



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ABDURRAHMAN
YURTASLAN ONKOLOJİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ RADYOLOJİ KLİNİğİ**

**TİROİD NODÜLLERİNDE İNCE İğNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUCU
NON-DİYAGNOSTİK / YETERSİZ MATERYAL OLARAK GELEN
HASTALARDA TRU-CUT BİYOPSİNİN TANIYA KATKISI**

Dr. Sümeyya Duran Kaymak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ABDURRAHMAN
YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**TİROİD NODÜLLERİNDE İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUCU
NON-DİYAGNOSTİK / YETERSİZ MATERYAL OLARAK GELEN
HASTALARDA TRU-CUT BİYOPSİNİN TANIYA KATKISI**

Dr. Sümeyya Duran Kaymak

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Ahmet Bayrak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TARİHÇE.....	3
TİROİD BEZİ ANATOMİSİ	3
Tiroid Bezinin Arteryal Dolaşımı	5
Tiroid Bezinin Venöz Dolaşımı.....	5
Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı	5
Laringeal Sinirler	6
Tiroidin innervasyonu.....	7
TİROİDİN MİKROSKOBİK YAPISI	7
TİROİD EMBRİYOLOJİSİ	8
TİROİD BEZİ ANOMALİLERİ.....	10
Tiroglossal Kanal Kisti	10
Lingual Tiroid.....	10
Lateral Aberran Tiroid.....	10
Ektopik Tiroid.....	11
Piramidal Lob	11
TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ	12
TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	12
TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM	15
TİROİD NODÜLLERİNİN SINIFLANDIRMASI	16
Benign Tiroid Nodülleri	16
Adenom.....	18
Malign Tiroid Nodülleri	18
Papiller karsinom:	19

Foliküler karsinom:	21
Anaplastik karsinom:	22
Medüller karsinom:	22
Primer tiroid lenfoması:	23
TİROİD BEZİ HASTALIKLARINDA RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	
YÖNTEMLERİ	23
Ultrasonografi (B –Mod)	23
Ultrasonografi temel fizik prensipleri:	23
Doppler ultrasonografi fiziği:.....	26
Benign ve malign nodüllerin sonografik ve doppler özellikleri:	30
Ultrason Elastografi	33
TİROİD BEZİNİN DİĞER RADYOLOJİK İNCELEME YÖNTEMLERİ.....	34
Sintigrafi ve Pozitron Emisyon Tomografisi	36
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	37
Hasta hazırlığı:	39
Teknik:	39
Komplikasyonlar ve yönetim:	41
Tru-Cut Biyopsi	42
Hasta hazırlığı ve teknik:	42
Komplikasyonlar ve yönetim:	43
GEREÇ VE YÖNTEM	45
BULGULAR	47
TARTIŞMA	52
SONUÇLAR	59
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	71

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleri ile büyük katkısı olan, tezimin hazırlanmasında beni çok destekleyen, uzmanlık hayatım boyunca her zaman abi gibi desteğini hissedeceğim Uzm. Dr. Ahmet Bayrak’a,

Eğitimim esnasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgilerinden ve tecrübelerinden çokça faydalandığım Prof. Dr. Özkan Ünal, Doç Dr. Nazan Çiledağ, Doç. Dr. Burcu Savran, Uzm. Dr. H. Filiz Erdil, Uzm. Dr. Çetin İmamoğlu ve tüm değerli bölüm uzmanlarımıza,

Tez çalışmama verdiği emek ve katkılarından dolayı hastanemiz Tıbbi Patoloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu değerli hocam Prof. Dr. Olcay Kandemir’e ve Asist. Dr. Burcu Kaplan’a

Hastanemiz radyoloji bölümünden uzman olarak ayrılan asistanlık hayatım boyunca dostluklarını, abilik ve ablalıklarını her zaman hissettiğim Dr. Tuğba Uylar, Dr. Berna Yavuz, Dr. Şeyda Varol ve Dr. Özkan Özdemir’e,

Radyoloji Kliniğinde beraber çalıştığım, yol arkadaşlarım Dr. Mehmet Erdal, Dr. M. Hulusi Kurt, Dr. Mevlüde Altuntaş ve diğer tüm çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen, bu süreçte büyük fedakârlıklar yapan değerli eşim H. Orbay Kaymak başta olmak üzere, tüm aileme

TEŞEKKÜRÜ BİR BORÇ BİLİR, EN İÇTEN SEVGİLERİMİ VE SAYGILARIMI SUNARIM.

Dr. Sümeyya Duran Kaymak

ANKARA, 2020

KISALTMALAR

Ark.	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DIT	: Diiidotirozin
FNA	: Fine Needle Aspirasyon
FNAB	: Fine Needle Aspiration Biopsy
Hz.	: Hertz
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
MHz	: Megahertz
MIT	: Monoiodotirozin
MNG	: Multinoduler guatr
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ND	: Nondiagnostik
ÖBA	: Önemi Belirsiz Atipi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PDUS	: Power Doppler Ultrasonografi
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
RI	: Rezistif İndeks
STD	: Standart
sT3	: serbest T3
sT4	: serbest T4
TİİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
T3	: Tiriodotironin
T4	: Tiroksin
TRH	: Tirotropin relasing hormon
Tc-99m	: Teknesyum-99m
Tg	: Tiroglobulin
US	: Ultrasonografi
USE	: Ultrason Elastografi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: US ses dalgalarının farklı maddeler içindeki yayılım hızı.....	25
Tablo 2: Çalışmaya dâhil edilen olguların demografik özellikleri.....	47
Tablo 3: Çalışmaya dâhil edilen olguların tiroid nodül özellikleri	48
Tablo 4: Çalışmaya dâhil edilen olgularda iğne kalınlığı	48
Tablo 5: Çalışmaya dâhil edilen olguların histopatolojik özellikleri	49
Tablo 6: Çalışmaya dâhil edilen tru-cut biyopsi olgularının komplikasyon gelişimi açısından değerlendirilmesi.....	49
Tablo 7: Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplara göre olguların demografik özellikleri.....	50
Tablo 8: Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplara göre olguların iğne özellikleri, parça sayıları ve histopatolojik sonuçları	51

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Tiroid bezi lobları anterolateral anatomik görünümü.....	4
Şekil 2: Tiroid bezi arter ve venleri	6
Şekil 3: Tiroid bezi embriyonel hayatta for. cekumdan köken alır.	9
Şekil 4: Tiroglossal kist gelişim yolu	10
Şekil 5: Ektopik tiroid bezi lokalizasyonları: 1. Lingual tiroid, 2. Sublingual tiroid, 3. Tiroglossal duktus kisti, 4. Prelarengeal ya da paratrakeal tiroid, 5. Normal tiroid gland pozisyonu, 6. İntratrakeal pozisyon, 7. Mediastinal pozisyon.	11
Şekil 6: Tiroid bezi histolojisi	12
Şekil 7: Tiroid hormon sentez mekanizması	15
Şekil 8: Ses dalgasının temel özellikleri.....	24
Şekil 9: İİAB sonrasında materyalin lamlara yayılma, kurutulma aşaması.....	40
Şekil 10: Kliniğimizde İİAB biyopsi yapılma aşamaları. Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
Şekil 11: Kliniğimizde tru-cut biyopsi aşamaları	44

ÖZET

Giriş: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) oldukça sık kullanılan, minimal invaziv, maliyet etkinliği yüksek ve hızlı bir yöntemdir. Tiroid nodülleri için İİAB duyarlılığı %65-98, özgüllüğü %72-100 olarak bildirilmiştir. Ancak İİAB’lerde tanısal yetersizlik/non-diagnostik oranı %5 ile %40 arasında değişmektedir. Amerikan Tiroid Birliği ve tiroid sitopatolojisi raporlaması için oluşturulan Bethesda Sistemi %1-10 oranında malignite ile ilişkisi olduğundan, nondiagnostik sonuçların ultrasonografi (US) eşliğinde tekrarlanması gerektiğini belirtmişlerdir. Ancak ilk biyopsi sonucu non-diagnostik gelen hastalarda tekrarlayan İİAB’lerde non-diagnostik gelme oranı %50’lere çıkmaktadır. Mevcut kılavuzlarda ikinci aspirasyondan sonra da tanı elde edilemezse hastanın cerrahi rezeksiyona gitmesi gerektiği belirtilmektedir.

Amaç: Çalışmamızda tiroid nodüllerinde ilk İİAB sitoloji sonucu non-diagnostik/yetersiz materyal olarak gelen hastalarda rebiyopsi olarak, klinik rutinimizde de tiroid nodüllerinde kullanmakta olduğumuz tru-cut biyopsi tekniğinin tercih edilmesinin tanıya katkısını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2019 ve Mart 2020 tarihleri arasında ilk biyopsisi non-diagnostik olarak gelip 2. biyopsisi tru-cut yapılan 49 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, biyopsi alınan nodülün ultrasonografik özellikleri, tru-cut biyopside kullanılan iğne kalınlıkları, biyopside alınan parça sayıları, tru-cut biyopsi sonrası gelişen komplikasyonlar ve tru-cut biyopsi histopatolojik sonuçları kaydedildi. Tru-cut biyopsinin tanısal oranları ve komplikasyon gelişme oranları ile kaydedilen veriler arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Tiroid nodüllerinde İİAB yapılan ve sitoloji sonucu non-diagnostik/yetersiz materyal olarak gelen hastalarda 2. biyopsi olarak tru-cut biyopsi yapıldığında yüksek oranlarda tanı konulduğu saptandı. Tru-cut biyopsi yapılan hastalarda non-diagnostik/yetersiz materyal gelen olmadı. Çalışmamızda tru-cut biyopsi sonrasında komplikasyon gelişmesi ile iğne kalınlığı, parça sayısı, nodülün boyutu, histopatolojik tanı arasında ilişki bulunamadı.

Sonuç: İlk biyopsi sonucu non-diagnostik gelen hastalarda rebiyopsi olarak uygulanan tru-cut biyopsi tekniğinin tanısallık oranları yüksektir ve gereksiz operasyonlardan kaçınmada fayda sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Non-diagnostik, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tru-cut biyopsi.



ABSTRACT

Introduction: Thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) is a very common, minimally invasive, cost-effective, and fast method. FNAB sensitivity for thyroid nodules has been reported as 65-98% and specificity as 72-100%. However, the diagnostic incompetence/ non-diagnostic rate of the FNAB varies between 5% and 40%. The American Thyroid Association and the Bethesda system created for thyroid cytopathology reporting have indicated that nondiagnostic results should be repeated with ultrasonography (US), as the ratio of 1-10% is associated with malignancy. However, the rate of non - diagnostic recurrence in patients with non-diagnostic results of the first biopsy increases to 50%. The current guidelines state that if a diagnosis cannot be obtained after the second aspiration, the patient must undergo surgical resection.

Aim: Following this information, in patients who were non-diagnostic as a result of initial cytology in thyroid FNAB performed with the US, we aimed to investigate the contribution of the 2nd biopsy that performed as tru-cut biopsy to diagnosis.

Material and Method: A total of 49 patients that had a non-diagnostic FNAB result and performed tru-cut biopsy as rebiopsy method were included between March 2019 and March 2020. The demographic characteristics of the patients included in the study, ultrasonographic characteristics of the nodules, needle thickness used in the tru-cut biopsy, number of parts taken in the biopsy, complications of biopsy procedures and histopathologic results of tru-cut biopsy were recorded. We investigated whether there was a relationship between diagnostic and complication rates with recorded data.

Findings: In patients who had non-diagnostic / insufficient material as a result of FNAB, high rates of diagnosis were found when tru-cut biopsy was performed as the 2nd biopsy. Non-diagnostic/insufficient material was not received in patients undergoing tru-cut biopsy. No relationship was found between complication development and demographic characteristics, needle thickness, number of pieces, size of nodules, histopathological diagnosis after tru-cut biopsy.

Result: Tru-cut biopsy applied as rebiopsy has advanced ratios and can provide benefits in avoiding unrequired operations.

Keywords; non-diagnostic, fine needle aspiration biopsy, trucut biopsy.



GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri toplumda sık görülür ve tiroid maligniteleri insidansı giderek artmaktadır (1). Klinik olarak tanı koymak zordur, palpasyonla saptanabilen tiroid nodül sıklığı %4-7'dir (2).

US ile saptanan nodüllerin sıklığı genel popülasyonda ise %19-67 arasındadır (3-5). Tespit edilen nodüllerin malignite prevalansı ise %5-15 arasındadır (6-10). Benign ve malign tiroid lezyonları arasındaki ayrımın erken yapılması, klinik tedavi ve uygun cerrahi yöntemin belirlenmesinde önemlidir.

US gibi radyolojik incelemelerde malignite yönünden şüphelenilse de bu tetkikler direk tanı koydurucu değildir. Ayrıca bu konudaki çalışmaların sonuçları arasında ciddi farklılıklar mevcuttur.

US'de tiroid kanseri riskini artıran bulgular mevcuttur. Bunlar: Mikrokalsifikasyonlar, hipoekojenite, düzensiz kontur, santral vaskülarite, ön arka çapının transvers çaptan fazla olması şeklinde sayılabilir.

Bu nedenle güncel kılavuzlarda en büyük boyutu 1-1,5 cm üzerinde olan nodüllerde ve şüpheli US bulguları bulunan daha küçük nodüllerde İİAB önerilmektedir (11-13).

İİAB tiroid nodüllerinde ilk basamak tanı tekniğidir. İİAB; basit, ucuz, güvenilir ve yüksek tanısal doğruluk oranına (%97) sahiptir. İİAB sensitivitesi %83-98, spesifitesi %70-100 arasında değişmektedir.

Ancak İİAB'lerde tanısal yetersizlik/ non-diagnostik oranı %5 ile %40 arasında değişmektedir. Bunun nedenleri arasında hatalı aspirasyon tekniği, hatalı preparat hazırlama, deneyimsiz sitopatolog tarafından hatalı raporlama, sitomorfolojik olarak örtüşen özellikler sayılabilir. Ayrıca yanlış pozitiflik oranı da %1- %7,7 arasında değişmektedir.

Tiroidde tru-cut biyopsi son yıllarda popüler tanı tekniklerinden biridir. İİAB ve tru-cut biyopsiyi karşılaştıran çoğu çalışmada tanısal yetersizlik / non-diagnostik oranı daha düşük bulunmuş olup tanısal doğruluk oranı daha yüksek izlenmiştir. Ancak tru-cut biyopsi için deneyimli bir radyolog ve histopatolog gereklidir (14).

Çalışmamızda amacımız ilk İİAB sitoloji sonucu non-diagnostik/yetersiz materyal olarak gelen hastalarda, klinik rutinimizde kullandığımız girişimsel yöntemlerden biri olan tru-cut biyopsi tekniğinin, 2. biyopsi olarak tercih edilmesinin tanıya katkısını araştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Tiroid terimi Grekçe'deki kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. İlk olarak bu bezi Galen (Galenos MS 129-198) tarif etmiştir. Tiroid ismi ise 1656 yılında Adenographia adlı eserinde Thomas Wharton tarafından kullanılmıştır (15).

Tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde ise 19. yüzyıla kadar büyük bir ilerleme görülmemiştir. Patolojik anatominin gelişmediği çağlarda tüm tiroid kanserleri “sarkomatöz dejenerasyon” olarak isimlendirilmiştir.

İlk olarak 1862 yılında Paris'te Gosselin tiroid kanser hücrelerini ortaya koymuştur (16). Burns Isii 1811'de ilk olarak primer tiroid kanserinin tam tarifini yapmış, 1887'de Langhans tarafından tiroid kanseri sınıflamasında o zamana kadar ki en mükemmel tasnif yapılmıştır (17).

1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır (16). Tiroid dokusundan İİAB ise ilk olarak 20.yy. ortalarında tanımlanmış ancak klinik kullanıma 1970'li yılların ikinci yarısından sonra yaygın olarak girmiştir (17).

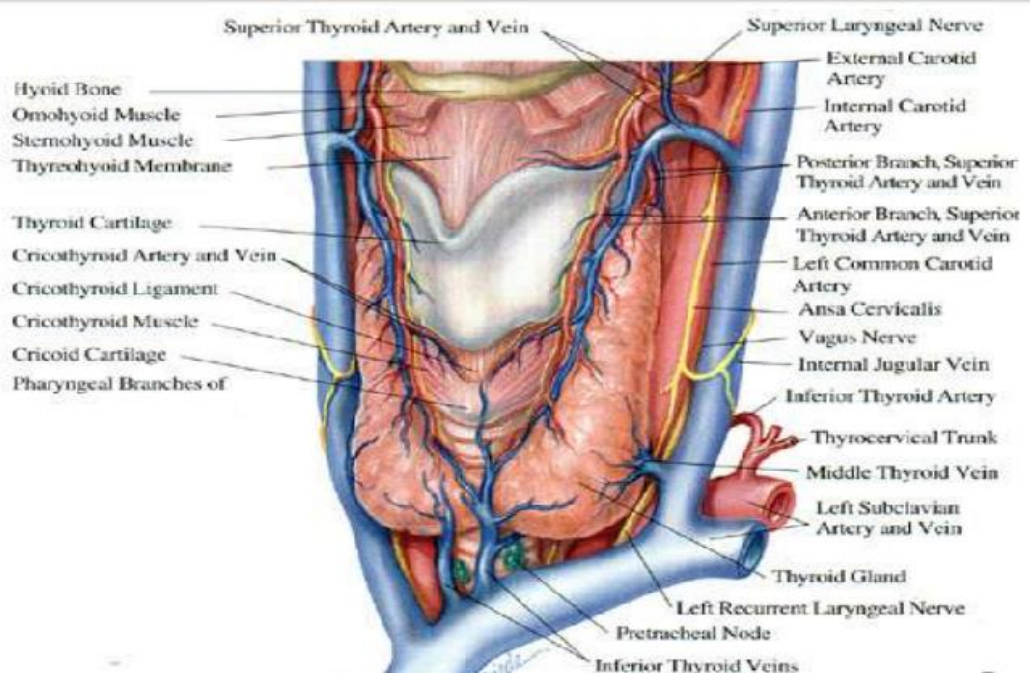
TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi boşaltıcı kanalı olmayan salgısını kana boşaltan bir iç salgı bezidir. Boynun anteroinferior kesiminde 5. servikal vertebra ile 1. torakal vertebralar arasında yer alır (infrahyoid kompartman). Sağ lob, sol lob ve isthmus olarak 3 bölümden oluşur. Loblar koni şeklindedir. Her birinin apeksi yukarı ve hafif laterale doğru tiroid kıkırdığın alt-orta kesimine linea obliquaya, alt ucu ise yaklaşık 5-6. trakeal kartilaj seviyesine uzanır. İstmus ise trakeanın 2. ve 3. kıkırdak halkaları arasında yer alır (18-20).

Lobların ön yüzleri konveks olup deri, boynun yüzeysel ve derin fasyaları, kısmen m.sternothyroideus ile örtülüdür. M.sternohyoideus ve m. omohyoideusun venter superioru yan yüzlerle; m. sternocleidomastoideus ise alt yüzüne komşuluk göstermektedir (20).

Lobların iç yüzleri trakea, farinks (m. constirctor phayryngis inferior), larinks, a.thyroidea superior ve inferior, özafagus (özellikle sol tarafta) ve n. laryngeus recurrens ile komşudur. Süperiorda ise cartilago cridoidea ile komşudur. Posterolateral yüzde karotid kılıf ise a. carotis communis, n. vagus ve v. jugularis interna ile komşuluğu vardır. Bezin anterriorunda a. superiorun ön dalı yer alır, arka tarafında a. thyroidea superiorun posterior dalı ve a. thyroidea inferior anastomoz yapar (18-20).

İsthmus 2. ve 3. trakea halkaları hizasında bulunur ve yaklaşık 1,5 cm kalınlığındadır. Lobların alt 1/3'lük kesimini orta hatta birbirine bağlar. %10 oranında bulunmayabilir. İsthmus farklı Şekil ve boyutlarda görülebilmekle birlikte orta kesimde fasya ve deri ile iki yanda m.sternothyroideus ile örtülüdür. V. jugularis anterior ön yüzünden geçer (18,19).



Şekil 1: Tiroid bezi lobları anterolateral anatomik görünümü

Çevre dokulardan kolay ayırt edilebilmesi sayesinde tiroid bezinin klinik olarak önem taşıyan boyutlarının da ölçülmesi mümkün olmaktadır. Bez boyutları erişkinlerde önemli varyasyonlar gösterir. Boyutlar kişinin vücut yapısı ile ilişkili olduğu gibi ırksal ve coğrafi değişikliklerle de ilişkili gösterir. Kabaca normal erişkinlerde ortalama uzunluk 40-60 mm, ön-arka çap ise 13-18 mm olarak bildirilmektedir (21). Normalin üst sınırı değerler olarak ise her iki lob için zayıf morfometriye sahip bireylerde 7-8 cm, obeslerde ise 5 cm uzunlukları bildirilmiştir (22). Loblar arası olası varyasyonlardan daha az etkilenen bir ölçüm olarak da 20 mm üstü ön-arka lob çapı da tiroid bezi büyümesi için bir kriter olarak kabul edilmektedir.

Tiroid Bezinin Arteryal Dolaşımı

Tiroidin, dört ana arter tarafından sağlanan iyi bir kanlanması vardır. Karotis bifurkasyonu hizasında eksternal karotis arterin ilk dalı, boyunda birkaç cm aşağı doğru inerek tiroid üst polünde ön ve arka dallara ayrılarak beze girer ve superior tiroid arter adını alır. Subklavian arterin tiroservikal dallarından köken alan inferior tiroid arter ise beze posteriordan ve alt pollerden girer. Bazen beşinci arter olarak arkus aortadan veya innominat arterden köken alıp trakeanın önünden yukarı çıkan tiroidea ima arteri bulunur (23).

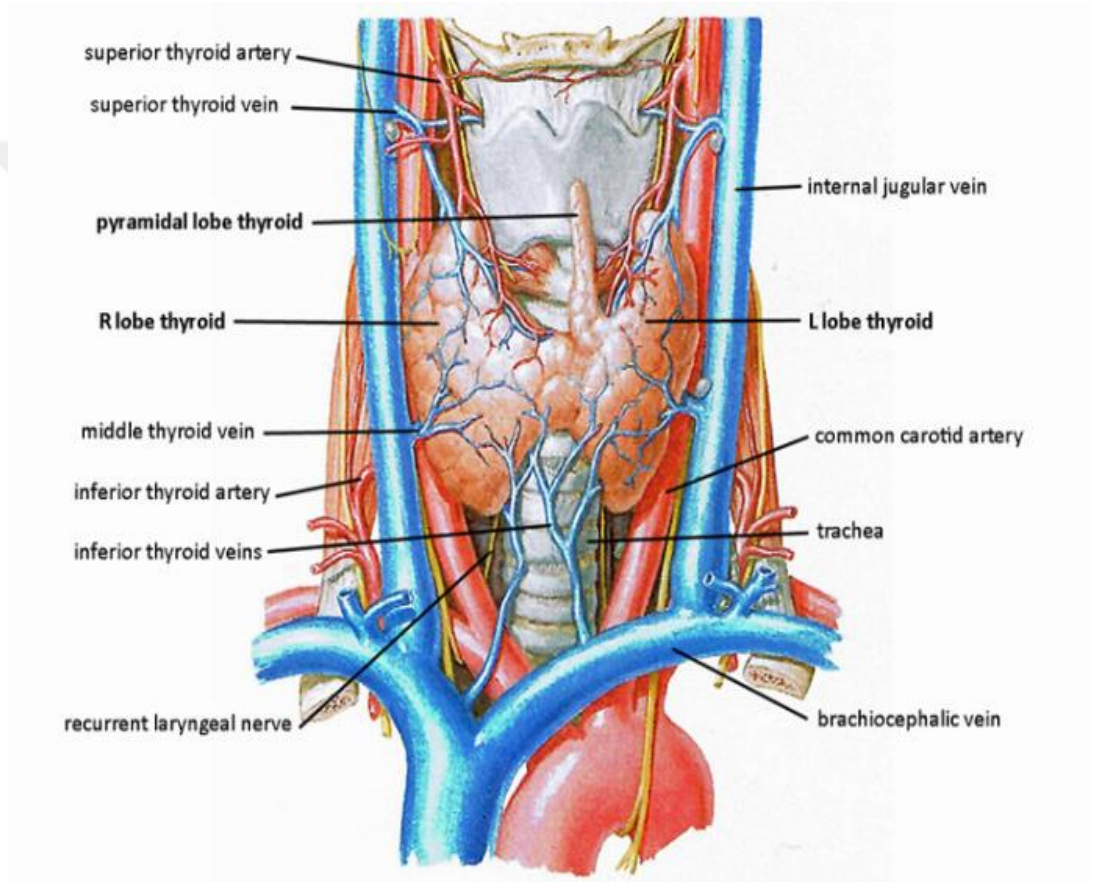
Tiroid Bezinin Venöz Dolaşımı

Tiroid kapsülünün altında zengin bir venöz ağ mevcuttur. Tiroidin venöz dönüşü, her iki yanda, üstte superior tiroid venleri ve bez lateralinde median tiroid venleri aracılığıyla internal juguler venlere olur. Inferior tiroid venleri ise lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene dökülür (24,25,26).

Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı

İntraglandüler lenfatik kapillerler, önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler, tiroidi terk ettikten sonra direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (juktavisseral; santral grup), direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincirine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (24,26,27).

Tiroidin üst kutup lenfatik dolaşımı, prelaringeal lenf düğümlerine doğrudur. Bu dolaşım, aynı zamanda direkt olarak üst internal juguler lenf düğümlerine olabilir. Bu nedenle üst kutupta yerleşmiş papiller kanserlerin 2/3'ü lateral boyun lenf düğümlerine metastaz yapabilir. İstmus ile üst anteromedial tiroidin lenfatığı, prelaringeal lenf düğümlerine; istmus ile alt anteromedial tiroidin lenfatığı, pretrakeal lenf düğümlerine drene olur. Posterolateral tiroidin lenfatik drenajı paratrakeal (rekürren laringeal zincir) lenf düğümlerine doğrudur (26).



Şekil 2: Tiroid bezi arter ve venleri

Laringeal Sinirler

Tiroid bezi ile rekürren laringeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekürren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekürren laringeal sinir, larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve eğer bir taraf hasar görürse aynı taraf vokal kora paralizisine neden olur. Benzer olarak superior laringeal sinirin eksternal dalı, krikotiroid kası innerve eder.

Rekürren laringeal sinir, orijinini vagustan alır. Sağ rekürren sinir, vagusun subklavian arterin ilk kısmını çaprazladığı yerden çıkar. Sinir subklavian arterin altından dolanır ve krikotiroid kasa posteriordan ve larinkse krikoid kartilaj seviyesinden girmek üzere hafif oblik olarak yukarı çıkar. Sol rekürren sinir, vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosum arkasından dolanır, medialde trakeoözefageal aralıktan yukarı çıkar, larinkse girer.

Süperior laringeal sinir, kafa tabanına yakın bir yerde vagustan ayrılır. Karotis damarlarının medialinde aşağı iner. Hyoid kemik hizasında 2 dala ayrılır: Bir tanesi duyuşal olan internal dal, diğeri ise motor olan eksternal daldır. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyrederek ve krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas, vokal kord gerilimini düzenler ve sesin seviyesini ayarlar (24,25).

Tiroidin innervasyonu

Tiroidin innervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler superior, orta ve inferior servikal gangliyonlardan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler, vagus kaynaklı olup kardiyak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar (28).

TİROİDİN MİKROSKOBİK YAPISI

Mikroskopik olarak tiroid 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Yaklaşık olarak 3x10⁶ folikül vardır. Folikül sferik şekillidir ve ortalama 30 mikron çapındadır. Folikül kübik epitel ile çevrilidir, merkezinde epitelyum hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitel hücreleri TSH etkisi altında kolloid salgırlar (29,30).

Tiroidin ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir, kalsitonin içerirler ve salgırlar. Ayrı ayrı hücreler şeklinde veya intrafoliküler stromada küçük gruplar halinde bulunurlar. Tiroid üst pollerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler. Ultimobranşial gövdeden orjin alır ve pearse tarafından tarif edilen APUD serisinin bir parçasıdır (29,30).

TİROİD EMBRİYOLOJİSİ

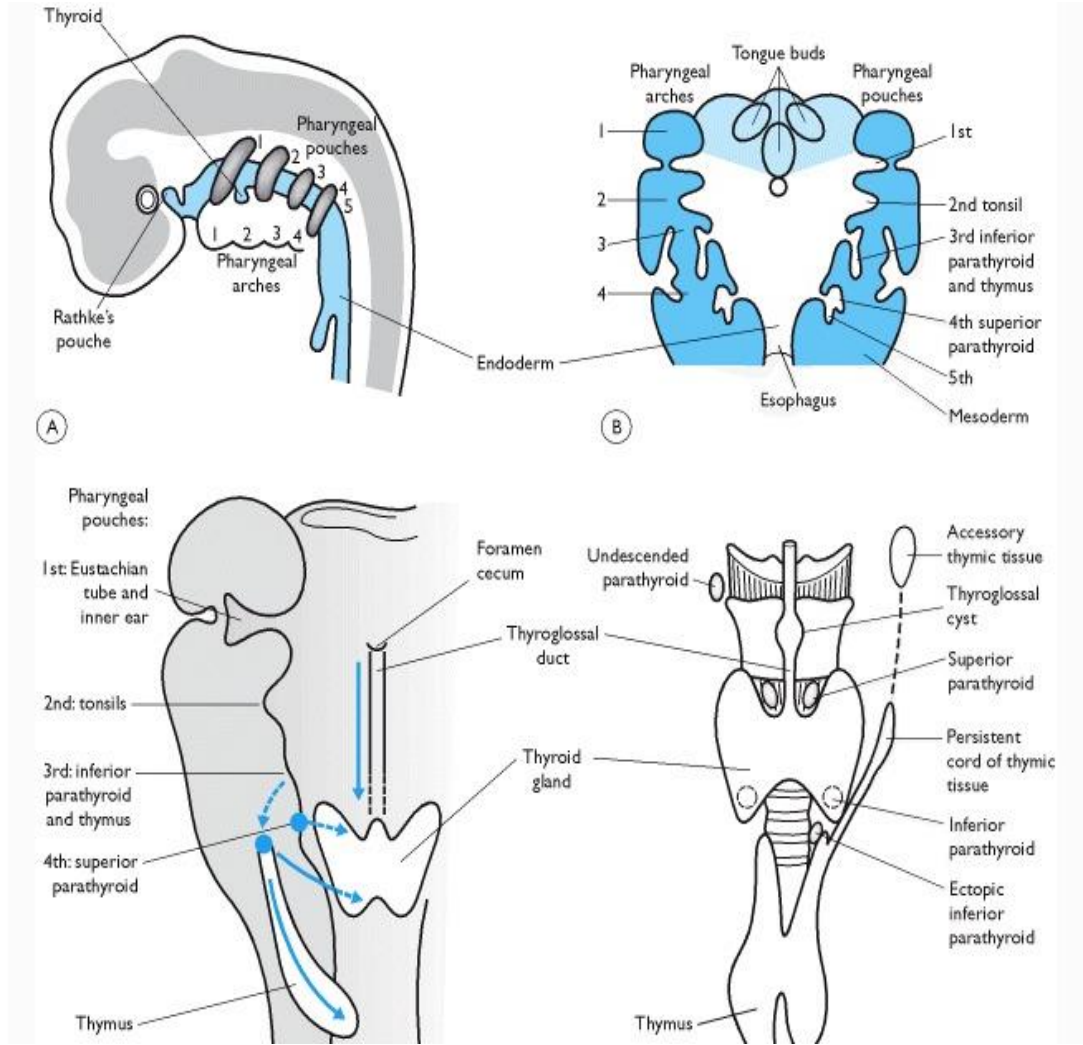
Tiroid bezi, boynun ön tarafında, trakeanın hemen önünde bulunan en büyük endokrin organdır. Embriyolojik gelişim ağız tabanından endodermin hızlı proliferasyonu aşağıya inip boyun ön kısmındaki yerini alması şeklindedir (31,32).

Brankial arkus ve faringeal poşlar gelişirken yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açılır ve *foramen caecum* adını alır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanır, hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (33).

Altıncı haftadan itibaren üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poş da dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır: Dorsal kısım üst paratiroidleri, ventral kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber *ultimobrankial cismi* oluşturur.

Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentleri katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur. Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp kaudal ve medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir (Şekil 3). Timus ise alt boyun ve mediastene iner (34,35). Ağız boşluğu ile ilişkili olan kısmı ince bir kanal şeklinde “*tiroglossal kanal*” kalır. Bu iniş sırasında aberran tiroid dokusu değişik bölgelerde (dil, boyun vb.) kalabilir (31). Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır.

Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan dönemdir. Tiroid gelişim anomalilerinden olan tiroglossal kist, aberran tiroid ve lingual tiroid bu sıralarda ortaya çıkar. Kalıcı tiroglossal kanal sebebiyle tiroid dokusunun kistik malformasyonu boynun anterior kısmında görülebilir (34).



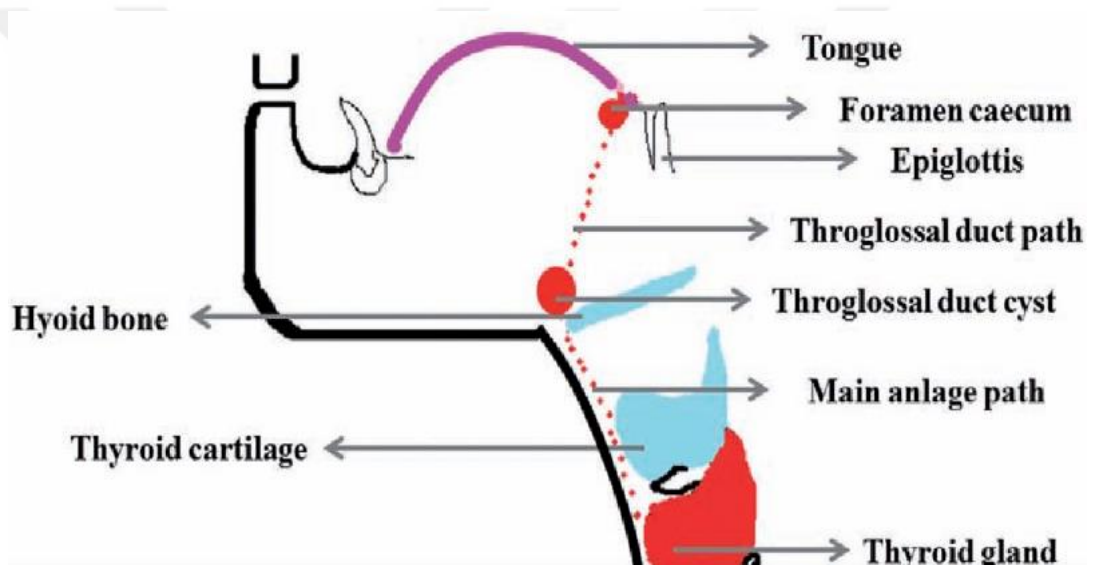
Şekil 3: Tiroid bezi embriyonel hayatta for. cekumdan köken alır.

Mikroskopik olarak bağ dokusu ve folikül hücre taslakları 9. haftada şekillenir. 10. haftada küçük folikül lümenleri ortaya çıkar, kolloid sekresyonu 12. haftada oluşur (31,32). 13. haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. 14. haftada tiroid bezi, lümeninde tiroglobulin pozitif kolloid ve gelişmiş folikül hücreleri içeren foliküllerden ibarettir (32,33). 18. haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroiddeki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık 30-35. haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenini fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, tirodotironin (T3) ve T4 doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır (33,35,36).

TİROİD BEZİ ANOMALİLERİ

Tiroglossal Kanal Kisti

En sık görülen konjenital anomalidir. Normalde 5. haftada oblitere olmaya başlar ve 8. haftada kaybolur. Orta hatta herhangi bir lokalizasyonda olabilir, %80 supra veya infra hyoid yerleşimlidir. Genellikle asemptomatiktirler. Kist enfekte, rüptüre olursa veya kanarsa ağrı ya da şişlik nedeniyle hekime başvurulur. Tanı, dilin protrüzyonu ile yukarı hareket eden 1-2cm'lik, sınırları belirgin boyun orta hat kitlesinin görülmesi ile konur. %1 oranında kanser görülebilir. Tedavi: Sistrunc operasyonu (Kistektomi + santral hyoid kemik eksizyonu) (37,38).



Şekil 4: Tiroglossal kist gelişim yolu

Lingual Tiroid

Median tiroid primordiumu normal inişini gerçekleştiremezse tiroid dil posteriorunda lokalize olur. Obstrüktif semptomlar (boğulma, disfaji gibi), hemoraji, tümör gelişebilir. Bu durumlarda müdahale gerekebilir. Cerrahiye nadiren ihtiyaç duyulur, hipotiridi riski yüksektir (37,38).

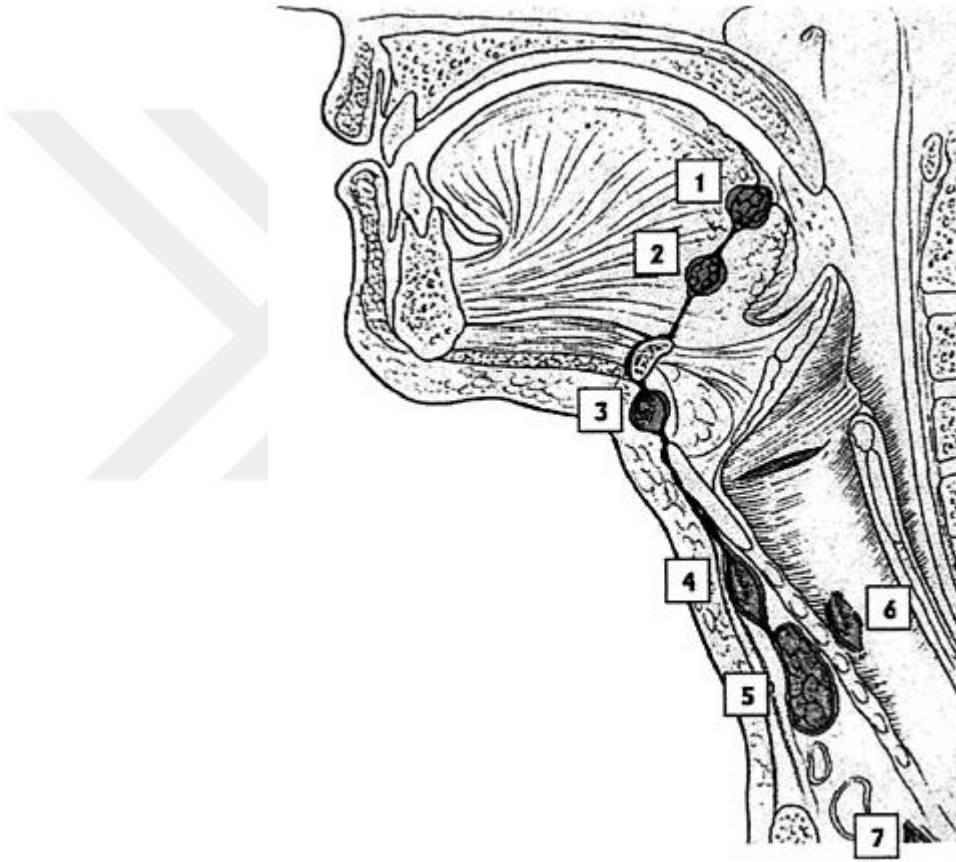
Lateral Aberran Tiroid

Karotis kılıfının lateralindeki tiroid dokusudur. İpsilateral tiroid dokusundaki ve lenf nodlarında metastatik papiller tiroid kanseri ile beraberdir. Papiller kanserin

lenf noduna metastazı ve nodun tümünün tümörle işgali sonucu ortaya çıktığına inanılır (37,38).

Ektopik Tiroid

Normal tiroid dokusu özofagus, trake ve ön mediastinum gibi tiroidin embriyolojik göç yolu üzerinde herhangi bir yerde arkus aortada, aortapulmoner pencerede veya üst perikardda bulunabilir ve benigndir (37,38).



Şekil 5: Ektopik tiroid bezi lokalizasyonları: 1. Lingual tiroid, 2. Sublingual tiroid, 3. Tiroglossal duktus kisti, 4. Prelarengeal ya da paratrakeal tiroid, 5. Normal tiroid gland pozisyonu, 6. İntratrakeal pozisyon, 7. Mediastinal pozisyon.

Piramidal Lob

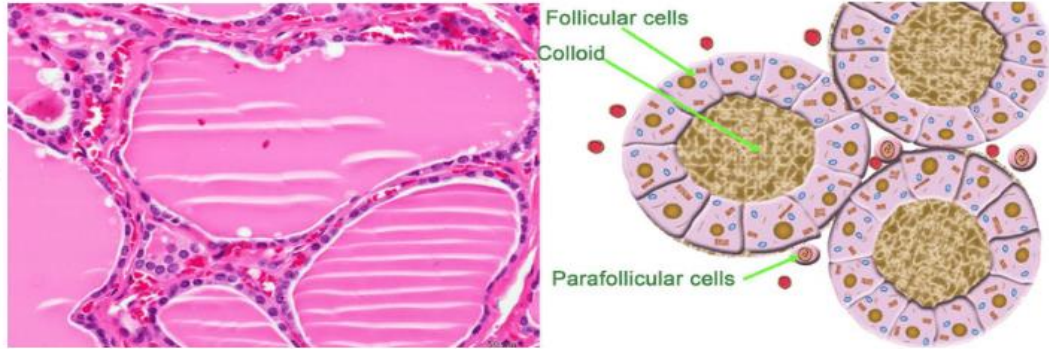
Normal olarak tiroglossal kanal atrofiye olur veya fibröz bir bant olarak kalır. İnsanların %50'sinde kanalın tiroidle birleşen distal ucu isthmustan yukarı doğru, orta

hattın sağ veya solunda uzanan piramidal lob olarak kalır. Piramidal lob normal erişkinde nonpalpabldır, ancak hipertrofiye yol açan (graves hst, diffuz nodular guatr veya lenfositik tiroidit) durumlarında piramidal lob da genişler ve palpabl olur (37,38).

TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid dokusu foliküllerden oluşmaktadır. 3 milyon kadar folikül içermektedir. Tek bir folikül lümende kolloid ve çevresinde tek katlı küboidal-kolumnar epitelyum ile çevrilidir. En dışta bazal membran bulunur. Folikül hücresine tirosit denir. Foliküllerin arasında parafoliküler C hücreleri bulunmaktadır. Tirositlerde T3- T4 parafoliküler hücrelerde kalsitonin sentezlenir (39,40).

Tiroid yapısı TSH kontrolü altındadır. TSH uyarısı gelince küboidal hücreler kolumnar hücrelere dönüşür, lümen küçülür. TSH uyarısı arttıkça foliküler hücreler hiperplazi ve hipertrofiye uğrar (41).



Şekil 6: Tiroid bezi histolojisi

TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Kolloidin ana maddesi tiroid hormonlarını içeren ve bir protein molekülü olan tiroglobulindir. Tiroglobulin, tiroid hücrelerinin ribozomlarında amino asitlerden sentez edilir. Her bir tiroglobulin molekülü 25 tirozin amino asidi içerir ki bu amino asitler tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca maddelerdir (42).

Hormon yapımı iyodürlerin oksidatif dönüşümü ile başlar. Normal miktarlarda tiroid hormonu sentezi için haftada ortalama 1 mg, yılda 50 mg kadar iyodun besinlerle alınması gereklidir. Alınan iyodürler vücutta organik iyoda dönüştürülürler ve

tiroglobulin içerisinde tirozinle birleştirilir. Tirozinler ise bir veya iki yerden iyot ile birleşirler (Monoiyodotirozin ve diiyodotirozin). Daha sonra bir araya gelerek tiroidin aktif hormonlarını meydana getirirler. İki diiyodotirozinin birbiri ile birleşmesi sonucunda T4, bir diiyodotirozinin bir monoiyodotirozinle birleşmesi sonucunda T3 meydana gelir.

Bu hormonlar tiroglobuline bağlı olarak foliküller içerisinde depolanırlar. TSH uyarısı ile proteinaz enzimi aktifleşir ve tiroglobulin molekülleri parçalanarak T3 ve T4 açığa çıkar (42). Salınan bu hormonların %90'ı T4, %10'u T3'tür ve bunların %80'ini " tiroksin bağlayıcı globülin" taşır. Periferde, 5'deiyodinaz enzimi ile T4 bir iyodunu bırakarak T3 haline geçer.

Yaklaşık olarak serumdaki toplam T4' ün %0,05'i, toplam T3'ün ise %0,5'i serbest olarak bulunur. T3'ün intrasellüler etkisi T4'ten yaklaşık 4 kat daha fazla ancak T4'ün etki süresi ise T3'ten 4 kat daha uzundur (31).

T3 ve T4'ün meydana gelmesi için gerekli tüm reaksiyonlar hipofizden salgılanan TSH'nin etkisi ve kontrolü ile oluşur. TSH'nin hipofizden salınımı ve miktarı ise dolaşımdaki serbest T3 ve serbest T4 tarafından negatif feedback mekanizması ve hipotalamustan salınan tirotropinrelasing hormon (TRH) ile düzenlenir. Hipotalamusun özellikle paraventriküler alanının uyarılması TRH salgılanır ve salgılanan bu hormon hipotalamo-hipofizer portal kan yoluyla ön hipofize gelir, TSH salınımının regülasyonuna katılır (42,43).

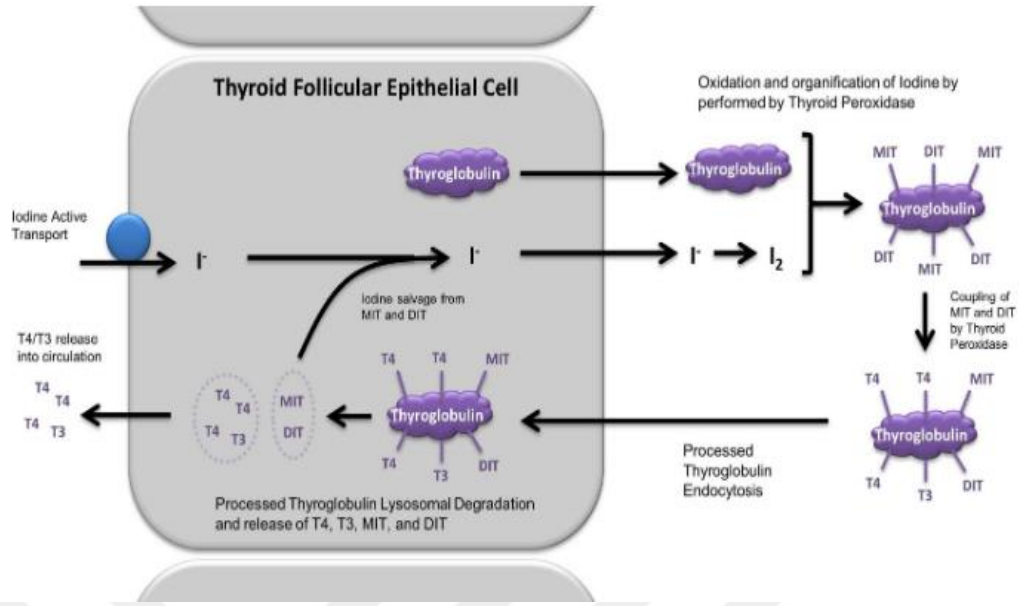
Tiroid hormonlarının vücuttaki başlıca fizyolojik etkileri dokulardaki metabolik aktiviteyi, dolayısı ile oksijen tüketimini arttırmaktır. Bunu hücrelerdeki mitokondri sayısını arttırarak gerçekleştirirler (42,43).

Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasını, fosfolipid metabolizmasını ve protein metabolizmasını da stimule eder. Hipotalamustan salınan TRH ile adenohipofizdeki T4 deiyodinasyonu ile oluşan lokal serbest T3 aracılığı ile ayarlanan hipofizin TSH salgısı, tiroid membran reseptörüne bağlanır. TSH -Adenil siklaz-c-

AMP yolu uyarılır. Bu yolla tiroidin iki önemli fonksiyonu, tiroid hormonu sentez ve sekresyonu ile tiroid hücresi büyümesi gerçekleşir (43).

Bir günde salgılanan T4, 100 nmol; T3, 5 nmol/L'dur. İnaktif olan T3 ise 5 nmolden daha az salgılanır. T3'ün %20'si tiroid glandı içerisinde oluşur. En önemli bölümü (%80) ise T4'ün periferik 5'deiyodasyonu ile daha çok karaciğerde olmak üzere oluşur. T4'ün serum yoğunluğu 100 nmol/L'dur. Vücuttaki dağılım volümü 10/l, vücuttaki total birikimi 1000 nmol/L'dur. T4'ün günlük klirensi 100 nmol/L'dur. Plazmadaki yarı ömrü 7 gündür. T3'ün total birikimi ve turnoverı tiroid bağlayan proteinlere bağı gevşek olduğundan, daha hızlıdır. Reverse T3'ün total vücut birikimi T3'ününün aynıdır. Fakat plazma yarı ömrü 0,2 gündür.

Plazmada proteine bağı olarak dolaşan tiroid hormonlarının (T3 ve T4) serbest fraksiyonları (sT3, sT4), pasif difüzyon veya özel taşıyıcıları aracılığı ile hücre membranını ve sitoplazmasını aşarak hücre nükleusuna ulaşırlar (44). Hücre içerisine giren dolaşımdaki sT3 ve hücre içerisindeki 5'deiyodinaz aracılığı ile T4'ün dönüşümü ile oluşan sT3, nükleusdaki kromatin ile birleşerek “spesifik reseptör proteinine” bağlanır. Bu mekanizmalardan T4'ün prohormon, T3'ün ise aktif tiroid hormonu olduğu söylenebilir. Serbest T3'ün etkisi de zaten bu mekanizma ile mümkün olmaktadır. Bu bağlanma ile “RNA transcription” aktivitesi artmakta ve protein sentezi uyarılmaktadır (42).



Şekil 7: Tiroid hormon sentez mekanizması

TIROID NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Tiroid nodülleri oldukça yaygın klinik bir problemdir. Epidemiyolojik çalışmalar dünya da iyot yeterli bölgelerde, palpabl tiroid nodüllerinin kadınlarda %5, erkeklerde %1 olduğunu göstermiştir (43,44). Buna karşılık USG ile değerlendirmeler sonucunda rastgele seçilen bireylerde bu oranın %19-68 aralığında olduğu tespit edilmiş, kadınlarda ve yaşlılarda daha sık olduğu izlenmiştir (45,46). Tiroid nodüllerinin %7-15'inde tiroid kanseri izlenmiş olması nedeniyle klinik olarak büyük öneme sahiptir. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, radyasyona maruziyet ve diğer faktörler riski artırmaktadır (47,48). USG ve diğer tanı yöntemlerinin kullanımının sıklıklaşması tiroid kanseri insidansını artırmıştır (49).

Tiroid nodülü tespit edilen hastalarda ayrıntılı öykü ve tiroid bezi ile boyundaki lenfadenopatilere yönelik muayene yapılmalıdır. Ailedeki benign ve malign tiroid hastalıkları sorgulanmalıdır. Çocukluk çağında yapılmış olan baş-boyun ışınlaması, kemik iliği transplantasyonu için yapılan tüm vücut ışınlaması, ailede tiroid kanseri veya tiroid kanser sendromları (Cowden sendromu, familial polipozis, Carney kompleksi, MEN 2, Werner sendromu), nodülde hızlı büyüme, ses kısıklığı sorgulanacak önemli durumlardır (50).

Tiroid nodülü, pek çok hastada klinik belirti ve bulgu vermeyebilir. Tiroid nodülleri genellikle fizik muayene sırasında, karotis arterlerinin renkli doppler incelemesi sırasında veya farklı nedenlerle yapılan diğer görüntüleme metodlarında rastlantısal olarak bulunabilir (51). Ani oluşan ağrı, kistik bir nodüldeki kanamaya bağlı olabilir. İlerleyici ve ağrılı büyüme gösteren tiroid nodülleri anaplastik kanser veya primer tiroid lenfoması nedeni ile de olabilir.

US benign - malign nodülleri birbirinden ayırmada ve malign nodülden şüphelenilen hastaları ince iğne aspirasyon biyopsisine yönlendirmede oldukça yaygın kullanılmaktadır. US'de kullanılan bazı özellikler tanıda yardımcıdır: Şekil (uzunluğunun genişliğinden fazla olması), kontur (düzensiz konturlu hastalar), kalsifikasyon varlığı (mikro ya da makrokalsifikasyon), ekojenite (belirgin hipoekojenite) (52).

TIROID NODÜLLERİNİN SINIFLANDIRMASI

Benign Tiroid Nodülleri

Benign tiroid nodüllerinin çoğunluğu hiperplastik / kolloid nodüller (%80-85), daha az bir kısmı da foliküler adenomlardır. Tiroid bezinin gerçek epitelyum ile döşeli kistleri daha nadirdir. Hiperplastik nodüller/ kolloid nodüller guatrojenik nodüller olarak da adlandırılmaktadır.

Hiperplastik nodüller tüm tiroid nodüllerinin %80-85'ini oluştururlar. Aslında tiroid bezi hiperplazisi bu organın en sık patolojisi olup nüfusun yaklaşık %5'inde bildirilmektedir (20). Farklı nedenlere bağlı ortaya çıksa da hiperplazi diffüz ya da nodüler şekilde gelişebilir. Bez boyutunda genel artışla karakterize diffüz hiperplazi için guatr terimi kullanılmaktadır. Buna karşılık nodüler formda tiroid asinüslerinde başlayan sellüler hiperplazi daha önce mikronodüler, sonra makronodüler hiperplaziye dönüşür. Guatrojen yani, hiperplastik nodüllerin yaklaşık %60-70'inde az ya da çok kistik dejenerasyon gelişir. Sıvı içeriği kolloid ve/veya kandan oluşur. Tiroid bezi içinde görülen kistik komponentli nodüller ya da bizzat kistlerin çoğunlukla bu tip dejenerasyon göstermiş hiperplastik nodüller oldukları belirtilmektedir (53).

Guatrojenik nodüllerdeki dejeneratif değişiklikler sonografik görünüm için belirleyicidir. Saf anekoik alanlar seröz veya kolloid sıvı içeriğini gösterir. Ekojenik sıvı ve hareket eden sıvı-sıvı seviyeleri hemorajiyi temsil eder (54). İnce intrakistik septalar genellikle incelmış tiroid dokusu kalıntıları olup RDUS incelemede avaskülerdir. Bu dejeneratif değişiklikler kalsifikasyon oluşumuna sebep olabilir. Kalsifikasyonlar ince, yumurta kabuğu veya kaba, akustik gölgelerin eşlik ettiği güçlü yansıtıcı odaklar şeklinde bez içine saçılmış olarak izlenebilir (53).

Kistik nodüllerin çevrelerinde veya septalarında kolloidin klasik yapısı olan mikrokristallerin varlığına bağlı olarak B-mode US'de 'kuyruklu yıldız artefaktı', renkli Doppler US'de (RDUS) 'twinkling artefaktı' görülebilir; bu görünümeler hiperplastik nodül açısından oldukça kuvvetli ipuçlarıdır. Kuyruklu yıldız artefaktı bulunan kistik nodülü olan 100 hasta ile yapılan bir çalışmada, tüm olguların İİAB sonuçları benign olarak saptanmıştır (52,53).

Hiperplastik nodüller hiperfonksiyone, hipofonksiyone ya da normal fonksiyonlu olabilir. US incelemede hiperplastik veya adenomatöz nodüller tiroid dokusu ile çoğunlukla izoekoik veya hücreler ile kolloid madde arasındaki çok sayıda yansıtıcı yüzey nedeniyle hiperekoik izlenebilir. Daha az sıklıkla hipoekoik sünger benzeri veya bal peteği görünümü olabilir.

İzo-hiperekoik nodüllerin periferindeki tipik hipoekoik halo görünümünden perinodüler damarlar ve komşuluğundaki normal parankime bası veya hafif ödem sorumludur. RDUS'de izlenen perinodüler akım benign tiroid nodülleri için karakteristiktir ancak malign nodüllerde de görülebilir (52,54). Akım duyarlılığı yüksek olan cihazlarla intranodüler damarlanma da izlenebilir (55,56,57).

Hiperfonksiyone nodüller sıklıkla yoğun perinodüler ve intranodüler damarlanma gösterirler ancak solid nodüllerin birçoğunda bu olduğu için hiperfonksiyone nodül belirtici olarak kullanılamamaktadır (54,55).

Adenom

Hiperplastik nodüller dışında kalan, yani guatrojen olmayan nodüller içinde benign bir diğer lezyon aslında folliküler bir neoplazm olan adenomlardır. Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturan foliküller adenomlar kadınlarda 7 kat fazla gözükmetedir. Genellikle bağımsız fonksiyon göstermezlerse de %10'dan düşük sıklıkla otonom hormon üretimine başlayıp tıpkı otonom hiperplastik nodüllerde olduğu gibi hipertiroidi tablosu yaratabilirler.

Fetal adenoma, hurtle hücreli adenoma, embriyonel adenoma gibi alt tipleri olan folliküler adenomlar folliküler karsinomlardan hücresel özellikleri ile değil, vasküler ve kapsüler invazyonlarının olmaması ile ayrılırlar. Bu nedenle, bu ayrımın yapılmasında ince iğne aspirasyon biyopsisinden ziyade histolojik, daha doğrusu cerrahi materyal gereklidir. Dolayısıyla sitolojik değerlendirmede adenom kuşkusu gösteren ince iğne aspirasyon biyopsileri sıklıkla cerrahi eksizyonla sonlanmaktadır.

Fibröz bir kapsülleri olan ve çevre dokulara kompresyon yaratan adenomlar sonografide sıklıkla kalın ve düzgün hipoeoik çevresel halolu solid nodüller olarak görülürler. Bu halo görünümüne zengin çevresel vasküler yapılar da katkıda bulunur. Eko yapısı olarak izoeoik, hiperekoik ya da %5 oranında hipoeoik olabilirler (58). İçyapılarında bazen kaba kalsifikasyon odakları görülür. Yumurta kabuğu şeklindeki kalsifikasyonlar da adenomlarda bildirilmiştir.

RDUS ile değerlendirmede folliküler adenomlar çoğunlukla normal parankime göre artmış damar yoğunluğuna sahip hipervasküler nodüllerdir. Tipik olarak çevreden santrale doğru nispeten düzenli seyir gösteren damar yapıları içermeleri nedeniyle araba tekerleği tipinde damar yapısına sahiptirler (20,58). Hiperfonksiyone bir tiroid nodülü varlığında, bu nodüllerde sık gözlenen hipervaskülarite incelenirken söz konusu tipik damar dağılımı otonom bir adenomun hiperplastik bir nodülden ayrılmasında yardımcı olur (21).

Malign Tiroid Nodülleri

Malign nodüller tüm tiroid nodüllerinin sadece %5,0-6,5'ini oluştururlar. Ancak gerek yüksek rezolüsyonlu ultrason ile taranmalarının kolaylaşması gerekse

bazı tiplerinin son derece saldırgan ve kötü prognozlu olması nedeniyle benign çoğunluk içinde tanınmaları önem taşımaktadır.

Kötü huylu tiroid nodüllerinin içinde en sık rastlanan papiller karsinomdur. Bu tip karsinom saptanan tiroid malignitelerinin yaklaşık %60-70'ini oluşturur. Nispeten iyi prognozlu bu tipin yanında ise daha nadir diğer malign tiroid patolojileri yer alır. İkinci sık görülen folliküler karsinom tüm tiroid malignitelerinin %5-15'ini, anaplastik karsinom %5-10'unu, medüller karsinom %5'ini ve primer tiroid lenfoması ise %4-5'ini oluşturur (21).

Tiroid bezinin metastatik tutulumu nadir de olsa olabilir. En sık malign melanom, meme verenal hücreli karsinom tiroid bezine metastaz yapar. Metastazlar tüm bezi diffüz tutabilirlerse de sıklıkla iyi sınırlı, sonografide kalsifikasyonları olmayan hipoekoik nodüller oluştururlar.

Tiroid nodüllerinde malignite ihtimalini arttıran risk faktörleri:

- **Yaş:** 14 yaş altında ve 60 yaş üstünde görülen soliter nodüllerde malignite ihtimali artar. 30-50 yaş arasında benignite ihtimali yüksektir (59).
- **Cinsiyet:** Erkeklerde görülen nodüllerin malign olma ihtimali kadınlardan yüksektir (60).
- **Radyasyon öyküsü:** Baş-boyun bölgesine yönelik hikâye riski artırır.
- **Nodül özellikleri:** Sert, fiske nodüllerde risk yüksektir.
- **Boyut:** 15 mm'den küçük fakat ek risk faktörü taşıyan ve 15 mm'den büyük nodüllerde, ilerleyici büyüme gösteren nodülde habaset ihtimali yüksektir.
- **Aile öyküsü:** Guatr açısından pozitif aile hikâyesi benigniteyi, MEN öyküsü, papiller, meduller, hurtle hücreli karsinom maligniteyi artırır (61).
- **Diğerleri:** Vokal kord paralizi, palpabl lenf nodu malignite riskini artırır (62).

Papiller karsinom:

Papiller tiroid karsinomu, tiroid maligniteleri içerisinde en sık görülen tiptir. Her yaş grubunda görülen papiller tiroid kanserinin pik yaptığı yaş grupları 3 ve 7.

dekatlardır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. %20'nin üzerinde multisentrik dağılım görülür (64).

Papiller kanser hücrelerine sitoplazma içerisinde izlenen yuvarlak ve tabakalı kalsifikasyonlar (psammoma cisimcikleri) hastaların %35'inde görülür. Papiller karsinomun en sık metastazı lenfatik yol ile çevresel lenf nodlarına yayılımdır. Tiroid bezi palpasyon ile normal olmasına rağmen büyümüş lenf nodları ilk bulgu olabilir (57,65). Ancak boyun lenf nodu metastazı varlığı ilginç bir şekilde kötü prognoz faktörü değildir. Uzak metastazları oldukça nadirdir. %2-3 oranında görülüp akciğer ve mediastende çıkar (65).

Papiller karsinomun bazı sonografik özellikleri tanı koydurucudur:

- Solid, hipoekoik görünüm, düzensiz sınır (Lezyonların %20-30'u kistik değişiklik gösterir),
- Mikrokalsifikasyonlar (posterior akustik gölgesi olan ya da olmayan küçük noktasal hiperekoik odaklar),
- Hipervaskülarite ve iyi kapsüllü formlarda anarşik kanlanma,
- Boyun lenf nodlarında mikrokalsifikasyonlar izlenebilir. Bunlar genellikle derin juguler zincirin kaudal yarısında yerleşim gösterebilir. Metastatik lenf nodları kistik dejenerasyon gösterebilir.

Kistik boyun lenf nodu metastazı en sık tiroid papiller kanserinde görülmekle birlikte nazofarenks karsinomunda da görülebilir (66). PowerDoppler US'de metastatik lenf nodlarında yaygın hipervaskülarite, arteriovenöz şantlar ve yüksek vasküler direnç izlenir. Bazı olgularda ise reaktif lenf nodları gibi sadece hiler vaskülarite ve düşük vasküler direnç izlenebilir (67).

Malign tiroid nodüllerinde en yaygın vasküler patern belirgin intranodüler hipervaskülaritedir, tümörün santralindeki vaskülarite normal tiroid parankimine göre daha fazladır. Ancak tiroid malignitelerine spesifik değildir. Nodülün tamamen avasküler olması ise çok daha yararlı bir bulgudur. Papiller tiroid karsinomunda mutlaka bir miktar internal vaskülarite izlenir (68,69).

Papiller karsinom olgularının %10'unu oluşturan foliküler varyant, kaba patolojik görünümü ve sonografik özellikleri ile foliküler neoplazi ile benzer. Mikroskopik inceleme ile nükleus özellikleri papiller karsinoma benzediğinden papiller karsinomun foliküler varyantı olarak isimlendirilir. Klinik seyir ve tedavisi papiller karsinom ile aynıdır.

Papiller karsinomda, tiroid kapsül invazyonu, tümörün 2.5 cm'den büyük olması, hastanın 45 yaşının üzerinde olması, tall-cell varyant kötü prognoz göstergeleridir.

Papiller mikrokarsinom 1 cm ve daha küçük boyutlu kapsülsüz, skleroze bir tümördür. İnsidental olarak otopsilerde veya tiroidektomi materyallerinde saptanırlar (70). Klinik olarak palpasyon ile normal tiroid bezi varlığında büyümüş lenf nodları ile prezente olur (65,71). Sonografik olarak ya kapsül kalınlaşması ve retraksiyonun eşlik ettiği kapsül altındaki küçük hiperekoik yama benzeri fibrotik görünümlü alan şeklinde ya da genellikle mikrokalsifikasyon içermeyen belirsiz düzensiz sınırlı küçük hipoekoik bir nodül şeklindedir. Doppler incelemede lezyonun içinde ve çevresinde yoğun vasküler sinyaller alınır (70).

Foliküler karsinom:

Daha çok kadınlarda ve yaşlı bireylerde saptanan bu malignitenin sıklıkla eski folliküler adenomlar üzerinde geliştiği düşünülmektedir (21). Gerek sonografik gerekse patolojik olarak benign bir folliküler adenomdan ayırt ettirici tek özellik kapsüler ve/veya vasküler invazyonun gösterilmesidir. Bu nedenle folliküler adenomatöz karakter telkin eden ince iğne biyopsi sonuçları sıklıkla cerrahi ile sonuçlanır ve ayırıcı tanı histolojik olarak gerçekleştirilebilir. Özellikle vasküler invazyon derecesi hastalarda prognozu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Papiller karsinomun aksine foliküler karsinom hematojen yayılımı severek öncelikle akciğer, karaciğer, kemik ve beyin olmak üzere visseral organlara metastaz yapar.

Ultrasonografide folliküler karsinom daha çok solid ağırlıklı, homojen yapıda, hiper ya da izoekoik büyük nodüller oluşturur. Kalın ve düzensiz kapsül yapısı,

büklümlü perinodüler ve intranodüler kan damarları ve ekstrakapsüler yayılım bulguları maligniteyi telkin eden sonografik ipuçları olabilir.

Anaplastik karsinom:

Daha çok yaşlılarda gözlenen anaplastik karsinom, 5 yıllık mortalite oranı %95'lere ulaşan en ölümcül tiroid neoplazisidir. Hızla büyüyen, bez dışına uzanan, çevreye invaze olan büyük kitleler oluşturur. Papiller ve foliküler karsinom ile birliktelik gösterebilir. Bu olgularda tümörün karakter değişikliği gösterdiği düşünülmektedir.

Sonografik olarak büyük, diffüz hipoekoik içyapıda solid kitleler saptanır. Yoğun ve amorf şekilli kalsifikasyonlar bulunur. Sıklıkla içyapısında nekrotik alanlar gözlenir. Sınır düzensizlikleri, erkentiroid kapsül invazyonu ve komşu dokulara invazyon görüldüğünde bu malignite akla gelmelidir (21).

Renkli Doppler ultrason ile tümör dokusundaki nekrotik gelişimler nedeni ile daha çok hipovaskülerite gözlenir. Yayılım lenfatik yolla ve uzak bölgelere olabilirse de lezyonun ilk tercihi komşu dokulara lokal invazyon şeklindedir. Lezyonlar sıklıkla ultrason ile optimal değerlendirilemeyecek kadar büyük boyutlu olup diğer kesitsel görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekebilir.

Medüller karsinom:

Tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden köken alan ve tipik olarak kalsitonin salgılayan bir tümördür. Bu hormona ait serum değerleri tanı ve izlemde yardımcı olur. Olguların beşte biri ailesel dağılım göstermekte olup multipl endokrin neoplazi (MEN)-2A sendromu ile bağlantılıdır. Bu olgularda lezyonlar %90 oranında çok odaklı ve/veya iki taraflıdır (21).

Ultrasonografide papiller karsinoma benzer görünüm oluşturur. Düzensiz kenarlı, içinde papiller karsinomdakinden biraz daha kaba kalsifikasyonları bulunduran hipoekoik nodüller oluşturur. Bazen nodül içinde kalsifiye olmuş amiloid odaklarını temsil eden mikrokalsifikasyonlar gözlenebilir. Kalsifikasyonlar sadece

tümör içinde değil, lenf metastazlarında hatta organ metastazlarında bile görülebilir. Doppler ultrason ile anarşik iç hipervaskülerite gözlenir.

Primer tiroid lenfoması:

Genellikle yaşlı kadınlarda ve sıklıkla non-hodgkin tipte ortaya çıkan bir lenfomadır. Hızla büyüyen kitleler tipiktir. Buna bağlı olarak hastalarda ses kısıklığı ve/veya disfaji gelişebilir. Hastalığın çoğunlukla subklinik ya da klinik hipotiroidi oluşturmuş kronik lenfositik tiroidit (hashimoto tiroiditi) zemininde ortaya çıktığı bildirilmektedir (20).

Ultrasonografide büyük kistik nekroz alanları içeren, lobüle konturlu, doppler ultrason ile belirgin hipovasküler, hipoekoik kitleler oluşturmaktadır. Kitle büyük boyun damarlarını sarabilir. Tümör dışı tiroid dokusunda kronik tiroidite ait heterojen parankim değişiklikleri görülebilmektedir.

TİROİD BEZİ HASTALIKLARINDA RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ultrasonografi (B –Mod)

Ultrasonografi temel fizik prensipleri:

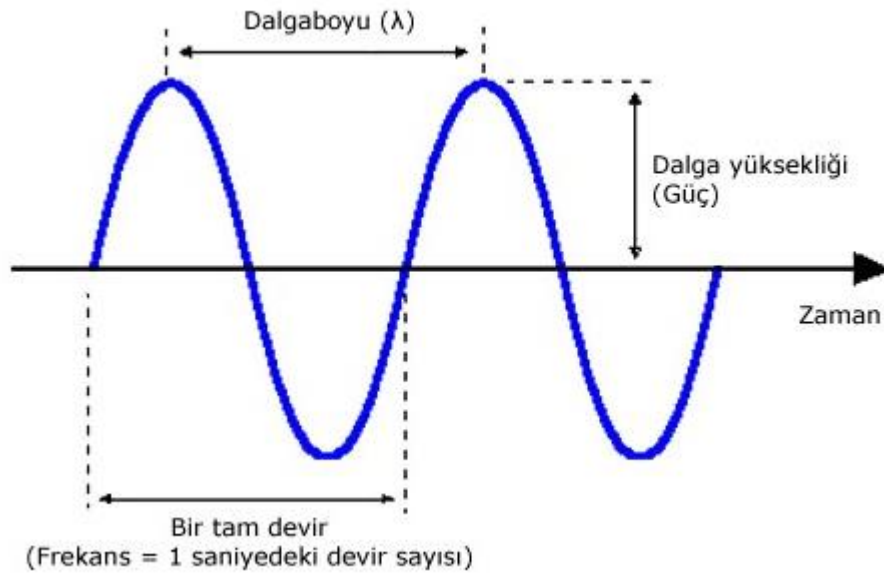
US, oldukça yüksek frekanslı ses dalgaları kullanarak gerçek zamanlı kesitsel görüntü elde etmeyi sağlayan bir radyolojik tetkiktir. İyonizan radyasyon içermemesi, tanısal aralıkta zararlı etkisinin olmaması, görece ucuz bir yöntem olması gibi özellikleriyle çoğu durumda ilk başvurulmuş radyolojik tetkik konumundadır.

US için kullanılan ses dalgaları ise insan kulağının işitebileceğinin oldukça üzerinde frekansa sahip olup genellikle 2-20 megahertz (MHz) arasındadır.

Ses mekanik özellikte bir dalga olup enerjinin dalga formunda yayılmasının bir örneğidir. Ses dalgaları yayılmak için maddeye ihtiyaç duyar. Ses dalgası yayılırken sinüzoidal patern gösterir ve madde içerisinde longitudinal planda sıkışma ve gevşeme alanları oluşturarak ilerler.

Her ses dalgası; periyot, frekans, dalga boyu, ilerleme hızı, ilerleme yönü, amplitüd gibi temel özelliklere sahiptir. Ses dalgasının, sıkışma ve gevşemeden oluşan tam bir döngüyü tamamlaması için geçen süreye periyot, belirli bir sürede oluşan döngü sayısına frekans denir. Frekans birimi hertz olup 1 saniyede oluşan döngü sayısını tanımlar (saniyede 1 döngü= 1Hz).

Dalga boyu ses dalgasının bir döngü boyunca dokudaki ilerleme miktarıdır. Dalga boyunun birimi metredir. Sesin frekansı ile dokudaki dalga boyu çarpıldığında sesin o dokudaki hızı elde edilir (Hız =dalga boyux frekans).



Şekil 8: Ses dalgasının temel özellikleri

Sesin belirli bir maddedeki yayılma hızı sadece maddenin sıkıştırılabilirliği ve dansitesi gibi özelliklerine bağlıdır, sesin frekansı, amplitüdü, intensitesi gibi değişkenlerden etkilenmez. Sesin hızı, yumuşak dokularda 1540 m/sn dolayında iken sıkıştırılabilirliği düşük olan kemik gibi dokularda yüksek, kolayca sıkıştırabilen havada ise düşüktür.

Amplitüd (genlik) sesin oluşturduğu sinuzoidal basınç dalgasının tepe değeri ile ortalama değer arasındaki farktır. Ses dalgasının gücü ile ilişkili olup kullanıcı

tarafından değiştirilebilir. Ses, doku içinde ilerlerken amplitüdü azalır. Buna atenuasyon (zayıflama) denir.

Ultrasonun gücü, enerji transfer oranı olarak tanımlanır; birimi “watt”tır. Gücü belirleyen ses kaynağıdır (transduser). Güç amplitüdün karesi ile orantılıdır.

Tablo 1: US ses dalgalarının farklı maddeler içindeki yayılım hızı

DOKU - MADDE	HIZ (m/s)
Hava	348
Kan	1570
Kemik	4080
Yağ	1500
Karaciğer	1550
Kas	1580
Yumuşak Dokular	1540
Su	1480

Amplitüd(genlik) sesin oluşturduğu sinüzoidal basınç dalgasının tepe değeri ile ortalama değer arasındaki farktır. Ses dalgasının gücü ile ilişkili olup kullanıcı tarafından değiştirilebilir. Ses, doku içinde ilerlerken amplitüdü azalır. Buna atenuasyon (zayıflama) denir.

Ultrasonun gücü, enerji transfer oranı olarak tanımlanır; birimi “watt”tır. Gücü belirleyen ses kaynağıdır (transduser). Güç amplitüdün karesi ile orantılıdır.

Akustik İmpedans(z) ise ses dalgasının madde içinde ilerlemesine karşı gösterilen direnç olarak tanımlanabilir. Yalnızca ses dalgasının ilerlediği maddenin özelliklerine bağlıdır. Mesela, hava ve akciğerde akustik impedans düşüktür çünkü bunlarda dansite ve ses hızı düşüktür. Yumuşak dokularda orta düzeyde iken kemikte ise yüksek akustik impedans değerleri vardır. Komşu iki dokunun akustik impedans farkı yansımanın derecesini belirler, fark çok büyükse ses dalgasının büyük bölümü

yansır. Ses dalgaları dokuda ilerlerken 4 temel etkileşime maruz kalır: Yansıma (refleksiyon), kırılma (refraksiyon), saçılma ve soğurulma (absorbsiyon).

Yansıma, doku arayüzleri arasındaki akustik impedans farkı nedeniyle yansiyarak transdüsera geri dönen ses dalgası (eko) görüntü oluşturma kullanılır. Sesin ne kadar yansıtacağı, arayüzün her iki tarafındaki dokuların akustik impedans farkı ile ilişkili olup R (yansıma katsayısı) ile gösterilir. Arayüzdeki akustik impedanslar aynı ise yansıma kat sayısı sıfır olur, yani yansıma oluşmaz. Yumuşak doku-hava çok yüksek akustik impedans farkları bulunan arayüzlere gelen ses dalgasının hemen hepsi yansır.

Kırılma; ses dalgası, farklı ses iletim hızlarına sahip dokulardan oluşan arayüzlere 90 dereceden farklı bir açıyla gelirse iletilen kısım kırılmaya uğrar. Kırılma görüntü kalitesini azaltan bir durumdur.

Saçılma, yansıtıcı yüzeyler sesin dalga boyundan küçük ise ses dalgası her yöne doğru düzensiz olarak saçılır. Çoğu organın içyapısında sesin dalga boyundan daha küçük, çok sayıda yansıtıcı yüzey vardır. Ses dalgası böyle yüzeylere çarptığı zaman her yöne saçılır. Birçok yansıtıcıdan saçılan dalgaların birbirleriyle etkileşimi sonucu, bu organların içinde parlak ve koyu noktalardan oluşan beneklenme ortaya çıkar. Bu benekli ve granüler görünüm, organların tipik ultrasonografik görünümünü oluşturur.

Soğurulma, ses dalgası doku içinde ilerlerken zayıflar (atenüe olur) ve logaritmik olarak intensite kaybeder. Atenüasyonun en önemli nedeni soğurulma olup saçılma ve yansıma da buna katkı sağlar. Atenüasyon, sesin frekansı ve dokuda alınan yol ile doğru orantılıdır. Yüksek frekanslı ses hızlıca atenüe olarak derin dokulara penetre olamaz (72-83).

Doppler ultrasonografi fiziği:

Ultrasonografik ses dalgaları transdüserden salınır, farklı arayüzlerden yansıyıp transdüsera geri döner. B-mod US'de görüntü oluşurken dönen dalganın amplitüdü ve ses dalgasının gönderilmesi ile alınması arasında geçen

süre hesaplanmakta, dönen dalga farklı derinliklerde farklı gri tonlarında kodlanmaktadır. Yansıyan ses dalgası B-mod incelemede dikkate alınmayan faz, dalga boyu ve frekans bilgilerini de içerir. Doppler US’de bu bilgiler kullanılarak görüntü oluşturulmaktadır (84).

Doppler US ile akım incelenirken eko kaynağı eritrositlerin yüzeyidir. Gönderilen ultrasesin dalga boyu eritrosit yüzeyinden çok büyük olduğu için temel olay saçılmadır. Buna ‘*rayleigh-tyndall saçılması*’ denir. Miktarı ses frekansının 4. dereceden üssü ile doğru orantılıdır. Bu nedenle kullanılan transdüserin frekansı önemlidir.

Ses, art arda sıkışma ve gevşeme oluşturarak ilerleyen, doğrusal bir dalga hareketidir. Sesin ortamdaki hızı (V), ses dalgasının frekansı (f) ve dalga boyunun (λ) çarpımına eşittir.

$$V = \lambda \cdot f$$

Sabit dokularda ultrasonografik ses dalgasının dalga boyu ve frekansı yansıma sonrası proba ulaşan dalganın dalga boyu ve frekansı ile aynıdır. Hareketli yansıtıcı yüzeylerde ise geri dönen ses dalgalarında frekans farklılığı meydana gelir. Ses frekansının harekete bağlı gösterdiği bu değişime “*Doppler kayması*” adı verilir. Doppler kayması (şifti) etkisi ilk defa 1842 yılında Avusturyalı fizikçi Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır. Bu temele dayanarak, damarda akan kanın, içindeki şekilli elemanlarından yansıyan frekans değişiklikleri saptanarak yönü ve hızı gibi özellikleri incelenebilmektedir (85,86). Bu etkiye göre, kaynak ve yansıtıcı yüzey birbirine yaklaşıyorsa yansıyan ses dalgaları daha yüksek frekansta; eğer kaynak ile yansıtıcı yüzey birbirinden uzaklaşıyorsa daha düşük frekansta ulaşır. Bu etki, hareketli eritrositlere uygulandığında değişik faktörlerden de etkilenir (84,87). Tüm bu etkiler tek bir denklemde (doppler eşitliği) belirtilir:

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

ΔF = Doppler frekans kayması

FR= Hareket eden hedeften (eritrosit) yansıyan sesin frekansı

FT= Transdüser frekansı

V= Akımın (eritrositlerin) hızı

c= Sesin dokudaki hızı

θ = Ses demeti ile kan akımı doğrultusu arasındaki açı

Açı ne kadar darsa Doppler kayması o kadar yüksektir. Doksan derecelik bir açının formülde kullanılan kosinüsü sıfırdır. Bu nedenle ultrases demetinin akıma dik olduğu durumlarda Doppler kayması sıfırdır, yani saptanamaz. Açının 30'dan dar olması sesin büyük bölümünün damar duvarından yansımına, 60'dan büyük olması ise hız ölçümlerindeki hataların belirginleşmesine neden olur. Bu nedenle akım hızı ölçülürken Doppler açısı 30–60 arasında olmalıdır (88).

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

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

Sürekli dalga (continuous wave) doppler: Doppler sistemlerinde dokuya kesintisiz ses dalgası gönderilir ve dönen ekolardaki frekans sapması hesaplanır. Bu sistemlerde saptanan sinyalin hangi derinlikten geldiği bilinmez. Yöntemde saptanan frekans değişikliği ses şeklinde verilir. Ses spektrum analizi

niteleyici ve subjektiftir. Günümüzde obstetride çocuk kalp sesleri ve vasküler cerrahide periferik kanlanmayı araştırmada kullanılır (89).

Spektral doppler: Bu yöntemde Doppler bilgileri puls şeklinde gönderilen ses demeti ile elde edilir. Puls olduğu için eko süresi hesaplanarak lokalizasyon yapılabilir. Pratikte B-mod görüntüleme ile birlikte kullanılır ve dupleks Doppler yöntemi adını alır. Dupleks Doppler’de B-mod yöntemi ile kan damarlarının morfolojisi incelenir. Seçilen alandan dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı monitörde B-mod görüntünün yanında hız/zaman (cm/sn) veya frekans (kHz/zaman) grafiği şeklinde aynı anda izlenilebilir. Akım yönü horizontal çizginin alt ve üst tarafları ile belirlenir. Akımın tüm niceleyici ve yarı niceleyici verileri spektral Doppler ile incelenir (88).

Renkli doppler US: Spektral görüntüleme grafik ile değil renk tonlarıyla gösterilmektedir. Akımın hızı rengin tonları ile belirlenir. Açık parlak tonlar hızlı akımı, koyu tonlar yavaş akımı gösterir. Damar içinde görülen renkler faz şiftinin, renklerin tonu ise frekans şiftinin bir sonucudur. Akım hakkındaki bilgiler nitelikselidir (88,90).

Power doppler US: Bu görüntüleme yöntemine “*color amplitude imaging*”, “*color power*” ya da “*color energy Doppler*” gibi çok çeşitli isimler verilmesine karşın power Doppler terimi güncel terminolojiye girmiştir. PDUS tekniğinde otokorelasyon ile faz ve frekans bilgisinin (renkli Doppler görüntüler oluşturmak için kullanılır) yanında amplitüd de ortaya konur. Amplitüd, gücünü/enerjisini (power/energy) yansıtmak üzere kullanılmıştır. Bu yöntemde renklerin tonu ve parlaklığı Doppler sinyalinin gücünü gösterir. PDUS’de eko sinyallerinin gücü, örnekleme hacmi, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanıyla transdüser arasında kalan dokuların atenuasyonuna bağlıdır. Kodlama genellikle tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilir.

Benign ve malign nodüllerin sonografik ve doppler özellikleri:

Ultrasonografi, tiroid bezi yüzeysel yerleşimli bir organ olduğu için, tiroid bezinin boyutlarını, parankim özelliklerini, diffüz veya fokal patolojileri, nodül sayısını ve nodüllerin özelliklerini, boyunda patolojik boyut ve görünümdeki lenf nodlarını göstermede oldukça faydalı bir yöntemdir. İşlemin invaziv olmaması, iyonize radyasyon kullanmadığı için sık tekrarlanıp izlemde de kolaylıkla kullanılabilen bir görüntüleme yöntemi olması, ultrasonografiyi tiroid bezinin temel görüntüleme aracı yapar (91-95).

US'nin Tiroid Lezyonlarındaki Başlıca Endikasyonları:

- Fizik muayene bulgularının kontrol edilmesi,
- BT, MRG, PET/BT gibi yöntemler ile rastlantısal saptanan patolojilerin değerlendirilmesi,
- Laboratuvar bulgularına yönelik patoloji bakılması,
- Parankimal patolojilerin, nodüllerin varlığının ortaya konması,
- Nodül varlığında yerleşim yerinin belirlenmesi,
- Biyopsi için kılavuz yöntem olarak kullanılması,
- Tiroid kanseri riski yüksek olan boyun bölgesine radyasyon uygulanan ya da MEN 2 sendromu tanılı hastaların kontrolü,
- Tiroid kanseri tedavisinden sonra takiplerin yapılması,
- Diğer baş boyun patolojileri nedeni ile opere edilecek hastalarda cerrahi gerektiren tiroid patolojilerinin aranması olarak sıralanabilir (63,91,96).

Tiroid bezi incelemesi için yüksek frekanslı lineer probalar tercih edilir. Bu probalar ile 7.5-15 MHz ile 5 santimetreye ulaşan ses derinliği ve 0.5-1.0 mm rezolüsyona ulaşan yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilmektedir. Diğer görüntüleme yöntemlerinin hiçbiri bu derece uzaysal rezolüsyona ulaşmamaktadır.

Tiroid bezi US tetkiki son derece kolay olup özel hazırlık gerektirmez. Hasta supin pozisyonda boyun ekstansiyonda iken inceleme yapılır. Kısa boyun yapısına sahip hastalarda omuzlarının altına küçük bir yastık yerleştirilebilir.

Tiroid bezi incelemesi transvers ve longitudinal planda yapılmalıdır. Alt pol incelemesi esnasında hastaya yutkunması söylenerek daha ayrıntılı inceleme yapılabilir. İnceleme karotis arter ve jugular ven bölgesini de içine alacak şekilde yanlara genişletilerek jugular zincirdeki büyümüş lenf nodları ve supraklavikuler lenf nodları araştırılmalıdır. Boyun haritası kullanılıp klinisyen için patolojinin anatomik yapılarla komşuluğu daha anlaşılır hale getirilebilir (63,91).

Sağ ve sol loblar longitudinal ve transvers düzlemlerde, isthmus ise en az transvers düzlemde incelenmelidir. Her lobun anteroposterior, transvers ve longitudinal ölçümleri ile isthmusun anteroposterior kalınlığı alınıp kaydedilmelidir. İsthmusun üst kesimi piramidal lob araştırılması için incelemeye dâhil edilmelidir. Tiroglossal kanal kisti ya da superiorda palpabl anomaliler varlığında not edilmelidir (96).

Tiroid bezi insan vücudunda en çok kanlanan organlardan olduğundan Doppler inceleme de tanıda kullanılabilmektedir. Tiroid bezinin Doppler incelemesinde tiroid arterleri, yüzeysel organlar arasında en hızlı kan akımına (20-40 cm/sn) sahiptir. Tiroid patolojilerinde 70-80 cm/sn'ye ulaşabilir. Parankim içerisinde arter hızları 15-30 cm/sn'dir.

Normal tiroid parankiminin homojen ve orta-yüksek ekolu yapısı nodüllerin tanınmasında kolaylık sağlar. Parankimi saran kapsül US ile ince hiperekoik çizgi olarak sıklıkla ayırt edilir.

Her bir nodül için B-mod ve Doppler US yapılmalıdır. Nodüllerin özellikleri üç boyutu, ekojeniteyi (hipoekoik ya da hiperekoik), nodülün içyapısı (kistik, semisolid veya solid), kaba veya ince kalsifikasyon varlığı, kontur özellikleri (düzgün veya düzensiz), halo ve intranodüler damarlanma varlığını içerecek şekilde belirtilmelidir.

Tiroid nodüllerinde sonografik kriterler ile benign-malign ayrımı yapmak için ile birçok çalışma yapılmıştır. Nodül boyutunun maligniteyi öngörmekte herhangi bir katkısı yoktur. Ancak bazı sonografik kriterler tiroid

kanserinde artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar kalsifikasyon varlığı, hipoekojenite, düzensiz kontur, halo yokluğu, solid komponentin dominant olması ve intranodal vaskülaritedir. Bu kriterlerin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Hiçbir kriter tek başına maligniteyi ekarte etme konusunda yeterli değildir. Hem yüksek sensitiviteye hem de yüksek pozitif prediktif değere sahip bir US kriteri yoktur. Bu nedenle tiroid ultrasonunun nodüllerin benign veya malign kararını vermekten ziyade İİAB yapılması gereken nodüllerin belirlenmesinde esas olduğu öngörülmektedir (11).

En yüksek sensitivite solid içyapıya aittir (%69-75). Ancak pozitif prediktif değeri %15.6-27 arasında değişmekte olup oldukça düşüktür (11). Solid ve hipoekoik yapı beraber değerlendirildiğinde sensitivite %87'ye çıkmaktadır ancak spesifite ve pozitif prediktif değer yine düşüktür. Ayrıca benign nodüllerin %55'i solid hipoekoik görünümündedir (97).

Diğer yandan papiller karsinomlarda nadiren kistik değişiklikler görülebilir ve benign kistik nodüllerden ayırımı yapılamayabilir (98-100). Ancak kistik papiller karsinomalarda, sık görülen bir bulgu olan, lümen içerisinde 1 cm ya da daha büyük, kan akım sinyalleri ve/veya mikrokalsifikasyonlar içeren protrüzyon ya da solid elemanların izlenmesi malignite şüphesi uyandırır.

Son dönemde üzerinde durulan belirgin hipoekoik görünüm varlığı malign nodüllere özgü bir bulgudur. Buna karşın benign nodüllerdeki hipoekojenite daha az belirgindir (52). Ağırlıklı olarak hiperekojen olan nodüller ise çok yüksek ihtimalle benign olup izoekoik nodüllerin malignite olasılığı düşüktür.

Mikrokalsifikasyon varlığı en yüksek pozitif öngörü değerine sahip US kriteridir (%41,8-94.2) (11). Mikrokalsifikasyonların kistik ve parsiyel kistik nodüllerde görülen kuyruklu yıldız artefaktına yol açan punktat kalsifikasyonlardan ayırımı yapılmalıdır.

Periferal ya da yumurta kabuğu benzeri kalsifikasyon sıklıkla multinodüler guatrda görülen kalsifikasyon paternidir. Muhtemelen en güvenilir benignite bulgusudur ancak yine de malign nodüllerde de görülebileceği akılda tutulmalıdır (101). Geniş, düzensiz şekilli distrofik kalsifikasyonlar da multinodüler tiroide sıklıkla vardır. Ancak soliter nodül varlığında yaklaşık %75 malignite oranı ile ilişkili olabilir (102).

Tiroid nodülünün şekil özellikleri de malignite potansiyelinin saptanmasında yararlıdır. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında nodülün anteroposterior çapının transvers çapından uzun olmasının malignite için %93 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur (103). Bunun nedeni malignitelerin normal doku eksenine dik benign nodüllerin ise normal doku eksenine paralel olarak yerleşmesidir (52,98,103).

Tiroid nodülü çevresindeki halo veya hipoekoik rim, fibröz bağ doku, komprese tiroid parankimi ve kronik inflamatuvar infiltratlar tarafından oluşturulur (104). Komplet uniform halo çok yüksek oranda o nodülün benign olduğuna işaret eder, sensitivitesi %95'tir (105). Ancak nodüllerin yarısında halo görülmeyebilir (104,106).

Renkli Doppler ultrasonografide tiroid nodüllerinin damarlanması 2 farklı grupta değerlendirilir: Bunlardan birisi çevresel kanlanma diğeri ise intranodüler kanlanmadır (periferal kanlanma eşlik edebilir). Nodülün intrinsek vaskülaritesinin tiroid parankiminin vaskülaritesine göre daha fazla olması tiroid malignitelerinde en olası kanlanma paternidir. Ancak malign nodüllere spesifik değildir. Periferal kanlanma daha sıklıkla benign nodüllerde saptanmakla beraber %22 oranında malign tiroid nodüllerine eşlik edebilir (69).

Ultrason Elastografi

Dokuların sertliğini değerlendirmek için bilinen en eski yöntem palpasyon ile muayene şekli olup eski Mısır uygarlığından bu yana tıpta kullanılan bir yöntemdir. Tiroid bezinde veya diğer organlarda gelişen malignitelerin dokuların sertliğinde artışa yol açtığı bilinmektedir. B-mod ve

renkli Doppler ultrasonografi nodülün karakteristik özelliklerini tanımlar ancak sertliği hakkında bilgi vermez. Ultrason elastografi (USE) tekniğinde temel prensip bası uygulanan dokulardan yumuşak olanların sert olanlara göre daha kolay deforme olmasıdır. Farklı derinliklerdeki yer değişikliğinin miktarı bası öncesi ve sonrasında dokulardan yansıyan ultrases sinyalleri ile belirlenir. Buna göre yer değiştirme miktarı ile ilişkili olarak dokunun gerinim derecesi saptanır (63).

İncelenen dokunun, belirlenen noktalarının sıkışma miktarı üç boyutlu grafiksel olarak gösterilir ya da aynı bilgi gri skala görüntü üzerine bindirilmiş renk tonları ile ifade edilir (84).

Tiroid elastografisinin klinik kullanımı ilk kez 2007’de Rago ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre tiroid nodülleri elastisitesine göre 5 gruba ayrılmıştır. Rago’nun kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada malign tiroid nodüllerinin saptanmasında sensitivite %97, spesifite %100 olarak bulunmuştur (107).

Elastografi sonuçlarını birçok faktör etkileyebilir. Bunlar nodülün karakteristik özelliği (kalsifikasyon ve kistik komponentler), uygulayıcının deneyimi ve karotid arter pulsasyonu gibi hareket artefaktlarıdır. Elastografi incelemesi kalsifik-kistik değişiklik göstermeyen nodüllere yapılmalıdır (108,109). Ayrıca incelenen nodülün sınırı çevredeki diğer nodüllerden ayırt edilmesi gerekmektedir. Birleşme eğilimi gösteren multinodüler guatr olguları sonoelastografi için uygun değildir. USE, özellikle belirsiz sitoloji sonucu gelen nodüllerde tiroid kanseri saptanmasında önemli bir tanı aracıdır. Ancak bu yöntemin tanısal değerinin anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (107).

TİROİD BEZİNİN DİĞER RADYOLOJİK İNCELEME YÖNTEMLERİ

Direkt grafinin indirekt bulguları tanı için yol gösterici olabilmektedir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilerinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde

kalsifikasyon kalsifiye bir nodülü düşündürebilir. Hava yolunda daralma ve trakeadaki deviasyon cerrah için yol gösterici olabilir (110).

Kontrast madde verilmeden elde olunan BT'de tiroid bezi homojen ve çevre kas dokularına göre biraz daha yüksek dansitede izlenmektedir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında da homojen kontrastlanır (111). Eğer tanısal sintigrafi yapılacaksa veya tedavi için iyot-131 ablasyonu planlanıyorsa hastaya iyotlu kontrast verilmemesi gerekir. Çünkü iyotlu kontrast madde, tiroid bezinin 4-8 hafta boyunca radyoaktif iyot tutulumunu azaltır (111). Ayrıca hipertiroidisi olan hastalarda kontrastlı BT kontrendikedir.

MRG'de, tiroid bezi T1 ağırlıklı görüntülerde (AG) çevre kas dokusuna göre hafif hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde izointens ya da hafif hiperintens olup gadolinyum enjeksiyonu sonrası BT'deki gibi homojen kontrast tutmaktadır (111).

BT ve MR'ın temel endikasyonları invaziv tiroid tümörlerinin çevre vasküler ve kas yapılarıyla olan ilişkisini, kanser rekürrensini ve mediastinal guatrı saptamaktır. Çevre doku invazyonu, MR'da bez çevresindeki yağın hiperintens olması nedeniyle T1AG'de çok iyi görülmektedir. Ayrıca trakeal ve özefageal invazyonlar da MR ile çok iyi değerlendirilebilmektedir (112).

MRG özellikle postoperatif dönemde skar dokusu ile rekürrens malignensi arasındaki ayırmda üstündür. Skar T1 ve T2AG'de genellikle hipointens olarak izlenirken rekürrenslerde T2 ağırlıklı serilerde sinyal intensitesi artmıştır. T1AG'de kontrast uygulaması sonrası kontrast tutulumu izlenmektedir (113).

Tiroid nodülleri boyun BT ve MRG'de %9 oranında rastlantısal olarak saptanırlar. MRG'nin yüksek kontrast rezolüsyonu, BT'nin üstün uzaysal rezolüsyonuna rağmen, US tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde yaygın kullanımı ve maliyet etkinliği açısından en iyi modalitedir (111).

Sintigrafi ve Pozitron Emisyon Tomografisi

Sintigrafi için iyot bazlı radyonüklidler (I-123, I-131) ya da Tc-99m pertektenat kullanılabilir. I-131, total tiroidektomi sonrasında rezidü tiroid dokusu varlığını saptamak için ya da tiroid ablasyonu için kullanışlıdır (111).

Normal tiroidin görünümü kelebek ya da “v” harfi şeklindedir. İsthmusun görünümü çok ince ya da çok belirgin olabilir. Piramidal lob az sayıda olguda loblardan ya da isthmustan yukarı doğru uzanan yapı şeklindedir (91).

Sintigrafi rutin incelemede tiroid nodülü saptamak için kullanılmaz. TSH düzeyleri düşük olan hastalarda tiroid nodülünün veya tüm bezin fonksiyonel aktivitesini saptamak için kullanılır. Fonksiyone ya da sıcak nodül nadiren malign olup çok az olguda malignite bildirilmiştir. Sintigrafide fonksiyone olmayan soğuk nodüllerde tiroid malignensi riskinin daha fazla olduğu düşünülse de soğuk nodüllerin %77’si benign olabilir. Yani sintigrafi malign nodülü benign nodülden ayırmada yeterli değildir (97).

Tiroid sintigrafisi ektopik tiroid dokusunu saptamak için en önemli tanısal yöntemdir. Tiroid bezinin normal yerinde olmadığını, varsa ektopik tiroid dokusunun yerini göstermeye yardımcı olur. Ancak baş boyun bölgesindeki fizyolojik (*nasal mukoza, tükürük bezleri, ince bağırsaklar, karaciğer ve mesane*) veya fizyolojik olmayan (*menenjiom, sinuzit, dakrosistit, protez göz ve diş problemleri*) tutulumlardan dolayı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (114,115).

Normal tiroid dokusu pozitron emisyon tomografisinde (PET) komşu kaslar ile benzer florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu gösterir. Tiroid nodülleri PET incelemede %2-3 oranında insidental olarak saptanırlar. Hem benign hem de malign nodüller artmış FDG tutulumu gösterebilirler. Bir çalışmada malign nodüllerde daha yüksek SUV değeri (standardize tutulum değeri) gösterilmiş olsa bile malign nodüller için kabul edilmiş bir SUV değeri yoktur. Ancak FDG tutan bir nodülde malignensi oranı %14-40 olup bu nodüller US ile değerlendirilmeli veya İİAB yapılmalıdır (111).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İİAB, tiroid nodülü saptandığında benign-malign ayrımı yapılmasında, cerrahi tedavi gerektiren hastaların belirlenmesinde kabul edilen en etkin yöntemdir (116,117). Deneyimli bir sitopatolog varlığında yüksek doğruluk oranına sahiptir (118). Diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında tanıya doğrudan katkı sağladığından etkin, güvenilir, ucuz, başarılı bir yöntemdir. Literatürde tiroid nodülleri için İİAB duyarlılığı %65-98, özgüllüğü %72-100, pozitif prediktif değeri %50-96, yanlış negatiflik oranı %1-11, yanlış pozitiflik oranı %1-8 arasında gösterilmiştir (13).

Sitopatolojik olarak İİAB materyalleri Bethesda sınıflamasına göre 6 ana grupta değerlendirilir:

- 1- Non-diagnostik/ Tanısal olmayan (ND),
- 2- Benign (malign hücre yok),
- 3- Önemi belirlenemeyen sitolojik atipi ya da önemi belirlenemeyen foliküler lezyon,
- 4- Foliküler neoplazm ya da foliküler neoplazi şüphesi,
- 5- Malignite açısından kuşkulu,
- 6- Malign.

İkinci ve altıncı gruptaki nodüllerin sonuçlarının duyarlılık ve özgüllükleri yüksektir(117). Foliküler ve hurtle hücreli adenomlar malign formlarından İİAB ile ayıramadıklarından dördüncü gruba girip işlemin başlıca sınırlamalarından birisini oluşturur. Bu olgularda tanı için doğrudan cerrahi şekilde çıkarma (lobektomi) gereklidir. İkinci sınırlama yanlış negatif sonuçlardır(119). Diğer bir sınırlama ise İİAB'lerin %2-20'sinin non-diagnostik olmasıdır(12). Spesimenin diagnostik olarak değerlendirilmesi için her birisi en az 10 hücreden oluşan minimum 6 hücre grubu içermesi gerekir. Bu kriteri

karşılamayan aspirasyonlar ND olarak sınıflandırılır. Yetersiz materyal gelmesinin en önemli nedenlerinden birisi kistik nodüllerden yapılan örneklemede yetersiz hücre olmasıdır. Bu vakalarda US eşliğinde nodülün solid kesiminden örnekleme yapılabilir. Diğer bir neden ise alınan materyalin hemorajik olmasıdır. Ayrıca İİAB işleminin uygulandığı ortamda hazır bulunan ve materyalin yeterliliğini kontrol eden bir sitolog varlığında (on-site) tanı oranı artmaktadır (120).

Güncel kılavuzlarda ND sonuçların benign olarak kabul edilmemesi, mutlaka US eşliğinde reaspirasyon yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca solid nodüllerde devam eden ND sonuçlar sonrasında cerrahi düşünülmelidir (12). Bazı yazarlar kendini yenileyen hücrelerin oluşturacağı geçici atipiden dolayı, yanlış pozitif sonuçları engellemek için, ilk biyopsi sonrası üç ay bekleme süresi önermektedir. Ancak tekrarlanan biyopsinin zaman aralığı örneğin yeterliliğini etkilememektedir (111).

Üçüncü grubu oluşturan “önemi belirlenemeyen sitolojik atipi ya da önemi belirlenemeyen foliküler lezyon” kategorisi, foliküler neoplazi şüphesi, malignite açısından şüpheli veya malign olarak sınıflandırılmaya yetmeyecek kadar yapısal ve/veya nükleer atipi içeren hücrelere (foliküler, lenfoid, diğer) sahip örneklerde kullanılır. Öte yandan atipi benign değişikliklerde görülebilen daha belirgindir. Tiroid İİAB’lerinin %3-6’sını oluştururlar (121,122). İlk tanısı önemi belirsiz atipi (ÖBA) olan vakalarda uygun bekleme süresi sonrası aspirasyonun tekrarı önerilir. Tekrar İİAB’ler sonrasında vakaların yaklaşık %20’si yeniden ÖBA tanısı alır (122). Cerrahi yapılan hastalar, tekrar aspirasyonlarında yine atipi tanısı alan ya da sonografik bulguları şüpheli olan seçilmiş bir hasta grubudur. Bu nedenle malignite oranını öngörmek güçtür. Bu seçilmiş popülasyonda hastaların %20-25’inde cerrahide kanser saptanmaktadır. Tüm ÖBA nodülleri için tahminde bulunulursa malignite riski %5-15 civarındadır (12).

Hasta hazırlığı:

Hastaların aç gelme zorunluluğu yoktur. Ancak intravenöz sedatifler verilecekse aç kalmalıdır. Hastanın bilinen koagülopatisi varsa ya da antikoagülan kullanıyorsa laboratuvar testleri istenmelidir. Bu durumlar dışında rutinde bakılmasına gerek yoktur (123). Kumadin ya da aspirin kullanan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsilerinde ek müdahaleye gerek duyulmaz. Kor biyopsilerde ise trombosit sayısı 50.000 üzerinde olması, INR'nin ise 1.5'in altında olması istenir. Antibiyotik kullanımı endike değildir. Tüm hastaların işlem öncesinde ultrasonografi ile değerlendirilmesi tercih edilir.

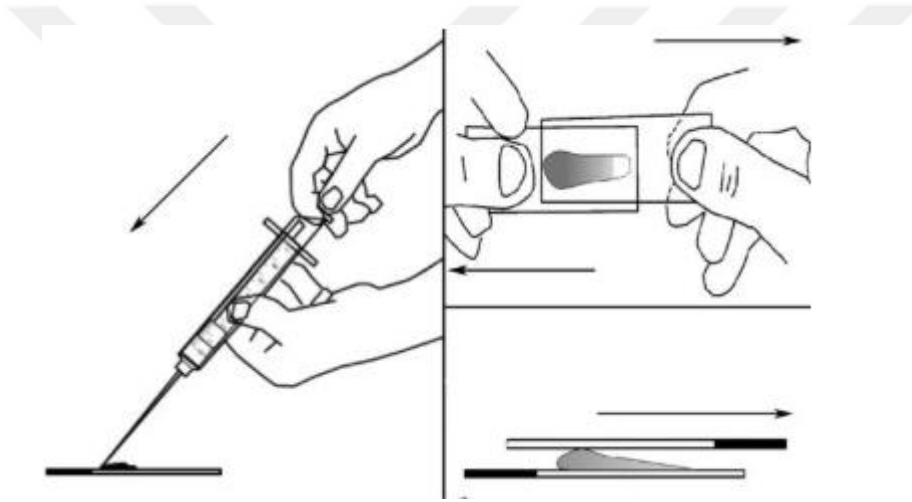
Teknik:

Hasta sedyeye supin pozisyonda yatırılır, boyun hafif ekstansiyona getirilir. Hastaya iğne ile girildikten sonra konuşmaması ve yutkunmaması gerektiği söylenir. Yüksek frekanslı lineer prob ile biyopsi yapılacak nodül açısından sonografik inceleme yapılır. Nodüle ulaşılacak yol tespit edildikten sonra üzerindeki cilt antiseptik solüsyonla temizlenir. Prob steril malzeme ile kaplandıktan sonra steril ultrason jeli kullanılarak işlem gerçekleştirilir. Tiroid parankimi ağrıya duyarlı olmadığı için İİAB yapılırken lokal anestezi genellikle yapılmaz. Gerekli durumlarda 1-2 ml %1'lik lidokain cilt ve cilt altına enjekte edildikten sonra girişim yönünde tiroid kapsülüne de uygulanabilir. Anksiyetesi olan hastalar oral benzodiazepinler ile sedatize edilebilir (124).

İşlem için 21-27 gauge (G), dış çapı 0.4-0.9 mm olan ince iğneler kullanılır. Spesmenler non aspirasyon kapiller tekniği ile ya da aspirasyon tekniği ile elde edilebilir. Non aspirasyon kapiller teknik için iğne kuvvetlice nodül içerisinde ileri ve geri ilerletilerek enjektör haznesine materyal gelene kadar devam edilir. Aspirasyon vakum teknik için iğne 10 cc enjektör ile kullanılır. Yine iğne benzer şekilde ileri geri itilir ve minimal (1-2 ml) aspirasyon uygulanır. Yeterli materyal temin edebilmek için bir nodülün farklı yerlerinden 1-5 kez aspirasyon yapılmalıdır. Bazı çalışmalarda non aspirasyon ve aspirasyon teknik arasında materyal yeterliliği açısından fark olmadığı belirtilirken Değirmenci ve arkadaşlarının çalışmasında non-aspirasyon kapiller

teknikte materyal yeterliliği daha yüksek oranda bulunmuştur (114). Genellikle teknik seçimi uygulayıcıya bağlıdır. Bu iki yöntem yeri geldiğinde birbirini tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Titton ve arkadaşları non-aspirasyon kapiller teknik ile başlayıp eğer materyal yetersiz ise aspirasyon tekniğine geçtiklerini ifade etmişlerdir (124).

Biyopsi sona erdiğinde, iğne çekilip materyal lamlara yayılır. Lamlar %95'lik etil alkol ile fiske edilir ya da havada kurutulur. Biyopsi esnasında nodülüntüm kesimlerinin örneklenmesine ve kistik nodüllerin solid komponentlerinden örnekleme yapılmasına dikkat edilmelidir.



Şekil 9: İİAB sonrasında materyalin lamlara yayılma, kurutulma aşaması



Şekil 10: A-B) Serbest el tekniği ve direk ultrason görüntülemeyle cilt, ciltaltı, yağlı doku ve kas dokusu, tiroid fiasının ince iğne ile geçilmesi, nodülün kenarından aspirasyon biyopsisi yapılması. **C-D)** İİAB işlemi sonrasında materyalin lamblara yayılma şekli.

Komplikasyonlar ve yönetim:

İğne çekildiğinde giriş yerine hafif bası uygulanır. Hastaya iğne giriş lokalizasyonuna bası yapmaya devam etmesi söylenir. Genellikle kanama kontrolü bu şekilde sağlanabilir. Hafif ağrı ve minor kanama dışında nadir de olsa masif hematoma ve hava yolunda itilme olgularda bildirilmiştir. Nefes darlığı

ve yutkunamama gelişmesine karşı hastanın en yakın sağlık kuruluşuna başvurması önerilir.

Tiroid bezi laringeal sinir ile yakın komşulukta olduğundan laringofarinks manipüle edildiğinde öksürük olabilir. Muhtemel lidokainin laringeal sinire etkisinden kaynaklanan ses kısılması genellikle geçici olup 2 saat içerisinde gerilemesi beklenir. Hücre ekilimi ve enfeksiyon riski nadir de olsa mevcuttur. Bunlar içinde hematoma en sık rastlanan komplikasyondur (125-127).

Tru-Cut Biyopsi

Tiroidde tru-cut biyopsi son yıllarda popüler tanı tekniklerinden biridir. İİAB ve tru-cut biyopsiyi karşılaştıran çoğu çalışmada tanısal yetersizlik / non-diagnostik oranı daha düşük bulunmuş olup, tanısal doğruluk oranı daha yüksek izlenmiştir. Ancak tru-cut biyopsi için ise deneyimli bir radyolog ve histopatolog gereklidir (14).

Histopatolojik sonuçlar için henüz net bir sınıflama yapılmamıştır. Bazı çalışmalarda Bethesda sınıflaması benzeri bir sınıflama kullanılırken çoğu çalışmada “benign”, “yetersiz materyal”, “foliküler lezyon”, ve “malign” olarak değerlendirilmiştir.

Hasta hazırlığı ve teknik:

Hastaların aç gelme zorunluluğu yoktur. Ancak intravenöz sedatifler verilecekse aç kalmalıdır. Hastanın bilinen koagülopatisi varsa ya da anti-koagülan kullanıyorsa laboratuvar testleri istenmelidir. Tru-cut biyopsi öncesinde anti-koagülan ve anti-trombolitik ilaç kullanımı düzenlenir. Trombosit sayısı 50.000 üzerinde olması, INR'nin ise 1,5'in altında olması istenir. Antibiyotik kullanımı endike değildir. Tüm hastaların işlem öncesinde ultrasonografi ile değerlendirilmesi tercih edilir.

Hasta sedyeye supin pozisyonda yatırılır, boyun hafif ekstansiyona getirilir. Hastaya iğne ile girildikten sonra konuşmaması ve yutkunmaması gerektiği söylenir. Yüksek frekanslı lineer prob ile biyopsi yapılacak nodül

açısından sonografik inceleme yapılır. Boyun derisinin dezenfektan ile cilt temizliği yapılır, antiseptik ile standart prosedür uygulanır.

Tiroid nodülleri ilk US ile değerlendirildikten sonra, ilerlenilecek yola %1 lidokain enjekte edilir.

İşlem serbest el tekniği ve direk US görüntülemesi eşliğinde 18 ya da 20 gauge yarı otomatik iğne kullanılarak yapılır.

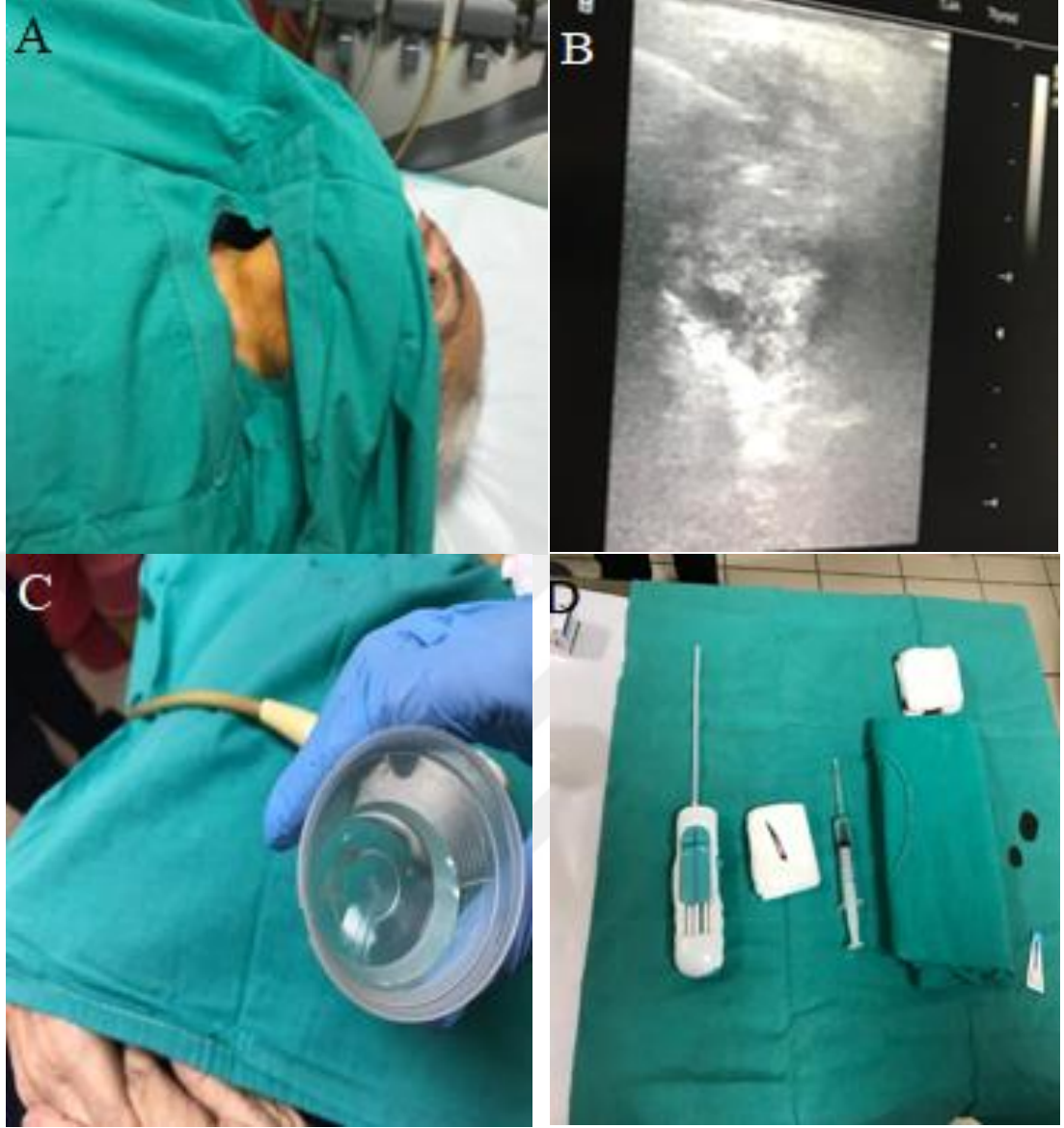
Serbest el tekniği ve direk US görüntülemeyle cilt, cilt altı yağlı doku ve kas dokusu, tiroid fasiası geçilir, tiroid parankimine ve nodülün kenarına ilerletilir, daha sonra tetiklenir.

Komplikasyonlar ve yönetim:

Sonrasında giriş yerinden sert bir yarım saatlik kompresyon sonrasında hastada komplikasyon gelişmemiş ise hasta taburcu edilir. Örnekler formaldehit solüsyonu içerisinde patoloji laboratuvarına gönderilir.

Minör komplikasyon olarak kanama, hematoma, ağrı, enfeksiyon, geçici hemoptizi gibi komplikasyon oranı %0,5–2 arasında bildirilmiştir ancak bu komplikasyonlar kısa süreli kompresyon ile kontrol altına alınabilmekte, yatış ya da takip gerektirmemektedir (128).

Literatürde major komplikasyon gelişimi çok nadir de olsa bildirilmiş (%0,09) ve psödoanevrizma, kalıcı ses değişikliği, bası etkisine yol açan büyük hematoma ile karşılaşmıştır (128). Psödoanevrizma radyofrekans ablasyon yöntemi ya da doğrudan trombin enjeksiyonu ile tedavi edilebilir. Hematoma ise büyük çoğunluğunda kendini sınırlamıştır (128).



Şekil 11: Biyopsi öncesi hazırlık aşaması: **A)** Biyopsi bölgesinin polivinilpirolidon-iodin solüsyonu ile temizliğinin ardından steril delikli örtü ile örtülmesi. **B)** Serbest el tekniği ve direk eş zamanlı ultrason görüntüleme eşliğinde cilt, ciltaltı yağlı doku, kas dokusu ve tiroid fasiası geçilerek tru-cut biyopsi iğnesi ile tiroid nodülünün kenarından parça alınması. **C)** Alınan tru-cut biyopsi parçalarının formaldehit solüsyonu içerisine konulması. **D)** Tru-cut biyopsi işlemi sırasında kullanılan malzemeler: Tru cut iğne biyopsi iğnesi, lokal anestezi madde, 11 no bistüri, steril gazlı bez, steril delikli örtü

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Mart 2019 ve Mart 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, klinisyenler tarafından ilk sitoloji sonucu “non-diagnostik/yetersiz materyal” olarak gelmiş olması nedeniyle tekrar kliniğimize yönlendirilen 49 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma öncesinde hastanemiz Eğitim Planlama Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır.

Tüm hastalarda mindray ultrasound cihazı sistemi ve buna bağlı 7 Mhz yüzeysel prob kullanıldı. İşlemler 2 deneyimli girişimsel radyolog ve asistan tarafından gerçekleştirildi. İlk sitoloji sonucu “non-diagnostik / yetersiz materyal” olarak gelen hastalar 2. biyopsi için kliniğimize geldiklerinde hasta bilgilendirildi, aydınlatılmış onam formu alındı.

Tru-cut biyopsi sırasında işlem serbest el tekniği ve direk ultrasonografi görüntülemesi eşliğinde 18 ya da 20 gauge yarı otomatik iğne kullanılarak yapıldı. Hasta supin pozisyonda iken başı hafif ekstansiyona getirilip %10 polivinilpirolidon-iodine içeren solüsyon ile cilt temizliği yapıldı. Tiroid nodülleri ilk USG ile değerlendirildikten sonra, ilerlenilecek yola %1 lidokain enjekte edildi. Serbest el tekniği ve direk ultrason görüntülemeyle cilt, cilt altı, yağlı doku ve kas dokusu, tiroid fasiası geçildi, tiroid parankimine ve nodülün kenarına ilerletildi, daha sonra tetiklendi. Her nodülden eğer uygunsa 2 örnek alınması amaçlandı. Sonrasında giriş yerinden sert bir yarım saatlik kompresyon uygulandı, hastada komplikasyon gelişmemiş ise hasta taburcu edildi. Örnekler formaldehit solüsyonu içerisinde patoloji laboratuvarına gönderildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, işlem yapılan nodülün ekojenitesi, boyutu, işlem yapılan iğnenin kalınlığı, alınan parça sayısı, komplikasyon varlığı, komplikasyon varsa ne geliştiği, alınan biyopsilerin histopatolojik sonuçları değerlendirilmiştir.

Tru-cut biyopsilerde çalışmaya dâhil edilen nodüllerin tamamının hazırlanan preparatları bir histopatolog tarafından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tiroid tru-cut

biyopside henüz standart bir sınıflandırma eksikliği olması nedeniyle daha önceki çalışmalarda sıkça kullanılan 4 tanı kategorisinden oluşan bir sınıflandırma kullanılmıştır. Sonuçlar yetersiz, benign, foliküler lezyon ve malign olarak 4 gruba ayrılmıştır.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı kesikli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Student's T testi ile değerlendirilirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı kesikli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Mann Whitney U testi ile incelendi. 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az 1/4'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda "süreklilik düzeltmeli ki-kare testi" kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza ilk biyopsisi non-diagnostik/yetersiz materyal gelen ve ikinci kez biyopsi yapılması için tekrar girişimsel radyoloji kliniğine yönlendirilen 49 hasta dâhil edilmiştir.

Hastaların yaş aralığı 24-78, yaş ortalaması $52,3 \pm 13,0$ (en küçük 24 ve en büyük 78) olarak bulundu (Tablo 2).

Cinsiyet dağılımı yönünden değerlendirildiğinde, %79,6'sı kadın %20,4'ü erkek idi. (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışmaya dâhil edilen olguların demografik özellikleri

	n=49
Yaş (yıl) *	52,3±13,0
<i>Yaş aralığı (yıl)</i>	24-78
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	10 (%20,4)
<i>Kadın</i>	39 (%79,6)

* Veriler, ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterildi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ultrasonografi raporu ve ilk yapılan biyopsinin patoloji raporu birlikte değerlendirilerek biyopsi alınacak nodül belirlendi. Tekrar biyopsi yapılacak nodülün ölçülebilen en uzun boyutu, nodülün ekojenitesi kaydedildi.

Biyopsi yapılan nodüllerde maksimum uzunluğun boyut ortalaması tru-cut biyopsi grubunda 15 mm olarak geldi(10-41). Tiroid nodüllerinin ekojeniteleri değerlendirildiğinde, tru-cut biyopsi grubunda 17'si (%34,7) izoekoik, 28'i (%57,1) hipoeikoik, 4'ü (%8,2) hipereikoik olarak belirlendi. Histopatolojik sonucu malign gelen 2 hastamızda nodül ekojenitesi hipoeikoik idi (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya dâhil edilen olguların tiroid nodül özellikleri

n=49	
En büyük nodül boyutu (mm) *	15 (10-41)
Nodül ekojenitesi	
<i>Izoekoik</i>	17 (%34,7)
<i>Hipoekoik</i>	28 (%57,1)
<i>Hipereokik</i>	4 (%8,2)

* Tanımlayıcı istatistikler, medyan (minimum – maksimum) şeklinde gösterildi.

Tru-cut biyopsi alınan hastalarda kullanılan yarı otomatik iğne kalınlığı 45'i (%91,8) 18 G, 4'ü (%8,2) 20 G olarak bulundu. Parça sayısı 11'inde (%22) 1 parça, 1'inde (%0,2) 3 parça, 37'sinde (%75) 2 parça olarak alındı. Tüm tru-cut biyopsi sonuçları diagnostik olarak gelmiş olduğu için çalışmamızda iğne kalınlığının ve parça sayısının tanısallık oranları üzerinde etkisi izlenmedi.

Tablo 4: Çalışmaya dâhil edilen olgularda iğne kalınlığı

n=49	
İğne Özelliği	
<i>18 G</i>	45 (%91,8)
<i>20 G</i>	4 (%8,2)
Parça sayısı *	2 (1-3)

* Tanımlayıcı istatistikler, medyan (minimum – maksimum) şeklinde gösterildi.

Alınan tru-cut biyopsi materyallerinin histopatolojik sonuçları 44'ünde (%89,8) benign, 2'sinde(%4,1) malign, 3'ünde (%6,1) foliküler lezyon olarak geldi (Tablo 5). Yetersiz materyal olarak gelen hasta olmadı.

Tablo 5: Çalışmaya dâhil edilen olguların histopatolojik özellikleri

	n=49
Tanı	
<i>Benign</i>	44 (%89,8)
<i>Malign</i>	2 (%4,1)
<i>Foliküler lezyon</i>	3 (%6,1)

Tru-cut biyopsi işlemi sonrasında komplikasyon gelişen hasta sayısı 9 (%18,4) olarak geldi. Bu hastaların 8'inde (%16,3) hematoma gelişmiş olup 1'inde (%2,1) nodül içi kanama gelişti. Hematom gelişen hastaların ortalama hematoma kalınlığı 4,5 mm (2-10) olarak ölçüldü.(Tablo 6). Nodül içi kanama gelişen hastada 3 mm çap artışı oldu.

Tablo 6: Çalışmaya dâhil edilen tru-cut biyopsi olgularının komplikasyon gelişimi açısından değerlendirilmesi

	n = 49
Komplikasyon	
<i>Yok</i>	40 (%81,6)
<i>Var</i>	9 (%18,4)
<i>Hematom</i>	8 (%16,3)
<i>Hafif nodül içi kanama</i>	1 (%2,1)
Hematom (mm)	4,5 (2-12)

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar ayrıca karşılaştırılmış olup gelişen hastaların 8'i (%88,9) kadın, 1'i (%11,1) erkekti. Komplikasyon gelişen grup ile komplikasyon gelişmeyen grup arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,200). Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımları da istatistiksel olarak benzerdi (p=0,663) (Tablo 7).

Biyopsi alınan nodülün maksimum boyutunun ortalaması 21 mm (12-40), gelişmeyen hastalarda ise 15 mm (10-41) idi. Komplikasyon gelişmeyen gruba göre komplikasyon gelişen grupta en büyük nodül boyutu daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,128$) (Tablo 7).

Tablo 7: Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplara göre olguların demografik özellikleri

	Komplikasyon yok	Komplikasyon var	p- değeri
Yaş (yıl) *	51,5±14,0	55,8±7,0	0,200†
Cinsiyet			0,663‡
<i>Erkek</i>	9 (%22,5)	1 (%11,1)	
<i>Kadın</i>	31 (%77,5)	8 (%88,9)	
En büyük nodül boyutu (mm)	15 (10-41)	21 (12-40)	0,128¶
**			

* Veriler, ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, ** Tanımlayıcı istatistikler, medyan (minimum – maksimum) şeklinde ifade edildi, † Student's t testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ¶ Mann Whitney U testi.

Komplikasyon gelişen hastaların biyopsi alınan yarı otomatik iğne kalınlığı 18G idi. 20G kullanılan hastalarda komplikasyon gelişmedi. Ancak komplikasyon gelişen grup ile komplikasyon gelişmeyen grup arasında iğne özelliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,999$). Gruplar arasında parça sayısı da istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,500$) (Tablo 8).

Komplikasyon gelişen hastaların histopatolojik özelliklerinin dağılımı 8'i (%88,9) benign, 1'i (%11,1) foliküler lezyon şeklinde idi. Komplikasyon gelişen grup

ile komplikasyon gelişmeyen grup arasında tru-cut biyopsi histopatolojik sonuçlarının dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplara göre olguların iğne özellikleri, parça sayıları ve histopatolojik sonuçları

	Komplikasyon yok	Komplikasyon var	p- değeri
Iğne özelliği			$>0,999^{\ddagger}$
18 G	36 (%90,0)	9 (%100,0)	
20 G	4 (%10,0)	0 (%0,0)	
Parça sayısı **	2 (1-3)	2 (1-2)	0,500 [¶]
Tanı			
Benign	36 (%90,0)	8 (%88,9)	$>0,999^{\ddagger}$
Malign	2 (%5,0)	0 (%0,0)	$>0,999^{\ddagger}$
Foliküler lezyon	2 (%5,0)	1 (%11,1)	0,464 [‡]

, ** Tanımlayıcı istatistikler, medyan (minimum – maksimum) şeklinde ifade edildi,

[†] Student's t testi, [‡] Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, [¶] Mann Whitney U testi.

TARTIŞMA

Tiroid nodülleri toplumda oldukça sıktır ve tiroid maligniteleri insidansı giderek artmaktadır (1). US ile saptanan nodüllerin sıklığı genel popülasyonda %19-67 arasındadır (3-5). Tespit edilen nodüllerin malignite prevalansı ise %5-15 arasında değişmektedir (6-10).

US gibi radyolojik incelemelerde malignite yönünden şüphelenilse de bu tetkikler direk tanı koydurucu değildir. Ayrıca bu konudaki çalışmaların sonuçları arasında ciddi farklılıklar mevcuttur. Ultrasonun sensitivitesi yüksektir ancak spesifitesinin düşük olması nedeniyle spesifik tanıya gidebilmek için sıklıkla İİAB gerekli olmaktadır (129).

1960'lı yıllarda tiroid nodüllerinde ilk preoperatif İİAB uygulanmaya başlanmış olup 1980'li yıllardan beri standart tanı aracı olmuştur (130,131).

US eşliğinde yapılan İİAB basitliği, güvenliği, maliyet etkinliği ve tanısal doğruluğu nedeniyle tiroid nodülleri tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Çalışmalarda sensitivitesi %83-98, spesifitesi %70-92 olarak bildirilmiştir (132,133).

Tiroid nodüllerinde spesifik tanıya varabilmek için yapılan İİAB prosedürünün sonuçlarının iki önemli sınırlaması mevcuttur: Non-diagnostik grubu ve malignite yönünden önemi belirsiz lezyonlar ile foliküler lezyonların bulunduğu Bethesda 3 grubudur. Her iki grup, yayınlanan serilerde toplam tüm İİAB sonuçlarının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (134,135).

İİAB sonuçlarında tanısal yetersizlik/non-diagnostik oranı %5 ile %40 arasında değişmektedir. 25.445 İİAB'yi analiz eden bir metanalizde non-diagnostik oranı %12,9 olarak gelmiştir (134). İİAB'lerdeki tanısal yetersizliğin nedenleri arasında hatalı aspirasyon tekniği, hatalı preparat hazırlama, deneyimsiz sitopatolog tarafından hatalı raporlama, sitomorfolojik olarak örtüşen özellikler sayılabilir.

Bethesda Sistemi, başlangıçta non-diagnostik ve belirsiz sonuç gelen grup için malignite olasılığı nedeniyle İİAB'nin tekrarını önermiştir. Ancak non-diagnostik grupta tekrarlanan İİAB'nin %50'ye varan oranlarda yine yetersiz kaldığı görülmektedir(136-139).

İkinci İİAB'nin yüksek non-diagnostik oranları, klinisyenleri şüphede kaldıkları durumlarda tiroidektomiye yöneltmekte ve ilk biyopsisi non-diagnostik gelen hastalara biyopsi tekrarı yapmadan direk tiroidektomi yapıldığı olgular görülmektedir. Tiroidektomi sonrasında ise hastaların büyük kısmında sonuç, benign olarak gelmektedir (134,135). Melanie ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada İİAB sonucu non-diagnostik gelen 51 hastaya tiroidektomi yapılmış ve bu hastaların %86 gibi büyük bir yüzdesi benign olarak geldiği gösterilmiştir. Bu yaklaşım tarzının gereksiz operasyonlara neden olabileceği üzerinde durulmuştur ve gereksiz operasyondan kaçınılması gerektiğini savunmuşlardır (139).

İkinci kez yapılacak biyopsinin tanısal gelme oranının yükseltilebilmesi durumunda, klinisyenlerin şüphede kaldıkları durumlarda direk olarak cerrahiye yönelme eğilimlerinin azalacağını ve sonuç olarak gereksiz operasyonlardan kaçınılmış olacağını düşünmekteyiz.

Tiroid nodüllerinde preoperatif tru-cut biyopsi prosedürü ilk olarak 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak biyopsi sonrası oluşan komplikasyonlar, ağrı ve tolere edilebilirlik göz önüne alınarak uzun bir süre kullanılmamıştır. Bununla birlikte tru-cut biyopsi tekniklerindeki ilerlemeler ve yüksek çözünürlüklü US cihazların gelişmesiyle, bu dezavantajlar önemli ölçüde azalmıştır. Son zamanlarda, birkaç büyük merkezli çalışma, ağrı, tolere edilebilirlik veya komplikasyon açısından İİAB ve tru-cut biyopsi arasında anlamlı bir fark görmemiştir (140-142).

Son sistematik incelemeler ve metaanalizler, tiroid nodüllerinde ilk İİAB tanısı non-diagnostik gelen grupta tamamlayıcı tanı aracı olarak tru-cut biyopsiyi incelemiştir (143-147).

Literatürde, başlangıçta İİAB tanısı non-diagnostik gelen tiroid nodülleri için tru-cut biyopsinin, tekrarlayan İİAB'den daha düşük non-diagnostik sonuçlara ve daha yüksek tanısal doğruluk oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (144). Güncel kılavuzlar İİAB'nin sitolojik sonuçları tekrar tekrar yetersiz veya sonuçsuz olduğunda tru-cut biyopsinin dikkate alınmasını önermektedir (144-146).

Literatürde en geniş tiroid tru-cut biyopsi serilerinden biri olan, Paja ve ark. tarafından yapılan ve tru-cut biyopsi sonuçlarının tanısal gelme oranlarını yayınladıkları metaanalizde 3798 hastanın tiroid nodüllerinden 4412 biyopsi sonucu %84'ü benign, %6'sı foliküler lezyon, %6,3'ü malign ve non-diagnostik örnekleme %3,4 olmuştur (128). Paja ve ark. ilk biyopsinin non-diagnostik gelmesi durumunda tekrarlayan İİAB'nin düşük performansa sahip olduğu için birincil teşhis aracı olarak tru-cut biyopsinin kullanılabileceğini önermektedirler. Bizim çalışmamızda da %89 oranında benign, %4 oranında malign, %6 oranında foliküler lezyon gelmiştir ve benzer oranlar elde edilmiştir. Yakın zamanda yapılan başka bir metaanalizde, Chung ve ark. non-diagnostik örnekleme oranlarını benzer şekilde % 3,4 bulmuşlardır(148). Çalışmamızda tru-cut biyopsi grubunda non-diagnostik /yetersiz materyal olarak gelen sonuç olmamıştır ancak bu konuda daha doğru oranlar verebilmek için daha fazla sayıda hastanın dâhil edildiği çalışmalar gerekmekte olup çalışmamızdaki denek sayısının az olması nedeniyle literatürden farklı sonuçlar saptadığımızı düşünmekteyiz.

Tiroid nodüllerinde birincil teşhis aracı olarak tru-cut biyopsinin rolünün değerlendirildiği metaanaliz ya da sistematik inceleme olmamıştır. Tru-cut biyopsi ve İİAB'nin başlangıç biyopsi tekniği olarak karşılaştırılması sadece birkaç çalışmada ele alınmıştır. Bu çalışmaların bazıları tru-cut biyopsinin daha doğru ve duyarlı olduğunu ve daha az non-diagnostik ve yanlış negatif sonuçlara sahip olduğunu bulmuştur (149-151). Tiroid biyopsisi yapılan kliniklerde hasta sayılarının yüksekliği ve ilk tanı aracı olarak İİAB kullanımı sayesinde çok yüksek sayıda hastaya kolay ve hızlı bir şekilde tanı konulabildiği düşünüldüğünde ilk tanı aracı olarak tru-cut biyopsinin tercih edilmesinin akılcı bir yaklaşım tarzı olmadığını düşünmekteyiz. Zira örnek olarak kliniğimizde bir yılda 2.000'den fazla sayıda İİAB yapılmakta olup bu hastalara ilk tanı aracı olarak tru-cut biyopsi kullanılması durumunda komplikasyon gelişimi, ağrı

ve tolere edilebilirlik açısından çok daha fazla sayıda hastanın etkilenebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenlerle tiroid nodüllerinde ilk tanı aracı olarak tru-cut biyopsisini kullanmamaktayız.

Tru-cut biyopsi histolojik tanı için ve gerekirse ek immunhistokimyasal boyama yapılabilmesi için yeterli doku sağlamaktadır. Bunun yanında kanama, hematoma, ağrı, enfeksiyon, geçici hemoptizi gibi komplikasyon oranlarının % 0.5 – 1 civarında olması tru-cut biyopsinin güvenilir ve kabul edilebilir bir prosedür olmasını olduğunu göstermektedir(152).

Tru-cut biyopsinin komplikasyon oranı bu tekniğin kullanımını sınırlayan durumlardan biridir. Literatürde tiroid nodüllerinde tru-cut biyopsi sonrası major komplikasyon görülme oranları %0,06- %0,09 arasında belirtilmektedir. Psödoanevrizma, kalıcı ses değişikliği, tedavi gerektiren büyük hematoma major komplikasyon olarak sayılmaktadır. Bazı yazarlar tru-cut biyopsinin komplikasyon oranı düşük olmasına rağmen ciddi ve kritik komplikasyonlara yol açabilmesinden dolayı endişe duymaktadır (161). Ancak İİAB ile tru-cut biyopsi komplikasyon oranının benzer olduğunu savunan birçok çalışma mevcuttur (133,148-150,154-157).

Çalışmamızda tru-cut biyopsi yapılan hiçbir hastada hastanede yatış, takip veya yatış gerektiren ciddi/major bir komplikasyon gelişmedi. Tru-cut biyopsi yapılan grupta 8 hastada (%18) perinodüler hematoma gelişmiş ve ortalama kalınlığı 4,5 mm olarak ölçülmüş, 1 hastada ise nodül çapında 3 mm kadar artışa neden olan nodül içi kanama gelişmiştir. Bu komplikasyonlar minör komplikasyon olarak değerlendirildi ve ek tedavi gerektirmedi.

Paja ve ark.nın yaptığı çalışmada perinodüler hematoma minör komplikasyon olarak değerlendirilmiş ve %2,2'sinde perinodüler hematoma gelişmiştir. Kısa süreli bir kompresyon ile rahatlıkla kontrol altına alındığından bahsedilmektedir. Kliniğimizde minör komplikasyon gelişimi literatür ile karşılaştırıldığında yüksektir ancak bu durumun Paja ve ark.nın çalışmasında perinodüler hematoma olarak kalınlığın 3 mm'nin üzerindeki değerlerin kabul edilmesi olduğunu, bizim çalışmamızda ise 3

mm ve altındaki değerlerin de perinodüler hematoma olarak değerlendirilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tru-cut biyopsi yapılan grupta biyopsi iğnesi olarak 18G ve 20G kalınlığında iğneler kullanıldı. Ancak minör komplikasyon gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında iğne özelliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,999$). Biyopsi sırasında alınan parça sayısının komplikasyon oranını etkileyip etkilemeyeceğine de çalışmamızda bakıldı. 2 parça alınan ve 1 parça alınan hastalar istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,500$). Çalışmamızda tüm hastalara histopatolojik tanı konulmuş olmasından dolayı iğne kalınlığı ve parça sayısının tanısal oranları üzerine herhangi bir etkisi görülemedi. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda, daha fazla 20 g iğne kullanılması ya da tek parça alınması durumunda bu prosedürün tanısal oranlarında veya komplikasyon oranlarında değişiklik olup olmayacağını, tartışılması gereken bir konu olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda minör komplikasyon gelişen hastaların histopatolojik sonuçlarının dağılımı, 8'i (%88,9) benign, 1'i (%11,1) foliküler lezyon şeklinde idi. Komplikasyon gelişen grup ile komplikasyon gelişmeyen grup arasında tru-cut biyopsi histopatolojik sonuçlarının dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Literatürde şüpheli US bulguları bulunmasına rağmen İİAB sitolojisi benign gelmiş olan hastalarda % 13 -56 oranlarına varan yanlış negatif oranları bildirilmiştir. Tru-cut ve İİAB'nin yanlış negatiflik oranları konusunda yapılmış bir çalışmada benign sonucu olan 85 şüpheli tiroid nodülünden 27'si (%32) tru-cut biyopsi sonucu malign gelmiş ve ardından yapılan cerrahi sonrasında histolojik olarak malign olduğu doğrulanmıştır (158). Bu çalışma, sitoloji sonucu benign gelen ancak US bulguları ve klinik olarak şüpheli hastalarda tru-cut biyopsinin şüpheli durumu ortadan kaldırmakta daha başarılı olduğunu göstermektedir. Bundan sonraki süreçlerde sitoloji sonucu benign gelen ancak şüpheli US bulguları ve kliniği bulunan grupta tru-cut biyopsinin ön plana çıkarılmasının hastalarımızın yararına olacağını düşünmekteyiz.

Jin Lee ve ark. büyük nodüllerde İİAB'nin daha yüksek oranda yanlış negatif sonuçlar verdiğini, diğer taraftan tru-cut biyopsinin hem büyük hem küçük nodüllerde İİAB'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu göstermişlerdir (155). Değirmenci ve ark.nın çalışmasında ise İİAB yapılan hastalarda 1 cm'den küçük nodüllerde spesimen yeterliliğinin en fazla, 3 cm'den büyük nodüllerde ise en az olduğu belirtilmiştir (sırasıyla %76.4 ve %56.9). Bunun nedenini daha büyük nodüllerin daha vasküler olması ve damar boyutunun büyümesi ile hemorajinin artmasına bağlamışlardır. Diğer bir neden olarak büyük nodüllerin kistik ve nekrotik komponentlerinin de büyük olmasını göstermişlerdir (114).

Büyük nodüllerde malignite riski ve yanlış negatif olma ihtimali göz önüne alındığında bu hastalara teşhis cerrahisi önerilmektedir (160-162). Tiroid cerrahisi esas olarak çok güvenli ve komplikasyon nadir olan bir prosedür olmakla birlikte, kanama, rekürren laringeal sinir hasarı, kayıp-hasarlı paratiroid dâhil olmak üzere potansiyel olarak ciddi komplikasyon riski göz ardı edilmemelidir (132,163). Jin Lee ve ark.'na göre büyük tiroid nodüllerinin çoğunluğunun benign olduğu düşünüldüğünde komplikasyonlar göz önüne alınmalı, büyük tiroid nodülleri için gereksiz ameliyatların sayısını azaltacak ve tedaviye rehberlik edecek bir tanı yöntemi tanımlanmalıdır. Bu yöntemin ise tru-cut biyopsi olması gerektiğini savunmaktadırlar. (159).

Tru-cut biyopsi yapılan grupta %6'sı foliküler lezyon olarak gelmiştir. Foliküler lezyonlarda İİAB ve tru-cut biyopsi kapsül invazyonu açısından tüm nodülün değerlendirilmesi gerektiği için hala yetersiz kalmaktadır. Nasrollah ve arkadaşları nodül, kapsül ve ekstranodüler alanı hedefleyen yeni modifiye bir tru-cut tekniği önermiş ve foliküler lezyonlarda daha başarılı olduğunu savunmuştur (164). Foliküler lezyonlar konusunda yeni tekniklere ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bunların dışında, İİAB ve tru-cut biyopsi ağrı ve memnuniyet karşılaştırılması da yakın zamanlı bir çalışmada yapılmış olup işlem sırasında, işlemden sonra 20. dk. ve işlemden 2 hafta sonrası değerlendirilmiş ve aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (165). Ancak başka bir çalışmada tru-cut biyopsinin daha yoğun ve kalıcı bir ağrıya yol açtığını tespit etmiştir (140,164). Kliniğimizde yapılan çalışmada tru-cut biyopsilerde ağrı ve memnuniyet açısından değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar, hastaların radyasyon maruziyeti, aile öyküsü gibi bazı verilerin çalışmaya dâhil edilmemesi, malignite yönünden şüphe uyandıran mikrokalsifikasyon ve kontur şekilleri, doppler US gibi nodül özelliklerinin kaydedilmemiş olması sayılabilir. Denek sayımızın az olması nedeniyle 20G iğne kullanımının ya da parça sayısının tanıya ne oranda katkı sağlayacağı ve komplikasyon gelişimi üzerine başka nelerin etkili olacağı konularında istatistiksel açıdan anlamlı veriler ortaya konulamamıştır.

Çalışmamız 2 deneyimli girişimsel radyolog ve asistan tarafından yapılmış ancak sonuçların tecrübe ile ilişkili olabileceğine ya da tek bir kişi tarafından yapıldığında sonucu ne yönde değiştirebileceğine bakılmamıştır. Ayrıca ağrı ve memnuniyet açısından hastaların takibi yapılmamış olması da diğer bir kısıtlılıktır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda ilk biyopsi sonucu non-diagnostik/ yetersiz materyal olarak gelen ve 2. biyopsi için girişimsel radyoloji kliniğimize yönlendirilen tru-cut biyopsi yapılan 49 hasta prospektif olarak ele alındı.

- Toplam 49 hastaya 2. biyopsi tru-cut biyopsi yapıldı, yetersiz materyal olarak gelen olmadı ve tanısal gelme oranımız % 100 olarak ortaya konuldu. Bu hastaların histopatolojik sonuçları 44'ünde (%89,8) benign, 2'sinde (%4,1) malign, 3'ünde (%6,1) foliküler lezyon olarak geldi.
- Tru-cut biyopsi yapılan hiçbir hastada majör komplikasyon gelişmedi.
- Tru-cut biyopsi işlemi sonrasında komplikasyon gelişen hasta sayısı 9 (%18,4) olarak geldi. Bu hastaların 8'inde (%16,3) hematoma gelişmiş olup 1'inde (%2,1) nodül içi kanama gelişti. Hematom gelişen hastaların ortalama hematoma kalınlığı 4,5 mm (2-10) olarak ölçüldü. Nodül içi kanama gelişen hastada 3 mm çap artışı oldu.
- Minör komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar ayrıca karşılaştırılmış olup gelişen hastaların 8'i (%88,9) kadın, 1'i (%11,1) erkekti. Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımları istatistiksel olarak benzerdi($p=0,663$). Komplikasyon gelişen grup ile komplikasyon gelişmeyen grup arasında yaş ortalamaları yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,200$).
- Komplikasyon gelişen hastaların biyopsi alınan iğne kalınlığı 18 G idi. 20 G kullanılan hastalarda komplikasyon gelişmedi. Komplikasyon gözlenen grup ile komplikasyon gözlenmeyen grup arasında iğne özelliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,999$). Gruplar arasında parça sayısı da istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,500$).

- Komplikasyon gelişen grupta biyopsi alınan nodülün maksimum boyutunun ortalaması 21 mm (12-40), gelişmeyen hastalarda ise 15 mm (10-41) idi. Komplikasyon gelişmeyen gruba göre komplikasyon gelişen grupta en büyük nodül boyutu daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,128$).
- Komplikasyon gelişen hastaların histopatolojik özelliği 8'i (%88,9) benign, 1'i (%11,1) foliküler lezyon idi. Komplikasyon gelişen grup ile komplikasyon gelişmeyen grup arasında tru-cut biyopsi histopatolojik sonuçlarının dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç olarak ilk biyopsi sonucu non-diagnostik / yetersiz materyal gelen hastalarda 2. kez İİAB yapıldığında literatürde %50 civarında tekrar non- diyagnostik gelme oranları mevcuttur. 2. kez non-diagnostik gelen hastalarda ise klinisyenler teşhis cerrahisine yönelmekte olup cerrahi yapıldığında benign gelme ihtimali ise oldukça yüksektir. 2. biyopsi olarak tru-cut biyopsinin tercih edilmesinin yüksek tanısalılık oranlarına sahip olduğunu ve gereksiz cerrahi işlemlerin önüne geçebileceğini savunmaktayız.

Tru-cut biyopsi sırasında gelişen komplikasyon oranımızın literatürde yer alan komplikasyon oranları ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülmekle birlikte çalışmamızda majör komplikasyon gelişmedi. Gelişen komplikasyonlar minör komplikasyon olup kısa süreli kompresyon ile kontrol altına alındı, bu nedenle tru-cut biyopsinin güvenilir ve tolere edilebilir bir teknik olduğunu düşünmekteyiz.

Komplikasyon ihtimalini artırabilecek sebepler üzerinde durulduğunda iğne kalınlığı, parça sayısı, nodülün maksimum boyutu, yaş, cinsiyet gibi özelliklere bakıldı ancak anlamlı bir fark saptanmadı. Komplikasyonu azaltmaya yönelik neler yapabileceğimizin ayrı bir çalışma konusu olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 317.
2. Tan GH. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126(3): 226.
3. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991; 181: 683–687.
4. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann. Intern Med.* 1997; 126: 226–231.
5. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794–800.
6. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553–559.
7. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282–289.
8. Hegedus L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764–1771.
9. Sachmechi I, Miller E, Varatharajah R, Chernys A, Carroll Z, Kissin E, Rosner F. Thyroid carcinoma in single cold nodules and in cold nodules of multinodular goiters. *Endocr Pract* 2000; 6: 5–7.
10. Ridgway EC. Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner, Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text.* Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins; 2000; 949–958.
11. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237(3): 794–800.
12. Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, et al. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid FineNeedle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36(6): 390–399.
13. American Thyroid Association (ATA). Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167–1214.
14. Nalini Gupta, Parikshaa Gupta, Arvind Rajwanshi. Tru-cut/Core Biopsy versus FNAC: Who wins the match? Thyroid lesions and salivary gland lesions: an overview. *Journal of Cytology* 2018; 35(3): 173.
15. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. *Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Principles of surgery*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999; 1661–1687.

16. Ureles AL. Thyroidology-reflections on twentieth century history. Falk S (ed) Thyroid Disease. New York: Raven Press; 1990; 1-14.
17. Ünal A. Klinik cerrahi onkoloji. Tiroid Kanseri 1997; 27: 351-360.
18. H.Grey Anatomy of the Human Body 20 th edition Anatomy of the human Body. Philadelph,a : Lea& Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000 Ductless Glands-The Throid Gland
19. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Üçüncü Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi Ltd.Sti. Cilt 1. 2001,349-351
20. Solbiati L, Charboneau JW, Osti V, James EM, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JM, ed. Diagnostic Ultrasound. 3. ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2005; 735-770.
21. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. Eur Radiol 2001; 11: 2411-2424.
22. Sidhu PS, Chong WK, Measurement in ultrasound: A practical handbook. Londra: Arnold; 2004; 140-142.
23. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. (eds). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999; 1661-1687.
24. Embryology of the thyroid and parathyroid glands. 2001; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender>.
25. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (editors). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1999; 1661-1687.
26. Thompson NW. Thyroid gland. Greenfield LJ (ed.). Surgery, scientific principles and practice. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers; 1997; 1283-1308.
27. Tiroid hastalıklı hastaların değerlendirilmesi. 2004; <http://www.firatgenelcerrahi.com/dersnotlari/tiroid>.
28. İşgor A. Tiroit hastalıkları ve cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000; 515-540.
29. Hilger AW, Thompson SD, et al. Papillary carcinoma arising in athyroglossal duct cyst: A case report and literature review. J Laryngol Otol 1995; 109:1124.
30. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the tyroid, including the aberrant thyroid. In Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: WB Saunders.
31. Reuter VE, Melamed MR. The urothelial tract; in Stenberg SS, Atonioli DA, Mills SE, Carter D, Oberman HA. (eds). Diagnostic surgical pathology. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999; 1853-1891.
32. Richard NM. (eds). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; 1164-1183.
33. İşgor A. Fonksiyonel embriyoloji. 1.baskı, İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000; 3-12.
34. Yılmaz C. Embriyoloji. 1.baskı, İstanbul: Nobel tıp kitapevi; 2005; 6-8.
35. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY. (eds). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997; 8-14.

36. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL. (eds). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Philadelphia: WBSaunders comp; 1991; 5–12.
37. Mansberger AR, Jr. Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin. North Am;1993; 73:727.
38. Pearce SHS, Brown EM. The genetic basis of endocrine disease. Disorders of calcium ion sensing. J Clin Endocrinol Metab.1996; 81(6): 2030.
39. Many MC, Denef JF, Haumont S, et al. Morphological and Functional changes during thyroid hyperplasia and involution in C3H effects of iodine and 3.5.3-triiodothyronine during involution. Endocrinology 1985; 116: 798.
40. Vassard G, Dumont J. Identification of polysomes synthesizing thyroglobulin. eur J. Biochem 1973; 32: 332.
41. Ericson LE, Engström G. Quantitative electron microscobic studies on exocytosis and endocytosis in the thyroid follicle cell. Endocrinology 1978; 103: 883.
42. Berkow R. Ear, nose, throat, dental disorders. Beers MH, Berkow R (eds). The Merck Manual of Diagnosis of Therapy. 17 th ed. New Jersey: By Merck co; 1987; 758–773.
43. 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: 537–540.
44. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7: 481–493.
45. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med. 1997; 126: 226–231.
46. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest. 2009; 39: 699–706.
47. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med. 2004; 351: 1764–1771.
48. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. JAMA. 2004; 292: 2632–2642.
49. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte DB, Mare'chaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. Eur J Endocrinol 2004; 150: 133–139.
50. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee LS, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19(11): 1167-1214. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0110> PMID:19860577
51. Gough J, Scott-Coombes D, Fausto Palazzo F. Thyroid incidentaloma: an evidence-based assessment of management strategy. World J Surg 2008; 32: 1264-1268. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-008-9503-2> PMID:18305991
52. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. Radiology 2008; 247: 762–770.

53. Ahuja A, Chick W, King W, et al. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 1996; 24(3): 129-33.
54. Lagalla R, Caruso G, Midiri M, Cardinale AE. Echo Doppler –couleur et pathologie thyroïdienne. *JEMU* 1992; 13: 44-47.
55. Solbiati L, Ballarati E, Cioffi V. Contribution of color flow mapping to the differential diagnosis of the thyroid nodules. *Radiological Society of North America*; 1991.
56. Cecil Essentials of Medicine. 7. Edition. WB: Saunders publishing 2007; 654-656.
57. Wunderbaldinger P, Harisinghani MG, Hahn PF, et al. Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 693-697.
58. Khatri N, Adamson T, Johnson KS, Hill MC, *Ultrasound Q* 2003; 19:162-176.
59. Giroux M, Saint Vil D, Desjardins JG. Surgical treatment of the thyroid disease of children. *Ann chir*; 1997; 51: 835.
60. Ridgway E. Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. *Thyroid 7th Braverman LE, Utiger DR, (eds). Philadelphia: Lippincott-raven publishers; 1996; 966-972.*
61. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995; 99: 642-650.
62. From GLA, Lawson WG. Solitary thyroid nodule. Concepts in diagnosis and treatment. In *thyroid disease 2nd ed. Falk SA, Philadelphia: WB: Saunders Company, 1997; 69-74.*
63. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound Third Edition. Mosby, volume 1. 2005; 761-788.*
64. Lin JD, Chao TC, Hsueh C. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(9): 2609-16.
65. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patient with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002; 113: 241-260.
66. Solbiati L, Lerace T, Lagalla R, et al. Reliability of high –frequency US and Color Doppler US of thyroid nodules: Italian multicenter study of 1042 pathologically confirmed cases: which role for sintigraphy and biopsy? *Radiological Society of North America*, 1995.
67. Ahuja AT, Ying M, Yuen HY, Metreweli C. Power Doppler sonography of metastatic nodes from papillary carcinoma of the thyroid. *Clin Radiol* 2001; 56: 284-288.
68. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 1941–1946.
69. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2003; 22(10): 1083–1090.
70. Chow SM, Law SC, Chan JK, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003; 98(1): 31-40.
71. Pilolotti S, Pierotti MA. Classificazione istologica e caratterizzazione molecolare dei tumori dell'epitelio follicolare della tiroide. *Argomenti Oncol* 1992; 13: 365-380.

72. Allisy-Roberts P, Williams JR, Farr RF, Farris Physics for medical imaging. 2nd ed. Edinburgh: Saunders; 2008.
73. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt Jr. EM, Boone JM. The essential physics of medical imaging. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
74. Dogra V, Rubens DJ. Ultrasound secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2004.
75. Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B mode US: basic concepts and new technology. Radiographics. 2003; 23(4): 1019-1033.
76. Hendee WR, Ritenour ER. Medical Imaging Physics. New York: Wiley; 2003.
77. Hertzberg BS, Middleton WD. Ultrasound: the requisities. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
78. Hoskins P, Martin K, Thrush A. Diagnostic ultrasound: physics and equipment. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
79. Huda W. Review of radiologic physics. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
80. Seçil M. Temel Ultrasonografi ve Doppler. İzmir, Meta Basım; 2008.
81. Sprawls P. Physical principles of medical imaging. 2nd ed. Madison, WI: Medical Physics Pub; 1995.
82. Tole NM, Ostensen H. Basic physics of ultrasonographic imaging. Geneva: World Health Organization; 2005.
83. Wolbarst AB. Physics of radiology. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 2005.
84. Balci P, Pabuşçu Y. Temel radyoloji fiziği. İzmir: Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi 2008; 119-31.
85. Erden İ. Renkli Doppler US fizik prensipleri sınırlamaları ve hata kaynakları. T Klinik Tıp Bilimleri 1991; 11: 326-350.
86. Tuncel E, Adapınar B. Doppler ultrasonografi fiziği. Bursa, 5. Ulusal Ultrasonografi Kongresi Kurs Özet Kitabı, 1995; 1-15.
87. Nelson T, Pretous DH. The Doppler signal where does it come from and what does it mean? Am J Roentgenol. 1988; 151: 439-477.
88. Rumack MC, Wilson RS, Charboneau JW. Malignant Hepatic Neoplasms. Diagnostic Ultrasound. 2th ed. Vol 1. Rumack MC, Wilson RS, Charboneau JW (ed) Missouri, Mosby, 1998; 131-137.
89. Ramos I, Fernandez LA, Morse SS, Fortune KL, Taylor KJ. Detection of neovascular signals in a 3 day Walker 256 rat carcinosarcoma by CW Doppler ultrasound. Ultrasound Med Biol. 1988; 14: 123-126.
90. Oyar O. Radyolojide temel fizik kavramlar. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Sti. 1998; 232-244.
91. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Nobel-Güneş Tıp Kitabevi; 2008; 1015-1020.
92. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli L, Manetti L, Tanda ML. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow Doppler sonography. Eur J Endocrinol. 1999; 140: 452-456.
93. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. Thyroid. 2007 Mar; 17(3): 223-228.

94. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur J Radiol.* 2000;36: 5–10.
95. Wiesner W, Engel H, Steinbrich W. Sonography of the thyroid. *Praxis (Bern 1994).* 2006; 95(15): 575-580.
96. 2013 AIUM PRACTICE GUIDELINE Thyroid and Parathyroid Ultrasound
97. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: Pearls and pitfalls. *Radiographics.* 2007; 27: 847–860.
98. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004; 14: 953-958.
99. Hammer M, Wortsman J, Folse R. Cancer in cystic lesions of the thyroid. *Arch Surg* 1982; 117: 1020-1023.
100. Livolsi A. Pathology of thyroid disease. In Falj SA (ed): *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 65-104.
101. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: reevaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995; 23(3): 179–184.
102. Khoo ML, Freeman JL, Witterick IJ, et al. Underexpression of p27/Kip in thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(3): 253–257.
103. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(3): 687–691.
104. Propper RA, Skolnick ML, Weinstein BJ, et al. The nonspecificity of the thyroid halo sign. *J Clin Ultrasound* 1980; 8: 129-132.
105. Lu C, Chang TC, Hsiao YL, Kuo MS. Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma and their relation to pathologic changes. *J Formos Med Assoc* 1994; 93(11–12): 933–938.
106. Watters DA, Ahuja AT, Evans RM, et al. Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 1992; 164(6): 654–657.
107. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2917–2922.
108. Kim JK, Baek JH, Lee JH, Kim JL, Ha EJ, Kim TY, et al. Ultrasound elastography for thyroid nodules: a reliable study? *Ultrasound Med Biol.* 2012; 38: 1508–1513.
109. Bhatia KS, Rasalkar DP, Lee YP, Wong KT, King AD, Yuen HY, et al. Cystic change in thyroid nodules: a confounding factor for realtime qualitative thyroid ultrasound elastography. *Clin Radiol.* 2011; 66: 799–807.
110. Tunçbilek A. Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. İşgör A, (ed). *Tiroid hastalıkları ve cerrahisi.* İstanbul: Avrupa Tıp Kitapcılık. 2000; 3: 169-175.

111. Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailey BS, et al. The thyroid: review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2014 Mar-Apr; 34(2): 276-93.
112. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg* 2001; 136(3): 334–337.
113. Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N. Detection of recurrent thyroid cancer: MR versus thallium-201 scintigraphy. *AJNR*. 1993; 14: 1051-1057.
114. Noussios G, Anagnostis P, Goulis DG, et al. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol*. 2011 Sep; 165(3): 375-82.
115. Basaria S, Westra WH, Cooper DS. Ectopic lingual thyroid masquerading as thyroid cancer metastases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86: 392–395.
116. Feld S, Barcia M, Baskic HJ, et al. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1996; 2:78-84.
117. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ, et al. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med*. 1982; 73: 381-384.
118. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282–289.
119. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. *Cytopathology*. 2006 Oct; 17(5): 245-50.
120. Langer JE, Baloch ZW, McGrath C, Loevner LA, Mandel SJ. Thyroid nodule fine-needle aspiration. *Semin Ultrasound CT MR* 2012; 33(2): 158–165.
121. 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.
122. 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.
123. Kim MJ, Kim EK, Park SI, et al. US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *Radiographics*. 2008; 28(7): 1869-86.
124. Tittton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: indications and techniques, pearls and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 267–271.
125. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 157-65.
126. Hor T, Lahiri SW. Bilateral thyroid hematomas after fine-needle aspiration causing acute airway obstruction. *Thyroid* 2008; 18: 567-569.
127. Tsang K, Duggan MA. Vascular proliferation of the thyroid: a complication of fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med*. 1992; 116: 1040-1042.
128. Paja M, del Cura JL, Zabala R, Korta I, Ugalde A, López JJ. Core-needle biopsy in thyroid nodules: performance, accuracy, and complications. *European Radiology* 2019; 29(9): 4889-4896.

129. Puztaszeri M, Rossi ED, Auger M, et al. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology: proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *Acta Cytol.* 2016; 60: 399–405.
130. Pitman MB, Abele J, Ali SZ, Duick D, Elsheikh TM, Jeffrey RB, et al. Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36(6): 407–424.
131. Jung CK, Hong S, Bychkov A, Kakudo K. The use of fine-needle aspiration (FNA) cytology in patients with thyroid nodules in Asia: a brief overview of studies from the working Group of Asian Thyroid FNA cytology. *J Pathol Transl Med.* 2017; 51(6): 571–578.
132. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
133. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, et al. Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. Ultrasonography diagnosis and imagingbased management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2016; 17: 370-395.
134. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytol* 2012; 56: 333–339.
135. Wu HH, Rose C, Elsheikh TM. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology: an experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagn Cytopathol* 2012; 40: 399–403.
136. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19: 1159-1165.
137. Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim EK. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2304-2309.
138. Renshaw AA. Significance of repeatedly nondiagnostic thyroid fine-needle aspirations. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 750-752.
139. Richards ML, Bohnenblust E, Sirinek K, Bingener J. Nondiagnostic thyroid fine needle biopsies are no loner dilemma.
140. Choe J, Baek JH, Park HS, Choi YJ, Lee JH. Core needle biopsy of thyroid nodules: outcomes and safety from a large single-center single-operator study. *Acta Radiol* 2018; 59(8): 924–931.
141. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Kim JK, Choi YJ, Sung TY, et al. Complications following US-guided core-needle biopsy for thyroid lesions: A retrospective study of 6,169 consecutive patients with 6,687 thyroid nodules. *Eur Radiol* 2017; 27(3): 1186–1194.
142. Jeong EJ, Chung SR, Baek JH, Choi YJ, Kim JK, Lee JH. A comparison of ultrasound-guided fine needle aspiration versus Core needle biopsy for thyroid nodules: pain, tolerability, and complications. *Endocrinol Metab* 2018; 33(1): 114–120.

143. Suh CH, Baek JH, Kim KW, et al. The role of core-needle biopsy for thyroid nodules with initially nondiagnostic fine-needle aspiration results: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2016; 22: 679–688.
144. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol* 2016; 17: 370–395.
145. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules–2016 update. *Endocr Pract* 2016; 22: 622–639.
146. Baek JH. Current status of core needle biopsy of the thyroid. *Ultrasonography* 2017; 36:83–85.
147. Suh CH, Baek JH, Park C, Choi YJ, Lee JH. The role of core needle biopsy for thyroid nodules with initially indeterminate results on previous fine needle aspiration: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 1421–1426.
148. Chung SR, Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. The role of core needle biopsy in the diagnosis of initially detected thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2018; 28: 4909–4918.
149. Chen BT, Jain AB, Dagis A, et al. Comparison of the efficacy and safety of ultrasound-guided core needle biopsy versus fineneedle aspiration for evaluating thyroid nodules. *Endocr Pract* 2015; 21: 128–135.
150. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, et al. Efficacy and safety of coreneedle biopsy in initially detected thyroid nodules via propensity score analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 8242.
151. Kim SY, Lee HS, Moon J, et al. Fine-needle aspiration versus core needle biopsy for diagnosis of thyroid malignancy and neoplasm: a matched cohort study. *Eur Radiol* 2017; 27: 801–806.
152. Novoa E, Gürtler N, Arnoux A, et al. Role of ultrasound-guided coreneedle biopsy in the assessment of head and neck lesions: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Head Neck*. 2012; 34: 1497.
153. Yoon JH, Kim EK, Kwak JY, et al. Effectiveness and limitations of Core needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules: review of current literature. *J Pathol Transl Med*. 2015; 49: 230.
154. Kim HC, Kim YJ, Han HY, et al. First-line use of core needle biopsy for high-yield preliminary diagnosis of thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 357–363.
155. Suh CH, Baek JH, Lee JH, et al. The role of core-needle biopsy in the diagnosis of thyroid malignancy in 4580 patients with 4746 thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2016; 54: 315–328.
156. Liu N, Meng Z, Jia Q, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy for differential diagnosis of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2017; 6(6): 825–832.
157. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71: 157–165.

158. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Song DE, Kim JK, Shong YK, et al. Sonographically suspicious thyroid nodules with initially benign cytologic results: the role of a core needle biopsy. *Thyroid* 2013; 23: 703-708.
159. Lee HJ, Kim YJ, Han HY, Seo JY, Hwang CM, Kim K, et al. Ultrasound-guided needle biopsy of large thyroid nodules: Core needle biopsy yields more reliable results than fine needle aspiration. *J Clin Ultrasound*. 2019; 47(5): 255–260.
160. Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, et al. Thyroid nodules (≥ 4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg*. 2014; 38: 614.
161. Albuja-Cruz MB, Goldfarb M, Gondek SS, et al. Reliability of fineneedle aspiration for thyroid nodules greater than or equal to 4 cm. *J Surg Res*. 2013; 181: 6.
162. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, et al. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*. 2007; 142: 833.
163. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004; 28: 271.
164. Nasrollah N, Trimboli P, Guidobaldi L, et al. Thin core biopsy should help to discriminate thyroid nodules cytologically classified as indeterminate. A new sampling technique. *Endocrine*. 2013; 43: 659.
165. Kim HJ, Kim YK., Moon JH, Choi JY, Choi SI. Thyroid core needle biopsy: patients' pain and satisfaction compared to fine needle aspiration. *Endocrine* 2019; 65(2); 365-370.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Sümeyya Duran Kaymak

Doğum yeri ve tarihi : Tokat 1990

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu-

İletişim adresi ve telefonu: Aşağı Yahyalar Mahallesi 995/1. Sokak No: 6/34. Yenimahalle /ANKARA. Tel no:05068916724

Yabancı dili: İngilizce (orta düzeyde)

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008-2014, SBÜ Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği(2015-2016), SBÜ Ankara Onkoloji Hastanesi Radyoloji Kliniği(halen)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru) Pratisyen Hekim, Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi: Acil Hekimliği (4 ay), Dahiliye Asistan Hekimliği (15 ay), Radyoloji Asistan Hekimliği (halen)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: TRD, TMRD, ECR

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar-

Ödüller-

Projeleri-

Verdiği konferans ya da seminerler-

Katıldığı paneller (panelist olarak)-

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri-

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar-

Diğer üyelikleri-