

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA
HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ PROF. DR. HARUN AKAR

**İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Uygulanan ve
Malignite Saptanan Tiroid Nodüllerinde
Klinik ve Sonografik Risk Faktörleri**

Dr. Fatoş Dilan KÖSEOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Hamiyet Yılmaz Yaşar

İZMİR-2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi Anatomisi.....	2
2.2. Tiroid Bezi Histolojisi	4
2.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	5
2.4. Tiroid Nodülü	7
2.4.1. Öykü ve Fizik Muayene	9
2.4.2. Laboratuvar.....	10
2.4.3. Radyolojik Tanı Yöntemleri	11
2.4.3.1. Ultrasonografi.....	11
2.4.3.2. Sintigrafi.....	14
2.4.3.3. Diğer Tanı Yöntemleri.....	15
2.4.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	16
2.4.5. Tiroid Nodülünün Ayırıcı Tanısı ve Takibi	19
2.4.6. Tiroid Nodülünün Tedavisi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
4. BULGULAR.....	25

5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	49
9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	51
10. TABLOLAR DİZİNİ.....	52

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, tıp mesleği etik anlayışını aşılamaya çalışan, mesleğine bağlılığı ve sevgisiyle hepimize örnek olan değerli hocam Prof.Dr. Harun AKAR'a ve rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Radyoloji Anabilim Dallarının değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel verilerinin oluşturulmasında ve tez aşamasında büyük emeği geçen, Doç.Dr. Barış AKINCI'ya

Tezimin içeriği, akışı ve yazımında destek olan , tıbbi bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez danışmanım, Doç.Dr. Hamiyet YILMAZ YAŞAR'a

İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve rotasyon yaptığım kliniklerdeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim ve öğrenim hayatım boyunca desteğini, emeğini, sevgisini hiç esirgemeyen, daima yanımda olan aileme

Sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Fatoş Dilan KÖSEOĞLU

ÖZET

Nodüler tiroid hastalıkları, toplumda sıklıkla görülen bir endokrin patolojilerdir. Çalışmamızda, tiroid nodülü olan ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucunda malignite saptanmış hastalarda, klinik, sonografik ve laboratuvar risk faktörlerinin tanımlanması amaçlandı. 2010 Ocak – 2014 Ocak tarihleri arasında T.C.S.B İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniklerine başvuran, muayene ile veya tesadüfi olarak radyolojik tetkik sırasında tiroid nodülü saptanan 18-80 yaş arası 2350 kadın ve erkek hastanın dosyaları tarandı. Laboratuvar değerlerinden serbest triiyodotironin (sT3), serbest tetrayodotironin (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), tiroid peroksidaz antikoru (anti TPO) ve tiroglobulin antikoru (anti Tg) düzeylerinin değerlendirmeye alınması planlandığından bu kayıtları yeterli olan 1928 hastanın verileri kaydedildi. Nodüllerin ultrasonografik özellikleri yanısıra nodüllere uygulanan ince iğne aspirasyon biopsi (İİAB) sayısı, benign, malign, yetersiz, şüpheli, sellüler, folliküler neoplazm olup olmaması, hastaya bu sonuçlara göre cerrahi uygulanmışsa histoloji raporları da kayıt edildi. Çalışmamızda histolojik sonuçlara göre malignite sıklığı % 4,25 olarak saptandı ve bu oran istatistiksel olarak literatürden farklı değildi. Histolojik sonuçlarla, nodüllerin ekojenite (hipoekoik), malign karakterli kalsifikasyon içeriği, kenar düzensizliği gibi ultrasonografi (USG) parametrelerinin her biri tiroid kanseri için ayrı bağımsız belirleyiciler olarak saptandı. Malign sitopatolojik sonucun nodül boyutu ve soliter olmasıyla ilişkisi saptanmadı. Mikrokalsifikasyonun malign lezyon ile açıkça ilişkili olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak, klinik ve biyokimyasal değerlendirmeye birlikte USG eşliğinde yapılacak İİAB'sisi malignite şüphesi olan tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamak tanısal testtir ve daha sonra izlenecek klinik adımları netleştirmektedir.

Anahtar kelimeler: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Tiroid nodülü, Ultrasonografi

ABSTRACT

Nodular diseases of thyroid are commonly seen endocrine pathologies in the society. In our study we aim to evaluate the clinical, radiological and laboratory risk factors in patients with thyroid nodules who have the diagnosis of thyroid malignancy.

We searched records of total of 2350 male and female patients aged 18-80 who admitted T.C.S.B İzmir Tepecik Education and Research Hospital Outpatient Clinics between January 2010 and January 2014 and having thyroid nodule diagnosed with physical examination or incidentally during radiological examination. . Because we were planning to evaluate free T3 (FT3), free T4 (FT4), thyroid stimulating hormone(TSH), anti-thyroid peroxidase (anti TPO) and anti-thyroglobulin (anti Tg) levels through biochemical markers, 1928 patients having adequate data were recorded.. Ultrasonographic findings, the number of fine needle aspiration biopsy (FNAB) performed to nodules, being benign, malign, inadequate, suspicious, cellular, follicular neoplasm or not due to FNAB report, and if surgery done, the histology report were also recorded. In our study, malignancy incidence was 4,25 % due to histological results and this was similar with the literature. There was a significant association between histological results and ultrasonographic (USG) parameters like echogenicity (hypoechoic), malign calcification and side irregularity of nodules. Malign cytopathological result was not associated with the size of the nodule and being solitary. It is pointed out that malign microcalcifications were closely linked to neoplastic lesions. As a conclusion, ultrasonography guided FNAB, associated with the clinical and biochemical evaluation, is the first step diagnostic test in management of thyroid nodules which are suspected with thyroid malignancy and guides for the next clinical steps in majority of patients.

Keywords: Fine Needle Aspiration Biopsy, Thyroid nodule, Ultrasonography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hastalıkları tüm endokrin patolojilerin içinde en sık görülen olup sıklıkları dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Erişkinlerde tiroid nodüllerinin yaygınlığı yaklaşık %5-20 kadardır. Otopsi çalışmaları bu oranın çok daha yüksek olduğunu göstermektedir (%30-50). Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %4-5 inde tiroid kanserine rastlanır. Tiroid kanserleri tüm endokrin kanserler arasında en sık görüleni olup, popülasyonda %0,1 oranında görülür, tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturur, tüm kanser ölümlerinin de %0,5'inden azından sorumludur.

Tiroid nodülleri hastanın kendisi tarafından veya hekimin fizik muayenesi sırasında boyunda kitle ele gelmesi ile, bazen yapılan görüntüleme incelemesi sırasında tesadüfen bulunur. Genellikle asemptomatiktirler. Nodül görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. Tiroid nodülleri tek veya çok sayıda, solid, kistik veya karışık yapıda, fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabilir. Boyutları değişkenlik gösterir ve küçük insidentalomalardan semptomatik büyük kitlelere kadar değişik boyutlarda saptanabilirler. Tiroid nodüllerine klinik ve tanısal yaklaşımda tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte benign ve malign lezyonların ayrımı bu tetkiklerle kesin olarak yapılamamaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgiler verebilmektedir. Günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan en değerli yöntem İİAB'dir.

Çalışmamızda, nodüler guatrli hastalarda tiroid kanserleri için klinik, radyolojik ve laboratuvar risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve bu bulguların tiroid İİAB sonucunda elde edilen sitopatolojik özellikler ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2.2. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid bezinin ana yapısı yaklaşık 20-30 milyon follikül tarafından oluşturulur. Bezi çevreleyen konnektif doku bezin içine septalar vererek bu follikülleri sararak lobüllere ayırır. Her lobül yaklaşık 20-40 follikül içerir. Tiroid foliküllerinin büyüklüğü oldukça önemli değişiklikler gösterir. Ortalama folikül çapının 200 mikron olduğu hesaplanmıştır. Folikül hücrelerinin salgısı olan kolloid, tiroid hormonunun sentez edildiği yerdir. Bilinen diğer tüm endokrin bezlerden farklı olarak, tiroid hormonu ekstraselüler aralıkta, foliküllerin içinde sentez edilir (7).

Follikül yapıları genelde ışık mikroskopisi ile görülmeyen bazal membran üzerine dizilmiş, tek sıra kolumnar epitelle döşeli, oval-yuvarlak görünümündedir. Follikül epitelinin çekirdekleri büyük ve veziküler olup, hücrenin santralinde ya da bazal membrana yakındır. Genellikle kolumnar olan hücreler hiperfonksiyon durumunda yüksek prizmatik olur. Follikül hücrelerinin yüksekliği TSH tarafından saptanan bir özelliktir. TSH düzeyinin fizyolojik sınırlar içinde kaldığı durumlarda folikül hücreleri kübiktir. TSH kan düzeyinin arttığı durumlarda ise, folikül hücreleri büyüyerek, silindirik bir nitelik kazanırlar. Bu hücrelerde folikül lümenine dönük bir sekretuar polaritenin olduğuna inanılmaktadır. Bu polarite olmadan folikül hücrelerinin iyotu tutmasına olanak yoktur (7).

Follikül lümenini dolduran kolloid aktif sekrete bezlerde zayıf eozinofilik daha çok bazofilik, inaktif bezlerde ise zayıf bazofilik daha çok eozinofilik boyanır. Kolloid içerdiği glikoprotein materyalden dolayı PAS ve AB (Alcian blue) ile boyanır, tiroglobulin ile de immünreaktivite gösterir(7).

Tiroid bezinde ayrıca Parafolliküler C hücreleri bulunur. Bu hücreler tahmini olarak bezin % 1'den az kısmını oluşturur. Bu hücreler tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunurlar ve ışık mikroskopunda ayırd edilmeleri zordur. Follikül hücrelerinden daha büyük, H&E ile daha soluk boyanan, nükleusu ekzantrik yerleşimli, mitokondrilerden zengin hücrelerdir. Gümüşleme ile sitoplazmalarında siyah renkli granüller görülebilir (7).

2.3. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid hormonları hipotalamus ve hipofiz tarafından kontrol edilir. Hipotalamusta preoptik bölgede peptiderjik nöronlar tarafından tirotropik hormon (TRH) salgılanarak hipofizer portal sisteme verilir. TRH salgılanmasının sirkadyen siklusa göre episodik olarak salgılandığı ve TSH'yi uyardığı gözlenerek, TSH'nin zirve düzeyinin gece uykuya dalıştan önceki zamanda oluştuğu ve gece boyunca TSH düzeyinin düşüşü, TSH'nin TRH üzerine baskı etkisini düşündürmektedir. TRH'nin non spesifik strese (anestezi, travma gibi) inhibe olduğu bilinmektedir. Soğğun da aynı şekilde etki yaptığı gösterilmiştir. Hipotalamustaki ısı düzenleyici merkez, TRH üreten nöronlara yakındır. TSH cevabının soğuk ile artışı insanlarda yalnız, bebeklerde ve küçük çocuklarda gösterilmiştir. Thyrotrophin release inhibiting faktörün kesin olarak bilinmemekle beraber somatostatininle aynı fizyolojik fonksiyonu yaptığına dair deliller mevcuttur. Dopamin ile TSH salgılanmasının inhibisyonu ve dopamin bloke edici ilaçlar (metoklopramid) verildiğinde, TSH salgılanmasının artışı, dopaminin TSH salgılanmasının inhibisyonunda rolü olduğunu göstermektedir (8).

Tiroid bezi, genellikle T4 ve T3 olarak adlandırılan tiroksin ve triiyodotironin hormonlarını salgılar. Bu hormonlar vücutta metabolizma hızını artırmada önemli rol oynarlar. Tiroid salgısının tam yokluğu, genellikle bazal metabolizma hızının normalin yüzde 40-50'si kadar düşmesine ve tiroid salgısının aşırı fazlalığı bazal metabolizma hızının normalin yüzde 60-100'ü kadar artmasına yol açar. Tiroid bezi aynı zamanda, kalsiyum metabolizmasında önemli bir hormon olan kalsitonini salgılar (8). Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık % 93'ü tiroksin (T4), % 7'si triiyodotironin (T3)'dir. Fakat tiroksinin hemen hemen tamamı sonunda dokularda triiyodotironine dönüştürülür. Bu yüzden işlevsel olarak ikisinde önemlidir. Bu iki hormonun işlevleri nitelik olarak aynıdır, ancak etkinin hızı ve şiddeti yönünden farklılık gösterir. Triiyodotironin, tiroksinin yaklaşık dört katı güçtedir, fakat kanda tiroksinden çok daha az miktarlarda bulunur ve kanda kalış süresi çok daha kısadır (8).

Normal bir insanın günlük iyod ihtiyacının 100 - 150 mcg olduğu bilinmektedir ve bu miktar günlük diyetle alınır. Diyetle alınan iyodun % 30-40'ı tiroid bezinde tutulur ve % 60-70'i idrarla atılır. Fekal yol ile atılım çok az miktardadır ve insanda enterohepatik tiroid hormonu sirkülasyonu son derece azdır (8-9). İyot yetersizliğini önlemek için basit sofraya tuzu, yaklaşık olarak 100.000'de bir oranında sodyum iyodür katılarak iyotlanır. Gastrointestinal yolla alınan iyot, iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır. Kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur (8-9).

Tiroid hormonlarının yapımındaki ilk aşama iyodürlerin kandan tiroidin glandüler hücrelerine ve folliküllerine taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal zarının iyodürü aktif olarak hücre içine pompalamak gibi özel bir yeteneği vardır. Bu olay iyodür tutulması olarak adlandırılır. Normal bezde iyodür pompası, iyodürü kandaki düzeyinin yaklaşık 30 katına kadar yoğunlaştırır. Tiroid bezi en aktif olduğu zaman, bu oran 250 katına kadar yükselebilir. İyodür tutulmasının hızı, çeşitli faktörlerin etkisi ile değişebilir. Bunlardan en önemlisi TSH düzeyidir(8-9).

Hormon sentezi sırasında iyodür aktif transportla dolaşımdan tiroositlere geçer ve peroksidaz enzimleri ile (apikal membrandaki tiroid peroksidaz [TPO] ve hidrojen peroksit [H₂O₂]) ile organik forma okside edilir. Organik iyodür tiroglobulin (Tg) molekülündeki tirozin ile bağlanarak, monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozinleri (DİT) meydana getirir. İki DİT birleşerek T₄, bir DİT ve bir MİT birleşerek T₃ oluşur. Bu reaksiyon da TPO ve H₂O₂ tarafından gerçekleştirilir(8-9).

Kolloidde Tg molekülüne bağlı olarak depolanan T₃ ve T₄ follikül hücresine endositoz yolu ile alınır. Tg-hormon kompleksine sahip vakuollerin lizozomlarla birleşerek hidroliziyle serbestleşen T₃ ve T₄ dolaşıma katılır. Tiroglobulinden ayrılan iyodotirozinler deiyodine olarak hormon yapımı için tekrar döngüye girerler (5). Dolaşımdaki tiroid hormonları tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin ve albumine bağlanarak taşınır. Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60'ını bağlar. Tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30'unu bağlar. Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10'unu bağlar. T₃ 'ün TBG'ye bağlanma gücü T₄ 'ten daha zayıftır. Böylece T₃ dokulara T₄ 'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T₃, T₄'e göre 3-4 kat daha aktiftir (8-10).

T₃ ve T₄ karaciğerlerde glukuronik asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T₄ 'ün hepatik turnoveri geriler (6). Az miktarda T₄ ve T₃ hormonları serbest halde (sT₃-sT₄) dolaşır. Proteine bağlı hormonlar gerektiğinde serbest hale geçer ve dokuların hormon gereksinimi karşılanır. Metabolik aktiviteden serbest T₃ sorumludur. Periferdeki T₃'ün çoğu T₄'den deiyodinasyon yoluyla oluşur (4). T₄ →T₃ dönüşümü tiroid dışı hastalıklarda ve bazı ilaçların etkisi ile inhibe olabilir. T₄ 'ün yarı ömrü ortalama 7 gün, T₃ 'ün ise 1–3 gündür (8-10).

Tiroid hormonlarının birçok vücut dokusunda fizyolojik etkisi olup (Tablo 1) başlıca etkisi metabolik aktiviteyi arttırmaktır. Ayrıca nükleer reseptörlere bağlanarak büyüme faktörleri, enzimler ve hormonların üretimini de uyarırlar (9-10).

- Endokrin etkiler
- Kardiyovasküler etkiler
- Gastrointestinal etkiler
- Vitamin metabolizması üzerine etkiler
- Oksijen tüketimi, ısı üretimi ve serbest radikal oluşumu üzerine etkiler
- Lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine etkiler
- İskelet sistemi ve nöromusküler etkiler
- Hematopoetik etkiler
- Pulmoner sistem etkileri
- Sempatik sistem etkiler i

Tablo 1: Tiroid bezi hormonlarının fizyolojik etkileri

2.4. Tiroid Nodülü

Çevre tiroid parankiminden farklı ve radyolojik olarak ayrılabilen lezyonlara tiroid nodülü denir. En sık nedeni iyot eksikliğidir. Tiroid nodülleri sık rastlanan ve klinik olarak tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Palpasyonla muayenede normal olan glandların çoğunda ultrasonografi (USG) ile küçük nodüllerin saptanması nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir. Tiroid nodülleri çok sık görülmesine karşın, tiroid maligniteleri nadirdir ve tüm malign neoplazmların %1 ini oluşturur (11). Tiroid malignitelerinin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve tanı sonrası yaşam sürelerinin uzun olmasından dolayı erken tanı önem taşımaktadır. Derin yerleşimli veya küçük boyutlu olması nedeniyle palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında USG' nin duyarlılığı çok yüksektir. USG'nin kullanımının yaygınlaşması ile asemptomatik hastalarda saptanan tiroid nodül sayısı artmaktadır (11-12). Kadınlarda, iyonize radyasyona maruz kalmış toplumlarda ve ileri yaşlarda tiroid nodülü daha sık görülür.

Tiroid nodülleri tek veya çok sayıda, solid, kistik veya karışık yapıda, fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabilir. Boyutları değişkenlik gösterir ve küçük insidentalomalardan semptomatik büyük kitlelere kadar değişik boyutlarda saptanabilirler (11).

Otopsi ile saptanan nodüllerin %40'ı 2 cm ve üzerindedir. Palpasyonda nodülün belirlenmesi; nodülün büyüklüğü, yeri ve hastanın boyun yapısı ile ilgilidir. Ancak 10-15 mm veya daha büyük nodüller palpasyon ile belirlenebilmektedir. Nodül tiroidin arka bölümündeysen veya intratoraksik yerleşmişse palpasyon ile belirlenemeyebilir. Ayrıca boyun yapısı kısa ve yağlı kişilerde veya mastoid adelesi kalın kişilerde de nodül palpasyonu başarılı olmayabilir (11).

Palpabl nodül oranı endemik olmayan bölgelerde %4-7 civarında, endemik bölgelerde ise %20' ye çıkabilmektedir. Ultrasonografi ise 1-2 mm'lik nodülü belirleyebilmekte, hatta titiz bir ultrasonografi cihazı ile 5,4x6,3 gibi ondalık kesirlerle ifade edilen boyutlar verilebilmektedir. Palpasyon ile tek nodül saptanan olguların %50'den fazlasının ultrasonografi ile multinodüler guatr olduğu görülmüştür. Bu bağlamda tiroid ultrasonografisi, tiroid hastalıklarındaki klinik pratiğin vazgeçilmez bir parçası ve tamamlayıcısı olmuştur (11-13).

Tiroid nodüllerinin nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tiroid nodülünde ayırıcı tanı
Benign nodüler guatr
Fokal tiroiditler
Basit veya hemorajik kistler
Foliküler adenom
Papiller karsinom
Foliküler karsinom
Hurthle hücreli karsinom
Kötü diferansiye karsinom
Medüller karsinom
Anaplastik karsinom
Primer tiroid lenfoması
Nadir primer maligniteler (Sarkom, teratom ve diğer tümörler)
Metastatik tümörler

Tablo 2: Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı

Bir tiroid nodülü saptandığında en önemli yaklaşım nodülün benign ya da malign olduğunun tespit edilmesidir. Tek nodüllü ya da çok nodül içeren guatrda malignite prevalansı benzerdir. Çocuklarda, radyasyona maruz kalmış kişilerde, ailede tiroid kanseri varlığında mevcut nodülün malign olma ihtimali artar. Soğuk nodüllerde malignite olasılığı %15'lere ulaşırken, sıcak nodüller benign olarak kabul edilirler. Sıcak nodüllerde malignite oranı < %1 dir.(14).

Nodül saptanan bir hastada yapılması gerekli tanısal işlemler şunlardır:

- Öykü ve fizik muayene
- Laboratuvar (Tiroid Fonksiyon Testleri)
- Radyolojik tanı yöntemleri
- Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi (TİAB) (riskli nodüllere)
- Tiroid sintigrafisi (yanlızca TSH baskılı olanlarda)

2.4.1 Öykü ve fizik muayene

Tiroid nodüllerinin çoğu asemptomatiktir ve hastalar hekime geç başvururlar. Boyunda şişlik, ses kısıklığı, yutmada güçlük sık başvuru şikayetleridir. Hastalarda mutlaka ailede medüller tiroid kanseri bulunup bulunmadığı veya baş boyun bölgesine radyasyon alıp almadığı anamnezi sorgulanmalıdır.

Özellikle çocuklarda timusa, tonsillere veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır. Ayrıca yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, beslenme, alışkanlıkları, kullandığı ilaçlar, tüketilen su, kronik hastalıkları da sorgulanması gereken hususlardır (11).

Tiroid nodülünün malign olabileceğini düşündüren ipuçları genellikle; yaşın 15'ten küçük, 60'tan büyük olması, erkek cinsiyet, boyun bölgesine radyasyon öyküsü, ailesinde tiroid, böbrek, meme ve kolon karsinomu öyküsü, Gardner sendromu, Familyal polipozis koli, Carney kompleksi, Cowden hastalığı, bası ve invazyon ile ilgili olabilecek ses kısıklığı, solunum güçlüğü, öksürük, yutma güçlüğü gibi bulguların olmasıdır (11). Nagasaki, Hiroşima ve Çernobil gibi nükleer kazalarda akut radyasyona maruz kalma, kanser riskini arttırmıştır (11-14).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla tiroid bezinin büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır.

- 0: Nonpalpable; normal tiroid,
- 1a: Palpabl; baş tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen tiroid,
- 1b: Palpabl; baş ekstansiyona getirildiğinde görülebilen tiroid,
- 2: Baş normal pozisyonda iken görülebilen tiroid,
- 3: Uzaktan fark edilebilen tiroid.

Fizik muayenede tiroid hastalıklarının muayene bulguları dikkatli bir şekilde aranmalıdır. Tiroid bezinin fizik muayenesi erişkinlerde %90 oranında duyarlıdır (11).

Palpasyon tiroid muayenesinin en önemli kısmıdır. Tiroid bezinin muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak bezin genişlemesi, nodüllerin varlığı ve özellikleri, trill ya da üfürümler araştırılır. Üfürümlerin sistolik olup olmadığı, tek yada iki taraflı olup olmadığı önemlidir. Tiroid nodülünün değerlendirilmesinde, palpasyon önemlidir. Her iki lob ve isthmusun iyi bir şekilde palpasyonu ile bez boyutları, büyümenin diffüz ya da lokalize mi olduğu, simetrik olup olmadığı, nodül varlığı, trakea'nın itilip itilmediği, intratorasik uzanımı, boyun cildine sabit (fiksasyon) olup olmadığı boyunda lenfadenopati varlığı saptanabilir (11). Nodülün kas veya trakeaya fiksasyonu, servikal ve supraklaviküler lenf nodularının varlığı malignansi riskini artırır (11-14).

- Tiroid bezinde özellikle tek nodül saptanması,
- Hastanın çok genç yaşta (<20 yaş) veya yaşlı (>60 yaş) oluşu,
- Erkek cinsiyet,
- Ailede veya hastada multipl endokrin neoplazi anamnezi veya kuşkusu,
- Çocuklukta boyuna radyoterapi uygulandığının saptanması,
- Nodülün 4 cm'den büyük oluşu,
- Tiroidde sert veya çok sert kitlesel büyümenin bulunması,
- Dokuda hassasiyet, seyrek olarak ağrı varlığı,
- Mevcut guatrda ani büyüme,
- Tiroiddeki kitle veya nodülün çevreye invazyonu,
- Ses kısıklığı, stridor, disfaji varlığı,
- Vokal kord paralizisinin tesbiti,
- Akciğer, kemik ve karaciğerde metastatik tümör varlığı,
- Kronik tiroidit zemininde nodül oluşması.

Tablo 3: Öykü ve fizik muayenede malign tiroid hastalığı düşünülmesi gereken durumlar

2.4.2. Laboratuvar

İlk kullanılan test TSH ölçümüdür. TSH normal seviyede ise ileri teste ihtiyaç yoktur. Eğer TSH anormal ise ikinci basamak, serum serbest tiroid hormonları ve Anti TPO düzeyi ölçümüdür. Serum TSH düzeyleri yüksek olan hastalara hipotiroidi ve santral hipertiroidi ayırımını yapmak için, serbest tiroksin (sT4) ve AntiTPO bakılması önerilmektedir (15). AntiTPO artışı ile birlikte sT4 düzeyinin düşük olması diffüz hiperplazik tiroid bezi, sıklıkla otoimmün veya Hashimoto tiroiditi gösterir (15).

Tiroid nodüllerinin laboratuvar değerlendirmesinde, Tiroglobulin (Tg) ölçümü rutin yapılan bir tetkik değildir. Differansiye tiroid kanserlerinde belirgin şekilde artabilir. Bu bakımdan tümör belirleyicidir. Ancak subakut tiroidit, kronik tiroidit ve graves hastalığında, İİAB'ni takiben, palpasyondan sonra yükselebilir. Bu sebeple maligniteye özgü değildir. Fakat malignite saptanıp tedavi sonrasında T4 ile süpresyon tedavisinde ise Tg düzeyinin kritik limitin üzerine çıkması metastaz geliştiği anlamına gelir(16).

Kalsitonin, tiroidin parafoliküler hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Medüller tiroid karsinomunda (MTK) kullanılan serum belirteçidir ve tümör yükü ile korelasyon gösterir (16). Tümörün varlığını gösterebileceği gibi bu tür kanserin nüksü ve

metastazının oluştuğunu da gösterebilir. Tiroid nodülü olan hastada serum kalsitonin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmezken, ailesel MTK veya multipl endokrin neoplazi2 (MEN2) li hastalarda ölçüm yapmak anlamlıdır. Bazal serum kalsitonin düzeyi 10-100 pikogram/mililitre (pg/ml) arasında olan değerler ileri tetkik yapmayı gerektirmektedir. Serum kalsitonin düzeyi >100 pg/ml olanlarda MTK olasılığı yüksektir. Serum kalsitonin normal düzeyi <10 pg/ml dir (16).

2.4.3. Radyolojik Tanı Yöntemleri

2.4.3.1 Ultrasonografi

Tiroid bezinin morfolojisi, boyutları kişiden kişiye vücut yapısının şekline göre değişiklik gösterir. Uzun boylularda lateral loblar sagittal incelemelerde daha uzun iken, kısa bireylerde bez daha ovaldir (17).

Ultrasonografi (USG) tiroid bezi patolojilerini değerlendirmede ilk tercih edilecek radyolojik tanı yöntemidir. Tiroid inceleme için 5-12 mHz yüksek frekanslı lineer problar tercih edilir. Yüksek frekanslı ses dalgaları ile tiroid dokusunda yüksek çözünürlük sağlanır. Gönderilen ekoların, yoğunluk ve empedansları değişik olan dokulardan farklı miktarda yansması, dokuların farklı ekojenitede görüntü vermesine neden olur (17-18).

USG, fizik muayenede palpe edilen lezyonların tiroid bezine ait olup olmadığını ve varsa lezyon lokalizasyonunu belirler. Tiroid bezi boyutlarını ve hacmini, çok büyük ve mediastene uzanan tiroid dokusu haricinde, 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. USG tiroid bezi incelemesinde duyarlılığı yüksek bir inceleme yöntemi olup, yüksek frekanslı prob (5-12 MHz) kullanımı ile 3 mm boyutundaki nodüller bile saptanabilir. USG'de tiroid nodüllerinin anatomik özellikleri ve USG karakteristikleri incelenir. Bunlar, nodül iç yapısı (solid, kistik, karışık), ekojenite, nodül kenar özelliği, kalsifikasyon varlığı, periferik hipoekoik halodur (17-19).

USG, Multinodüler guatrda (MNG) biyopsi yapılması gereken malignite şüphesi taşıyan nodülleri belirler ve yapılacak biyopsi sayısını azaltır. USG ileri derecede büyümüş retrosternal uzanım gösteren bezlerde boyut hesaplamada yetersiz olup, benign-malign lezyonları ayırmada sınırlı bilgiler verir. Nodüllerin veya tiroid dokusunun fonksiyonu hakkında bilgi vermez (20).

- 4- Kenar özellikleri: Güvenilir bir kriter olmamakla birlikte, benign nodüllerde duvar keskin, iyi sınırlı iken, malign lezyonlarda ise kenar düzensiz olup, sınırları zor seçilir. Nodülün tiroid kapsülüne invazyonu ve çevre dokulara uzanımı malignite kriteridir.
- 5- Metastatik servikal lenf nodu: Tiroid malignitesinden kaynaklanan metastazlarda servikal lenf nodları USG de daha yuvarlak, şiş ve hiler ekosunu kaybetmiş olarak görülürler (20) .
- 6- Vasküler akım ve hız: Doppler akım ölçümü tiroid lezyonlarında kanser tespiti açısından değerli olabilmektedir. Malign nodüllerin çok büyük bir kısmında intranodüler kan akımı tesbit edilmiş olup, malignite açısından spesifik akım paterni gösteren bir çalışma yoktur (21) .

Yüksek frekanslı problarla (7,5-10 mHz) yapılan USG ile anatomik detaylar, hacim ölçümleri ve Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS) ile tiroid bezinin kanlanması gösterilir. Tiroid arterleri yüzeysel organlar arasında en hızlı kan akımına (20-40 cm/sn) sahiptir. Tiroid patolojilerinde akım hızları 70-90 cm/sn'ye ulaşırlar (22).

Renkli doppler USG' 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) (22).

Çevresinde eşit kalınlıkta hipoekoik halosu bulunan, tiroid parankimi ile izoekoik nodüller benign tiroid nodülleri için en tipik görüntüdür. Tamamen anekoik kistik nodüllerin %100' ü, hiperekojen nodüllerin %96'sı benigndir. Yumurta kabuğu tarzında kalsifikasyon benign lezyonlar için patognomoniktir. Benign nodüllerin RDUS bulguları hiç kanlanmama (Tip I), sadece perinodüler arteryel kanlanma (Tip II) şeklindedir. Nodüller lezyon otonomi kazanırsa perinodüler damarların kalınlık ve akım hızları artar, intranodüler akım da bunlara eklenir (Tip III) (22).

Papiller karsinomlar çoğunlukla hipoekoik, sınırları irregüler, mikro kalsifikasyonlar içeren nodüllerdir. Ayrıca kistin içine doğru uzanan solid lezyon kistik papiller karsinom için tipiktir. Folliküler karsinom düzensiz konturlu, lobüle, hipoekoik lezyon olarak izlenir. Medüller karsinomlar ise hipo veya izoekoik irregüler halkası bulunan nodüler lezyon şeklindedir, karakteristik bulguları %80-90 mikro kalsifikasyon içermeleridir. RDUS'de intranodüler akım (TipIII) izlenir (20).

Maligniteye işaret eden USG özellikleri ve tiroid kanseri risk faktörleri Tablo-4'de verilmiştir (20).

Malignite şüphesi uyandıran USG özellikleri	Tiroid kanseri risk faktörleri
Mikrokalsifikasyon	Aile öyküsü
Hipoekojenite	Baş ve boyun radyasyon maruziyeti
Düzensiz veya mikro lobüle kontur	Erkek cinsiyet
Longitudinal uzunluğun vertikal uzunluktan geniş olması	< 20 yaş, > 60 yaşında olmak
İntranodüler vaskülarite	Tip 2 MEN
Komşu yumuşak dokulara direkt tümör invazyonu	
Bir veya daha fazla lenf nodu metastazı	

Tablo 4 : Maligniteye işaret eden USG özellikleri ve tiroid kanseri risk faktörleri

Nodüllerin malign olma ihtimalini arttıran ultrasonografi bulguları hipoekojenik yapı, düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyonlar, kaotik intranodüler vasküler alanlar ve transvers pozisyonda nodülün yüksekliğinin eninden fazla olmasıdır. Multinodüler guatr varlığında en büyük nodüllerin yanı sıra malignite şüphesi olan nodüllerin de detaylı özellikleri incelenmelidir (20).

2.4.3.2. Sintigrafi

Tiroid sintigrafisinde kullanılan yöntem hastaya verilen radyonüklidlerden yayılan ışınların gama kamera tarafından algılanıp şekilsel hale dönüştürülmesidir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından hipertiroidili olgularda önemli bir tanı aracıdır (23).

Nükleer tıp merkezlerinde tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131'dir. Bu üç maddeden yarılanma ömrü en kısa olan I-123'dür. I-131 ise uzun yarı ömrü ve fazla radyasyon yayma özelliğinden dolayı yaygın kullanılmamaktadır. Tc-99m ise yarı ömrünün kısalığı, az radyasyon yayması ve ucuz oluşu nedeni ile günümüzde en yaygın kullanılan tiroid radyofarmasötik ajandır (24).

Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirmesi, en büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, ektoptik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır (24).

Nodüler guatrlarda sintigrafi ile elde edilen görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) nodül şeklinde yorumlanmaktadır.

Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı % 6-20'dir. Ilık (normoaktif) nodüldeki malignite insidansı % 2- 8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise % 1- 2'dir. Nodül tespit etmede, I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır (25-26).

Nodülün sıcak, soğuk olduğunu değerlendirmede I-131 kullanılmalıdır. Çünkü Tc-99 bazı malign nodüllerce de tutularak sıcak nodül görünümü verebilir (24). Bundan başka retrosternal guatr ve nodüller için de I-131 tercih edilmelidir. Ayrıca I-131 farklı olarak tedavi amaçlı da kullanılabilir. İyi diferansiye tiroid kanseri metastazlarının tespitinde ve tedavisinde kullanılır.

Tiroid sintigrafisinde sıklıkla kullanılan bu üç ajan dışında özellikle tiroid kanserlerinin ve metastazlarının araştırılmasında Talyum 201 (TI-201) kullanılmaktadır. TI-201 malign tiroid nodüllerinde daha fazla tutulur. I-131 ile yapılan sintigrafide tespit edilemeyen tiroid kanserleri TI-201 ile tespit edilebilir (25).

Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) de tiroid kanseri metastazlarının tanısında kullanılan bir radyonüklittir. Bunların dışında özellikle indiferansiye tiroid kanserlerinin tespitinde lezyonda tutulum gösteren Ga-67 ve Tc (V) DMSA da kullanılmaktadır (26).

Tiroid sintigrafisi bize tiroid bezi hakkında şu bilgileri sağlayabilir:

- 1- Tiroid nodüllerinin anatomik ve fizyolojik değerlendirilmesi,
- 2- Kronik tiroiditlerin değerlendirilmesi,
- 3- Tiroid kanserlerinde fonksiyonel metastatik lezyonların değerlendirilmesi,
- 4- Boyunda, mediastinumda kitlelerin değerlendirilmesi,
- 5- Operasyondan veya radyoaktif iyot ile ablasyondan sonra, geride kalan tiroid dokusunun tespit edilmesi,
- 6- Otonomik tiroid nodüllerinde nodülün otonom olduğunu kanıtlamak için supresyon yapılması,
- 7- Büyük MNG (özellikle substernal baskı yapan),
- 8- Ektopik tiroid dokusu aranması (struma overi, sublingual doku),
- 9- Subklinik hipertroidide okült hiperfonksiyone dokunun tesbiti.

2.4.3.3. Diğer Tanı Yöntemleri

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tiroid dokusunun çevre organ ve yapılara olan invazyonu hakkında bilgi verir. Retrosternal veya retrotrakeal tiroid bezinin ameliyat öncesi saptanarak, ameliyat programının planlanmasını sağlayabilir. Ameliyat endikasyonu için önemli olan, boyun damarlarına invazyon ve etraf doku ile organlarına infiltrasyonu konusunda BT bize değerli

bilgiler verir (27).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'nin kullanım endikasyonları BT ile aynıdır. Multiplanar tetkik özelliği, kontrast maddeye her zaman gereksinim duyulmaması ve hastanın X ışınına maruz kalmaması yöntemin BT'ye olan üstünlükleri arasındadır. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi (BT) rutin olarak tiroid nodülünün saptanması amacı ile kullanılmamalıdır. Çünkü bu yöntemler nodüler tiroid hastalığı tanısını nadir olarak koydurur. MR ve BT, daha çok guatrın substernal uzanımı ve bu kitlenin büyüklüğünü göstermede değerli yöntemlerdir. BT çekilirken kullanılan 19 radyokontrast maddenin iyot içerdiği ve daha sonra yapılacak radyoaktif iyot alımını azaltabileceği unutulmamalıdır. (27)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde preoperatif dönemde önerilmemektedir. Almanya'da, 220 diferansiye tiroid kanserli hastada yapılan çok merkezli bir çalışmada, seçilmemiş hasta grubunda F18-2-Floro-2-Deoksi-D-Glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi'nin (FDG-PET) metastaz saptanmasındaki duyarlılığı %75 iken, sadece I-131 sintigrafisi negatif olan hasta grubunda bu oran %85'e yükselmektedir. Bu çalışmanın sonucu; Tiroglobulin seviyesi yüksek ve I-131 sintigrafisi negatif olan diferansiye tiroid kanserli hastalarda FDG-PET'in diğer yöntemlerinden (BT, MR, I-131, TI-201, Tc-99m, Tc-99m-MIBI sintigrafileri gibi) daha üstün olduğudur (28).

2.4.4 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biopsisi (İİAB)

Nodüler tiroid hastalıklarının tanısında ve cerrahi uygulanacak hastaların seçiminde İİAB basit, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir. Diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgiler elde edilmektedir. Günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan en değerli yöntemin İİAB olduğu kabul edilmektedir, bu nedenle tiroid nodüllerinin malign-benign ayırımında rutin kullanılabilir hale gelmiştir. Özellikle USG'de malign kriterleri olan nodüllerde USG eşliğinde İİAB yapmak gerekir. İİAB'nin sensitivitesi %68 ile %98 (ortalama %83), spesifitesisi %72 ile %100 (ortalama %92) arasında değişmektedir (29).

İİAB yapılacak hasta seçimi önemlidir. Bu seçimde hastanın özgeçmişi, fizik muayene bulguları ve USG değerlendirilmelidir. Özgeçmişinde iyonize radyasyona maruz kalma veya birinci derece akrabasında tiroid kanseri/MEN öyküsü olan kişilerin nodülleri malignite kriterlerini taşımasa da İİAB yapılması önerilmektedir (29).

Nodülün ele gelmesi durumunda maligniteyi düşündüren muayene bulguları (sert, fikse nodül, servikal lenfadenopati ele gelmesi) var ise yine USG bulgusu ne olursa olsun nodüle İİAB yapılması uygun görülmektedir. Öyküsü ve fizik muayenesi normal olan bir hastanın tiroid nodüllerine İİAB gerekip gerekmediğini belirleyen tek yöntem USG'dir. Malign olma olasılığı yüksek olan nodüllere İİAB yapılması gereklidir. Ancak çelişkili sonuçlar elde edildiğinden herkesin hem fikir olduğu net kriterler söz konusu değildir (29).

İİAB'nin önemli bir eksiği, benign folliküler adenom ile folliküler tiroid karsinomu ve folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ayrımını yapamamasıdır. Bir diğer sorun, bazı biyopsilerde tanı için yeterli materyal elde edilememesi ve işlemin sonucunun biyopsiyi yapan hekim ve sitopatoloğun deneyim ve yeteneği ile değişebilmesidir (29).

İİAB'nde 20-27 numaralı, dış çapı 0.4-0.9 mm. olan ince iğneler kullanılır, bu 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 (30). Hasta sırtüstü yatırılır, omuz altına bir yastık konur, baş ekstansiyona getirilir, tiroid glandı ve nodül muayene edilir. Klinisyen İİAB için optimal pozisyonu ayarlar. Nodül non-dominant elin parmaklarıyla tutulur ve immobil duruma getirilir. Nodül üzerindeki deri alkol ile silinir. Hastaya önce yutkunması sonra 10 sn. kadar yutkunmaması söylenir. Klinisyen uygun kalınlıkta ince iğne ile kitlenin en belirgin yerinden kitleye girer. Enjektöre negatif basınç uygulanır ve iğne uzun eksen boyunca çeşitli yönlere hareket ettirilir. Böylece kitlenin değişik yerlerinden fazla miktarda materyal alınması sağlanmış olur. Negatif basınca son verilerek iğne nodülden çıkarılır. Böylece materyalin enjektör içine dağılması önlenmiş olur. Daha sonra iğne enjektörden ayrılır, enjektöre bir miktar hava çekilir yeniden iğneye takılır. İğne içindeki materyal bir lam üzerine püskürtülür. Bir diğer lam yardımıyla materyelin yayması yapılır. Eğer materyal az ise işlem birkaç kez denenebilir. İşlemden sonra biopsi yapılan yere 5 dk. kadar basınç uygulanıp hemostaz sağlanır (30). İİAB'nin en önemli komplikasyonu olarak iğnenin girdiği trakt boyunca, lenf kanallarına ve venöz sistemine tümör yayılması olabileceği ileri sürülmüştür. Fakat yapılan yüzbinlerce iğne aspirasyon biopsisinde bunun klinik olarak önemli olmadığı sonucuna varılmıştır. Zajicek ve arkadaşları, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uyguladıkları 1023 olguda sadece subkutan hematoma rastladıklarını ve başka hiçbir komplikasyon görmediklerini bildirmişlerdir (31).

National Cancer Institute (NCI) Ekim 2007'de Bethesda'da 154 katılımcı ile birlikte toplandı ve Bethesda Terminolojisini oluşturdu (32). Bu terminolojiye göre tiroid ince iğne aspirasyon sitolojileri 7 kategoriye ayrıldı:

1- Tanı için yetersiz, 2- Benign, 3- Önemi belirsiz folliküler lezyon, 4- Folliküler neoplazi/kuşkusu, 5- Hürthle hücreli neoplazi/kuşkusu, 6- Malignite kuşkusu, 7-Malign. Buna göre;

- 1- **Tanı için yetersiz:** En az 6 grup, her birinde en az 10 iyi korunmuş benign hücre yeterlilik kriteri olarak değerlendirilir. Bu kriterin dışında kalanlar; tiroidit (benign), bol kolloid (benign), atipi, yeterliliği sınırlı olarak değerlendirilir.
- 2- **Benign:** Malignite riski çok düşük (%1'den az), bu kategoriye girenler: Nodüler guatr, kronik lenfositik tiroidit, hiperplastik/adenomatoid nodül, koloidal nodül.
- 3- **Önemi belirsiz folliküler lezyon:** Diğer kategorilere uymayan olgulardır, hiposelüler ancak mikrofolliküler pattern içeren örnek, atipik kist epiteli ve değerlendirme güçlüğü yaratan örneklerdir. Beklenen malignite oranı % 5-10'dur. Bu grupta önerilen yaklaşım tekrar İİAB ve tekrarlayan önemi belirsiz olanlarda cerrahi yaklaşımdır.
- 4- **Folliküler neoplazi kuşkusu:** Hücreden zengin, kolloid minimal, belirgin yapısal atipi/mikrofolliküler patern, adenom-karsinom ayırımı yapılamaz, malignite riski % 30, cerrahi kesin tanı için gereklidir.
- 5- **Hürthle hücreli neoplazi kuşkusu:** Hücreden zengin, kolloid minimal, belirgin yapısal atipi/mikrofolliküler patern (tümüyle Hürthle hücreleri), adenom-karsinom ayırımı yapılamaz. Malignite riski % 30 cerrahi kesin tanı için gereklidir .
- 6- **Malignite kuşkusu:** Bu gruptaki olguların çoğunluğunu papiller karsinom oluşturmaktadır (%50-75). Bu olgularda operasyon sırasında konsültasyon (frozen kesit veya intraoperatif sitoloji) önerilmektedir. Diğer malignite olasılıkları; medüller karsinom şüphesi, lenfoma şüphesi, metastatik/sekonder tiroid tümör şüphesi şeklinde raporlanmaktadır.
- 7- **Malign:** Bu grupta papiller karsinom ve alt tipleri, medüller karsinom, anaplastik karsinom, malign lenfoma, kötü diferansiye karsinom ve metastazlar oluşturmaktadır.

2.4.5. Tiroid Nodülünün Ayırıcı Tanısı ve Takibi

Çevre tiroid parankiminden farklı ve radyolojik olarak ayrılabilen lezyonlara tiroid nodülü denir. Tiroid adenomları bir kapsülle çevrili benign neoplastik büyümelerdir. Adenom ve nodül terimleri literatürde çoğunlukla birbirinin yerine kullanılır. Bu şekilde bir isimlendirme aslında hatalıdır. Çünkü adenom, bez benzeri hücresel yapıyla birlikte özel bir benign yeni doku büyümesini anlatır. Nodül ise kist, karsinom, normal doku lobülü veya normal bezden farklı olan diğer bir fokal lezyon olabilir (30).

Palpe edilebilen nodül sayısı %3 ile 7 iken, klinik olarak saptanamayan ancak ultrasonografide tespit edilen nodül sıklığı %20 ila 76 arasındadır. Bu rakam otopsi çalışmalarındaki rakamlara çok yakındır. Bu kadar sık olan bir patolojinin klinik değerlendirmesi ve yönetimi bu nedenle çok önemli ve değerlidir. Bir tiroid nodülü saptandığında en önemli yaklaşım nodülün benign ya da malign olduğunun tespit edilmesidir. Nodüllerde malignite görülme ihtimali %4-5' tir. Tek nodüllü ya da çok nodül içeren guatrda malignite prevalansı benzerdir (33).

Çocuklarda, radyasyona maruz kalmış kişilerde, ailede tiroid kanseri varlığında mevcut nodülün malign olma ihtimali artar. Soğuk nodüllerde malignite olasılığı %15' lere ulaşırken, sıcak nodüller benign olarak kabul edilirler. Sıcak nodüllerde malignite oranı < %1'dir (35).

Bening nodüller İİAB sonucu benign ve TSH düzeyi genellikle normal olan, sonografik olarak malignite riski taşımayan lezyonlar olarak tarif edilir ve takip dışında herhangi bir tedavi gerektirmezler. Bası belirtileri varsa cerrahi tedavi gerekebilir. Toksik nodüllere medikal tedavi ve/veya radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanabilir. İİAB' de benign saptanan nodüllerde yaklaşık % 5 oranında yanlış negatif sonuçlar olabileceği için yıllık olarak USG ile takibi önerilmektedir (36).

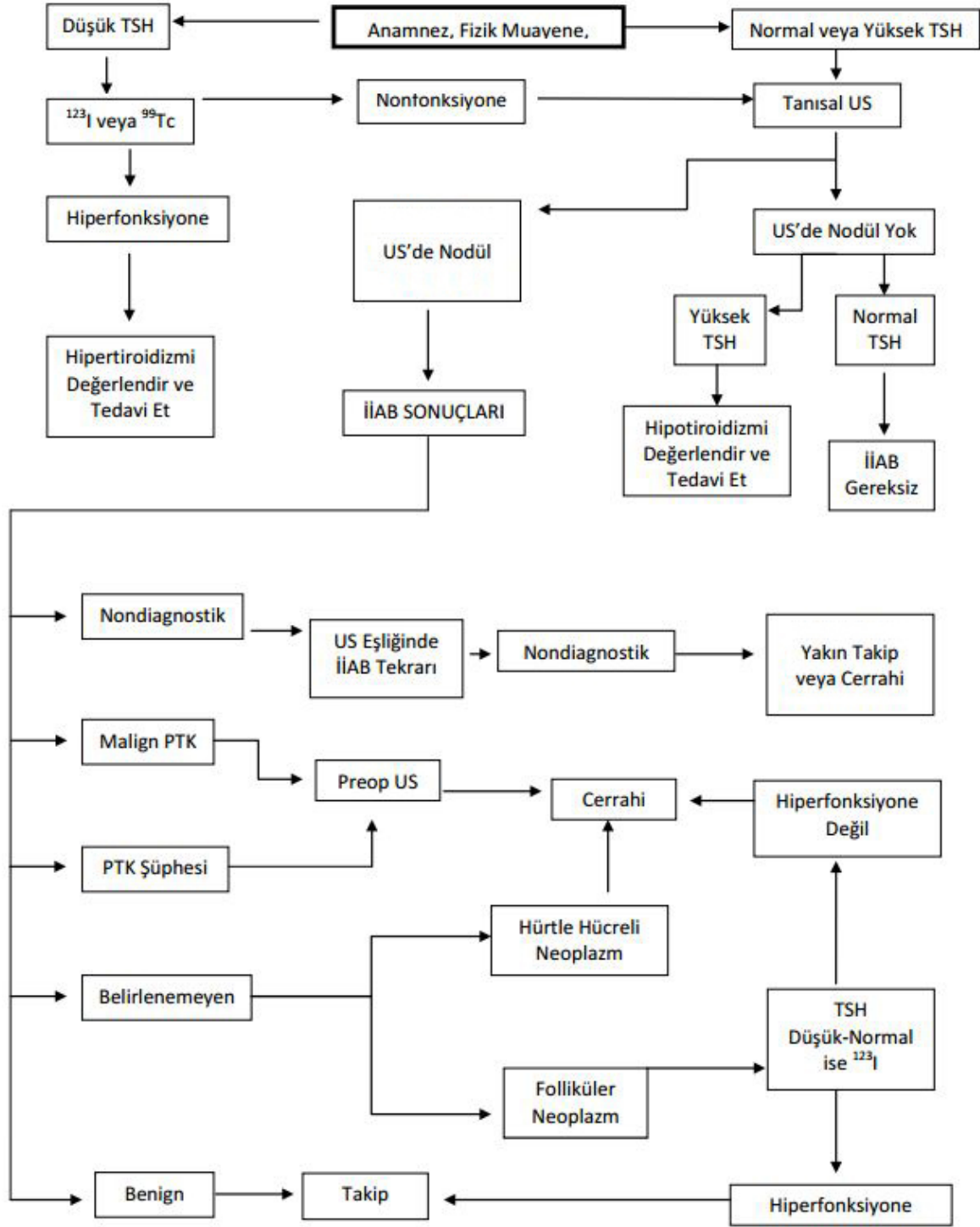
Tiroid nodülünün büyümesi tekrar biyopsi yapılmasını gerektirir. Büyümenin kriterleri şunlardır:

1) İki veya daha fazla ölçümde en az 2mm artışla beraber nodül çapında %20 artış,

2) Nodül hacminde %15 artış. Fakat birçok çalışmada cut off değer olarak nodül hacminde %50 artış baz alınmıştır (36).

Yeni kılavuzda benign tiroid nodüllerinin en az 6-18 ay takibi önerilmektedir. Büyüme kriterleri mevcut olduğu takdirde ve nodül hacminde %50 den fazla büyümede mevcut ise tekrar biyopsi endikasyonu mevcuttur. Büyüme kriterlerini tam karşılamayan tiroid nodül büyümelerinde ise takip 3-5 yıla kadar uzatılabilir (37).

PALPASYONLA VEYA GÖRÜNTÜLEME İLE SAPTANAN TİROİD NODÜLLERİNDE TANISAL ÇALIŞMALAR



Bir veya daha fazla tiroid nodülü bulunan hastanın değerlendirilmesi

Şekil 3: Tiroid nodülüne yaklaşımda Amerikan Tiroid Cemiyetinin (ATA) 2009 kılavuzunda yer alan algoritma (37)

Tiroid nodüllerinin genellikle %90' ı benign hiperplastik (kolloid) nodüller veya benign folliküler adenomlardır. Tiroid adenomları başlangıçtan itibaren benigndir. Tiroid kanserleri de çoğunlukla malign olarak başlarlar ve adenomdan kaynaklanmazlar. Ancak nadiren bir adenomun karsinoma transformasyonu görülebilir (35).

2.4.6. Tiroid Nodülünün Tedavisi

Levotiroksin (LT4) ile serum TSH'nin baskılanması, palpabl tiroid nodüllerinin küçülmesi ve yeni nodüllerin oluşumunun önlenmesi amaçlanır. Birçok kontrollü randomize çalışmada ve üç meta-analizde baskılayıcı dozda LT4 kullanımının tiroid nodüllerinin boyutunu azalttığı, yeni nodül oluşumunu engellediği gösterilmiştir (54,55). Ancak ATA 2009 klavuzunda da belirtildiği üzere rutin olarak benign tiroid nodüllerinin tedavisinde önerilmemektedir (38-40).

Perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), tiroid nodüllerinin tıbbi olmayan tedavisinde kullanılan USG eşliğinde yapılan, invaziv bir yaklaşımdır. Tiroid kistlerinde ve kistik komponentin baskın olduğu kompleks tiroid nodüllerinin tedavisinde etkilidir. Cerrahi tedavinin uygun olmadığı seçilmiş vakalarda uygulanabilmekle birlikte malignitenin USG eşliğinde biyopsi ile mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir (41).

Cerrahi Tedavi, hastalarda eğer bası semptomları (boğulma hissi, takılma hissi, ses kısıklığı, nefesin kesilmesi) mevcutsa, büyük toksik tek nodül veya multinodüler guatr mevcutsa, nodüllerde gerek hacimsel gerekse çap olarak büyüme devam ediyorsa nodüllerin cerrahi yol ile çıkarılması önerilmektedir. Malign veya kuşkulu nodülü olan hastalarda ise cerrahi tedavi uygulanması gereken esas tedavi yöntemidir (42).

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisinde fonksiyon gösteren alanların ablasyonu amaçlanır. Toksik guatr ile karşılaştırıldığında toksik nodüllerin daha radyorezistan olduğu ve başarılı bir tedavi için daha yüksek radyasyon dozuna ihtiyaç duyulduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Radyoyodin tedavisi şüpheli malign tutulumu olmayan, tiroidektomi öyküsü olan, cerrahi müdahale için risk taşıyan küçük guatrı (<100 ml) olan hastalarda uygulanmaktadır. RAI tedavisi uygulanacak kadınlara tedavi öncesinde mutlaka gebelik testi yapılmalıdır.

RAI tedavisi hiperfonksiyonlu tiroid nodülleri veya toksik MNG'li hastalarda %85-%100 arasında başarılıdır. RAI uygulamasından önce tiroid radyoiodin alımını bozmamak için yüksek iyot içerikli ilaçların (amiodaron, doymuş potasyum iyodür solüsyonu) alımından kaçınılmalıdır. Antitiroid ilaçlar tedaviden en az 3 hafta önce kesilmelidir ve tedavinin etkinliğinin azalmasını önlemek için tedaviden sonra 3-5 güne kadar uygulanmamalıdır (43, 44).

Malign nodüllerde ilk başvurulacak tedavi şekli cerrahi girişimdir. Girişimden önce İİAB sonucu, lenfadenopati varlığı ve ultrasonografik olarak ölçülmüş tümör çapı gözden geçirilmelidir. Cerrahi tedavisinde total veya totale yakın tiroidektomi uygulanır. Total tiroidektomide her iki lob ve isthmus çıkartılır. Totale yakın tiroidektomide ise her iki lob ve isthmus çıkarılarak karşı lobun posterolateral kısmında %10'luk (<3 gr) bir kısım bırakılır. Lenf metastazı olan vakalarda metastaz bölgesine modifiye radikal boyun disseksiyonu uygulanır. Tiroidektomiden sonra fazla miktarda rezidü dokunun kalması RAI ablasyonunu güçleştirmektedir. Tiroid cerrahisinin amacı, tanısal olmayan veya belirsiz biyopsiler sonrası tanı konulması, tiroid kanserinin eksize edilmesi, evreleme, serumTg seviyesi takibi ve RAI ablasyonu için hazırlıktır (38,45).

Tiroid follikül epitel hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserleri, tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'i papiller, %10'u folliküler sitolojide ve %3'ü Hürthle hücreli veya oksifilik tümörlerdir. Genellikle papiller ve folliküler kanserlerin prognozu benzerdir. Papiller tiroid kanserlerin belli sitolojik alt tipleri (tall hücre varyant, kolumnar hücreli varyant, diffüz sklerozan varyant gibi), folliküler kanserin yüksek invaziv varyantları gibi daha kötü prognoza sahiptir (38).

Diferansiye tiroid kanserlerinde doğru evreleme prognozun ve uygun tedavinin belirlenmesi için gereklidir. Bununla birlikte metastatik hastalığın varlığı, diğer bir çok tümör tipinin tersine diferansiye tiroid kanserlerinde primer tümörün eksizyon gerekliliğini önlemez. Çünkü metastatik hastalık RAI tedavisine cevap verebilir. Primer tümör ve ulaşılabilen metastazların tiroid dokusu ile birlikte çıkarılması metastatik hastalıkta bile ilk tedavinin önemli bir bileşenidir (38).

Belirsiz sitolojiye sahip bilateral nodüler hastalığı olanlarda veya bilateral total tiroidektomi tercih eden hastalarda (ileride nüks nedeniyle tekrar cerrahi gerektirmemesi için), total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmalıdır (38).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

2010 Ocak – 2014 Ocak tarihleri arasında T.C.S.B İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniklerine başvuran, muayene ile veya radyolojik tetkik sırasında tesadüfi olarak tiroid nodülü saptanan 18-80 yaş arası 2350 kadın ve erkek hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Verileri yeterli olan 1928 hasta araştırmaya alındı. Bu araştırma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu'na başvurularak çalışmamıza onay aldı.

Yöntemler

Hastaların cinsiyet, yaş, ek hastalık, otoimmünite gibi özellikleri kaydedildi. Laboratuvar değerlerinden sT3, sT4, TSH ve tiroid otoantikorları anti-TPO, anti-Tg düzeyleri tam olan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. sT3 (pmol/litre), sT4 (pmol/l), TSH (0,4-4,0µIU/ml) düzeyleri İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında elektrokemoluminisans yöntemiyle çalışılmıştır. TSH referans aralığının dışında olan hastalar TSH düzeyi < 0,4 µIU/ml ise hipertiroidi, TSH değeri > 4 µIU/ml ise hipotiroidi olarak kabul edildi. sT3 ve sT4 değerleri de değerlendirilerek subklinik hipertiroidi ve hipotiroidi ayrımı yapılmadı. sT4 ve TSH düzeyleri normal referans sınırları içinde olan hastalar ötiroid olarak değerlendirildi.

Tiroid otoantikorları İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında makroelisa (Abbott-AxSYM system) yöntemiyle çalışılmıştır. Bu yöntemle göre anti-TPO > 12 IU/ml ve/veya anti-Tg > 20 IU/ml ise hastalarda antikor pozitifliğinin varlığı düşünüldü.

Tiroid USG İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji bölümünde veya Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ultrasonografi ünitesinde Ge-Logic 9 USG cihazı ve 12 MHz multifrekans lineer prob kullanılarak yapıldı.

Tiroid USG'de her nodül için şu sonografik özellikler kaydedildi: Soliter veya multinodüler guatr olup olmaması, nodül boyutu, nodül iç yapısı, ekojenitesi, kalsifikasyon olup olmaması, kalsifikasyon tipi, pürkistik yapı veya kistik içerik. Nodül boyutları iki veya üç boyuttan ölçüldü ve en geniş çaplar kaydedildi. Nodül iç yapısı homojen, heterojen olarak sınıflandırıldı. Her nodülün ekojenitesi tiroid dokusuna göre izoekoik, hipoekoik ve hiperekoik olarak isimlendirildi. Kalsifikasyonlar kaba ve mikrokalsifikasyonlar olarak sınıflandırıldı. Tiroid dokusunun heterojen veya pseudonoduler

görünümü, ultrasonografide saptanan tiroid otoimmünite bulguları olarak kaydedildi.

İİAB'leri İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü uzman doktorları tarafından USG eşliğinde, 0,70*32 mm (25 gauge) kalibresindeki iğnelerle, hasta yatar pozisyonda iken anestezi uygulamadan yapıldı. Bir cm'nin üzerindeki ulaşılabilen ve ultrasonografik görünümü şüpheli olan 1 cm'den küçük nodüllere biopsi yapıldı. Her nodüle 2-4 aspirasyon yapıldı. Aspiratların yayıldığı lamaların yarısı alkolde fikse edildi.

Biyopsi materyalleri hastanemizin Patoloji Laboratuvarında değerlendirildi. Havada kurutulan preparatlar May-Grünwald-Giemsa boyası ile alkolde fikse edildi ve Papanicolaou boyası ile boyanıp kapama malzemesi ile kapatılarak ışık mikroskopunda incelendi. Sitolojik tanıda benign, şüpheli, malign, yetersiz materyal, sellüler ve folliküler neoplazm kategorileri kullanıldı. Nodüllere uygulanan İİAB raporuna göre benign, malign, yetersiz, şüpheli, sellüler, folliküler neoplazm olup olmaması, hastaya bu sonuçlara göre cerrahi uygulanıp uygulanmadığı ve postoperatif patoloji raporu kayıt edildi.

Taranan 2350 dosyadan yeterli verisi olan 1928 hastanın bilgileri kaydedildi.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistik analizler SPSS 15.0 paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi-square testi uygulandı. Demografik veriler için tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student-t testi ve one-way ANOVA-posthoc testleri kulanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 1928 hastanın 1655' i kadın (%85,8), 273' ü erkekti (%14,2). Erkek hastaların yaşlarının aralığı 14-91 arasında olup ortalaması $50,24 \pm 13,90$ olarak hesaplandı. Kadın hastaların yaş aralığı 24-89 arasında ve ortalama yaş $58,69 \pm 13,33$ olarak hesaplandı. Tüm hastaların yaş ortalaması $51,44 \pm 14,13$ (14-91) saptandı.

cinsiyet		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kadın	yas	1655	14,00	91,00	50,2435	13,90973
	Valid N (listwise)	1655				
erkek	yas	273	24,00	89,00	58,6996	13,33027
	Valid N (listwise)	273				

Tablo 5: Kadın ve erkek hastaların yaş istatistikleri

Hastaların ortalama FT3 değeri $3,47 \pm 1,16$ (1-30), ortalama FT4 değeri $1,11 \pm 0,32$ (0,1-6), ortalama TSH değeri $2,03 \pm 5,06$ $\mu\text{IU/ml}$ (0,0-100 $\mu\text{IU/ml}$) saptandı.

TSH değeri $< 0,4$ $\mu\text{IU/ml}$ olan hastalar laboratuvar referans değerlerine göre hipertroidi kabul edildi. Bu gruptaki toplam hasta sayısı 261' di (%13,5). TSH değeri > 4 $\mu\text{IU/ml}$ olanlar ise hipotroidi olarak kabul edildi. Bu gruptaki hasta sayısı 191' di (%9,9). Yukarıda belirtilen referans aralıkları arasında kalan hastalar ötiroid olarak kabul edildi. Ötiroid hasta sayısı 1476' ydı (%76,6).

Nodüler guatrli 1928 hastanın tiroid ultrasonu neticesinde 1109' unda (%57,5) MNG (multinodüler guatr), 819' unda (%42,5) tek soliter nodül saptandı. Dominant nodül çapı değerlendirildiğinde ortalama çap $19,98 \pm 9,73$ mm (4,5-80mm) saptandı.

Otoimmünite; Anti-tiroglobulin / Anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliği veya ultrasonografide parankimde otoimmünite bulgularının varlığından biri varsa, pozitif kabul edildi. Buna göre hastaların 1186' sinda (%61,5) otoimmun tiroidit bulguları saptanmadı, 742' sinda (%38,5) eşlik eden otoimmun tiroidit bulguları saptandı. Çalışmaya katılan bütün hastalar yaşa bakılmaksızın değerlendirildiğinde ortalama 1/3 otoimmünite varlığı dikkat çekti (Şekil 4).

Nodüllerin histopatolojik sonuçları ile anlamlı ilişki kurulabilecek parametreleri gösterebilmek için benign ve malign olarak iki grup sonuçları ayrı ayrı değerlendirilecektir.

Benign Sonuçlar

Benign sonucu olan hastaların %86' sı kadın %13,9' u ise erkek hastalardan oluşmaktadır. Nodüllerin 67' si (%4) isthmusta, 880' i (%52,4) sağ lobda, 731' i (%43,6) sol lobda saptanmıştır. Benign sonuç gelen nodüllerin 983' ü (%58,6) MNG, 695' i (%41,4) soliter nodül olarak saptanmıştır. Tiroid fonksiyon testlerinin sonuçlarının dağılımı; ötiroid 1286 (%76,6) hasta, hipotiroid 165 (%9,8) hasta ve hipertroid 227 (%13,5) hasta olarak bulunmuştur. Otoimmün tiroidit saptanan 636 (%37,9) hasta, saptanmayan 1042 (%62,1) hasta vardır. Genel otoimmünite yüzdesi benign grupta değişmemiştir. Benign nodüllerdeki FT3, FT4, TSH ve dominant nodül minimum maximum değer ve ortalamaları Tablo 6' da görülmektedir.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	1678	14,00	90,00	51,5697	14,14065
ft3	1368	1,00	30,00	3,4670	1,17114
ft4	1614	,10	6,00	1,1098	,31833
TSH	1675	,00	100,00	1,9876	4,85821
dominant nodul çapi	1678	4,50	80,00	19,9982	9,73160
Valid N (listwise)	1365				

Tablo 6: Benign nodüllerde yaş, FT3, FT4, TSH ve dominant nodül çapının dağılımı

Nodüllerin 778' i (%46,4) homojen, 900' ü (%53,6) heterojen saptanmıştır. Nodül ekojenitelerine bakıldığında; 942 (%56,1) izoekoik, 594 (%35,4) hipoeikoik ve 142 (%8,5) hiperekoik nodül saptanmıştır. Sınır özellikleri değerlendirildiğinde 1601 (%95,4) hastanın nodüllerinin sınırları düzenli, 77 (%4,6) hastanın nodüllerinin sınırları düzensiz olarak saptandı. Nodül sınırlarının düzenli olmasının benign nodül lehine istatistiksel bir anlamlılığı saptanmadı ($p>0,05$).

Nodüllerin kistik içerikleri değerlendirildiğinde 15 (%0,9) nodülün pür kistik olduğu, 556 (%33,1) nodülün kistik içerik içerdiği görüldü. Kistik içeriğin veya pür kistik nodül varlığının benign nodül lehine istatistiksel anlamlılığı yoktu ($p>0,05$).

Nodüllerin kalsifikasyon içeriği ve kalsifikasyon tipine bakıldığında; Benign sonucu olan 55 (%3,3) hastada malign (punktat) kalsifikasyon, 197 (%11,7) hastada ise benign (kaba) kalsifikasyon saptandı. Benign kalsifikasyon içeriği ile sitolojik sonuç arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Benign grup özelliklerini özetlemek gerekirse; yapılan istatistiksel analizlerde yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri sonuçları (hipotiroidi, ötiroidi, hipertiroidi), otoimmünite (Anti-tiroglobulin/Anti-tiroid peroksidaz pozitifliği veya ultrasonografide parankimde otoimmünite bulgularının varlığı), soliter nodül veya multinoduler guatr zemini, dominant nodülün çapı, dominant nodülün yeri (sağ-sol lob, isthmus), nodül iç yapısı (homojen, heterojen), benign kalsifikasyon (lineer-kaba kalsifikasyon), malign kalsifikasyon, nodülün kistik içerikli olması veya pür kistik olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Nodülün izoekoik olmasının ise benign nodül lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). Aynı sonuç hiperekojenite için de anlamlı saptandı ancak p değeri sınırdaydı ($p=0,043$) (Tablo 7).

		nodul ekojenitesi			Total
		izoekoik	hipoekoik	hiperekoik	
sonuç	benign	942	594	142	1678
	malign	30	49	3	82
Total		972	643	145	1760

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	20,297(a)	2	,000
Likelihood Ratio	19,589	2	,000
Linear-by-Linear Association	4,107	1	,043
N of Valid Cases	1760		

a 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,76.

Tablo 7: Nodül ekojenitelerinin sitolojik sonuç ile anlamlılık ilişkileri: Hipoekojenitenin malign nodül lehine, izoekojenitenin benign nodül lehine istatistiksel anlamlı olduğu görülmektedir. Hiperekojenite ise sınırda bir p değeri ile benign nodül lehine bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Malign Sonuçlar

Çalışmaya alınan 1928 hastanın 82' sinde (%4,25) malign nodül tespit edilmiştir. Bu tespit İİAB sonucu malign raporu verilen ve/veya cerrahi operasyon sonucu histopatolojik raporu malign olarak gelen hastalardan oluşmaktadır. Malign olguların 74' ü (%86,58) papiller, 3' ü (%3,65) folliküler, 2' si (%2,43) medüller, 2'si (%2,43) hurtle hücreli karsinom ve 1' i (%1,21) lenfoma metastazı olarak gelmiştir. Malign nodüllerdeki FT3, FT4, TSH ve dominant nodül minimum maximum değer ve ortalamaları tablo 8'de görölmektedir.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
yaş	82	18,00	82,00	48,0976	13,55429
ft3	75	1,35	6,40	3,4491	,94148
ft4	82	,70	2,58	1,1105	,25651
tsh	82	,01	6,37	1,4926	1,32683
dominant nodul api	82	9,00	56,00	20,6341	9,60904
Valid N (listwise)	75				

Tablo 8: Malign nodüllerde yaş, FT3, FT4, TSH ve dominant nodül çapının dağılımı

Malign sonucu olan hastaların 68' i (%82,9) kadın 14' ü (%17,1) ise erkek hastalardan oluşmaktadır. Nodüllerin 1' i (%1,2) isthmusta, 43' ü (%52,4) sağ lobda, 38' i (%46,3) sol lobda saptanmıştır. Bu hastalardan 45' inde (%54,9) MNG, 37' sinde (%45,1) ise soliter nodül saptanmıştır. Tiroid fonksiyon testlerinin sonuçlarının dağılımı; ötiroid 63 (%76,8) hasta, hipotiroid 6 (%7,3) hasta ve hipertroid 13 (%15,9) hasta olarak bulunmuştur. Otoimmün tiroidit saptanan 32 (%39) hasta, saptanmayan 50 (%61) hasta vardır. Genel otoimmünite yüzdesi malign grupta da benign grupta olduğu gibi değişmemiştir.

Nodüllerin 31' i (%37,8) homojen, 51' i (%62,2) heterojen saptanmıştır. Nodül ekojenitelerine bakıldığında; 30 (%36,6) izoekoik, 49 (%59,8) hipoekoik ve 3 (%3,7) hiperekoik nodül saptanmıştır. Sınır özellikleri değerlendirildiğinde 70 (%85,4) hastanın nodüllerinin sınırları düzenli, 12 (%14,6) hastanın nodüllerinin sınırları düzensiz olarak saptandı. Benign gruba göre sınır düzensizliği oranının belirli bir şekilde yükseldiği fark edildi. Nodülde sınır düzensizliği olmasının, malignite lehine yüksek anlamlılık taşıyan bir parametre olduğu saptandı ($p<0,01$) (Tablo 9).

		sınır özellikleri		Total
		düzenli	Düzensiz	düzenli
sonuç	benign	1601	77	1678
	malign	70	12	82
Total		1671	89	1760

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	16,432(b)	1	,000		
Continuity Correction(a)	14,406	1	,000		
Likelihood Ratio	11,405	1	,001		
Fisher's Exact Test				,001	,001
Linear-by-Linear Association	16,422	1	,000		
N of Valid Cases	1760				

Tablo 9: Sınır düzensizliğinin malignite lehine yüksek anlamlılık taşıdığını gösteren istatistiksel analiz sonuçları

Nodüllerin kistik içerikleri değerlendirildiğinde, malign saptanan nodüllerde hiç pür kistik oluşumun olmadığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemese de pür kistik içeriğin nodülün benign özellikte olduğunu gösterebilecek bir parametre olduğu düşünüldü. Nodülün içerisinde kistik içerik olan 17 (%20,7) hasta saptandı.

Nodüllerin kalsifikasyon içeriği ve kalsifikasyon tipine bakıldığında; Malign sonucu olan 18 (%22) hastada malign (punktat) kalsifikasyon, 8 (%9,8) hastada ise benign (kaba-amorf) kalsifikasyon saptandı. Malign kalsifikasyon içeriği ile malign sitolojik sonuç arasında güçlü bir istatistiksel ilişki saptandı ($p<0,01$) (Tablo 10).

Malign grupta yapılan istatistiksel anlamlılık analizlerinde yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri sonuçları (hipotiroidi, ötiroidi, hipertiroidi), otoimmünite (Anti-tiroglobulin/Anti-tiroid peroksidaz pozitifliği ve/veya ultrasonografide parankimde otoimmünite bulgularının varlığı), soliter nodül veya multinoduler guatr zemini, dominant nodülün çapı, dominant nodülün yeri (sağ-sol lob, isthmus), nodül iç yapısı (homojen, heterojen), benign kalsifikasyon (lineer-kaba kalsifikasyon), nodülün kistik içerikli olması veya pür kistik olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Nodülün içinde punktate, milimetrik kalsifikasyon olarak tanımlanan malign kalsifikasyon özellik içermesi ve nodülün sınır düzensizliği, malignite lehine yüksek anlamlılık ($p<0,01$) gösteren birer parametre olarak bulundu. Yine nodülün hipoeoik olmasının malign nodül lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

		malign kalsifikasyon		Total
		yok	var	yok
sonuç	benign	1623	55	1678
	malign	64	18	82
Total		1687	73	1760

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	68,570(b)	1	,000		
Continuity Correction(a)	63,953	1	,000		
Likelihood Ratio	37,119	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	68,531	1	,000		
N of Valid Cases	1760				

Tablo 10: Malign kalsifikasyonun malignite lehine yüksek anlamlılık taşıdığını gösteren istatistiksel analiz sonuçları

Malign nodüllerin laboratuvar risk faktörleri incelendiğinde çalışmamızda bakılan laboratuvar parametrelerinden hiçbirinin malign nodülü predikte edici, anlamlı istatistiksel değer taşımadığı görüldü. Ancak sonografik risk faktörlerinden hipoekojenite, nodülün sınır düzensizliği ve malign kalsifikasyon içermesi malignite lehine istatistiksel olarak anlamlı değer taşıyan parametreler olarak bulundu. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipotiroidi, soliter nodül, otoimmünite gibi yapılan çalışmalarda tiroid malignitesi ile ilişkili olabilecek kafa karıştıran faktörlerle regresyon analizleri yapılarak saptadığımız risk faktörlerinin çalışmamız verileri içinde gerçek değeri değerlendirildi.

Yapılan regresyon analizlerinde yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi, nodül çapı, otoimmünite, nodülün multinoduler veya soliter olması gibi kafa karıştıran faktörlerle malignite için anlamlı istatistiksel değerleri olan sınır düzensizliği, hipoekojenite ve malign kalsifikasyon içeriği ayrı ayrı karşılaştırıldığında bu üç parametre de anlamlılıklarını korudu ($p < 0,005$). Aynı kafa karıştıran faktörlerle yapılan regresyon analizine sınır düzensizliği, hipoekojenite ve malign kalsifikasyon içeriği parametrelerinin üçü de konulduğunda sınır düzensizliği anlamlılığını yitirdi ($p = 0,083$), ancak hipoekojenite ve malign kalsifikasyon içeriği anlamlılıklarını korudu ($p < 0,001$) (Tablo 11).

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a)	yas	-,014	,009	2,809	1	,094	,986
	cins	,242	,327	,549	1	,459	1,274
	tft	,057	,163	,124	1	,725	1,059
	cap	,011	,012	,846	1	,358	1,011
	otomerge	,031	,243	,017	1	,897	1,032
	mng	,117	,238	,240	1	,624	1,124
	hipo	,852	,241	12,497	1	,000	2,345
	malign	1,848	,319	33,537	1	,000	6,349
	sinir	,643	,371	3,006	1	,083	1,902
	Constant	-3,288	,547	36,121	1	,000	,037

2

Tablo 11: Çoklu değişkenli regresyon analizi sonuçları

Regresyon analizinde değişkenler ve sınır düzensizliği, hipoekojenite, malign kalsifikasyon içeriği parametrelerinin üçünün birlikte değerlendirilmesiyle sınır düzensizliğinin anlamlılığını yitirdiği, hipoekojenite ve malign kalsifikasyon içeriğinin anlamlılıklarını koruduğu görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri klinikte sık rastlanmakla birlikte, tanı güçlüğü olan ve asemptomatik hastalarda genellikle atlanabilen bir patolojidir. Palpasyonla muayenede normal olan glandların çoğunda ultrasonografi (USG) ile küçük nodüllerin saptanması nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir. Bu yüzden klinik muayene ile saptanan nodüller ile ultrasonografi taramaları ile saptanan nodüllerin prevalansı arasında ciddi farklılıklar vardır. Tiroid nodülleri çok sık görülmesine karşın, tiroid maligniteleri nadirdir ve tüm malign neoplazmların %1'ini oluşturur (46).

Tiroid nodülleri ve tiroid kanserleri kadın hastalarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (11,34,37). Prevalans yaşla birlikte artmaktadır ve spontan nodül gelişiminin yıllık oranı % 0.08 olarak saptanmıştır. Ortalama 60 yaş civarındaki insanların % 5'inde tiroid nodülü bulunmaktadır (47). Tiroid glandında nodül tespit edildiğinde esas problem; nodülün benign/malign ayrımını yapmak ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemektir. Tiroid nodüllerinin tanısında tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi rutin olarak kullanılmaktadır. Fakat benign/malign ayrımı bu yöntemler ile kesin olarak yapılamamaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru bilgiler elde edilmektedir. Günümüzde tiroid nodüllerinin benign/malign ayrımında kullanılan en değerli yöntem İİAB'dir (48).

Anamnez, yaş, cinsiyet, radyasyon hikayesi, aile hikayesi nodüllerin değerlendirilmesinde yardımcı olsa da kesin tanı koydurucu değildir. Malign ve benign tiroid nodüllerinin ayrımında ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kesin kriterler yoktur ancak ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kriterler ışığında daha doğru ve güvenilir bir sonuç için, benign-malign ayrımında en önemli yöntem olan İİAB yaygın olarak kullanılmaktadır (48,49). İİAB, soliter tiroid nodül yönetiminde güvenlik, doğruluk ve maliyet etkinlik gibi özellikleri ile neredeyse başlangıç aracı haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar İİAB yanlış pozitiflik sonucu yüzünden opere olan benign tiroid hastalarının sayısının çok az olduğunu göstermiştir ve İİAB'de verimliliği azaltan nedenlerin yetersiz örnekleme, sitopatoloğun deneyimsizliği ve folliküler lezyonların ayrımındaki güçlük olduğu belirtilmiştir (50,51).

Çalışmamızda toplam 2350 hasta taranmış ve verileri yeterli olan 1928 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın istatistiki power analizinde hasta sayısının yeterli olduğu görüldü. Bu hasta sayısı literatürde yapılan büyük çalışmalara benzer demografik özelliklere sahipti.

Nodüler tiroid hastalıklarında olduğu gibi tiroid kanserleri de kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha sık görülür (11,34,37). Çalışmamızın sonuçlarına göre, hasta grubu kadın dominansı özellik göstermekteydi. Kadın hastalar tüm çalışma grubu içinde %85,8 olarak bulunmuştur. Yine malign hasta grubunda da kadın dominansı saptanmıştır (%82,9). Yapılan çalışmalarda, oranlar değişmekle birlikte tiroid hastalıklarında kadın cinsiyet hakimiyeti bilinmektedir ve literatürde bu şekilde geçmektedir (52,53).

Yapılan çalışmalarda tiroid otoimmünesinin prevalansının, yaş ve tiroid nodüleritesindeki artış ile korele olduğu gösterilmiştir. (54). Bizim çalışmamızda % 38,5 otoimmünite (Anti-tiroglobulin-Anti-tiroid peroksidaz pozitifliği ve/veya tiroid ultrasonografisinde parankim heterojenitesi/pseudonodüler görünüm) varlığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, otoimmünite ile tiroid malignitesi arasında anlamlı bir istatistiksel bağlantı görülmedi ($p>0,05$). Oysa literature bakıldığında otoimmünitenin tiroid malignite riskini arttıran bir faktör olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (55, 56, 57).

Literatürde İİAB'de bildirilen yetersizlik sıklığı %10-32 oranında değişmektedir. Tanı için yetersiz folliküler hücre aspire edilmesi yetersizliği tanımlar. Çalışmamızda sitoloji sonuçları yetersiz/kuşkulu olarak rapor edilen, 168 (%8,71) hasta cerrahi kayıtları olmadığı için benign veya malign gruba dahil edilememiştir. Çalışmalarda İİAB'de verimliliği azaltan nedenlerin yetersiz örnekleme, sitopatoloğun deneyimsizliği ve folliküler lezyonların ayırımındaki güçlük olduğu belirtilmiştir. Hiperplastik adenomatoid nodül, folliküler adenom, iyi differansiye folliküler karsinom ve papiller karsinomun folliküler varyantının birbiri ile benzer sitolojik kriterlerinin olması nedeni ile bu lezyonların İİAB ile ayrımı zor olabilir (59).

Çalışmamızın amacı malignite saptanan tiroid nodüllerinde klinik ve sonografik risk faktörlerini ortaya koymak olduğu için benign nodüllerin istatistik sonuçlarına değinilmeyecektir. Ancak çalışmamızda benign nodüllerde izoekojenite ve hiperekojenitenin benign nodülü predikte edici etkisinin olduğu istatistiksel olarak gösterildi ($p<0,05$). Hiperekojenite p değeri olarak sınırdan anlamlılık taşımaktaydı $p=0,048$. Literatür incelendiğinde hipoekojenitenin malign nodül lehine bir bulgu hiperekojenitenin ise benign nodül lehine bir bulgu olduğu gösterilmiş, ancak ultrasonografinin yapan kişi tarafından yorumlandığı ve her seferinde aynı kişi tarafından yapılma şansının yüksek olmaması sebebiyle güçlü bir predikte edici faktör olarak kabul edilemeyeceği de belirtilmiştir (57).

İİAB ve/veya cerrahi sonrası patoloji raporu sonucu malignite lehine değerlendirilen 82 olgunun 74'ü (%86,58) papiller, 3'ü (%3,65) folliküler, 2'si (%2,43) medüller, 2'si (%2,43) hurtle hücreli karsinom ve 1'i (%1,21) lenfoma metastazı olarak gelmiştir. Bunun yanı sıra sonucu malignite açısından kuşkulu olarak değerlendirilen 18 vakanın tekrarlanan İİAB veya operasyon sonrası sonuçlarına göre 8'inde (%44,4) malignite ile uyumlu rapor elde edilmiştir. Literatüre bakacak olursak malignensi açısından kuşkulu tiroid nodüllü hastalarda tiroid kanser riski %10-50 olarak saptanmıştır (58,59). Bizim çalışmamızda da İİAB'si kuşkulu olgulardaki malignite oranı %45,4 olup literatürdeki oranlarla benzerdir. Malignensi açısından kuşkulu kategorisi; folliküler karsinom dışındaki malignensiler için kullanılmalıdır (59). Kuşkulu sitolojiye sahip nodüler mutlaka opere edilmelidir.

Malign kategorisinde yanlış negatif sonuçlar nadirdir. Çoğu raporda % 0-1 arasındadır.. İİAB sonucu benign olan nodüllerin % 99'unun 10 yıl içerisinde benign kaldığı gösterilmiştir (60). Bizim çalışmamızda İİAB 'de yanlış negatif 15 olgu saptanmış olup malign hasta grubu içinde % 18,29 luk bir oranı kapsamaktadır. Yanlış negatif sonuçlarımız literatür verilerinden çok uzak gözükmemektedir. Bu vakaların İİAB sonuçları benign gelmiş ancak ultrasonografik olarak riskli sonografik bulguları olması ve/veya nodül boyutunun büyük olması nedeniyle yapılan total tiroidektomi sonrası papiller karsinom tanısı almışlardır. İİAB yorumlanmasında patoloğun tecrübesi ve konuya hakimiyeti çok önemlidir. Tiroid sitolojisinde uzmanlaşmış bir patoloğ tarafından bu preparatlar incelenmelidir (59). Bizim çalışmamızda yanlış negatif sonuçların bu denli yüksek gelmesi büyük nodüllerde İİAB ile alınan materyallerin malign odak veya odaklara denk gelmemesine bağlı olabilir. Çok büyük nodüllerde yanlış negatif sonuç gelmesi riski nedeniyle cerrahi operasyon önerilmektedir (37). Ayrıca hastanemiz patoloji bölümünde, materyallerin tiroid sitolojisinde uzmanlaşmamış patoloğlar tarafından yorumlanabiliyor olması riski de göz önünde bulundurulmalıdır.

İİAB'de yanlış pozitif sonuçlar, yanlış negatifliğe oranla biraz daha sık görülmekle birlikte %2 den az gözükmemektedir (59). Bizim çalışmamızda yanlış pozitiflik 3 hastada saptanmış olup oran %,3,65 olarak saptanmıştır. Bu üç hastanın da İİAB sonuçları malign olarak yorumlanmış ancak cerrahi sonucu bir hastada nodüler guatr, diğer hastada folliküler adenom ve bir diğer hastada ise hurtle hücreli adenom olarak raporlanmıştır. Buradaki yanlış pozitiflik oranımızı da yine hastanemizde tiroid alanında uzmanlaşmamış patoloji doktorları tarafından İİAB'lerin yorumlanmasına bağlayabiliriz

Bugüne kadar nodülün en büyük boyutu, adedi, iç yapısı (solid-kistik), parankim ekosu, nodül kanlanma tipi, kenar yapısı, etrafında hipoekoik halo bulunup bulunmaması, intranodüler mikrokalsifikasyon içerip içermediği gibi birçok ultrason bulgusunun malignite ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalarda amaç maligniteyi kesin tespit ettirmekle birlikte benign nodülleri de ekarte etmede kullanılabilecek tiroid bezine ve nodüle ait bir takım ultrason bulgularını ortaya koyabilmektir. Bu şekilde hangi nodüle ileri tetkik olarak

biyopsi yapılmasının uygun olacağı saptanabilecektir. Böylece benign olması beklenen çoğu nodüle de gereksiz biyopsi yapılmasından kaçınılabilecektir.

Literatürde nodülün bulunduğu lobun malignite ile anlamlı ilişkisinin gösterildiği çalışma görülmemiştir. Çalışmamızda benign ve malign nodüller sağ lobta daha fazla izlenmiştir. Nodülün bulunduğu lob ile sitolojik sonucu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Yapılan çalışmaların büyük kısmında nodül boyutunun malignite ile ilişkisi ortaya konamamıştır. Ayrıca büyük nodüllerde daha fazla maligniteye rastlandığına dair bir bulgu saptanmamış olsa da, saptanan bir nodülün izlem şekline, biyopsisine yada cerrahi tedavisine karar verilmesinde nodül boyutları klinisyen için büyük önem taşımaktadır (37). Öte yandan konservatif izleme alınmış bir nodülde anlamlı boyut artışı saptanması, daha agresif bir klinik yaklaşımı gündeme getirecektir. Bu nedenlerle, nodüllerin, özellikle de, 10 mm ve üstündeki uzunluğa sahip olanların boyutsal ölçümlerinin titizlikle yapılması gerekmektedir (34). Burada temel olarak alınan eksen, özellikle nodülün uzun eksenidir. Nodülün ön-arka çapının transvers çapa oranı 1'den büyük ise bu malignite açısından önemli bir gösterge olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (62). Bizim çalışmamızda ise tüm olgularda nodülün boyutu karşılaştırıldığında malignite ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0,18$).

Nodül ekojenitesinin normal tiroid parankimine göre hipoekojen olmasının, izo veya hiperekojen olanlara göre daha fazla maligniteyi işaret ettiği belirtilmektedir. Özellikle tiroid önü (omohyoid,tirohyoid) kaslarla eşit yada daha düşük bir nodül ekosu mutlaka radyolog tarafından not edilmeli ve dikkat çekilmesi sağlanmalıdır (57,60,63,64). Fakat Appetecchia ve ark. yaptığı çalışmada benign ve malign nodüllerde hipoekojenite ve hiperekojeniteye sık rastlanılmış (63). Jeh ve ark.yaptığı çalışmada nodül hipoekojenitesi papiller kanserlerde yüksek oranda izlenirken (%72), foliküler kanserlerde az (%35) görülmüş ve bu bulguyu foliküller kanserlerde nodül içi kolloidin az olmasına bağlamışlardır (65). Bizim çalışmamızda benign nodüllerde hipoekojenite %35,4 ve malign nodüllerde %59,8 oranında görüldü. Malign hasta grubunda 3 (%3,7) hiperekojen nodüle rastlandı. Ekojenite ile malignite arasındaki ilişki karşılaştırıldığında hipoekojenite ile malign nodül arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$). Yine benign nodüller ile hiperekojenite ve izoekojenite arasında istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülen bir ilişki saptandı ($p<0,05$) Bu bulgular literatür ile karşılaştırıldığında korelasyon gösterdi.

Nodülün iç yapısının da malignite açısından yol gösterici olabileceği belirtilmektedir. Kistik yapı olarak nodüllerde %75 üzerinde kistik komponentin olması ağırlıklı kistik nodül olarak sınıflamamızı sağlayabilir. Tümü ile kistik veya ağırlıklı olarak kistik olan nodüller sıklıkla benign doğada olup, izlem ve biyopsi ile ilgili protokolleri daha konservatiftir (11).

Solid veya büyük oranda solid olan nodüllerde kistik nodüllere göre daha fazla maligniteye rastlandığı rapor edilmiştir (60,61,66). Nodülün iç yapısının solid olmasının malignite açısından en yüksek duyarlılığa sahip özellik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (61,67). Appetecchia ve ark, Iannuccilli ve ark. yaptıkları çalışmalarda nodülün iç yapısı ile malignite arasında ilişki bulunmamış (63, 68). Bizim çalışmamızda malign nodüllerin %20,7'sinde kistik içerik saptandı. Kistik içerik ile nodülün malign veya benign oluşu arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Nodülün pür kistik olup olmaması ayrı bir parametre olarak çalışmamızda incelendi. Malign nodüllerde pür kistik içerik saptanmadı (%0). Benign nodüllerde pür kistik içerik %0,9 saptandı, %99,1 saptanmadı. Nodülün pür kistik olması ile malign veya benign oluşu arasında istatistiksel anlamlı bir bağlantı görülmedi ($p>0,05$). Nodül iç yapısının malign-benign ayırımında anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen, %50 üzerinde kistik olan nodüllerde ve kistik nodüllerde malignite görülmemesi bu tip lezyonların İİAB için değerlendirilmesinde benign oluşu açısından önemli bir kriter olduğu kanaatindeyiz. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulamamızın nedenini, yapılan ultrasonların bir kısmının radyoloji bölümünce bir kısmının endokrinoloji bölümlerince yapıp standart olmadığına bağladık. Ultrasonografik olarak saptanan tüm nodüllerde kistik içeriğin yüzdesi net olarak belirtilmemektedir. Yoğun hasta kabul eden bir hastanede tiroid ultrasonografisine optimum sürenin ayrılamaması (en az 30 dk.) ultrasonografi sonuçlarının standardize ve optimize edilememesine yol açmaktadır. Tek merkezde yapılan ve optimum zaman ayrılarak, tiroid ultrasonografisinde uzmanlaşmış kişilerce yazılan raporlar ile daha sağlıklı ve değerli sonuçlara varılabileceği kanatindeyiz.

Nodülün multinodüler özellik göstermesi veya soliter nodül olması ile malignite arasında ilişkinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Bunlardan biri Gül ve ark. yaptığı 2082 hastanın 3404 nodülünden yaptığı çalışmada gösterilmiştir (60). Soliter nodüllerde multipl nodüllere göre malignite oranının daha fazla (%11,7, %6,5) olduğu gözlenmiş ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı değerde ($P < 0.001$) olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar retrospektif yaptıkları bu analizde yapılan ultrasonografilerin tek bir birimde ve endokrinoloji uzmanlarınca yapıldığını ve sonografik parametrelerin malignite ile olan yüksek anlamlılık ilişkilerini buna bağladıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda benign grupta MNG %58,6 , malign grupta %54,9 olarak bulunmuş ve her iki grupta da MNG ile istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır. Soliter nodül benign grupta %41,4 malign grupta %45,1 olarak bulunmuş ve burada da istatistiksel bir sonuç elde edilememiştir. Soliter nodülün literatürde bir çok çalışmada malignite lehine bir sonografik bulgu olduğu yazılmıştır (57,60,61,63,64). Bizim çalışmamızda soliter nodül ile malignite arasında ilişki saptanmaması yine ultrasonografilerin standardize edilememesine bağlanmıştır.

Tiroid nodülleri içerisinde ve çevresinde farklı tiplerde kalsifikasyonlar gözlenebilir. Bunlar arasında birkaç milimetrelilik ve amorf şekilli kaba kalsifikasyonlar, milimetre boyutunda ya da daha küçük mikrokalsifikasyonlar, nodülü çepeçevre saran yumurta kabuğu kalsifikasyonlar ya da tümü ile kalsifikasyondan oluşmuş tiroid nodüler yapıları sayılabilir. Literatürde tam kalsifiye nodüller ve yumurta kabuğu kalsifikasyonların benign nodül lehine bulgular olduğu bilinmektedir (11). Bunlar dışında kalan nodül içi kalsifikasyonların, özellikle punktat görünümlü olanların malignite riskini arttırdığı bilinmektedir (11, 46). Mikrokalsifikasyon (punktat kalsifikasyon) daha çok papiller karsinomada, nadiren de medüller karsinomada görülürler (69). Bu görünümü psammoma cisimciklerinin yarattığı düşünülmektedir (11).

Wang Z. ve ark. yaptığı bir çalışmada tiroid cerrahisi geçirmiş 577 malign, 3434 benign tiroid hastası çalışmaya alınmış ve ultrasonografi ile saptanan kalsifikasyonun diyagnostik değerinin saptanması amaçlanmıştır. Malign hastalarda 2mm ve altında saptanan mikrokalsifikasyonların ciddi yüksek olduğu ve istatistiksel olarak güçlü bir anlamlılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,001$). Yine lenf nodunda kalsifikasyon saptanan hastaların %98'inin malign tiroid hastası olduğu görülmüş, bu da istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi yüksek bir değer vermiştir ($p<0,001$). Yaş bir çok çalışmada anlamlı bulunmasa da, bu çalışmada 45 yaş altındaki hastalarda kalsifikasyon ve malign kalsifikasyon anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak bu çalışmada tek mikrokalsifikasyonlu nodülün, özellikle lenf nodu kalsifikasyonu varsa ve 45 yaşından daha genç bir hasta ise tiroid karsinoması için yüksek risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Hasta sayısı ve güvenilir veri kayıtları ile, bu çalışma kalsifikasyonun önemini gösteren değerli bir araştırmadır. Mikrokalsifikasyon ve malignite arasındaki güçlü ilişkiyi gösteren literatürde bir çok çalışma bulunmaktadır (57, 60, 61, 63, 65-70).

Bizim çalışmamızda malign sonuçlanan grupta mikrokalsifikasyon %22 saptanmıştır (18/82 hasta). Benign grupta ise mikrokalsifikasyon %3,3 saptanmıştır (55/1678 hasta). İstatistiksel analizlerde her iki grup arasında malign kalsifikasyon olarak very tabanına kaydettiğimiz mikrokalsifikasyonun malign nodül lehine güçlü bir prediktif değeri olduğu saptandı ($p<0,01$). Mikrokalsifikasyon saptanan nodüllerde, literatürle uyumlu olarak %94,5 (70/74 nodül) oranında papiller karsinoma saptanmış olduğu gözlemlendi. Çok yönlü regresyon analizlerinde anlamlılığını yitirmeyen ($p<0,001$) mikrokalsifikasyon, tiroid malignitesi için bağımsız bir risk faktörü olup genel literatür bilgileri ile aynı sonuçları gösterdi.

Park YJ ve ark. tarafından yapılan makrokalsifikasyonun malignite açısından prediktif değerini araştıran çalışmada 854 makrokalsifikasyon saptanan ve İİAB yapılan nodül retrospektif olarak incelenmiş. 205 nodül İİAB sonucu yetersiz ve non-diagnostik geldiği için çalışmaya alınmamış. Kalan 649 nodülün 179'u (%27,6) malign, 470'i (%72,4) benign saptanmış. Makrokalsifikasyonun özelliklerinden irregüler kalınlık artışı, kalsifikasyonun yarıda kesilmesi, kenar yumuşak dokuda kalsifikasyonun görülmesi gibi sonografik özelliklerin malignite ile güçlü ilişkisi olduğu saptanmış ($p<0,01$) (71). Lee J. ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise malignite ile makrokalsifikasyon alt tipleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış ($p>0,05$). Tiroid nodülleri ile ilişkili makrokalsifikasyonun malignite kriteri olarak güvenilir olmadığı, malignite değerlendirmede en değerli aracın İİAB olduğuna değinilmiştir (72). Moon WJ. ve ark. tarafından yapılan 831 hastalık retrospektif çalışmada mikrokalsifikasyon (sensitivite, 44.2%; spesifite, 90.8%) ve makrokalsifikasyon (sensitivite, 9.7%; spesifite, 96.1%) malignite lehine istatistiksel olarak anlamlı iki ayrı parametre olarak saptanmış ($p<0,05$) (73).

Burada önemli olan bu çalışmalarda geçen makrokalsifikasyonun niteliği ve tanımıdır. Düzensiz ve kalın kalsifikasyonlar, nodül kenarında kalsifikasyon, lenf nodunda kalsifikasyon ve nodül kenarında yumuşak dokuda görülen kalsifikasyonlar çalışmalarda makrokalsifikasyon olarak değerlendirilmiştir. Bu ise bir çok çalışmada malignite lehine anlamlı istatistiksel sonuç veren bir değer olmuştur.

Periferik, yumurta kabuğu şeklinde düzgün kenarlı kalsifikasyonlar benign nodüllerde bulunur (11). Bizim çalışmamızda bu şekilde olan 22 nodül saptanmış ve bu nodüllerin hepsinin İİAB sonucu benign olarak gelmiştir ($p<0,01$). Bu sonuç literatür verileri ile uyumludur. Yumurta kabuğu şeklinde ince ve düzgün kalsifikasyon ve mikrokalsifikasyon dışı kalsifikasyonlar çalışmamızda makrokalsifikasyon olarak değerlendirilmiş ve veri tabanına kaydedilmiştir. Yapılan analizlerde malign grupta % 9,8 (8/82 hasta), benign grupta % 11,7 (197/1678 hasta) olduğu bulunmuştur. Her iki grupta da malign kalsifikasyon ile aralarında istatistiksel ilişki gösterilememiştir ($p>0,05$). Sonuç itibarıyla literatürdeki çalışmalarda gösterilen malignite ve makrokalsifikasyon arasındaki ilişki bizim çalışmamızda gösterilememiştir. Bu ilişkinin gösterilebilmesi için standardize edilmiş ultrasonografi sonuçları ile daha fazla sayıda hasta analiz edilerek yapılacak çalışmaların daha anlamlı ve güçlü sonuçlar verebileceği kanatindeyiz.

Nodüllerin genel şekli ve kenar yapısı ile ilgili bazı özellikleri önem taşımaktadır. Yumuşak ve düzgün bir şekle sahip nodüller daha çok benign doğada iken, neoplastik hücrelerin belli bir düzenden yoksun büyümeleri, nodüllere lobüle ve küçük döşemelerden oluşan bir şekil vermektedir (11). Nodüllerde sınır düzensizliği lokal yayılım için önemli bir bulgudur. Malignite için önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır (57,60,61,63,65-70). Bizim çalışmamızda malign grupta sınır düzensizliği % 14,6 (12/82 hasta), benign grupta % 4,6 (77/1678 hasta) olarak bulunmuştur. Malign grupta yüzde olarak görülen bu fark, istatistik sonuçlarında da anlamlı düzeye ulaşmıştır($p<0,01$). Birçok çalışmada gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da nodülün sınırlarının düzensiz olması malignite lehine anlamlı ilişki gösteren önemli bir parametre olmuştur.

20 yaş altı, 60 yaş üstü ve erkek cinsiyet grubunda malign tiroid nodülüne sahip olma riski yüksek olarak bilinmektedir (11). Bizim çalışmamızda malign nodüllerin görüldüğü yaş ve cinsiyetin, tüm hastaların yaş ortalamasından ve cinsiyet yüzdesinden farklı olmadığı bulunmuştur. Yaş ortalamaları; malign ve benign grupta birbirine çok yakın saptanmıştır. Malign ve benign grubun her ikisinde de kadın cinsiyet hakimiyeti tespit edilmiştir, bu ise literatür bilgisi ile örtüşmektedir.

Serum TSH' nin tiroid nodülleri için büyüme faktörü olduğu bilinmektedir. TSH düzeylerinin tiroid hormonu uygulaması ile supresyonu, var olan nodüllerin büyümesini ve yeni nodüllerin oluşumunu engelleyebilir. Diğer yandan tiroid nodüllerinin büyüklüğü arttıkça otonomi gösterme özellikleri artar. Bu amaçla değerlendirilen hasta grubumuzda nodül büyüklüğü ile TSH düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca TSH yüksekliği ile malignite arasında da bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Gerek benign nodülü olan grupta gerekse malign nodülü olan grupta ötiroid hastalar oldukça yüksek oranda saptanmıştır (malign grupta %76,8 , benign grupta %76,6). Bu durum da literatür ile benzerdir (13).

Çalışmamızda malignite ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilen üç parametre saptanmış olup bunlar; malign kalsifikasyon ($p<0,01$), sınır düzensizliği ($p<0,01$) ve hipoekojenite ($p<0,05$) olmuştur. Literatürde tiroid nodülleri ile yapılan bir çok çalışmada da bu faktörler malignite ile ilişkili bulunmuştur. ATA 2009 kılavuzunda şüpheli sonografik özellikler; mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, artmış kaotik intranodüler vaskülarite, transvers pozisyonda nodülün yüksekliğinin eninden fazla olması ve sınır düzensizliği (infiltratif sınır) olarak belirtilmiştir (37).

Teorik olarak bilinen ve bazı çalışmalarda ortaya konmuş ileri yaş, erkek cinsiyet, otoimmünite, nodül çapı, hipotiroidi, soliter nodül gibi kafa karıştırıcı faktörlerin, çalışmamızda malignite lehine istatistiksel olarak anlamlı olan mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği ve hipoekojeniteyi ne derecede etkilediğini gösterebilmek için çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı.

Regresyon analizlerinde yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi , nodül çapı, otoimmünite, nodülün multinodüler veya soliter olması ile sınır düzensizliği, hipoekojenite ve malign kalsifikasyon içeriği ayrı ayrı karşılaştırıldığında bu üç parametre de anlamlılıklarını korudu ($p<0,005$). Aynı kafa karıştıran faktörlerle yapılan regresyon analizine sınır düzensizliği, hipoekojenite ve malign kalsifikasyon içeriği parametrelerinin üçü de konulduğunda sınır düzensizliği anlamlılığını yitirdi ($p=0,083$), ancak hipoekojenite ve malign kalsifikasyon içeriği anlamlılıklarını korudu ($p<0,001$). Bu analiz sınır düzensizliğinin hipoekojeniteden daha değersiz bir malignite bulgusu olduğunu gösteremez çünkü çoklu analizlerde diğer faktörler istatistik sonucunu bazen burada olduğu gibi etkileyebilir. Burada verilerdeki tutarsızlıklar, ultrasonografi sonuçlarındaki farklılıklar rol oynamış olabilir.

Çalışmamızın hasta sayısı literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında yeterli gözükmetedir (59,60,73,74,75,76). Çalışma deseni retrospektif olduğu için, ultrasonografilerin farklı kişiler ve farklı iki branş (radyoloji- endokrinoloji) tarafından yapılmasının, olasılıkla çalışmamızı kısıtlayan ve sonuçlarımızı etkileyen en önemli faktör olduğu kanatındeyiz.

Sonuç olarak klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik değerlendirmeye birlikte ultrasonografi eşliğinde yapılan İİAB, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamak tanısal testtir. Ultrasonografik risk faktörlerinden hipoekojenite, sınır düzensizliği ve malign (pункtat) kalsifikasyon tiroid nodülünün malign olabileceğini gösteren, istatistiksel olarak anlamlılığı olan üç önemli parametredir. İİAB tekrarı veya diğer risk faktörleri olan hastaların cerrahiye yönlendirilmesi kararlarında, bu parametrelerin önemli ve yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Klinik, biyokimyasal ve sonografik değerlendirmeye birlikte ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ilk basamak tanısal testtir. İnce iğne aspirasyon biopsisi olguların çoğunda daha sonra izlenecek klinik adımları netleştirmektedir.

Risk faktörü olan hastada sonografik olarak şüpheli nodüller (mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, artmış kaotik intranodüler vaskülarite, transvers pozisyonda nodülün yüksekliğinin eninden fazla olması ve sınır düzensizliği) saptandığında nodül boyutu 5 mm üzerinde ise İİAB' ne yönlendirilmelidir. Yapılan bir çok çalışmada bu sonografik risk faktörlerinin maligniteyi predikte edici değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

İİAB' ne yönlendirilecek kriterleri olan hastalarda ilk biopside saptanan yetersizlik izlenmeli, biyopsi tekrarları yapılmalıdır.

Malign sitopatolojik sonucun nodül büyüklüğü ile ilişkisi saptanmamıştır. Ancak malign nodüllerin ultrasonografik olarak solid yapıda olduğu hipoekoik veya mikst ekojeniteye sahip oldukları gösterilmiştir.

Ayrıca mikrokalsifikasyon ve sınır düzensizliğinin de malign nodülün belirlenmesinde önemli göstergeler olduğu bildirilmiştir. Bu ve benzeri ultrasonografi kriterleri kanser riskinde artışı gösterse de bu kriterlerin olmaması İİAB gerekliliğini tam olarak ortadan kaldırmamaktadır.

Kuşkulu, foliküler lezyon ve sellüler olarak raporlanan sitolojilerde cerrahi endikasyon konmalıdır. Nodüllerin sitolojileri ve histolojileri arasında uyumsuzluk olabilir. Bu uyumsuzluk bazı histolojilerin birbiri ile benzer sitolojik kriterleri taşıması ile açıklanabilir. Ayrıca yalancı negatif sonuçların olabileceği unutulmamalıdır, bu nedenle benign olarak değerlendirilen nodüller periyodik olarak izlenmeli, boyut ve ultrasonografik özelliklerinde değişiklik olan nodüller aspirasyon biopsisi ile yeniden değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak çalışmamızın da gösterdiği gibi günümüzde halen tiroid malignitelerinin tanısında en güvenilir yöntem İİAB'dir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Kaplan EL. Thyroid and Parathyroid. In: Sabiston DC Jr, Lyerly HK, eds.
- 2) Principles of surgery. New York: McGraw-Hill, Offers a Basic Review of Thyroid Anatomy 1994.
- 3) Moore KL. The Neck. In: Clinically Oriented Anatomy. 3rd Ed: Moore KL, Baltimore, Williams & Wilkins. 1992;783-852.
- 4) Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland in Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag. New York. 1995;31-44.
- 5) Odar İV. Anatomi Ders Kitabı 2. cilt, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1986;220-224.
- 6) Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 1. cilt, Ankara Üniversitesi Anatomi Bilim Dalı. 1997;442-444.
- 7) Stephen S. Sternberg MD: Histology for Pathologist, Second edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp.1075-1085.
- 8) Guyton & HALL: Tıbbi Fizyoloji (çev. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ), 11. Basım, Nobel Tıp, İstanbul, 2007, s.931-933.
- 9) Lo Presti JS, Gray D, Nicoloff JT. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 72: 130-136.
- 10) Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. Endocrinol Rev 1981; 2: 87-101.
- 11) Kabalak T. Nodüler Guatrılar ve Ötiroid Nodüler Guatrılar. Tiroid El Kitabı, 2009, 207- 258.
- 12) Krohn K., Führer D., Bayer Y., Eszlinger M., Brauer V., Neumann S., Paschke R.: Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular guatr. Endocrine Reviews, 26: 504-524, 2005.
- 13) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al (Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry). Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. . Thyroid. 2003; 13:3-126.
- 14) Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocrine Rev. 2003;24:102-132.
- 15) Weetman AP. Abnormal thyroid stimulating hormone levels: when and who to treat? Clin Med 2008;8:208.

- 16) Stockigt JR. Thyroid function tests and the effects of drugs. In: Wass JA, Shalet SM, eds. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes; Oxfors OUP; 2002;p:306.
- 17) Sandra L. Hagen-Ansert, M.S. RDMS, RDCS. Textbook of Diagnostic Ultrasonography. Çeviri edit.rü: Akhan O. Tanısal Ultrasonografi 1.cilt 2005;395-404.
- 18) Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir .E.Ü.Basımevi, 2000;161-168.
- 19) Solbiati L, Ballarati E. Ultrasonography of the neck, Radiol Clin North Am. 1992;30:941. Thyroid. 2003; 13:3-126.
- 20) Haber RS, 2000 Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. Endocr. Pract 6: 396-400.
- 21) Hegedus L. Thyroid ultrasound. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 339-340.
- 22) 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.
- 23) Noyek A.M, Finkelstein D.M, Witterick I.J, Kirsh J.C. Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. Falk SE.Thyroid Disease: Second Edition.Lippincott Raven. Philadelphia. 1997;9:135-143.
- 24) Wilson A.G, O'Mara R.E.Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. Falk SE.Thyroid Disease:Second Edition.Lippincott Raven. Philadelphia. 1997;8: 113-131.
- 25) Yamamoto Y, Okumura Y, Sato S, Maki K, Mukai T, Mifune H, Akaki S, Takeda Y, Kanazawa S, Hiraki Y: Differentiation of thyroid nodules using TI-201 scintigraphy quantitative analysis and fine-needle aspiration biopsy. Acta Med Okayama 2004, 58(2):75-83.
- 26) Sharma R, Mondal A, Shankar LR, Sahoo M, Bhatnagar P, Sawroop K, Chopra MK, Kashyap R: Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute tc-99m MIBI scans. Clin Nucl Med 2004, 29(9):534-537.
- 27) Baş ve boyun radyolojisi Hüseyin Akan(ed).Nobel Tıp Kitabevi. Ankara 2008.360-2.
- 28) Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W et al: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. Eur J Nucl Med 1999, 26:1547-1552.

- 29) Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2010;134:343.
- 30) Mazzaferri EL. The diagnosis of thyroid cancer. *Essentials of thyroid cancer management*. New York, Springer Science & Business Media Inc. 2005;39-48.
- 31) Clark HO: *Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands*. The CV Mosby Company Missouri 1985.
- 32) Ali SZ, Cibas ES: *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, First ed, Springer, 2010, pp.1-3.
- 33) Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ 2000 Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 133:696–700.
- 34) Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. ISBN 978-605-4011-15-5.
- 35) Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A 1998 Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 8:15–21.
- 36) Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP 2004 Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid* 14:35–41.
- 37) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167.
- 38) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
- 39) Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL 1998 Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3881–3885.
- 40) Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC 2002 Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4154–4159.

- 41) Goletti O, Monzani F, Lenziardi M, et al. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. *J Clin Ultrasound*. 1994; 22:175-178.
- 42) Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Minuto M, Barellini L. Minimally invasive video- assisted thyroidectomy: five years of experience. *J Am Coll Surg*. 2004; 199:243-248.
- 43) Meier DA, Brill DR, Becker DV, et al (Society of Nuclear Medicine). Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine. *J Nucl Med*. 2002; 43:856- 861.
- 44) Moser E. Radioiodine treatment of Plummer's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.1998;106 (Suppl 4):S63-S65.
- 45) Bender Ö, Yüney E, Çapar H, Höbek A, Ağca B, Akat O, et al. Total tireidektomi deneyimlerimiz. *Endokrin diyalog* 2004; 1: 15-18.
- 46) Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG; Society of Radiologists in Ultrasound: Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 237: 794-800, 2005.
- 47) Can AS, Peker K. Comparison of palpation-versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies in the evaluation of thyroid nodules. *BMC Res Notes*.15 2008;1:12.
- 48) Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: *Ann Intern Med*. 118-282-289, 1993.
- 49) Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer*. 1995;75:338-52
- 50) Basharat R, Bukhari MH, Saeed S, Hamid T. Comparison of fine needle aspiration cytology and thyroid scan in solitary thyroid nodule. *Patholog Res Int*. 2011;2011:75404.
- 51) Yip L, Farris C, Kabaker AS, Hodak SP, Nikiforova MN, McCoy KL, et al. Cost impact of molecular testing for indeterminate thyroid nodule fine-needle aspiration biopsies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1905-12.
- 52) Tiroid El Kitabı, Prf Dr Taylan Kabalak, Tiroid ve Otoimmünite. 2009; s: 353-360.
- 53) Daniel J Kell: Tyhroid, Evalutaion of Solitary Nodule-Medicine, May 6 2003.
- 54) Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med* 1990;89:602–608.

- 55) Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.*1998;83:1121-7.
- 56) Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4683-9.
- 57) Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, Ersoy PE, Ugras NS, Ersoy R, Cakir B. The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: the ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules. *Thyroid.* 2010;20:873-8.
- 58) Clark DP and Faquin WC: *Thyroid Cytopathology*. First ed, Springer, Boston, 2005 pp.1-178.
- 59) Yang J, Schnading V, Logrono R, Wasserman P G: *Fine-needle Aspiration of Thyroid Nodules: A Study of 4703 Patients With Histologic and Clinical correlations; Cancer (Cancer Cytopathology)*. 111; 306-315, 2007.
- 60) Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, Korukluoglu B, Ersoy PE, Aydin R. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine.* 2009;36:464-72.
- 61) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:1941-6, 2002.
- 62) Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al, 1994 Autonomously functioning (hot) nodule of the thyroid gland. A clinical and histopathologic study of 17 cases. *Am J Clin Pathol* 101: 29-35.
- 63) M. Appetecchia, F.M. Solivetti. The Association of Colour Flow Doppler Sonography and Conventional Ultrasonography Improves the Diagnosis of Thyroid Carcinoma. *Horm Res* 2006;66:249–256.
- 64) Summaria V, Mirk P, Costantini AM, Maresca G, Ardito G, Bellantone R, Marano P. Role of Doppler color ultrasonography in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Ann Ital Chir.* 2001;72:277-82.

- 65) Jeh SK, Jung SL, Kim BS et al. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported Ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor, Korean J. Radiology 2007;8.
- 66) Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab 2007.
- 67) Ji Yang Kim, Chang Hyun Lee, Soo Young Kim, Woo Ki Jeon, Jin Hwa Kang, Su Kyung An, Woo Sun Jun, Radiologic and Pathologic Findings of Nonpalpable Thyroid Carcinomas Detected by Ultrasonography in a Medical Screening Center. J Ultrasound Med 2008; 27:215–223.
- 68) Jason D. Iannuccilli, John J. Cronan, Jack M. Monchik. Risk for Malignancy of Thyroid Nodules as Assessed by Sonographic Criteria The Need for Biopsy j. Ultrasound Med 2004; 23:1455–1464.
- 69) Oh EM, Chung YS, Song WJ, Lee YD. The pattern and significance of the calcifications of papillary thyroid microcarcinoma presented in preoperative neck ultrasonography. Ann Surg Treat Res. 2014;86:115-21.
- 70) Wang Z, Zhang H, Zhang P, He L, Dong W. Diagnostic Value of Ultrasound-detected Calcification in Thyroid Nodules. Ann Acad Med Singapore. 2014 ;43:102-6.
- 71) Park YJ, Kim JA, Son EJ, Youk JH, Kim EK, Kwak JY, Park CS. Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy. Yonsei Med J. 2014;55:339-44.
- 72) Lee J, Lee SY, Cha SH, Cho BS, Kang MH, Lee OJ. Fine-needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification. Thyroid. 2013;23:1106-12.
- 73) Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. Radiology. 2008;247:762-70.
- 74) Kim JY, Kim SY, Yang KR. Ultrasonographic criteria for fine needle aspiration of nonpalpable thyroid nodules 1-2 cm in diameter. Eur J Radiol. 2013;82:321-6.
- 75) Taghipour Z.S, Binesh F, Mirouliaei M. Malignancy risk assessment in patients with thyroid nodules using classification and regression trees. Thyroid Res. 2013;983953.
- 76) Yang C, Han C, Wang LP, Feng N. Exploration on an ultrasonographic imaging reporting and data system in malignancy grading of thyroid nodules. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2013;35:758-63.

8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Arter
AB	: Alcian Blue boyası
AMP	: Adenozin Monofostat
Anti-Tg	: Tiroglobulin Antikoru
Anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
ATP ase	: Adenozin Trifosfataz
ATA	: American Thyroid Association
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
DİT	: Diiyodotironin
DMSA	: Dimerkaptosuksinik Asit
EGF	: Epidermal growth factor
H&E	: Hematoksilen-Eozin
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
Ga	: Gallium
FDG	: F18-2-Floro-2-Deoksi-D-Glukoz
FNAB	: Fine Needle Aspiration Biopsy
FTK	: Folliküler Tiroid Kanser
IGF-1	: Insulin-like growth factor
I-131	: İyot 131
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biopsisi
LT4	: Levotiroksin
mg	: Miligram
MIBI	: Methoxy-isobutyl-isonitrile
mm	: Milimetre
MTK	: Medüller Tiroid Kanser

MEN	: Medüller Endokrin Neoplazi
Mhz	: Megahertz
MNG	: Multinodüler Guatr
MİT	: Monoiyodotironin
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
N	: Nervus
NCI	: National Cancer Instutie
PAS	: Peryodik Asit Shift
PEE	: Perkütan Etanol Enjeksiyonu
PET	: Pozitron Emülsyon Tomografisi
pmol/L	: Pikomol/itre
PTK	: Papiller Tiroid Kanser
RAI	: Radyoaktif İyot
RDUS	: Renkli Doppler Ultrason
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
SN	: Soliter nodül
sT4	: Serbest tetraiyodotironin
sT3	: Serbest triiyodotironin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
Tc	: Teknesyum
Tl	: Talyum
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T4	: Tetraiyodotironin
T3	: Triiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayan Prealbumin
Tg	: Tiroglobulin
TBG	: Transforming Growth Factor
TPO	: Tiroid Peroksidaz
USG	: Ultrasonografi
V	: Ven

9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1: Tiroid bezi anatomik görünümü	2
Şekil 2 : Tiroid bezinin arter, ven ve sınırları	3
Şekil 3: Tiroid nodülüne yaklaşımda ATA 2009 kılavuzunda yer alan algoritma.....	20
Şekil 4 : Hastaların otoimmünite dağılım yüzde sonuçları.....	26
Şekil 5: Nodüllerin benign, malign ve kuşku/yetersiz sonuçlarına göre sayı dağılımları.....	26
Resimler	
Resim 1: Tiroid bölgesinin ultrasonografik horizontal kesit görüntüsü.....	12
Resim 2: İsthmusun tiroid bezinin inferior sınırında horizontal düzlemde görüntüsü...12	

10. TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1: Tiroid bezi hormonlarının fizyolojik etkileri	7
Tablo 2: Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısı	8
Tablo 3: Öykü ve Fizik muayenede malign tiroid hastalığı düşünülmesi gereken durumlar	10
Tablo 4 : Maligniteye işaret eden USG özellikleri ve tiroid kanseri risk faktörleri	14
Tablo 5: Kadın ve erkek hastaların yaş istatistikleri	25
Tablo 6 : Benign nodüllerde yaş, fT3, fT4, TSH ve dominant nodül çapının dağılımı	27
Tablo 7 : Nodül ekojenitelerinin sitolojik sonuç ile anlamlılık ilişkileri	28
Tablo 8: Malign nodüllerde yaş, fT3, fT4, TSH ve dominant nodül çapının dağılımı	29
Tablo 9 : Sınır düzensizliğinin malignite lehine yüksek anlamlılık taşıdığını gösteren istatistiksel analiz sonuçları	30
Tablo 10 : Malign kalsifikasyonun malignite lehine yüksek anlamlılık taşıdığını gösteren istatistiksel analiz sonuçları	31
Tablo 11: Çoklu değişkenli regresyon analizi sonuçları	32