

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

NODÜLER GUATRLI HASTALARDA NODÜL ÇAPI VE MULTİNODÜLER TİROİD
YAPISININ PREOPERATİF İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİNİN TANISAL
DOĞRULUĞU VE AMELİYAT YAKLAŞIMI ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İlker Özgür

Danışman Prof. Dr. Yasemin Giles Şenyürek

İSTANBUL

2012

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

NODÜLER GUATRLI HASTALARDA NODÜL ÇAPI VE MULTİNODÜLER TİROİD
YAPISININ PREOPERATİF İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİNİN TANISAL
DOĞRULUĞU VE AMELİYAT YAKLAŞIMI ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İlker Özgür

Danışman Prof. Dr. Yasemin Giles Şenyürek

İSTANBUL

2012

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki ihtihâs sürem boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selçuk Mercan'a, tez danışmanım Prof. Dr. Yasemin Giles Şenyürek'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgisi, hoşgörüsü ve engin deneyimleriyle her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişmeye çok değerli katkılarda bulunan Doç. Dr. Fatih Tunca'ya, Op. Dr. İsmail Cem Sormaz'a, Op. Dr. Enver Kunduz'a şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Ahmet Yalın İşcan'a, Dr. Salim Derya Uymaz'a teşekkür ederim.

Yoğun çalışma temposu içinde yeterli vakit ayıramadığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, biricik eşim Dt. Gözde Özyanat Özgür'e ve bugünlere gelmeye vesile olan, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili abim Müh. Dr. Soner Özgür'e, annem Dr. Mukaddes Özgür'e ve babam Dr. Sebahattin Özgür'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

I. ÖZET

ABSTRACT

II. GİRİŞ

III. GENEL BİLGİLER

- A. TARİHÇE
- B. ANATOMİ VE EMBRİYOJİ
- C. HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ
- D. TANISAL YÖNTEMLER
- E. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

V. BULGULAR

- A. ULTRASONOGRAFİ BULGULARI
- B. İİAB SİTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI
- C. AMELİYAT BULGULARI
- D. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI
- E. USG VE İİAB SONUÇLARININ HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUCU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

VI. TARTIŞMA

VII. SONUÇ

VIII. KAYNAKLAR

IX. ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR

- USG : Ultrasonografi
- İİAB : İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
- RLS : Rekürren Laringeal Sinir
- T3 : Triiyodotironin
- T4 : Tiroksin
- TSH : Tiroid Stimulan Hormon
- TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon
- MİT : Monoiyodotirozin
- DİT : Diiyodotirozin
- Tg : Tiroglobulin
- cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat
- H₂O₂ : Hidrojen Peroksit
- I : İyodür
- Na⁺ : Sodyum
- TBPA : Transtiretin (Tiroksin Bağlayan Prealbümin)
- TBG : Tiroksin Bağlayan Globulin
- rT3 : Ters Triiyodotironin
- BT : Bilgisayarlı Tomografi
- MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
- tT4 : Total Tiroksin
- sT4 : Serbest Tiroksin

tT3 : Total Triiyodotironin

sT3 : Serbest Triiyodotironin

Tg Ab : Anti Tiroglobilin Antikoru

TPOAb: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru

TS Ab : Tiroid Stimüle Eden Antikor

TSİ : Tiroid Stimulan İmmünoglobulin

TBİ : Tiroid Bloke Edici İmmünoglobulin

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

FDG : Florodeoksiglukoz

MEN-2: Multiple Endokrin Neoplazi Tip II

FMTC : Ailevi Medüller Tiroid Karsinomu

NCI : Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü

PTK : Papiller Tiroid Kanseri

TABLolar**Tablo No:**

Tablo 1. Tiroid nodüllerinin klinik ve sonografik özellikleri ile İİAB öneri dereceleri

Tablo 2. Tiroid USG'nin tiroid kanseri tanısında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı hesaplarında kullanılan gerçek pozitif ve negatif ile yanlış pozitif ve negatif tanımları

Tablo 3. Tiroid İİAB'de tanısal duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı hesaplarında kullanılan gerçek pozitif ve negatif ile yanlış pozitif ve negatif tanımları

Tablo 4. İİAB yapılan tiroid nodül sayısının hastalara göre dağılımı

Tablo 5. İİAB yapılan nodüllerin çapına göre sayısal dağılımı

Tablo 6. İİAB yapılan nodüllerin USG'de morfolojik özellikleri

Tablo 7. İİAB yapılan nodüllerin patoloji sonuçları

Tablo 8. Uygulanan cerrahi girişimler

Tablo 9. Hastalarda tiroid kanseri dağılımı

Tablo 10. Tiroid nodülünün morfolojik özelliklerine göre malignite açısından risk taşıyan sonografik bulgular

Tablo 11. Tiroid USG'de morfolojik yapının tiroid kanseri için duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve pozitif tahmin değeri

Tablo 12. Tiroid nodüllerin İİAB ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 13. Histopatolojik inceleme ile İİAB sonuçlarının istatistiksel incelenmesinde kullanılan İİAB sınıflaması

Tablo 14. İİAB sitolojisi ve ameliyat sonrası histopatolojik sonuçların karşılaştırılması

Tablo 15. Çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm tiroid kanserli nodüllerde tiroid kanseri tanısı bakımından İİAB'nin gerçek pozitif ve yanlış negatiflik değerleri

Tablo 16. Çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan selim nodüllerde İİAB'nin gerçek negatif ve yanlış pozitiflik değerleri

Tablo 17. Çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan nodüllerde İİAB'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif tahmin değerleri

Tablo 18. Soliter ve multinodüler guartlı hastalarda İİAB ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 19. USG'de şüpheli bulguların ve İİAB sonuçlarının tiroid kanseri tanısında karşılaştırılması

Tablo 20. Çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan nodüllerde şüpheli sonografik bulgulara göre kanser saptanma oranı

Tablo 21. apı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan nodüllerde Şüpheli sonografik bulgulara göre tiroid kanseri tanısı bakımından duyarlılık, özgülük, doğruluk oranları ile pozitif ve negatif tahmin değerleri

Tablo 22. İİAB ve histopatolojinin hasta sayısına göre dağlımı

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tiroid nodülü olan hastalar için algoritma.

I. ÖZET

Nodüler Guatrlı Hastalarda Nodül Çapı ve Multinodüler Tiroid Yapısının Preoperatif İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin Tanısal Doğruluğu ve Ameliyat yaklaşımı Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada nodüler guatrlı hastalarda tiroid kanseri ayırıcı tanısında nodül çapı ve multinodüler tiroid yapısının preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal doğruluğu üzerine etkisi, ultrasonografi (USG)'de tiroid kanseri açısından şüpheli bulgular ve bu parametrelerin ameliyat yaklaşımı üzerine etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntemler: Nisan 2005 ile Ocak 2012 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı A Servisi'nde tiroidektomi uygulanan 619 hastada ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) yapılan 726 nodülün sitolojisi, sonografik özellikleri ve cerrahi sonrası histopatoloji sonuçları incelendi. Tiroid kanseri ayırıcı tanısında nodül çapı ve nodül sayısının İİAB'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları üzerine etkisi araştırıldı. Tiroid USG'de tiroid kanseri ile anlamlı ilişkisi olan morfolojik özellikler saptandı ve bu özelliklerin tiroid kanseri tanısında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları araştırıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi ve istatistiksel incelemede Student T testi ve Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirilirken, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edildi.

Bulgular: Toplam 619 hastanın 538'i (% 86) kadın, 81'i (% 13) erkek olup, ortalama yaş 46,3 (12 – 82) olarak bulundu. Hastaların 513'ünde (% 82,9) tek tiroid nodülüne, 105'inde (% 16,9) iki ve 1'inde ise (% 0,2) üç tiroid nodülüne İİAB yapıldı. Bu nodüllerin sitolojik incelenmesinde 400 (% 55,1) nodülde selim, 166'sında (% 22,8) malignite kuşkulu, 121'inde (% 16,7) malign, 39'unda ise (% 5,4) nondiagnostik / yetersiz sonuç bulundu. Toplam 619 hastanın 414'üne (% 67) total tiroidektomi, 165'ine (% 26,6) totale yakın tiroidektomi ve 40 (% 6,4) hastaya ise lobektomi uygulandı. İİAB uygulanan nodüllerden 375'inde (% 51,6) tiroid kanseri saptandı. İstatistiksel analizde; İİAB sonucu malignite veya malignite kuşkusu / histopatolojik inceleme sonucu tiroid kanseri olan nodüllerde İİAB gerçek pozitif, İİAB sonucu malignite veya malignite kuşkusu / histopatolojik inceleme sonucu selim ise yanlış pozitif, İİAB sonucu selim / histopatolojik inceleme sonucu tiroid kanseri ise yanlış negatif ve İİAB sonucu selim / histopatoloji sonucu

selim ise gerçek negatif olarak kabul edildi. Tüm grup için İİAB nin duyarlılığı % 62,4, özgüllüğü % 81 ve doğruluk oranı % 71 olarak saptandı. Nodül çapı 3 cm veya üzeri olan nodüllerde daha küçük çapa göre İİAB’de yanlış negatiflik oranının anlamlı şekilde daha yüksek (% 65 vs % 29, $p = 0,0001$) ve duyarlılığın ise daha düşük olduğu bulundu (% 34 vs % 71, $p = 0,0001$). Multinodüler guatrli hastalarda soliter nodülü olanlara göre İİAB’nin duyarlılığı daha düşük bulundu (% 62 vs % 71, $p = 0,1$). Tiroid USG de malignite ile anlamlı ilişkisi bulunan özellikler solid hipoeoik yapı ($p = 0,03$), düzensiz kontur ($p = 0,0001$) ve mikrokalsifikasyon ($p = 0,0001$) olarak saptandı. Tiroid kanseri tanısında bu üç sonografik özelliğin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla % 26 ile % 69, % 38 ile % 87 ve % 54 ile % 58 arasında değişen oranlarda bulundu. Tiroid kanseri tanısında nodül çapı ile sonografik bulguların ilişkisi incelendiğinde nodül çapı arttıkça sadece mikrokalsifikasyonun duyarlılık değerinde sınırda anlamlılık ($p=0,04$) gösteren bir azalma saptandı. Bunun dışındaki sonografik özelliklerde, İİAB’de olduğu gibi, nodül çapı arttıkça tiroid kanseri tanısı bakımından duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarında anlamlı bir azalma olmadığı görüldü. Histopatolojik olarak kanser saptanan 348 hastadan sitoloji sonucu kesin malignite olarak tanımlanmayan (foliküler lezyon / neoplazi veya malignite kuşkusunu, $n=105$), yanlış negatif ($n=118$) ve nondiagnostik / yetersiz ($n=13$) olan hastalar frozen section incelemede kanser saptanan 3 hasta dışında primer girişimde proflaktik santral diseksiyon şansını kaybetti. Tiroid kanseri saptanan 348 olgudan 233’üne (% 67) primer girişimde proflaktik santral diseksiyon uygulanmadı. Lobektomi uygulanan 40 hastadan İİAB sonucu selim ($n = 8$) veya önemi belirsiz foliküler lezyon ($n = 2$) olan 10 hastada histopatolojik olarak tiroid kanseri saptandı ve tamamlayıcı tiroidektomi uygulandı. Lobektomi uygulanan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi oranı % 25 bulundu.

Sonuç: Tiroid nodüllerinde çapın 3 cm ve üzeri olması İİAB duyarlılığını anlamlı şekilde azaltır. Sonografik olarak şüpheli bulguların duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları nodül çapından bağımsızdır. Çapı 3 cm’in üzerindeki tiroid nodüllerinde, İİAB sonucu selim olup USG’de malignite şüpheli bulgular varsa İİAB sonucunun yanlış negatif olabileceği akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülü, İnce iğne aspirasyon biyopsisi

ABSTRACT

The effect of nodule size and multinodular goiter on the diagnostic accuracy of preoperative fine needle aspiration biopsy and the extent of surgery in patients with nodular goiter

Aim: The aim of the study was to investigate the effect of nodule size and multinodular goiter on the diagnostic accuracy of preoperative fine needle aspiration biopsy (FNAB), to determine the sonographic features suspicious for malignancy and to evaluate the influence of these parameters on the extent of surgery in nodular goiter patients.

Material and Methods: A total of 726 nodules in 619 patients were evaluated for cytological, sonographic and final histopathological results. The sonographic features of the nodules which were significantly associated with malignancy were determined. The sensitivity, specificity and accuracy of both FNAB and ultrasonography (US) in preoperative diagnosis of thyroid cancer were evaluated. *Students't test* and *chi-square* test was used for statistical analysis. Data was mentioned as mean \pm standart deviation (SD) and $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: The mean age of 538 (86 %) female and 81 (13 %) male patients was 46,3 (12 – 82) years. Of 619 patients, one, two and three nodules were punctured in 513 (82,9 %), 105 (16,9 %) and 1 (0,2 %) patients, respectively. The cytological results were benign in 400 (55, 1 %), suspicious for malignancy in 166 (22,8 %), malignant in 121 (16,7 %), and nondiagnostic in 39 (5,4 %) nodules. Total or near total thyroidectomy was performed in 414 (67 %) and 165 (26,6 %) patients respectively, whereas lobectomy in 40 (6,4 %). Of 726 nodules with FNAB, thyroid cancer was found 375 (51,6 %). A true positive result was; suspicious for malignant / malignant FNAB and malignant histopathology, false positive; suspicious for malignant / malignant FNAB and benign histopathology, false negative; benign FNAB and malignant histopathology, true negative; benign FNAB and histopathology. The overall sensitivity, specificity and accuracy of FNAB was 62,4 %, 81 % and 71 % respectively. The rate of false negative results significantly increased (% 65 vs % 29, $p = 0,0001$) and sensitivity of FNAB decreased in nodules ≥ 3 cm compared to nodules < 3 cm (34 % vs 71 %, $p = 0,0001$). The sensitivity of FNAB was lower in multinodular goiter

patients compared to that with solitary nodules, but the difference was not significant (62 % vs 71 %, $p = 0,1$).

Solid hypoechoic structure ($p = 0,03$), microcalcifications ($p = 0,0001$) and irregular margin ($p = 0,0001$) in a nodule at US was found to be significantly associated with thyroid cancer. The sensitivity, specificity and accuracy of these three features in the diagnosis of thyroid cancer was 26 % - 69 %, 38 % - 87 % and 54 % - 58 %, respectively. The sensitivity of only microcalcifications slightly decreased in nodules ≥ 3 cm compared to smaller ones ($p = 0,04$). Generally, the sensitivity, specificity and accuracy of sonographic features, contrary to FNAB, showed no significant difference according to the nodule size.

In 348 patients who proved to have cancer on final histopathology, 105 with indeterminate or suspicious FNAB, 118 with false negative and 13 with nondiagnostic result lost the opportunity to have prophylactic central neck dissection during primary surgery, except for three with cancer detected by frozen section. Thus, 233 (67 %) out of 348 patients with cancer did not undergo prophylactic central neck dissection during primary surgery. Of 40 patients who underwent lobectomy, 10 proved to have thyroid cancer after surgery and completion thyroidectomy was performed in these 10 patients. The FNAB result of these patients was benign in 8 and suspicious for follicular neoplasia in two. The reoperation rate was 25 % in patients who have undergone lobectomy.

Conclusion: The sensitivity of thyroid FNAB is significantly lower in nodules ≥ 3 cm compared to smaller nodules. Suspicious sonographic features have the same sensitivity for nodules both \geq and < 3 cm. In nodules ≥ 3 cm with benign FNAB result and suspicious sonographic features, the risk of a false negative FNAB result should be kept in mind.

Key words: Fine needle aspiration biopsy, Thyroid nodule

II. GİRİŞ

Tiroid nodülleri klinikte sık karşılaşılan bir durum olup, bu nodüllerde kanser oranı yaklaşık % 5 civarındadır. Tiroid nodülü saptanan bir kişide bu nodülün malignite potansiyelini saptamak önemlidir. Malignite yönünden şüpheli olan nodüllerde cerrahi girişim gerekirken, selim ve bası bulgusu göstermeyen nodüller takip edilebilir. Tiroid nodüllerinde malignite yönünden şüphe uyandıran bazı klinik semptom ve bulgular olmakla birlikte, tanısal bakımdan yol gösteren en önemli yöntemler tiroid ultrasonografisi (USG) ve ultrasonografi eşliğinde uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'dir. Tiroid kanseri tanısında USG eşliğinde uygulanan İİAB'nin doğruluk oranı deneyimli radyolog ve sitolog varlığında % 90'nın üzerindedir. Günümüzde tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında İİAB altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak tiroid nodüllerinin sayısı ve çapı arttıkça İİAB'nin tanısal doğruluğu ve duyarlılığı azalmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin en önemli kısıtlaması yanlış negatif sonuç olup, bu oran çeşitli serilerde % 17 ile % 30 arasında değişmektedir. Yanlış negatif İİAB sonucu hastalarda primer tedaviyi geciktirmekte, gecikme sürecinde lokal invazyon riski ve tedavi sonrası nüks oranı artmaktadır.

Özellikle çapı 3 ve 4 cm'den büyük nodüllerde daha küçük nodüllere göre İİAB'nin yanlış negatif sonuç oranının yüksek olduğu vurgulanmış ve sitoloji sonucu selim olan 4 cm'den büyük nodüllerin % 13'ünde tiroidektomi sonrası histopatolojik olarak kanser saptandığı gösterilmiştir. Büyük çaplı nodüllerde malignite riskinin yüksek olduğu ve büyük çapın malignite açısından şüphe oluşturan bağımsız bir klinik faktör olduğu vurgulanmaktadır (1, 2, 3). Büyük nodüllerde küçük nodüllere göre hem malignite riskinin hem de İİAB'de yanlış negatiflik oranının daha yüksek olması nodüler guatrda cerrahi yaklaşımı olumsuz etkileyerek bazı hastalarda primer ameliyatta yetersiz cerrahi girişimlere yol açabilir.

Bu çalışmanın amacı nodül çapı ve multinodüler tiroid yapısının preoperatif İİAB'nin tiroid kanseri tanısı açısından duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk oranı üzerine etkisi olup olmadığı ve bunun cerrahi yaklaşım şeklini ne yönde etkilediğini araştırmaktır.

III. GENEL BİLGİLER

A. TARİHÇE

Guatr latince *guttur*, yani boğaz kelimesinden köken alır ve tiroid bezinin büyümesi anlamına gelir. Tiroid bezinde büyüme MÖ 2700 yılından beri bilinmekte olup guatr terimi ilk kez Heironymus Fabricius isimli bir İtalyan anatomist tarafından 1619 yılında ve tiroid bezi terimi ise (Yunanca Thyreooides, kalkan biçimli) ilk kez Thomas Warton'nun Adenographia isimli eserinde kullanılmıştır (4).

Roger Fugardi 1170 yılında ilk tiroid cerrahisini medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda tiroid bezine seton uygulayarak gerçekleştirmiştir. Tiroid cerrahisi on dokuzuncu yüzyılın ikinci yarısına dek çok yüksek mortalite oranları nedeniyle korkulan bir girişim olmuş, daha sonra antisepsi, asepsi, hemostaz ve genel anesteziye gelişmeler ile mortalite oranı azalmıştır (4, 5).

Hipertiroidizm veya egzoftalmik guatrın tarifi ilk kez Parry (1786), Graves (1835) ve Basedow (1840) tarafından yapılmış, bir süre sonra ise Curling (1850) ve Gull (1875) hipotiroidi tablosunu tanımlamıştır (4, 5).

Emil Theodor Kocher ve C.A. Theodor Billroth tiroid cerrahisine büyük katkılar sağlamış ve Kocher 1909'da tiroid bezi fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi üzerindeki çalışmaları ile Nobel Ödülü almıştır (4).

Tiroid cerrahisinin artması ile özellikle hipotiroidinin neden olduğu yeni sorunlar gündeme gelmiş ve buna yönelik tedavi seçenekleri öne sürülmüştür (4). George Murray 1891'de subkutan yoldan koyun tiroid ekstresi enjeksiyonu ile miksödemi tedavi etmiş, daha sonra Edward Fox oral yoldan aynı etkinliği göstermiştir. William Halsted ortaya çıkan sorunların cerrahi tekniğe bağlı olduğunu ileri süren ilk kişi olmuştur (6). İlk kez Kendall, 1915 yılında tiroksini kristalize etmiş ve Harrington, 1926 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin'i tanımlamıştır (4, 7).

Tiroid nodüllerinin tanısında 1930'larda Martin ve Ellis iğne ile aspirasyon biyopsisini, Silverman ise tru-cut ile doku koparan biyopsileri tanımlamıştır. Ancak yüksek morbidite, yanlış negatif sonuç ve malign hücrelerin iğne ile ekilmesi endişesi ile bu

yöntemler ilk etapta yaygın kabul görmemiştir. Sodertom 1960'lardan sonra ilk kez modern anlamdaki İİAB'yi tanımlamış ve İİAB klinik uygulamaya 1970'lerden itibaren girmiştir (8).

B. ANATOMİ VE EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezi birinci ve ikinci faringeal poşun medial endodermal tomurcuğunun kaudal büyümesi ile oluşur. Dil kökünden (Foramen caecum) köken alan bu hücreler embriyolojik gelişimin dördüncü haftasında farenks önüne iner ve yolculukları esnasında dördüncü poştaki ultimobrakial cisimden köken alan parafoliküler hücreler bu göçe katılır. Erişkindeki anatomik yeri olan krikoid kıkırdağın seviyesinde hücreler ikiye ayrılır ve tiroidin iki lobu oluşur. Tiroid hücrelerinin bu göçü nedeni ile tiroglossal kalıntılar oluşabilir. Tiroglossal kalıntıların oluşturduğu klinik spektrumda tiroglossal kist en sık karşımıza çıkar, ancak bu spektrumun içersine tiroid bezinin bilateral veya unilateral agenezisi de vardır (4, 9).

Tiroid glandı topografik olarak C5 ve T1 vertebraları arasında yer alır. Tiroid bezinin ağırlığı yaklaşık olarak 25 – 30 gr olup, erkeklerde kadınlara göre daha ağırdır. Tiroid bezi sağ ve sol lobdan ve bunları birleştiren istmustan oluşur. Sıklıkla kraniale doğru uzanan piramidal lob eşlik eder. Tiroid bezlerinin % 10'unda istmus, % 50'sinde ise piramidal lob bulunmaz. Tiroid bezi capsula fibrosa adı verilen ve bezin içerisine uzantılar göndererek bezi, lob ve lobüllere bölen bir kapsül ile sarılıdır. Derin servikal fasyanın bir parçası bu kapsülü çevreler ve tiroid bezinin arkasında kalınlaşarak tiroidin krikoid kıkırdağa yapıştığı yerde Berry ligamanı adını alır. İki fasya arasında tiroidi besleyen damarsal yapılar ve sinirler yer alır (9, 10, 11).

Tiroid bezi damarsal olarak çok zengin bir organ olup arteria karotis eksternanın ilk dalı olan arteria tiroidea superior ve tiroservikal trunkusun dalı olan arteria tiroidea inferior tarafından beslenir. Nadiren üçüncü bir arter olarak arteria tiroidea ima bulunur ve en sık trunkus brakiosefalikustan köken alır. Vena tiroidea superior ve media sırasıyla bezin üst polünü ve lateral kısmını drene eder ve aynı taraftaki vena jugularis internaya açılır. Vena tiroidea inferior ise alt polü drene eder ve vena brakiosefalikaya açılır (9, 10).

Tiroid glandın innervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen sempatik lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar. Sağ ve sol rekürren laringeal sinir (RLS)'ler tiroid bezine oldukça yakın seyredir. Sağda vagus siniri subklavian arterin önünden geçerken sağ RLS dalını verir. Sağ

RLS sağ subklavian arterin önünde vagus sinirinden çıkar ve arterin altından dönerek arkasından yukarıya yönelir. Daha sonra trakeözefageal olukta seyrederek, tiroid sağ lobunun arkasından geçer ve krikotiroid kasının arkasından larinkse girer. Solda vagus siniri arkus aortayı geçtikten hemen sonra sol RLS dalını verir. Sol RLS aorta etrafında dönerek yukarı doğru trakeözofageal olukta seyrederek ve sağ RLS gibi larinkse girer. İnsanların % 64'ünde sağ, % 77'sinde sol RLS trakeözefageal olukta seyrederek (12). Rekürren laringeal sinirler trakeözofageal olukta (% 50), paratrakeal alanda (% 17- 40), paraözefageal alanda (% 6) ya da tiroid parankimi içinde (% 4) seyredebilir (13). Her iki tarafta da RLS' ler, inferior tiroid arterini tiroidin alt 1 / 3' ü hizasında çaprazlar; arterin önünden (% 21), arkasından (% 50) ya da dallarının arasından (% 25) geçebilir. Rekürren laringeal sinir krikotiroid kas dışındaki laringeal kasları (vokal kord abdükörleri olan internal arytenoid ve tiroarytenoid kaslar, vokal kord addükörleri olan lateral ve posterior krikotiroid kaslar) innerve eder. Rekürren laringeal sinirin anatomik olarak pek çok varyasyonları vardır. Bu da tiroidektomi sırasında sinir hasarı riskini arttırmaktadır. Rekürren laringeal sinir krikoid kırıkdağa yakın lokalizasyonda larinkse girmeden 2 ya da 3 dala ayrılabilir ve tiroidektomi esnasında bu dalların korunması gerekir. Çok ender olarak RLS servikal bölgede vagustan ayrılır ve 'non-rekürren' laringeal sinir adını alır. Bu anomali sağda % 0.6, solda % 0.04 oranında görülür (13). Tiroidektomi esnasında RLS yaralanması halinde aynı tarafta vokal kord paralizisi gelişir.

Süperior laringeal sinir, gangliyon nodosumun hemen altından nervus vagustan çıkar. Öne ve aşağı doğru karotis damarına yakın ilerleyerek larinkse yaklaşıncaya iç (internal) ve dış (eksternal) olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal epiglot ve larinks mukozasında dağılan sensitif dallar verir. Eksternal dal ise krikotiroid ve farinksin konstrüktör kaslarına motor dallar verir (13). Süperior laringeal sinirin eksternal dalı, krikotiroid kasları ve buna bağlı olarak vokal kordları gererek sesin tarzını belirler. Sinire olan travma sonucu o taraftaki vokal kord "flask" hale gelir. Böylece hastalar konuşurken çabuk yorulur ve tiz sesleri yeteri kadar çıkaramazlar (13).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı inferior derin servikal, paratrakeal, pretrakeal, prelaringeal ve parasternal lenf bezlerine olur. Çeşitli drenaj modelleri tarif edilmiş olmakla beraber hepsi ortak bir temele dayanmaktadır. Bezin orta üst kısmının drenajı istmusun üst kesiminden ve lateral lobların medial kenarlarından köken alır, yukarı prelaringeal (Delphian) lenf bezlerine doğru olur. Buradan çıkan lenfatikler kranialde olan üst juguler lenf bezleri ve kaudalde yer alan pretrakeal lenf bezleri olmak üzere iki yol izleyebilir. Tiroid bezin orta alt kısmının drenajı pretrakeal ve brakiosefalik lenf bezlerine olur. Tiroid bezinin sağ ve sol

lateral lenfatik drenajı superior ve inferior vasküler yapıları izleyerek internal juguler zincire drene olabilir. Nadir olmamakla beraber bazı lenfatik kanallar karotis kılıfının etrafından veya içerisinden geçerek subklavian veya juguler ven ya da torasik duktusa doğrudan dökülür. Tiroid bezin arka kısmının drenajı RLS boyunca uzanan lenf bezlerine olur (9).

C. HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ

Embriyolojik gelişimin sonunda tiroid bezi fibröz bir kapsül ile çevrili olup bu kapsülden tiroid bezine uzanan septalar bezi lobüllere böler. Her bir lobül tiroidin temel yapısı olan foliküllerden oluşur. Her bir folikül, içi kolloid ile dolu etrafını çepeçevre tek sıralı küboidal veya kolumnar epitel hücrelerin sardığı ve bu hücrelerin ise bir bazal membran üzerine oturduğu lümeninden oluşur. Bu epitel hücreleri tiroisit olarak adlandırılır. Folikülde üç çeşit hücre vardır; lümen ve bazal membranla ilişkili foliküler hücreler, oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkide olmayıp sadece bazal membran üzerine oturan parafoliküler C hücreler (12).

Tiroid hormonları genel olarak bazal metabolizmayı etkileyen ve düzenlenmesinde görev alan hücre içi reseptörler üzerinden etki gösteren hormonlardır. Protein yapımını düzenler, mitokondrilerde oksidasyonu hızlandırırlar. Fetüs ve yeni doğanda sinir sisteminin gelişiminde rol oynarlar (14).

Tiroisitlerden triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4), parafoliküler C hücrelerinden ise kalsitonin salgılanır. Triiyodotironin ve T4, ön hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH)'nun kontrolü altındadır. Tiroid stimüle edici hormonun kan seviyesinin yükselmesi T3 ve T4 salınımını arttırırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını baskılar (negatif feed-back). Tiroid stimüle edici hormonun salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormon (TRH – Tirotropin salgılatıcı hormon)'nun kontrolü altındadır. Tirotropin salgılatıcı hormon hipotalamustaki paraventriküler nöronlarda sentezlenir ve bu nöronların aksonları ile medial eminesteki pleksusa taşınır ve portal ven aracılığı ile hipofize ulaşır (4 – 12). Tiroksin salgılatıcı hormon (TRH), alfa reseptör etkili katekolaminler ve vasopresin TSH salınımını uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları TSH salınımına baskılayıcı etki yapar (15).

Tiroid stimüle edici hormonun salınımı belirli bir ritm içindedir. Sağlıklı insanda uykudan birkaç saat önce yükselmeye başlayarak uykuda en yüksek düzeye ulaşır, sabaha doğru ise azalarak öğlen en düşük düzeye iner. Buna sarkadiyen ritm denir (15).

Tiroid hormonları tirozin aminoasitlerinin iyodinasyonu sonucu monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT)'den oluşur. Monoiyodotirozin ve DİT tiroglobuline (Tg) bağlı olarak foliküldeki kolloid içersinde bulunur. Tiroid stimüle edici hormonun uyarısı gelir gelmez artan siklik adenozin monofosfat (cAMP)'in uyarısı sonucu foliküler hücrelerde mikrovilli oluşumu artar ve foliküler hücre Tg'yi fagosite eder. Hücrenin apikal bölümünde oluşan fagosomlar bazal membrana doğru hareket ederken lizozomlar ile birleşerek fagolizozomlar oluşur. İki DİT molekülünün birleşerek T4 veya bir DİT ile bir MİT'in birleşerek T3 oluşturma zamanlaması tam bilinmemekle birlikte bu reaksiyona coupling reaksiyonu denir ve bu işlemde tiroid peroksidazın rol aldığı sanılmaktadır. Tiroglobulin ile iyodize tirozin molekülleri arasındaki bağlar lizozomal proteazlar ile kırılır ve serbest kalan T4, T3, DİT ve MİT sitoplazmaya salınır. İyodize tirozinler mikrosomal iyodotirozin deiyodinaz ile deiyodine olur, ancak T4 ve T3 bu reaksiyona girmeye uygun değildir ve tirostitin bazal membran tarafında interstisiyal aralığa Tg ile beraber T4 ve T3 salınımı olur (16).

Tiroid hormonların yapımı gastrointestinal yolla alınan iyoda bağımlıdır. Günlük iyot ihtiyacı 100 ile 200 µgr arasında değişir. Diyet ile alınan iyodun büyük kısmı idrar ve bir kısmı da karaciğerden salınan safra ve diğer hücrelerin içinde olacak şekilde gaita ile atılır. Alınan iyot, tiroid peroksidaz ile hidrojen peroksiti (H₂O₂) elektron alıcısı olarak kullanarak iyodür molekülüne (I⁻) dönüşür. Tirositler TSH uyarısı sonucu artan cAMP konsantrasyonu sonucu aktive olan sekonder aktif transport pompası ile iyodürü elektriksel potansiyel farkına karşı hücre içine sodyum (Na⁺) ile beraber taşır. Kolloid içersine iyodürün oksidasyonu sonucu iyot oluşur ve saniyeler içinde önce 3, sonra da 5 pozisyonundan tirozine bağlanır. Böylece kolloid içersine giren her iyodür molekülü iyoda dönüştürülerek tirozine bağlanır ve iyodür konsantrasyonu düşük tutulur. İyodür konsantrasyon farkından dolayı hücre apikal yüzde bulunan Na⁺ bağımsız iyodür / klorür eştransport proteini (Pendrin) ile kolloid içine geçer. Tiroid ile plasma serbest iyodür konsantrasyon oranı birin üzerinde tutulur ve bu mekanizmaya iyodun tuzak mekanizması denir (16).

Plazmaya geçen T3 ve T4'ün büyük kısmı plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Triiyodotironin ve T4'ün sırasıyla % 0,2'lik ve % 0,02'lik kısmı plazmada serbest halde

bulunur ve dokuda etkin olan esas kısmı oluşturur. Plazmadaki serbest tiroid hormon konsantrasyonu doku ve plazma proteinlerine bağlı kısmı ile denge halindedir. Tiroid hormonları albümin, transtiretin (Tiroksin bağlayan prealbümin - TBPA) ve tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile taşınır. Tiroid hormonlarının taşınmasında afinitesi en yüksek olan taşıyıcı protein TBG'dir. En büyük kapasite albüminde olmasına rağmen tiroid hormonları bağlanmak için diğer proteinler ile yarışır. Triiyodotironinin TBG'ye bağlanma afinitesi T4'e göre daha azdır ve T3 dokuya T4'e göre daha çabuk geçer ve dokuda etkin kısmı oluşturur (17).

Tiroid hormonlarını taşıyan proteinlerin plazma konsantrasyonunu etkileyen ilaçlar, serbest tiroid hormon konsantrasyonunu da etkiler. Östrogen, klofibrat ve trankilizanlar kan TBG seviyesini arttırırken; glikokortikoidler, androjenler, aspariginaz, mitotan ve florourasil azaltır. Plazma serbest konsantrasyonları da benzer şekilde etkilenir.

Tiroid bezi günlük 80 µgr T4, 4 µgr T3 ve 2 µgr rT3 salgılar. Tiroksinin yarı ömrü bir hafta iken T3'ün ömrü yaklaşık bir gündür. Plazmaya serbest bırakılan T4 miktarı T3'ten fazla olsa da dokularda T4, deiyodinaz ile T3'e çevrilir. Karaciğerde safra asitlerini ve glukorinatları oluşturmak üzere konjuge edilir. Bir kısmı ince barsakta hidrolize edilerek enterohepatik sirkülasyona girer.

D. TANISAL YÖNTEMLER

Tiroid hastalıklarında tanısal yöntemler biyokimyasal testler, radyolojik görüntüleme yöntemleri olan ultrasonografi (USG), tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmak üzere noninvaziv testler ve invaziv yöntem olan tiroid biyopsileri olarak sınıflanabilir.

1. Biyokimyasal Testler

a. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid bezinin fonksiyonlarını gösterir. Plazmadaki total hormon konsantrasyonunu etkileyen birçok durum olması nedeniyle yanıltıcı olabilir. Bu sebeple serbest tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonlarını belirlemede en güvenilir yöntemdir.

(1). Tiroid stimüle edici hormon: Tiroid stimüle edici hormon salınımı hipotalamustan salınan TRH ve plazmadaki T3 ve T4'ün kontrolü altındadır. Plazmadaki T4 konsantrasyonundaki küçük değişiklikler bile TSH'ın katlanarak salınımına sebep olur.

(2). Total tiroksin (TT4): Serum TT4 düzeyi tiroid fonksiyonlarını yansıtmada çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Tiroksinin plazma proteinlerine bağlanma anomalilerini göstermede yararlıdır.

(3). Serbest tiroksin (sT4): Proteinlere bağlı olmayan T4, hücre içine girerek T3'e dönüşür ve esas hücrel aktiviteyi oluşturur. Ancak, hiçbir yöntemle sT4 düzeyini tam olarak belirlemek mümkün değildir.

(4). Total triiyodotironin (TT3): Total T4'e benzer şekilde TT3 plazma protein seviyesinden etkilenir ve güvenilirliği düşüktür.

(5). Serbest triiyodotironin (sT3): Serbest T3 konsantrasyonu hücrelerde etkin olan tiroid hormonu olması nedeni ile değerli bir testtir.

b. Tiroid Otoantikörleri

(1). Anti tiroglobulin antikoru (Tg Ab): Tiroglobin antikoru otoimmün tiroiditlerde % 50 - % 70 oranında, Graves hastalığında % 20 - % 40 oranında pozitif saptanmaktadır. Duyarlılığı düşük olması nedeni ile klinik değeri sınırlıdır.

(2). Anti tiroid peroksidaz antikoru (TPO Ab): Bu antikor otoimmün tiroidit olgularının % 90'dan fazlasında pozitif olarak saptanmıştır. Graves hastalığında % 65 - % 80 arasında, Hashimoto tiroditinde ise % 90 ve üzerinde pozitif saptanır.

(3). Anti TSH reseptör antikörleri: İki tipi mevcut olup, bunlar tiroid stimüle eden antikor (TS Ab) veya tiroid stimülan immünoglobulin (TSİ) ve tiroid bloke edici immünoglobulin (TBİ)'dir. Tiroid bloke edici immünoglobulin neonatal hipotiroidisi olan bebeklerin annelerinde saptanır. Tiroid stimüle eden antikor ise Basedow Graves'li hastalarda % 90 – 95 oranında pozitif saptanır.

2. Radyolojik Yöntemler

a) Direkt Grafi: Tiroid hastalığının tanısında direkt grafinin yeri anestezi hazırlığı esnasında vardır. Büyük ve retrosternal yerleşimli tiroid dokusu opasite şeklinde çekilen direkt grafilerde izlenebilir. Retrosternal yerleşimli tiroid dokusu hava yolu basısına sebep olabileceği için entübasyon öncesi göz ardı edilmemesi gereken bir özelliktir. Tiroid dokusu içinde oluşan kalsifikasyonlar da direkt grafide görülebilir.

b) Tiroid Ultrasonografisi (USG) : Tiroid USG dinamik bir görüntüleme yöntemi olup yapan kişiye ve kullanılan cihaza bağımlıdır. Boyun USG tiroid bezinin boyutu, hacmi

ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken, bez içersindeki büyümenin diffüz veya nodüler olup olmadığı, nodüllerin sayısı, boyutu ve ekojenik özelliklerini de gösterir. Tiroid dokusu ile aynı ekojenik yapıda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek veya daha düşük ekojenik yapıda olanlar ise hiperekoik veya hipoekoik olarak adlandırılır. Kistik yapıda ve ekosuz nodüller ise anekoik nodül olarak tanımlanır. Nodüllerin sonografik özellikleri malignite kuşkulu nodüllerin saptanması ve bu nodüllerden İİAB yapılmasına olanak sağlar. Nodülde solid hipoekoik yapı, düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon, halo olmaması ve nodül içi hipervaskülarizasyon malignite ile ilişkili sonografik bulgulardır. Boyun USG servikal bölgede patolojik görünümlü lenf gangliyonlarını saptayarak tiroid kanserli hastalarda boyun diseksiyonunun genişliğini belirlemekte yardımcı olur.

c) Renkli Doppler USG: Renkli doppler USG ile tiroid parankimi içinde vaskülarite artışı saptanır. Nodül içi veya lenf gangliyonlarında vaskülarite artışı malignite açısından riskli bir bulgudur.

d) Bilgisayarlı Tomografi (BT) : Bilgisayarlı tomografi kesitsel bir görüntüleme yöntemi olup boyun anatomik yapısını detaylı göstermede avantajlıdır. Retrosternal tiroid dokusunun görüntülenmesinde, lokal ileri evre veya nüks tiroid kanserlerinde çevre dokulara olan lokal invazyon derecesi ve metastatik gangliyonların saptanmasında kullanılır.

e) Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Magnetik rezonans görüntüleme BT'de olduğu gibi lokal ileri tiroid kanserlerinde çevre organ ve dokulara olan lokal invazyonu görüntülemek için kullanılır. Ayrıca dinamik kontrastlı MRG incelemelerde tiroid nodülünde geç washout ile tiroid kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğu, erken washout bulgusunun ise selim nodülü işaret ettiği saptanmıştır.

3. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi hipertitoidili olgularda tiroid bezinin fonksiyonu ve yapısal özellikleri hakkında değerli bilgiler sağlar. Sağlıklı bireyde verilen izotop tiroid bezinde homojen bir dağılım gösterir. Sintigrafide tiroid nodülünde radyoizotop tutulumu yoksa soğuk nodül, artmış tutulum varsa sıcak nodül olarak tanımlanır.

4. Tiroid Biyopsisi

19. yüzyılın 2. çeyreğinden itibaren yapılmaya başlayan iğne biyopsisi zamanla geliştirilerek günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem haline gelmiştir (18, 19). Tiroid İİAB'si tanı değeri yüksek, ucuz ve kolay uygulanan ve

tekrarlanabilir bir yöntemdir. Yapılan ilk biyopsilerde kalın iğneler kullanılmış, daha sonra ise ince iğne ile aspirasyon biyopsisi geliştirilmiştir.

a) Kalın İğne Biyopsisi: Kalın iğne biyopsisi için 12 - 15 numaralı, dış çapı 1,8 - 2,6 mm olan Tru-cut biyopsi iğneleri kullanılır. Çapı 1,5 cm'nin üzerindeki nodüllerde uygulanan bu yöntem sınırlı lokal anestezi ile uygulanır. Derin yerleşimli nodüllerde yetersiz kalması, kanserli hücre ekim riski, ağrı ve komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle tercih edilmemektedir.

b) Aspirasyon Biyopsisi

Bu yöntemde iki tür iğne kullanılır:

(1). Wim-Silverman İğneleri: 16 – 19 numara, dış çapı 1,1 – 1,7 mm olan iğneler kullanılarak yaklaşık 1 cm çapa sahip nodüllerden lokal anestezi yapılmadan biyopsi alma yöntemidir. Kalın iğne biyopsisi ile benzer dezavantajlara sahiptir.

(2). İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi: 20 – 27 numara, dış çapı 0,4 – 0,9 mm olan ince iğneler kullanılır. Komplikasyon oranı daha düşük olması, daha küçük çaplı nodüllere uygulanabilir olması nedeniyle en çok tercih edilen yöntemdir (20, 21, 22).

Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler tiroid bezinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini belirlerken ince iğne aspirasyon biyopsisi histopatolojik tanı hakkında bilgi verir. Böylece kanser şüphesi nedeniyle yapılacak olan cerrahi oranı % 25 – 30 oranında azalabilir.

E. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

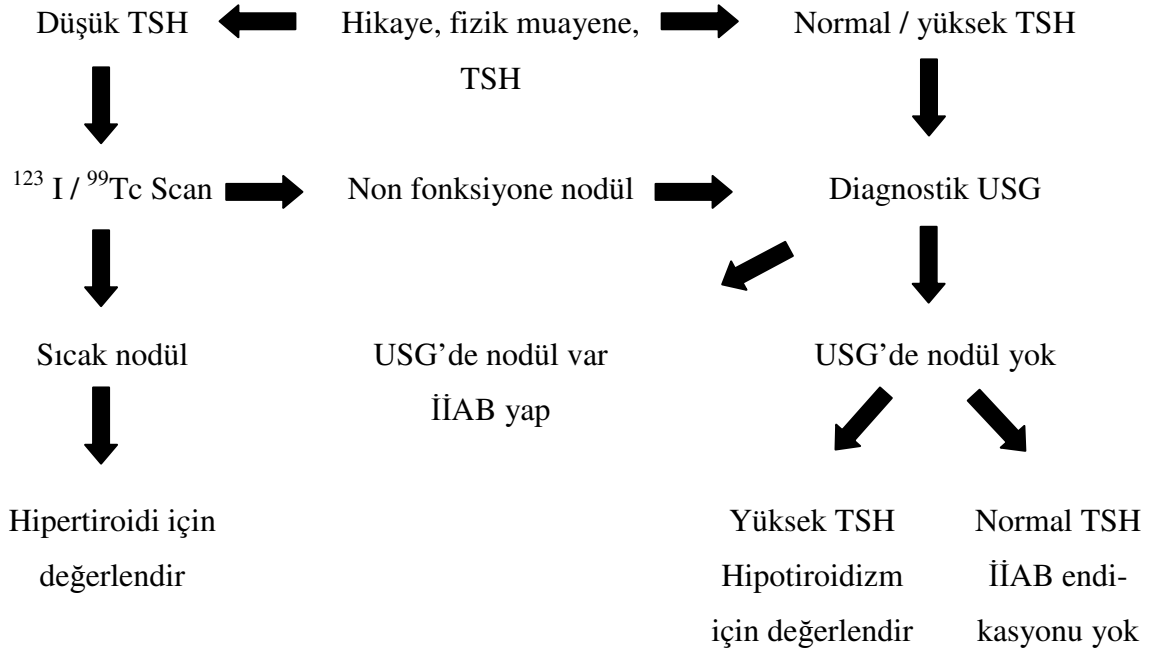
Epidemiyolojik çalışmalarda iyot yetersizliği olmayan bölgelerde palpe edilen tiroid nodüllerinin prevalansını erkeklerde % 1, kadınlarda ise % 5 olarak saptanmıştır (23). Teknolojinin gelişmesi ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin kullanıma girmesi ile rastlantısal tiroid nodülü saptanma oranı % 19 – 67 arasında değişen rakamlara ulaşmıştır (24, 25). Tiroid nodülü tiroid dokusu içerisinde çevreleyen tiroid dokusundan farklı özellikler gösteren doku parçası olarak tanımlanabilir. Bu farklılıklar bazen radyolojik olarak görüntülenemeyebilir. Ultrasonografi veya diğer kesitsel görüntüleme yöntemlerinden biriyle saptanmış tiroid nodüllerine insidentaloma denir.

Tiroid nodülü saptandığı zaman malignite potansiyeli açısından araştırılması gerekir. Anamnezde ailede tiroid hastalıkları ve hastada baş – boyun bölgesine radyoterapi öyküsü sorgulanmalıdır. Çocukluk döneminde baş – boyun bölgesine radyasyon veya kemik iliği

transplantasyonu için tüm vücut radyasyonu öyküsü veya ailede tiroid kanseri anamnezi olması tiroid kanseri açısından risk oluşturan faktörlerdir (26). Ayrıca anamnezde nodülde hızlı büyüme veya ses kısıklığı olması malignite düşündürdüren durumlardır. Fizik muayenede vokal kord paralizisi, lateral servikal lenfadenopati ve çevre doku invazyonu düşündürdüren sert fikse nodül varlığında malignite akla gelmelidir.

Tiroid nodülü saptandığında ilk yapılması gereken tetkik serum TSH düzeyi tayinidir. Serum TSH düzeyi düşük saptanan hastalarda görüntüleme olarak önce sintigrafi uygulanmalıdır. Sintigrafide sıcak olarak görülen nodüllerde malignite riski %1'in altındadır (27, 28, 29). Yüksek veya normal TSH düzeylerine eşlik eden soğuk nodüllerde ise malignite riski daha yüksektir. Tiroid sintigrafisinde soğuk olarak görülen nodülleri incelemek için tiroid USG yapılmalıdır. Ultrasonografide tiroid nodülünün boyutu, morfolojik özelliği, malignite için şüpheli ultrasonografik bulgu varlığı, boyunda lenfadenopati varlığı ve eşlik eden başka nodüllerin varlığını belirtilmelidir.

Şekil 1. Tiroid nodülü olan hastalar için algoritma.



Tiroid USG'de saptanan bulgular ışığında tiroid İİAB'ye karara verilir. Hastanın yüksek risk grubunda olması ve şüpheli görünümlü nodül varlığı İİAB'yi gerektirir. Yüksek risk grubu; birinci dereceden akrabaların birinde veya daha fazlasında tiroid kanseri hikayesi, çocukluk döneminde radyasyona maruz kalma hikayesi, hemitiroidektomide tiroid kanseri saptanmış olması, PET taramada FDG tutulumu olması, MEN-2/FMTK (ailevi medüller

tiroid kanseri) ilişkili RET protoonkogen mutasyonu olması ve 100 pg/ml 'nin üzerinde kalsitonin seviyesi saptanması olarak tanımlanır. USG'de nodülde mikrokalsifikasyonların varlığı, nodülün hipoeoik olması, nodülde artmış vaskularizasyon varlığı, düzensiz kontür bulunması, transvers görüntüde nodül boyunun eninden fazla olması kanser açısından şüpheli bulgulardır (21, 30, 31, 32, 33, 34). Amerikan Tiroid Birliğinin 2009 yılında yayınladığı kılavuzda tiroid nodüllerine İİAB açısından önerilen yaklaşım Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tiroid nodüllerinin klinik ve sonografik özellikleri ile İİAB öneri dereceleri

Nodülün klinik ve sonografik özelliği	Gerekli sınır nodül çapı	Öneri derecesi
Yüksek risk grubu		
• Şüpheli sonografik bulguları olan nodül	> 5 mm	A derecesinde önerilir
• Şüpheli sonografik bulguları olmayan nodül	> 5 mm	I derecesinde önerilir
Anormal servikal lenf nodu	Çap önemsiz	A derecesinde önerilir
Nodülde mikrokalsifikasyon varlığı	≥ 1 cm	B derecesinde önerilir
Solid nodül		
• Hipoeoik	> 1 cm	B derecesinde önerilir
• İzoekoik veya hiperekoik	$\geq 1 - 1,5$ cm	C derecesinde önerilir
Mikst solid – kistik nodül		
• Şüpheli sonografik bulguları olan nodül	$\geq 1,5 - 2$ cm	B derecesinde önerilir
• Şüpheli sonografik bulguları olmayan nodül	≥ 2 cm	C derecesinde önerilir
Tamamiyle kistik nodül	Terapötik	E derecesinde önerilir

Tiroid İİAB sitoloji sonuçlarının yorumlanmasında ortak terminoloji kullanımı için 2007'de Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından Bethesda sınıflaması

tanımlanmıştır. (35). Bu yeni sınıflamanın oluşturulma nedeni tiroid hastalıklarının tedavisi ile uğraşan multidisipliner bölümler arasında daha kolay iletişim sağlamak, epidemiyolojik, genetik, moleküler biyolojik ve patoloji alanındaki çalışmaları kolaylaştırmak ve farklı patoloji laboratuvarları arasında ortak bir dil oluşturmaktır. Bethesda sınıflamasına göre İİAB sitolojisi yorumunda altı başlık tanımlanmıştır;

- 1) Nondiagnostik / Yetersiz
- 2) Selim
- 3) Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon
- 4) Foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi
- 5) Malignite kuşkusu
- 6) Malign

1) Nondiagnostik / Yetersiz

Yapılan her İİAB hasta başında yeterlilik açısından değerlendirilmelidir. Biyopsinin yeterli olarak değerlendirilebilmesi için en az 10 foliküler hücreden oluşan 6 adet selim görünümlü hücre grubu olması gerekir (36, 37). Bu sayısal durumu karşılamadığı halde yeterli olarak değerlendirilen örneklemeler vardır. Bol miktarda kolloid içeren örnekler yukarıda belirtilen hücre sayısını karşılamasa da yeterli olarak kabul edilerek makrofoliküler nodül olarak tanımlanır. Bu sınıflama içerisinde yer alan ve problem olan ikinci grup sadece kist içeriğinden oluşan örneklemelerdir. Bu örnekler çoğunlukla makrofajlardan oluşur ve kistik papiller kanserin dışlanamaması nedeni ile bazı laboratuvarlar tarafından yetersiz olarak değerlendirilir. Örnekleme bu şekilde değerlendiren laboratuvarların nondiagnostik veya yetersiz sonuçları incelendiğinde sadece makrofajdan oluşan örneklerin % 15 ile % 30'a varan oranda saptandığı görülür (38, 39, 40, 41). Diğer laboratuvarlar ise yanlış negatif riskini göz ardı ederek bu tip örnekleri selim olarak yorumlamaktadır (40, 42). Nondiagnostik / yetersiz sonuçlar bir sitoloji laboratuvarında raporlanan tüm sonuçların % 2 ile % 20'sini oluşturur. Ancak sadece makrofajlardan oluşan örnekler çıkarıldığında % 10'u geçmemesi gerekir. Bir çalışmada sadece kist sıvısından oluşan örneklerin malignite riski % 4 olarak bulunmuştur (39). Bu örnekler çıkarıldığında ise nondiagnostik / yetersiz grubun malignite riski % 1 ile %

4 olarak saptanmıştır (42, 43). Tekrarlanan aspirasyonlar sadece kistten oluşan nodüllerin % 50 ila % 88'inde tanı koydurur. İkinci İİAB'de de nondiagnostik / yetersiz sonuç alınan nodüllerde % 10 malignite riski bildirilmesi nedeniyle eksizyon önerilir (44).

2) Selim

Bu grupta malignite riski % 0 – 3 arasında değişir (38, 41). Tiroid İİAB'lerinin % 60 – 70'inde selim sitolojik bulgular saptanır. Böyle bir nodülde hızlı büyüme veya şüpheli sonografik bulgular gelişirse İİAB'nin tekrarlanması gerekir.

3) Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon

Bu grubun doğmasının sebebi bazı İİAB'lerde sitolojik özelliklerin selim, şüpheli veya malign olarak sınıflanmasındaki zorluklardır. Bu kategoride pek çok farklı sitolojik bulgu tanımlanmıştır;

- Aspiratta yoğun miktarda mikrofoliküller ve az miktarda kolloid bulunmakla birlikte, bulguların foliküler neoplazi veya malign kuşkulu kriterleri karşılamaması
- Lezyonda Hürthle hücre popülasyonunun baskın olması
- Foliküler hücrelerdeki atipinin preparat hazırlanmasına bağlı artefaktlar nedeniyle değerlendirilememesi (Havada kurutulmuş preparatlardaki artefakt veya kalabalık hücre grupları)
- Hürthle hücrelerin yoğun olarak izlendiği ancak klinik olarak selim Hurthle hücreli nodülü andıran sitoloji olması
- Ağırlıklı olarak selim görünümlü bir örnekte nükleer yarık, soluk kromatinli büyük nükleus gibi papiller tiroid kanseri (PTK)'ne özgü bulgular olması
- Nükleer büyüme ve nükleolde belirginlik gösteren çok az sayıda foliküler hücre olması
- Atipik lenfositik infiltrasyon olmasına rağmen atipinin derecesi malignite şüpheli olarak tanımlamak için yetersiz olması
- Başka kategoride tanımlanamayan lezyonlar

Önemi belirsiz atipi tüm İİAB'lerin % 3 ile % 6'sını oluşturmaktadır. Aksi halde bu kategorinin fazla kullanıldığı düşünülebilir. Önemi belirsiz atipi varlığında uygun aralık ile tekrar örnekleme ve klinik hikaye ile korelasyon önerilir (45). Bu kategoride ameliyat olan

hastalarda tiroid kanseri saptanma oranı % 20 – 25 olmakla birlikte, bu grupta kanser riski muhtemelen daha düşük olup % 5 – 15 civarındadır.

4) Foliküler Neoplazi veya Foliküler Neoplazi Kuşkulu

Bu kategorideki sitolojik preparatlar ağırlıklı olarak hücreden zengin olup kolloid çok az veya hiç yoktur. Bu grup için en belirgin özellik foliküler hücrelerin ağırlıklı olarak mikrofoliküler veya trabeküler yapıda dizilmesidir. Bu kategorinin ana amacı foliküler kanser olabilecek nodülleri ayırtarak ve cerrahi tedaviye yönlendirmektir. Çünkü İİAB'deki sitomorfolojik özellikler ile foliküler kanser ve adenom ayırımı kesin olarak yapmak mümkün değildir. Bu nedenle bu kategorideki nodüllerin cerrahi olarak çıkarılması ve histopatolojik olarak kesin tanı konması gerekir. Bu nodüllerde cerrahi tedavi sonucu kanser saptanma oranı % 15 – 30 arasındadır (38, 42, 46, 47). Kanser saptanan nodüllerin büyük kısmı foliküler kanser olmakla birlikte önemli bir bölümünü de foliküler varyant PTK'lar oluşturur (38, 40, 43, 46).

5) Malignite Kuşkulu

Birçok tiroid kanserinde tanı İİAB ile konabilir. Ancak bazı PTK'larda nükleer ve morfolojik değişiklikler fokal olduğu için kesin bir tanıya varılamayabilir. Bu durum özellikle foliküler varyant PTK veya tam olarak örneklenmemiş PTK'da sözkonusudur (48, 49). Papiller kansere özgü sitomorfolojik özelliklerden bir veya ikisinin olması veya tüm foliküler hücrelerde görülememesi kesin tanıyı zorlaştırır. Malignite kuşkulu grupta cerrahi sonrası % 60 ile % 75 PTK saptanır (38, 40, 41, 50). Malignite kuşkulu sitoloji sonucu olan hastalarda klinik bulgulara göre totale yakın tiroidektomi veya lobektomi uygulanması önerilir.

6) Malign

Tiroid nodülleri sık karşılaşılmamasına rağmen palpe edilen nodüllerin yaklaşık % 5'i malignite içerir (47). Alınan İİAB örnekleri sitomorfolojik kriterleri içeriyorsa malign sınıflamaya girer. Bu sınıflamada açıklama malignitenin türü hakkında bilgi vermek için yapılır. Bu grubun pozitif öngörü değeri % 97 ila % 99 arasındadır.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı A servisinde Nisan 2005 ile Ocak 2012 tarihleri arasında nodüler guatr tanısı ile tiroidektomi uygulanan hastaların verileri incelendi. Çalışma kapsamına alınma kriterleri aşağıdaki şekilde tanımlandı;

- 1) Ameliyat öncesi tiroid USG ve USG eşliğinde İİAB yapılmış olması
- 2) Serum TSH düzeyi baskılı olan hastalarda sintigrafik olarak hipoaktif olduğu saptanan nodülden İİAB yapılmış olması
- 3) Tiroid nodülünden yapılan İİAB'nin sitolojik incelemesinin İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda yapılmış olması
- 4) Hastaların takip dosyalarında ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası klinik bulgu ve veri kayıtlarının eksiksiz olması

Çalışma kapsamına alınan tüm hastalarda ameliyat öncesi tiroid USG ve serum TSH düzeyi baskılı olan hastalarda ise USG'ye ek olarak tiroid sintigrafisi uygulandı. Tiroid sintigrafisinde hiperaktif olan nodüllerden İİAB yapılmadı. Bu hastalarda sintigrafide hipoaktif olduğu saptanan nodüllerden İİAB uygulandı. Çalışma kapsamına alınan hastaların demografik verileri, ameliyat öncesi yapılan tiroid USG'de tiroid nodüllerinin morfolojik özellikleri ve çapı, tiroid nodülünden yapılan İİAB'nin sitoloji sonuçları, uygulanan cerrahi girişim şekli ve ameliyat sonrası histopatolojik bulgular retrospektif olarak değerlendirildi.

Ameliyat öncesi yapılan tiroid USG'de saptanan bulgulara göre 619 hastada toplam 726 nodül sonografik olarak değerlendirildi ve bu nodüllerden USG eşliğinde İİAB uygulandı. Sonografik olarak nodüllerin morfolojik özellikleri solid – hipoekoik iç yapı, solid ve kistik komponentli nodül, nodülde yumurta kabuğu görünümü, nodül içinde noktasal mikrokalsifikasyon veya makrokalsifikasyon, ve düzensiz kontur varlığı olarak tanımlandı. Sonografik olarak incelenen 726 nodülün her biri için bu morfolojik özellikler kaydedildi. Ultrasonografide saptanan nodül özellikleri ile ameliyat sonrası bu nodüllerin histopatolojik inceleme sonuçları karşılaştırıldı. Nodülde malignite bulunması ile sonografik özellikler arasında istatistiksel ilişki olup olmadığı araştırıldı. Malignite ile anlamlı ilişkisi saptanan sonografik özellikler tiroid kanseri bakımından şüpheli morfolojik bulgular olarak kabul

edildi. Bu şüpheli sonografik bulguların tiroid kanseri açısından duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı incelendi.

İİAB sonuçları Bethesda sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre sonuçlar aşağıdaki başlıklar şeklinde tanımlandı;

1) Yetersiz

2) Selim

3) Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon

4) Foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi (Hurthle hücreli lezyon veya neoplazi ve onkositik hücreli neoplazi sonucu da bu başlık altında incelenmiştir)

5) Malignite kuşkulu

6) Malign

İİAB sitolojisi ve ameliyat sonrası histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması için yapılan istatistiksel değerlendirmede önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz foliküler lezyon ve foliküler neoplazi şüphesi / foliküler neoplazi sonuçları malignite kuşkulu olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmede İİAB sitoloji sonucu selim ve malignite kuşkulu / malign olmak üzere iki ana başlık altında toplandı. İİAB sonucu yetersiz materyal olarak değerlendirilen olgular istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değeri iki farklı şekilde incelendi. İlk olarak her bir nodül için İİAB sitoloji sonucu ameliyat sonrası histopatolojik sonuçla karşılaştırılarak sitolojik incelemenin tanısal duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı saptandı ve nodül çapının bu parametreler üzerine olan etkisi değerlendirildi. Sitoloji sonucu yetersiz olan 39 nodül İİAB ile ilgili istatistiksel çalışmanın dışında bırakıldı ve istatistiksel değerlendirmeye 687 nodül dahil edildi.

İkinci değerlendirmede ise soliter nodül ve multinodüler guatrli hastalarda İİAB'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Soliter tiroid nodülü olan 125 hastadan İİAB sonucu yetersiz olan 7 hasta ve multinodüler guatrli 494 hastadan İİAB yapılan tüm nodüllerde sitoloji sonucu yetersiz olan 18 hasta istatistiksel değerlendirme dışı bırakıldı. Böylece 118 soliter nodüllü ile 476 multinodüler guatrli hastada İİAB'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede kullanılan parametreler aşağıdaki şekilde hesaplandı.

Duyarlılık: Gerçek pozitif sonuç sayısı / Gerçek pozitif + yanlış negatif sonuç sayısı

Özgüllük: Gerçek negatif sonuç sayısı / Gerçek negatif + yanlış pozitif sonuç sayısı

Doğruluk: Gerçek pozitif + gerçek negatif sonuç sayısı / Gerçek pozitif + yanlış pozitif + gerçek negatif + yanlış negatif sonuç sayısı

Pozitif tahmin değeri: Gerçek pozitif sonuç sayısı / Gerçek pozitif + yanlış pozitif sonuç sayısı

Negatif tahmin değeri: Gerçek negatif sonuç sayısı / Gerçek negatif + yanlış negatif sonuç sayısı

Tiroid USG ve İİAB'nin tanısal duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı hesaplarında kullanılan gerçek pozitif ve negatif ile yanlış pozitif ve negatif tanımları Tablo 2 ve 3'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tiroid USG'nin tiroid kanseri tanısında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı hesaplarında kullanılan gerçek pozitif ve negatif ile yanlış pozitif ve negatif tanımları

	USG'de nodül özellikleri	Histopatoloji sonucu
Gerçek pozitif	Kanser açısından şüpheli	Kanser
Yanlış pozitif	Kanser açısından şüpheli	Selim
Gerçek negatif	Kanser açısından şüpheli değil	Selim
Yanlış negatif	Kanser açısından şüpheli değil	Kanser

Tablo 3. Tiroid İİAB’de tanısal duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı hesaplarında kullanılan gerçek pozitif ve negatif ile yanlış pozitif ve negatif tanımları

	İİAB sonucu	Histopatoloji sonucu
Gerçek pozitif	Malign / malignite kuşkulu	Kanser
Yanlış pozitif	Malign / malignite kuşkulu	Selim
Gerçek negatif	Selim	Selim
Yanlış negatif	Selim	Kanser

İnce iğne aspirasyon biyopsisi veya peroperatif frozen section sonucu malign olan hastalarda total veya totale yakın tiroidektomi ve ipsilateral profilaktik santral diseksiyon uygulandı. Lateral servikal lenf gangliyon metastazı saptanan hastalarda modifiye radikal boyun diseksiyonu ve terapötik ipsilateral santral boyun diseksiyonu uygulandı. Sitoloji sonucu selim olan hastalarda tiroid nodülü tek tiroid lobunda olup karşı lobda hiperplazi veya nodül olmadığı takdirde lobektomi ve istmusektomi, iki lobu ilgilendiren multinodüler gutarda ise total veya totale yakın tiroidektomi uygulandı. Sitoloji sonucu önemi belirsiz atipi / foliküler lezyon veya foliküler neoplazi şüphesi olan hastalarda tiroid nodülü tek tiroid lobunda olup karşı lobda hiperplazi veya nodül olmadığı takdirde lobektomi ve istmusektomi, iki lobu ilgilendiren multinodüler guatrda ise total veya totale yakın tiroidektomi uygulandı. Lobektomi uygulanan hastalarda İİAB yapılan nodülde malignite düşündürülen bulgular olmamasına rağmen ameliyat sonrası histopatolojide nodülde radyoaktif iyod ablasyonu gerektiren iyi diferansiye tiroid kanseri veya medüller kanser saptanması halinde hastaya tamamlayıcı tiroidektomi uygulandı. Lobektomi planlanan hastalar histopatoloji sonucunda nodülde kanser saptanması halinde ikinci bir ameliyat gerekliliği konusunda bilgilendirildi. İkinci bir girişim olasılığını kabul etmeyen hastalarda lobektomi kararından vazgeçilerek total veya totale yakın tiroidektomi yapıldı. Ameliyat sonrası radyoaktif iyod ablasyon endikasyonları;

1) Tümör çapı ≥ 1 cm,

2) Herhangi çapta tümörde agresif histopatolojik bulgular (Tiroid dışı yumuşak doku invazyonu, damar invazyonu, agresif alt grup)

3) Lenf gangliyon metastazı şeklinde tanımlandı.

Yüksek silendirik, prizmatik veya diffüz sklerozan varyant PTK agresif alt grup tümörler olarak değerlendirildi. Radyoaktif iyod ablasyonu yapılacak olan hastalarda ameliyat sonrası 3. hafta serum TSH düzeyinin en az 30 mIU / L olması şartı arandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, Microsoft Exel 2010 ve istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi ve istatistiksel incelemede Student T testi ve Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirilirken, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edildi.

V. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 619 hastanın 538'i (% 86) kadın, 81'i (% 13) erkek olup, ortalama yaş 46,3 (12 – 82) bulundu.

Tiroid USG'de, olguların 494'ünde (% 80) multinodüler guatr saptanırken, 125'inde (% 20) ise soliter nodül izlendi. Soliter nodül olan 125 hastada tek nodülden İİAB uygulandı. Multinodüler guatr olan 494 hastanın 388'inde (% 78,5) tek nodül, 105'inde (% 21,3) iki nodül ve bir hastada (% 0,2) ise üç adet tiroid nodülünden İİAB yapıldı (Tablo 4). Altıyüz on dokuz hastada toplam 726 nodül sonografik olarak değerlendirildi ve İİAB uygulandı. İİAB yapılan nodüllerin çapı 4 – 80 mm arasında değişmekte olup ortalama çap $23,08 \pm 12,4$ mm olarak saptandı. İİAB uygulanan nodüllerin çapına göre sayısal dağılımı Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 4. İİAB yapılan tiroid nodül sayısının hastalara göre dağılımı

Hasta sayısı	İİAB uygulanan nodül sayısı		
	n=	n=	%
	513	Bir	82,9
	105	İki	16,9
	1	Üç	0,2

Tablo 5. İİAB yapılan nodüllerin çapına göre sayısal dağılımı

Çap (mm)	n=	%	Çap (mm)	n=	%
4	2	0,3	33	12	1,7
5	7	1,0	34	8	1,1
6	13	1,8	35	14	1,9
7	16	2,2	36	9	1,2
8	35	4,8	37	13	1,8
9	22	3,0	38	8	1,1
10	17	2,3	39	3	0,4
11	19	2,6	40	9	1,2
12	25	3,4	41	8	1,1
13	33	4,5	42	5	0,7
14	21	2,9	43	5	0,7
15	23	3,2	44	7	1,0
16	16	2,2	45	5	0,7
17	29	4,0	47	2	0,3
18	20	2,8	48	6	0,8
19	24	3,3	50	7	1,0
20	27	3,7	51	3	0,4
21	15	2,1	52	3	0,4
22	24	3,3	53	3	0,4
23	26	3,6	55	3	0,4
24	20	2,8	56	1	0,1
25	23	3,2	57	2	0,3
26	25	3,4	60	4	0,6
27	19	2,6	62	1	0,1
28	20	2,8	67	1	0,1
29	11	1,5	70	1	0,1
30	28	3,9	72	1	0,1
31	10	1,4	80	1	0,1
32	11	1,5			
			Total	726	100,0

A. ULTRASONOGRAFİ BULGULARI

Sonografik incelemede nodüllerin büyük kısmında (477 / 726, % 65,7) solid hipoekoik yapı, 361'inde (% 49,7) ise solid-kistik komponentli nodül saptandı (Tablo 6). Makrokalsifikasyon veya mikrokalsifikasyon sırasıyla 197 (% 27,1) ve 155 (% 21,3) nodülde izlendi. Nodüllerin 161'inde (% 22,2) düzensiz kontür mevcut olup, sadece 7 (% 1) nodülde ise yumurta kabuğu görünümü görüldü.

Tablo 6. İİAB yapılan nodüllerin USG'de morfolojik özellikleri

Sonografik bulgu		n=	%
Solid - hipoekoik	Var	477	65,7
	Yok	249	34,3
Mikrokalsifikasyon	Var	155	21,3
	Yok	571	78,7
Makrokalsifikasyon	Var	197	27,1
	Yok	429	72,9
Solid - kistik	Var	361	49,7
	Yok	365	50,3
Yumurta kabuğu	Var	7	1,0
	Yok	619	99,0
Düzensiz kontür	Var	161	22,2
	Yok	565	77,8

B. İİAB SİTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Nodüllerin yaklaşık yarısında (400 / 726, % 55,1) selim, 121'inde (% 16,7) malignite ile uyumlu ve 80 (% 11) nodülde ise malignite kuşkulu sitolojik bulgular saptandı

(Tablo 7). Seksen altı nodülün (% 11,8) sitolojisinde ise önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon (n = 45) veya foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi (n = 41) düşündürülen bulgular gözlemlendi.

Tablo 7. İİAB yapılan nodüllerin patoloji sonuçları

İİAB	Nodül sayısı	
	n=	%
Selim	400	55,1
Önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon	45	6,2
Foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi *	41	5,6
Malignite kuşkulu	80	11,0
Malign	121	16,7
Yetersiz	39	5,4
Toplam	726	100,0

*İİAB sonucu Hurthle hücreli neoplazi şüphesi olan 14 ve onkositik hücreli neoplazi şüphesi olan 7 hasta bu başlık altında incelenmiştir.

C. AMELİYAT BULGULARI

Toplam 619 hastanın 414'üne (% 67) total tiroidektomi, 165'ine (% 26,6) totale yakın tiroidektomi ve 40 hastaya (% 6,4) ise lobektomi uygulandı (Tablo 8). Tiroid İİAB sonucu malign saptanan 112 hastanın 12'sinde (% 10,7) tiroidektomiye ek olarak lateral servikal lenf gangliyon metastazı nedeniyle modifiye radikal boyun diseksiyonu ve ipsilateral terapötik santral boyun diseksiyonu, kalan 100 hastada ise proflaktik santral boyun diseksiyonu uygulandı. Ameliyat esnasında 78 hastaya frozen section inceleme yapıldı ve kanser saptanan 3 hastada tiroidektomiye ek olarak proflaktik santral boyun diseksiyonu uygulandı. Böylece toplam 103 hastaya proflaktik santral boyun diseksiyonu yapıldı.

Tablo 8. Uygulanan cerrahi girişimler

Ameliyat	n=	%
Total tiroidektomi	414	66,9
Totale yakın tiroidektomi	165	26,7
Lobektomi	40	6,4
Toplam	619	100,0

D. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Çalışmaya dahil edilen 619 hastanın 348'inde (% 56,2) tiroid kanseri saptandı. Tiroid kanserlerinin büyük kısmı (% 98,0) PTK olup, PTK'ların 161'ini (% 47,2) papiller mikrokanser (PMK)'ler oluşturuyordu (Tablo 9).

Tablo 9. Hastalarda tiroid kanseri dağılımı

Kanser türü	n=	%
PTK □ 10 mm	180	51,7
≤ 10 mm (PMK)	161	46,3
Toplam PTK	341	98,0
Medüller TK	2	0,6
Hürthle HK	3	0,8
Foliküler TK	2	0,6
Toplam	348	100,0

Hastaların 195'inde (%31,5) İİAB yapılan nodül dışında insidental tümör saptandı. İnsidental saptanan tümörlerin tümü PTK olup, bunların ise büyük bölümünü PMK'lar oluşturuyordu (174 / 195, % 89). İnsidental tümör saptanan hastaların 21'inde ise tümör çapı 11 – 45 mm arasında değişmekle birlikte ortalama çap 19,7 mm saptandı. Bu 21 hastanın tümü multinodüler guatrli hastalar olup 12'sinde İİAB yapılan nodülün sitoloji ve histopatolojisi malign iken, bu nodül dışında ikinci bir nodülde daha çapı 1 cm'den büyük PTK saptandı. Ancak 9 hastada ise İİAB yapılan nodülün sitoloji sonucu selim olup, İİAB yapılan nodül dışında bir nodülde makrokanser bulundu.

E. USG VE İİAB SONUÇLARININ HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUCU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Ultrasonografik olarak saptanan nodül özellikleri ve histopatolojik inceleme sonuçlarının değerlendirilmesi

Ultrasonografik olarak solid kistik olarak saptanan, makrokalsifikasyon veya yumurta kabuğu kalsifikasyonu gözlenen nodüllerin sırasıyla % 48 ve % 46,7 ve % 57'sinde kanser olup, bu morfolojik özellikler ile kanser arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 10). Sonografik olarak malignite ile anlamlı ilişkisi bulunan özelliklerin solid hipoekoik yapı, mikrokalsifikasyon ve düzensiz kontur olduğu gözlemlendi ($p = 0,038$, $p = 0,0001$, Tablo 10).

Tablo 10. Tiroid nodülünün morfolojik özelliklerine göre malignite açısından risk taşıyan sonografik bulgular

USG özellikleri		Kanser var		p değeri
		n=	%	
Solid hipoeoik var	n=477	259	(54,3)	0,038
Solid hipoeoik yok	n=249	115	(21,6)	
Mikrokalsifikasyon var	n=155	98	(63,2)	0,0001
Mikrokalsifikasyon yok	n=571	276	(48,3)	
Düzensiz kontur var	n=161	115	(71,4)	0,0001
Düzensiz kontur yok	n= 565	259	(45,8)	
Solid – kistik var	n=361	177	(48,0)	0,207
Solid – kistik yok	n=365	197	(54,0)	
Yumurta kabuğu var	n=7	4	(57,0)	1,0
Yumurta kabuğu yok	n=719	370	(51,5)	
Makrokalsifikasyon var	n=197	92	(46,7)	0,113
Makrokalsifikasyon yok	n= 529	282	(53,3)	

Tiroid kanseri açısından şüpheli sonografik özellikler solid hipoeoik yapı, mikrokalsifikasyon ve düzensiz kontur olarak tanımlandı. Bu özelliklere göre USG'nin tiroid kanseri tanısı bakımından duyarlılık, özgüllük, tanısal doğruluk oranları ve pozitif tahmin değerleri sırasıyla % 26 – 69, % 38 – 87, % 54 – 58 ve % 54 – 71 arasında değişen oranlarda bulundu (Tablo 11). Tiroid kanseri tanısında solid hipoeoik yapı özelliğinin duyarlılığı mikrokalsifikasyon veya düzensiz kontür özelliğine göre anlamlı olarak daha yüksek, buna karşın mikrokalsifikasyon ve düzensiz kontürün ise özgüllüğü daha yüksek bulundu (p = 0,0001). Düzensiz kontür özelliğinin tiroid kanseri bakımından pozitif tahmin değeri solid

hipoekoik özelliğe göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0,01$). Solid hipoekoik yapı ve mikrokalsifikasyon arasında pozitif tahmin değeri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,1$). Sonografik özellikler arasında tanısal doğruluk oranları bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,4$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tiroid USG’de morfolojik yapının tiroid kanseri için duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve pozitif tahmin değeri.

USG bulgusu	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Doğruluk (%)	PPV (%)
Solid hipoekoik yapı	69	38	54	54
Mikrokalsifikasyon	26	84	54	63
Düzensiz kontür	30,7	87	58	71

İİAB sonuçları ve histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması (687 nodül)

Sitoloji sonucu yetersiz olan 39 nodül dışlandığında, kalan 687 nodülün İİAB sitoloji ve histopatoloji sonuçları Tablo12’de özetlenmiştir. İİAB sonucu selim olan nodüllerin % 33,5’inde kanser saptanırken, İİAB sonucu malignite kuşkulu olanların % 68,7’sinde ve malignite ile uyumlu olanların ise % 96’sında kanser saptanmıştır. İİAB sonucu önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon olan nodüllerde kanser saptanma oranı, İİAB sonucu foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi olan nodüllere göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Tiroid nodüllerin İİAB ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

İİAB	Histopatoloji kanser	
	n=	n= %
Selim	400	135 (33,7)
Önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon	45	25 (55,5)
Foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi *	41	28 (68,3)
Malignite kuşkulu	80	55 (68,7)
Malign	121	116 (96,0)
Toplam	687	359

*İİAB sonucu Hurthle hücreli neoplazi şüphesi olan 14 ve onkositik hücreli neoplazi şüphesi olan 7 hasta bu başlık altında incelenmiştir.

İnce iğne aspirasyon biyopsi sonuçları ile histopatolojik sonuçlar karşılaştırılırken istatistiksel incelemede kolaylık amacıyla İİAB sonuçları selim ve malignite kuşkulu / malign olarak iki ana başlık altında incelendi (Tablo 13). Önemi belirsiz atipi veya foliküler lezyon ve foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi sonuçları da malignite kuşkulu lezyonlar olarak kabul edildi.

Tablo 13. Histopatolojik inceleme ile İİAB sonuçlarının istatistiksel incelenmesinde kullanılan İİAB sınıflaması

	n	%
Selim	400	58,2
Malignite kuşkulu / malign	287	41,8
Toplam	687	100,0

İnce iğne aspirasyon biyopsi sitolojisi ile ameliyat sonrası saptanan histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldığında tiroid kanserli hastalarda yanlış negatif İİAB oranı % 33,7 bulundu (Tablo14).

Tablo 14. İİAB sitolojisi ve ameliyat sonrası histopatolojik sonuçların karşılaştırılması

	İİAB selim	İİAB malignite kuşkulu / malign	Toplam n=
Histopatoloji selim	Gerçek negatif n = 265	Yanlış pozitif n = 63	328
Histopatoloji malign	Yanlış negatif n = 135	Gerçek pozitif n = 224	359
Toplam	400	287	687

İnce iğne aspirasyon biyopsi sitolojisinin tiroid kanseri tanısında duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk oranları % 62,4, % 81 ve % 71 olarak bulundu. İnce iğne aspirasyon biyopsi sitolojisi malignite kuşkulu veya malign olan nodüllerde tiroid kanseri bulunması açısından pozitif tahmin değeri % 78 olarak, selim nodüllerde ise tiroid kanseri bakımından negatif tahmin değeri % 66 olarak bulundu.

Histopatoloji sonucu kanser saptanan nodüllerde yanlış negatif İİAB sonucu olan nodüllerin çapı gerçek pozitif İİAB sonucu olanlara göre daha büyük bulundu ($27 \pm 12,5$ mm vs $17,6 \pm 11,6$ mm, $p = 0,0001$). Yanlış negatif ve gerçek pozitif İİAB sonucu olan kanserli nodüllerin çapı ROC analizi ile incelendiğinde cut off değerinin 3 cm olduğu saptandı. Çapı ≥ 3 cm olan 182 nodülün 86'sında (% 47,2), çapı < 3 cm olan 505 nodülün ise 273'ünde (% 54) tiroid kanseri saptandı ($p = 0,1$).

Çapı ≥ 3 cm olan nodüllerde daha küçük çaplı nodüllere kıyasla yanlış negatif İİAB sonucunun anlamlı olarak daha yüksek ve İİAB'nin duyarlılık (% 35 vs % 71) ve negatif tahmin değerinin (% 61 vs % 75) ise daha düşük olduğu saptandı ($p = 0,0001$ ve $p = 0,03$) (Tablo 15, 16, 17). Çapı ≥ 3 cm olan nodüllerde İİAB'nin özgüllüğü % 93 olup, çapı < 3 cm olanlara göre daha yüksek bulundu (Tablo 17). Selim nodüllerde ise çapı ≥ 3 cm ise gerçek negatif oranı daha küçük nodüllere göre daha yüksek, yanlış pozitif oranı ise daha düşük bulundu ($p = 0,0001$)(Tablo 16).

Tablo 15. Çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm tiroid kanserli nodüllerde tiroid kanseri tanısı bakımından İİAB'nin gerçek pozitif ve yanlış negatif oranları

	Nodül çapı ≥ 3 cm		Nodül çapı < 3 cm		p değeri
	n=	(%)	n=	(%)	
Gerçek pozitif	30	(% 35)	194	(% 71)	0,0001
Yanlış negatif	56	(% 65)	79	(% 29)	0,0001
Toplam	86	(% 100)	273	(% 100)	

Tablo 16. Çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan selim nodüllerde İİAB'nin gerçek negatif ve yanlış pozitif oranları

	Nodül çapı ≥ 3 cm		Nodül çapı < 3 cm		p değeri
	n=	(%)	n=	(%)	
Gerçek negatif	89	(% 93)	176	(% 76)	0,0001
Yanlış pozitif	7	(% 7)	56	(% 24)	0,0001
Toplam	96	(% 100)	232	(% 100)	

Tablo 17. Çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan nodüllerde İİAB'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranları ve pozitif ve negatif tahmin değerleri

	Nodül çapı ≥ 3 cm	Nodül çapı < 3 cm	p=
Duyarlılık	% 35	% 71	0,0001
Özgüllük	% 93	% 76	0,001
Doğruluk	% 65	% 73	0,2
PPV	% 81	% 78	0,5
NPV	% 61	% 75	0,03

Soliter nodül ve multinodüler guatrda İİAB'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı

Soliter ve multinodüler guatrlı hastalarda İİAB'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarının karşılaştırılması için 118 soliter nodüllü ve 476 multinodüler guatrlı hastanın sonuçları kıyaslandı. Soliter nodül olan hastalarda yanlış negatif İİAB sonucu % 33 oranından iken multinodüler guatrlı hastalarda bu oran % 38 bulundu ($p = 0,1$). Soliter tiroid nodülü olan hastalarda İİAB'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı sırasıyla % 71, % 71 ve % 72 iken, multinodüler guatrlı hastalarda % 62, % 80 ve % 69 olup multinodüler guatrlı hastalarda duyarlılık daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,1$) (Tablo 18).

Tablo 18. Soliter ve multinodüler guatrlı hastalarda İİAB ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

		Histopatoloji sonucu kanser		Toplam
		Var Soliter N vs MNG	Yok Soliter N vs MNG	
İİAB malignite kuşkulu / malign	Var	48 / 62 vs 165 / 206 % 77 vs % 80	14 / 62 vs 41 / 206 % 23 vs % 20	62 vs 206
	Yok	19 / 56 vs 103 / 270 % 34 vs % 38	37 / 56 vs 167 / 270 % 66 vs % 62	56 vs 270
Toplam		67 / 118 vs 268 / 476	51 / 118 vs 208 / 476	118 / 476

USG bulguları ve İİAB sonuçlarının tiroid kanseri tanısı bakımından karşılaştırılması

Ameliyat öncesi tiroid kanseri tanısı bakımından USG'de saptanan şüpheli bulgular ve İİAB sonuçları karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar bulundu;

- 1) Tiroid kanseri tanısındaki duyarlılık bakımından sonografik olarak solid hipoekoik yapı ve İİAB sonuçları arasında duyarlılık bakımından anlamlı fark saptanmadı.
- 2) Özgüllük: Mikrokalsifikasyon ve düzensiz kontur bulgularının tiroid kanseri tanısında İİAB kadar özgül olduğu saptandı.
- 3) Pozitif Tahmin Değeri: Tiroid kanserinde doğruluk oranı ve pozitif tahmin değeri bakımından düzensiz kontür ve İİAB arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. USG’de şüpheli bulguların ve İİAB sonuçlarının tiroid kanseri tanısında karşılaştırılması

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPV
Solid hipoekoik/İİAB	69 / 62 p = 0,2	38 / 81 p = 0,0001	54 / 71 p = 0,01	54 / 78 p = 0,0001
Mikrokalsifikasyon/İİAB	26 / 62 p = 0,0001	84 / 81 p = 0,5	54 / 71 p = 0,01	63 / 78 p = 0,02
Düzensiz kontur/İİAB	31 / 62 p = 0,0001	87 / 81 p = 0,2	58 / 71 p = 0,05	71 / 78 p = 0,2

Çapı ≥ 3 cm nodüllerde İİAB’nin duyarlılık ve doğruluk oranları ve negatif tahmin değerinin 3 cm den küçük nodüllere göre daha düşük olduğu göz önüne alınarak nodül çapının USG’de saptanan şüpheli parametreler üzerine olan etkisi araştırıldı. Bu amaçla İİAB sonuçlarının incelendiği toplam 687 nodül çapına göre sınıflandırılarak (çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm) şüpheli sonografik bulgular ile kanser arasındaki ilişki saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan nodüllerde şüpheli sonografik bulgulara göre kanser saptanma oranı

	Çap ≥ 3cm	Kanser var	Çap < 3cm	Kanser var	p değeri
	n=	n= (%)	n=	n= (%)	
Solid hipoekoik var	133	70 (% 52)	324	179 (% 55)	0,6
Solid hipoekoik yok	49	16 (% 33)	181	94 (% 52)	0,01
Mikrokalsifikasyon var	29	15 (% 52)	119	80 (% 67)	0,1
Mikrokalsifikasyon yok	153	71 (% 46)	386	193 (% 50)	0,4
Düzensiz kontür var	40	24 (% 60)	118	89 (% 75)	0,06
Düzensiz kontür yok	142	62 (% 44)	387	184 (% 48)	0,4

Nodül çapı arttıkça mikrokalsifikasyonun duyarlılık ve pozitif tahmin değeri ile düzensiz kontürün pozitif tahmin değerinde sınırda anlamlılık gösteren bir azalma saptandı. Genel olarak sonografik olarak şüpheli özelliklerin, İİAB’de olduğu gibi, nodül çapı arttıkça tiroid kanseri tanısı bakımından duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif tahmin değerlerinde anlamlı bir azalma olmadığı görüldü. Solid hipoekoik yapının tiroid kanseri tanısı bakımından negatif tahmin değeri çapı ≥ 3 cm olan nodüllerde daha küçük nodüllere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 21).

Tablo 21. Çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan nodüllerde şüpheli sonografik bulgulara göre tiroid kanseri tanısı bakımından duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranları ile pozitif ve negatif tahmin değerleri

	Solid hipoekoik	Mikrokalsifikasyon	Düzensiz kontür
Duyarlılık	% 81 vs % 66	% 17 vs % 29	% 28 vs % 32
Çap ≥ 3 cm vs < 3 cm	p = 0,1	p = 0,04	p = 0,5
Özgüllük	% 34 vs % 37	% 85 vs % 83	% 83 vs % 87
Çap ≥ 3 cm vs < 3 cm	p = 0,4	p = 0,7	p = 0,4
Doğruluk	% 57 vs % 53	% 53 vs % 54	% 57 vs % 58
Çap ≥ 3 cm vs < 3 cm	p = 0,5	p = 0,8	p = 0,8
PPV	% 53 vs % 55	% 52 vs % 67	% 60 vs % 75
Çap ≥ 3 cm vs < 3 cm	p = 0,7	p = 0,03	p = 0,02
NPV	% 67 vs % 48	% 54 vs % 50	% 56 vs % 52
Çap ≥ 3 cm vs < 3 cm	p = 0,007	p = 0,5	p = 0,5

İİAB sonucunun ameliyat yaklaşımı üzerine etkisi

Tiroid İİAB sonuçlarının hasta sayısına göre dağılımı Tablo 22’de özetlenmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu (n = 112) veya peroperatif frozen section sonucu malign olan (n = 3) toplam 115 hastada, terapötik (n = 12) veya proflaktik (n = 103) boyun diseksiyonu uygulandı. Histopatolojik olarak kanser saptanan 348 hastadan sitoloji sonucu kesin malignite olarak tanımlanmayan (foliküler lezyon / neoplazi veya malignite kuşkusu, n = 105), yanlış negatif (n = 118) ve yetersiz (n = 13) olan hastalar frozen section incelemede kanser saptanan 3 hasta dışında primer girişimde proflaktik santral diseksiyon şansını kaybetti. Dolayısı ile tiroid kanseri saptanan 348 olgudan 233’üne (% 67) primer girişimde proflaktik santral diseksiyon uygulanmadı. Lobektomi uygulanan 40 hastadan İİAB sonucu selim (n = 8) veya önemi belirsiz foliküler lezyon (n = 2) olan 10 hastada histopatolojik olarak tiroid kanseri saptandı ve tamamlayıcı tiroidektomi uygulandı. Lobektomi uygulanan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi oranı % 25 bulundu.

Tablo 22. İİAB ve histopatolojinin hasta sayısına göre dağılımı

		Kanser		Toplam hasta
		Var	Yok	
İİAB	Selim	118	202	320
	Kuşkulu	105	52	157
	Malign	112	5	117
	Nondagnostik	13	12	25
Toplam hasta		348	271	619

VI. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı nodüler guatrılı hastalarda nodül çapı ve multinodüler tiroid yapısının preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değeri üzerine etkisi ve bunun cerrahi yaklaşım şeklini ne yönde etkilediğini araştırmaktır. Ayrıca tiroid USG’de malignite ile ilişkili olduğu saptanan sonografik özelliklerin tiroid kanseri tanısı açısından duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranı incelendi. Toplam 619 hastada 726 nodül incelendi. Çalışmaya dahil edilen 619 hastanın 348’inde (% 56,2) ve 726 nodülün 374’ünde (% 52) tiroid kanseri saptandı. Tiroid İİAB’de yetersiz sitoloji oranı % 5,4 bulundu. Tiroid USG’de nodülde solid hipoeoik yapı, mikrokalsifikasyon ve düzensiz kontür malignite ile anlamlı ilişki gösteren şüpheli sonografik özellikler olarak saptandı. Solid hipoeoik yapı, mikrokalsifikasyon ve düzensiz kontürün tiroid kanseri tanısı bakımından duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve pozitif tahmin değerleri sırasıyla % 26 – 69, % 38 – 87, % 54 – 58 ve % 54 – 71 arasında değişen oranlarda bulundu. Özellikler mikrokalsifikasyon ve düzensiz kontür özelliğinin tiroid kanseri tanısında özgüllük oranının yaklaşık % 85 olduğu saptandı. Preoperatif tiroid kanseri tanısında tiroid İİAB’nin duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk oranları sırasıyla % 62,4, % 81 ve % 71 bulundu. Nodül çapı ve nodül sayısı arttıkça İİAB’nin tanısal değerinde düşme olduğu saptandı. Çapı 3 cm ve üzeri olan nodüllerde daha küçük nodüllere göre İİAB’nin duyarlılık ve doğruluk oranı ve negatif tahmin değerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. Multinodüler guatrılı hastalarda İİAB’nin duyarlılığının soliter nodül olanlara göre daha düşük olmakla birlikte bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Preoperatif tiroid kanseri tanısında şüpheli sonografik özelliklerin nodül çapından bağımsız olarak malignite açısından şüpheli nodülleri saptadığı gözlemlendi. Tiroid USG’de nodül çapı arttıkça tiroid kanseri tanısı bakımından duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif tahmin değerinde anlamlı bir azalma olmadığı görüldü. Ancak büyük çaplı nodüllerde solid hipoeoik yapının tiroid kanseri tanısı bakımından duyarlılığı ve negatif tahmin değerinin küçük çaplı nodüllere göre daha yüksek olduğu saptandı. Tiroid İİAB’de yanlış ve nondiagnostik sonuçlar ve malignite tanısı net olmayan sitolojik bulgular nedeniyle tiroid kanserli hastaların % 67’sinde preoperatif kesin malignite tanısı mümkün olmadı ve bu hastalarda proflaktik santral boyun diseksiyonu uygulanmadı. Lobektomi uygulanan hastaların ise % 25’inde tamamlayıcı tiroidektomi gerekti.

Tiroid nodülleri sık görülen bir klinik durum olup, Amerika'da yapılan çalışmalarda popülasyonun % 4 ile 7'sinde palpe edilen, % 60'ında ise palpe edilmeyen tiroid nodülleri olduğu vurgulanmaktadır (51, 52, 53). Medikal sebeplerle görüntüleme yöntemlerinin kullanılması sonucu, özellikle kadın ve ileri yaş popülasyonda rastlantısal tiroid nodülleri % 67'lere varan oranda saptanabilmektedir (23, 24).

Tiroid nodüllerinin prevalansı, iyot yetersizliği olmayan bölgelerde palpasyon ile yaklaşık % 4 olarak bildirilmekle birlikte, endemik iyod eksikliği bölgesi olan ülkemizde okul çağı çocuklarında iyod eksikliği ile birlikte % 5 ile % 56 arasında değişen oranlarda guatr saptanmıştır (56, 57, 58). İyot eksikliği olan bölgelerde soğuk nodüller ve eşlik eden tiroid kanseri ve multinodüler guatr oranı iyodun yeterli olduğu bölgelere göre daha yüksektir (59, 60). Tiroid nodüllerinde % 5 ile % 15 arasında değişen oranlarda malignite bulunur (23, 25, 58). Ülkemizde multinodüler guatr olgularında rastlantısal saptanan kanser oranı yaklaşık % 8'dir (61).

Nodüler guatrlı hastalarda başlıca ameliyat endikasyonları bası semptomları, kozmetik kusur ve malignite kuşkusudur (62, 63). Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında günümüzde altın standart kabul edilen yöntem İİAB'dir (64, 65). İİAB'nin yaygın olarak kullanıma girmesi ile tiroidektomi uygulanan hasta sayısı azalmakla birlikte, ameliyat olan hastalarda tiroid kanseri saptanma oranının 2 ile 7 kat arasında arttığı görülmektedir (47, 64, 66, 67,68).

Tiroid İİAB palpasyonla veya USG eşliğinde uygulanabilir. Ultrasonografi eşliğinde uygulanan İİAB sonuçlarının duyarlılık oranı palpasyonla uygulanana göre daha yüksek olup, aynı zamanda daha yeterli örnekleme sağladığı saptanmıştır (69, 70, 71). Ultrasonografi eşliğinde yapılan İİAB'de yanlış negatif sonuç oranının düşük olması sebebiyle tiroid kanseri tanısında duyarlılık ve doğruluk oranı artar (69, 70). Danesse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada USG eşliğinde yapılan İİAB'nin konvansiyonel İİAB'ye göre duyarlılığının (% 97,1 vs % 91,8), özgüllüğünün (% 70,9 vs % 68,8) ve doğruluk oranının (% 75,9 vs 72,6) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Palpasyon ve USG eşliğinde yapılan İİAB'leri karşılaştırıldığında palpasyonla yapılan İİAB' de yetersiz sitoloji oranı yaklaşık 2 kat daha yüksektir (69, 71).

Tiroid İİAB'nin tiroid kanseri tanısında doğruluk oranı % 89 ile % 98 arasında değişmekle birlikte yaklaşık % 95'tir (1, 41, 72, 73). Tiroid İİAB'nin duyarlılık oranını etkileyen çeşitli faktörler olmakla birlikte duyarlılığın artmasını sağlayan en önemli parametreler deneyimli radyolog ve sitolog varlığıdır (47, 49, 74, 75). Geniş serilerde

İİAB'nin özgüllük oranı % 64 ve % 84 arasında değişmektedir. Mayo Kliniğın 2001-2007 arasını kapsayan ve 1945 olgu içeren serisinde malign ve malignite kuşku lu lezyonlar aynı başlık altında incelenmiş ve İİAB'nin ortalama duyarlılık ve özgüllüğü % 84 ve % 64 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da malignite kuşku lu ve malign sitolojiler aynı başlık altında değerlendirildi ve İİAB'nin duyarlılık ve özgüllük oranı % 62 ve % 81 olarak saptandı. Çalışmamızda yanlış negatif İİAB sonuçlarının yüksekliğı nedeniyle duyarlılık oranının literatüre göre daha düşük olduğı gözlemlendi. Yanlış negatif sonuçların yüksek olmasının nedenleri multinodüler guatr lu hasta sayısının çok olması ve bu hastalarda İİAB yapılan nodüller dışında insidental tümör saptanması ve büyük nodüllerde yanlış negatif sonuç oranının daha fazla olması şeklinde yorumlandı.

Tiroid İİAB tiroid kanseri tanısında çok değerli bir yöntem olmasına rağmen tanıda bazı kısıtlamaları vardır. Bu kısıtlamalar yetersiz örnekleme, foliküler veya Hurthle hücreli lezyonlarda malign - selim ayırıcı tanısının yapılamaması, multinodüler guatrda İİAB yapılacak nodül seçimi, yanlış negatif sonuçlar ve USG eşliğinde İİAB'inde sonuçların yapanın deneyimine bağılı olması şeklinde özetlenebilir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinde yetersiz örnekleme sonucu nondiagnostik sitoloji oranı % 4 ile % 17 arasında değişmekle birlikte, pek çok çalışmada yaklaşık % 4 bulunmuştur (62, 69, 71, 74, 76, 78, 79). İİAB'nin yetersiz veya nondiagnostik olarak rapor edilmesi nodül özellikleri, kılavuz yöntem seçimi, biyopsi tekniğı, preperat hazırlanma şekli ve yapan kişinin işlem tecrübesi sebebiyle olabilir (75, 80, 81). Hasta başı yeterlilik değerlendirilmesi veya ince preperat hazırlama tekniğı yetersiz sitoloji oranını azaltabilir (82, 83, 84). İşlemi yapan hekimin deneyimi ve kullanılan iğnenin özelliğı de bu sonucu etkileyebilir (76, 85, 86, 87).

Yetersiz örnekleme bakımından tiroid nodülüne özgü faktörler, nodülün küçük, veya baskın olarak kistik olması, makrokalsifikasyon, hipervasküler nodül veya boynun arka veya derin kısmında yerleşmesidir (19, 45, 66, 76, 80, 81). Ultrasonografi özellikle solid kistik olan nodüllerin solid kısımlarından İİAB yapılmasına olanak sağlayarak yetersiz örnekleme oranını azaltır. Bizim çalışmamızda yetersiz örnekleme bağılı nondiagnostik sitoloji oranı % 5,4 olup literatürde önerilen % 10 oranının altında bulundu (13, 35, 42, 43).

Tiroid İİAB'de en önemli kısıtlamalardan biri kesin olarak malign olduğı tanımlanamayan foliküler lezyonlardır. Bethesda sınıflamasına göre önemi belirsiz foliküler lezyon olarak tanımlanan nodüllerde malignite riski % 5 ile % 15 arasında değişmekle birlikte

% 25'e varan oranlarda olabilir. Sitoloji sonucu foliküler neoplazi şüphesi olan nodüllerde ise foliküler kanser veya foliküler varyant papiller kanser saptanma riski % 15 – 30 arasındadır. Dolayısıyla, malignite potansiyeli İİAB ile kesin olarak belirlenemeyen bu lezyonlarda hasta ameliyat edildiği takdirde yaklaşık % 25 – 30'unda histopatolojik olarak kanser saptanır. Ancak bu hastaların % 75 – 80'inde histopatolojik olarak selim adenomlar bulunur. Sonuç olarak bu olgularda selim-malign nodül ayırımı İİAB ile yapılamadığı için histopatolojik tanıdan emin olmak amacıyla gereksiz ameliyatlara gündeme gelebilir. Bizim çalışmamızda malignite tanımı kesin olarak yapılamayan foliküler lezyon / neoplazili nodüllerde yaklaşık kanser oranı % 61 olup literatüre göre daha yüksek bulundu.

Multinodüler guatrli hastalarda İİAB yapılan nodül dışında bir nodülden kanser saptanması İİAB'nin duyarlılığını azaltır (57, 79). Rios ve ark., 432 multinodüler guatrli hastalarda İİAB'nin duyarlılığını % 26 olarak saptamıştır. Bu çalışmada araştırmacılar 432 multinodüler guatrli hastanın tümünde dominant nodülden, 14'ünde ise ikinci bir nodülden olmak üzere toplam 446 nodüle İİAB uygulamıştır. Diğer çalışmalarda ise multinodüler guatrda USG rehberliğinde palpe edilemeyen veya şüpheli olan nodüllerden İİAB yapıldığı takdirde İİAB sonuçlarının daha güvenilir olduğu vurgulanmaktadır (62, 79). Mikosch ve ark., multinodüler guatrli hastalarda USG ile şüpheli olarak tanımlanan nodüllerden İİAB yapıldığı takdirde İİAB'nin duyarlılığının % 87,8 olduğunu saptamıştır. Multinodüler tiroid bezindeki nodüller ile soliter tiroid nodülleri arasında kanser riski bakımından anlamlı fark yoktur (33, 88). Bu nedenle multinodüler guatrda en büyük olan nodülden ziyade malignite riski taşıyan tüm nodüllerden İİAB uygulamak gerekir. Frates ve arkadaşları 1985 hastada İİAB uygulanan çapı 1 cm'den büyük 3482 nodülün verilerini retrospektif olarak değerlendirmiştir. Araştırmacılar multinodüler guatrda tiroid kanseri oranının nodül sayısından bağımsız olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada çapı 1 cm'den büyük iki nodülü olan hastalarda sadece en büyük nodülden İİAB yapıldığı takdirde kanserlerin % 15'inin, üç veya daha fazla nodülü olan hastalarda ise % 50'sinin gözden kaçacağını vurgulanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar dört veya daha fazla nodülü olan hastalarda kanser tanısını tamamen ekarte etmek için dört nodüle kadar İİAB uygulanmasını gerektiğini ileri sürmektedir. Bizim çalışmamızda da İİAB sonografik olarak nodül özellikleri saptanarak uygulandı ve multinodüler guatrli hastaların yaklaşık 1 / 5'inde iki nodüle İİAB yapıldı. Çalışmamızda multinodüler guatrli hastalarda İİAB'nin duyarlılığı (% 62), soliter nodül olan hastalardaki duyarlılığa (% 71) göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Multinodüler

guatr zemininde kanser olan 268 hastanın 9'unda (% 3,3) İİAB yapılan nodül dışında tümör saptandı.

İİAB'de yanlış negatif sonuç oranları % 6,1 ile % 30 arasında değişir (47, 62, 78, 89). Kanser tanısı için uygulanan bir testte yanlış negatif sonuç olasılığı hastalığın tanı ve tedavisini geciktirmesi açısından endişe verici bir durumdur (78, 90). Yeh ve ark., histopatolojik olarak tiroid kanseri saptanan 100 ardışık olgunun İİAB sonucunu retrospektif şekilde incelediğinde % 21 oranında yanlış negatif sonuç saptamıştır. Bu hastalarda İİAB negatif olsa bile takipte nodül çapının hızlı büyümesi nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmıştır. Araştırmacılar tek bir yanlış negatif İİAB sonucunun cerrahi tedaviyi yaklaşık 28 ay, üst üste iki kez yanlış negatif sonucun ise yaklaşık 50 ay geciktirdiğini vurgulamıştır. Bu gecikme nedeniyle vasküler ve kapsüler invazyon oranının yükseldiği ve inatçı hastalık olasılığının arttığı saptanmıştır. Yanlış negatif sonuçlara yol açan nedenlerden biri multinodüler guatr iken, diğer bir önemli faktör ise nodül çapıdır. Bazı araştırmacılar büyük çaplı nodüllerde tiroid kanseri olasılığının daha yüksek olduğunu ve çap büyüklüğünün bağımsız bir malignite faktörü olduğunu savunurken diğerleri çap ve malignite arasında anlamlı fark saptamamıştır (1, 2, 3, 72, 89, 91). Çapı 4 cm ve üstü olan nodüllerde yanlış negatif İİAB oranı yaklaşık % 13 olup, multifokal kanserler dahil edildiğinde % 16'ya ulaşır (72, 89). Tüm araştırmacılar büyük çaplı nodüllerde tedavi planlanırken İİAB sonucu ile birlikte malignite kuşkusu taşıyan klinik ve ultrasonografik bulguların da göz önüne alınmasını önermektedir. Çalışmamızda çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan nodüllerde kanser insidansı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olan nodüllerin İİAB sonuçları karşılaştırıldığında, literatür ile uyumlu olarak, yanlış negatif İİAB oranının anlamlı olarak arttığı (% 65 vs % 29) ve duyarlılığın ise (% 35 vs % 71) azaldığı gözlemlendi. Bu nodüllerdeki yanlış negatif sonuç oranı lobektomi uygulanan 40 hastadan 8'inde (% 20) histopatolojide kanser saptanması sonucu reoperasyon uygulanmasına yolaçtı.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin kısıtlamalarına karşın nodüllerde doğru yaklaşım sağlamak için klinik ve radyolojik bulgular önem taşır. Radyolojik olarak en önemli tanı yöntemi USG'dir. Tiroid USG'de malign nodüllere özgü morfolojik özellikler düzensiz veya mikrobüle sınır (30, 92, 93), hipoekojenite (30, 32, 92), dikey çapın yatay çaptan büyük olması (92, 94), mikrokalsifikasyon (30, 92, 95, 96, 97), solid yapı (95, 96) ve nodül içi hipervaskülaritedir (30, 32, 33). Kim ve ark., şüpheli sonografik bulgular ile histopatoloji sonuçlarını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, dikey çapın yatay çaptan büyük olması ve düzensiz sınır malignite açısından kuşkulu özellikler olarak

tanımlanmıştır. Malignite tanısında bu dört sonografik özelliğin duyarlılığı % 39,2 ile % 72,2, özgüllüğü % 58,9 ile 92,4, negatif tahmin değeri % 86,5 ile % 90,4, pozitif tahmin değeri ise % 28,2 ile % 59,8 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (92).

Aynı kuşkulu özelliklerin kriter olarak alındığı başka bir çalışmada da duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları % 87, yanlış negatiflik oranı ise % 11,8 bulunmuştur (98).

Bizim çalışmamızda mikrokalsifikasyon, düzensiz kontür ve solid hipoekoik yapı sonografik olarak malignite ile anlamlı ilişkisi olan özellikler olarak saptandı. Bu kriterlere göre tiroid kanseri tanısı bakımından ortalama duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve pozitif tahmin değerleri sırasıyla % 26 - 69, % 38 - 87, % 54 - 58 ve % 54 - 71 arasında değişen oranlarda olup literatürle uyumlu bulundu. Ayrıca sonografik kriterlerin, İİAB'de olduğu gibi, nodül çapı arttıkça tiroid kanseri tanısı bakımından duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranları, pozitif ve negatif tahmin değerlerinde anlamlı bir azalma olmadığı, solid hipoekoik özelliğin duyarlılığının ve negatif tahmin değerinin çapı ≥ 3 cm olan nodüllerde daha küçük nodüllere göre daha yüksek olduğu saptandı.

Tiroid nodüllerini kanser riski açısından sınıflandırmak için sonografik olarak TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) olarak tanımlanan bir rapor sistemi önerilmiştir. Buna göre izo veya hipoekoik kapsülsüz, periferik mikrokalsifikasyon ve hipervaskülarizasyon olan nodüllerde % 80'nin üzerinde kanser tanısı saptanmıştır. Bu sistemin duyarlılığı % 88 olup, özgüllüğü % 49 bulunmuştur.

İnce iğne aspirasyon biyopsinin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmak için çeşitli somatik mutasyonlar için moleküler inceleme yapılmaktadır. En sık araştırılan somatik mutasyonlar BRAF, RAS, RET / PTC ve PAX / PPARg dir. Bu somatik mutasyonların İİAB preparatlarında incelenmesi ve İİAB sitoloji sonuçları ile karşılaştırılması sonucu özellikle sitoloji tanısı belirsiz olan hastalarda malignite riski daha kesin tanımlanabilecek ve tiroidektomi gereken hastalar daha net seçilebilecektir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi günümüzde tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında çok değerli bir yöntem olmakla birlikte bazı eksik yönleri vardır. Bu nedenle nodüler guatr olan hastaların bir bölümünde primer girişimde yetersiz cerrahi tedavi, bazı hastalarda ise gereksiz tiroidektomiler uygulanmaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde kesin tanı konamayan veya nondiagnostik / yetersiz olan sonuçları netleştirmek için sonografik veya moleküler düzeyde yeni kriterler için çalışmalar devam etmektedir. Gelecekte ultrasonografi, İİAB

sitolojisi ve moleküler inceleme sonuçları birleştirildiğinde nodüllerin ayırıcı tanısında % 100 duyarlılığa ulaşmak amaçlanmaktadır.

VII. SONUÇ

Nodüler guatrılı hastalarda nodülün malignite potansiyeli ve tedavi yaklaşımını yönlendiren en önemli yöntemler USG ve USG eşliğinde İİAB'dir. Tiroid İİAB duyarlılık oranı deneyimli merkezlerde % 95 olmasına rağmen foliküler neoplazilerde kesin tanı konamaması, yanlış veya nondiagnostik / yetersiz sonuçlar gibi bazı kısıtlamalar vardır. Yanlış negatif sonuçlar özellikle büyük çaplı nodüller ve multinodüler tiroid yapısı ile ilgilidir. Tiroid USG malignite açısından kuşkulu olan bulgulara göre İİAB uygulanacak olan nodüllerin seçilmesini sağlar. Bu şekilde İİAB duyarlılığı artar. Çalışmamızda çapı 3 cm ve üzeri olan nodüllerde daha küçük nodüllere göre İİAB'nin duyarlılığının daha düşük olduğunu, ancak USG'nin duyarlılığının çaptan olumsuz yönde etkilenmediğini saptadık. Çapı 3 cm'den büyük nodüllerde yanlış negatiflik oranının yüksek olması nedeniyle selim nodül kabul edilerek lobektomi uygulanan olguların 1 / 5'inde reoperayon gerekli oldu. Nodül çapı 3 cm ve üzeri olan hastalarda İİAB sonucu selim olsa bile şüpheli sonografik bulgular varsa malignite olasılığı ön planda tutulmalıdır.

VIII. KAYNAKLAR

- 1- Meko JB, Norton JA. Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. *Surgery*. 1995 Dec;118(6): 996-1003; discussion 1003-4.
- 2- Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, Weaver AL. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc*. 1997 Oct;72(10):913-6.
- 3- G. Bahar, D. Braslavsky, T. Shpitzer, R. Feinmesser, S. Avidan, A. Popovtzer et al. The cytological and clinical value of the thyroid "follicular lesion." *Am J Otolaryngol*, 24 (2003), pp. 217–220
- 4- Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). *Principles of Surgery*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. 1395-1470.
- 5- Basedow CA. Exophtalmos durch hypertrophie des Zelgewebes in der Augenhohle. *Wochenschr Heilkd* 1840; 197-220.
- 6- George R, Murray BA, Camb MB. Notes on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid of a Sheep. *British Medical Journal* 1891; 796-797.
- 7- Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). *The Thyoid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1-5.
- 8- Soderstrom N. Puncture of goitres for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952;144:237-44
- 9- Skandalakis JE, Colburn GL, Weidman TA, Boyun. Skandalakis' Cerrahi anatomi. *Palme* 2008; 1 - 117.
- 10- Sancak B. İç salgı bezleri. Cumhuriyet M (ed.) *Fonksiyonel anatomi*. Ankara: METU 1999; 346-353

- 11- Moore KL, Dalley AF. Neck. Clinically oriented anatomy. Maryland: Williams & Wilkins; 2009. 995 – 1063
- 12- Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark O.H, Duh Q.Y (ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. 8-14.
- 13- İşgör A. Anatomi İşgör A. (ed.) Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000, S: 515 – 540.
- 14- Sadler TW, Langman's Medical Embryology. 11th edition. Head and neck. Maryland: Williams & Wilkins; 2009: 363 - 403
- 15- Kaynaroğlu ZV. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. İn: Sayek İ. (edit): Temel Cerrahi 2004; 15; 1571.
- 16- Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Scott Boitano, Heddwen Brooks. Ganong's Review of Medical Physiology, 23e, The McGraw-Hill Companies 2010; Section IV. Endocrine & Reproductive Physiology, Chapter 20 The Thyroid Gland.
- 17- Robert K. Murray, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, Victor W. Rodwell, P. Anthony Weil, Harper's Illustrated Biochemistry, 29e, McGraw-Hill Companies 2012 Section V. Biochemistry of Extracellular & Intracellular Communication.
- 18- Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. Acta Cytol. 2011; 55: 4-12
- 19- Layfield LJ, Cibas ES, Baloch Z. Thyroid fine needle aspiration cytology: a review of the National Cancer Institute state of the science symposium. Cytopathology. 2010; 21: 75-85.
- 20- Miller JM, Hamburger JJ, Kini S. Diagnosis of thyroid nodules: Use of fine needle and needle biopsy. JAMA.1979; 241: 481.

- 21- Leenhardt L, Hejblum G, Farnic B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzic D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 24-28
- 22- Kim SJ, Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Yoo HS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in nonpalpable thyroid nodules: is it useful in infracentimetric nodules? *Yonsei Med J* 2003; 44: 635-640
- 23- Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764–1771.
- 24- Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994 Aug 22; 154(16): 1838-40.
- 25- Tan GH, Gharib H 1997 Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 126: 226–231
- 26- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Schoch HG, Sale GE, Storb R, Travis WD, Kolb HJ, Gale RP, Passweg JR 1997 Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336: 897–904.
- 27- Shapiro SJ, Friedmam NB, Perzik SL, Catz B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* 1970; 26: 1261 – 1270
- 28- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2000. *JAMA* 2006; 295: 2164 – 2167
- 29- Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 784 – 791
- 30- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM 2002 Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules:

predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1941–1946.

31- Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK 2004 Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60: 21–28.

32- Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E. 2007 The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 100: 29–35.

33- Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. 2006 Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3411–3417.

34- Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology 2008 Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation - multicenter retrospective study. *Radiology* 247: 762–770.

35- Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov;132 (5): 658-65.

36- Goellner JR, Gharib H, Grant CS, et al. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol*. 1987; 31: 587–590.

37- Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Long-term follow-up of patients with benign thyroid fine-needle aspiration cytologic diagnoses. *Surgery*. 1989; 106: 980–985.

38- Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007; 111: 508–516.

- 39- Renshaw AA. Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116: 477–482.
- 40- Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, et al. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid: a review of 6226 cases and correlation with surgical or clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125: 484–488.
- 41- 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: 699–709.
- 42- Yang J, Schnadig V, Logrono R, et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 2007; 111: 306–315.
- 43- Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer.* 2000; 90: 357–363.
- 44- McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine-needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg.* 1993; 59: 415–419.
- 45- Layfield L, Cochand-Priollet B, LiVolsi V, et al. Post thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36: 442–448
- 46- Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, et al. Diagnosis of “follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2002; 26: 41–44
- 47- Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 282–289
- 48- Chung D, Ghossein RA, Lin O. Macrofollicular variant of papillary carcinoma: a potential thyroid FNA pitfall. *Diagn Cytopathol.* 2007; 35: 560–564.

- 49- Renshaw AA. Focal features of papillary carcinoma of the thyroid in fine-needle aspiration material are strongly associated with papillary carcinoma at resection. *Am J Clin Pathol.* 2002; 118: 208–210.
- 50- Logani S, Gupta PK, LiVolsi VA, et al. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. *Diagn Cytopathol.* 2000; 23: 380–385
- 51 - Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, Williamson MR, Blumhardt R, Bauman JM, Tekkel M 1998 Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 17: 487–496
- 52- Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L 1991 Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 181: 683–687
- 53- Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1,945 cases. *Diagn Cytopathol.* 2012 May
- 56- Iyer NG, Shaha AR, Silver CE, Devaney KO, Rinaldo A, Pellitteri PK, Ferlito A. Thyroid incidentalomas: to treat or not to treat. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Jul; 267(7): 1019-26. Epub 2010 Feb 13.
- 57- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69: 537-40.
- 58- Erdogan G, Erdogan MF, Emral R, Bastemir M, Sav H, Haznedaroglu D, et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 224-8.
- 59- Belfiore A, La Rosa GL, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine-deficient area. *Cancer* 1987; 60: 3096-102.

- 60- Knudsen N, Bülow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Oct;53(4): 479-85.
- 61- Tezelman S, Borucu I, Senyurek Giles Y, Tunca F, Terzioglu T. The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter. *World J Surg*. 2009 Mar; 33(3): 400-5.
- 62- Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, et al. The use of fineneedle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000; 10: 235-41.
- 63- Rios A, Rodriguez JM, Galindo PJ, Montoya M, Tebart FJ, Sola J, et al. Utility of fineneedle aspiration for diagnosis of carcinoma associated with multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 732-37.
- 64- Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-31.
- 65- Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, Van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings *Ann Intern Med* 1984; 101: 25-8.
- 66- Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. (2002) The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery*, 132, 648–653.
- 67- Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 2005 Jul; 15(7): 708-17.
- 68- Galloway JW, Sardi A, DeConti RW, Mitchell WT Jr, Bolton JS. Changing trends in thyroid surgery. 38 years' experience. *Am Surg*. 1991 Jan; 57(1): 18-20.

- 69- Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*. 1998 Jan; 8(1): 15-21.
- 70- Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid*. 1998 Apr; 8(4): 283-9.
- 71- Mehrotra P, Viswanathan H, Johnson SJ, Wadehra V, Richardson DL, Lennard TW. Ultrasound guidance improves the adequacy of our preoperative thyroid cytology but not its accuracy. *Cytopathology*. 2006 Jun; 17(3): 137-44.
- 72- McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*. 2007 Dec; 142(6): 837-44; discussion 844.e1-3. Epub 2007 Nov 5.
- 73- Piromalli D, Martelli G, Del Prato I, Collini P, Pilotti S. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol*. 1992; 50(4): 247-250.
- 74- Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL. et al. (2006) The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*, 16, 55–60.
- 75- De Fiori E, Rampinelli C, Turco F. et al. (2010) Role of operator experience in ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Radiologia Medica*, 115(4), 612–618.
- 76- Alexander EK, Heering JP, Benson CB. et al. (2002) Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 4924–4927.
- 77- Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA *Thyroid*. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. 2001 Dec; 11(12): 1147-51.

78- Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004; 14: 207-15.

79- Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Jester J, Würtz FG, Kerschbaumer K, Unterweger O, Dinges HP, Lind P. Value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in an endemic goitre area. *Eur J Nucl Med*. 2000 Jan; 27(1): 62-9.

80- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid*. 2006 Feb; 16(2): 109-42.

81- Choi SH, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Youk JH, Kim EK, Kwak JY. Factors affecting inadequate sampling of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jun;74(6):776-82. 1365-2265. 2011.

82- Ghofrani M, Beckman D, Rimm DL. (2006) The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience. *Cancer*, 108, 110–113.

83- Valenti G, Ceda GP, Saccani M et al. (2004) Ultrasoundguided fine-needle capillary biopsy of thyroid nodules, coupled with on-site cytologic review, improves results. *Thyroid*, 14, 385–389.

84- Fadda G, Rossi ED, Raffaelli M. et al. (2006) Fine-needle aspiration biopsy of thyroid lesions processed by thin-layer cytology: one-year institutional experience with histologic correlation. *Thyroid*, 16, 975–981.

85- Hall TL, Layfield LJ, Philippe A. et al. (1989) Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer*, 63, 718–725.

86- Waisman J, Wells SA, Oertel YC. et al. (2008) Training, credentialing and re-credentialing for the performance of a thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer

Institute Thyroid FineNeedle Aspiration State of the Science Conference. Diagnostic cytopathology, 36, 400–406.

87- Degirmenci B, Haktanir A, Albayrak R. et al. (2007) Sonographically guided fine-needle biopsy of thyroid nodules: the effects of nodule characteristics, sampling technique, and needle size on the adequacy of cytological material. *Clinical radiology*, 62, 798–803.

88- Sachmechi I, Miller E, Varatharajah R, Cheryns A, Carroll Z, Kisin E, et al. Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goiters. *Endocr Pract* 2000; 6: 5-7.

89- Carrillo JF, Frias-Mendivil M, Ochoa-Carrillo FJ, Ibarra M. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid combined with an evaluation of clinical and radiologic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122 (6) 917- 921

90- Asanuma K, Kobayashi S, Shing K, Hama Y, Yokoyama S, Fujimori M, et al. The rate of tumor growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules. *Eur J Surg* 2001; 167: 102-5.

91- McHenry CR, Huh ES, Machekano RN. Is nodule size an independent predictor of thyroid malignancy? *Surgery*. 2008 Dec; 144(6): 1062-8; discussion 1068-9.

92- Kim EK, Park CS, Chung WY et al (2002) New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 178: 687–691

93- Ito Y, Kobayashi K, Tomoda C et al (2005) Ill-defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg* 29: 1007–1011, discussion 1011–1002

94- Cappelli C, Pirola I, Cumetti D et al (2005) Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 689–693

- 95- Peccin S, de Castsro JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA (2002) Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 25: 39–43
- 96- Kang HW, No JH, Chung JH et al (2004) Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid* 14: 29–33
- 97- Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr (2003) Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 22: 1083–1090
- 98- Tae HJ, Lim DJ, Baek KH, Park WC, Lee YS, Choi JE, Lee JM, Kang MI, Cha BY, Son HY, Lee KW, Kang SK. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid*. 2007 May; 17(5): 461-6.

IX. ÖZGEÇMİŞ

Ad : İLKER
Soyad : ÖZGÜR
Doğum Yeri : ŞUMNU/BULGARİSTAN
Doğum Tarihi : 06.07.1979
Görev Yeri : İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ A.B.D
Yabancı Dil : İNGİLİZCE, BULGARCA
E-Posta Adresi : dr.ilker@hotmail.com, dr.ilkerozgur@gmail.com

Tarih	Eğitim
1985-1989	VASİL LEVSKİ İLKÖĞRETİM OKULU
1989-1992	HAMDİ HELVACIOĞLU İLKÖĞRETİM OKULU
1992-1996	KIRKLARELİ ANADOLU LİSESİ
1996-1999	BURSA AOS FEN LİSESİ
1999-2006	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
2007-2011	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ A.B.D

Akademik Ünvanları**TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ**