



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ

İşLEM ESNASINDA SİTOPATOLOG OLMADAN YAPILAN TİROİD İNCE İğNE
ASPIRASYON BİYOPSİLERİNDE YETERLİLİğİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER; KLASİK
YAYMA VE SIVI BAZLI YAYMA YÖNTEMLERİNİN KARşILAşTIRILMASI

Dr AYşE ÖZDAL SAYER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

İŞLEM ESNASINDA SİTOPATOLOG OLMADAN YAPILAN TİROİD İNCE İğNE
ASPIRASYON BİYOPSİLERİNDE YETERLİLİğİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER; KLASİK
YAYMA VE SIVI BAZLI YAYMA YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr AYŞE ÖZDAL SAYER

Tez Danıőmanı: Uzm. Dr CENNET şAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Radyoloji uzmanlığı eğitim sürecim boyunca gerek bilimsel anlamda, gerek sosyal ilişkiler bazında kendimi geliştirmem için bana katkıda bulunan, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim kliniğimizin öğretim görevlileri sayın Doç. Dr. Muzaffer BAŞAK, Prof. Dr. Şükrü Mehmet ERTÜRK, Prof. Dr. Ahmet Mesrur HALEFOĞLU, Doç. Dr. Evrim ÖZMEN, Doç. Dr. Hüseyin ÖZKURT, Doç. Dr. Alper ÖZEL, Doç. Dr. Ender UYSAL'a,

Hem günlük hayatta, hem radyoloji pratiğinde tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini bizimle paylaşan, kocaman bir ailenin parçası olarak hissettiren, abi ve ablalarımız olarak gördüğümüz uzmanlarımız Uzm. Dr. Deniz TÜRKYILMAZ MUT, Uzm. Dr. Özdeş MAHMUTOĞLU, Uzm. Dr. Goncagül BÜLBÜN, Uzm. Dr. Sevil TOKDEMİR ŞİŞMAN, Uzm. Dr. Esmâ ÇEREKÇİ, Uzm. Dr. Betül DURAN ÖZEL, Uzm. Dr. Müjdat BANKAOĞLU, Uzm. Dr. Ali GEMALMAZ, Uzm. Dr. Ayhan ÜÇGÜL, Uzm. Dr. Ömer Naci TABAKÇI'ya,

Bu tez çalışmamın her aşamasında bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen, tezimin şekillenme ve hazırlanmasında bana yol gösteren, azmi ve çalışkanlığını her zaman örnek aldığım değerli tez danışmanım Uzm. Dr. Cennet ŞAHİN'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım, iyi ve kötü günleri paylaştığımız, iş barışını her daim koruyan, çok sevdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca üzerimde sonsuz emeği olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Her zaman olduğu gibi tüm asistanlık sürecinde yanımda olan ve her konuda destekleyen sevgili eşim Levent'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşe ÖZDAL SAYER

Aralık 2019/İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	vx
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi	3
2.1.1. Vasküler yapısı.....	3
2.1.2. Sinirler ve Lenfatik drenajı	3
2.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi	4
2.3. Tiroid Bezi Hastalıkları	5
2.3.1. Konjenital Anomalileri	5
2.3.2. Nodüler Tiroid Bezi Hastalıkları.....	5
2.3.2.1. Hiperplastik Nodüller	6
2.3.2.2. Adenom	6
2.4. Tiroid Kanseri.....	7
2.4.1. Papiller Karsinom	7
2.4.2. Folliküler karsinom.....	8
2.4.3. Medüller karsinom	8
2.4.4. Anaplastik karsinom	9
2.4.5. Primer tiroid lenfoması	9
2.4.6. Metastatik tiroid kanseri	9
2.5. Tiroid Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri	9
2.5.1. Tiroid Sintigrafisi.....	9
2.5.2. Tiroid Bezi Ultrasonografisi	10
2.6. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Sınıflandırma Sistemleri	12
2.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	13

2.7.1. Tiroid İİAB sonuçlarının raporlanması.....	14
2.7.2. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Endikasyonları	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA.....	24
6. KAYNAKÇA	27
7. ÖZGEÇMİŞ.....	33



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Tiroid Bethesda raporlama sistemi.....	15
Tablo 2: Çeşitli profesyonel toplulukların Tiroid İİAB için endikasyon kriterleri ..	16
Tablo 3: Tiroid İİAB sonrası tanı kriterlerine göre yaklaşım	17
Tablo 4: Bethesda kategorisi nondiagnostik, diagnostik olanların özellikleri.....	21
Tablo 5: Malign nodüllerde (Bethesda 5 ve 6) ekojenisite ve mikrokalsifikasyon değerlendirilmesi	22
Tablo 6: Non-diagnostik çıkma oranı belirleyen faktörler modeli için Lojistik Regresyon analizi Enter ve Backward metot	23
Tablo 7: Kullanılan yayma yöntemine göre malign nodül saptama oranları.....	23
Tablo 8: Nodüllerin Bethesda kategorilerine göre dağılım oranları.....	23

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid bezin anatomisi	4
Şekil 2: ACR-TIRADS Sistemi.....	13
Şekil 3: USG kılavuzluğunda tiroid İİAB işlemi	14
Şekil 4: Bethesda kategorisine göre Nondiagnostik (Bethesda kategori 1) diagnostik (Bethesda kategori 1 hariç diğerleri) olan hastaların nodül boyutu minumum, maksimum, %25-75 Persenri ve median değerleri.....	211
Şekil 5: Kullanılan yayma yöntemine göre yeterlilik oranları	222



KISALTMALAR

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
ACR	: American College of Radiology
ACT	: Academy of Clinical Thyroidologists
ATA	: American Thyroid Association
AUS	: Önemi belirsiz atipi
BIRADS	: Thyroid Imaging Reporting and Data System
cm	: Santimetre
FLUS	: Önemi belirsiz folliküler lezyon
G	: Gauge
H&E	: Hematoksilen – eozin
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
NCI	: National Cancer Institute
Pap	: Papanicolaou
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
SRU	: Society of Radiologists in Ultrasound
T3	: Triiyodotronin
T4	: Tiroksin
Tc-99	: Technetium-99
TIRADS	: Thyroid Imaging Reporting and Data System
TRH	: Tirotropin releasing hormon
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
US	: Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

AMAÇ

Tiroid nodülleri sık görülen patolojilerdir. Ultrasonografi (US) nin kullanımının yaygınlaşmasıyla görülme sıklığı artmaktadır. Tiroidin nodüler hastalıkları yaygın olmasına rağmen, nodüllerde malignite oranı düşüktür. Nodül saptandığında önemli olan benign-malign nodül ayırımı yapabilmektir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yüksek pozitif ve negatif prediktif değerler ile malign-benign nodül ayırımında en iyi tanı yöntemidir (5, 6). US incelemesinde malignite açısından şüpheli bulgulara sahip olan nodüllere, maligniteyi dışlamak amacıyla rutin olarak İİAB uygulanmaktadır. Ultrason eşliğinde yapılan biyopsilerin non-diagnostik gelme oranları yapılan çalışmalarda %0.6 ile %47 oranlarında geniş bir aralıkta değişmektedir (9, 10).

Tiroid İİAB’de başarı biyopsi tekniği, alınan örneğin yeterli olması ve deneyimli sitopatolog varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Morfolojik detayları korumak ve kaliteli sitolojik örnek elde etmek adına seçilen preparat hazırlama yöntemi önemlidir (11). Günlük pratikte aspirasyon materyali klasik yayma ve sıvı bazlı yayma yöntemi gibi birkaç konvansiyonel yayma yöntemi ile hazırlanmaktadır. Biz ise bu çalışmamızda işlem esnasında sitopatolog olmadan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan ve farklı preparat hazırlama yöntemi kullanılan tiroid nodüllerinde, yeterliliği etkileyen faktörleri araştırmayı ve klasik yayma ile sıvı bazlı yayma yöntemlerinin sitolojik yeterlilik oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE YÖNTEM

Eylül 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi girişimsel radyoloji ünitesine çeşitli kliniklerden tiroid İİAB için yönlendirilen 18 yaş ve üzeri hastalar arasından, biyopsi için uygun görülen 572 hastaya ait 624 nodül dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen ve biyopsi yapılan nodüllerin US özellikleri, işlem yapan radyolog tarafından işlem sırasında değerlendirilerek kayıt edildi. Aynı hastada birden

çok nodül varlığında şüpheli sonografik özelliklere sahip nodülden veya en büyük boyutlu dominant nodülden İİAB yapıldı.

İşlemler, sitopatolog olmadan, iki ayrı deneyimli girişimsel radyolog tarafından yapıldı. Alınan örnekler, lam üzerine sıvama tarzında yayma yayıldıktan sonra %95 lik etil alkol ile fikse edilerek ya da sıvı bazlı yayma solüsyonu içerisine koyularak patoloji kliniğine gönderildi.

Biyopsi raporunda İİAB yapılan nodül lokalizasyonu, ultrasonografik özellikleri ve alınan materyallerin patolojiye ulaştırılma şekli (klasik yayma; sıvı bazlı solüsyona alma) tanımlandı. Nodüllerin patoloji sonuçları Bethesda sınıflama sistemine göre gruplandırıldı. Yapılan biyopsilerde alınan materyallerin patolojiye ulaştırılma şekli ile sitopatolojik tanısal yeterlilik arasındaki ilişki ve nodüllerin US'deki morfolojik bulguları ile sitopatolojik sonuçlar arasındaki ilişki varlığı retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Biyopsi yapılan hastaların 446'sı (%77.9) kadın, 126'sı (%22,1) erkekti. Hastaların yaş aralığı 19 ile 80 arasında değişmekte olup ortalama yaş 54.3 olarak hesaplandı.

Nodüllerin 430'u (%68.8) solid, 195'i(%31.2) mikst solid-kistik iç yapıda idi. Nodüllerin 287'si (%45.9) klasik yayma yöntemi ile, 338'si (%54.1) sıvı bazlı yayma yöntemi ile patolojiye ulaştırıldı. Klasik yayma yönteminde non-diagnostik oranı sıvı bazlı yaymaya göre yüksekti ($p=0,002$). Nodül boyutunun artması, lam üzerine klasik yayma ile sitopatolojinin sonucunun tanısal açıdan yetersiz olması arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$ $p=0,002$). Sıvı bazlı yayma ve klasik yayma yöntemlerinin malign nodül saptama oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,566$). Her iki grupta da en fazla Bethesda 2 rapor edildi. İki grup arasında Bethesda kategori 3 çıkma oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,189$).

Nodüllerin 58'i (%9.3) mikrokalsifikasyon, 66'sı(%10.6) makrokalsifikasyon, 9'u(%1.4) periferik tipte kalsifikasyon içermekteydi. Mikrokalsifikasyon içerenlerde Bethesda kategorisine göre malignite oranı mikrokalsifikasyon içermeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı

($p<0,001$). Nodül ekojenitelerinde Bethesda kategorisine göre malignite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hipoekoik nodüllerde malignite oranı diğer nodüllere göre yüksekti.

SONUÇ

Çalışmamızda işlem esnasında eşlik eden sitopatolog olmadan alınan İİAB materyalinin tanısal değerlendirmesinde; nodül boyutu, solid karakterde olması, kalsifiye ise punktat yapıda mikrokalsifikasyon içermesi, sıvı bazlı solüsyon patolojiye ulaştırılması faktörlerinin tanısal yeterliliği artırdığı görülmüştür. Sıvı bazlı solüsyon ile numune alımı lama yayma yöntemine göre daha pratik ve hızlı olmakla birlikte yeterlilik oranının lama yayma yöntemine göre yüksek çıkması nedeni ile günlük rutin yoğunluk düşünüldüğünde, tercih edilebilir, avantajlı bir yöntemdir. Klasik yayma yöntemi ile kombine kullanılabileceği gibi tek başına kullanımıyla ilgili, daha geniş hasta grupları içeren daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Çalışmamızın bu konuda literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER

Tiroid , İİAB , sıvı bazlı yayma , klasik yayma

ABSTRACT

OBJECTIVE

Thyroid nodules are exceedingly common. The incidence of thyroid nodule detection has increased with the widely using of ultrasonography(US). Although nodular diseases of the thyroid are common, the rate of malignancy in the nodules is low. To distinguish benign-malignant nodules is important. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is considered the most reliable method for differentiating malignant-benign nodules with high positive and negative predictive values. FNAB is routinely applied the nodules which have suspicious findings for malignancy in sonographic evaluation in order to exclude malignancy. Non-diagnostic rates of ultrasound-guided biopsies range from 0.6% to 47% in studies (9, 10). Success in the thyroid FNAB depends on factors such as biopsy technique, adequate sample size and presence of an experienced cytopathologist. In order to preserve the morphological details and obtain high quality cytological sample, choosing the method of preparation is important (11).

Conventional smear (CS) and liquid based smear(LBS) are the methods for the preparation of thyroid FNA specimens in daily practise. In this study, we aimed to investigate the factors that affect the adequacy of specimens and compare the efficacy rates of conventional smear and liquid based smear methods in thyroid nodules which applied FNAB without on site cytopathologist during the procedure .

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study include 624 nodules from 572 patients which were performed US guided FNAB's between September 2016 and September 2017 in the interventional radiology unit of Sisli Hamidiye Etfal Health Sciences University Training and Research Hospital.

FNAB's were performed by two experienced interventional radiologists without on site cytopathologists.US features of the nodules were evaluated and recorded by the

radiologist during the procedure. In the presence of multiple nodules in the same patient, FNAB was performed from the nodule with the suspected sonographic features or the dominant nodule with the largest size. The specimens were prepared with conventional smear or liquid based smear methods. Localization and ultrasonographic features of nodule and which smear method used were recorded . Pathology results evaluated according to Bethesda system for the classification of thyroid nodules cytopathology.

Cytopathological diagnostic competence between chosen smear methods, the relationship between the sonographic features of the nodules and cytopathological results were evaluated retrospectively.

FINDINGS

Between September 2016 and September 2017, US guided FNAB's were performed 624 thyroid nodules from 572 patients (446 women (%77.9) and 126 men (%22.1) men ,mean age 54.3 years and age range 19-80 years). Among them; 430 (68.8%) of the nodules were solid , 195 (31.2%) had mixed solid-cystic internal structure , 58 (9.3%) had microcalcification, 66 (10.6%) had macrocalcification and 9 (1.4%) had peripheral type calcification . Smear methods were obtained 287 (45.9%) of the nodules by CS method and 338 (54.1%) by LBS method. There was significant correlation between increasing nodule size, conventional smear method and inadequate diagnostic result of cytopathology ($p < 0.001$ $p = 0.002$). There was no statistically significant difference in the detection rate of malignant nodules in LBS and CS methods ($p = 0.566$). Bethesda 2 was reported most in both groups. There was no significant difference between Bethesda category 3 rates between the two groups

($p = 0.189$). The rate of malignancy was significantly higher in patients with microcalcification than Bethesda category ($p < 0.001$). There was a statistically significant difference according to nodule echogenicity in Bethesda category ($p < 0.001$). The rate of malignancy in hypoechoic nodules was higher than other nodules.

RESULTS

Our study showed that these factors (nodule size, solid character, having punctate microcalcification, LBS method) increases diagnostic efficacy of FNAB performed without on site cytopathologist in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. Sampling with liquid-based solution is more practical and quicker than the CS, and it is also preferable, advantageous method when daily routine workload is considered because of its high efficiency. It can be used in combination with the conventional smear method, but more studies involving larger patient groups are needed. We think that our study will contribute to the literature on this subject.

KEYWORDS

Thyroid , Fine needle aspiration , liquid-based smear , Bethesda system

1. GİRİŞ

Tiroidin nodüler patolojileri sık görülmektedir. Ultrasonografi (US) nin kullanımının yaygınlaşması ile asemptomatik hastalarda saptanan tiroid nodül sayısı artmaktadır (1, 2).

Nodül görülme sıklığı yaş ile artmaktadır ve kadınlarda görülme oranı erkeklere göre daha yüksektir (3).

Fizik muayene ile tespit edildiği dönemlerde prevalans %5-10 iken, yüksek frekanslı ultrason görüntülemeleri ile toplumun %60 ından fazlasında nodül tespit edilmektedir. Nodüler tiroid hastalıkları yaygın olmasına rağmen, tiroid nodüllerinde malignite sıklığı %1.6 ile %12 arasında değişmektedir (1, 2).

Bu oran düşük olsa da, tiroid kanserlerinin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedavilerinde yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanıları çok önemlidir.

Tiroid nodüllerini değerlendirme sürecinde esas nokta nodülün benign-malign ayrımını yapmak ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemektir. Tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi tiroid nodüllerinin tanısında rutin olarak kullanılmaktadır; ancak benign-malign ayrımı bu yöntemler ile kesin olarak yapılamamaktadır (4). İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), benign sitoloji için > %95 negatif prediktif değer ve malign sitoloji için > %99 pozitif prediktif değer ile malign-benign nodül ayrımında en iyi tanı yöntemidir (5, 6). Boyutu 1-1,5 cm'den büyük ya da US incelemesinde malignite açısından şüpheli bulgulara sahip olan nodüllere, maligniteyi dışlamak amacıyla rutin olarak İİAB uygulanmaktadır (7, 8).

Ultrason eşliğinde yapılan biyopsilerin non-diagnostik gelme oranları yapılan çalışmalarda %0.6 ile %47 oranlarında geniş bir aralıkta değişmektedir (9, 10).

Tiroid İİAB'de başarı biyopsi tekniği, alınan örneğin yeterli olması ve deneyimli sitopatolog varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Morfolojik detayları korumak ve kaliteli sitolojik örnek elde etmek adına seçilen preparat hazırlama yöntemi önemlidir (11). Günlük pratikte aspirasyon materyali birkaç konvansiyonel yayma yöntemi ile

hazırlanmaktadır. Preparat hazırlamada 1991 yılından itibaren sıvı bazlı sitoloji yöntemi kullanılmaya başlanmıştır (12, 13).

Sıvı bazlı preparat aslen jinekolojik servikal smearler için geliştirilmiştir. Bu yöntemde aspire edilen materyal doğrudan alkol bazlı koruyucu çözeltiye bırakılır ve daha sonra sitopatoloji laboratuvarında işlenir (14, 15).

Preparat hazırlama süresi daha kısa ve transportu daha kolaydır. Klasik yayma yöntemine göre sitopatolog açısından da havada kurutma artefaktı, değerlendirmeyi güç hale getirebilen istenmeyen elemanların ortadan kalkması, gerek görüldüğünde mevcut hasta örneğinden ilave preparat hazırlanabilmesi gibi avantajları mevcuttur (16, 17). Çalışmamızda işlem esnasında sitopatolog olmadan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan ve farklı preparat hazırlama yöntemi kullanılan hastalarda, yeterliliği etkileyen faktörleri araştırmayı ve klasik yayma ile sıvı bazlı yayma yöntemlerinin yeterlilik oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi, ön boynun alt kısmında, ikinci ila üçüncü trakeal halka seviyesinde, larenksin inferiorunda yerleşimlidir. Tiroid kıkırdaktan dolayı kalkan şekline benzetilmiştir (“tireolar” kalkanın Yunanca adıdır) (18). Trakeanın sağ ve sol yanında uzanan iki lobdan oluşur. Bunlar trakeanın ön yüzeyi boyunca, isthmus denilen ince bir tiroid dokusu şeridi ile bağlanır. Her lob yaklaşık 3–4 santimetre (cm) uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve çoğu durumda birkaç milimetre (mm) kalınlığındadır. Isthmus genellikle sadece birkaç milimetre kalınlığında ve 15 mm yüksekliğindedir. Zaman zaman, piramidal lob olarak adlandırılan, isthmusun üstünden uzanan, parmak benzeri bir yapı da mevcuttur. Bu, gebeliğin ilk üç ayında tiroid bezinin oluşumu, tiroid embriyogenezi sırasında oluşan bir yapı olan tiroglossal kanalın kalıntıları temsil eder. İlkel tiroid bezi ilk olarak ilkel farenksin zeminde (dilin tabanı düzeyinde) gebeliğin dördüncü haftasında görülür (18, 19).

2.1.1. Vasküler yapısı

Tiroid bezinin oldukça zengin vasküler ağı mevcuttur ve vücudun kanlanması en zengin organlarından biridir (20).

Tiroidin 4 majör arteriyel damarı bulunur. Superior tiroid arter çifti eksternal karotis arterin ilk dalı olarak karotid bifurkasyon seviyesinde ayrılır ve üst polün boynundan her bir tiroid lobuna girer. İnferior tiroid arter çifti subklavian arterin tiroservikal trunkusundan gelir ve karotid kılıfın posteriorundan doğru yukarı uzanarak tiroid loblarının orta noktası seviyesinden beze posterolateral pozisyondan girer. Tiroidea ima %1-4 sıklığında görülen beşinci arterdir (21, 22).

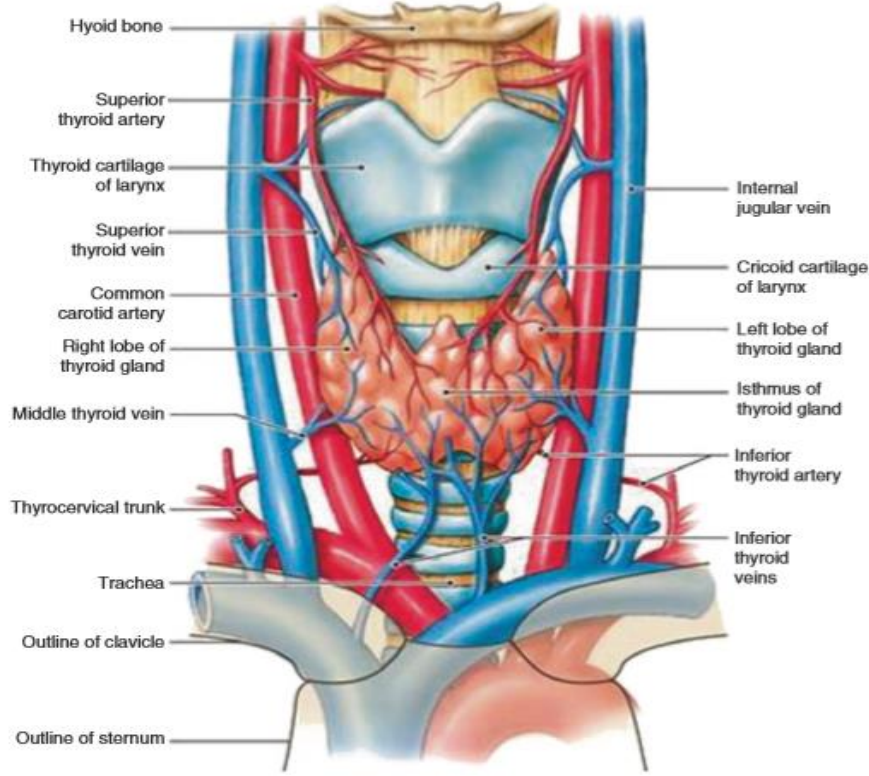
Tiroidin ven akımı arteriyel dolaşımdan daha karmaşıktır. Tiroid bezi kapsülü altında zengin bir venöz pleksus mevcuttur. Süperior tiroid ven ve orta tiroid ven ile internal juguler vene; inferior tiroid ven ile brakiosefalik vene drene olur (21, 22).

2.1.2. Sinirler ve Lenfatik drenajı

Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, retratrakeal alan, internal juguler ve rekurren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine

olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (20, 23).

Tiroid ve paratiroid bezleri, n. laryngeus superior (n.vagus’un dalı) ve ganglion cervicothoracicum’dan gelen sinirlerin oluşturduğu sinir ağı ile çevrelenmektedir (24).



Şekil 1: Tiroid bezin anatomisi

(Martini FH, Nath JL, Bartholomew EF. Fundamentals of Anatomy and Physiology, 10th ed. ©2015. Reprinted by permission of Pearson Education, Inc., New York, New York).

2.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezinin temel fonksiyonu tiroid hormon sentezidir. Bu hormonlar büyüme, gelişme ve bazal metabolizmanın düzenlenmesini sağlar. Ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonu salgılar (25). Follikül hücrelerinden triiyodotironin (T3) ve tiroksin(T4) hormonları salınır ve salgılanan hormonun % 90’ı T4, % 10’u ise T3’tür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü (% 75–85) kanda triiyodotironine çevrilir (T4’ün T3’e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir çünkü T3 plazmada daha az miktarda bulunsa da T4’ten dört kat daha

aktiftir (23, 26). Her iki hormonun yapısında kimyasal köprülerle birbirine bağlı iki tirozin aminoasiti bulunur. Tiroid hormonları tirozin aminoasitlerine iyot bağlanması ile oluşurlar.

Tiroid hormon sekresyonu anterior hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormon(TSH) tarafından kontrol edilir. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back). TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormonun (TRH) kontrolü altındadır. TSH'nin salınması belirli bir ritm içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nın sirkadiyen ritmi denir (23).

2.3. Tiroid Bezi Hastalıkları

2.3.1. Konjenital Anomalileri

Tiroid bezinin konjenital anomalileri ektopi, aplazi, hipoplazi ve tiroglossal kanal kistlerinden oluşur. Ektopik tiroid dokusu tiroglossal duktus trasesinde orta hatta ya da orta hattın lateralinde, suprahoidal yerleşimde, foramen caecum ve epiglottis arasında lokalize olup, bu durumda lingual tiroid dokusu olarak adlandırılır. Tiroid bezinin aplazi ve hipoplazilerinde etkilenmiş tarafta tiroid lobunun bulunmadığı ya da normalden küçük olduğu, komşu anatomik yapıların oluşan boşluğa doğru yer değiştiği görülür (27).

Tiroglossal kanal kistleri boyunun en sık görülen konjenital kistik kitleleridir ve tipik olarak boyun orta hatta tiroid beziyle hyoid kemiği arasında izlenirler. Çoğunlukla çocukluk çağı ve genç erişkin dönemde başvururlar. US'da olasılıkla kist içi kanama ya da enfeksiyona sekonder intraluminal ekojeniteler içeren kistik kitleler şeklinde görülürler (28).

2.3.2. Nodüler Tiroid Bezi Hastalıkları

Guatr, tiroid bezinin herhangi bir sebepten dolayı büyümesidir. Guatr diffüz ve simetrik veya irregüler ve nodüler olabilir. Nodül oluşumunun ana mekanizması net değildir. Tiroid epitel hücrelerinin farklı büyüme becerisi ile uzun süreli ve yinelenen

TSH uyarısının nodül oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir. Yükselen tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerine bağlı olarak tiroid folliküler hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi gelişir. Başlangıçta bez diffüz ve simetrik olarak büyür. Zamanla tekrarlayan uyarılma ve gerileme dönemleri sonucunda tirod bezi büyümesi düzensizleşir. Bu tabloya nodüler ya da multinodüler guatr denir (29).

Histolojik olarak başlangıç aşaması tiroid asinüslerindeki hücrel hiperplazi olup, bunu mikro ve makronodül oluşumu takip eder. Patolojik olarak sıklıkla hiperplastik, adenomatöz veya kolloid nodül olarak isimlendirilirler. Kistik nodüller genellikle hiperplastik nodüllerin kistik dejenerasyonu sonucu oluşurlar, tiroid bezinin gerçek epitel ile döşeli kistleri nadirdir. Benign nodüllerin büyük kısmı kolloid (hiperplastik, adenomatöz) nodüllerdir. Tüm tiroid nodüllerinin %5-10'unu adenomlar (folliküler adenom), %5-15'ini ise tiroid kanserleri oluşturur (30, 31).

2.3.2.1. Hiperplastik Nodüller

Hiperplastik nodüller (nodüler hiperplazi, adenomatoid nodül, kolloidal nodül) sıklıkla kistik komponentler içerir. Kistik komponenti baskın olan hiperplastik nodüller genellikle internal septasyon ya da mural nodül içerir. Nodül içinde kuyruklu yıldız (comet tail) artefaktı oluşturan küçük parlak hiperekojeniteler kolloid içeriği temsil eder. Nodüler hiperplazide nodüller izoekoik, hipoekoik ya da hiperekoik olabilmektedirler. RDUS incelemede nodül içerisinde belirgin vaskülarizasyon görülmez. Vaskülarizasyon görülmesi neoplazi kuşkusunu artırır (32, 33).

2.3.2.2. Adenom

Tiroid nodüllerinin %5-10'luk bir bölümünü adenomlar oluşturur ve kadınlarda erkeklere oranla yedi kat fazla görülürler. Adenomların birçoğu soliter olmasına karşın multinodüler de olabilirler. Tiroid adenomlarının büyük bir bölümü folliküler adenomlardır. Kapsüler, vasküler ve lenfatik invazyonları yoktur. Çok yavaş büyürler ve genellikle semptom vermezler. Folliküler karsinomla benzer sitolojik özelliklere sahip olduğundan sitolojik inceleme ile adenom-karsinom ayrımı yapılamaz. Karsinom tanısı için, kapsüler ya da vasküler invazyonun histopatolojik inceleme ile gösterilmesi şarttır (29, 34).

2.4. Tiroid Kanserleri

Primer tiroid kanserlerinin çoğunluğu epitel kökenli olup folliküler veya parafolliküler hücrelerden köken alır (34).

Mezenkimal kökenli malign tiroid tümörleri oldukça nadir görülür ve bunlar tiroid bezinin metastatik tümörleridir. Tiroidin primer kanserleri hücresel orijin ve diferansiasyona göre sınıflandırılırlar. Tiroid kanserlerinin %90'ı diferansiyedir.

Tiroid kanserlerinin %75-80'i papiller, %10-20'si folliküler, %3-5'i medüller, %1-2'si de anaplastik karsinomlardır. Tiroid kanserleri kadınlarda daha sık görülmektedir (29).

2.4.1. Papiller Karsinom

Tiroid malignitelerinin en sık (%75-85) görülen tipi papiller karsinomdur. Sıklıkla 30-40 yaş grubunda görülmekle birlikte, 20 yaş altı ve 70 yaş üstünde de görülebilir. Kadınlarda görülem sıklığı erkeklere göre yüksektir. Özellikle baş ve boyun bölgesine iyonizan radyasyon maruziyeti ile arasında güçlü bir ilişki vardır. Soliter ya da multifokal, multisentrik ve infiltratif karakterde olabilir. Daha çok çevre yapılara ve lenfatik dokulara yayılım gösterir. Olguların yaklaşık yarısında lenf nodu metastazı vardır. Vasküler invazyon nadir görülmektedir (29). Komşu kaslara invazyon nadir görülmesine karşın, kitlenin malign karakterde olduğunu gösteren bir bulgudur. Uzak metastazları nadirdir (%2-3) ve genellikle mediasten ve akciğerde ortaya çıkar (34).

Papiller karsinom hücrelerinde sitoplazmada izlenen kalsifikasyonlar (psammoma cisimcikleri) hastaların yaklaşık %35'inde görülür. Papiller karsinom folliküler varyant, olguların %10'unu oluşturan, kaba patolojik görünümü ve sonografik özellikleri ile folliküler neoplazi ile benzerlik gösteren bir alt gruptur. Klinik seyir ve tedavisi klasik tipteki papiller tiroid karsinomu ile aynıdır (34).

Papiller mikrokarsinom, kapsüle olmayan, 1 cm'den küçük boyutlarda sklerotik karakterde bir papiller karsinom tipidir. Hastaların %80'i, büyümüş lenf nodu bulguları ile gelir.

Papiller tiroid karsinomunun son yıllarda onkositik karakterde hücreler ile döşeli papiller yapılardan ibaret olan nadir bir alt tip tanımlanmıştır. Tüm papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %1-11'ini oluşturmaktadır (34). Makroskopik değerlendirmede bu tümörler folliküler Hurtle hücreli tümörlere benzemektedir. Folliküler ya da papiller yapı gösterebilirler (35).

2.4.2. Folliküler karsinom

İyi diferansiye tiroid kanserinin ikinci sık görülen alt tipidir. Tüm tiroid kanserlerinin %5-15'lik kısmını oluşturur ve kadınlarda daha sık görülür (34). Sıklıkla eski folliküler adenomlardan geliştiği düşünülmektedir (36). Kırk-elli yaş grubunda zirve yapar. İyot eksikliği olan bölgelerde sıklığı artar (29). Minimal invaziv folliküler karsinomda kapsül yapısı vardır ve folliküler adenomdan ayrımındaki tek histolojik bulgu, fibröz kapsüldeki kapsüller vasküler yapıların fokal invazyonudur (29, 34). Yaygın invaziv folliküler karsinomda ise iyi bir kapsül yapısı bulunmaz ve vasküler invazyonu ile komşu tiroid dokusundaki invazyon kolayca gösterilebilir. Her iki folliküler karsinom tipi de hematojen yolla yayılım gösterme eğilimindedir. Boyun lenf nodlarından çok kemik, akciğer, beyin ve karaciğere uzak metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Sitolojik ve histolojik olarak birbirine benzerlik gösteren folliküler karsinom ve adenomun ayrımı sonografik özelliklerine göre yapılamaz. Doğru patolojik tanı için folliküler nodüllerin cerrahi ile çıkarılması gereklidir.

2.4.3. Medüller karsinom

Tiroidin C hücrelerinden köken alan nöroendokrin bir tümördür. Tiroid kanserlerinin %5'lik bir kısmını oluşturur (29, 34). Orta yaşlılarda ve kadınlarda daha sık görülür. Yavaş gelişir, lokal lenf nodlarını tutar ve kan yoluyla kemik ve karaciğere yayılır. Olguların %80'i sporadik olup, diğerleri ise ya ailesel tümörlerle beraber ya da MEN(multiple endokrin neoplazi) sendromları ile ilişkilidir. MEN sendromlarıyla ilişkili olanlar genç yaşlarda görülebilir. Tanıda İİAB ve kalsitonin yüksekliği önemli bilgiler sağlar. Medüller tiroid kanser saptanması durumunda eşlik eden MEN sendromlarının araştırılması, olası diğer tümörlerin atlanmaması açısından çok önemlidir. Kalsitonin değerleri, hem tanıda hem de tedavi sonrası takipte oldukça önemlidir (27, 29).

2.4.4. Anaplastik karsinom

Anaplastik karsinom tipik olarak ileri yaş grubunda görülür. Tüm tiroid kanserlerinin %2'den azını oluşturmalarına karşın en kötü prognoza sahip olan tiptir (34). Beş yıllık mortalite oranı %95'ten fazladır. Hızlı boyut artışı, tiroid bezi dışına uzanım ve çevresel invazyon tümörün tipik bulgularıdır. Lenfatikler aracılığıyla, invazyonla ve kan yoluyla çok kısa sürede yakın ve uzak metastaz yapar. Total rezeksiyonu mümkün değildir, çok az sayıda hastada agresif çoklu tedaviler yaşam süresini uzatabilir (25). Klinikte tiroid glandda çok hızlı gelişen kitlesel bir büyüme mevcuttur. Muayenede sert, çevreye yapışık bir kitle palpe edilir. Çevrede büyümüş lenf nodları bulunabilir. US'de sınırları belirgin olmayan büyük boyutlu kitleler şeklinde görülür. Sintigrafide iyod tutulumunun olmadığı görülür (25, 29).

2.4.5. Primer tiroid lenfoması

Tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır ve büyük çoğunluğu non-Hodgkin lenfoma tipindedir. Genellikle ileri yaştaki kadınlarda görülür. Hastaların %70-80'inde kronik lenfositik tiroidit zemini mevcuttur (34). Beş yıllık sağkalım oranı erken evrede olgularda yaklaşık %90 iken, ilerlemiş hastalıkta %5 in altındadır (34,37).

2.4.6. Metastatik tiroid kanserleri

Tiroid bezine metastaz nadir görülür. Genellikle hematogen, daha az oranda da lenfatik yayılım ile ortaya çıkar. Malign melanom (%39), meme (%21) ve renal hücreli karsinom (%10) tiroide en sık metastaz yapan malignitelerdir. Soliter, iyi sınırlı nodüller veya bezin diffüz tutulumu şeklinde metastatik lezyonlar izlenebilir (34, 38,).

2.5. Tiroid Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

2.5.1. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi, bazı radyoaktif maddelerin tiroid dokusu tarafından çeşitli hastalıklarda ve nodüler guatrli hastalarda farklı şekilde uptake edilmesi temeline dayanan bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan belli başlı radyoaktif maddeler I-123, I-131 ve Tc-99'dur. Radyoaktif madde hiç uptake edilmiyorsa soğuk, normal uptake ediliyorsa normoaktif veya ılık, fazlaca uptake ediliyorsa sıcak nodülden bahsedilir.

Tiroid bezinin rutin sintigrafik incelemeleri için Technetium-99 m pertechetate kullanılmaktadır. En düşük düzeyde radyasyon verdiği için birçok merkezde tercih edilen izotoptur. I-131, yarı ömrünün uzunluğu ve yüksek düzeylerde radyasyona neden olması nedeniyle artık belirli endikasyonlar dışında kullanılmamaktadır. Tiroid kanserlerinin iyot tutan uzak organ metastazlarının meydana çıkarılması için yapılan tüm vücut sintigrafisinde ise I-131 kullanılmaktadır. Kemik metastazlarının ve yumuşak doku metastazlarının değerlendirilmesi için Technetium MDP kompleksi ile tüm kemik sintigrafisi yapılmaktadır (39).

Sintigrafi benign ve malign lezyonların ayırımında yetersiz kalmaktadır. Günümüzde kullanım alanları otonom fonksiyon gösteren tiroid dokusunun belirlenmesi, tiroidektomi sonrası remnant doku araştırması, graves hastalığının tanı ve tedavisi, antitiroid ilaç alanlarda tiroid aktivite varlığının belirlenmesi, ektopik tiroid dokusu araştırılmasıdır (40).

2.5.2. Tiroid Bezi Ultrasonografisi

Ultrasonografi günümüzde tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde ilk tercih edilen primer görüntüleme yöntemidir. US inceleme; ucuz, noninvaziv, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması, radyasyon içermemesi, yüksek çözünürlüklü cihaz kullanımı ve deneyim ile birlikte yüksek doğruluk oranlarında tanıya gidebilme becerisi ile tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan ilk inceleme yöntemidir. Ultrasonografi ile tiroid bezi değerlendirilirken eşlik eden olası servikal lenfadenopatiler açısından da boyun bölgesi incelenebilmektedir. Bu avantajlarının yanında ultrasonografi ayrıca tiroid nodüllerine yönelik girişimsel radyolojik işlemler için kılavuzluk görevi de görmektedir; ancak kullanıcı bağımlı bir görüntüleme yöntemi olması US'nin genel kabul gören bir dezavantajıdır. Bu nedenle incelemelerin deneyimli bir radyolog tarafından yapılması gereklidir (41, 42).

Tiroid bezinin US incelemesi boyun altına yastık konularak ve hiperekstansiyona getirilerek yapılır. Tercihen 7.5-15 MHz arasında frekanslarda yüksek çözünürlüklü yüzeyel doku problemleri kullanılır. Tiroid US'nin endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;

1. Parankimal yapının değerlendirilmesi

2.Nodül saptanması

3.Nodül natürünün ayırlaması

4.Kuşkulu nodüllerin takibi

5.Eşlik eden lenf nodu metastazı varlığını değerlendirme

6.Lokal rezidü / nüks tanısı ve takibi

7.Tamamlama cerrahisi planlanan olgularda; cerrahi hemen öncesinde rezidü dokunun haritalandırılmasıdır.

Bir tiroid nodülünün ultrasonografide değerlendirilen temel özellikleri:

*Nodül içi yoğunluk (solid, mixt solid ve kistik, pür kistik)

*Komşu tiroid parenkimine göre ekojenitesi (hiperekoik, izoekoik, hipoekoik)

*Konturları (düzgün, silik, düzensiz, mikrolobüle)

*Kalsifikasyon varlığı ve paterni (yumurta kabuğu (eggshell), kaba, mikrokalsifikasyon)

*Periferal hipoekoik halo varlığı ve şekli (ince halo, kalın tamamlanmamış halo)

*Kan akımı varlığı ve yayılımıdır.

Tiroid nodüllerinin saptanmasında US inceleme yüksek duyarlılığa sahiptir; ancak malign-benign nodül ayırımında aynı duyarlılığı göstermez. Benign ve malign nodül ayırımı için kullanılabilecek güvenilir tek bir sonografik kriter bulunmamaktadır (34).

Malignite açısından kuşku yaratan sonografik özellikler; hızlı büyüme, hipoekojenite, düzensiz konturlar(irregülerite), mikrokalsifikasyon varlığı, periferik halonun yokluğu veya halonun kalın ve düzensiz olması olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan sonografik özelliklerden hızlı boyut artışı, hipoekojenite, düzensiz kontur ve mikrokalsifikasyon varlığı diğerlerine göre daha yüksek duyarlılık ve pozitif prediktif değerlere sahiptir. Bir nodül bünyesinde bulunan malign kriterler arttıkça nodülün malign olma olasılığı o denli artar (34).

Nodülde hipoekojenite tiroid önünde yer alan strap kaslara (sternohyoid ve omohyoid kaslar) göre daha düşük ekoya sahip olmaları durumunu temsil etmektedir. Doppler US inceleme, tiroid nodüllerini değerlendirmede konvansiyonel US incelemenin tamamlayıcısıdır. Nodül içi kanlanmada artış, anarşik vasküler yapılanma malignite lehine bulgular olarak kabul edilmelidir; ancak bir nodülün hipovasküler veya avasküler olması o nodülde malignite olasılığını dışlamaz (43).

2.6. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Sınıflandırma Sistemleri

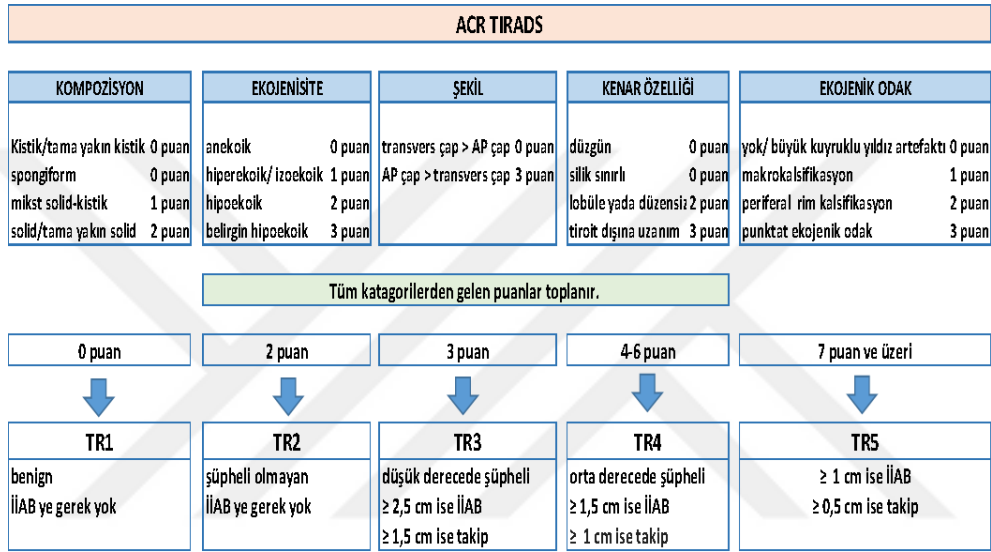
Tiroid nodüllerini sınıflandırma sistemleri içerisinde değerlendirmedeki temel amaç, tiroid malignitelerini mümkün olan en yüksek oranda saptamak, yeterli bulgular varlığında benign olabileceğini söylemek, hangi hastanın İİAB ve/veya operasyon endikasyonuna karar vermek ve gereksiz invaziv girişimleri önlemektir. İkincil hedefler ise US raporlarıyla radyoloji ile diğer birimler arasında iletişimi kolaylaştırmak, raporları standardize hale getirebilmek, risk değerlendirmesinde ortak bir dil oluşturabilmektir. Tiroid nodüllerindeki bu değerlendirmenin ve raporlamanın standardize edilmesi amacıyla çeşitli sınıflandırma sistemleri tanımlanmıştır.

2015 yılında British Thyroid Association (44) ve American Thyroid Association (ATA) yönergelerinin (45) taslakları yayınlandı. ATA kılavuzuna göre solid hipoekoik nodül veya parsiyel kistik bir nodülün solid hipoekoik komponenti ile birlikte düzensiz sınır (mikrolobüle, infiltratif), mikrokalsifikasyon, derinliğin enden büyük olması, kenar kalsifikasyonları ile birlikte ekstratiroidal uzanım bulgusu bulgularından bir veya birkaçının olması yüksek şüphe; mikrokalsifikasyon ve düzensiz sınır bulguları dışındaki bulgular içeren hipoekoik solid nodül orta derece şüphe ve hiçbir kuşkulu bulgu içermeyen hipo ya da izoekoik solid ya da ekzantrik solid alanlara sahip parsiyel kistik nodüller düşük şüphe kategorisinde sınıflandırılmışlardır. Tanımlanan kuşkulu kriterlerden hiçbirini taşımayan spongiform ya da parsiyel kistik nodüller ise çok düşük şüphe kategorisine alınmışlardır. Bir nodüle İİAB gerekip gerekmediği, nodülün kategorisi ve boyutuna göre değerlendirilmiştir.

2009 yılında Horwath ve arkadaşları tarafından, meme lezyonlarını sınıflandıran BIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) klasifikasyonu örnek alınarak TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) sınıflama

sistemi geliştirilmiştir. 2011 yılında Jin Kwak ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir (46, 47). 2015 yılında ACR (American College of Radiology)-TIRADS raporlama sistemi ile ilgili ilk leksikon yayınlandı (48).

TIRADS değerlendirmesi nodüllerde solid komponent, hipoekojenite ve belirgin hipoekojenite, mikrolobüle ve/veya düzensiz kenar özelliği, mikrokalsifikasyon, yüksekliğin genişliğe oranı gibi kriterler kullanılarak yapılmakta ve nodüle BIRADS'ta olduğu gibi 1 ile 5 arasında bir skor verilmektedir (49).



Şekil 2: ACR-TIRADS Sistemi (50)

2.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), benign sitoloji için > %95 negatif prediktif değer ve malign sitoloji için > %99 pozitif prediktif değer ile malign-benign nodül ayırımında en iyi tanı yöntemidir (5,6). Diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında, tanıya doğrudan katkı sağlaması İİAB'nin üstünlüğüdür. Boyutu 1-1,5 cm'den büyük ya da US incelemesinde malignite açısından şüpheli bulgulara sahip olan nodüllere, maligniteyi dışlamak amacıyla rutin olarak İİAB uygulanmaktadır (7,8).

Tiroid İİAB'sinin başarısı, uygun alınma tekniği, alınan örneğin yeterli olması ve deneyimli sitopatolog varlığı gibi önemli faktörlere bağlıdır. Aspiratın yeterli olabilmesi için her birinde en az altı ila sekiz adet hücre kümesinin bulunduğu en az iki lamin inceleme için gerekli olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle biyopsi yapılırken alınan örneğin yeterliliğini belirleyecek bir sitolog veya sitopatologun bulunması

biyopsi yetersizlik oranını belirgin olarak azaltmaktadır. Yetersiz materyal alma olasılığını azaltan bir başka önemli faktör ise İİAB'nin US yardımı ile yapılıyor olmasıdır (51).

Tiroid İİAB'de işlem esnasında hasta sırtüstü yatırılıp omuz altına yastık konularak, başın hafif ekstansiyona getirilmesi sağlanır ve hastaya iğne ile girildikten sonra yutkunmaması gerektiği söylenir. Cilt antiseptik solüsyon ile temizlenir. İİAB yapılırken lokal anestezi genellikle yapılmaz. Aspirasyon için 23 -27 Gauge(G) numaralı iğne ile 10 ml lik steril enjektör kullanılır. Yeterli materyal temin edebilmek için bir nodülün farklı yerlerinden 1-5 kez aspirasyon önerilmektedir (51).

İnce iğne nonaspirasyon biyopsisinde ise iğne ile nodül içerisine girilerek ileri geri hareketler yapılır ve iğne içerisine doku materyalinin birikmesi sağlanır. Bu teknikteki amaç tiroid dokusunda minimal travma oluşturarak kan ile kontaminasyonu azaltmaktır. Bu teknik birçok otorite tarafından tanımlanmıştır.



Şekil 3: USG kılavuzluğunda tiroid İİAB işlemi

2.7.1. Tiroid İİAB sonuçlarının raporlanması

Tiroid İİAB'lerin raporlanmasında standardizasyonu sağlamak amacı ile günümüze kadar çeşitli klasifikasyon şemaları önerilmiştir. Günümüzde ilk kez 2007 yılında Bethesda, Maryland''de NCI sponsorluğunda bir konsensus toplantısı olarak başlatılan ve 2009 yılında ''Bethesda sistemi'' adı altında geliştirilen ve 2018 da ikinci versiyonu revize edilen 6 kategorili raporlama formatı kullanılmaktadır (52, 53).

Bethesda raporlama şeması Tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: Tiroid Bethesda raporlama sistemi

Diagnostik kategori	Malignensi riski(%)
1.Nondiagnostik	1-4
2.Benign	0-3
3.AUS/FLUS	5-15
4.Foliküler neoplazm ya da foliküler neoplazm açısından şüpheli	15-30
5.Malignite açısından şüpheli	60-75
6.Malign	97-99

AUS: Önemi belirsiz atipi

FLUS: Önemi belirsiz foliküler lezyon

2.7.2. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Endikasyonları

Tiroid nodülü saptandığında önemli sorunlardan biri kimlere veya hangi nodüllere İİAB yapılacağına karar vermektir. Gereksiz yapılan İİAB'ler iş gücü kaybına ve hastada gereksiz kaygılara yol açmaktadır, dolayısıyla İİAB yapılacak hasta seçimi önemlidir. Bu seçimde hastanın özgeçmişi, fizik muayene bulguları ve US özellikleri değerlendirilmelidir.

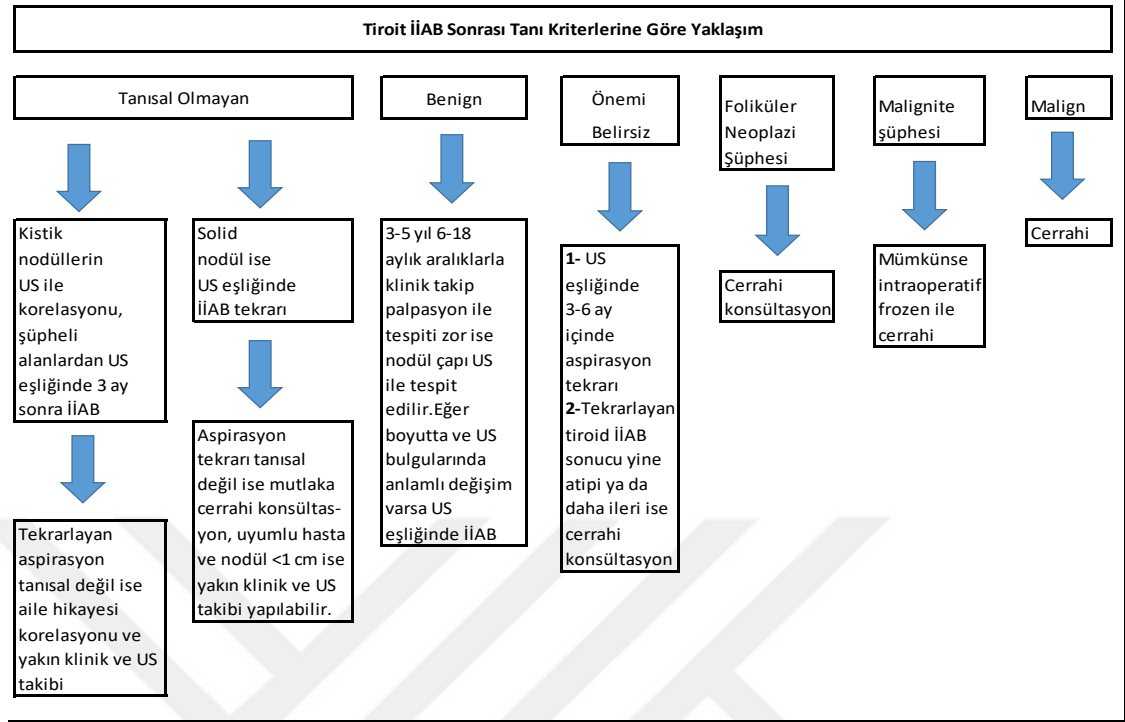
Çeşitli profesyonel toplulukların İİAB endikasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Çeşitli profesyonel toplulukların Tiroid İİAB için endikasyon kriterleri (54)

ACT	ATA**	AACE*	SRU**
<10 mm Klinik olarak risk faktörleri mevcutsa 5-10 mm USG bulguları şüpheli ise	<10 mm Klinik olarak risk faktörleri mevcutsa ya da USG bulguları malignite lehine ise	<10 mm Klinik olarak risk faktörleri mevcutsa ya da USG bulguları şüpheli ise	<10 mm İİAB tavsiye edilmiyor >10 mm Mikrokalsifikasyon içeren nodüllere >15 mm kaba kalsifikasyon içeren solid nodül ise
>10-20 mm nodüllerin çoğuna.Eğer USG bulguları benign ise ertelenebilir.	>10-15 mm tümüne	>10 mm tümüne	20 mm Mikst (solid ve kistik komponent içeren) nodüller ile duvarında solid alanlar içeren kistik nodüllere

ACT: Academy of Clinical Thyroidologists, ATA: American Thyroid Association, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, SRU: Society of Radiologists in Ultrasound, *Maksimum ya da ortalama nodül boyutu belirlenmemiş , **Nodülün maksimum çapı dikkate alınmıştır

Tablo 3: Tiroid İİAB sonrası tanı kriterlerine göre yaklaşım (8)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik araştırmalar etik kurul onayı alındı. Eylül 2016-Eylül 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi grışimsel radyoloji ünitesine çeşitli kliniklerden tiroid İİAB için yönlendirilen 18 yaş ve üzeri hastalar arasından, biyopsi için uygun görülen 572 hastaya ait 624 nodül dahil edildi. Tüm olgulara yapılacak işlem anlatıldı ve aydınlatılmış onamları alındı. Biyopsi işlemi öncesi hastalar kontrendikasyonlar (antikoagölan kullanımı, kanamaya yatkınlık) açısından sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ait, işlem öncesi, kliniğimizde ya da dış merkezde yapılmış olan ultrasonografi incelemesi raporu bulunmakta idi. Ayrıca biyopsi yapılan nodüllerin US özellikleri, işlem yapan radyolog tarafından işlem sırasında değerlendirilerek kayıt edildi. İşlemler, sitopatolog olmadan, iki ayrı deneyimli grışimsel radyolog tarafından yapıldı.

Sonografik incelemede tiroid nodülleri; boyut, içyapı, ekostriktür, kalsifikasyon varlığı açısından değerlendirildi. Nodüllerin üç boyutu ölçülerek en büyük çap belirlendi. Nodülün iç yapısı solid, kistik veya mikst solid-kistik olarak üç grupta değerlendirildi. Kistik vasıfta ki nodüller çalışma dışı bırakıldı. Ekojenite değerlendirmesi normal tiroid parankimine göre hiperekoik, izoekoik, hipoekoik ve tama yakın kistik nodüller içinse anekoik şeklinde incelendi. Aynı hastada birden çok nodül varlığında, eğer klinisyen de özellikle bir nodül belirtmemişse en büyük boyutlu dominant nodülden İİAB yapıldı. USG’de İİAB yapılacak nodülü seçerken nodül boyutuna ilave olarak USG özellikleri açısından malignite riski taşıyan: mikrokalsifikasyon içeren, hipoekoik, konturu düzensiz ve intranodüler vaskülarizasyonu mevcut nodüller tercih edildi. Solid ve kistik komponenti mevcut olan semisolid nodüllerin solid kesiminden örnek alınmasına dikkat edildi.

Biyopsi bölgesine povidon iyodin ile sterilizasyon uygulandı. USG işlemi (Mindray, China) 7 MHz yüzeyel prob kullanılarak gerçekleştirildi. Aspirasyon 22-23 G tek kullanımlık steril iğne ucu takılmış 5 cc’lik enjektör kullanılarak yapıldı. İİAB sırasında örnekleme nodülün radyolojik olarak en şüpheli (solid, heterojen) kısımlarından yapıldı. İşlem sırasında nodülün farklı kısımlarından, ileri-geri hareket ile, hafif basınç ile aspirasyon yapıldı. Her nodülden bir ya da iki kez İİAB yapıldı.

İşlem bittikten sonra, hasta sedyeden kaldırılmadan önce kanama kontrolü açısından US inceleme ile kontrol edildi.

Alınan örnekler, lam üzerine sıvama tarzında yayma yayıldıktan sonra %95 lik etil alkol ile fikse edilerek ya da sıvı bazlı yayma solüsyonu (Sure Path) içerisine koyularak patoloji kliniğine gönderildi. Alkol fiksasyonundaki lamalar patoloji laboratuvarında Papanicolaou (Pap) yöntemiyle boyandı. Özel sıvı bazlı solüsyona alınmış yıkama materyalinden ise santrifüj yardımıyla hücre bloğu hazırlandı ve elde edilen kesitler hematoksilin - eozin (H&E) ile boyandı. Pap ve H&E ile hazırlanan lamalar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Sitolojik değerlendirmede zeminde kolloid varlığı, hücre yoğunluğu, hücre büyüklüğü, pleomorfizm, nükleus özellikleri, kohezyon, kromatin özellikleri, nükleus/sitoplazma oranı, sitoplazmik boyanma özellikleri, nekroz ve iltihap hücrelerinin varlığı göz önünde tutuldu.

Biyopsi raporunda İİAB yapılan nodül lokalizasyonu, ultrasonografik özellikleri ve alınan materyallerin patolojiye ulaştırılma şekli (lama yayma; sıvı bazlı solüsyona alma) tanımlandı. Yapılan biyopsilerde alınan materyallerin patolojiye ulaştırılma şekli ile sitopatolojik tanısal yeterlilik arasındaki ilişki ve nodüllerin US'deki morfolojik bulguları (solidite, ekojenisite, boyut, kalsifikasyon varlığı) ile sitopatolojik sonuçlar arasındaki ilişki varlığı retrospektif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Belirleyici faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Biyopsi yapılan hastaların 446'sı (%77.9) kadın, 126'sı (%22,1) erkekti. Hastaların yaş aralığı 19 ile 80 arasında değişmekte olup ortalama yaş 54.3 olarak hesaplandı.

Nodüllerin boyutları, bulundukları lob, ekojeniteleri, iç yapıları (solid, mikst solid-kistik), kalsifikasyon içerip içermedikleri, patoloji sonuçları ve sonuçların Bethesda kategorisine göre hangi gruba dahil oldukları not edildi. Biyopsi sonucu Bethesda kategori 5 ve 6 olanlar malign kabul edildi.

Nodüllerin 287'si (%45.9) klasik yayma yöntemi ile, 338'si (%54.1) sıvı bazlı yayma yöntemi ile patolojiye ulaştırıldı. Nodüllerin 430'u (%68.8) solid, 195'i(%31.2) mikst solid-kistik iç yapıda idi.

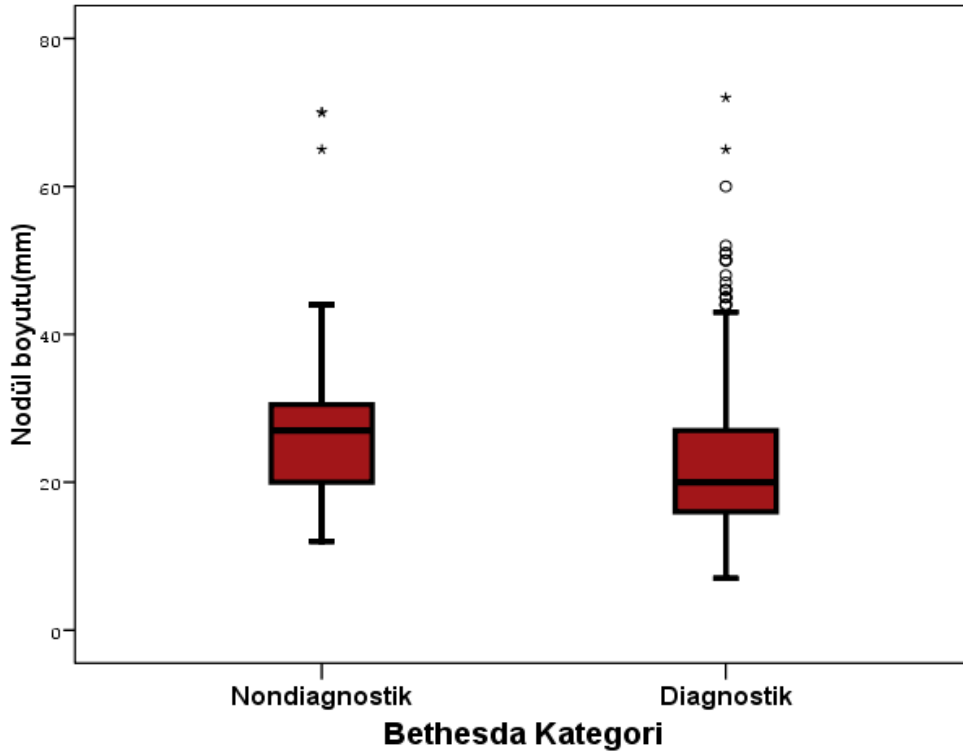
Nodüllerin 58'i (%9.3) mikrokalsifikasyon, 66'sı(%10.6) makrokalsifikasyon, 9'u(%1.4) periferik tipte kalsifikasyon içermekteydi. Klasik yayma yönteminde non-diagnostik oranı sıvı bazlı yaymaya göre yüksekti ($p=0,002$) (Tablo 3).

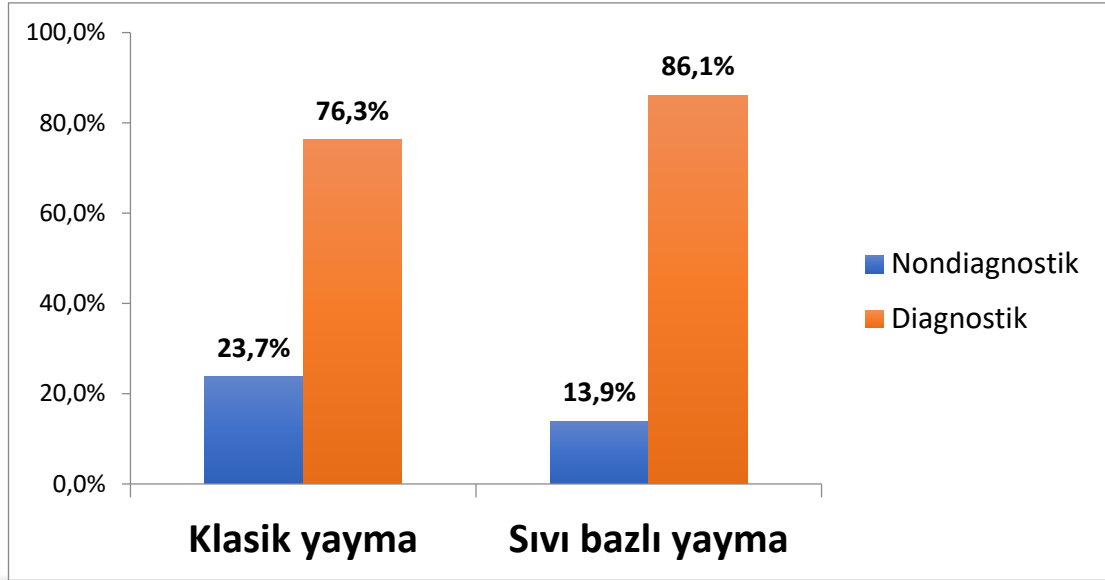
Nodül boyutunun artması, lam üzerine klasik yayma ile sitopatolojinin sonucunun tanısal açıdan yetersiz olması arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$ $p=0,002$) (Tablo3).

Mikrokalsifikasyon içeren nodüllerin diagnostik açıdan yeterli gelme oranı yüksek idi ($p=0,018$)

Tablo 4: Bethesda kategorisi nondiagnostik, diagnostik olanların özellikleri

		Bethesda kategori				
		Nondiagnostik		Diagnostik		
		n	%	n	%	p
Nodül Boyutu Ort.±SD (Min-Maks / Median)		27,1±10,0 (12-70 / 27)		22,4±9,7 (12-72 / 20)		<0,001
Nodül yapısı	Solid	85	73,9	345	67,6	0,190
	Mikst solid-kistik	30	26,1	165	32,4	
	Hipoekoik	53	46,1	250	49,0	
Ekojenisite	İzoekoik	55	47,8	206	40,4	0,187
	Hiperekoik	7	6,1	54	10,6	
Mikrokalsifikasyon		4	3,5	54	10,6	0,018
Makro kalsifikasyon		14	12,2	52	10,2	0,533
Periferik kalsifikasyon		3	2,6	6	1,2	0,219
İşlem şekli	Klasik yayma	68	59,1	219	42,9	0,002
	Sıvı bazlı yayma	47	40,9	291	57,1	

**Şekil 4:** Bethesda kategorisine göre Nondiagnostik (Bethesda kategori 1) diagnostik (Bethesda kategori 1 hariç diğerleri) olan hastaların nodül boyutu minumum, maksimum, %25-75 Persenri ve median değerleri



Şekil 5: Kullanılan yayma yöntemine göre yeterlilik oranları

Tek değişkenli analizlerde $p < 0,250$ olan değişkenlerden oluşturulan modelde non-diagnostik sonucu erkek cinsiyet kadınlara göre, nodül boyutunun her 1 mm artışı, nodül yapısının solid olması mikst solid-kistik olmasına göre, işlem şekli klasik yayma olması sıvı bazlı yaymaya göre arttırıcı faktörler olarak saptandı.

Nodül ekojenitelerinde Bethesda kategorisine göre malignite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Hipoekoik nodüllerde malignite oranı diğer nodüllere göre yüksekti.

Mikrokalsifikasyon içerenlerde Bethesda kategorisine göre malignite oranı mikrokalsifikasyon içermeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 5: Malign nodüllerde (Bethesda 5 ve 6) ekojenisite ve mikrokalsifikasyon değerlendirmesi

Ekojenisite	Malign		
	n	%	p
Hipoekoik	48	15,8	<0,001
İzoekoik	10	3,8	
Hiperekoik	1	1,6	

Tablo 6: Non-diagnostik çıkma oranı belirleyen faktörler modeli için Lojistik Regresyon analizi Enter ve Backward metot

		p	OR	%95 CI	
Enter Metot	Nodül boyutu (mm)	<0,001	1,045	1,023	1,068
	Nodül yapısı (Solid)	0,014	1,878	1,137	3,099
	Mikrokalsifikasyon	0,073	0,373	0,127	1,096
	Periferik kalsifikasyon	0,312	2,132	0,491	9,251
	İşlem şekli (Ref: sıvı bazlı yayma) Klasik yayma	0,019	1,700	1,090	2,652
Backward Metot	Nodül boyutu (mm)	<0,001	1,045	1,023	1,067
	Nodül yapısı (Ref:Mikst solid-kistik)				
	Solid	0,015	1,860	1,130	3,063
	Mikrokalsifikasyon	0,071	0,373	0,128	1,089
	İşlem şekli (Ref: sıvı bazlı yayma) Klasik yayma	0,007	1,803	1,171	2,778

Sıvı bazlı yayma ve klasik yayma yöntemlerinin malign nodül saptama oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,566).

Tablo 7: Kullanılan yayma yöntemine göre malign nodül saptama oranları

Malign Nodül			
İşlem şekli	n	%	p
Klasik yayma	25	8,7	0,566
Sıvı bazlı yayma	34	10,1	

Her iki grupta da en fazla Bethesda 2 rapor edildi. İki grup arasında Bethesda kategori 3 çıkma oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,189).

Tablo 8: Nodüllerin Bethesda kategorilerine göre dağılım oranları

İşlem şekli		Klasik yayma		Sıvı bazlı yayma		
		n	%	n	%	
Bethesda kategori	1	68	23,7	47	13,9	<0,001
	2	181	63,1	241	71,3	
	3	11	3,8	7	2,1	0,189
	4	2	0,7	9	2,7	
	5	16	5,6	20	5,9	
	6	9	3,1	14	4,1	

5. TARTIŞMA

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) mikro invaziv, kolay uygulanabilir ve gerçeklik oranının yüksek olması nedeniyle önemli bir değerlendirme methodudur (8).

İİAB günümüzde yüksek sensitivite ve spesifite değerleri ile malign-benign nodül ayrımında en iyi tanı yöntemidir. Ultrason eşliğinde yapılan biyopsilerin non-diagnostik gelme oranları yapılan çalışmalarda %0.6 ile %47 oranlarında geniş bir aralıkta değişmektedir (9,10.).

US kılavuzluğunda ve patolog eşliğinde yapılan İİAB ile diagnostik etkinliğin arttığı bilinmektedir (51).

Literatürde sıvı bazlı yayma ve konvansiyonel (klasik) yayma yöntemlerinde yeterliliği karşılaştıran çalışmalarda bazı araştırmacılar sıvı bazlı yayma ile daha yüksek yeterlilik oranları bildirmişlerdir. Sıvı bazlı yayma yönteminin, morfolojik detayların analizi ve malignite tespiti açısından sitopatologların deneyiminin artmasıyla birlikte, kullanılabilecek avantajlı ve etkin bir yöntem olacağı düşünülmektedir (55-57).

Kliniğimizde, tiroid İİİAB işleme eşlik eden patolog olmadan yapılmaktadır. Alınan numunelerin bir kısmı lam üzerine yayma, bir kısmı da sıvı bazlı solüsyona aktarma şeklinde patoloji kliniğine ulaştırılmıştır. Numunelerin ne şekilde patolojiye ulaşacağı işlemi yapacak patoloğun tercihinine göre ayarlanmıştır. Çalışmamızda tiroid biyopsilerinin tümü ultrason kılavuzluğunda yapılmıştır. Alınan materyallerin yetersizlik oranları klasik yayma yöntemi kullanıldığında (%23.7), sıvı bazlı yayma yöntemi kullanıldığında ise (%13.9) olarak çıktı ve aradaki fark sıvı bazlı solüsyonun daha tanısıl olması açısından anlamlı idi ($p=0,002$). Eşlik eden patolog olmadan, lama yayma yöntemi ile alınan numuneler için bile, yetersizlik oranı literatürde belirtilen oranların altında kalmış olup kabul edilebilir düzeydedir. Sıvı bazlı solüsyon ile numune alımı lama yayma yöntemine göre daha pratik ve hızlı olmakla birlikte yeterlilik oranının da yüksek çıkması nedeni ile tercih edilebilir bir yöntemdir.

Sıvı bazlı çalışmada, lama yayma yöntemine göre, yayma sırasında oluşabilecek artefakt riski azalmış olmak ile birlikte, sıvı bazlı solüsyonun santrifüjü

ile kan ve numunenin birbirinden ayrılıp daha kaliteli bir hücre bloğu hazırlanabilmesinin işlemin artıları olduğunu düşünmekteyiz. Sıvı bazlı solüsyon ile ilgili aklımıza takılan nokta, enjektörden püskürtme ve yıkama sırasında hücrelerde atipi oluşması riski idi. Her iki yöntem ile biyopsilerin sitopatoloji sonuçlarına baktığımızda, Bethesda 3 (atipi) sonuçları arasında anlamlı fark olmadığını gördük. Bu sonuç sıvı bazlı solüsyon ile enjektörün yıkanması işleminin atipi görülme riskini arttırmadığını göstermiştir. Diğer yandan, her iki yöntem arasında malign nodul saptama oranı açısından anlamlı fark saptanmamış olup, sıvı bazlı yaymanın malignite saptamada klasik yayma yöntemi kadar başarılı olduğu sonucuna da ulaştık.

Çalışmamızda nodül boyutu arttıkça, yapılan çalışmalardakine benzer şekilde, yetersizlik oranlarının arttığı izlenmektedir (58, 59). Nodül boyutu arttıkça mikst-solid kistik vasıftaki nodüllerde kistik komponentin artması ve büyük nodüllerde hemorajik-nekroz varlığının artması sitolojik yetersizliği kısmen açıklar (58, 59).

Yapılan bazı çalışmalarda nodül içi kalsifikasyon varlığının sitolojik sellülarite ve yeterlilik üzerine etkili olmadığı bulunmuştur (60, 61). Çalışmamızda nodül içi kalsifikasyon varlığı değerlendirildiğinde, yeterlilik üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığı, punktat ekojenite şeklindeki mikrokalsifikasyon varlığında yetersizlik oranlarının düşük olduğu izlendi ($p=0,018$).

US özellikleri tek başına benign-malign ayırımını mümkün kılmaya da, malignite için yüksek risk faktörlerini belirlemede önemlidir. Literatürde yapılan çalışmalarda hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı malignite için yüksek prediktif özellikler olarak bulunmuştur (62, 63). Tiroid maligniteleri için en spesifik US bulgusu mikrokalsifikasyon varlığıdır. Primer tiroid karsinomlarının %29-59' unda ve özellikle papiller tiroid karsinomlarında görülür (64,65).

Çalışmamızda literatürde bildirilen bulgulara benzer şekilde malign nodüllerin büyük bir kısmı (%81.3) hipoekoik olarak görüntülendi. Hipoekoik nodüllerde malignite oranı diğer nodüllere oranla yüksekti (%15, $p<0,001$). Çalışmamızda mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde Bethesda kategorisine göre malignite oranı mikrokalsifikasyon içermeyenlere göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Papiller karsinoma olarak raporlanan nodüllerin %44,8 inde mikrokalsifikasyon bulunmaktaydı.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktaydı. İlki, tüm ultrason görüntüleri ve nodül karakteristikleri retrospektif olarak raporlardan değerlendirildi. Biyopsiler iki farklı girişimsel radyolog tarafından yapıldı ve tecrübeleri farklıydı. Her iki yöntemde biyopsi yapılan nodüllerin boyutları ve natürleri (solid, mikst (solid-kistik), kalsifiye vb) arasında da farklılıklar mevcuttu. Alınan biyopsilerin değerlendirilmesi farklı patoloji uzmanları tarafından yapılmıştı. Ayrıca materyal alımında iğne giriş sayıları arasında farklılıklar bulunmaktaydı. Çalışmalarda işleme eşlik eden ve sitolojik değerlendirme yapan patolog varlığında, iğne giriş sayısının artmasıyla yeterlilik oranlarının arttığı, 2 ve altı aspirasyon yapıldığında yeterlilik oranlarının %59.7 lere gerilediği bildirilmektedir (60). Çalışmamızda iğne giriş sayıları 1 ya da 2 kez olmasına ve eşlik eden sitopatolog olmamasına rağmen, hem sıvı bazlı sitoloji hem de klasik yayma yöntemlerinde yetersizlik oranları literatürde bildirildiğinden daha yüksek değildi.

Sonuç olarak çalışmamız, işlem esnasında eşlik eden sitopatolog olmadan alınan İİAB materyalinin tanısal değerlendirmesinde; alınan numunenin tanısal yeterliliği üzerine, ‘‘nodül boyutu’’, ‘‘solid karakterde olması’’, ‘‘kalsifiye ise, punktat yapıda mikrokalsifikasyon içermesi’’, ‘‘sıvı bazlı solüsyon ile ya da klasik yayma yöntemi ile patolojiye ulaştırılması’’ faktörlerinin etkili olduğu görülmüştür. Sıvı bazlı solüsyon ile numune alımı lama yayma yöntemine göre daha pratik ve hızlı olmakla birlikte yeterlilik oranının lama yayma yöntemine göre yüksek çıkması nedeni ile günlük rutin yoğunluk düşünüldüğünde, tercih edilebilir, avantajlı bir yöntemdir. Klasik yayma yöntemi ile kombine kullanılabileceği gibi tek başına kullanımıyla ilgili, daha geniş hasta grupları içeren daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Çalışmamızın bu konuda literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKÇA

1. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA Intern Med* 2013;173:1788-96.
2. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-8.
3. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, et al. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181(3):683-7.
4. Şengöz T, Çubuk R, Kaya H, Arıbal E. Tiroid nodüllerinde ultrason rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi. *Marmara Üniversitesi Radyoloji AD, Maltepe Üniversitesi Radyoloji AD, Marmara Üniversitesi Patoloji AD-İstanbul. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;11(2):26-32.
5. E.S. Cibas, S.Z. Ali, The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009;132(5), 658-665.
6. B. Haugen, E. Alexander, K. Bible, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* (2015). doi:10.1089/thy.2015.0020
7. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med* 2009;30(2):175-79.
8. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59(2):99-110.
9. Espinosa De Ycaza AE, Lowe KM, Dean DS, et al. Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Non-Diagnostic Fine-Needle Aspiration: A Retrospective Cohort Study. *Thyroid*. 2016;26:1598-1604. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Al Maqbali T, Tedla M, Weickert MO, Mehanna H. 2012. Malignancy risk analysis in patients with inadequate fine needle aspiration cytology (FNAC) of the thyroid. *PLoS One* 7:e49078. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]
11. Nurdan F ve ark.Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde direk yayma ve sıvı bazlı yayma (ThinPrep) yöntemlerinin patolojik tanı oranlarının karşılaştırılması. *Endokrinolojide Diyaloğ* 2016; 13(1): 40-45

12. Parfitt JR, McLachlin CM, Weir MM. Comparison of Thin-Prep and conventional smears in salivary gland fine-needle aspiration biopsies. *Cancer* 2007;111:123–129.
13. Rana DN, O'Donnell M, Malkin A, Griffin M. A comparative study: Conventional preparation and ThinPrep 2000 in respiratory cytology. *Cytopathology* 2001;12:390–398.
14. G. Fadda, E.D. Rossi. Liquid-based cytology in fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Acta Cytol.* 2011;55(5), 389–400.
15. E.D. Rossi, M. Raffaelli, G.F. Zannoni, et al. Diagnostic efficacy of conventional as compared to liquid-based cytology in thyroid lesions. *Acta Cytol.* 2009; 53(6), 659–666.
16. Stamatakis M, Anninos D, Brountzos E, et al. The role of liquid based cytology in the investigation of thyroid lesions. *Cytopathology* 2008;19:11-18.
17. Fadda G, Rossi ED. Liquid-based cytology in fine needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Acta Cytol.* 2011;55:389-400.
18. Braverman LE, Cooper D. Werner and Ingbar's the thyroid. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
19. De Felice M, Di Lauro R. Minireview: intrinsic and extrinsic factors in thyroid gland development: an update. *Endocrinology.* 2011;152(8):2948–56. [https:// doi.org/10.1210/en.2011-0204](https://doi.org/10.1210/en.2011-0204)
20. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the Thyroid Gland. In *Surgical Anatomy and Technique*. Springer-Verlag. New York.1995, 1197.
21. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid ,including the aberrant thyroid. In *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: W B Saunders;1990.
22. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S The superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Surgery*.1987;102:999.
23. Kaynaroglu ZV. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. In: Sayek İ. (edit): *Temel Cerrahi 2*. 1996; 15; 1523.
24. Gert- Horst Schumacher, Gerhard Aumüller. Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi. Bölüm 3, Çeviri: S. T. Karahan, A. Cömert, A. Elhan. Türkçe 1. baskı İstanbul: Deomed, 2010; s159-160.
25. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: Nobel, 2008;3703-37.

26. Guyton AC. Tibbi Fizyoloji. 3.baskı, Ğstanbul: Nobel/W.B.Saunders, 1989; 12931309.53
27. Importance of tyroid abnormalities detected at US screening: A 5-year follow-up. Radiology. 2000;215:801-806.
28. Koeller KK, Alamo L, Adair CF, Smirniotopo-ulos JG. Congenital cystic masses of the neck: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 1999;19:121-146; quiz 152123.
29. Burns DK, Kumar V. Endokrin sistem. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel patoloji. Çeviri editörü:Çevikbaş U. 6. baskı. İstanbul:Nobel, 2000;64353.
30. 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(3):794-800.
31. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA. The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Thyroid 2006;16(1):55-60.
32. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a ""classic pattern"" diagnostic approach. Ultrasound Q. 2005;21:157-165.
33. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules. J Ultrasound Med. 2003;22:127-131.
34. Solbiati L, Charboneau JW, Osti V, James EM, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack MC, Wilson SR, Charboneau JW, editors. Diagnostic Ultrasound. 3rd ed. Missouri:Elsevier Mosby 2005;735-70.
35. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants Head and Neck Pathol 2011;5:51–56.
36. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. Eur Radiol 2001;11(12):2411-24.
37. Widder S, Pasieka JL. Primary thyroid lymphomas. Curr Treat Options Oncol 2004;5(4):307-13.
38. Kim AY, Park SB, Choi HS, Hwang JC. Isolated thyroid metastasis from renal cell carcinoma. J Ultrasound Med 2007;26(12):1799-802.
39. Koloğlu S. Endokrinoloji temel ve klinik. 2.baskı. Ankara:Medical Network&Nobel, 2005;155-283

40. Triggiani V., Giagulli V. A., Iovino M., De Pergola G., et al. False positive diagnosis on 131iodine whole-body scintigraphy of differentiated thyroid cancers. *Endocrine*, 2015;53(3), 626–635.
41. Jameson JL. Harrison Endokrinoloji, In: Sholomo Melmed, J Larry Jameson editörler, çeviri: Doç. Dr. Tülay Güran Nobel Kitabevi 2013; s62-98.
42. Schwart's Principles of Surgery Ninth Edition. 2010; Chapter 38, p1344-1388
43. Rumack M.C., Wilson S.R., Diagnostic Ultrasound 4. edition volume one, 2011, 739-747
44. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer [Internet] British Thyroid Association, 2014. [cited 2015 May 3]. Available from: http://www.british-thyroidassociation.org/Guidelines/ Docs/BTA_DTC_guidlines.pdf.
45. Haugen B.R, Alexander E. K, Bible K. C, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1–133.
46. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-51.
47. Park JY, Lee HJ, Jang HW, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting end data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:1257-64.
48. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2015;12:143-50.
49. Park JY , Lee HJ , Jang HW , et al . A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009 ; 19 (11): 1257 – 1264 .
50. Tessler F.N, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology*, 2017; 14(5), 587–595..2017.01.046ssler
51. Franco L, Lucia V, Simonetta B, Alberto T, et al. Usefull of 99m Tc-pertechnetate Scintigraphy and Fine-needle Aspiration Cytology in Patients with Solitary Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Anticancer Research* 2004;24: 2531- 2534.

52. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36:425–437.
53. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology; definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. Cham: Springer International Publishing AG; 2018.
54. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference, 29.02.2008: The Final Draft of the Review and Conclusions Document, <http://thyroidfna.cancer.gov/pages/conclusions>. Eriřim 15.03.2012.)
55. Cristo AP, Goldstein HF, Faccin CS, Maia AL, Graudenz MS, et al. Increasing diagnostic effectiveness of thyroid nodule evaluation by implementation of cell block preparation in routine US-FNA analysis. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016;60(4):367-373.
56. Chang HY, Lee EJ, Lee HJ, Choi JS, Kim AR, Kim BH. Comparison of diagnostic values of thyroid aspiration samples using liquid-based preparation and conventional smear: oneyear experience in a single institution. *APMIS* 2013;121:139–145.
57. Geers C, Bourgain C: Liquid-based FNAC of the thyroid: a 4-year survey with SurePath. *Cancer Cytopathol* 2011;119:58–67.
58. 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.
59. Arul P. Utility of manual liquid-based cytology and conventional smears in the evaluation of various fine-needle aspiration samples. *J Cytol* 2016;33:177–181.
60. de Koster EJ, Kist JW, Vriens MR, et al. Thyroid ultrasound-guided fine-needle aspiration: the positive influence of on-site adequacy assessment and number of needle passes on diagnostic cytology rate. *Acta Cytol* 2016;60:39–45.
61. Yoo Jin Lee, Dong Wook Kim, Soo Jin Jung, Hye Jin Baek. Factors that Influence Sample Adequacy in Liquid-Based Cytology after UltrasonographyGuided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: A Single-Center Study . *Acta Cytol* October 13, 2017
62. Kukora JS,Cameron JL. Tiroid Kanseri Güncel Cerrahi Tedavi İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık. 2001; 583-9.
63. Harrison BJ, Welbourn RB. History of Thyroid Surgery in Wheeler MH, Lazarus JH: *Diseases of Thyroid: Pathophysiology and Management*. London, Chapman and Hill, 1994.Chap 1, pp

- 11-18. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
64. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, et al. Society of Radiologists in Ultrasound: Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology. 2005; 237: 794800.
65. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. J Ultrasound Med 2003;22:10831090.



7. ÖZGEÇMİŞ

A. Kişisel Bilgiler

Adı soyadı : Ayşe ÖZDAL SAYER

Doğum tarihi : 15.05.1990

Yabancı dil bilgisi : İngilizce

Görev yeri : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

E-posta adresi : ays.ozdal@gmail.com

Telefon : 05544578311

B. Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu üniversite//fakülte: Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi : 2014

Akademik ünvan : Asistan Doktor

C. İş Tecrübeleri

Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Hekimliği (2014 Eylül-2015 Ocak)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma
Hastanesi, Radyoloji Kliniği (2015 Ocak – halen)

T.C
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Araştırma ve Uygulama Merkezi(SAUM)
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:2193
Konu: Onay yazısı

Tarih: 04/12/2018

Uzm.Dr.Cennet ŞAHİN

“İşlem esnasında sitopatolojist olmadan ultrason klavuzluğunda yapılan tiroid ince iğne biyopsilerin yeterliliğini etkileyen faktörler; sıvı bazlı sitoloji ve yaymanın karşılaştırılması” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İşlem esnasında sitopatolojist olmadan ultrason klavuzluğunda yapılan tiroid ince iğne biyopsilerin yeterliliğini etkileyen faktörler; sıvı bazlı sitoloji ve yaymanın karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm.Dr.Cennet ŞAHİN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL X	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr. Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İşlem esnasında sitopatolojist olmadan ultrason klavuzluğunda yapılan tiroid ince iğne biyopsilerin yeterliliğini etkileyen faktörler; sıvı bazlı sitoloji ve yaymanın karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.11.2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: I125	Tarih: 04/12/2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	Endokrinoloji	SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM İç Hastalıkları ABD	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yard.Doç.Nezaket Eren	Biyokimya	Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Z.Yıldız Yıldırım	Çocuk	SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM Çocuk Hastalıkları ABD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.H.Kübra Elçioğlu	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	Fizyoloji	Acıbadem Üniv.Fizyoloji ABD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	Etik Deontoloji	SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Has	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İşlem esnasında sitopatolojist olmadan ultrason klavuzluğunda yapılan tiroid ince iğne biyopsilerin yeterliliğini etkileyen faktörler; sıvı bazlı sitoloji ve yaymanın karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	Tekstil	Serbest Üye	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	Nöroloji	Bilim Üniv.Nöroloji ABD	E ☐	K X	E ☐	H X	E	H X	
Doç.Dr.Aslı Aksu Çerman	Dermatoloji	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Av.Ülker Kuğu	Hukuk	İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr. Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.