

TC.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI
ANKARA

**TİROİD NODÜLLERİN ULTRASONOGRAFİK VE
İNTRAOPERATİF KRİTERLERİN MALİGNİTE AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

İlgar İSMAYİLOV
Tbp.Bnb.

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Tıpta Uzmanlık Tezi

ANKARA
2012

TC.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI
ANKARA

**TİROİD NODÜLLERİN ULTRASONOGRAFİK VE
İNTRAOPERATİF KRİTERLERİN MALİGNİTE AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

İlgar İSMAYİLOV
Tbp.Bnb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi'nin
Genel Cerrahi A.D. için öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŐMANLARI
Semih GÖRGÜLÜ
Prof. Tbp. Kd. Alb.

Erkan ÖZTÜRK
Doç.Tbp.Alb.

ANKARA
2012

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

“Tiroid nodüllerinin ultrasonografik ve intraoperatif kriterlerin malignite açısından karşılaştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Kd. Alb. Semih GÖRGÜLÜ
Doç. Tbp. Alb. Erkan ÖZTÜRK

Üye : Prof. Tbp. Tuğg. Yusuf PEKER

Üye : Prof. Tbp. Tuğg. Levhi AKIN

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Semih GÖRGÜLÜ

ONAY:

Tbp. Bnb. İlgar İSMAYILOV'un 26 Haziran 2012 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Sadettin ÇETİNER
Prof. Hv.Tbp.Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı
Eğt. Hst. Baştabibi

TEŞEKKÜR

Mensubu olmaktan gurur duyduğum Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nin sayın dekanı değerli hocam Prof.Hv.Tbp.Tümg. Sadettin ÇETİNER'e, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince yetişmemde emekleri geçen, eğitimime önemli katkılar sağlayan, derin bilgi ve eşsiz deneyimlerinden yararlandığım, daima büyük saygı duyduğum, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Tbp.Tuğg. Yusuf PEKER'e, tez danışmanlarım Prof. Dr. Semih GÖRGÜLÜ ve Doç. Dr Erkan ÖZTÜRK'e teşekkür.

Asistanlığım süresince cerrahi disiplinin temel değerlerini öğrendiğim, manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, örnek kişi, ideal bir yol gösterici olan saygıdeğer hocam Sezai DEMİRBAŞ'a ve Genel Cerrahi AD'nin tüm öğretim üyeleri, ağabeylerime ve asistan akadaşlarıma, bütün klinik ve ameliyathane personeline desteği ve katkıları için teşekkür ediyor saygılarımı sunuyorum.

Tezin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nukleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Yrd.Doç.Dr. Özdeş EMER'e teşekkür ediyorum.

Tbp.Bnb.
İlgar İSMAYILOV
ANKARA – 2012

ÖZET

Amaç: Tiroid nodülleri çok sık görülmesine karşın, tiroid maligniteleri nadirdir ve tüm malign neoplazmların %1 oluşturur. Tiroid glandında nodül tespit edildiğinde esas problem; nodülün benign/malign ayrımını yapmak ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemektir. Bu prospektif çalışmanın amacı, kliniğimizde tiroid nodülü nedeniyle ameliyat planlanan hastalarda ultrasonografik özelliklerin malignite açısından değerlendirilerek İİAB ve ameliyat endikasyonlarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2010 - mart 2012 döneminde tiroid nodülü nedeniyle ameliyat kararı verilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Ameliyat öncesi nükleer tıp uzmanı tarafından ultrasonografik olarak nodüllerin boyut, iç yapı, ekojenite, halo varlığı, kanlanma paterni, kapsüle yakınlığı, kenar düzeni, kalsifikasyon varlığı ve tiroidit bulguları açısından değerlendirildi ve özel hazırlanmış forma kaydedildi. Bunun dışında hastaların demografik verileri, tiroid fonksiyon testleri, İİAB sonuçları, uygulanan cerrahi işlem türleri kayda alındı. Mevcut veriler nodül bazında malign ve benign olmak üzere iki grup arasında karşılaştırılarak, kriterlerin sensitivitesi ve spesifitesi hesaplandı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 73 hastanın toplam 147 tiroid nodülü (bir hastada en fazla 3 nodül kaydedilerek) değerlendirildi. Final patoloji sonuçlarına göre nodüller 2 gruba ayrıldı: 20 malign ve 127 benign. Değerlendirilen 147 nodülün 72'ne İİAB uygulandı: 8 – malign, 20 – şüpheli, 44 nodül – benign veya nondiagnostik olarak raporlandı. 50 hastaya bilateral total tiroidektomi, 23 hastaya tek taraflı total tiroidektomi gerçekleştirildi. Piyeslerin patolojik incelenmesi düzenlenen form ve tiroid haritasında kaydedilen tüm nodülleri kapsayacak şekilde yapıldı. 5 hastada ameliyat öncesi saptanamayan 0.2-0.4 cm boyutlarında insidental karsinoma odakları saptandı.

Değerlendiğimiz ultrasonografik kriterler arasında nodül kenar düzeni ile malignite arasında istatistiksel anlamlı korelasyon izlendi ve bu kriterin sensitivitesi %50, spesifitesi %72 ve negatif prediktif değeri %91 olarak hesaplandı. Nodülün tiroid kapsülüne yakınlığı ile malignite arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Spesifitesi %76 ve negatif prediktif değeri %90 olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre intraglandüler yerleşimli tiroid nodüllerinin malign olma riski %10 olarak hesaplanabilir. Çalışma sonucunda tiroid nodülünde mikrokalsifikasyon varlığı ile malignite arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Nodülde mikrokalsifikasyon varlığının negatif prediktif değeri %92 olarak hesaplandı. Literatür sonuçları ile uyumlu olan bu sonuç malignite riski açısından anlamlı bir bulgu olarak değerlendirildi. Taller then wide (genişliğinden daha uzun) nodül özelliği ile malignite arası ilişki araştırıldığında spesifite %93, sensitivite %30 ve negatif prediktif değer %89 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar ile taller then wide olarak adlandırılan nodül görüntüsünün malignite tahmininde önemli rol oynadığı değerlendirilmektedir.

Tartışma ve Çıkarım: Tiroid maligniteleri cerrahi olarak başarı ile tedavi edilebilmekte ve oldukça yüksek sağ kalım oranları sağlanmaktadır. Bununla birlikte malignite şüphesi nedeniyle gereksiz cerrahi oranları da oldukça yüksektir. Mevcut çalışmamızın sonucunda özellikle nodül kenar düzeni, nodülün tiroid kapsülüne yakınlığı, mikrokalsifikasyon varlığı ve taller then wide özelliği malignite açısından anlamlı bulunmuştur. Bu kriterlerin tiroid nodüllerinin takibinde ve cerrahi kararı sırasında değerlendirilmesi önemli olacaktır. Mevcut çalışmanın devamında daha fazla hasta ve nodül sayısı ile cerrahi kararının verilmesinde bir skrolama sisteminin geliştirilebileceği değerlendirilmektedir.

SUMMARY

Contrary to the frequent occurrence of nodular thyroid neoplasms, malignancies of thyroid gland are rare and make up 1% from all malignancies. After detection of nodule of thyroid gland, the main objective is the determination of malignancy and prevention of unnecessary surgical treatment.

The aims of this study are the evaluation of ultrasonographic and intraoperative criteria of malignancy in patients with thyroid nodules and define the criteria for FNA and surgery.

Materials and methods: following the decision of surgery for the patients with thyroid nodules in October 2010 – March 2012, they were included in this study. Were carried out the preoperative ultrasound mapping of thyroid and structure of nodule, echogenicity, availability of halo, the index of blood supply, the proximity of the capsule, availability of calcifications, number and size of nodules, taller than wide presence was recorded in a specially prepared forms. In addition have been recorded demographic data of patients, the results of functional tests, FNA biopsy results and surgical approach applied. These data were compared on the basis of determining malignant or benign nodules, calculated sensitivity, specificity and predictive ratio of criteria.

Results: 73 patients and 147 nodules were evaluated. Final pathology results were divided into 2 groups: 20 malignant, 127 benign nodules. In 75 of the 147 cases reviewed was used FNA biopsy: 8 – malignant, 37 – benign, 20 – suspicious and 9 of them are nondiagnostic. For 50 of patients – bilateral total thyroidectomy, for 23 – one-sided total thyroidectomy was performed. Pathological examination of the specimens covered all the nodules recorded in the form. In the 5 patients was detected incidentally carcinoma focuses 0.2-0.4 cm in size, not identified before the operation.

Between the ultrasound criteria of the edges of the nodule and malignancy was determined the significant statistical correlation and was calculated 50% sensitivity; 72% specificity; 91% negative predictive ratio. Was determined the significant correlation between proximity of the nodule to the capsule of the thyroid gland and malignancy. Was calculated 70% sensitivity and 90% negative predictive ratio. According to these results the risk of malignancy in the intraglandular located nodule was calculated as 10%. At the end of the study was determined the strong correlation between the availability of calcifications in the thyroid nodule and malignancy. The negative predictive ratio of availability of calcifications in the thyroid nodule was calculated as 92%. These results are consistent with previous findings and were evaluated as a significant risk of malignancy.

Exploring the correlation between 'Taller than wide characteristic of nodules and malignancy and was calculated the 93% specificity, 89% negative predictive ratio and 30% sensitivity.

Discussion and conclusion: Thyroid malignancies can be treated successfully by surgery and provides a very high survival rates. However, the rates of unnecessary surgery due to suspected malignancy are quite high. As a result of the present study, especially nodule border order, proximity to the capsule of the thyroid gland, the presence of microcalcifications and taller than wide feature was significant for malignancy. These criteria will be important for decision for surgical evaluation and during monitoring of thyroid nodules. The rest part of present study shows the improvement opportunities of a scoring system by using more number of patients and monitored nodules and surgical decisions made for them.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER VE DİAGRAMLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TARİHÇE.....	2
2.2. ANATOMİ	3
2.3. HİSTOLOJİ.....	6
2.4. TİROİD FİZYOLOJİSİ.....	6
2.4.1. Tiroid Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi	9
2.4.2. Nodüllerin Oluşumu	10
2.5. TANI YÖNTEMLERİ	12
2.5.1. Biyokimyasal Yöntemler.....	13
2.5.1.1. Tiroit Fonksiyon Testleri	13
2.5.1.2. Tiroit Otoantikorları.....	15
2.5.2. Radyolojik Yöntemler	16
2.5.2.1. Direkt Grafi	16
2.5.2.2. Tiroit Ultrasonografisi	17
2.5.2.3. Renkli Doppler USG	18
2.5.2.4. Bilgisayarlı Tomografi.....	19

2.5.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme	19
2.5.2.6. Tiroid Sintigrafisi.....	19
2.5.2.7. İğne Biopsisi.....	21
2.5.2.8. Kalın İğne Biopsisi.....	22
2.5.2.9. Aspirasyon Biopsisi	22
2.6. TİROİT HASTALIKLARI	25
2.6.1. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm	25
2.6.2. Graves Hastalığı	26
2.6.3. Toksik nodüler guatr	27
2.6.3.1. Toksik Multinodüler Guatr (TMG)	27
2.6.3.2. Toksik Soliter Nodül (TSN).....	28
2.6.4. Tiroiditler	29
2.6.5. Ekzojen Hipertiroidizm	29
2.6.6. Ektopik hipertiroidizm.....	29
2.6.7. Uygunsuz Tsh Salınımı.....	30
2.6.8. Tiroit Karsinomu.....	30
2.6.9. Trofoblastik Hastalıklar	30
2.6.10. Gebelik Hipertiroidizmi	30
2.6.11. Tiroit Bezinin Benign Hastalıkları	30
2.6.11.1. Guatr Tanımı ve Multinodüler Guatr	30
2.6.10.2. Enflamatuvar Hastalıkları	31
2.6.10.3. Tiroit Bezinin Selim Tümörleri.....	33
2.6.11. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım	35
2.6.12. Tiroit Kanseri Gelişimi ve Onkogenezi	38
2.6.13. Tiroit Kanseri ve Cerrahi Tedavisi	38
2.6.14. Tiroit Papiller Karsinomu	40
Cerrahi tedavi:	41
Radyoaktif iyot tedavisi	43

TSH' nın baskılanması	43
Prognoz	43
Foliküler Tiroid Karsinomu	43
Tedavi	45
Medüller Tiroid Karsinomu	45
Tedavi	46
Prognoz	47
İndiferansive Tiroid Karsinomu (Anaplastik Kanser)	47
Hürthle Hücreli Tiroid Karsinomu	48
Klinik	48
Tedavi	49
Prognoz	49
Tiroid lenfomaları	49
Tiroid sarkomları	50
Yassı hücreli karsinom.....	50
Nüks Tiroid Kanserleri	51
Tiroit Kanserlerinde Prognostik.....	51
Evreleme Sistemleri.....	51
Tiroit Kanserlerinin Tedavisinde Tamamlayıcı Tiroidektominin Yeri	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
4. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
DIT	: Diiodotirozin
FT3	: Serbest T3
FT4	: Serbest T4
GN	: Gerçek negatif
GP	: Gerçek pozitif
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biopsisi
LAP	: Lenfadenopati
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
MNG	: Multinoduler guatr
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
RIU	: Radyoaktif iyod uptake
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
Tc-99m	: Teknesyum-99m
Tg	: Tiroglobulin
TRH	: Tiroid releasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TSI	: Tiroid stimulan immunoglobulin
USG	: Ultrasonografi

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. TNM sınıflamasında yaş, tümörün histolojik tipi ve yayılımı esas kriterlerdir.....	52
4.1. Nodüllerin tiroid fonsiyon durumuna göre dağılımı	58
4.2. Nodüllere İİAB uygulama oranı.....	59
4.3. Cinsiyet-kanser ilişkisi	60
4.4. Tiroid fonksiyonu-kanser ilişkisi	60
4.5. Nodül sayısı-kanser ilişkisi.	61
4.6. Nodül boyutu-kanser ilişkisi	61
4.7. Nodül ekojenitesi-kanser ilişkisi	62
4.8. Nodül kenar düzeni-kanser ilişkisi.	62
4.9. Nodül lokalizasyonu-kanser ilişkisi.	63
4.10. Nodül kanlanma paterni-kanser ilişkisi.	63
4.11. Nodül halo mevcutluğu-kanser ilişkisi.....	63
4.12. Nodülde kalsifikasyon-kanser ilişkisi.	64
4.13. Tiroiditin US bulguları-kanser ilişkisi	64
4.14. Taller than wide-kanser ilişkisi.....	64

ŞEKİLLER VE DİAGRAMLAR DİZİNİ

Şekil ve Diagram

Sayfa

2.1. a) Hyoid kemik, larinks, tiroid bezi ve trakeanın üst kısmı. Tiroid bezinin orta (piramidal) lobu median tirohyoid ligamana kadar uzanmaktadır. b) Tiroid bezinin şekli ve trakea ile larinkse göre pozisyonu.....	4
2.2. İki adet tiroid sintigrafisi görünümü. Sol taraftaki fotorafta ok sintigrafik olarak hipoaktif bir bölgeyi, sağ taraftaki ok ise hiperaktif bir bölgeyi göstermektedir.	21
2.3. Nodüler tiroid hastalığının değerlendirilme şeması (95). Görüldüğü gibi nodüler guatrda ilk işlem İİAB olmaktadır.	36
3.1. Sonografik tiroid değerlendirme formu.....	55
4.1. Nodüllerin boyutu.....	59
4.2. Nodüllerin malignite oranı	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erişkinlerde tiroid nodülleri, palpasyonla %4-8, ultrasonografiyle (US) %10-41, otopsi olgularında ise %50 oranında gösterilmiştir (43,44,61). Baş ve boyun bölgesine yapılan US, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinin artmasıyla palpe edilemeyen tiroid nodülü saptama oranı da artmıştır (51). Artan insidans ile birlikte tiroid nodüllerinin yönetimi de zorlaşmıştır. Tiroid nodüllerinin benign ve malign ayrımı öngörülebilmesi gereksiz İİAB ve cerrahi işlemlerinin önlenmesi açısından önemlidir (1). Klinik olarak risk faktörü (aile ve baş-boyuna radyasyon öyküsü, sert ve hızlı büyüyen nodül, kord vokal paralizi, büyümüş lenf nodu, komşu yapılara fiksasyon gibi) olan olgularda İİAB ve cerrahi kararı vermek daha kolaydır. Ancak hiçbir risk faktörü bulunmayan olgularda ve özellikle multinodüler guatr (MNG) olgularında İİAB için nodül seçimi önemli bir güçlük olarak karşımıza çıkmaktadır (35,47). Tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında birçok çalışma sonucunda solid yapı, kalsifikasyon, hipoekojenite, düzensiz sınırlar ve periferik halonun bulunmayışı gibi US bulguları tanımlanmıştır (51,53). Bazı çalışmalar bu bulguların birden fazlasının varlığının tanısal doğruluk oranını arttırdığını bildirmektedir. Ancak benign ve malign US bulgularının karıştığı, US'nin yalnızca tiroide var olan lezyonu göstermede ve solid-kistik ayrımı yapmada kullanılması gerektiğini destekleyen çalışmalar da dikkati çekmektedir (50). US bulgularının tam bilinmemesi ve bazen karışabilmesi özellikle MNG'li olgularda İİAB sırasında nodül seçiminde zorluk oluşturmaktadır.

Bu prospektif çalışmanın amacı, kliniğimizde tiroid nodülü nedeniyle ameliyat planlanan hastaların ultrasonografi, İİAB ve final patoloji sonuçlarını karşılaştırarak ameliyat kararında ultrasonografi bulgularının rolünü belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Tiroid bezi İtalyanlar tarafından ilk kez Rönesans döneminde tanımlanmıştır. Guatr hastalığı ise M.Ö 2700 yıllarında dahi bilinmekteydi. Leonardo De Vinci tiroid bezini çizimlerinde, larinksin iki tarafından bulunan iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezini ilk olarak 1656 yılında Thomas Wharton, “Adenographia” isimli eserinde tanımlamıştır. Bartholomeus Eustachius tiroid bezini daha önceki bir zaman diliminde tanımlamış olmasına rağmen, yaptığı bu çalışma 18. yüzyıla kadar basılmamıştır. 1619 yılında Hieronymus Fabricius guatrın tiroid bezinden kaynaklandığını belirtmiştir. Albert von Haller 1776 yılında tiroid bezini damarsız bir bez olarak tanımlamıştır (18). Graves 1835 yılında tirotoksikozisi tanımlamıştır.

Henry Plummer 1912 yılında soliter sıcak nodülün hipertiroidiye sebep olduğunu açıklamıştır ve bu hastalığa Plummer ismi verilmiştir (9). Tiroid cerrahisi önceleri yüksek mortalite ve komplikasyon riski nedeniyle tehlikeli görülmüştür. Buna rağmen M.S. 952 senesinde Albucasis adındaki Faslı hekim ilk tiroidektomiye gerçekleştirmeyi başarmıştır. İlk cerrahi girişimlerden birini 1170 yılında Roger Frugardi başarmıştır. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen hastalarda, guatr dokusu içinden 2 seton geçirilmiş ve bunlar guatr parçalanıp ayrılana kadar günde 2 defa sıkıştırılmış, sonrasında yaraya yakıcı toz dökülüp iyileşmeye bırakılmıştır. Daha öncesinde yapılan tüm bu çalışmalara rağmen tiroid cerrahisi 19. Yüzyılın ortalarına kadar tehlikeli olmaya devam etmiştir, mortalite oranı %40'ın üzerinde seyretmiştir (8,9).

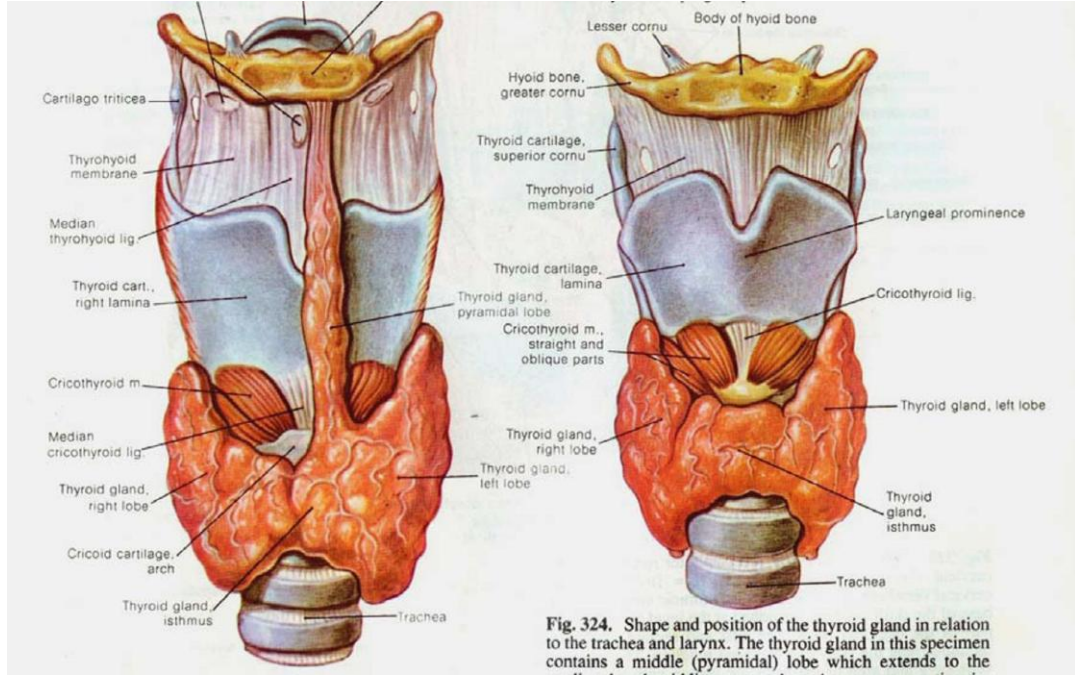
İki önemli tiroid cerrahisi Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve C.A Theodor Billroth (1829-1894) binlerce tiroid ameliyatı yapmışlardır. Bu ameliyatlarda başarı oranı öncekilere göre belirgin oranda yükselmiştir.

Hastaların daha uzun süre yaşamaları, daha önce fark edilmeyen bazı klinik sonuçları ortaya çıkarmıştır. Total tiroidektomi operasyonundan sonra hastalarda miksödem ve kretinizm bulguları görülmüştür; bulguların çocuklarda daha dikkat çekici olduğu görülmüştür. Kocher bu bulguları cachexia strumopriva olarak adlandırmıştır ve bunu trakeye yapılan operatif travmanın asfiksiye neden olmasına bağlamıştır. 1909 yılında Kocher tiroid bezinin fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi üzerine yaptığı çalışmalarından dolayı Nobel ödülünü kazanmıştır. Felix Semon, miksödemin tiroid fonksiyonunun kaybına bağlı olduğunu belirtmiştir. Victor Horsley de maymunlar üzerinde yaptığı çalışmalarda Felix Semon'un doğruluğunu kanıtlamıştır. George Murray hazırladığı koyun tiroidinden elde edilen ekstresini subkutan bir hastasına enjekte ederek miksödemi ilk defa başarıyla tedavi etmiştir. Daha sonraki yıl Edward Fox ağız yoluyla alınan yarım koyun tiroidinin aynı etkiyi sağladığını göstermiştir. 1943 senesinde tiroid hormon sekresyonunu inhibe eden tiyoüre ve tiouracil'in kullanılmaya başlanmasından sonra, Francis Moore, Oliver Cope ve Howard Means 35 tane başarılı tiroidektomi operasyonunu güvenle gerçekleştirmişlerdir (11,12).

2.2. ANATOMİ

Tiroid ortalama 15-20 gr ağırlığında bir bezdir. Krikoid kartilaj inferiorunda isthmusla birleşen, midtiroid kartilaj seviyesine kadar uzanan iki lateral lobdan oluşmuştur. 1. ve 4. trakea halkaları arasında yerleşmiştir. Tiroid operasyonu geçiren hastaların %50'sinde tiroglossal kanal distalinden gelişen piramidal lob bulunmaktadır. Bez 4 cm boyunda, 2 cm genişliğinde, 20-40 mm kalınlığındadır 17,18. Lateralde karotid kılıfına ve sternokleidomastoid kasa, önde strap kaslara (sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid üst parçası) komşudur. Üst trakeal halkalar ve larinksin anterolateral parçası ile çevrilidir. Her bir tiroid lobunu trake ve özofagusla medialden, carotis kılıfı ile posteriordan, sternohyoid, sternocleidomastoid ve sternothyroid kaslarıyla lateral ve anteriordan ayıran bir kat mevcuttur

(17,18,19,20). Tiroid trakeye yapışmış ve larinksten ayrılmıştır. Yutkunma sırasında larinksin elevasyonu ile beraber yukarı hareket eder. Tiroid pretrakeal fasyanın ön ve arka yapraklara ayrılmasından oluşan gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Gerçek kapsülü tiroide sıkıca yapışmıştır; doku içine psödolobüller oluşturan, septaları uzanan ince fibröz bir tabakadır (17,18).



Şekil 2.1. a) Hyoid kemik, larinks, tiroid bezi ve trakeanın üst kısmı. Tiroid bezinin orta (piramidal) lobu median tirohyoid ligamana kadar uzanmaktadır. b) Tiroid bezinin şekli ve trakea ile larinkse göre pozisyonu.

Tiroidin Yapısı: Mikroskopi: Tiroid 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Yaklaşık olarak 3×10^6 folikül vardır. Folikül sferik şekillidir ve ortalama 30 mikron çapındadır. Folikül kübik epitel ile çevrilidir, merkezinde epitel hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitel hücreleri TSH etkisi altında kolloid salgılarlar (17,18). Tiroidin ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir; kalsitonin içerirler ve salgılarlar. Ayrıca hücreler şeklinde veya intrafolliküler stromada küçük gruplar halinde bulunurlar. Tiroid üst pollelerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre

kökenlidirler. Ultimorbranchial gövdeden orjin alır ve Pearse tarafından tarif edilen APUD serisinin bir parçasıdır (17,18).

Tiroidin sinirleri: Sempatik innervasyonu süperior ve orta servikal sempatik gangliyondan gelir, kan damarları ile beraber gider ve vazomotor görevleri vardır. Parasempatik lifler vagustan laringeal sinirin dalları olarak gelirler.

Laringeal sinirler: Tiroid bezi ile rekurren laringeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekurren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekurren laringeal sinir larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar; eğer bir taraf hasarlanırsa, ipsilateral vokal kord paralizisine neden olur. Benzer olarak superior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası innerve eder; bu da tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. Sinirin zarar görmesi ile fonksiyonda bozukluk ortaya çıkar (17,18). Rekürren laringeal sinir vagustan orjinini alır. Sağ tarafta rekurren sinir, vagusun subklavian arterinin ilk kısmını çaprazlandığı yerden orjinini alır. Sinir subklavian arterin altından dolanır ve krikotriod kasa posteriordan larinkse, cricoid kartilaj seviyesinden girmek üzere hafif oblik olarak yukarı çıkar. Sol rekürren sinir vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosumun arkasından dolanır, medialde trakeoözofajial aralıktan yukarı çıkar, larinkse girer (17,18).

Nonrekürren sinir: %1'i nonrekürren olabilir. Sağ subklavian arter anomalisi ile birlikte, nadiren de sol tarafta dekstrocardi veya situs inversus ile beraber görülebilir.

Bu durumlarda sinir vagustan direkt olarak larinkse sıklıkla, superior tiroid damarlarla girer ve damarların bağlanması sırasında risk altındadır.

Superior laringeal sinir, kafa tabanına yakın vagustan ayrılır, karotis damarlarının medialinden aşağı iner. Hyoid kemik hizasından 2 dala ayrılır. Bir tanesi supraglottik bölgeye sensöryel olan internal dal, diğeri motor olan eksternal dalıdır. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyreder ve krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas vokal kord gerilimi

düzenler ve sesin seviyesini ayarlar (Cernea ve arkadaşlarının sınıflaması). %21 eksternal dal superior tiroid arteri, tiroid üst polün aşağısında çaprazlar ve operasyon sırasında önemli derecede risk altındadır (17,18).

2.3. HİSTOLOJİ

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücrelerine tiroisit adı da verilir. Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hurthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup (tiroisit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir. APUD (amin precursor uptake decarboxylase) sisteminin de bir parçasıdır (32).

2.4. TİROİD FİZYOLOJİSİ

Tiroid insan organizmasında metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki hormon salgılar. Tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3), ayrıca kalsiyum

metabolizması için önemli olan kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan Tiroid Stimulan Hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (12). Tiroid hormonlarının yapımı tamamen gastrointestinal yolla alınan eksojen iyotun varlığına bağlıdır. Diyetle alınan miktarı da su ve topraktaki iyot oranına bağlıdır. Normal tiroksin yapımı için haftada 1 mg., yılda 52 mg. iyota gereksinim vardır (13). Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir (2,13).

Gastrointestinal yolla alınan iyot iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır. Kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir (13). İyodür pompası denen ve aktif olup enerji isteyen bir mekanizmayla da taşınır. En önemli taşıma yolu iyodür pompasıdır. TSH, follikül hücresi zarında bulunan ATPaz enzimini aktive eder, bu enzim ATP'den 3'-5'cyclic AMP ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır (13,14). Quabaine ATPaz enzimini inhibe ederek tiroid içinde iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Anoksia, siyanür, florür ve dicumarol'de iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Tiroid hücrelerinin endoplazmik retikulum ve golgi apareylerinde 660.000 mol ağırlığında olan tiroglobulin yapılır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasiti içerir. Bu aminoasitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır (14).

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu follikül hücresi mikrozomlarında bulunan peroksidaz ile sağlanır. Böylece elementel iyot oluşur. İkinci önemli aşama tiroglobulinin iyotla birleşmesi yani organifikasyonudur. Elementel iyot TSH etkisi ile, tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu karbon (C) atomuna bağlanır ve monoiodotironini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyototironin (DIT) oluşur husule gelir. Okside iyodun tirozine bağlanması çok yavaş

seyreder, ancak tiroid hücreleri içinde bulunan iyodinaz enzimi bağlanma işleminin birkaç saniye ya da dakika içinde tamamlanmasını sağlar. İki molekül DIT'ın tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi tiroksini (T4) oluşturur. Monoiodotironinin DIT ile birleşmesi triiodotironini (T3) meydana getirir.

T3 periferik dokuda T4'ün 5 nolu C atomundaki iyodun deiodinasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T3 ve T4 tiroglobulinde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık hormon gereksimini karşılamaya yeterlidir. Tiroid glandından salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı tiroksin, %10'u da triiodotironindir. Günde ortalama 90 mikrogram T4, 40 mikrogramda T3 dokulara sunulur. T3 ve T4'ün tiroglobulinden ayrılması, proteaz enzimleri vasıtası ile oluşur. Tiroglobulinin hidrolizi anında ortaya çıkan iyodlanmış tirozinler, mikrozomlar içinde bulunan İodotirozin dehalogenaz enzimi tarafından iyotundan ayrılır. Bu iyodürlerin bir kısmı tekrar organik bağlanmaya girer; geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir (13).

100 ml plazmada yaklaşık 4-11 mikrogram T4, 0.1-0.2 mikrogram T3 bulunur. T4'ün %0.5'i serbest halde bulunur; dolayısıyla plazmadaki serbest T3 miktarı, serbest T4'ten çok fazladır. Tiroid hormonlarının plazmada serbest halde bulunanları vücut üzerinde etkilidir. En belli başlı etkisi oksijen kullanımını uyarmasıdır; kalorijenik etki. Çok miktarda tiroid hormonu salgılsa metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır. Proteinin katabolizma hızı arttığı gibi sentez hızı da artar. Genç şahıslarda büyüme çok hızlanır. MSS'nin gelişmesi için tiroksin gereklidir. Tiroksin, vücudun insüline karşı hassasiyetini azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır (7).

T3 ve T4'ün intrasellüler bağlantı yeri DNA, muhtemelen de mitokondrial DNA'dır. Bu hormonların etkisi ile mitokondrilerin hem sayısı hem de cristalar artar. Bu yüzden de tiroid hormonlarının etkisi pekçok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır (16,17). Protein sentezinin artması, ilk dönemde translasyon sisteminin uyarılmasından dolayı ribozomlar

tarafından protein oluşumunun arttırılmasından, günler sonra oluşan ikinci dönemde ise yeni genler tarafından RNA sentezinin artması, yani transkripsiyon sisteminin uyarılmasından dolayıdır (13).

2.4.1. Tiroid Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi

TSH, hipofiz ön lobunda bazofil hücrelerden salgılanan bir hormondur. 28.000 mol. aralığında bir glikoproteindir. TSH tiroid hücrelerinin bazal yüzeyindeki özgün TSH reseptörleriyle birleşir. Bu, membranda adenil siklazi aktive eder; o da hücrede cyclic AMP oluşumunu sağlar; cyclic AMP, cyclic AMP'ye bağımlı protein kinazları aktive ederek proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Böylece tiroid hücrelerinin tüm enzim sistemlerini uyarır ve ikincil messenger olarak görev yapar (2,12,18).

TSH salgısı hipotalamustan salgılanan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) ile sağlanır. TRF proflutamyl-histidyl-proline amide yapısında olan bir tripeptittir. TRF hipofizin median eminensindeki sinir uçlarından salgılanarak, hipotalamik-hipofizer portal ven sistemi içinde hipofiz ön lobuna ulaşır. TRF hipofiz ön lobu hücrelerini doğrudan uyararak tiroid stimulan hormon yapımını artırır. Hipotalamustan hipofize gelen portal sistem tam olarak bloke edildiği zaman; hipofizin TSH salgısı çok azalır fakat 0'a düşmez (13).

Hipotalamus, hipofiz ön lobunun tiroid stimulan hormon sekresyonunu inhibe edebilir. Bu etki aynı zamanda büyüme hormonu sekresyonunu da inhibe eden somatostatin salgısıyla gerçekleşir. Fakat somatostatin'in tüm tiroid kontrol sistemindeki rolü bilinmemektedir. Vücut sıvılarında tiroid hormonunun artması, hipofiz ön lobundan TSH salgılanmasını azaltır. Tiroid hormonu sekresyonu normalin 1.75 katı olduğu zaman TSH salgılanması genellikle 0'a iner.

2.4.2. Nodüllerin Oluşumu

Tiroid glandında görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüzyonlar aktivite ve inaktivite fazlarının siklik şeklinde görülmesiyle ortaya çıkarlar ve mutlaka glandda hastalık derecesinde değişikliğe neden olmazlar.

Guatr, tiroid glandının diffüz ya da nodüller genişlemesidir. Genellikle guatr oluşumu, iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Yani gland, ötiroid durumunu koruyabilmek için aktivite ve kitlesini arttırmaktadır. Dolaşımdaki immun faktörlerde tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalmasında etkili olabilirler. Basit nontoksit guatlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür (7,19).

Bazı fizyolojik ve patolojik stimuluslara karşı tiroid glandında hipertrofi meydana gelir. Esasen de hipertrofi epitelyal hiperplaziden ibarettir. Bu safhada daha çok tiroid hormonu yapmak için gland, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır. Bu safhada nodülleşme yoktur. Hücrelerin boyu düz veya alçak küboidal yapıdan yüksek kolumnar yapıya kadar artış gösterebilir. Basit hiperplazide görülen bu değişiklikler, folliküllerin lümeninde daralma veya kolloid içeriğinde azalmaya yol açar. Nukleuslar genişler, hiperkromatik hale gelir. Stromada folliküllere paralel bir artışın olmadığı durumlarda, hiperplastik follikül hücreleri follikül lümenine doğru çıkıntı yaparlar. Bu çıkıntıların çoğunun organize vasküler uzantıları olmadığından, gerçek papiller neoplazilerden ayırmak gerçekten güçtür (5,19,20).

Hiperplaziye yol açan stimulus ortadan kalktığı zaman veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman glandda involüsyon görülür. Eğer involüsyon bütün glandda aynı düzeyde meydana gelirse gland eski normal haline döner. Eğer glandda normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (Hiperinvolüsyon) diffüz kolloidal guatr meydana gelir. Hücre sayısı azalır. Follikül epitel hücreleri küboidal hatta düz hale gelirler. Follikülün büyüklüğü ve kolloid kapsamı artar. Hiperinvolüsyona uğramış tiroid dokusunun

mikroskopik görünümünde, kolloidle dolu yassı follikül epitel hücreleriyle çevrili büyük folliküller görülür. Buna folliküllerin “ekshaustion” atrofisi denir. Gland bu safhada da halen nodüler değildir.

İnvolüsyon olayı glandda yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid follikülleri bulunursa, nodüler kolloidal guatr meydana gelir. Bazen follikül epitel hücrelerinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla değişik tiplerde lokalize hiperplazi oluşabilir. Böylece adenomatöz hiperplaziler ve nodüller ortaya çıkar. Bu sırada konnektif doku yapımı da artar. Bu yeni oluşan folliküllerin kaynaklandıkları epitel hücre grubuna göre, büyüme ve fonksiyon kapasiteleri ile tirotropine cevapları farklılık gösterir.

Adenomatöz guatrda, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine bağlıdır. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu hastalarda, TSH stimülasyonu devamlı olacağından, uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük folliküller bulunur ve diffüz hiperplazi meydana gelir. Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu nedenle ortaya çıkar (16). Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar.

Adenomatöz guatrların ileri dönemlerinde glandda nodülasyon klinik ve makroskopik olarak gerçek neoplazmalara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar (21).

Eğer nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzerlik gösterirlerse, iyot transportu için yüksek kapasiteye sahipse ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur (2,16). Yapılan teorik ve deneysel çalışmalarda adenomatöz guatr ve tiroid kanseri oluşumunda aynı etyolojik rol oynadığı ortaya konulmuşsa da klinik olarak adenomatöz guatr'ın ancak düşük derecede prekanseröz bir lezyon olduğu bilinmektedir.

2.5. TANI YÖNTEMLERİ

Nodüler guatrı veya tiroidinde nodül bulunan bir hastayla karşılaşıldığında klinisyenin problemi, lezyonun semptomatik, selim veya habis olup olmadığıdır. Tiroid hastasının muayenesinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene esastır.

Genellikle çocuk yaşlarda timus, tonsillere veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır. Yaklaşık 300 rad üzerindeki radyasyon dozu karsinojenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki dozda ise bu risk, hücre replikasyon mekanizmasının destrüksiyonu sonucu daha fazla olmak üzere artmaktadır (52,58,61,62).

Bir erkekteki tiroid nodülü kadınınkinden, genç bir hastadaki tiroid nodülü yaşlı hastadakinden daha fazla habaset riski taşır (63). Yaşlı hastalarda gençlere oranla tiroid glandı daha küçüktür ve nodüler guatr graves'e oranla daha fazladır (34).Belli coğrafik bölgelerde endemik guatr daha sıktır ve buralarda nodüller daha fazla oranda selimdirler. Klinisyen tiroid palpe ederken sistematik olarak tek veya daha fazla nodül olup olmadığını, boyunda LAP olup olmadığını değerlendirmelidir. Tek bir nodülün habis olma şansı mutinodüler olandan daha fazladır (63).

Tiroid glandının muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak glandın genişlemesi, nodüllerin varlığı ve özellikleri, thrill ya da üfürümler araştırılır. Üfürümlerin sistolik olup olmadığı, tek yada iki taraflı olup olmadığı önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla tiroid glandının büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır(39):

- 0 : Nonpalpable; normal gelen tiroid,
- 1 a : Palpabl; ancak baş tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen tiroid,
- 1 b : Palpabl ve baş ekstansiyona getirildiğinde görülebilen tiroid,

- 2 : Baş normal pozisyonda iken görülebilen tiroid,
- 3 : Uzaktan fark edilebilen tiroid

Palpasyon tiroid muayenesinin en önemli kısımdır. Her iki lobun ve isthmusun iyi bir şekilde palpasyonu ile glandın boyutları, büyümenin diffüz ya da lokalize mi olduğu, simetrik olup olmadığı, nodül bulunup bulunmadığı, trachea'nın itilip itilmediği, tiroid glandının intratorasik uzanım gösterip göstermediği boyun cildine fiske olup olmadığı, glandın sert veya yumuşak olup olmadığı saptanabilir. 5 mm. veya daha büyük tiroid kitleleri tiroid nodülü düşündürür. Toksik adenomun büyüklüğü ile hipertiroidizm yapması arasında ilişki vardır. Nodülün apı 4 cm.'den büyük ise hipertiroidizm bulguları vardır. 3 cm.'den küçük ise hipertiroidizm bulguları yok denecek kadar azdır (52,47).

Tiroid hastalıklarında tanı için noninvazif olarak tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi, tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye; minimal invazif yöntem olarak ise İİAB'ye başvurulabilir.

2.5.1. Biyokimyasal Yöntemler

2.5.1.1. Tiroit Fonksiyon Testleri

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur (41). Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T3 ile sağlanır. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. sTSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormone düzeylerinin saptanması gereklidir.

1 - sTSH: Non-izotop immunometrik TSH analizi (sTSH) ile hipertiroidizmdeki en düşük düzeyden sağlıklı kimselerdeki konsantrasyona

kadar olan değerler gösterilebilmektedir. Bu nedenle Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Yüksek duyarlılıktaki bu modern analiz tekniği hipertiroidili hastalardaki suprese düzeyler ile ötiroid bireylerdeki normal TSH düzeylerini güvenilir bir şekilde ayırt edebilip bu teknikle TSH 0,001 mU/l'ye kadar duyarlı olarak ölçülebilmektedir. Ötiroid durumun sürdürülmesi, kana uygun miktarda tiroksin salınımı ve bunun hipofiz tarafından kontrolüne bağlıdır (TSH salgısının artması ve azalması). Hipotalamushipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle FT4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur. Tiroid hormonlarının endojen artışlarında görülen düşük TSH direkt olarak hipofizden TSH sekresyonunun inhibisyonuna ve indirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Belirgin hipertiroidili hastalarda TSH duyarlı yöntemle ölçüldüğünde serum TSH'sının baskılandığı belirlenir.

Dolayısıyla sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. sTSH, primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroid hormon replasman (hipotiroidizm) ve süpresyon (benign guatr ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomu) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Ancak serum TSH düzeyi her zaman tiroidin fonksiyonel durumunu doğru olarak yansıtmayabilir. Örneğin hiper ya da hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri hızla değiştiğinden TSH'nın FT4 ile sabit bir dengeye ulaşması uzun sürer (bazen 6 aya kadar). Tiroid hormonlarına direnç varsa ve klinik ötiroid veya hipertiroidili hastalarda, FT3 konsantrasyonunun yükselmiş olmasına karşın TSH düzeyi normal ya da yüksektir (41,42).

Hipertiroidizm, çoğu kez artmış TSH salgısı sonucunda gelişmediğinden TSH salgısı ve serum TSH düzeyi artmış tiroid hormonu düzeyleri ile genellikle baskılanmış bulunmaktadır. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin tek laboratuvar testi duyarlı TSH'dır (sensitive TSH, sTSH). Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak

yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (FT4), eğer hipertroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak FT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir (41,42).

2 - Total T4 (Total Tiroksin): Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T4 sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir (41).

3 - Free T4 (Free Tiroksin): Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hiper ya da hipotiroidizm gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm FT4 testlerinin tanısal kesinliği %90-100 dolayındadır. FT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemek mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla hastalar FT4 ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır (41,42).

4 - Total T3 (Total Triiyodotironin): TT3, proteine bağlı ve serbest T3'den oluşur. T3 de en çok TBG'ye bağlanır. Ancak TBG düzeyindeki değişiklikler TT3 değerlerinin de değişmesine neden olur. T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir, tiroid dışı 10 hastalıklarda düzeyi değişebilmektedir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa TT3, TT4'den daha yararlı bir testtir (41,42).

5 - Free T3 (Free Triiyodotironin): FT3'de TBG'ne bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Muhtemel FT3 değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin FT3 olması gerekirdi. Hiçbir FT3 testi gereğince araştırılmamıştır. Hatta klinik olarak FT3 ve TT3'den hangisinin daha değerli olduğu konusu da belirgin değildir (41).

2.5.1.2. Tiroit Otoantikörleri

Tiroidin kendi antijenine otoantikör oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır (antitiroglobulin antikoru). Otoimmün

tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikörlerinin varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları antimikrozomal antikör (AMA), antitiroperoksidaz (TPOAb), antitiroglobulin antikörleri (ATA) ve TSH reseptör antikörleri (anti-TRAb)'dir.

1 - Anti tiroid peroksidaz antikoru (TPO Ab): TPO follikül hücreleri içinde yeni sentezlenmiş tiroglobulinin follikül lümenine transferini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90-100, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

2 - Anti-TSH reseptör antikörleri: Graves hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikörler önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nin iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikör (TSAb) ya da tiroid stimulant immünglobulin (TSİ); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır.

3 - Anti tiroglobulin antikoru (TgAb): TgAb otoimmün tiroiditlerin %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPO Ab ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (41).

2.5.2. Radyolojik Yöntemler

2.5.2.1. Direkt Grafi

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior (AP) ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon

kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anesteziist hem de cerrah için yol gösterici olabilir (43).

2.5.2.2. Tiroid Ultrasonografisi

USG, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde, sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir (43). Tiroid, USG olarak her iki ana karotis arter ve juguler ven arasında trakeanın ön ve yanında yerleşmiş, USG'nin gri tonlarında homojen görünümde ve düzgün sınırları olan bir yapı olarak görülür.

Büyümüş tiroid (guatr) denebilmesi için Amerikan standartlarına göre kalınlığının 2 cm üzerinde, Avrupa standartlarına göre 1,7 cm'nin üzerinde olması gerekir. USG tiroidin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken; tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını; nodüllerin sayıları, boyutları, eko özelliklerini; çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi verir.

Endemik guatr bölgelerinde tiroid nodülleri en sık görülen patolojilerdendir. Çapları 3 mm'e kadar olan nodülleri USG saptayabilir. USG'de tespit edilen nodüller, eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoeoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler (51). Nodüllerin malignbenign ayrımında USG fikir

verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4 cm'den küçük nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve/veya düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite şansı fazladır. USG'de malignitenin en önemli bulgusu ise nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir.

Tablo 2.1. Tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımında kullanılan ultrasonografik kriterler (51).

ÖZELLİK	BENİGN	MALİGN
Nodül ekosu	Heperekojen	Hipoekojen
Nodül konturları	Düzgün	Düzensiz
Periferik halo	Düzgün – ince	Düzensiz
Mikrokalsifikasyon	(%3-5)	(%80-90)
Makrokalsifikasyon	Var	Yok
Distal Enhancement	Var	Yok
İçeriği	Koloidal	Solit yapı
Çevre doku invazyonu	Yok	Var
Servikal LAP (met.)	Yok	Var
Neovaskülarite tipi	Tip-I/II(periferik)	Tip-III (santral)

2.5.2.3. Renkli Doppler USG

Doppler USG'de ses dalgalarını kullanır, farkı damar içindeki eritrositlerin akımını, damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterleri de belirleyebilmesidir. Renkli Doppler USG ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülarite artışı Graves hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini akla getirirken, psödonodüllerin ayırımında da yardımcı olur. Tiroid nodüllerinin vaskülarite paterni de malign-benign ayırımında fikir verici olabilir. Nodüllerin vasküler paterni Lagalle sınıflamasına göre 3'e ayrılmıştır.

Tip I akım : Nodülde periferik veya santral vaskülarizasyon yoktur.

Tip II akım : Vaskülarite sadece periferiktir.

Tip III akım : Nodülde hem santral hem de periferik vaskülarizasyon vardır.

Malign nodüllerde genel olarak tip III akım vardır. Otonom nodüllerin, papiller karsinomların ve folliküler karsinomların %90'ında tip III akım görülebilir. Ancak selim nodüllerde de bazen tip III akım görülebilir. Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir (49).

2.5.2.4. Bilgisayarlı Tomografi

BT özellikle tiroidin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal guatrların tanısında da kullanılmaktadır.

2.5.2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG'nin de kullanım alanları BT'ye benzer. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajdır (43).

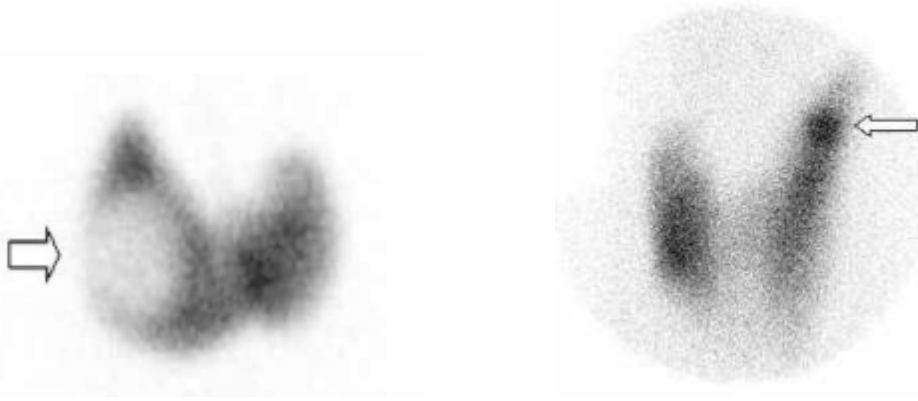
2.5.2.6. Tiroid Sintigrafisi

Sintigrafik görüntüleme, radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp, çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı ile film veya kağıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Özellikle gama kameralarla yapılan iki boyutlu görüntülemede alınan bilgiler çoğu zaman yeterlidir. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (44,45).

Tiroid sintigrafisi yorumlanırken; hastanın anamnezinin, tiroid palpasyonunun, varsa tiroid hormon ve USG sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi en sağlıklı sonuçları verecektir. Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayırımı), Basedow-Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditinin tanısında, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır.

Nükleer Tıp Merkezlerinde tiroid sintigrafisinde genelde Tc-99m, I-123 ve I-131 olarak üç madde kullanılmaktadır. Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır. Tiroidin görüntülenmesinde kullanılan en ideal madde I-123'tür. Ancak yarı ömrü kısadır ve depolanma sorunu vardır. I-131 ise hem tanı hem de tedavide kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc- 99m'dir. Ayrıca bazı özel durumlarda Gallium-67 (Ga-67) ve Tallium-201 (TI-201) de kullanılmaktadır. TI-201malign ve benign tiroid nodülü ayırımında yardımcı olabilir. Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak 13 homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetrik olup, kelebek kanadı şeklinde görünüm verirler. Her iki lobun birleştiği kısım olan istmus sıklıkla görülmez. Yine normal sintigrafide tutulumda yer yer heterojeniteler izlenebilir(44,45). 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(44,45). Graves (Basedow)

hastalığının sintigrafik görünümü tipik olup tutulum homojendir ve global olarak artmıştır. Sintigrafinin bu hastalığın tanı ve takibinde önemli bir yeri olup ayrıca birlikte olabilecek soğuk nodüllerin varlığını da ortaya koyabilmektedir (tedavinin şeklini değiştirebileceğinden önemlidir). Toksik multinodüler guatrda, nodüllerin bulunduğu bölgeler aktif olarak gözlenirken, diğer bölgeler sönmüş olarak izlenmektedir. Toksik soliter nodülde de benzeri bir görünüm oluşmaktadır.



Şekil 2.2. İki adet tiroid sintigrafisi görünümü. Sol taraftaki fotorafta ok sintigrafik olarak hipoaktif bir bölgeyi, sağ taraftaki ok ise hiperaktif bir bölgeyi göstermektedir (84).

2.5.2.7. İğne Biopsisi

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılmaya başlanan iğne biopsisi tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir. Grieg ve Gray 1904 yılında lenf nodülünden aspirasyon yapılarak trypanosoma izole etmişlerdir. 1921 yılında Guthrie, habis lenfomalarda iğne biopsisini bildirmiştir. 1930 Martin ve Ellis ilk olarak vücudun çeşitli yerlerini uyguladıkları 65 iğne aspirasyon biopsisi serisini bildirmişlerdir. 3 yıl sonra Stewart 2500 tümörden yaptığı iğne aspirasyon biopsisi serisini yayınlamıştır (35). Tiroid glandına iğne aspirasyon biopsisi 1950'lerden beri geniş olarak uygulanmaktadır. İsveç'te Karolinska Hastanesi'nde Söderström, 1952 yılında tiroid iğne biopsisini tanımlamıştır. Karolinska Hastanesinde 20 yıl

içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biopsisi yapılmıştır (46). Yapılan ilk biopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Daha 24 sonra geliştirilen iğne aspirasyon biopsisi tekniği ile cerrahi ekzizyon gerektirmeden histolojik inceleme mümkün olmuştur.

Tiroid aspirasyon biopsisinde üç yöntem tanımlanmıştır:

2.5.2.8. Kalın İğne Biopsisi

12-15 no Tru-cut iğneler kullanılır. İğnenin dış çapı 1.8-2.6 mm. arasında değişir. Lokal anestezi gerektirir. 1.5 cm. ya da daha büyük nodüllere uygulanır. Genellikle ciltde delici insizyon gereklidir. Kitlenin tam üzerine ve en az iki üç kez uygulanması gerekir. Bu yöntemle tiroidin incelenmesi yapılabilir. Neoplazmin dağılması, derine yerleşmiş nodüllerde yeterli materyal alınamamasına bağlı yanlış negatif değerlendirme, ağrının fazla oluşu, kanama görülebilmesi, laryngeal sinir hasarı riskinin olması nedeniyle bu yöntem pek kullanılmamaktadır(47).

2.5.2.9. Aspirasyon Biopsisi

İki tür iğne bu yöntemde kullanılır:

1-Wim-Silverman iğneleri kullanılan yöntem: 16-19 nolu dış çapı 1.1-1.7 mm. olan iğnelerdir. Bunda lokal anestezi gerekli değildir. 1-1.5 cm. çapındaki nodüllere uygulanabilir. Küçük doku parçaları ihtiva eder. Bununlada tiroidin histolojik incelemesi yapılır. Tümörün dağılması, lokal hemoraji, laryngeal sinir hasarı, trachea fonksiyonu, ağrının fazla olması risklerini taşır (47,48).

2- İnce İğne Aspirasyon biopsisi (İİAB): Bu metoda 20-27 no, dış çapı 0.4- 0.9 mm. olan ince iğneler kullanılır. Bu metod tiroidin sitolojik incelemesi

yapılmasına olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0.5-1 cm. Çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir (35). Uygulamada genellikle 20-22 no ve dış çapı 0.6-0.7 mm. olan iğneler kullanılmaktadır. Vasküler ya da sklerotik olan nodüllerde 25 no'dan büyük iğneler daha etkilidir.

Lokal anesteziye gerek duyulmaması sonucu;

- a) Biopsi alma süresi kısalır,
- b) Cilde uygulanan ilaç reaksiyonlarından kaçınılmış olur,
- c) Küçük nodüller anestetik madde infiltrasyonu sonucu kaybolmamış olurlar.

Eğer anestezi gerekecek olursa %1 lidocain (xylocaine) 1 ml.'lik insülin enjektörü ile ya da 28 no iğne infiltrasyon anestezisi yapılır. Küçük nodüllerde İİAB'nin başarısı yapan kişinin deneyimine, kitlenin immobilize edilip edilmemesine, nodülün yüzeyde ya da derinde olup olmaması gibi faktörlere bağlıdır (36,49-51).

İİAB endikasyonları;

- a) Tiroidde soliter veya dominant nodül
- b) Boyunda tiroid dışı kitle (lenf düğümü)
- c) Tiroiditler (subakut tiroidit, Hashimoto tiroiditi, Riedel tiroiditi)

İİAB endikasyonu konurken ilk dikkat edilecek nokta hastanın tedavi amacıyla boyna düşük doz radyoterapi alıp almadığıdır. Eksternal radyasyon öyküsü varsa İİAB'ye gereksinim olmayacaktır. Çünkü bu hastalarda kanser, çoğunlukla multisentrik olarak ortaya çıkmakta ve İİAB kanser açısından negatif geldiğinde yanıltıcı olabilmektedir. Eksternal radyasyon öyküsü olan hastalarda nodül tespit edildiğinde direkt cerrahi tedaviye yönelilmesi genel kabul gören bir görüştür.

Nodül değerlendirilmesi dışında; bazen inatçı subakut tiroidit ile tümöre bağlı psödotiroidit tablolarının ayrımında, Hashimoto tiroiditinin

zemininde gelişebilecek lenfoma veya karsinomun tanımlanmasında da İİAB yapılmaktadır. Benign lezyonların önemli bir kısmını kolloidal nodüller, tiroditler ve kistler oluşturmaktadır. Benign rapor edilen olgularda yalancı negatif sonuçlar da alınabilir. Bunlarda yalancı negatifliği etkileyen en önemli faktörler; kanserin İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3 cm den büyük olması ya da kistik dejenerasyon gösteren nodülde solid komponentten alınmamış olması olabilir. İlk İİAB’de yetersiz veya şüpheli sonuç, İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter veya dominant nodül, küçük ve tiroidin posterolateralinde yerleşmiş nodül, mikst yapıdaki nodülün solid kesimi, aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solid kısım kaldığından şüphelenilen kistik nodül, USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü varlığı USG eşliğinde İİAB endikasyonlarını oluşturur (52-57).

Biopsi Yapılırken Yapılan Hatalar:

A) Nodülden Yetersiz Materyal Alınması:

- Hastanın pozisyonu ve kitlenin immobilizasyonunda yapılan hatalar sonucu nodüle ulaşamama,
- Yetersiz negatif basınç uygulanması ve /veya iğnenin uzun eksenini boyunca yapılan hareketleri yetersiz olması.

B) Hücreden Fakir Materyal Alınması:

Tiroid glandında bulunan kist ya da başka nedenlere bağlı olarak görülen sıvının, solit dokudan alınan materyali dilüe etmesi sonucuna bağlı olabilir.

Materyalde pıhtı kalıntıları bulunmasına bağlı olabilir.

Materyalin aspirasyonundan sonraki hazırlanmasında yapılan hatalar sonucu olabilir.

Materyalin Sitopatolojik Yorumunda Yapılan Hatalar:

Deneyimsiz sitopatolojistin yorum hatalarına,

Çeşitli merkezlerdeki İİAB patolojik yorumlama kriterlerinin birbirinden farklı olmasına,

Aspire edilen materyalin habaset teshişi için yeterli ayrıntıya sahip olmamasına bağlı olabilir.

Tümörün Kendisine Bağlı Olarak da Yanlış Negatif Sonuçlar Alınabilir:

Belli başlı nedenleri şunlardır:

Tümör kistik yapıya sahiptir ve kist sıvısında sitolojik inceleme için yeterli hücre olmayabilir;

Tümörün iyi diferansiye karsinom ya da mikst lenfoma olması durumunda değerlendirme güç olabilir;

Tümör lenfositten zengin olabilir ve değerlendirmede kronik tiroidit tanısı konabilir,

Tümörde hemorajik nekroz sonucu habis hücreler kan ile dilüe olabilir.

Yanlış pozitif sonuçlar da sıklıkla sitopatolojistin deneyimsiz olmasına, tiroide sitolojik değişiklikler ve hiperplastik değişiklikler bulunmasına bağlıdır.

İİAB uygulamalarında kitleden yeterli materyel alımı için ultrasonografi rehberliğinden yararlanılabilir. Böylece kitlenin solit kısmından materyel alınabilir ve hematoma kist lezyonlardan uzaklaşmış olur (58,59).

2.6. TİROİT HASTALIKLARI

2.6.1. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm

- Hipertiroidizm: Tiroid glandının işlevinin artışına bağlı olarak salgılanan hormon miktarının artmasıdır.

- Tirotoksikoz: Dokuların yüksek yoğunlukta tiroid hormonları ile karşılaşması sonucu gelişen klinik görünüm ya da sendroma verilen isimdir.

Hipertiroidili hastaların %70-85'inde neden toksik diffüz guatr (Graves Hastalığı)'dır. Bunu toksik adenom ve toksik multinodüler guatr ile bazı tiroiditler takip eder. Tirotoksikoz durumunda değişik organ ve sistemleri ilgilendiren bulgu ve belirtiler saptanabilir.

Tirotoksikozda bulgu ve belirtiler

-Guatr: Diffüz, soliter veya multinodüler olabilir. Göz Belirtileri: Canlı bakış, okülopalpebral asinerji, okülofrontal asinerji, seyrek göz kırpma.

Graves Oftalmopatisi:

Ekzoftalmus, proptozis, konjestif okülopati, kornea ülserasyonu, optik nörit. Sinirlilik, ince tremor, myopati, terleme, termofobi, ince, yumuşak, sıcak ve pigmentli deri. Saçlar ince ve yumuşak. Kardiovasküler sistem bulguları: Çarpıntı, taşikardi, efor dispnesi, atrial fibrilasyon, nabız basıncı artışı ve sistolik üfürüm. Zayıflama, halsizlik, osteoporoz, glikoz intoleransı, poliüri, polidipsi, kadın hastalarda oligomenore, amenore (68).

2.6.2. Graves Hastalığı

Graves hastalığı, tiroid hormonlarının fazla salgılanması sonucu ortaya çıkan hipertiroidizm ve diffüz guatrın yanısıra çok sayıda semptom ve bulguyla karakterize, nedeni tam olarak aydınlatılamamış otoimmün bir hastalıktır. Her yaşta görülebilmesine karşın, sıklıkla genç, kadın hastalarda ortaya çıkar (68). Hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir. Genellikle tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür (84). Graves hastalığının klasik triadı; toksik diffüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödem'dir. Hastalarda bu özelliklerden bir veya daha fazlası bulunabilir (68). Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada Graves hastalığını ekarte ettirmez. Oftalmopatinin gelişimi hipertiroidizm şiddetinden bağımsız olabilir (68).

Hastalığın tedavisinde; medikal tedavi, I-131 tedavisi ve cerrahi tedavi üç önemli seçenektir. Avrupa ve ABD'de yaklaşık %80, Japonya'da da yaklaşık %30 oranda ilk basamak medikal tedavidir (69). Bununla birlikte Avrupa ve ABD'de I-131 tedavisi, gittikçe artan oranda ön sıraya geçmektedir (70). Cerrahi tedaviye başvurma oranı ise Japonya'da daha fazla olmak üzere yaklaşık %2-5 oranındadır (70).

2.6.3. Toksik nodüler guatr

Bu başlık altında iki ayrı patoloji mevcuttur. Bunlar; toksik soliter nodül (TSN) ve toksik multinodüler guatr'dır (TMG). TSN ve TMG' de nodüller diğer tedavi yöntemleri ile tamamen ortadan kaldırılamayacağı için, seçilecek ilk tedavi yöntemi cerrahi tedavi olmalıdır (75).

- Sıcak Nodül: Radyoaktif iyot izotoplarını artmış bir şekilde tutan nodüllerdir.
- Otonom Nodül: TSH kontrolünde olmayan, ve T3 ile süprese edilemeyen sıcaknodüllerdir. Bütün otonom nodüller sıcakken, sıcak nodüllerin ancak bir kısmı otonomdur. Serum TSH düzeyinin baskılanmış olması tiroid bezinin otonom çalıştığını gösterir(23).
- Toksik Nodül: Hipertiroidizm semptomlarına yol açan otonom nodüllerdir. Tüm toksik nodüller otonomken, otonom nodüllerin hepsi toksik değildir.

2.6.3.1. Toksik Multinodüler Guatr (TMG)

TMG gelişmesinde, nodüllerin büyüklüğünden ziyade sayısı önemlidir. TMG'li olguların %20'sinde tiroid bezinin belirgin bir şekilde büyüme yapmadığı da akılda tutulmalıdır. TMG olgularında medikal tedavide kalıcı

remisyon oranı graves hastalığına göre çok daha düşük olup, %5'ten fazla değildir (70). Ayrıca guatrın büyüklüğü ve bası semptomları da tedavi seçimini etkileyen bir diğer husustur. Tüm veriler göz önüne alındığında; çabuk kontrol gerektirmeyen orta ve hafif hipertiroidizm semptomları bulunan yaşlı hastalarla, cerrahi kontrendike olan hastalarda radyoaktif iyot tedavisi ilk tercih olabilir. Kanseri şüphesi, büyük guatr, bası semptomu, düşük I-131 uptake'i, hızlı kontrol gereken ve şiddetli hipertiroidizm bulguları olan hastalarda cerrahi tedavinin seçilmesi daha uygun olacaktır. TMG'de bırakılacak doku miktarı 10-15 gramı geçmemelidir (76). Bu hastalara bilateral subtotal tiroidektomi, dominant nodül varlığında o tarafa total tiroidektomi uygulanması uygun bir yaklaşım olarak kabul görmektedir.

2.6.3.2. Toksik Soliter Nodül (TSN)

Otonom olmayan yani TSH'ya bağımlı nodüller genellikle tiroid hormonu ile süprese edilebilir. Ancak otonom nodüllerin baskılanma şansı yoktur. Otonom nodüller 2.5-3 cm boyutuna ulaştıklarında toksik hale gelme ihtimalleri artar. Fazla hormon üretimine bağlı (genellikle 3 cm üzerindeki nodüller) hipofizer TSH yapımı baskılanmış olduğundan, nodül dışı tiroid dokusu atrofiye uğrar. Serum T4'ü normal bulunurken serum T3 artmış olabilir (T3 toksikozu) (68). Toksik karakter kazanmış otonom nodüllerde kanser görülme oranının, serilere göre değişmekle beraber %4'e kadar çıktığı belirtilmektedir (70). Toksik soliter nodüllerde medikal tedavi ile kalıcı remisyon sağlama oranı çok düşüktür. İyot tutulumu az olduğundan RAI tedavisi ancak yüksek dozlarda etkin olmakta, nodül çapı arttıkça gerekli doz da artmaktadır. TSN'lerde kontrendikasyon yoksa, hasta medikal tedavi ile ötiroid hal getirildikten sonra cerrahi tedavi ilk seçenek olmalıdır(70). Önerilen cerrahi yaklaşım nodülünün olduğu tarafa subtotal veya total lobektomi ve istemektomidir.

2.6.4. Tiroiditler

Tiroiditlerin (subakut tiroidit, sessiz tiroidit, kronik tiroidit) gidiş sırasında görülen tirotoksikoz, tiroid bezindeki inflamasyon nedeniyle follikül epitelyum bütünlüğünün bozulmasına bağlıdır. Bu şekilde tiroid hormonları ve iyodoproteinler follikül dışına sızar ve dolaşıma geçer (68). Subakut tiroidit genellikle bir viral enfeksiyon sonrası gelişir. Ağrısız tiroidit genellikle kadınlarda postpartum dönemde gelişen ve 3-6 ayda kendiliğinden gerileyen bir klinik tablodur. Radyasyon tiroiditinde ise radyasyona bağlı tiroid bezi hasarı depolanmış tiroid hormon salınımına neden olur (68,84).

2.6.5. Ekzojen Hipertiroidizm

Tirotoksikozis factita: Dışarıdan yüksek doz tiroid hormonu alımına bağlı gelişen tirotoksikozistir. Tiroid hormonu ilaç şeklinde alınmış olabileceği gibi, kilo problemi olan hastalarda ve psikiatrik bozukluğu olan hastalarda da bu tür alımlar söz konusudur (68).

Jod-Basedow: Dışardan iyot alımı sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla iyotun profilaktik olarak kullanıldığı endemik guatr bölgelerinde görülür. İyatrojenik hipertiroidizmde (tirotoksikozis medikamentoza): Günlük 300gr Levotiroksin ya da 75gr Levotironin'in uzun süre, hastaya verilmesi klinik olarak hipertiroidi gelişimine sebep olur (TSH baskılanıştır) (84).

2.6.6. Ektopik hipertiroidizm

Struma ovarii adı verilen ektopik tiroid dokusu içeren over teratomları ve folliküler tiroid karsinomu metastazlarına bağlı gelişen tirotoksikoz durumudur(84).

2.6.7. Uygunsuz Tsh Salınımı

TSH düzeyinin normal ya da yüksek olması söz konusudur ve başlıca 2 nedene bağlı olabilir;

2.6.8. Tiroit Karsinomu

Tiroid kanserleri nadiren hipertirodizme sebep olabilirler. Folliküler tiroid karsinomlarında tümörün otoimmün proçesi stimüle etmesine bağlı olarak hipertiroidi gelişir(84).

2.6.9. Trofoblastik Hastalıklar

Koriyonik gonadotropin salgısındaki artış, TSH reseptörlerini uyararak hipertiroidizme yol açmaktadır.

2.6.10. Gebelik Hipertiroidizmi

Hiperemesis gravidarumlu gebelerde geçici olarak, muhtemelen yüksek hCG seviyelerine bağlı hipertiroidizm gelişebilir(84).

2.6.11. Tiroit Bezinin Benign Hastalıkları

2.6.11.1. Guatr Tanımı ve Multinodüler Guatr

Tiroid bezinin herhangi bir nedenle büyümesine guatr denir. Bezin büyüklüğü, objektif bir şekilde hacim ya da boyut olarak ultrasonografi ile belirlenebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün derecelendirmesinde ise guatr subjektif olarak saptanır (23,79,80).

Guatr endemik ya da nonendemik olarak sınıflandırılabilir. İyot eksikliği olan bölgelerde, nüfusun %10'undan fazlasında guatr ortaya çıkıyorsa; bu endemik guatr olarak adlandırılır. İyot kaynakları yeterli olan ülkelerde ise, insanlara yiyecek ve ilaçlarla fazla miktarda iyot verildiğinde, tiroid hormon sentezi azalmasına bağlı olarak guatr gelişir; bu da nonendemik guatr olarak adlandırılır (23,79,80).

Multinodüler guatr (MNG) ise; tiroid bezinin birçok yerinde nodüllerin büyümesiyle oluşur. Tiroid nodülleri; toksik ya da nontoksik, diffüz ya da nodüler ve soliter nodül ya da multiple nodüler şeklinde sınıflandırılabilir (81). Soliter nodüler guatlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilen 1.5 cm'nin altındaki nodüllerde hem klinik hem de sitopatolojik malignite kriterleri yoksa; medikal tedavi ile izlem yapılabilir. Diffüz ve ötiroid guatlarda, supresyon tedavisinin yararı olmakla birlikte, soliter nodüllerde bu tedavinin yararı sınırlıdır (83). Supresyon uygulanan hastalar yakından izlenmeli, her yıl ultrasonografi ile nodülün büyüüp büyümediği belirlenmeli ve sitopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Tedavi altında iken büyüyen nodülde tek tedavi cerrahidir (23,85).

Multinodüler guatlarda, kötü kozmetik görünüm, hava yolu tıkanıklığı, malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi önerilmektedir. Baş ve boyuna radyasyon almış veya ailede tiroid kanseri öyküsü olan multinodüler guatrlı hastalarda, kanser riski %40'tır. Ayrıca; bu hastaların yarısında kanserin, dominant nodül dışındaki bir bölgede yerleştiği gösterildiğinden, cerrahi tedavi endikedir. Küçük asemptomatik MNG'de, ultrasonografi ile izlem yapılabilir. Büyüyen nodüller, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile malignite gelişimi açısından takip edilirler (80).

2.6.10.2. Enflamatuvar Hastalıkları

Günümüzde tiroidit terimi yalnız tiroid bezinin inflamatuvar hastalıkları için değil, belirgin özellikleri fibrozis veya lenfositler infiltrasyon olan

hastalıkları için de kullanılmaktadır (86). Tiroid infeksiyonları akut, subakut ve kronik olmak üzere 3'e ayrılabilir (87). Subakut tiroiditler; subakut granümatöz tiroidit ve subakut lenfasitik tiroidit olmak üzere iki gruba ayrılır. Kronik tiroiditlerin Hashimoto tiroiditi ve Riedel tiroiditi olmak üzere başlıca iki tipi vardır.

Akut Süpüratif Tiroidit: Tiroid bezinde bakterilerin yol açtığı piyojenik bir infeksiyon hastalığıdır (86,87,88). En sık etken *Stafilokokus Aureus*'tur (87,88). Çocuklarda ve kadınlarda daha çok rastlanır. Akut tiroidit sıklıkla süpürasyon ve abse oluşumu ile birliktedir. Hastalık boynun ön tarafında şiddetli ağrı, ateş ve titreme ile başlar. Boyun hareketlerinde ağrı, ciltte kızarıklık, ısı artışı, dispne gibi şikayetler gelişebilir. Tedavide antibiyoterapi uygulanır. Eğer abse gelişmişse cerrahi drenaj gerekmektedir.

Subakut Granümatöz Tiroidit: Hastalık 1904 yılında De Quervain tarafından tarif edilmiştir. En sık 20-50 yaş arasında ve kadınlarda görülür (88). Hastalığın viral kaynaklı olduğu düşünülmekte olup, çeşitli virüslere ait antikolar saptanmıştır (87,88). Hastalığın gelişmesinde genetik bir predispozisyon bulunduğu ve tüm etnik gruplarda hastalık ile HLAB35 arasında yakın bir ilişki bulunduğu belirtilmiştir (86,88,89). Çoğunlukla üst solunum yolu infeksiyonunu takiben gelişir (88). Halsizlik, ateş, boyun ağrısı ve kas ağrısı genellikle mevcuttur. Kanda artmış T3 ve T4 düzeyleri ile birlikte iyot uptake süpresyonunun bulunması subakut granümatöz tiroidit için tipiktir. Bulgular genellikle 4 ila 10 hafta içinde kaybolur. Kortikosteroid kullanımı ile bu süre azalır (88).

Subakut Lenfositik Tiroidit: Hastalıkta genellikle tirotoksikozda görülen semptom ve bulgular görülmektedir. Geçici tirotoksikoz ve %50-60 oranında glandda büyüme tespit edilir (88). Ancak hassasiyet nadiren görülür. Hastaların %40'ında 4 ila 16 hafta süren geçici hipotiroidi dönemi olur. %5'ten azında hipotiroidi kalıcı hal alır.

Tedavide antitiroid ilaçlar fayda sağlamazken, prednizolon tedavisi semptomları ve inflamasyonu azaltabilir. Hipotiroidi döneminde ise T4 verilerek semptomlar tedavi edilebilir.

Hashimoto Tiroiditi: Otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi en sık görülen tiroidit şeklidir. Kadınlarda 9 misli fazla görülür (87). En sık 30-60 yaşlarda ortaya çıkar. Klinik belirtiler nonspesifik olmakla beraber hastaların %20'sinde hipotiroidizm belirtileri ilk bulgulardır. Literatürde tiroid papiller kanseri ile Hashimoto tiroiditi arasında %1 ila 23 arasında değişen birliktelikler bildirilmiştir (88,90). Hastaların %50-80'inde tiroglobulin antikörleri, %90-100'ünde mikrozomal antikörler bulunur (86,87,89). Tedavide hormon replasmanı uygulanıp, ancak bazı belirtileri ve habaset şüphesi bulunanlarda cerrahi düşünülmelidir (88).

Riedel Tiroiditi: 1896 yılında Riedel tarafından tarif edilmiştir. Çoğunlukla 30-60 yaş arasında görülür (89). Ağrısız, yavaş büyüyen taş gibi sert kitle mevcuttur.

Hastalar genellikle ötiroid halindedir. Obstrüksiyon bulguları varlığında cerrahi yöntemler uygulanır (wedge rezeksiyon).

2.6.10.3. Tiroit Bezinin Selim Tümörleri

Yapılan çalışmalarda tüm insanların yaklaşık %4'ünde tiroid nodülü olduğu saptanmıştır. Bunların %50'sinde tek, %50'sinde ise çok sayıda nodül mevcuttur (91).

Ancak küçük çapta nodülü olan ve fizik muayenede saptanamayan nodüller bazen bir ömür boyu semptoma neden olmazlar. Çoğu insidental olarak saptanırlar. Semptoma yol açtıkları zaman kanama, nekroz, kistik dejenerasyon, kalsifikasyon gibi bir komplikasyon akla gelmelidir. Tiroid nodülleri normal bez lobülü veya herhangi bir fokal lezyon olabileceği gibi karsinom da olabilir. Adenomlar ise histopatolojik olarak saptanan, spesifik,

yeni ve benign bir doku büyümesidir. Tiroid bezinin benign tümörleri denilince akla foliküler adenomlar gelmektedir (91).

ADENOMLAR: Histolojik inceleme ile saptanan, spesifik olarak yeni ve selim doku hiperplazisidirler.

- Foliküler adenomlar: Foliküler hücre klonlarının aşırı üretimi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir(91). İyi sınırlı tek lezyonlar şeklinde olup, genellikle adenomu normal tiroid dokusundan ayıran bir kapsül vardır. Hücresel özellik ve içerdikleri kolloid miktarına göre alt gruplara ayrılırlar.
- Kolloid adenomlar: Jelatinöz kıvamda nodüler guatr lezyonlarına benzerler. Malign otansiyel taşımazlar. Büyük miktarda kolloid içeren folikülerden oluşurlar.
- Hürthle hücreli adenomlar: çoğu zaman malignite potansiyellerini saptamak zor olduğundan genellikle 'Hürthle hücreli neoplazm' olarak adlandırılırlar. Cerrahi girişim çoğu zaman kaçınılmazdır.
- Fetal adenomlar: Küçük foliküllerden oluşan tiroid adenomu olup, malignite potansiyelleri oldukça düşüktür.
- Embriyonel adenomlar: Normal tiroid dokusuna benzeyen üç boyutlu şeritler halinde yerleşen hücrelerden oluşurlar.
- Papiller adenomlar: Malignite potansiyelleri oldukça yüksektir. Cerrahi endikasyon kaçınılmazdır.

TERATOMLAR: Tiroid bezinde teratom oldukça ender görülmektedir. Çoğu benign olmakla beraber malign teratomlar da görülebilir.

Tedavi: Tiroid adenomları malignitelerden mutlak suretle ayrılmalıdır. Prolifere olarak bası belirtilerine yol açan, ayrıca klinik olarak hastayı rahatsız eden adenomlarda, adenomun olduğu tarafa total lobektomi yapmak uygun cerrahi tedavidir (91).

2.6.11. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Amerikan Tiroid Derneği (ATA), tiroid nodüllerine ve diferansiye tiroid kanserlerine karşı tanı, tedavi ve takip prensipleri konusunda kılavuzunu revize ederek Kasım 2009 tarihinde Thyroid Dergisinde yayınlamıştır. Tiroid nodülleri genellikle insidental olarak saptanır (FM, karotis doppler, MR, BT) ve bu vakaların klinik önemi tiroid kanserini ekarte etmektir. Baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü ve ailede tiroid kanseri öyküsü olanlarda malignite prevelansı yüksektir. Bilinen veya tiroid nodülü açısından şüpheli tüm hastalara tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır. Çapı 1 cm üstünde nodüllere sonografik özelliklerine bakmaksızın İİAB önerilmektedir, 1 cm'den küçük nodüllere İİAB endikasyonları – kuşkulu USG bulguları, patolojik LN, tiroid kanseri öyküsü, baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü ve PETde pozitif tutulumlu nodül mevcutluğu (95).

Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile tanı neredeyse konabilir. Özellikle çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyon alan ve belli coğrafi bölgelerde ikamet eden hastalarda fizik muayene bulguları doğrultusunda tanıya ulaşmak mümkündür(93).

Soliter tiroid nodüllerinde malignite riskini arttıran kriterler:

1. Yirmi yaşından küçük, altmış yaşından büyük olmak,
2. Ailede tiroid nodülü öyküsünün olması,
3. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır.
4. Çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyon alımı riski arttırır.

Bu konuda yapılan bir çalışmada çocukluk çağında radyasyonla karşılaşan ve 30-40 yıl izlenen hastalarda, %37 sıklıkla tiroid nodülüne ve %10 sıklıkla tiroid kanserine rastlanmaktadır. Gelişen bu kanserlerin çoğunluğunu papiller karsinomlar oluşturmaktadır (78).

Nodül çapının 3 cm' den fazla olması malignite kuşkusunu artırır.

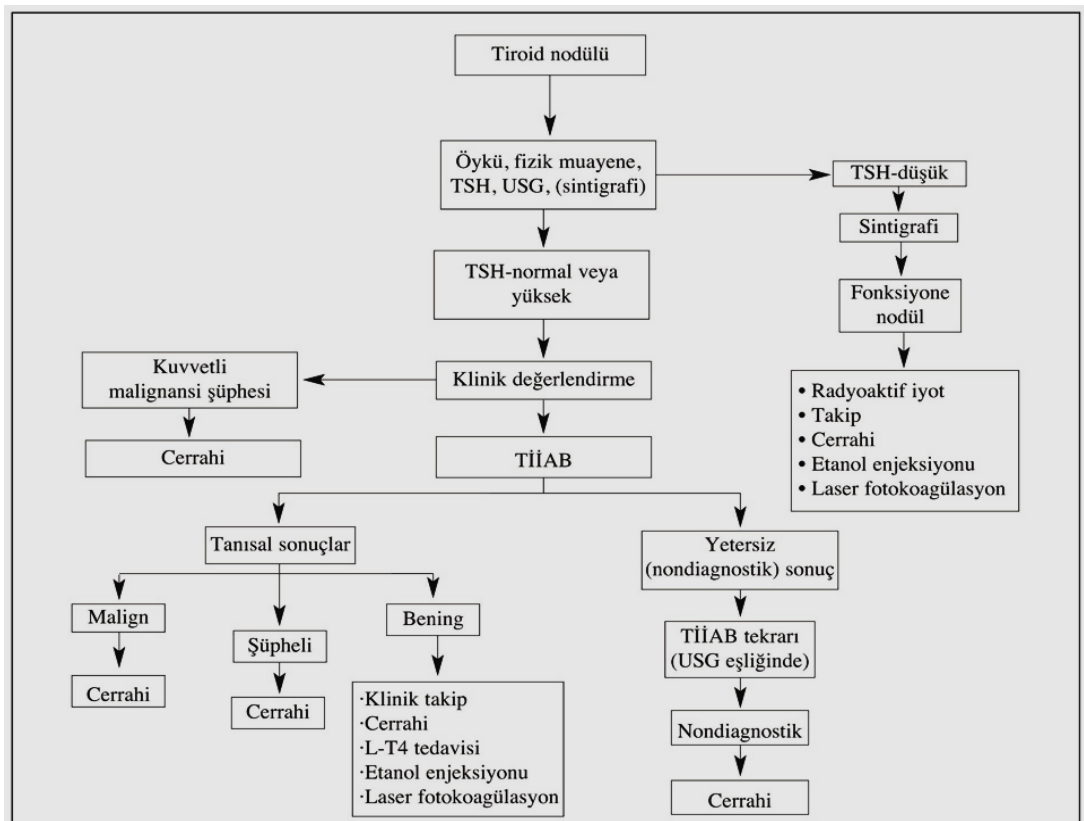
6. Nodülde kısa süre zarfında olabilen büyüme, ağrı gibi değişimler malignite şüphesini akla getirmelidir.

7. Bazı coğrafyalarda daha yaygın görülür. Ülkemizde karadeniz ve iç anadolu bölgelerinde daha sık görülmektedir.

8. Beraberinde ses kısıklığı, disfaji, vena kava sendromu, boyunda palpabl lenf nodülü varlığı.

9. Multiple endokrin neoplazi öyküsü bulunması,

10. Daha önce tiroid kanseri nedeniyle tedavi edilmiş hastada yeni nodül oluşması malignite ihtimalini artırır.



Şekil 2.3. Nodüler tiroid hastalığının değerlendirilme şeması (95). Görüldüğü gibi nodüler guatrda ilk işlem İİAB olmaktadır.

İİAB sonuçları 4 gruba ayrılır: malign, kuşkulu neoplazm, benign ve nondiagnostik. İİAB foliküler hücreli adenomu ve hurthle hücreli adenomu karsinomdan ayıramaz. Bu ayrımı yapmak için damar ve kapsül invazyonunun gösterilmesi gerekir. Bu da ancak histopatolojik inceleme ile yapılabilir. İİAB'nin negatif olması kanser olmadığı anlamına gelmez. Nodülün diğer özellikleri göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır (93).

Tedavi:

1. Malignite tanısı konulmuş 1cmden büyük nodüllerde total tiroidektomi önerilmektedir
2. 1 cmden küçük malign nodüllerde baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olmayan, lenf nodu tutulumu olmayan, ünifokal intratiroidal vakalarda sadece lobektomi uygulanabilir.
3. Kanıtlanmış servikal metastatik LN olan hastalara lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır.
4. Profilaktik santral kompartman LN diseksiyonu T3 ve T4 papiller kanserli hastalara önerilmektedir
5. Şüpheli biopsi sonucu olan hastalarda malignite risk faktörleri mevcutsa total tiroidektomi önerilmektedir (95).

Ultrasonografide saf kistik tiroid nodülü saptanan hastalarda İİAB hem tanı amaçlı, hem de tedavi yöntemi olarak kullanılır. Büyük bir çoğunluğu selim karakterdedir. Kist aspirasyonundan sonra geride solid komponent kaldıysa, İİAB ile kalan dokudan biopsi alınmalıdır. Nüks eden kitlelerde aspirasyon 3 kez tekrarlanmalıdır. Dört kez yineleyen kistlerde cerrahi endikasyon söz konusudur. Çapı 4 cm' den büyük olan kistlerde direkt cerrahi endikasyon mevcuttur. Kistler eğer tiroglossial kaynaklı ise yine cerrahi endikasyon vardır (93).

2.6.12. Tiroit Kanseri Gelişimi ve Onkogenez

Tiroid malignitelerinin çoğu yavaş seyirlidir. Çoğunluğu yaşam süre ve kalitesini etkilemez. Pek az bir kısmı ise lokal nüks ve metastazlar yaparak mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Günümüzde tiroid kanserinde prognozun yaş, tümör boyutu, histolojik grade, lokal yayılım ve uzak metastazlara bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Tiroid hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması için hücreye önce bir stimulus gereklidir. Uyarıların bağlandığı reseptörler aracılığı ile sitoplazmada bulunan sinyal aktarım proteinleri aktive olur, hücre çekirdeğinde bulunan transkriptörler aktive edilerek gen aktivasyonu ve protein sentezi başlar. Böylece ilgili gen de transkripsiyonlar başlar. Bu genlerin tümör başlangıcı ve gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Beraber bulunduklarında ise tümör oluşturuıcı etkileri artmaktadır. Özellikle burada belirtilmesi gereken nokta, bir dizi hücre p53 mutasyonuna uğrar ise oldukça invazif bir kanser olan anaplastik karsinomun ortaya çıkacağıdır. Yine tümör süpresör genlerin kaybı, anaplastik tiroid kanserlerinde %42 oranında saptanmaktadır (95).

Tiroid kanserleri Gen ürünleri:

Papiller tiroid karsinomu - Ret /PTC, c-met, H-ras, trk, myc, fos

Foliküler tiroid karsinomu - K-ras, myc, fos

Medüller tiroid karsinomu - Ret, Ret / MTC

Anaplastik tiroid karsinomu - P53

2.6.13. Tiroit Kanserleri ve Cerrahi Tedavisi

Tiroid kanserlerinde kadın/erkek oranı 3/1'dir. İyi diferansiye tiroid karsinomlarında yaşam beklentisi yüksektir. Hastaların çoğu başka hastalıklar nedeni ile kaybedilmektedir. Tiroid kanserlerinin nasıl tedavi edileceği konusunda dünyanın farklı yerlerinde farklı protokollerin

uygulanması ve tedavi konusunda tam bir mutabakat sağlanamamış olması hastalığı daha önemli bir noktaya taşımaktadır (94,95).

Tiroid kanserleri, endokrin kanserler içinde over kanserlerinden sonra ikinci sıradadır. Kanserden ölümlerde tiroid kanserinin oranı %0,4 tür (95). Toksik nodüler guatr vakalarının %1'inde, nontoksik multinodüler guatr vakalarının %4-16'sında, soliter tiroid adenomlarının %33'ünde kansere dönüşme tarif edilmiştir.

Eksternal alınan radyoterapi, beslenme faktörleri (iyot eksikliği, guatrojenler), hormonal faktörler, alkol ve selim tiroid hastalığı, tiroid kanserinin etyolojisinde yer alan faktörlerdir. Yapılan hayvan deneylerinde artmış TSH düzeylerinin tiroid tümörlerine yol açabileceği ortaya konmuştur (97).

Tiroid karsinomlarında klinik bulgular kanser türüne ve hastalara göre oldukça geniş bir alanda farklılık gösterir. Genellikle iyi diferansiye tiroid karsinomları uzun süreden beri varolan ve gelişme göstermeyen asemptomatik kitleler halinde başvururlar. Bununla birlikte uzun süreden beri sessiz duran guatrda hızlı bir büyüme veya yeni gelişen bir tiroid kitlesi şeklinde de ortaya çıkabilir. Ancak esas olarak papiller ve foliküler karsinomların %70'i, medüller karsinomların %50'si asemptomatik seyreder.

Erişkin popülasyonun %4-7'sinde klinik olarak belirgin tiroid nodülü mevcuttur. Ancak bu nodülerin çoğu benign olup, malignite oranı %5'tir(95). Otopsi raporlarında insidental olarak rastalanabilen tiroid karsinomları yaşam süresinin uzun olabileceğini akla getirmektedir. Okült karsinomlar genelde benign davranışlıdır. Anaplastik tip tiroid karsinomunda ortalama yaşam beklentisi 1 yıldır. Papiller, foliküler ve hürthle hücreli karsinomlar primitif dokulardan kaynaklanırlar. Bu dokular tiroksin ve triiyodotironin yapımından sorumludurlar. Medüller karsinomlar nöral krestten kaynaklanırlar. Foliküler hücrelerden kaynaklanan tiroid kanserleri, indiferansiye (anaplastik) ve diferansiye (papiller, foliküler, hürthle hüç.) karsinomlar olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Mikst papiller-foliküler karsinomlar ve papiller karsinomun foliküler varyantı, papiller kanserler içinde sınıflandırılır.

Hastalara tiroid kanseri tanısını koyabilmek için sintigrafi, ultrasonografi ve İİAB yaklaşım triadı çok önem kazanmaktadır(91). Komplike vakalarda boyun ve toraks MRG çalışmaları giderek önem arzetmektedir. Sonuç olarak diyebiliriz ki, tiroid kanseri birçok hastada insidental olarak saptanabileceğinden tanıda bize yardım edebilecek tüm tetkikler yapılmalı fakat cerrahi yaklaşıma yardımcı olamayacak gereksiz tetkiklerden özellikle kaçınılmalıdır. Anaplastik varyasyonlar tiroid karsinomlarında her zaman varolabilir.

2.6.14. Tiroit Papiller Karsinomu

Tüm tiroid karsinomları içerisinde %80-90 sıklıkla en sık rastlanan tiptir. Yaş grubu olarak genç (20-40 yaş) insanlarda görülme eğilimindedir. Oldukça yavaş gelişir ve yavaş seyirlidir. Uzun dönem lokalize kalma eğiliminde olduğundan iyi bir prognoza sahiptir. Eksternal alınan radyasyon dozu ile geç dönemde papiller kanser oluşum sıklığı artmaktadır. Papiller kanser tiroid folikül hücrelerinden köken alır. Mikroskopik olarak büyük veziküller arasında düzensiz nükleus yapıları vardır. Papiller karsinomlarda %40-50 oranında, papillaların fibrovasküler stroma bölgelerinde "Psammom cisimcikleri" olarak adlandırılan tabaka şeklinde kalsifikasyonlar bulunur(99). Radyolojik tetkiklerde kitle içinde psammom cisimlerinin görülmesi patognomoniktir (100). Papiller kanserlerin yaklaşık %8-13.8'inde tümör bir kapsül ile çevrelenmiştir (99). İyot tutma yeteneği sayesinde TSH ile uyarılabilen, tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyebilen tümörlerdir. Bu kitleler tiroid dokusu gibi çalışırlar.

Lezyon eğer tek tiroid lobunda ise eski araştırma ve kaynaklara göre istmusuda içine alan tek taraflı lobektomi yeterlidir. Ancak yeni yapılan çalışmalarda asıl lezyonun karşı tarafında bulunan lobda da mikrokanser görülme olasılığı %85 olarak bulunmuştur. Yine Russel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda papiller kanserlerde birden çok odakta kanser görülme oranını %87.5 olarak bulunmuştur (100). Literatürde multifokalite ile ilgili

olarak %20 ile %88 arasında oranlar verilmektedir (101). Bu nedenle seçilecek cerrahi tedavi şekli total tiroidektomi olmalıdır. Papiller kanserlerde de indifferansiye gelişim süreci olabileceğinden total tiroidektominin önemi daha da artmaktadır.

Lenfatik yolla metastaz yapma eğilimindedir. Ameliyattan sonra TSH'yi kontrol altında tutmak için ömür boyu tiroid hormon replasman tedavisi gerekebilir. Tiroid operasyonlarından sonra yapılan I-131 ablasyon tedavisi ve TSH baskılama süreci ile hastalığın sürvisi anlamlı ölçüde uzamaktadır. Hastalarda varolan akciğer metastazları da I-131 ablasyon tedavisine çok iyi cevap vermektedir.

Çapı 1 cm'den küçük olan kanserler okült papiller kanser olarak adlandırılır. Ayrıca Dünya Sağlık Teşkilatı "Papiller mikrokarsinom" deyimini kullanmıştır. Çoğu zaman papiller karsinomların tiroid içi büyüklüğü 1cm'yi geçmesine rağmen kapsül invazyonu sık değildir. Papiller mikrokarsinomlu olgularda yapılan çalışmalarda; multifokal ve bilateral bulunma oranları %20 olarak, bölgesel lenf nodlarına metastaz oranları ise %23-67 olarak saptanmıştır (90,93). Çeşitli otopsi çalışmalarında okkült papiller kanser oranları %2 ile %36 arasında bulunmuştur. Okkült papiler kansere bağlı mortalite oldukça nadirdir (99).

Klinik bulgular çeşitlilik gösterebilir. Tiroid bezinde sert ağrısız bir nodü1 veya nodüller bulunabilir. Servikal lenfadenopatiye karşımıza çıkabilir. Uzak metastaz bulgusu ilk bulgu olabilir. En sık akciğer ve kemik metastazları görülür. Tanı anında ses kısıklığı olabilir. Çocuklarda tanı anında %80 oranında servikal lenfadenopati, %15 oranında akciğer metastazı bulunmaktadır.

Cerrahi tedavi:

Papiller tiroid karsinomları yavaş seyirli, lokalize kalma eğiliminde olan, seyrek metastaz yapan, oluşumu için uzun yıllar gereken, tedaviye çoğu

zaman olumlu cevap veren bir tümör olduğundan amaç hastaların normal hayat süresinin yeniden kazandırılmasıdır. Ancak cerrahi tedavide tam bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Yapılabilecek minumum operasyon, lezyonun olduğu tarafı içine alan lobektomi ve istmusektomidir(100). Bu girişimde karşı taraftaki rekküren laringeal sinir ve paratiroidlerin zarar görme riski yoktur. Ancak bu olgularda yaklaşık %7 oranında lokal rekürrens görülmekte, ve bunların da yarısı mortal seyretmektedir. Son yıllarda birçok araştırmacı lezyonların total veya totale yakın tiroidektomi ve istmektomi ile tedavi edilmesinden yana tavır koymuşlardır. Son yapılan çalışmalarda hipertiroidi vakalarında bile, total tiroidektomi yaklaşımı ön plana çıkmaktadır. Keza hipertiroidili hastalarda da karsinom görülebildiğinden, total tiroidektominin önemi ortaya çıkmaktadır. Papiller karsinomlarda total tiroidektomi tercih edilmesinin çeşitli nedenleri ortaya konmuştur (101):

- Papiller karsinomlarda tümörün multisentrik olma eğiliminin fazla olması,
- Kemik metastazlarını saptamada radyoaktif iyot ile tüm vücut taraması yapılabilmesi için,
- Kalan tiroid dokusundaki mikroskopik kanser odaklarından indifferansiye kanser gelişebileceğinden,
- Tiroglobulinin bir belirteç olarak kullanılabilmesi için,
- Radyoaktif iyot dozunu terapötik olarak azaltmak için de tiroid kitlesinin olabildiğince küçültülmesi gereklidir.

Sonuç olarak papiller tiroid kanserlerde ideal tedavinin total tiroidektomi olduğu söylenebilir. Yine hastaların tümüne santral lenfatik disseksiyon uygulanması, bu bölgeden çıkacak metastazlara müdahalenin zorlaşmasından dolayı bazılarınca önerilmektedir. Lateral boyun

disseksiyonu ise yalnızca bu bölgeye metastaz saptanırsa uygulanmalıdır. Disseksiyon modifiye radikal boyun disseksiyonu şeklinde olmalıdır.

Radyoaktif iyot tedavisi

Radyoaktif iyot, tiroid karsinomlarında hem metastazların saptanması hem de tedavisinde kullanılır. Tümör hücreleri TSH'nın etkisi ile I -131' i tutarlar. Ancak papiller kanser tedavisinde radyoaktif aktif iyot rutin bir tedavi yöntemi olmamalıdır. Yalnızca cerrahi olarak tedavi edilemeyen metastazlarda uygulanmalıdır.

TSH' nın baskılanması

TSH'nın baskılanması ile tümör dokusunun büyümesi engellenir ve bakiye dokunun supresyonu sağlanır. Bu amaçla hastalara ömür boyu T4 ile süpresyon uygulanmalıdır.

Prognoz

Genel olarak insanlarda görülen tüm solid tümörler içinde en iyi prognozlu tümörlerdendir. 10 yıllık sağkalım %85'dir. Papiller tiroid karsinomlarında cerrahi ve diğer neoadjuvan tedavilerden sonra nüks veya metastaz sıklığı fazla değildir. Modifiye radikal lenf nodu disseksiyonun ve matastatektominin sürviye katkıları konusu halen tartışmalıdır (100).

Foliküler Tiroid Karsinomu

Foliküler tiroid kanseri, papiller kanserden sonra ikinci sıklıkta görülen diferansiye tiroid kanseridir. Tiroid kanserlerinin %5-15'ini oluştururlar (103).

Foliküler epitelden kaynaklanırlar. İleri yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Özellikle 50 yaşını aşmış kadınlarda sıktır. Genellikle tek ve ünisentrik, kapsüllü tümörlerdir. Küçük boyutlarda olma eğilimi fazladır. Yavaş bir seyir ve gelişim izlemesine rağmen yaygın damar ve kapsül invazyonu olan büyük tümörlerde prognoz kötüleşmektedir. Uzun zamandan beri varolan guatr zemininden gelişebilir. Endemik guatr olan bölgelerde sık rastlanır. Çoğu vakada soliter tek nodül şeklindedir. Foliküler karsinomlar bölgesel lenf bezlerinden çok akciğer ve kemiklere kan yoluyla metastaz yapma eğilimindedirler (104,105).

Uzak metastaz sıklığı %3-33 arasında bulunmuştur. Özellikle kemik, akciğer ve karaciğer metastazları sıktır (103). Litaratürde tiroid dokusu içinde iken bile uzak matastazlar bildirilmiştir.

İİAB yapılan hastalarda foliküler adenom ile karsinom ayrımı yapılamayacağından foliküler neoplazi sonucu ile karşılaşarsak, lezyonun olduğu tarafa lobektomi ve istmusektomi yapıp, frozen sonucuna göre total tiroidektomi uygulanabilir. Adenom, karsinom ayrımında en önemli husus kapsül ve kan damarı invazyonudur(103).

Klinik olarak hastalarda genellikle ötroidi tablosu vardır. Ancak tüm tiroid karsinomlarında olabileceği gibi bazen sıcak bir nodülle de karşımıza çıkabilir. Bazen multinodüler guatr nedeni ile opere olan hastaların patoloji raporlarında foliküler karsinomlarla karşılaşılabilir. Büyük boyutlara seyrek olarak ulaştığı için genellikle fizik muayene bulgusu vermez. Ayırıcı tanıdan adenom ile karsinom ayrımı yapılmalıdır.

Eğer mikroskopik olarak az da olsa papiller yapılar varsa, optik olarak şeffaf nükleuslar (Orphan Annie nükleusu) bulunuyorsa ve bu görünüme psammoma cisimleri eşlik ediyorsa bu varyasyonun adı papiller tiroid karsinomunun foliküler varyantıdır. Zira bu tümörler papiller tiroid karsinomu gibi seyrederler.

Tedavi

Seçilmiş bazı foliküler kanser olgularına yapılabilecek minumum cerrahi operasyon, lezyonun bulunduğu tarafa lobektomi ve istmusektomidir. Bunun için hastanın 35 yaşından genç olması, tümör çapının 1 cm' den az olması ve sadece minimal kapsül invazyonunun bulunması gereklidir. Bu saydığımız kriterler uymayan diğer tüm hastalara uygulanacak tedavi total veya totale yakın tiroidektomi olmalıdır. Aşkar lenf bezi saptanan hastalarda lenf bezi disseksiyonu yapılır. Herhangi bir endikasyonla ilk operasyonlarında totalden daha az tiroidektomi yapılan hastalarda foliküler tiroid karsinomu saptandığında, yaş, tümör büyüklüğü ve invazyon derecesi gibi prognostik faktörler gözden geçirilir. Eğer 1 cm.'den daha büyük bir tümör varsa, kan damarı invazyonu pozitif ise, kapsüler tutulumda buna eklenirse tamamlayıcı tiroidektomi endikasyonu konulmuş olur. Özellikle erkeklerde 50 ve kadında 55 yaş üzeri bir durum söz konusu ise, tümör çapıda 3 cm.' den büyükse tamamlayıcı tiroidektomi mutlaka yapılmalıdır.

Uzak metastazla başvuran hastalarda mutlak endikasyon total tiroidektomidir.

Metastazlara yapılabiliyor ise metastatektomi yapılmalıdır (103). Radyoaktif iyot tedavisi ya uzak metastazların tedavisi, ya da boyunda teorik olarak kalmış mikroskopik odakların ablasyonu amacı ile kullanılır. Foliküler tiroid karsinomlu olgulara cerrahi sonrası ömür boyu TSH süpresyonu uygulanması genel olarak kabul görmektedir (103).

Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid kanseri (MTK), intrauterin hayatta nöral krestten ayrılarak tiroid bezine yerleşen parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık %3-5'ini oluşturur (106). 50-60 yaşlarında sık görülür. Olguların %80'inde herhangi bir aile

anamnezi bulunmamaktadır. %20 olguda otozomal dominant bir geçiş söz konusu olup, multipl endokrin neoplazilerin bir parçası olarak bulunabilir. Karsinom gelişmesi bezin farklı kısımlarında birden fazla odakta olabilir. Parafoliküler hücreler genellikle bezin 1/3 üst kısmıyla, 2/3 alt kısmını birleştiren noktada yer alırlar. Parafoliküler C hücreleri tiroid hormonu üretmezler. Vücuttaki nöroendokrin sistemin bir üyesi olarak fonksiyon görürler. TSH gibi düzenleyici faktörlere yanıt vermezler. Bu özellikleri ile foliküler hücrelerden ayrılırlar (106). Kanda kalsitonin seviyesinin yükselmesi karakteristiktir. Metastaz gelişimi için geçen latent süre kısadır. Uzak metastaz oluşturma insidansı fazladır.

Hastalarda özellikle boyun ağrısı görülmesi patognomoniktir. Diare, Cushing sendromu, depresyon, ses kısıklığı ve uzak metastazlara ait klinik belirtiler görülebilir.

MTK tanısı İİAB ile konabilir. Takip ve tanıda kalsitonin, serum kalsiyum değeri, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve 24 saatlik idrarda metanefrin tetkikleri kullanılır.

Tedavi

Tedavi için mutlak suretle total tiroidektomi ve santral lenf disseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Lenf gangliyonu pozitif olan veya tümör çapı 2 cm'den büyük olan vakalarda santral lenf dissesiyonuna, ipsilateral modifiye boyun disseksiyonu da eklenir. Medüller tiroid karsinomları radyoaktif iyot ablasyon tedavisi, radyoterapi ve tiroid supresyon tedavilerine cevap vermez. MTK'ya yönelik cerrahi operasyondan önce, hastaların paratiroid ve sürrenal bezlerini tetkik etmek gerekir. Metastatik lezyonlara metastatektomi yapılamıyorsa, palyatif amaçla radyoterapi yapılır. Akciğer metastazlarında ise kemoterapi yapılır.

Prognoz

10 yıllık sağkalım %10'dur. MEN-2B'de diğer tiplere göre prognoz daha kötüdür. Kalsitonine bağlı olarak diare görülür. Bazen somatostatine bağlı olarak flushing olur. Tedavi olarak somatostatin analogları kullanılır. CEA seviyesinin yüksek seyretmesi metastatik hastalığın göstergesidir (106). Nüks ve metastazların takibinde serum kalsitonin değeri önemli bir yere sahiptir.

İndiferansive Tiroid Karsinomu (Anaplastik Kanser)

Anaplastik tiroid kanseri hızlı büyüme göstererek çevre dokulara kısa zamanda invazyon yapan, seyrek rastlanan bir tiroid kanseridir. Tüm tiroid karsinomlarının %1-3'ünü oluşturur (107). İyot eksikliği olan endemik bölgelerde sık görülür. Özellikle kadınlarda ve 7.dekadda sık görülür. Çoğunlukla ani büyüyen bir kitle söz konusudur.

Trakeaya bası bulgularına ve metastatik lezyonlara bağlı klinik belirtiler ile ortaya çıkabilir. Kısa zamanda hematojen ve lenfojen yolla metastaz yapma eğilimindedir.

Teşhis sırasında çoğunlukla inoperabl dönemdedir. Hastaların çoğu 1 yıl içinde kaybedilir. 10 yıllık sürvi yakaşık %5'dir. Tanı esnasında %75 oranında uzak metastaz vardır. En çok akciğer metastazları görülür. En sık rastlanan metastatik klinik bulgu vene cava superior sendromudur. Diğer tiplerde görülen klinik bulgulardan farkı yoktur. Diğer tiroid karsinomlarından farklı olarak beyin metastazları sıktır. Sürrenal dokusu ve batin içinde metastazlar yaygındır.

Anaplastik tiroid kanserleri, bilinen tedavi yöntemlerinin tümüne dirençli olup, kür şansı çok nadirdir. En iyi yaşam süresi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ile elde edilmektedir. Radyoaktif iyot veya hormon tedavisinin olumlu etkisi yoktur. Ölüm sebebi genellikle akciğer metastazlarına bağlı obstrüksiyon bulgularıdır (108).

Hürthle Hücreli Tiroid Karsinomu

Hürthle hücreli kanserin (HHK), tüm tiroid kanserleri içindeki sıklığı çeşitli yayınlarda %0.4-10 arasında değişmektedir. Tiroid foliküler hücrelerinden kaynaklandığına dair bulgular mevcuttur. Benign hürthle hücreli neoplazilere göre daha fazla küboidal ve kolumnar hücre içerir. Tümör olguların %50'sinde bilateral, %30'unda ise multifokalolma eğilimindedir (100). Dünya Sağlık Teşkilatı hürthle hücreli neoplazileri, foliküler hücreli neoplazilerin oksifilik bir türü olarak kabul etmiştir.

Radyoaktif iyot tutma bakımından foliküler karsinomlardan ayrılırlar. Hürthle hücre neoplazmi olarak adlandırmak için tümörün enkapsüle olması ve tümör hücre grubunun %80'den fazlasını Hürthle hücrelerinin oluşturması gerekir. Familial özelliği vardır. Diğer tiroid malignitelerinde, hürthle hücrelerinin görülmesi ve kapsül bulunmaması hürthle hücre varyantı olarak adlandırılır.

Klinik

En fazla rastlanan klinik bulgu, tiroid lojunda ele gelen kitledir. Kadınlarda daha sık görülmesiyle beraber, erkeklerde prognoz daha kötüdür. Olguların %25'inde tanı anında servikal veya ekstra servikal lenf bezi tutulumu vardır. %5 oranında uzak metastaza ait klinik belirtiler mevcuttur. Uzak metastazlar sıktır ve en sık akciğer metastazlarına rastlanır. Beyin, karaciğer, kemik ve surrenal organ metastazları görülebilir (109). Diğer, tiplerden farklı olarak gastrointestinal sisteme metastazlar bildirilmiştir. Diğer tiroid karsinomlarından farklılaşarak oluşabilir veya beraber bulunabilir. Çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyona maruz kalanlarda sık görülür. Preoperatif olarak bakılan tiroglobulin seviyesinin fazla olması anlamlıdır. İİAB yaparak hürthle hücreli karsinomu, neoplaziden ayırmak mümkün değildir.

Tedavi

İİAB' sinde hürthle hücre neoplazisi saptanan hastalara yaklaşım lobektomi ve istmektomi şeklinde olmaktadır. HHK saptanması durumunda, bilateral ve multifokalolma özelliğinden dolayı tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmalıdır. Ancak tümör boyutu 5 cm' den büyük veya 3-5 cm arası ve DNA paterninde anöplodi gösteriliyor ise ideal tedavi doğrudan total tiroidektomiye santral boyun disseksiyonunun eklenmesidir. Yapılan çalışmalarda frozen section duyarlılığı %78 olarak bulunmuştur. Hastaların yalnızca %10'unda radyoaktif iyot tutulumu saptanmıştır (110). Postoperatif radyoaktif iyotla sintigrafi yapılarak rezidüel tiroid dokusunun ablasyonu sağlanabilir. Böylece nüks ve metastazları saptamada, serum tiroglobulin seviyesi duyarlı hale gelir. Kemik metastazlarında radyoterapi sadece palyatif amaçlı olarak yapılmaktadır.

Prognoz

HHK'ler papiller ve foliküler kanserlere göre daha agresif seyirlidir. Anöplodi varlığı kötü bir prognostik faktördür. HHK nedeniyle ölen hastaların tümünde anöplodi saptanmıştır. Yine 60 yaş üstünde ve 5 cm'den büyük tümörlerde prognoz daha kötü seyretmektedir. On yıllık sürvi %80 olarak bulunmuştur (109). Nüks ve metastaz takibinde serum tiroglobulini ve sintigrafi kullanılmaktadır.

Tiroid lenfomaları

Olguların büyük kısmında tiroid lenfomaları, Hashimoto tiroiditi ile birlikte bulunur. Yapılan çalışmalarda kronik lenfositer tiroiditli hastalarda, tiroid lenfoması riskinin 70-80 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm tiroid kanserlerinin ancak %1-2'sini lenfomalar oluşturmaktadır(111). Tiroid bezinde

görülen lenfomalar genellikle non-Hodgkin lenfomalardır. Fizik muayenede sert, fiske, sıklıkla tek taraflı palpabl tiroid kitlesi mevcuttur. Deneyimli sitologlar tarafından incelendiğinde, tanı için İİAB yeterlidir. Lenfoma tanısı konulduğunda, tiroid glandının sekonder tutulması ile seyreden sistemik lenfomadan ayırımının yapılması gerekmektedir. Günümüzde cerrahi tedavi yalnız tiroid bezinde sınırlı lenfomalı hastalarda önerilmektedir(112). Boyun dışına yayılımı olmayan hastalarda primer tedavi seçeneği radyoterapidir. Boyun dışına yayılım varsa, boyundaki yayılım ileri derecede ise veya lenfomanın grade'i yüksekse tedaviye kemoterapi kombine edilir. Tiroid dışına yayılım olduğunda cerrahi sadece biopsi amacıyla uygulanmaktadır (92). Nükslerde kemoterapi uygulanır.

Tiroid lenfomalarında prognoz hastalığın yayılımına ve tümörün grade'ine bağlıdır. Erken saptanan vakalarda 5 yıllık sağ kalım oranı kanser tiroid içinde sınırlı ise %80 civarında olup, boyunda lenfatik yayılım varsa bu oran %35, yaygın tutulurunda ise %5 olarak bulunmuştur (92).

Tiroid sarkomları

Tiroid bazinin en sık rastlanan sarkomu malign hemanjiyoendotelyoma'dır. 50 yaş üstü ve erkeklerde sıktır. Histopatolojik olarak anaplastik kanserlerden ayrımı zordur. Oldukça seyrek görülür. Tedavisi cerrahi girişim sonrası radyoterapidir. Lokal rekürensleri sık olup, prognoz kötüdür.

Yassı hücreli karsinom

Oldukça seyrek görülür. Tedavide cerrahi müdahale sonrası radyoterapi uygulanır.

Kemoterapinin yeri yoktur.

Nüks Tiroid Kanserleri

Cerrahi veya cerrahi ve adjuvant tedaviden sonra tiroid kanserlerinin yeniden ortaya çıkması rekürrens olarak kabul edilir ve üç şekilde kendini gösterir;

- Lokal rekürrens,
- Bölgesel lenf düğümlerinde rekürrens,
- Uzak metastazlar.

Genel anlamda diğer kanserlerle karşılaştırıldığında nüksler daha nadir görülmektedir. Rekürrens olan hastaların yaklaşık yarısı bu hastalıktan kaybedilir. Rekürrensin önlenmesi, preoperatif veya en azından intraoperatif dönemde malignitenin tanınması ile mümkündür. Tiroid cerrahisi sırasında dokuların parçalanması da implant yoluyla nükslere neden olabilmektedir (113). Rekürren veya inatçı hastalığın erken tanımı için serum tiroglobulin ve kalsitonin düzeyleri belirli aralıklarla ölçülmelidir. I-131 sintigrafisi, USG, BT ve MRG yöntemleri tanı amaçlı kullanılabilir. Seçilecek tedavi yöntemi total tiroidektomidir.

Tiroid Kanserlerinde Prognostik

Evreleme Sistemleri

Diferansiye tiroid karsinomları diğer sistem kanserlerine göre daha selim seyirli ve yaşam beklentisi daha uzun olduğundan prognostik indeks sistemleri önem kazanmaktadır. Evreleme sistemlerinin oluşturulma nedeni kanserlerin seyrini önceden tahmin ederek, uygun tedavi seçimini yapmaktır(114,115). Tiroid kanseri için uzun süren çalışmalar sonucu birçok evreleme sistemi ortaya konmuştur.

Evreleme sistemlerinde genellikle göz önüne alınan kriterler şunlardır:

1. Tümör Boyutu,
2. Yaş,
3. Metastatik özellikler.
4. Histolojik grade,
5. İnvaziv özellikler,
6. DNA ploidi.

A) TNM SINIFLAMASI

Tablo 2.1. TNM sınıflamasında yaş, tümörün histolojik tipi ve yayılımı esas kriterlerdir.

NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2012 Staging
Thyroid Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Thyroid Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Stage grouping:

Separate stage groupings are recommended for papillary or follicular (differentiated), medullary, and anaplastic (undifferentiated) carcinoma.

Papillary or Follicular (differentiated)

Under 45 Years

Stage I Any T Any N M0

Stage II Any T Any N M1

Papillary or Follicular

45 Years and Older

Stage I T1 N0 M0

Stage II T2 N0 M0

Stage III T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Stage IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

Stage IVB T4b Any N M0

Stage IVC Any T Any N M1

Medullary Carcinoma (all age groups)

Stage I T1 N0 M0

Stage II T2 N0 M0

T3 N0 M0

Stage III T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Stage IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

Stage IVB T4b Any N M0

Stage IVC Any T Any N M1

Anaplastic Carcinoma

All anaplastic carcinomas are considered Stage IV

Stage IVA T4a Any N M0

Stage IVB T4b Any N M0

Stage IVC Any T Any N M1

Histopathologic Type

There are four major histopathologic types:

- Papillary carcinoma (including follicular variant of papillary carcinoma)
- Follicular carcinoma (including Hurthle cell carcinoma)
- Medullary carcinoma
- Undifferentiated (anaplastic) carcinoma

Tiroit Kanserlerinin Tedavisinde Tamamlayıcı Tiroidektominin Yeri

Tiroid kanserlerinin primer tedavisinde uygulanan cerrahi girişimler günümüzde halen tartışma konusudur. Çalışmalarda bilateral tiroid kanseri

görölme sıklığının %30-88 arasında olduğunun yayımlanması nedeni ile total tiroidektomi operasyonu giderek artan önem kazanmaktadır. Bazı çalışmacılar ise daha konservatif kalınarak yapılan operasyonların postoperatif komplikasyon sıklığını arttırdığı ve hastanın yaşam süresini etkilemediğini savunmaktadırlar. Cerrahi yöntem olarak hangi teknik kullanılırsa kullanılsın amaç geride kanserli doku bırakmamaktır. Multinodüler guatr, hipertiroidi gibi endikasyonlarla subtotal tiroidektomi operasyonu yapılan hastalarda patoloji sonucunda kanser saptandığı zaman ciddi bir sorunla karşı karşıya kalmaktayız. Bu durumda öne çıkan soru hastaya tamamlayıcı tiroidektomi yapılıp yapılmayacağıdır. Büyük bakiye dokuların I-131 ile ablasyonu zor olup, tekrarlayan tedaviler gerekmektedir. Geride bırakılan bakiye dokuda multisentrik tümöral odaklar olabileceğı için, tamamlayıcı tiroidektominin önemi ortaya çıkmaktadır (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

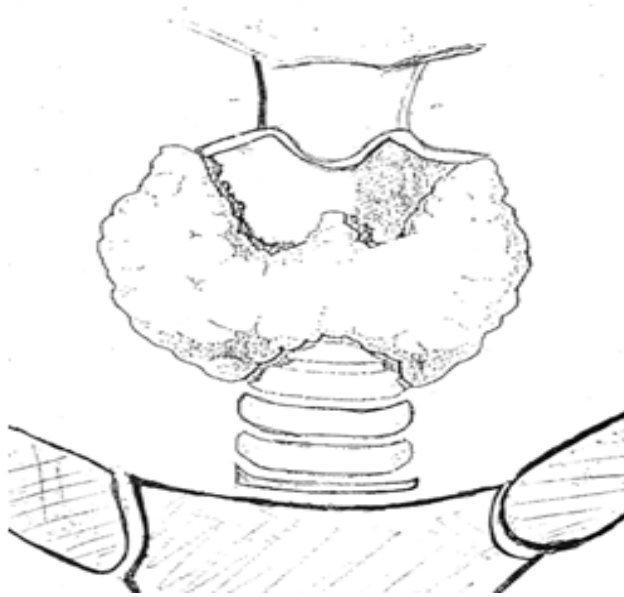
Çalışmamız 10.2010 ile 03.2012 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Genel Cerrahi Kliniğinde ameliyat kararı alınan ve tiroid bezinde nodül olan 73 hasta üzerinden prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesi GATA Etik Kurulu 01.10.2011 tarihli 182. Toplantısında onam alınmıştır.

Kanıtlanmış servikal lenf nodu metastazı veya şüpheli lenf nodu saptanan hastalar, bilinen nüks vakalar ve tamamlayıcı cerrahi uygulanan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen – yazılı bilgilendirme formunu imzalamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon test sonuçları, İİAB sonuçları kaydedildi.

Hastalar ameliyattan 1 gün önce GATA Nukleer Tıp kliniğinde bağımsız bir uzman tarafından boyun ultrasonografisiyle incelenip, veriler özel hazırlanan forma kaydedildi (Şekil 3.1). Ultrasonografi yapan kişinin hastaların patoloji tanıları bilmemesi temin edildi.

Ad soyadı			Ambiyat Saati	
Doğum tarihi		Sonumlu DR.		
Tel:			TC:	

	Nodül kriterleri		nodül NO	1	2	3
a	nodül yapısı	1. solid 2. semisolid 3. kistik	a			
b	ekojenite	1. hipoekoik 2. izoekoik 3. hiperekoik 4. mikst ek	b			
c	konar düzeni	1. düzenli 2. düzensiz	c			
d	lokalizasyon	1. intraglandüler 2. subkapsüler	d			
e	kanlanma paterni	1. yok 2. periferel 3. intranodüler 4. mikst	e			
f	nodül halo	1. yok 2. komplet 3. inkomplet	f			
g	kalsifikasyon	1. yok 2. mikrokalsifikasyon 3. makrokalsifikasyon	g			
h	tiroidit bulguları	1. yok 2. mevcut	h			
i	tiroidi boyutu	1. var 2. hayır	i			



Şekil 3.1. Sonografik tiroid değerlendirme formu.

Multinodüler vakalarda en fazla üç nodül formda işaretlenip ve kriterleri ayrı ayrı değerlendirilip kaydedildi, böylelikle analiz ve karşılaştırma hasta bazında değil, nodül bazında gerçekleştirildi ve 73 hastada 147 nodül kaydedildi. Yapılan US incelemeyle tiroid dokusunun boyutları, nodüllerin soliter yada multiple sayıda oluşu, altta yatan hastalık (tiroidit, guatr), nodülün boyutları (0-1 cm; 1-2 cm; 2-4 cm ve 4 cm den büyük), nodül sınırlarının özellikleri (düzenli, düzensiz), nodül yapısı (solid, semisolid ve kistik), ekojenitesi (hipoekoik, izoekoik, hiperekoik ve mikst ek), nodül lokalizasyonu (intraglandüler, subkapsüler), kanlanma paterni (periferel, intranodüler,

mikst), halo varlığı (komplet, inkomplet), kalsifikasyon özellikleri (mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon) değerlendirildi.

Ameliyatlar kliniğimizde görev yapan 5 ayrı endokrin cerrah tarafından gerçekleştirildi. Ameliyat sırasında nodüllerin sertliği, etraf dokulara yapışıklığı gibi özellikleri ameliyat notuna kaydedildi. Ameliyat stratejisini belirleyen vakalarda frozen inceleme kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ikitaraflı total veya tek taraflı total tiroidektomi uygulandı.

Piyasin patoloji incelenmesi ve final patoloji raporunda nodüller formda işaretlendiği şekilde yorumlandı. Tüm veriler excel bazında oluşturulan tabloya kaydedildi.

Toplanan veriler malign ve benign olmakla iki grup arasında karşılaştırıldı, özgüllük ve duyarlılık değerlendirildi.

Sensitivite: Testin gerçek hasta olanlardan ne kadarını saptayabildiğini gösterir. Tarama programında tespit edilmiş vakaların bütün vakalara oranıdır.

$$\text{Sensitivite} = \text{Gerçek pozitif} / (\text{Gerçek pozitif} + \text{Yalancı negatif})$$

Spesifite: Testin gerçekten sağlam olanlardan ne kadarını saptayabildiğini gösterir. Tarama programıyla doğru olarak tanımlanmış hastalık bulunmayan kişilerin tüm hastalık bulunmayan kişilere oranıdır.

$$\text{Spesifite} = \text{Gerçek negatif} / (\text{Gerçek negatif} + \text{Yalancı pozitif})$$

Prediktif değerler: Pozitif prediktif değer, uygulanan testte pozitif sonuç görülen tüm kişilerden ne kadarının gerçekten hasta olduğunu gösterir. Negatif prediktif değer, uygulanan testte negatif sonuç görülen tüm kişilerden ne kadarının gerçekten sağlam olduğunu gösterir.

$$\text{PPD} = \text{Gerçek pozitif} / (\text{Gerçek pozitif} + \text{Yalancı pozitif})$$

$$\text{NPD} = \text{Gerçek negatif} / (\text{Gerçek negatif} + \text{Yalancı negatif})$$

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı.

Bu gruplamalara göre değerlendirilen verilerle ilk önce SPSS for Windows programıyla sıklık istatistikleri uygulandı ve literatürle karşılaştırıldı. Daha sonra bu verilerin birbirleriyle olan ilişkileri SPSS for Windows programıyla çok değişkenli varyans analizi kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız ekim 2010 ile mart 2012 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Genel Cerrahi Kliniğinde ameliyat kararı alınan ve tiroid bezinde nodül olan 73 hasta üzerinden prospektif olarak yapıldı. 73 hastada 147 nodül kaydedildi, malignite kriterleri açısından değerlendirildi ve her nodül bir olgu olarak tanımlandı.

İstatistiksel çalışma SPSS 17 programı ile yapıldı. Pearson Ki-Kare değeri $p > 0.05$ istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmektedir.

Hastaların yaşları 20-81 arasında olup yaş ortalamaları 39 idi. 73 hastadan 28 tanesi erkek, 45'i kadın, 147 nodülden 92 tanesine kadınlar sahip, 55'ne erkekler. Ameliyat öncesi tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi ve 1 nodül hipertiroid hastada, 118 nodül normotiroid, 28 nodül hipofonksiyon saptanan hastalarda gözlemlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Nodüllerin tiroid foksiyon durumuna göre dağılımı

Hipertiroid	1/ %0.7
normotiroid	118/ %80.3
hipotiroid	28/ %19
Total	147/ %100

Ultrasonografik değerlendirme sırasında tiroid nodüllerin boyutları ölçüldü: 0-1 cm, 1-2 cm, 2-4 cm ve 4 cm'den büyük olarak gruplandırıldı ve kaydedildi (Diagram 4.1).

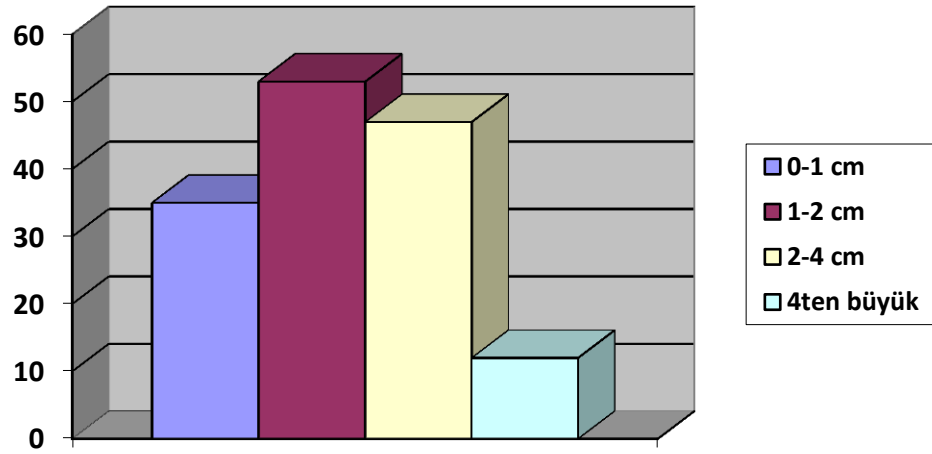


Diagram 4.1. Nodüllerin boyutu.

Ameliyat öncesi hastaların bir kısmına İİAB uygulanmış bunlardan multinodüler vakalarda riskli kabul edilen nodüllere İİAB yapılmış. Biopsi sonuçları malign, benign, şüpheli ve nondiagnostik olarak yorumlanmış. 147 nodülden 74 tanesine biopsi yapılmış (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Nodüllere İİAB uygulama oranı

Yapılmamış	73/%49
Malign	8/ %4.1
Benign	37/%25.2
Şüpheli	20/%13.6
Nondiagnostik	9/ %6.1
Total	147/ %100

Ameliyat bitiminde çıkarılan piyes nodüllerin işaretlendiği formla beraber histopatolojik incelenmeye gönderildi ve kaydedilen her nodül için sonuç raporlandı. 147 nodülden 20 tanesi malign olarak bildirildi (Diagram 2). Bunun dışında 2 hastada ameliyat öncesi saptanmayan ikinci malign odak, 4 hastada ise 0,2-0,4 cm boyutlarda insidental mikrokarsinoma odakları histopatolojik inceleme sonucu raporlandı (bu nodüller çalışma dışı bırakıldı).

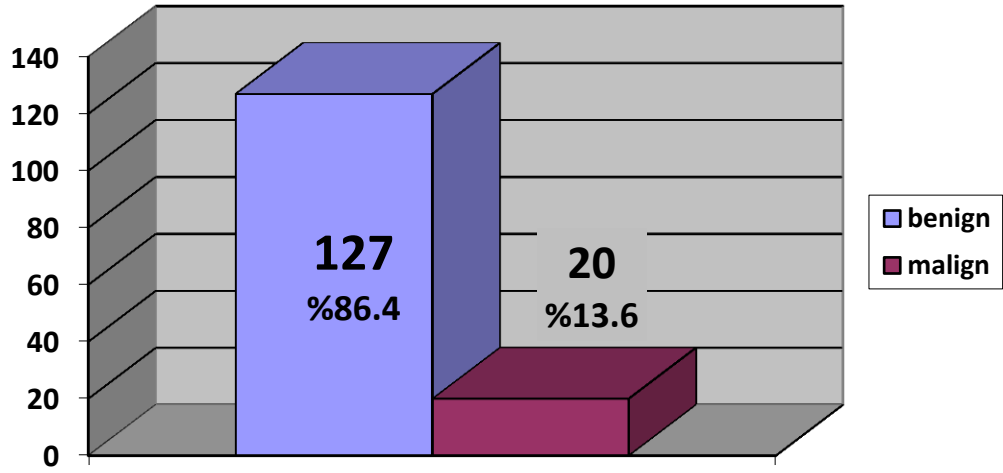


Diagram 4.2. Nodüllerin malignite oranı

Benign ve malign olmakla iki grup arasında veriler karşılaştırıldı ve korrelasyon gücü hesaplandı.

Tablo 4.3. Cinsiyet-kanser ilişkisi

	Benign	Malign
Erkek	48/ %87.3	7/ %12.7
Kadın	79/ %85.9	13/ %14.1

Pearson Ki-kare testi p 0.81

Ki-kare değeri $p > 0.05$ olduğundan İstatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir.

Tablo 4.4. Tiroid fonksiyonu-kanser ilişkisi

	Benign	Malign
Hipertiroid	1/ %100	0
Normotiroid	98/ %83.1	20/ %16.9
Hipotiroid	28/ %100	0

Pearson Ki-kare testi p 0.058

Ki-kare değeri $p > 0.05$ olduğundan İstatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir.

Tablo 4.5. Nodül sayısı-kanser ilişkisi.

Nodül sayısı	Benign	Malign
1	16/ %66.7	8/ %33.3
2	33/ %86.8	5/ %13.2
3	47/ %87	7/ %13
Üçten fazla	31/ %100	0
Total	127/ %86.4	20/ %13.6

Pearson Ki-kare testi $p = 0.05$

Nodül sayısı ile malignite arasında korrelasyon analizi çok kuvvetli olmamakla istatistiksel anlamlı ilişki saptandı, multinodüler vakalarda kanser olguları daha az gözlenmektedir.

Tablo 4.6. Nodül boyutu-kanser ilişkisi

	Benign	Malign
0-1 cm	27/ %77.1	8/ %22.9
1-2 cm	45/ %84.9	8/ %15.1
2-4 cm	43/ %91.5	4/ %8.5
4 cm'den büyük	12/ %100	0
Total	127/ %86.4	20/ %13.6

Pearson Ki-kare testi $p = 0.134$

Ki-kare değeri $p > 0.05$ olduğundan İstatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir.

Tablo 4.7. Nodül ekojenitesi-kanser ilişkisi.

	Benign	Malign
Hipoekoik	39/ %83	8/ %17
İzoekoik	9/ %90	1/ %10
Hiperekoik	7/ %100	0
Mikst eko	72/ %86.7	11/ %13.3
Total	127/ %86.4	20/ %13.6

Pearson Ki-kare testi $p = 0.64$

Ki-kare değeri $p > 0.05$ olduğundan İstatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir.

Tablo 4.8. Nodül kenar düzeni-kanser ilişkisi.

	Benign	Malign
Düzenli	94/ %90.4	10/ %9.6
Düzensiz	33/ %76.7	10/ %23.3
Total	127/ %86.4	20/ %13.6

Pearson Ki-kare testi $p = 0.028$

Nodülün kenar düzeni ve malignite arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi. Bu kriterin sensitivitesi %50, spesitivitesi %72 olarak hesaplandı. PPD - %18, NPD - %91. Negatif prediktif değerin %91 olarak hesaplanması sınırları düzenli olan nodüllerin malign olma ihtimalinin düşük (%9) olduğunu gösteriyor.

Tablo 4.9. Nodül lokalizasyonu-kanser ilişkisi.

	Benign	Malign
İntraglandüler	97/ %89.8	11/ %10.2
Subkapsüler	30/ %76.9	9/ %23.1
Total	127/ %86.4	20/ %13.6

Pearson Ki-kare testi p 0.044

Pearson ki-kare test sonucu nodülün tiroid glandında yerleşimiyle malignite arasında istatistiksel anlamlı korrelasyon bulunmuştur. Testin sensitivitesi %45, spesitivitesi %76 olarak hesaplandı. Negatif pozitif değeri %90 olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.10. Nodül kanlanma paterni-kanser ilişkisi.

	Benign	Malign
Kanlanma yok	78/ %88.6	10/ %11.4
Periferal	20/ %87	3/ %13
İntranodüler	4/ %80	1/ %20
Mikst kanlanma	25/ %80.6	6/ %19.4
Total	127/ %86.4	20/ %13.6

Pearson Ki-kare testi p 0.699

Ki-kare değeri $p > 0.05$ olduğundan İstatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir.

Tablo 4.11. Nodül halo mevcudluğu-kanser ilişkisi.

	Benign	Malign
Halo yok	97/ %86.6	15/ %13.4
Komplet	22/ %88	3/ %12
İnkomplet	8/ %80	2/ %20
Total	127/ %86.4	20/ %13.6

Pearson Ki-kare testi p 0.816

Ki-kare değeri $p > 0.05$ olduğundan İstatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir.

Tablo 4.12. Nodülde kalsifikasyon-kanser ilişkisi.

	Benign	Malign	Total
Kalsifikasyon yok	112/ %92.6	9/ %7.4	121
Mikrokalsifikasyon	11/ %55	9/ %45	20
Makrokalsifikasyon	4/ %66.7	2/ %33.3	6
Total	127/ %86.4	20/ %13.6	147

Pearson Ki-kare testi $p = 0.000$

Literatür bilgileriyle benzer şekilde tiroid nodülünde mikrokalsifikasyon varlığı ile malignite arasında kuvvetli ilişki olduğu saptandı. Mikrokalsifikasyon mevcutluğun kanser tahmininde duyarlılığı %55, özgürlüğü %88 hesaplanmıştır. Negatif prediktif değeri %92 olduğuna göre nodülde kalsifikasyonun bulunmaması malignite ihtimalinin düşük olmasına işaret etmektedir.

Tablo 4.13. Tiroiditin US bulguları-kanser ilişkisi

	Benign	Malign
Tiroidit bulguları yok	103/ %86.6	10/ %13.4
Tiroidit bulguları mevcut	24/ %85.7	4/ %14.3
Total	127/ %86.4	20/ %13.6

Pearson Ki-kare testi $p = 0.907$

Ki-kare değeri $p > 0.05$ olduğundan İstatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir.

Tablo 4.14. Taller than wide-kanser ilişkisi

	Benign	Malign
Mevcut	9/ %60	6/ %40
Yok	118/ %89.4	14/ %10.6
Total	127/ %86.4	20/ %13.6

Pearson Ki-kare testi $p = 0.002$

Tiroid ultrasonografisi zamanı nodül boyutunun değeriendirilmesinde her iki çapın ölölmesinin anlamlı olduğu bizim analizde istatikseld olarak österildi. Fakat bu tanı kriterinin sensitivitesi düşük - %30, spesivitesi %93 olarak hesaplanmıştır. NPD %89 çıktığından, yuvarlak nodüllerin benign olma ihtimalinin yüksek olduğu kanaatindeyiz.

5. TARTIŞMA

Yapılmış olan çalışmalar %30'lara varan oranda yüksek prevalans bildirirse de, klinik olarak palpe edilebilen tiroid nodüllerinin toplumlardaki sıklığı %4-7 arasında değişmektedir. USG ve otopsi çalışmaları özellikle yaşlı bireylerde yaygınlığın %50 olduğunu göstermektedir, çocukluk ve adölesan dönemde yaklaşık %1.5 civarındadır. Türkiyede yapılan araştırmalarda bu oran %2.8 den fazla olarak bulunmuştur 102. Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %35-50 sinden fazlasında nodül saptanmış olup US ile belirlenebilmektedir 103-105. Bir çoğu ele gelmez ve benigndir. Bunlarında yalnızca %10'u klinik olarak görülebilir hale gelir 98,99. Klinik olarak palpe edilen nodüllerin %5-10'u maligndir 100,101.

Yaş ile karsinom arasındaki ilişki incelendiğinde tiroid kanserlerinin %50-60 kadarını oluşturan papiller karsinomlar 40 yaşın altında, foliküler karsinomlar 30 yaşın üzerindedir. Puberte öncesi çıkan nodüllerin yarıya yakını maligndir. Erkek cinsiyet ve ileri yaşlarda nodülün malign olma ihtimali artmaktadır 107. Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 20 ile 81 arasında değişmektedir. Yaptığımız çalışmada yaş ile beraber malignite ihtimalinde artış görülmesine karşın yaş ve cinsiyetle malignite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda 74 adet solid nodül, 65 adet mikst nodül, 8 adet kistik natürde nodül mevcuttur. Saptanan 20 kanser olgusunda tiroid nodüllerinin 16 tanesi solid, 3 tanesi mikst yapıdadır, 1 tanesi kistik lezyon olduğu saptanmıştır, ancak çalışma solid ve mikst lezyonlar açısından gözönüne alındığında anlamlı değildir. Bununla beraber solid ve mikst nodüller ayrı ayrı değerlendirildiğinde malignite görülme sensitivitesi %65, beraber değerlendirildiğinde sensitivitesi %96 dır.

Hamming ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada soliter nodülün bulunduğu ve multinodüler guatrli olgularda dominant nodül çapının 40 mm ve üstü olduğu, nodülün solid komponentinin %75 ve üzeri olduğu bir grup hastada malignite oranı %27 olarak bulunmuştur 106-108. Bizim çalışmamızda 20 kanser olgusunun 12 tanesi 2 ve 3 nodülü olan olguda, 8 tanesi soliter lezyonda izlenmiştir, 3'ten fazla nodülü olan multinodüler vakalarda malignite saptanmamıştır. Aynı şekilde 16 kanser olgusu nodül çapı 2 cm altında, 4 olguda 2-4 cm arasındadır, 4 cm'den büyük nodüllerde malignite rastlanmamıştır. Nodülün boyutu veya sayısı ile ilgili olarak bu çalışmada anlamlı ilişki saptanmadı.

Ashcraft MW ve arkadaları hipoaktif nodüllerde malignite oranını %16, hiperaktif nodüllerde ise %4 bulmuşlardır (86); bizim çalışmamızda ise 20 malign olguların hepsi eutiroid vakalar olduğu gözlenmiştir.

Tiroid nodüllerinin çoğu hipoekoiktir, aynı şekilde tiroid kanserlerinin çoğu normal tiroid dokusuna göre hipoekoik görünümündedir. İzoeoik nodüllerde malignite riski orta derecede olup hiperkogen bir nodülde malignite riski düşüktür 109. Bu çalışmada 20 kanser olgusunun 8 si hipoekoik, 1 i izoeoik ve 11 tanesi mikst eko görünümündedir. Rago ve arkadaşları hipoekogenik nodülün malign olma sensitivitesini %66.6, spesifitesini %45.6 olarak, Papini ve arkadaşları ise bu değerleri sırasıyla %87.1 ve %43.4 olarak bulmuştur, 110,111. Biz çalışmamızda hipoekoik ve mikstekolu nodüller beraber değerlendirildiğinde sensitiviteyi %95, spesifiteyi %13 değerleriyle papini ve arkadaşlarının çalışmasından farklı bulduk. PPD - %14, NPD - %94 olarak hesaplandı.

İrregüler sınır, konturda fazla sayıda mikrolobulasyon malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir 112. Benign nodüller iyi sınırlı, keskin konturlu, malign nodüller, düzensiz sınırlı, silik konturlu olma eğilimindedirler 113. İrregüler konturlu 43 nodülün 10 (%23.3) tanesinde kanser izlenirken, düzgün konturlu 144 nodülün 10 (%9.6) tanesinde kanser olgusu görülmüştür, 20 malign nodülün sadece yarısında irregüler sınırgözlendi.

Çalışmamızda irregüler kontur-kanser ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Irregüler konturlu nodüllerde malignite görülme sensitivitesi %50, spesifitesi %72 hesaplanmıştır. Papini ve arkadaşları bu değerleri %77.5 ve %80, Kim ve arkadaşları ise sırasıyla %55.1 ve %83 olarak bulmuştur 111,112. Bizim çalışmamızda nodül kenar düzensizliğin PPD - %18, NPD - %91 olmuştur.

Sonografik tiroidit bulguların bazen tiroid nodülleri ayırımında benzerlik gösterdiğinden önem göstermektedir (yalancı nodül), aynı zamanda bir sıra yayında tiroidit zemininde kanser oluşumu riskinin arttığına dair düşünceler mevcut (70). Bizim çalışmamızda tiroidit bulgularıyla malignite arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Tiroid nodülün yuvarlak veya uzunsov-elipsoit formda olmasının malignite ayırımında rolü Rago ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir ve bunun için iki yönde çapının ölçülmesinin önemini çalışmalarında vurgulamışlardır, bu bulgu literatürde [^]taller than wide[^] olarak adlandırılmış 110. Bizim araştırmamızda bu bulgu saptanan 9 nodülün 6 tanesinde maligniteye rastlanmış ve istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir.

Literatür verilerine baktığımızda malign nodüllerin tiroid kapsülüne invazyonu ve yakınlığı çok geniş araştırmalarda yer almış ve genel olarak prognozu etkileyen faktor kabul olunmuştur (44,47). Bununla beraber nodülün tiroid glandında yerleşimin malign-benign ayırımında bir özellik olarak gösteren çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda 147 nodülün tiroid kapsülüne yakınlığı ultrasonografik olarak değerlendirildi ve kaydedildi: subkapsüler yerleşimli nodüllerin %23, intraglanduler yerleşimli nodüllerin ise %10 malign olduğu saptandı. Çok kuvvetli olmamakla beraber nodül lokalizasyonu-kanser ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür.

Mikrokalsifikasyonlar nodül içerisinde US de hiperekogen noktacıklar şeklinde görülür. Genellikle multiple olup boyutları 2 mm den küçüktür 114. Kalsifikasyon tüm tiroid nodülleri içerisinde %10-15 oranında bulunur. Malign-benign nodül ayırımında yerleşim yeri ve paterni önemlidir 109. Periferik, yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon benign nodüllerde bulunur. Aynı

şekilde iri ve kaba kalsifikasyonlar benignite bulgusudur. İnce ve punktat kalsifikasyonlar malign risk taşır. İnce kalsifikasyonlar patolojik olarak psammoma cisimciklerinin karşılığı olabilir ve bu cisimcikler papiller karsinomda görülür. Ayrıca meduller karsinomda da mikrokalsifikasyonlar görülebilir. Literatürde benign-malign nodül ayırımında en güvenilir sonografik bulgunun mikrokalsifikasyon olduğu belirtilmiştir 115. Sonografik kriterler arasında en yüksek spesifiteye (%93) ancak düşük sensitiviteye (%36) sahip bulunmuştur 116. Kar fırtınası şeklinde mikrokalsifikasyon görünümü %100 spesifiteye sahiptir. Bu görünüme sahip olan mikrokalsifikasyon içeren nodüllere İİAB yapılmalıdır 117. Bizim çalışmamızda da mikrokalsifikasyon-malignite ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ve benzer şekilde sensitivite %55, spesifite %88, PPD - %42, NPD - %92 bulunmuştur.

Halo nodülün çevresinde görülen sonografik olarak hipoekoik yani sonolusent halkadır. Genellikle varlığı benignite bulgusu olarak kabul edilir. Benign nodüllerde düzenli, nodülü kesintisiz saran, 2 mm den ince görünümündedir 118. Nodülü tiroid dokusundan ayıran halo kapsül, komprese doku, inflamasyon ve ödeme bağlı olabilir. Bu bölgede doppler tekniği ile artmış vaskülarite gösterilebilir 119. T.Rago ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada halo yokluğunun maligniteyi gösterme sensitivitesi %66.6, spesifitesi 77 olarak bulunmuştur 110. Bizim çalışmamızda 20 malign nodülün 15 tanesinde halonun olmadığı, 3 tanesinde komplet, 2 tanesinde inkomplet halo varlığı saptanmıştır, fakat halo mevcutluğu malignite arasında korrelasyon istatistiksel anlamlı olmamıştır.

Kanserle istatistiksel anlamlı ilişki gösteren parametreler arasında nonparametrik Mann-Whitney Testi yaptığımızda mikrokalsifikasyon mevcutluğu malignite olma riskinin 10 kattan fazla yüksek olduğunu bildirdi, buda literatür bilgileriyle örtüştüğünü bize gösterdi.

6. SONUÇ

Tiroid nodülü nedeniyle ameliyat olan 73 hastanın 147 adet nodülü ayrı-ayrılıkta değerlendirildi, ultrasonografik ve intraoperatif bulguları göz önünde bulundurularak histopatoloji sonuçlarıyla kıyaslandı. Elde edilen bulgular literatür bilgileriyle karşılaştırılarak şu sonuçlara varıldı.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) raporlarına göre dünya nüfusunun %7'si guatr hastasıdır (1,34). Bu orana göre Türkiyede yaklaşık 4.5-5 milyon guatr hastası bulunmaktadır (1). Selim tiroid hastalıklarının büyük bölümünü oluşturan basit multinodüler guatlarda ameliyat endikasyonu, hatta sıklıkla hiçbir tedavi endikasyonu yoktur. Bu hastalara gereksiz cerrahi tedavi yöntemini daha az uygulamakla, morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve toplam maliyetleri düşürmek mümkündür.

Malign nodüllerin saptamasında günümüzde İİAB kullanımının giderek yaygınlaşmasının temel nedeni duyarlılık ve özgüllük oranlarının giderek artması ve yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlarının da giderek düşmesidir. Fakat multinodüler vakalarda biopsi için nodülün seçilmesinde; şüpheli ve nondiagnostik sonuçların takiplerinin sürdürülmesinde ve tedavi kararların verilmesinde halen zorluklar yaşanmaktadır.

Ultrasonografik özellikler gözönüne alındığında malignitenin ayırımında sensitivitesi en yüksek olan özellikler, US de nodülün hipoekoik görünümü ve nodül çevresinde halo yokluğudur. En yüksek spesifite nodülün mikrokalsifikasyon içermesi olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre mikrokalsifikasyon malignite taramasında güvenilir bir bulgu değildir ancak mikrokalsifikasyon saptandığında malignite açısından risk yüksektir. Aynı şekilde nodülün hipoekoik görünümü ve nodül çevresinde halo yokluğu, yuvarlak görünümün kaybolması ve kapsüle yakın yerleşimi malignite

taramasında diğerkriterlere göre güvenilirdir, ancak düşük spesifiteye sahip olduğundan bu özellikler saptanmadığında malignite riski düşüktür.

İrregüler kontur sonografik özelliğisensitivitesi düşük olduğundan malignite taramasında güvenilir olmayıp spesifitesi yüksek olduğundan bu bulgu saptandığında malignite riski yüksektir. Nodülün heterogenitesi, boyutları, solid, kistik veya mikst sonografik yapısı, soliter olması, tiroidit bulguların olması, kanlanma özellikleri malignite taramasında güvenilir değildir. Bu bulguların varlığında aynı şekilde malignite riski yüksek değildir. Yukarıda literatürle karşılaştırdığımız bulgular benzer değerlerdedir.

7. KAYNAKLAR

1. Yetkin E. Tiroidektomi komplikasyonları. In: İşgör A. Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi 1. baskı İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000 ; 583-95.
2. Ünal A. Tiroid Kanseri. Klinik Cerrahi Onkoloji Dergisi. 1997 ; 27: 351-60.
3. Kukora JS. Tiroid Kanseri. In: Cameron JL. Güncel Cerrahi Tedavi İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık. 2001 ; 583-9.
4. Harrison BJ, Welbourn RB. History of Thyroid Surgery in Wheeler MH, Lazarus JH: Diseases of Thyroid: Pathophysiology and Management. London, Chapman and Hill, 1994. Chap 1, pp 11-18. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999 ; 1661-1662.
5. Pearse AGE, Polak JM. Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial cells. Histochemie 1971; 27: 96. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
6. Welbourn RB. The History of Endocrine Surgery, New York, Praeger, 1907. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
7. Werner SC. Historical resume. In Braverman LE, Utiger RD: The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 6th edi, Philadelphia, JB Lippincott; 1999: Chap 1, pp 3-6,. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
8. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Long term follow up of Graves Ophthalmopathy. An incidence cohort. Ophtalmology. 1996; 103:958-962. Jeffrey A. Norton, R. Randal Bolinger. Surgery Basic Science and Clinical Evidence New York 2001; 849-850.

9. Razack MS, Lore JM, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total throidectomy for Graves disease. *Head Neck*. 1997;19:378-383.
10. Joseph UA, Jhingran SG. Graves disease and concurrent thyroid carcinoma. The importance of thyroid scintigraphy in Graves disease. *Clin Nucl Med*..1995; 20:416- 418.
11. Linos DA, Karakitsos D, Pappademetriu J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical ? *Eur J Surg*.1997 ; 163:651-657.
12. Belfiore A, Garofalo MR. Giuffrida d et al, Increased aggresiveness of thyroid cancer in patients with Graves disease. *J Clin Endocrino Metab*.1990; 70:830-835.
13. Mansberger AR Jr. Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin. North Am*;1993; 73:727.
14. Pearce SHS, Brown EM The genetic basis of endocrine disease. Disorders of calcium ion sensing. *J Clin Endocrinol Metab*.1996 ; 81(6):2030.
15. Le Douarin N, Le Lievre C. Embryologie experimentale: Demonstration de l'origine Neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranhial chez l'embryon de poulet. *Comptes rendus de l'Academie des Sciences*.1970; 270:2857.
16. Pearse AGE, Cavalleira AF. Cytochemical evidence for an multimobranhial origin of rodent thyroid C cells. *Nature*. 1967;214:929.
17. Hilger AW. Thompson SD et al. Papillary carcinoma arising in athyroglossal duct cyst: A case report and literature review. *J Laryngol Otol*, 1995;109:1124.
18. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the tyroid, including the aberrant thyroid. In *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
19. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S The superior laryngeal nevre in thyroid surgery. *Surgery*. 1987;102:999.

20. Cernea CR, Ferraz AR, Cordeiro AC. Surgical anatomy of the superior laryngeal nerve. In Randolph GW ed. Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003; pp 300.
21. Rojdmarm J Jarhult. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. Eur J Surg. 1995; 161:725-727.
22. Henry JF, Denizot A, Bellus JF. Papillary thyroid carcinomas revealed by metastatic cervical lymph nodes. Endocr Surg. 1992; 9:349.
23. Many MC, Denef JF. Haumont S, et al. Morphological and Functional changes during thyroid hyperplasia and involution in C3H effects of iodine and 3.5.3- triiodothyronine during involution. Endocrinology 1985; 116:798.
24. Vassard G, Dumont J. Identification of polysomes synthesizing thyroglobulin. Eur J. Biochem. 1973; 32:332.
25. Ericson LE, Engström G. Quantitative electron microscopical studies on exocytosis and endocytosis in the thyroid follicle cell. Endocrinology 1978 ; 103:883.
26. Kaye TB. Thyroid function tests. Application of newer methods. Postgrad med. 1993; 94-81: 87-90.
27. Furszyfer J, Kurland LT, Woolner LB, et al. Hashimoto's thyroiditis in Olmstead County Minnesota, 1935 – 1967. Mayo Clin. Proc. 1970; 45:586.
28. Marley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. Endocrinol Rev 1981; 2:396.
29. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Türkiye'de Endemik Guatr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı yayın: 1989; 14.
30. Magner JA. Thyroid stimulating hormone: Biosynthesis. Cell biology and bioactivity. Endocrinol Rev 1990; 11:354.
31. Griffin JE. Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules Am.J.Med:Scien. 1988; 296:396-345.

32. Guyton,C: A: textbook of medical physiology.seventh edition; W.B. Saunders Company,1986.
33. Henneman G.Non-toxic goitre. Clin Endocrinol Metab 1979;8:167-179.
34. Kerr L. High resolution thyroid ultrasound: the value of color Doppler. Ultrasound Quart 1994; 12:21-43.
35. Solbiati L,Cioffi V,Ballarati E.Ultrasonography of the neck.Radiol Clin North Am 1992; 30:941-954.
36. Rodmark J, Jarhult J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. Eur J Surg, 1995;161:725-727.
37. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol. 1955;15:1270.
38. Helwig CA. Thyroid gland in Kansas. Am L Clin Pathol.1935; 5:103.
39. Perlmutter M, Slater SL. Which nodular goiter should be removed? A physiological plan for the daignosis and treatment of nodular goiter. N Engl J Med.1956; 255:65.
40. Horlocker TT, Hay ID, James EM, et al. Prevalance of incidental nodular thyroid disease detected during high resolution parathyroid ultrasonography. In Mederios Neto G, Gaitan E eds. Frontiers of thyroidology. vol 2. New York: Plenum Pres;1986; pp 1309-1312.
41. Thompson NW, Nisyiama RH, Harness JK. Thyroid Carcinoma. Current contoversies. Curr Prob Surg.,1978; 15:1.
42. Reeve TS. Operations for non medullary cancers of the thyroid gland. In: Kaplan EL eds. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. London: Churchill, Livingstone;1983 ; pp 63-74.
43. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. Cancer. 1975;36:1095.
44. Nishiyama RH, Ludwig GK, Thompson NW. The prevalance of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies in an

American population. In De Groot LJ eds. Radiation associated thyroid carcinoma. New York: Grune and Stratton;1977; pp 122-135.

45. Mc Conahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: Initial manifestation, pathologic findings, therapy and outcome. Mayo Clin Proc.1986; 61:978.
46. DeAndrade, MA. A review of 128 cases of posterior mediastinal goiter, World J Surg, 1977;1:789.
47. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A 12 year experience with 11.000 biopsies. Clin Lab Med.1993; 13:699.
48. Rossi RL, Cady B. Differentiated carcinoma of the Thyroid Gland. In Cady B, Rossi RL Eds. Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands, 3rd edition. Philadelphia, WB Saunders;1991 ; pp 139.
49. Thakker RV, Dynford–Thomas D, Fierro–Renoy JF, De Groot LJ. Etiology of thyroid cancer. In Wheeler MH, Lazarus JH (Eds), Diseases of the thyroid. Pathophysiology and Management, London, Chapman and Hall Medical.1994; pp281.
50. Jossart GH, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. In Wells SA ed. Current Problems in Surgery. St Louis Mosby–Year Book.1994: pp 933, 1994.
51. Brkljacic B,Cuk V,Tomic-Brzac H,Bence I.Ultrasonographic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. J Clin Ultrasound 2004;22:71-76.
52. Solbiati L,Ballarati E,cCioffi V.Contribution of color flow mapping to the differential diagnosis of the thyroid nodules(abstract).Presented at radiology society of North America Meeting 1990.
53. Hay ID.Thyroid cancer.Curr Ther MT med 1991;3:931-935.

54. Pilotti S, Pierotti MA. Classificazione Istologica e caratterizzazione molecolare dei tumori dell'epitelio follicolare della tiroide. *Argomenti di oncologia* 1992;13:365- 380.
55. Gorman B, Charboneau JW, James EM et al. Medullary thyroid carcinoma. Role of high resolution ultrasound. *Radiology* 1987;162:147-150.
56. Net CJC, van heerden JA, Goellner JR et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:51-58.
57. Hamburger JI, Miller JM, Kini SR. Lymphoma of the thyroid. *Ann intern Med* 1983;99:685-693.
58. Giroux M, Saint Vil D, Desjardins JG. Surgical treatment of the thyroid disease of children. *Ann chir*, 1997; 51:835.
59. Ridgway Ec; Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. *Thyroid*. 7 th Ed: Braverman LE, Utiger DR, Philadelphia, Lippincott-raven, publishers, pp: 1996;966-972.
60. Giuffrida D; Gharib H; Controversies in the management of cold, hot occult thyroid nodules. *Am J Med* 99, 1995; 642-650.
61. From GLA, Lawson WG. Solitary thyroid nodule. Concepts in diagnosis and treatment. In *thyroid disease* 2 nd Ed: Falk SA, Philadelphia WB Saunders Company, pp: 1997; 69-74.
62. Bayer MF, Kriss JP. Clinical experience with sensitive thyrotropin measurements: Diagnostic and therapeutic implications. *J Nuclear medicine* 1985; 26:1248.
63. Seth J, Beckett G. Diagnosis of hyperthyroidism. the newer biochemical tests. *Clin endocrinol metab* 1985; 14(2):373.
64. Spencer CA. Clinical evaluation of free T4 Techniques. *J endocrin invest* 1986; 9(27):56.
65. Szpunar WE, Stoffer SS, Bednarz MN, Mallos PA. Screening for minimal hypothyroidism. *Pstgrad medicine* 1983; 74(2),259.

66. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Autoantibodies in hashimoto's disease. *Lancet* 1956; 2:2820.
67. Beever K, Bradbury J, Phillips D. Highly sensitive assay of antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Clin chem* 1989; 35:1949.
68. Burman KD, Baker JR. Immune mechanism in Graves disease. *endocr rev.* 1985; 6:183.
69. Van Herle A. Serum thyroglobulin measurement in the diagnosis and management of thyroid disease, *thyroid today* 1981; 4:1.
70. Becker KL, Snider RH, Moore CF. Calcitonin in extrathyroidal tissue of man. *Acta endocrinol(copenh)* 1979; 92:746.
71. Burgener A, Martti Kormano. Mediastinal or hilar enlargement. In differential diagnosis in conventional radiology. Burgener A, Martti Kormano 2. Ed. Stuttgart. New York Thieme pp: 1991; 347-360.
72. Valvassori GE, Mafee MF, Carter BL. Imaging of the head and neck. Georg Thieme Verlag, 1995.
73. Geftter WB. Et al thyroid imaging with high-field-strength surface coil MR. *Radiology* 1987; 164:483-490.
74. Abdel Razzak M, Christie JH. Thyroid carcinoma in an autonomously functioning nodule. *J Nucl Med.* 1979; 20:1001.
75. Hoving J, Piers A, Vermey A, et al. Carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule in recurrent hyperthyroidism. *Eur J Nucl Med.* 1981; 6:131.
76. Blum M, Rothschild M. Improved non operative diagnosis of the solitary, cold thyroid nodule: Surgical selection based on risk factors and three months of suppression. *JAMA.* 1980; 243:242. Orlo H. Clark, Quan – Yang Duh. *Textbook of Endocrine Surgery Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997 ; 69-73.*
77. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules: 2 scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. *Head Neck Surg.* 1981; 3:297.

78. Turner JW, Spencer RP. Thyroid carcinoma presenting as pertechnetate 'hot' nodule, but without I uptake: Case report. J Nucl Med. 1976 17:22.
79. Radecki PD, Arger PH, Arenson RL, et al. Thyroid imaging: Comparison of high resolution real time ultrasound and computed tomography. Radiology. 1984; 153:145.
80. Simeone JF, Daniels GH, Mueller PR, et al. High resolution real time sonography of the thyroid. Radiology. 1982;145:431.
81. Patton JA, Hollifield JN, Brill AB, et al. Differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules by fluorescent scanning. J Nucl Med. 1976; 17:17.
82. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med. 1993; 328:553. David C. Sabiston, Jr., H. Kim Lyerly. Textbook of Surgery. 15th edition. W.B. Saunders Company; 1997: 629-637.
83. Miller JM, Hamburger JJ, Kini S. Diagnosis of thyroid nodules: Use of fine needle and needle biopsy. JAMA. 1979; 241:481.
84. Miller JH. Needle biopsy of the thyroid: Methods and recommendations. Thyroid Today. 1982; 5:1.
85. Brooks JR. The solitary thyroid nodule. Am J Surg. 1973;125:477.
86. Soderstrom N. Aspiration biopsy puncture of goitres for aspiration biopsy. Acta Med Scand. 1952;144:237.
87. Einhorn J, Franzen S. Fine needle biopsy in the biopsies of thyroid disease. Acta Radiol. 1962;58:321.
88. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, et al. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. Surg Clin North Am. 1979; 59:3.
89. Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Long term follow up of patient with benign thyroid FNA cytologic diagnosis. Surgery. 1989; 106:980.
90. Goellner JR, Gharib H, Grant CS et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid. 1980 to 1986. Acta Cytol 1987 ;31:587-590.

91. Hal LT, Layfield JL, Philippe A, Rosenthal LD. Sources of diagnostic errors in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; 63:718-725.
92. Rosen BI, Wallace C, Strawbridge GH, Walfih PG. Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *surgery* 1981; 90:747-756.
93. Rojeski TM, Gharib H. Nodular thyroid disease: medical progress. *N Eng J Med* 1984; 313:428-434.
94. Abu-Nema T, Ayyash K, Tibblin S. Role of aspiration biopsy cytology in the diagnosis of cold solitary thyroid nodules. *Br J Surg* 1987; 74:203.
95. The American Thyroid Association Guidelines. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2009.
96. Arganini M. et al: Hürthle cell tumors: a twenty five year experience. *Surgery* 1986; 100:1100-1108.
97. Croxford PM, Gain GD. Fine needle aspiration biopsy thyroid. *Can. Med. Assoc J.* 110:1029-1032.
98. Supit E, Peiris AN. Cost-Effective Management of Thyroid Nodules and Nodular Thyroid Goiters. *South Med J* 2002; 95(5):514-519.
99. Flanagan MB, Ohori NP, Carty SE, Hunt JL. Repeat Thyroid Nodule Fine- Needle Aspiration in Patients With Initial Benign Cytologic Results. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125(5):698-702.
100. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for fine-needle aspiration procedure and reporting. *Diagn Cytopathol.* 1997; 17:239-247.
101. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, et al. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2004; 14:207-215.
102. Erdoğan G. Tiroid glandının neoplastik hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 1990; 10:427-442.

103. Alfonso A, Chiristoudias G, Amarrudin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. Am J Surg. 1981;142:350-4.
104. Wang C, Cropp LM. The epidemiology of the thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:189-218.
105. Kabalak T ve ark. Tiroid, In: Kabalak T. Endokrinoloji el kitabı. İzmir: Güven ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:356-9.
106. Mazaffer E. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med. 1993; 328:553-56.
107. Kaynaroglu V. Tiroid ve paratiroid, Tiroid Nodullerine Genel Yaklaşım. In: Sayek İ. Temel Cerrahi. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 176-192.
108. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: A retrospective study in 37,895 patients. Cancer. 2000;90: 325-9.
109. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. Radiology 1985;155:187-191.
110. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules T Rago, P Vitti, L Chiovato, S Mazzeo, E Martino and A Pinchera European Journal of Endocrinology 1998 ;138 41- 48.
111. Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features Papini E. et al The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002, 87(5):1941-1946.
112. New Sonographic Criteria for Recommending Fine-needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid Eun-Kyung, Kim Cheong, Soo Park Woung Youn, Chung Ki, Keuh Oh, Dong Ik, Kim Jong, Tae Leehyung, Sik Yoo. AJR 2002;178:687-6.

113. Grebe SKG,Hay ID. Follicular cell-derived thyroid carcinoma. In Arnold A, ed. Cancer Treatment Research.Endocrin Neoplasm. Norwell, Mass: Kluwer Academic:18:91-140.
114. Contribution of high-resolution ultrasonography in the differantial diagnosis of benign from malignant thyroid nodules Emmanuel Varverakis, Evaggelos Neonakis HORMONES 2002,1(1):51-56.
115. Diagnostic Ultrasound Carol M Rumack, Stephanie R Wilson, J William Charboneau. Cv Mosby. 15 January, 1998.sf 715.
116. J Clin Ultrasound. Thyroid nodules: re-avaulation with ultrasound. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Koboyashi T. 1995; Mar-Apr;23(3):179-84.
117. Risk for Malignacy of Thyroid Nodules as Assessed by Sonographic Criteria The Need for Biopsy D. Iannuccilli, John J, Cronan, MD and Jack M, Monchik, MD.
118. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. Radiol Clin North Am 1992;30:941-954.
119. Propper RA, Skolnick ML, Weinstein BJ, et al.The nonspesifity of halo sign. J Clin Ultrasound 1980;8:129-132.
120. Diagnostic Ultrasound Carol M Rumack, Stephanie R Wilson, J William Charboneau. Cv Mosby. 15 January,1998.sf 716.
21. Bilgisayarlı Tomografi Bülteni Cilt:1 Sayı:3 –Sayfa:65 Ö. Minareci, İ.Rozanes,K. Acarlı, İ. Sayı,A. Emre,B. Acunaş.
122. Rojeski TM, Gharrib H: Noduler thyroid disease: Medical progress. N Eng J Med 1984; 313: 428-434.
123. Chen H, Zeiger NA, Clark DP, Westra WH, Udelsman R: Papiller carcinoma of thyroid: Can operative management be based safely on fine needle aspiration? J Am Coll Surg 1997 ; 184: 605,.
124. Greenspan FS: The thyroid gland. In: Basic&Clinical Endocrinology. (Greenspan FS&Gradner DG, eds). New York, McGraw-Hill, 2002; pp 201-272.