plazmositom
Ektopik timoma
Anjiosarkoma
Düz kas tümörleri
Periferik sinir kılıfı tümörleri
Paraganglioma
Soliter fibröz tümör
Foliküler dendritik hücreli tümör
Langerhans hücreli histiositoz
Sekonder tümörler

FOLİKÜLER ADENOM

Foliküler adenom tanım olarak tiroidin folikül hücresi diferansiyasyonu gösteren benign, enkapsüle bir tümördür ve genellikle nodülün tamamında uniform bir paterne sahiptir (72,73,75).

Hiperplastik nodüller ve adenomları birbirinden ayırmaya yarayan kriterler çok kesin olmadığından, foliküler adenomların gerçek epidemiyolojisini belirlemek zordur. Foliküler adenomların etiolojisinde radyasyon, iyot eksikliği, dishormonogenezis ve Cowden sendromu gibi genetik bozukluklar da tanımlanmıştır. Klinik olarak foliküler adenomlar palpasyonla fark edilen kitleler olarak ortaya çıkarlar. Nadiren adenom içine spontan kanama nedeniyle akut ağrı ve büyüme görülebilir (75). Foliküler adenomlar sıklıkla ile soliter solid bir nodül şeklinde tanınırlar. Makroskopik olarak foliküler adenomlar soliter, yuvarlak ya da oval, ince bir kapsülle çevrelenmiş nodüller şeklindedir. Kistik dejenerasyon ve kanama gibi sekonder değişiklikler izlenebilir. Foliküler adenomlar genellikle 1–3 cm çapında olmakla birlikte çok daha büyük tümörlere de rastlanır. Nadiren foliküler adenomlar multinodüler guatr zemininde ortaya çıkarlar ve bu durumda diğer nodüllerden ince fibröz kapsülle çevrelenmiş olmaları ve etsi kıvrımları ile ayrılırlar (73,75).

Histopatolojik olarak foliküler adenomlar değişken kalınlıktaki fibröz bir kapsülle çevrelenmişlerdir. Tanım olarak kapsüller veya vasküler invazyon bulunmaz. Çevrelerindeki tiroid dokusundan yapısal paternleri ve sitolojik özellikleri ile de ayrılırlar (73). Foliküler adenomlarla adenomatoid nodüller (selüler kolloid nodüller) arasındaki ayırimda Meissner tarafından tanımlanmış olan aşağıdaki kriterler kullanılır (72):

- Foliküler adenomlar genellikle soliterdir.
- Foliküler adenomlar ince ve mikroskopik olarak komplet fibröz bir kapsülle çevrelenmiştir.
- Foliküler adenomlardaki yapısal ve sitolojik özellikler çevredeki normal tiroid dokusundan farklıdır.
- Çevre tiroid dokusu basılanmıştır (72,73,75,76).

Foliküler adenom ile foliküler karsinom arasındaki tek ayırıcı kriter ise vasküler ve kapsüler invazyondur. Bu nedenle şüpheli bir tümörün örneklemesinin uygun olarak

yapılması çok önemlidir. Foliküler karsinomlarda fibröz kapsül genellikle foliküler adenomlara göre daha kalındır (73,75).

HYALİNİZE TRABEKÜLER TÜMÖR

Hyalinize trabeküler tümör foliküler hücre kökenli, trabeküler büyüme paterni gösteren ve belirgin intratrabeküler hyalinizasyon ile karakterli nadir görülen bir tümördür. Dördüncü ve yedinci dekadlar arasında ortaya çıkar ve ortalama görülme yaşı 47'dir. Ultrasonografi ve sintigrafide solid ve soğuk nodüller olarak görülen tek bir kitle olarak ortaya çıkar. Makroskopik olarak genellikle tek, solid, kapsüllü ya da iyi sınırlı ve 2.5 cm'yi aşmayan nodüller şeklindedir. Kesit yüzü sarı renkli, homojen, ince lobulasyonlar bulunduran bir tümördür (77).

FOLİKÜLER KARSİNOM

Foliküler karsinom foliküler hücre diferansiyasyonu gösteren ancak papiller karsinomun tanısal nükleer özelliklerini göstermeyen malign epitelyal tümördür. Foliküler karsinom klinik olarak tanımlanabilen tiroid malignitelerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. Kadınlarda daha sıktır ve en sık olarak beşinci dekada ortaya çıkar. Foliküler karsinom çocuklarda papiller karsinoma göre daha ender görülür. Foliküler karsinomların etiyolojisinde iyot eksikliği ve radyasyon bulunmaktadır. Klinik olarak foliküler karsinomlar en sık asemptomatik tiroid içi kitle lezyonları olarak ortaya çıkarlar. Genellikle fark edildikleri anda papiller karsinomdan daha büyük çaptadırlar. Sintigrafik olarak soğuk nodüller şeklinde görülürler. Tanı anında hastaların %20'sinin uzak metastazları vardır ve en çok tutulan organlar akciğer ve kemiktir. Foliküler karsinomlar makroskopik olarak kapsüllü, yuvarlak ya da ovoid ve genellikle 1cm'nin üzerinde bir çapa sahip tümörlerdir. Kesit yüzleri şişkindir, renkleri gri-beyazdan kahverengiye kadar değişir. Minimal invaziv tümörler makroskopik olarak adenomlardan ayırt edilemezler ancak karsinomların kapsülleri adenomlara göre daha kalın ve daha düzensiz olma eğilimindedir. Geniş invazyon gösteren foliküler karsinomlarda kapsül bütünlüğünün bozulduğu açıkça görülebilir. Nadiren de olsa yaygın vasküler invazyon tiroid venlerine ve hatta süperior vena kavaya kadar tümör permeasyonuna neden olabilir. Tümörün agresif bir seyir izleme olasılığı vasküler invazyonun yaygınlığı ile doğru orantılıdır. Minimal kapsüler invazyon gösteren tümörlerin rekürrens ve metastaz riskleri son derece düşüktür. Minimal vasküler invazyon gösteren tümörlerde ise rekürrens ve metastaz riski düşük olmasına karşın,

minimal kapsüler invazyon gösteren tümörlere göre biraz daha yüksektir. Öte yandan, yaygın vasküler invazyon gösteren tümörlerde önemli bir metastaz riski bulunur (78).

PAPİLLER KARSİNOM

Tiroidin papiller karsinomu foliküler diferansiyasyon gösteren ve karakteristik nükleer özellikleri olan malign epitelyal bir tümördür. Papiller karsinom en sık 20–50 yaşlarında görülür ve kadınlarda erkeklerden 4 kat daha sıktır. Çocuklarda en sık görülen tiroid malignitesidir. 45 yaşından daha genç hastalarda toplam sağ kalım %90 gibi çok yüksek bir orandadır (79). Papiller tiroid karsinomunun etiyolojisinde radyasyon en önemli faktör olarak ortaya çıkmaktadır ve olguların %5-10’unda boyuna radyasyon maruziyeti öyküsü vardır (73,79). Radyasyon maruziyetinden sonra tümör gelişimi için geçen latent süre yaklaşık olarak 20 yıldır (72). Klinik olarak papiller tiroid karsinomu radyoaktif iyot taramalarında soğuk nodül ve/veya servikal lenfadenopati olarak ortaya çıkar. Papiller karsinomun en önemli özelliklerinden biri lenfatik invazyon ve bölgesel lenf nodu metastazı yapma eğilimidir. Tümör intraglandüler lenfatik metastazlar da yapabilme özelliğindedir ve bu nedenden dolayı gerçek çok odaklılığı belirlemek zordur (79).

Papiller tiroid karsinomunun histolojik varyantları:

1. Foliküler varyant
2. Makrofoliküler varyant
4. Şeffaf hücreli varyant
5. Diffüz sklerozan varyant
6. Uzun hücreli varyant
7. Kolumnar hücreli varyant
8. Solid varyant
9. Kribriform karsinom
10. Fasitis benzeri stroma ile karakterli papiller karsinom
11. Fokal insüler komponent gösteren papiller karsinom
12. Skamöz hücreli karsinom ya da mukoepidermoid karsinom alanları içeren papiller karsinom
13. İğsi veya dev hücreli karsinomla birlikte görülen papiller karsinom
14. Kombine papiller ve medüller karsinom

15. Papiller mikrokarsinomlar: Bu terim tesadüfen bulunan ve çapı 1 cm'nin altında olan papiller karsinomlar için kullanılır ve bu varyant papiller karsinomun en sık rastlanan formudur. Bazı otopsi serilerinde tiroide %30'lara varan oranlarda papiller mikrokarsinom odakları yakalanır. Küçük olduğu için makroskopik incelemede genellikle gözden kaçırılır.

Papiller karsinomlarda 10 yıllık yaşam şansı %90, genç hastalarda ise %98'dir. Prognozla ilişkili klinik parametreler öncelikle yaş, boyut, ekstratiroidal yayılım, cerrahinin tam olup olmaması ve uzak metastaz varlığıdır. İleri yaş, daha büyük tümör çapı ve tümörün ekstraplandüler yayılımı kötü prognostik kriterlerdir (73,79,80,81).

AZ DİFERANSİYE KARSİNOM

Az diferansiye karsinom hem morfoloji hem de prognoz bakımından diferansiye (foliküler ve papiller) ve andiferansiye karsinomların arasında yer alan ve folikül hücresi diferansiyasyonu ile ilgili olarak sınırlı ipucu veren bir folikül hücresi neoplazisidir (82). İyi diferansiye tiroid karsinomlarından daha geç bir yaş grubunda görülür (73).

ANAPLASTİK KARSİNOM

Yüksek derecede malign, histolojik olarak kısmen ya da tamamen andiferansiye hücrelerden oluşmuş, immünohistokimyasal ya da ultrastrüktürel olarak epitelial diferansiyasyon gösteren tümörlerdir (83). Yaşlılarda hızlı büyüyen bir kitle olarak ortaya çıkar (73). Çoğu anaplastik karsinom olgusunda daha önce var olan diferansiye ya da az diferansiye bir karsinom alanı saptanır (84,85). Yaygın yumuşak doku invazyonu ile karakterlidir. Anaplastik tiroid karsinomlarının 5 yıllık yaşam şansları %0-14 arasında değişir (84).

MEDÜLLER KARSİNOM

Tiroidin C hücresi diferansiyasyonu gösteren malign tümörüdür. Tüm tiroid malignitelerinin %5-10'unu oluşturur. Hastaların %50'inde tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı bulunurken, %25'i de uzun dönem takiplerinde özellikle akciğer, kemik ve karaciğer metastazları geliştirirler. 10 yıllık yaşam şansları %70 civarındadır (72,73,86).

PRİMER LENFOMA

Lenfomalar tiroid malignitelerinin %4'ünü oluşturmaktadır. Hemen her zaman Hodgkin dışı lenfoma karakterinde olup, yaşlılarda ve kadınlarda daha sık izlenmektedir. %70-80'i kronik tiroidit zemininde gelişir. 5 yıllık sağ kalım erken tanı konan vakalarda %89 iken dissemine hastalıkta %5'e kadar düşmektedir (87).

2.2.4.NODÜLLERİN ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

US ile nodüllerin sayıları, lokalizasyonları, ekojeniteleri, iç yapı ve kenar özellikleri, kalsifikasyon varlığı ve tipi, periferik halo özellikleri, vaskülarizasyon paternleri ve dağılımı gibi özellikler değerlendirilerek benign-malign ayrımı yapılmaya çalışılır (37).

İç yapı: Tiroid nodüllerinin yaklaşık %70'i solid olup, geriye kalan %30'u değişik miktarlarda kistik değişiklikler göstermektedir. Bir nodül önemli derecede kistik komponent içeriyorsa, genellikle dejenere olmuş veya hemorajiye uğramış benign adenomatöz (kolloid) nodül adını alır. Patolojik olarak gerçek epitel ile duvarı döşeli basit tiroid kisti oldukça nadirdir. Kuyruklu yıldız artefaktı çoğunlukla kistik tiroid nodüllerinde görülmekte olup, kolloid madde varlığına işaret etmektedir. Bu özelliği taşıyan 100 vakada İİAB yapılmış ve tüm vakaların benign olduğu gösterilmiştir (88). Kistik bir kavitenin arka kısmında oldukça yoğun bir ekojenik sıvı seviye veriyorsa, hemorajik debris olarak tanınır (37).

Papiller karsinomlar nadiren kistik değişiklikler gösterirlerken, kistik papiller karsinomda en sık görülen US bulguları kistik alan içine 1cm veya daha büyük solid projeksiyon varlığı ve/veya mikrokalsifikasyonlardır (37).

Ekojenite: Tiroid kanserleri çoğunlukla komşu normal tiroid dokusuna göre hipoekoiktir. Maalesef, çoğu benign tiroid nodülleri de hipoekoik görünümündedir. Benign nodüller malign olanlardan çok daha fazla oranda görüldüğünden aslında hipoekoik nodüllerin çoğu benignidir. Hiperekoik nodül çoğu zaman benign olup, izoekoik nodül malignite için orta derecede risk taşır (37,89).

Halo: Tiroid nodülünü tamamen veya kısmen saran periferik halo benign tiroid nodüllerinin %60-80'inde, tiroid kanserlerinin %15'inde bulunabilir (89,90). Tam periferik halo benign nodüllerde görülür ve lezyonun periferinde kan damarı varlığını gösterir (basket paterni). Halonun, histolojik olarak nodülün kapsülünü veya

sıkıştırılmış tiroid parankimini temsil ettiği düşünülmektedir. Son zamanlarda ince, komple halonun benign nodüllerde görüldüğü, tam olmayan halonun ise malignite göstergesi olduğu kabul edilmektedir (37).

Kalsifikasyon: Tiroid nodüllerinin %10-15'inde saptanır. Kalsifikasyon konum ve paterni çoğu zaman malign ve benign lezyonları ayırmada önceden fikir verir (90,91). Periferal ve yumurta kabuğu (egg-shell) benzeri kalsifikasyon benign nodüllerde görülür. Kalsifikasyon büyük ve kaba ise nodül çoğu zaman benignidir. Kalsifikasyon ince ve noktasal ise malignensi olasılığı daha yüksek olup, bu bulgu sıklıkla papiller tiroid kanserlerinde görülür. Medüller kanserde kalsifiye ekojenik fokus daha büyüktür ve akustik gölge verir (37).

Kenar özellikleri: Çok güvenilir bir kriter olmamakla birlikte, benign nodüllerde duvar keskin, iyi sınırlı iken, malign lezyonlarda ise kenar düzensiz olup, sınırları zor seçilir. Nodülün tiroid kapsüle invazyonu ve çevre dokulara uzanımı malignite kriteridir (37).

Doppler akım paterni: Çoğu hiperplastik nodülün (adenomatöz) hipovasküler lezyonlar olduğu ve normal tiroid parankiminden daha az damara sahip oldukları histolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Buna zıt olarak, iyi diferansiye tiroid kanseri genelde hipervasküler olup, düzensiz, tortüöz damarlar ve arteriyo-venöz (A-V) şantlar içerir. Kötü diferansiye ve anaplastik kanserler hızlı büyümelerine bağlı gelişen yaygın nekroz alanı nedeniyle sıklıkla hipovasküler görünürler. Nodüllerde internal ve periferik vasküler dağılımı değerlendirmek bazı yararlı bilgiler vermektedir. Hiperplastik, guatra eşlik edenler ve adenomatöz olan nodüller %80-95 periferik vaskülarite gösterirken, tiroid malignensilerinin %70-90'ında internal vaskülarite mevcuttur (92-95). Vaskülarizasyonuna göre nodüller üç gruba ayrılmaktadır; Tip 1: Periferik ve santral akım yok. Tip 2: Periferik akım var, santral akım yok. Tip 3: Periferik ve santral akım var (96).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2008 ve Aralık 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı girişimsel radyoloji bölümünde US eşliğinde tiroid İİAB yapılan toplam 933 tiroid nodülünün sitoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi.

US eşliğinde tiroid İİAB yapılan hastalarda, tiroid bezinde saptanan nodülün boyutu ve nodül iç yapısı (solid, semisolid, kistik) kaydedilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Biopsi işlemleri Siemens Sonoline Ultrasound Systems (G50) ve Toshiba Aplio (SSA-770A Aplio, Toshiba Corp., Tokyo, Japonya) US cihazında yapıldı. İİAB öncesi rutin olarak tüm hastalara US yapıldı. Nodülün ölçülen maksimum çapı boyut olarak kaydedildi. Nodülün iç yapısı solid, kistik ve kistik komponent içeren semisolid olarak üç grupta değerlendirildi. Nodüllerin eko paterni, kontür yapısı, periferik halo varlığı tüm hastalarda kaydedilmediği için değerlendirilmedi. Aynı hastada birden çok nodül varlığında eğer klinisyen de özellikle bir nodül belirtmemişse en büyük boyutlu dominant nodülden İİAB yapıldı. US'de İİAB yapılacak nodülü seçerken nodül boyutuna ilave olarak US özellikleri açısından daha fazla malignite riski taşıyan: mikrokalsifikasyon içeren, hipoeoik, kontürü düzensiz nodüller tercih edildi. Solid ve kistik komponenti mevcut olan semisolid nodüllerde solid kesimlerinden aspirasyon yapıldı.

Biopsi işlemi öncesi hastalar bilgilendirildi. Biopsi bölgesine lokal anestezi uygulanmadı. Hasta supin pozisyonda iken boyun ekstansiyona getirilerek %7.5 povidone-iodine ile cilt temizlendi. Aspirasyonda 21 gauge iğne ve 10-20cc'lik enjektör kullanıldı. İğnenin hedef nodüle ilerletilmesi ve iğnenin nodül içerisinde hareketi ile iğnenin çıkartılması US ile izlendi. Enjektöre negatif basınç uygulanarak, iğne uzun eksenini boyunca çeşitli yönlerle hareket ettirildi. Böylece kitlenin farklı yerlerinden fazla miktarda materyal alınması sağlandı. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarıldı. Daha sonra iğne enjektörden ayrılarak enjektöre bir miktar hava çekildi ve yeniden iğneye takıldı. İğne içindeki materyal bir lam üzerine püskürtüldü. Bir diğer lam yardımıyla materyelin yayması yapıldı. Lamaların bir kısmı alkol ile

fiske edilirken bir kısmı havada kurutulup patoloji laboratuvarına gönderildi. İİAB sonrası hemostaz sağlandı, US ile kanama kontrolü yapıldı.

Patoloji değerlendirmesi sonrasında alınan materyalin, değerlendirme için yeterli olup olmadığına bakıldı ve buna göre materyal yeterli ve materyal yetersiz olarak iki grup oluşturuldu. Sitoloji materyali malignite negatif, kategorize edilemeyen, malignite şüpheli ve malignite pozitif olan hastalar materyal yeterli gruba (grup 1), sitoloji materyali nondiagnostik materyal olarak değerlendirilen hastalar materyal yetersiz gruba (grup 2) dahil edildi. Elde edilen sonuçlar hasta cinsiyeti, nodül boyutu, nodül iç yapısı ve girişim sayısı özelliklerine göre değerlendirildi.

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup çalışma protokolü OMÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunuldu ve onay alındı.

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı özellikleri ortalama $\pm$ standart sapma, sayı, yüzde, minimum ve maksimum olarak ifade edildi. Gruplararası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise Ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 933 olgunun, 762 kadın (%81,7), 171'i erkekti (%18,3). En küçük olgu 12, en büyük olgu 95 yaşında, hastaların yaş ortalaması $49,7 \pm 13,2$ idi.

Sitoloji sonuçlarına göre 643 (%68,9) olgu materyal yeterli (grup 1), 290 (%31,1) olgu ise materyal yetersiz (grup 2) gruba dahil edildi. Materyal yeterli grupta 452 (%48,5) olgu malignite negatif, 99 (%10,6) olgu kategorize edilemeyen, 82 (%8,7) olgu malignite şüpheli, 10 (%1,1) olgu malignite pozitif olarak değerlendirildi. Materyal yetersiz grubu oluşturan (grup 2) 290 (%31,1) olgunun sitoloji sonucu nondiagnostik materyal olarak rapor edildi (Tablo 4).

Tablo 4: Grupların sitolojik özellikleri

Sitoloji	Malignite pozitif	Malignite negatif	Malignite şüpheli	Kategorize edilemeyen	Nondiagnostik materyal
Grup 1	10 (%1,1)	452 (%48,5)	82 (%8,7)	99 (%10,6)	
Grup 2					290 (%31,1)

Grup 1'de 109 (%17) erkek, 534 (%83) kadın, grup 2'de 62 (%21,4) erkek, 228 (%78,6) kadın mevcut olup gruplar arasında kadın erkek dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 5). ($p=0,065$)

Tablo 5: Grupların cinslere göre dağılımı

	Cins		Toplam
	Erkek	Kadın	
Grup 1	109 %17	534 %83	643
2	62 %21,4	228 %78,6	290
Toplam	171 %18,3	762 %81,7	933

$p=0,065$

Materyal yeterli grupta ortalama girişim sayısı $2,6 \pm 0,8$, materyal yetersiz grupta girişim sayısı $2,2 \pm 0,7$ olup iki grup arasında istatistiksel fark saptandı (Tablo 6) . ($p < 0,001$)

Tablo 6: Grupların ortalama girişim sayıları

	Ortalama girişim sayısı
Grup 1	$2,6 \pm 0,8$
Grup 2	$2,2 \pm 0,7$

$p < 0,001$

Nodül boyutu açısından karşılaştırıldığında grup 2 olgularındaki nodül boyutları, grup 1 olgularındaki nodül boyutlarından daha küçüktü. İki grup arasında nodül boyutları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Farkın ≤ 10 mm alt grubundaki yetersiz materyal oranının (grup 2) daha yüksek olmasına bağlı olduğu saptandı (Tablo 7). ($p = 0,002$)

Tablo 7: Nodül boyutlarının gruplara göre dağılımı

	Boyut			
	≤ 10 mm	11-20mm	21-30mm	30mm<
Grup 1	198 %30,8	348 %54,1	78 %12,1	19 %3,0
2	127 %43,8	129 %44,5	29 %10,0	5 %1,7

$p = 0,002$

İç yapıları açısından değerlendirildiğinde materyal yeterli grupta 432 (%67,2) solid, 209 (%32,5) semisolid, 2 (%0,3) kistik nodül, materyal yetersiz grupta ise 202 (%69,7) solid, 84 (%29,0) semisolid, 4 (%1,4) kistik nodül mevcuttu. Gruplar iç yapıları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 8). ($p = 0,1$)

Tablo 8: Grupların iç yapılarına göre dağılımı

		İç yapı		
		Solid	Semisolid	Kistik
Grup	1	432 %67,2	209 %32,5	2 %0,3
Grup	2	202 %69,7	84 %29,0	4 %1,3

p=0,1

Nodüllerin sitolojik özellikleri iç yapıları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9). (p=0,338)

Tablo 9: Nodüllerin sitolojik özelliklerin nodüllerin iç yapılarına göre dağılımı

			İç yapı			Toplam
			Solid	Semisolid	Kistik	
Sitoloji	Malignite Pozitif	Grup 1	9 %90	1 %10	0 %0,0	10
	Malignite Negatif	Grup 1	295 %65,3	155 %34,3	2 %0,4	452
	Malignite Şüpheli	Grup 1	57 %69,5	25 %30,5	0 %0,0	82
	Kategorize Edilemeyen	Grup 1	71 %71,7	28 %28,3	0 %0,0	99
	Nondiagnostik Materyal	Grup 2	202 %69,7	84 %29	4 %1,3	290
Toplam			634 %68	293 %31,4	6 %0,6	933

p=0,338

Biopsi yapılan olguların %51,1'inin boyutu 11-20mm arasında idi ve tüm sitolojik alt gruplarda en fazla biopsi 11-20mm boyutundaki nodüllerde uygulandığı saptandı. Nodüllerin sitolojik sonuçlarının nodüllerin boyutları ile karşılaştırıldığında malignite pozitif sitolojiye sahip 10 olgunun 7'si 11-20mm boyutları arasında, 3'ü 21-30mm boyutları arasındaydı. 10mm den küçük nodüllere yapılan biopsilerin %39 u nondiagnostik olarak değerlendirildi. Nodüllerin boyutları sitolojik sonuçlar ile karşılaştırıldığında fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Nodüllerin sitolojik özelliklerinin nodül boyutlarına göre dağılımı

		Boyut				Toplam
		≤10mm	11-20mm	21-30mm	30mm<	
Sitoloji	Malignite Pozitif	0(%0,0) %0,0	7(%1,5) %70	3(%2,8) %30	0(%0,0) %0,0	10 %100
	Malignite Negatif	146(%44,9) %32,3	241(%50,5) %53,3	52(%48,6) %11,5	13(%54,2) %2,9	452 %100
	Malignite Şüpheli	23(%7,1) %28	48(%10,1) %58,5	7(%6,5) %8,5	4(%16,7) %4,9	82 %100
	Kategorize Edilemeyen	29(%8,9) %29,3	52(%10,9) %52,5	16(%15) %16,2	2(%8,3) %2,0	99 %100
	Nondiagnostik Materyal	127(%39,1) %43,8	129(%27) %44,5	29(%27,1) %10,0	5(%20,8) %1,7	290 %100
	Toplam	325(%100) %34,8	477(%100) %51,1	107(%100) %11,5	24(%100) %2,6	933 %100

Sitolojik gruplar cinse göre karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11). (p=0,180)

Tablo 11: Nodüllerin sitolojik özelliklerinin cinslere göre dağılımı

			Cins		Toplam
			Erkek	Kadın	
Sitoloji	Malignite Pozitif	Grup 1	4 %40,0	6 %60,0	10 %100,0
	Malignite Negatif	Grup 1	74 %16,4	378 %83,6	452 %100,0
	Malignite Şüpheli	Grup 1	14 %17,1	68 %82,9	82 %100,0
	Kategorize Edilemeyen	Grup 1	17 %17,2	82 %82,8	99 %100,0
	Nondiagnostik Materyal	Grup 2	62 %21,4	28 %78,6	290 %100,0
	Toplam		171 %18,3	762 %81,7	933 %100,0

Nodül boyutları girişim sayıları ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 12). (p=0,219)

Tablo 12: Nodül boyutlarına göre girişim sayıları

		Girişim				toplam
		1	2	3	4	
boyut	≤10mm	25 %7,7	162 %49,8	93 %28,6	45 %13,8	325 %100,0
	11-20mm	27 %5,7	241 %50,5	128 %26,8	81 %17,0	477 %100,0
	21-30mm	3 %2,8	50 %46,7	29 %27,1	25 %23,4	107 %100,0
	30mm<	0 %0,0	13 %54,2	9 %37,5	2 %8,3	24 %100,0
	Toplam	55 %5,9	466 %49,9	259 %27,8	153 %16,4	933 %100,0

P=0,219

5.TARTIŞMA

Tiroid nodülleri sık rastlanan klinik bir bulgu olup palpasyonla saptanma oranı %3 ile %7 arasında değişmektedir (65). Kadınların %6,4'ünde erkeklerin %1,5'inde klinik bulgu oluşturan tiroid nodülü mevcuttur (57). Son 20 yılda US'nin yaygın şekilde kullanımı ile klinik olarak bulgu vermeyen tiroid nodüllerinin yaygınlığı konusunda %20'lerden %76'lara ulaşan şaşırtıcı bir artış olmuştur (66). Dahası tek bir palpabl tiroid nodülü olan hastalar US ile değerlendirildiklerinde %20-48'inde birden fazla nodülleri olduğu saptanmıştır (60,62). Otopsi serilerine bakıldığında da tiroid hastalığı öyküsü olmayan kişilerin yaklaşık %50'sinde tiroid nodülü saptanmıştır (2,9,97).

Tiroid nodülleri benign ya da malign karakterli olabilir. Benign nedenler arasında MNG, Hashimoto tiroiditi, basit veya hemorajik kistler, foliküler adenomlar, subakut tiroiditler, malign nedenler arasında ise papiller, foliküler, Hurtle hücreli, medüller, anaplastik karsinomlar, primer tiroid lenfoması ve metastatik malign lezyonlar vardır (65,97). Tiroid nodülleri saptandığında tiroidin malign lezyonları açısından değerlendirilmesi öncelik taşır (62,65,98). Tiroid nodüllerinde malignite görülme oranı %5 civarındadır (4-7). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında nonpalpabl tiroid lezyonlarında kanser sıklığı %5,4-7,7 iken palpabl lezyonlarda %5-6,5 arasındadır (99-102).

İİAB'si foliküler lezyonlar ve nondiagnostik materyal konusunda sıkıntılı olsa bile tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında altın standart kabul edilen bir yöntemdir (10, 103-105). İİAB sonuçları bir tiroid nodülüne klinik takip ya da cerrahi tedavi seçeneklerinden hangisinin uygulanacağını belirlenmesine yardımcı olur (67,106). Walfish ve arkadaşları hipofonksiyone tiroid nodüllerinin nedeninin incelenmesi için US ve iğne aspirasyon sitolojisini birlikte kullanmıştır (107). Daha sonraki teknik ilerlemeler US eşliğinde İİAB'nin gelişmesini sağlamıştır (108-113). 1987'de Rizzatto ve arkadaşları tiroid nodülü tanısında ilk kez US eşliğinde İİAB'ni kullanmıştır (108). Bundan sonraki pek çok araştırma, US eşliğinde İİAB'sinin tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde oldukça efektif bir yöntem olduğunu göstermiştir (114). Gharib ve Goellner 18183 hasta üzerindeki yaptıkları değerlendirmede İİAB'nin sensitivitesinin %83, spesifitesinin ise %92 olduğunu belirtmiştir (10). Biz bu çalışmada, kendi

kliniğimizde tiroid nodüllerinde uygulanan US eşliğindeki İİAB'lerinin tanı değerini inceledik.

Palpe edilemeyen tiroid nodüllerinin çoğunda malignite açısından klinik kriterlerde yetersizlik mevcuttur ve palpabl tiroid nodülü olan az sayıdaki hastada öykü ya da fizik muayene bulguları tiroid karsinomunu desteklemektedir (115). Genel popülasyonun büyük bir bölümüne gereksiz US eşliğinde İİAB yapılmaması için yüksek malignite potansiyelini taşıyan tiroid lezyonlarının US özellikleri göz önünde tutulmalıdır. Düzensiz sınırlı 10mm'den büyük tüm hipoekoik nodüllerde, kaotik intranodüler vasküler yapılar içeren, uzunluğu genişliğinden daha fazla olanlarda ve mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde US eşliğinde İİAB gereklidir. Radyasyon öyküsü veya medüller tiroid karsinomu ya da MEN 2 açısından aile hikayesi olan hastalarda hangi boyutta olursa olsun US eşliğinde İİAB yapılmalıdır. Şüpheli US bulguları ya da risk öyküsü olmayan 10mm' den küçük nodüllerde US eşliğinde İİAB gerekli değildir (66).

Elde edilen örneğin sitolojik olarak diagnostik değer taşıması için, iyi seçilebilen tiroid epitel hücrelerinden oluşan en az 6 grup içermesi ve her grupta en az 10 hücre bulunması gerekmektedir. Nondiagnostik olarak değerlendirilen örnekler yetersiz hücre sayısına sahip olup bu durum kist sıvısı, kan hücreleri ve preparatların hazırlanmasındaki teknik hatalara bağlanmaktadır (9,116).

Danese ve arkadaşlarının 9683 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada geleneksel tiroid İİAB yapılan 4986 hasta ile US eşliğinde İİAB yapılan 4697 hasta karşılaştırılmıştır. Sitolojik yetersizlik oranı geleneksel İİAB yapılan hastalarda %8,7 iken US eşliğinde İİAB yapılan hastalarda %3,5 olarak saptanmıştır. Yanlış negatiflik oranları ise geleneksel İİAB yapılan hastalarda %2,3 iken US eşliğinde İİAB yapılan hastalarda %1 olarak belirlenmiştir (117).

Tiroid nodüllerine US eşliğinde İİAB uygulaması için standart bir yöntem belirlenmemiştir. Çoğu uygulamada kullanılan geniş prob iğnenin girişini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bazı kliniklerde bir asistan probu tutarken diğeri biopsi işlemini gerçekleştirmektedir. Yokozawa ve arkadaşları küçük prob kullanılmasının işlemin tek kişi tarafından rahatlıkla yapılabileceğini belirtmiştir (14). Bizim

çalışmamızda US eşliğinde İİAB'lerin çoğunluğu tek kişi tarafından, bazıları ise iki kişi tarafından yapıldı.

Tiroid nodüllerinde İİAB sitolojik sonuçlarının nondiagnostik görülme oranı %5-43 arasındadır (118). Mayall ve arkadaşları kendi çalışmalarında patoloğ eşliğinde yapılan ince iğne biopsilerinde yetersizlik oranının %29'dan, %9'a gerilediğini spesifitenin %53'den %80'e yükseldiğini göstermiştir (119). Patoloğ eşliğinde yapılan tiroid İİAB yeterlilik açısından başarılı bir yöntem olsa da hastanemizin şu an ki şartlarında bu yöntemi yaygın şekilde uygulamak mümkün değildir. Ancak işlemin başarısı açısından gelecekte standart hale getirilebilir.

Diagnostik yeterlilik oranının %90-100 olduğunu bildiren çalışmalar olsa da (120,121) yanlış negatiflik oranı %1-11 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (65,122). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, nondiagnostik materyal oranının işlemi uygulayanın ve sitopatoloğun deneyimine bağlı olduğu görülmüştür (123). Materyalin yetersiz olması tiroid İİAB'lerin önemli bir sorunudur ve sürekli yetersiz materyal olarak rapor edilen olgularda gereksiz cerrahi girişim uygulanmaktadır. Literatürde tiroid nodüllerinin US eşliğinde İİAB'lerinde nondiagnostik materyal oranı %5-20 arasındadır (10,116,117,124) Çalışmamızda nondiagnostik materyal oranı %31,1 olup literatürdeki çalışmalara göre yüksek saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde işlemi gerçekleştirenlerin çoğunluğunun deneyimli radyologlardan oluştuğunu görmekteyiz. De Fiori ve arkadaşları 700 olguda 2 yıllık deneyimi olan bir radyolog ile gerçekleştirdikleri çalışmada, her 100 olgu için bir grup oluşturmuşlardır. Nondiagnostik oranları ilk grupta %32, ikinci grupta %13, üçüncü grupta %17, dördüncü grupta %11, beşinci grupta %10, altıncı grupta %5 ve son grupta %8 olarak bulunmuştur (125). Çalışmada genç radyologların önemli detayları ve teknik kolaylıkları öğrenebilmesi için, uzman radyologların gözetiminde işlem yapmalarının anahtar nokta olduğu belirtilmiştir. Bizim kliniğimizde radyoloji asistanları 6'ıncı aydan itibaren US eşliğinde İİAB yapmaktadır ve ihtisas boyunca yaklaşık 60-100 US eşliğinde İİAB gerçekleştirmektedir. Bu durumun yetersiz materyal oranımızın yüksek olmasında etkiliği olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda nondiagnostik materyal oranı (%31,1), De Fiori ve arkadaşlarının ilk 100 olguyu kapsayan birinci grup ile benzer istatistiksel

sonuç oluşturmıştır. Yine literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde US eşliğinde İİAB işleminde başarılı olmak için yaklaşık 200 işlem gerçekleştirmenin gerekli olduğu vurgulanmıştır (117,124,126).

Alexander ve arkadaşları 1cm ve üzerindeki 1128 US eşliğinde biopsi olgusunu değerlendirdikleri çalışmada yeterli ve yetersiz materyal açısından nodülerite, boyut, içerik, yerleşim, yaş ve cinsiyet özelliklerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada nondiagnostik sitolojinin tek anlamlı prediktörü nodülün kistik içeriği olarak saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda nodül içeriğinin nondiagnostik materyal oranını anlamlı derecede etkilemediği görüldü. Bizim çalışmamızda yeterli (grup 1) ve yetersiz (grup 2) materyal grupları arasındaki farkı nodül boyutu ve girişim sayısı oluşturmıştır. Nodül boyutunun 1cm'den küçük olması alınan materyalin yetersizlik oranını istatistiksel olarak fark oluşturacak derecede artırmıştır. Tek girişim yapıldığında grup 1 ve grup 2 arasında fark görülmemiştir. Ancak girişim sayısı iki ve üzerinde olduğunda yeterlilik oranında grup 1 lehine fark saptanmıştır.

İİAB sonucu nondiagnostik gelen hastalara klinik gözlem, tekrarlanan İİAB'si ya da tiroidektomi seçeneklerinden biri uygulanmaktadır. Ancak nondiagnostik İİAB sonrasındaki uygulanacak protokol halen tartışmalıdır. Bunun nedeni doğru malignensi riskinin ortaya konulmasındaki güçlülüdür. Richards ve arkadaşları nondiagnostik İİAB'si sonuçları olan hastalarda %14 oranında malignensi saptamışlardır. Klinisyenler hastadaki risk faktörlerine göre karar verilmesini önermektedir (127).

İİAB'de kullanılacak yöntem ve gereç konusunda fikir birliği söz konusu değildir. Tiroid lezyonunun aspirasyonu özellikle kanla karışık olduğu durumlarda patologun sitolojik yorumunu hazırlamasında önemli bir engeldir. Non-aspirasyon tekniği, aspirasyon yapılmadan iğne farklı yönlerde ilerletilip çekilerek gerçekleştirilir. Non-aspirasyon tekniği, ince iğne aspirasyon sitolojisi ile karşılaştırıldığında diagnostik açıdan daha kaliteli hücresel materyal sağladığı belirlenmiştir (128).

Kistik nodüllerde malignite oranı %3 ile %5 arasında değişmektedir (129-136). Bu tip nodüllerde İİAB'nin diagnostik değeri, solid içeriği olan nodüllere göre oldukça düşüktür (129-137). Kistik nodüllerde ince iğne aspirasyon biopsisinin US eşliğinde yapılması özellikle önerilmektedir (114,129,138,139). Bizim çalışmamızda kistik

nodüllerde nondiagnostik materyal oranı %66,7 olup solid içeriğe sahip nodüllere göre yaklaşık 2 kat daha fazladır. Solid içeriğe sahip nodüllerde nondiagnostik oranı %31,9 iken semisolid nodüllerde %28,7 düzeyindedir. Ancak biopsi yapılan kistik nodül sayımız çok düşük olup içerik açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel farklılık olmaması buna bağlanabilir.

Literatürde birkaç çalışmanın dışında (102,140-142) 10mm'den küçük maksimum nodül çapına sahip lezyonlarda US eşliğinde İİAB'nin yeterli etkinliğe sahip olduğu düşünülmemektedir. Radyoloji ve endokrinoloji toplulukları, sadece 10mm'den büyük çaplardaki nodüllerin klinik olarak anlamlı düzeyde kanser potansiyeli olduğu düşünülerek değerlendirilmesi gerektiğini, 10mm'den küçük nodüllerde ise eğer risk ya da şüpheli US bulguları varsa malignite açısından inceleme yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (61,67,143). Nam-Goong ve arkadaşları ise 5mm, 5-10mm ve 10-15mm çaplı nodüller arasında yeterlilik açısından anlamlı fark saptamamışlardır (141). Kim ve arkadaşları ise 438 tiroid nodülünde aynı ölçülerde yaptıkları çalışmada nodül çapının 5mm'den küçük olmasının nondiagnostik materyal oranını anlamlı derecede artırdığını göstermiştir (144). Mccoy ve arkadaşları 4cm ve üzerindeki tiroid nodüllerinde yanlış negatiflik oranının yüksek olduğunu ve bu nedenle bu nodüllerde diagnostik lobektomi yapılmasını önermişlerdir (145). Carrillo ve arkadaşları da nodülün 4 cm'den büyük olmasını yanlış negatif sitoloji ile ilişkili olduğunu ve 4cm ve daha büyük nodüllerde negatif sitoloji varlığında 6 ay içinde İİAB'nin tekrarlanması önermişlerdir (146). Kuru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 4 cm altındaki nodüller ile 4cm ve daha büyük nodüller arasında İİAB'nin yanlış negatiflik oranlarının %1,3 ve %4,3 olduğu ve anlamlı fark oluşturmadığı saptanmıştır (147). Çalışmamızda nodül boyutları $\leq 10\text{mm}$, 11-20mm, 21-30mm ve $30\text{mm} <$ olmak üzere dört alt grupta incelendi. 10mm ve altındaki boyutlarda nondiagnostik materyal oranının istatistiksel olarak diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda $\leq 10\text{mm}$ ve $30\text{mm} <$ nodüller içeren alt gruplarda İİAB sonucu malignite pozitif olarak rapor edilmemiştir. Ancak boyutlara göre sitoloji sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

İnce iğne aspirasyon biopsisinin komplikasyon oranı çok düşüktür. İşlemle ilişkili komplikasyonlar arasında hemoraji, komşu yapılarda yaralanma, enfeksiyon, inflamatuvar reaksiyonlar ve histolojik değişiklikler sayılabilir (148). İğne traktına tümör

ekilmesi çok nadir görülen bir komplikasyon olup, Ito ve arkadaşları 4912 İİAB yapılan papiller karsinom olgusunda %0,14 oranında iğne traktı implantasyonu saptamışlardır (149). Literatürde bildirilen az sayıdaki örneğin çoğunluğunu papiller karsinom implantasyonu oluşturmaktadır (149-152). Daha nadir olarak ise foliküler neoplazi implantasyonu izlenmiştir (150-153). En sık gözlenen komplikasyon hemoraji olup hemen hemen her zaman kompresyonla kontrol altına alınabilir. Özellikle geniş çaplı biopsi iğnesi kullanmanın kanama riskini artırdığı görülmüştür (154). Ancak nadir de olsa hayatı tehdit edecek düzeyde kanama ile karşılaşılabilir. Literatürü taradığımızda hava yolu obstrüksiyonuna yol açan 7 olguya rastladık. Hastaların hepsi acil cerrahi girişim ile tedavi edilmiş, iki tanesinde sadece hematoma boşaltılırken, üç tanesinde istemektomi, birinde sol lobektomi, diğerinde ise progresif hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle total tiroidektomi yapılmıştır (154-156). İntratiroidal hematoma, retrofaringeal ve parafaringeal alana doğru genişleme özellikleri bulunduğundan hava yolu obstrüksiyonuna yol açmaktadır (157). Biopsi yapılacak olan hastaların hemoraji riski açısından aspirin kullanımı, antikoagülan tedavisi ve koagülasyon bozukluğuna yol açabilecek siroz ya da son evre böbrek yetmezliği gibi hastalıklar açısından sorgulanması gerekir. Bizim çalışmamızda sadece 7 hastada (%0.7) kompresyon ile kontrol altına alınan hemoraji gelişmiştir.

Biopsi işlemi için çoğunlukla 20-27 gauge iğneler tercih edilmektedir (102,141,158-167). Biz kendi kliniğimizde 21 gauge biopsi iğneleri kullanmaktayız. Bir çalışmada 20 gauge iğne ile %56.6 olan başarı oranı, 24 gauge iğne kullanımı ile %82.5 olarak saptanmıştır ve bunun nedeni, iğne kalınlığı artışının spesimene kan bulaşımını artırdığı şeklinde açıklanmıştır (160). O'Malley ve arkadaşlarının 23 ve 27 gauge, Tangpricha ve arkadaşlarının 21 ve 25 gauge iğneler arasında yaptıkları karşılaştırmada diagnostik veri açısından fark saptanmamıştır (166,168). Bazı otoriteler hipervasküler nodüllerde 25 gauge ve daha ince iğneleri önermektedir (158,161,162).

Bizim çalışmamızda tiroid nodüllerinde US eşliğinde İİAB işleminin literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında nondiagnostik oranının artmış olduğu görülmüştür. Kliniğimizde işlemi gerçekleştiren ve sitolojiyi değerlendiren ekibin deneyim düzeyinin nondiagnostik sonuçlar ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Deneyim düzeyine ait kayıtlar oluşturulabildiğinde daha nesnel sonuçlar elde edilebilir.

US eşliğinde İİAB tiroid nodüllerinin tanısında hala en değerli tanı yöntemidir. Kolay uygulanabilir ve komplikasyon oranı düşüktür. Teknolojik gelişmeler sonucu toplumun önemli bir bölümünde tiroid nodülü varlığı tespit edilmektedir. Gereksiz cerrahi girişimin önlenmesi, klinik takibin daha güvenilir şartlarda yapılabilmesinde deneyimli radyolog ve patolog işbirliği daha çok önem kazanmaktadır.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar göstermiştir ki İİAB tanı değeri literatürün altındadır. Biyopsilerin deneyimli radyolog tarafından yapıp, örneklerin deneyimli sitopatolog tarafından değerlendirilmesi ve biopsi sırasında materyel yeterlilik kararını beraber vermeleri biyopsilerin doğru tanı oranlarını arttıracaktır. Böylece gereksiz ikinci biyopsi ve cerrahiler ortadan kalkacaktır.

6.SONUÇLAR

1. Tiroid nodüllerinde US eşliğinde İİAB sonuçları açısından cins ile sitoloji sonuçları arasında fark yoktur.
2. Nodüllerin boyutları ile sitolojik özellikleri arasında fark yoktur.
3. Nodül boyutu 10mm ve daha küçük ise yetersizlik düzeyi artmaktadır.
4. Tek girişimlerde yeterlilik açısından fark olmayıp, çoklu girişimlerde girişim sayısı yeterliliği artırmıştır.
5. Nodüllerin iç yapısı ile sitolojik sonuçlar arasında ilişki izlenmemiştir.
6. Yeterlilik düzeyi nodüllerin iç yapısı ile farklılık göstermemiştir.
7. US eşliğinde tiroid İİAB ile cins arasında ilişki saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Mazzaferi E. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993;328:553-559
2. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab. 1955;15:1270-1280
3. Mortensen JD, Bennett WA, Woolner LB. Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive routine necropsies. Surg Forum. 1955;5:659-663
4. Kang HW, No JH, Chung JH, et al. Prevalance, clinical and ultrasonographic characteristics of throid incidentalomas. Thyroid. 2004; 14(1):29-33.
5. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: comprasionc between palpation and ultrasonography. Arch Intern Med. 1995; 155(22):2418-2423.
6. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas: prevalence, diagnosis, significance and management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29(1):187-203
7. Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules (published online ahead of print August 28, 2006). Surg Oncol. 2006;15(1):33-42.
8. Rojeski MT, Gharib H. Noduler thyroid disease: evaluation and management. N Engl J Med. 1985;313(7):428-436.
9. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advangates, limitations and effect. Mayo Clin Proc. 1994;69(1):44-49
10. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid: an appraisal. Ann Intern Med. 1993;118(4):282-289.
11. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: a 12 year experience with 11 000 biopsies. Clin Lab Med.1993;13(3):699-709.

12. Blansfield JA, Sack MJ, Kukora JS. Recent experience with preoperative fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in a community hospital. *Arch Surg*. 2002;137(7):818-821.
13. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;22(6):929-39
14. Yokozawa T, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Thyroid*. 1995 Apr;5(2):141-5.
15. İşgör A. Fonksiyonel embriyoloji. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1.baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000. 3-12.
16. Yılmaz C. Embriyoloji. Yılmaz C (ed). *Tiroid, Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1.baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 6-8.
17. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark O.H, Duh Q.Y (ed). *Textbook of endocrine surgery*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997;2: 8-14.
18. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL (ed). *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders comp; 1991. 5-12.
19. Clark OH. Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands. Missouri, The Mosby Company 1985;196:361–370.
20. Middlesworth VL. The thyroid gland. A practical clinical treatise. Inc. Chicago-London: Year Book Publishers, 1986;54:102-136.
21. İlicin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı 2003: 2167-2175.
22. Physiology Arthur C GUYTON. *Textbook of Medical Physiology* 7. Edition Part XIII 2001: 1291-1301.
23. William F Ganong. *Ganong Medical Physiology* 16. Edition Part IV 2002:345-356.

24. Hansen JT. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. Faik SA (ed). Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott – Raven Publisher; 1997. 8-14, 15-27.
25. Odar İV. Anatomi Ders Kitabı. Ankara: Güneş Kitapevi, 1984:52-53.
26. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. 1661-1687.
27. Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1st ed. New York: Springer –Verlag; 1995;31-44.
28. Solbiati L, Cioffi V, Ballaratti E. Ultrasonography of the Neck. Radiol Clin North Am 1992;30:941-954.
29. Dere F. Anatomi Ders Kitabı. Ankara: Güneş Kitapevi, 1994:498-501.
30. Hagen-Ansert SL. Thyroid gland anatomy. Diagnostic Ultrasonography. Mosby Inc 2006;395-405.
31. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi. 1990; 497-502
32. Snell RS. The thyroid gland. Clinical Anatomy for Medical Students. 3rd Edition. Boston: Little, Brown and Company, 1986:128-138.
33. Rumack MC, Wilson RS, Charboneau JW: Malignant Hepatic Neoplasms. Diagnostic Ultrasound. 2th ed. Vol 1. Rumack MC, Wilson RS, Charboneau JW (ed) Missouri, Mosby, 1998, S: 131-137.
34. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. Birinci baskı. İzmir, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 1998; 232-244.
35. Özer H. Ultrasonografide Fiziksel Prensipler. Ultrasonografi Seminerleri 1, İzmir, Tıbbi Ultrasonografi Derneği, 1986; 23-25.
36. Kaya T. Temel Radyoloji Tekniği. Birinci baskı. Eskişehir, Güneş ve NobelTıp Kitabevi, 1996; 5-15.

37. Rumack CM. Diagnostic Ultrasound. Denver: Elsevier Science, 1998:703-729.
38. Kerr L. High-resolution thyroid ultrasound: The value of color Doppler. *Ultrasound Quart.* 1994;12:21-43.
39. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli L, Manetti L, Tanda ML, Gasperi M, Martino E. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow Doppler sonography. *Eur J Endocrinol.* 1999;140:452–456.
40. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid.* 2007 Mar;17(3):223-8.
41. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur J Radiol.* 2000;36:5–10.
42. Urso M, Angelillis L, Ambrosio GB. Vascularization of single thyroid nodule as an indicator malignant neoplasm: a study using echo-color-Doppler. *Ann Ital Med Int* 1996;11:175-179.
43. Erden İ. Renkli Doppler US fizik prensipleri sınırlamaları ve hata kaynakları. *T Klinik Tıp Bilimleri* 1991; 11: 326-350.
44. Tuncel E, Adapınar B. Doppler Ultrasonografi Fiziği. Bursa, 5. Ulusal Ultrasonografi Kongresi Kurs Özet Kitabı, 1995; 1-15.
45. Nelson Tr, Pretous DH. The Doppler signal where does it come from and what does it mean? *Am J Roentgenol.* 1988; 151: 439-477.
46. Ramos I, Fernandez LA, Morse SS, Fortune KL, Taylor KJ. Detection of neovascular signals in a 3 day Walker 256 rat carcinosarcoma by CW Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1988; 14: 123-126.
47. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol.* 2001;11:2411-2424.
48. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR.* 1995;16:279-295.
49. Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N. MR imaging in patients with primary thyroid lymphoma. *AJNR.* 1992;13:1196-1198.

50. Funari M, Campos Z, Gooding GAW. MRI and ultrasound detection of asymptomatic thyroid nodules in hyperparathyroidism. *J Comput Asist Tomogr* 1992;16:615-619.
51. Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N. Detection of recurrent thyroid cancer: MR versus thallium-201 scintigraphy. *AJNR*. 1993;14:1051-1057.
52. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, et al: Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspect to be malignant. *Surg. Clin North Am* 1979; 59: 3-18.
53. Thompson W N: Current diagnostic techniques for single thyroid nodule. *Current Surgery* 1983; 40: 255-259.
54. Dent LT, Kukorova JS, Mc Combs PR, Leibbrandt TJ: Surgical tips solitary thyroid nodule, Mc Graw-Hill International Editions, New York Tokyo 1989.
55. Mandreker SRS, Nadkarni NS, Pinto RGW, Meneses S. The role of fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytol*. 1995;39:898-904.
56. Bleichrodt RP, Vermey A, Piers DA. Early and delayed Tl-201 imaging. Diagnosis of patients with cold thyroid nodules. *Cancer*. 1987;60: 2621-2623.
57. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968; 69: 537-40.
58. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-93.
59. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology*. 1991; 181: 683-7.
60. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 1838-40.
61. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005; 237: 794-800.

62. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126: 226–231.
63. Reading CC, Gorman CA. Thyroid imaging techniques. *Clin Lab Med*. 1993; 13: 711–724.
64. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003; 24: 102–32.
65. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1764–71.
66. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2006; 12: 63–102
67. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006; 16: 109–42.
68. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules – managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 1938–40.
69. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006; 295: 2164–7.
70. Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer*. 1993; 71: 4022–9.
71. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985; 56: 531–8.
72. Baloch ZW, LiVolsi VA: Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Mills SE (ed): ed 4: Lippincott Williams & Wilkins, 2004;1: 557-619.
73. Rosai J: Thyroid gland: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Rosai J (ed): ed 9: Mosby, 2004;1:515-594.

74. DeEllis RA, Williams ED: Thyroid and parathyroid tumors: introduction: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004;51-56.
75. Chan JKC, Hirokawa M, Evans H, Williams ED, Osamura Y, Cady B: Follicular adenoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. R. A. DeEllis EDW (ed): ed. Lyon: IARC Press, 2004;98-103.
76. Carpi A, Nicolini A, Gross MD, Fig LM, Shapiro B, Fanti S: Controversies in diagnostic approaches to the indeterminate follicular thyroid nodule. *Biomed Pharmacother* 2005;59:517-20.
77. Carney JA, Volante M, Papotti M, Asa S: Hyalinizing trabecular tumor: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004;104-105.
78. Sobrinho-Simoes M, Asa SL, Kroll TG, Nikiforov Y, DeEllis R, Farid P: Follicular carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004;67-72.
79. LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch ZW, Sobrinho-Simoes M, Wenig B: Papillary carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004;57-66.
80. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J: Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 1985;55:805-828.
81. Schlumberger MJ: Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998; 338:297-306.
82. Sobrinho-Simoes M, Albores-Saavedra J, Tallini G, Santoro M, Volante M, Pilotti S: Poorly differentiated carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of
83 Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press. 2004;73-76.
83. Ordonez N, Baloch Z, Matias-Guiu X, Evans H, Farid NR, Fagin JA: Undifferentiated (anaplastic) carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press. 2004;77-80.

84. Choi YL, Kim MK, Suh JW, Han J, Kim JH, Yang JH: Immunoexpression of HBME-1, high molecular weight cytokeratin, cytokeratin 19, thyroid transcription factor-1, and E-cadherin in thyroid carcinomas. *J Korean Med Sci.* 2005;20:853-859.
85. Cvejic D, Savin S, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Sinadinovic J: Immunohistochemical localization of galectin-3 in malignant and benign human thyroid tissue. *Anticancer Res.* 1998;18:2637-2641.
86. Matias-Guiu X, DeEllis R, Molley JF, Gagel RF, Albores-Saavedra J, Bussolati G: Medullary thyroid carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press. 2004;86-91.
87. Solbiati L, Livranghi T, Ballarati E, Ierace T, Crespi L. Thyroid Gland. In: Solbiati L, Rizzato G. *Ultrasound of Superficial Structures; High Frequencies, Doppler and Interventional Procedures.* 1st Ed. Churchill Livingstone 1995;49-85.
88. Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *Radiology.* 1996;24:129-133.
89. Taveras JM, Ferrucci JT. *Radiology. Diagnosis-Imaging-Intervention,* Philadelphia: Lippincott Company. 1990;5:1-8
90. Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology.* 1985;155:187-191.
91. Propper RA, Skolnick ML, Weinstein BJ. The nonspecificity of the thyroid halo sign. *J Clin Ultrasound.* 1980;8:129-132.
92. Lagalla R, Caruso G, Midiri M, Cardinale AE. Echo Doppler-couleur et pathologie thyroïdienne. *JEMU.* 1992;13:44-47.
93. Solbiati L, Ierace T, Lagalla R. Reliability of high-frequency US and color Doppler US of thyroid nodules: Italian multicenter study of 1,042 pathologically confirmed cases. Which role for scintigraphy and biopsy? [abstract] Presented at Radiological Society of North America Meeting 1995;57-69.
94. Argalia G, D'ambrosio F, Lucarelli F. L'eco color Doppler nella caratterizzazione della patologia nodulare tiroidea. *Radiol Med.* 1995;89:651-657.

95. Sipiezia S, Colao A, Assanti AP. Utilita' deli' eco color Doppler con power Doppler nella diagnostica dei noduli tiroidei ipoecogeni: work in progress. *Radiol Med.* 1996;91:616-621.
96. Solbiati L, Livraghi T, Ballaratti E, Ierace T, Crespi L. Thyroid gland. In: Solbiati L, Rizzatto G, ed. *Ultrasound of superficial structures; high frequencies, Doppler and interventional procedures.* 1st ed. London: Churchill Livingstone. 1995;49-85.
97. Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. I. In: Rose BD, ed. *UpToDate.* Wellesley, MA: UpToDate, 2005.
98. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121:197-202.
99. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1941-1946.
100. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings [erratum in *Am J Med.* 1994;97:311]. *Am J Med.* 1994;97:152-157.
101. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8:989-995.
102. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:24-28.
103. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, The European Thyroid Cancer Taskforce (2006) European consensus for management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 154:787–803
104. Lundgren CI, Zedenius J, Skoog L. Fine-needle aspiration biopsy of benign thyroid nodules: an evidence-based review. *World J Surg.* 2008;32:1247–1252.

105. Mazzaferri EL, Sipos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck ultrasonography to define the extent of tumor invasion? *Thyroid*. 2008; 18(6):597–602.
106. Baloc ZW, Cibas ES, Clark DP et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008; 5: 6.
107. Walfish PG, Hazani E, Strawbridge HT, Miskin M, Rosen IB. Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning thyroid nodule. *Ann Intern Med*. 1977 Sep;87(3):270-274.
108. Rizzatto G, Solbiati L, Croce F, Derchi LE. Aspiration biopsy of superficial lesions: ultrasonic guidance with a linear-array probe. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Mar;148(3):623-5.
109. Sutton RT, Reading CC, Charboneau JW, James EM, Grant CS, Hay ID. US-guided biopsy of neck masses in postoperative management of patients with thyroid cancer. *Radiology*. 1988 Sep;168(3):769-72.
110. Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, Tomiyama N, Kozuka T. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiology*. 1992 Oct;185(1):125-30.
111. Takashima S, Tomiyama N, Morimoto S, Kozuka T, Ichihara K. Nonpalpable primary thyroid lymphoma diagnosed by ultrasound-guided fine needle biopsy. *J Clin Ultrasound*. 1992 Feb;20(2):142-5.
112. Goldfinger M, Rothberg R, Stoll S. Sonographic guidance of thyroid needle biopsy. *Can Assoc Radiol J*. 1986 Sep;37(3):186-8.
113. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, Dahan H, Warnet A, Tran Ba Huy PT, Valleur P. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med*. 1994 Aug;97(2):152-7. Erratum in: *Am J Med* 1994 Sep;97(3):311.

114. Braga M, Cavalcanti TC, Collaço LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Sep;86(9):4089-91
115. Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:3-4.
116. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol.* 1987;31:587–590
117. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8:15–21
118. Bakshi NA, Mansoor I, Jones BA . Analysis of inconclusive fine-needle aspiration of thyroid follicular lesions. *Endocr Pathol.* 2003;14:167–175.
119. Mayall F, Denford A, Chang B, Darlington A. Improved FNA cytology results with a near patient diagnosis service for non-breast lesions. *J Clin Pathol.* 1998;51:541–544.
120. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI. Cytopathology of thyroid nodules. *Henry Ford Hosp Med J.* 1982;30:17–24.
121. Oertel YC, Oertel JE. Diagnosis of malignant epithelial thyroid lesions: fine needle aspiration and histopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol.* 1998;2:377–400.
122. 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;87:4924–4927.
123. Ghofrani M, Beckman D, Rimm DL. The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience. *Cancer.* 2006;108:110–113
124. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid.* 1998;8:283–289
125. De Fiori E, Rampinelli C, Turco F, Bonello L, Bellomi M. Role of operator experience in ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Radiol Med.* 2010 Jun;115(4):612-8.

126. Marqusee E, Benson CB, Frates MC et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000;133:696–700
127. Richards ML, Bohnenblust E, Sirinek K, Bingener J. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsies are no longer a dilemma. *Am J Surg.* 2008 Sep;196(3):398-402.
128. Ali Rizvi SA, Husain M, Khan S, Mohsin M. A comparative study of fine needle aspiration cytology versus non-aspiration technique in thyroid lesions. *Surgeon* 2005; 3(4): 273-76.
129. Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med.*1990 150: 1422–1427
130. Sarda AK, Bal S, Dutta Gupta S, Kapur MM. Diagnosis and treatment of cystic disease of the thyroid by aspiration. *Surgery.*1998;103:593–596
131. Cusick EL, McIntosh CA, Krukowski ZH, Matheson NA. Cystic change and neoplasia in isolated thyroid swellings. *Br J Surg.*1988;75:982–983
132. Ma MKG, Ong GB. Cystic thyroid nodules. *Br J Surg.* 1975;62:205–206
133. Rosen IB, Provias JP, Walfish PG. Pathologic nature of cystic thyroid nodules selected for surgery by needle aspiration biopsy. *Surgery.* 1986;100:606–613
134. 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
135. Hammer M, Wortsman J, Folse R. Cancer in cystic lesions of the thyroid. *Arch Surg.* 1982;117:1020–1023
136. Yokozawa T, Fukata S, Kuma K, et al. 1996 Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg.* 1996;20:848–853
137. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer.* 1991;67:2137–2141

138. Gobien RP. Aspiration biopsy of the solitary thyroid nodule. *Radiol Clin North Am.*1979;17:543–553
139. Greenspan FS. The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of palpable thyroid nodules. *Am J Clin Pathol.* 1997 108(Suppl 1):S26–S30
140. Kim SJ, Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Yoo HS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in nonpalpable thyroid nodules: is it useful in infracentrimetric nodules? *Yonsei Med J.*2003;44:635–640.
141. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong GY, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol.* 2004;60:21–28.
142. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2005;142:926–931.
143. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006;12:63-102
144. Kim DW, Lee EJ, Kim SH, Kim TH, Lee SH, Kim DH, Rho MH. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison in efficacy according to nodule size. *Thyroid.* 2009 Jan;19(1):27-31
145. 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 Dec;142(6):837-44; discussion 844.e1-3. Epub 2007 Nov 5. Erratum in: *Surgery.* 2008 Feb;143(2):302.
146. 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 Jun;122(6):917-21.
147. 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 Feb;395(2):127-32.

148. Donatini G, Masoni T. Is fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules a routine and safe procedure? A series of emergency cervicotomies following FNAC. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Jul 23.
149. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayasji K, et al. Needle tract implantation of papillary thyroid carcinoma after fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg.* 2005;29:1544–9.
150. Ito Y, Asahi S, Matsuzuka F, Nakamura Y, Amino N, Miyauchi A. Needle tract implantation of follicular neoplasm after fine-needle aspiration biopsy: report of a case. *Thyroid.* 2006 Oct;16(10):1059-62.
151. Crile G J, Hazard JB. Classification of thyroiditis, with special reference to the use of needle biopsy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1951 Oct;11(10):1123-7
152. Hales SM, Hsu SF. Needle tract implantation of papillary carcinoma of the thyroid following aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1990;34:801–4.
153. Panunzi C, Paliotta DS, Papini E, Petrucci L, Rinaldi R, Nardi F. Cutaneous seeding of a follicular thyroid cancer after fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 1994;10:156–8.
154. Hor T, Lahiri SW. Bilateral thyroid hematomas after fine-needle aspiration causing acute airway obstruction. *Thyroid.* 2008 May;18(5):567-9.
155. Noordzij JP, Goto MM. Airway compromise caused by hematoma after thyroid fine-needle aspiration. *Am J Otolaryngol.* 2005 Nov-Dec;26(6):398-9.
156. Roh JL. Intrathyroid hemorrhage and acute upper airway obstruction after fine needle aspiration of the thyroid gland. *Laryngoscope.* 2006 Jan;116(1):154-6.
157. Paleri V, Maraju RS, Ali MS, Ruckley RW. Spontaneous retro- and parapharyngeal haematoma caused by intrathyroid bleed. *J Laryngol Otol.* 2002 Oct;116(10):854-8.
158. Titton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: indications and techniques, pearls and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:267–271.

159. Ogawa Y, Kato Y, Ikeda K, et al. The value of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: an assessment of its diagnostic potential and pitfalls. *Surg Today*. 2001;31:97–101.
160. Degirmenci B, Haktanir A, Albayrak R, et al. Sonographically guided fine-needle biopsy of thyroid nodules: the effects of nodule characteristics, sampling technique, and needle size on the adequacy of cytological material. *Clin Radiol*. 2007;62:798– 803.
161. Rausch P, Nowels K, Jeffrey RB Jr. Ultrasonographically guided thyroid biopsy: a review with emphasis on technique. *J Ultrasound Med* 2001; 20:79–85.
162. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer*. 2000;90:357–363.
163. Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol*. 2000;23:425–429.
164. Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child*. 2001;85:313–317.
165. Boland GW, Lee MJ, Mueller PR, Mayo-Smith W, Dawson SL, Simeone JF. Efficacy of sonographically guided biopsy of thyroid masses and cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161: 1053–1056.
166. O'Malley ME, Weir MM, Hahn PF, Misdraji J, Wood BJ, Mueller PR. US-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: adequacy of cytologic material and procedure time with and without immediate cytologic analysis. *Radiology*. 2002;222:383–387.
167. Hanbidge AE, Arenson AM, Shaw PA, Szalai JP, Hamilton PA, Leonhardt C. Needle size and sample adequacy in ultrasound-guided biopsy of thyroid nodules. *Can Assoc Radiol J*. 1995;46:199– 201.
168. Tangpricha V, Chen BJ, Swan NC, Sweeney AT, de las Morenas A, Safer JD. Twenty-one-gauge needles provide more cellular samples than

twentyfive- gauge needles in fine-needle aspiration biopsy of the thyroid but may not provide increased diagnostic accuracy. *Thyroid*. 2001;11:973–976.