



**TC
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD NODÜLLERİNDE
İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİNİN
TANISAL DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Eyüp ŞENKÖY
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Avni GÖKALP**

OCAK – 2012

TC
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİROİD NODÜLLERİNDE
İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİNİN
TANISAL DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eyüp ŞENKÖY

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Avni GÖKALP

1- ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince cerrahi bilgi, görgü ve deneyimlerini ve aynı zamanda tezimin planlanması ve sürdürülmesinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım , benden her türlü ilgisini , yardımını esirgemeyen , sabır ve titizlikle yanımda olan Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilimdalı Başkanı , saygıdeğer hocam Prof.Dr.Avni Gökalp'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca geniş bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım ; Prof.Dr.Necdet AYBASTI , Prof.Dr.Ahmet BALIK , Doç.Dr.Göktürk MARALCAN ,Yard.Doç.Dr.İlyas BAŞKONUŞ, Doç.Dr.Sacit ÇOBAN ve Doç.Dr.Ünal AYDIN'a,

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde yardımları dolayısıyla İktisat ve İdari Bilimler Fakültesi Öğretim üyesi Yard.Doç.Dr.Tuğba DİREKÇİ'ye,

İhtisas sürem boyunca hep birlikte çalıştığım,sevgili asistan arkadaşlarım ,ayrıca servis ve ameliyathanede birlikte çalıştığım hemşire ve tüm personele,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği ve desteği ile yanımda olan sevgili annem ,babam, kardeşlerime,

İhtisas eğitimim boyunca hoşgörü ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Sevgi'ye ve her akşam beni evimin kapısında heyecanla bekleyen oğlum Ahmet'e , ayrıca aileme yeni katılan biricik kızım Nehir'e teşekkürlerimi sunarım.

II- İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
III. ABSTRACT	V
IV . KISALTMALAR	VI
V. TABLO LİSTESİ	VIII
VI. ŞEKİL LİSTESİ	IX
VII. RESİM LİSTESİ	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Cerrahi anatomi	3
2.3. Embriyoloji ve Doğumsal Anomaliler	5
2.4. Histoloji	7
2.5. Tiroid Fizyolojisi	7
2.6. Tanı Yöntemleri	10
2.7. Nodüllerin Oluşumu	19
2.8. Tiroidin Muayene Yöntemleri	19

2.9. Benign Tiroid Hastalıkları	21
2.10. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım	22
2.11. Benign Tiroid Tümörleri	25
2.12. Malign Tiroid Tümörleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	54

III. ÖZET

TİROİD NODÜLLERİNDE İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİNİN TANISAL DEĞERİ

Dr.Eyup ŞENKÖY
Uzmanlık Tezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. M. Avni GÖKALP
Ocak 2012, 77 sayfa

Tiroid hastalıkları bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %50'sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir. Tiroid nodüllerinin klasik yöntemlerle tanısı pahalı ve güçtür. 1980'lerin başından beri uygulamalarda geniş yer bulan ince iğne aspirasyonu ile yapılan biyopsiler hasta seçiminde önemli bir yer tutmaktadır. İğne biyopsisi, ameliyat öncesi benign tiroid nodüllerinin malign tiroid nodüllerinden ayırımında güvenilir bir teşhis yöntemi olarak kabul edilmektedir. Tehlikesiz, az maliyetli ve genellikle doğru sonuç veren bir yöntem olduğundan, iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercihtir.

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğinde toplam 221 hastanın dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Olguların yaşları 17 ile 77 arasında değişmekte olup ortalama yaş 45.1 ± 0.8117 'di. Patolojide malignite tanısı konan 63 olgunun İİAB'de %12,6'sı malign, %42,8'i şüpheli, %44,4'ü benign tanısı almıştır. Bu değerlerle testin duyarlılığı %55 olarak; özgüllüğü %96 olarak saptanmıştır. Bu bulgularımız literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak; ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) güvenilir sonuçlar vermesi, az sayıda komplikasyona sebep olması, hastalar tarafından iyi tolere edilebilmesi ve tanisal değerinin artan tecrübe ile giderek yükselmesi tiroid nodüllerinin tanı ve tedavisinde İİAB'ni vazgeçilmez bir basamak haline getirmiştir.

Anahtar Kelimeler : Nodüler guatr, İnce İğne Aspirasyon biyopsisi, Malign

III. ABSTRACT

THE DIAGNOSTIC VALUE OF FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY

Dr.Eyup ŞENKÖY

Residency Thesis ; Departmen Of General surgery

Supervisor: Prof. Dr. M. Avni GÖKALP

January 2012,77 pages

Thyroid diseases are frequently seen in our country as they are all around the world. According to the results of autopsy series, performed in some other countries, In more than 50 percent of the cases, nodules were detected and also in the most of the cases that palpation does not detect any abnormality, small nodules can be detected by ultrasound scan. These findings indicate the importance and prevalence of the nodular goiter.

Detection of thyroid nodules by classical methods is difficult and expensive. Since the beginning of 1980s, the biopsy that performed using Fine Needle Aspiration occupies an important position on choosing the patients. Needle biopsy is accepted as the most reliable method on the differentiation of benign thyroid nodules from malign thyroid nodules. Since, it is safe, inexpensive and reliable; needle aspiration biopsy is the first choice on the diagnosis of thyroid nodules.

Our retrospective study was performed on 221 cases at Gaziantep University Education and Research Hospital, General Surgery Clinic. Patient ages were varying between 17 and 77 with an average of 45.1 ± 0.8117 . In the pathological examination, 63 cases were diagnosed as malign and 12,6% of these cases were identified as “malign” in Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB), 42,8% as “suspicious” and 44,4% of them were identified as “benign”. Estimated test sensitivity was 53.8% and the test specificity was 80.9%. These findings were consistent with the literature.

As a result, FNAB gives reliable results, causes few complications, tolerated well by patients and its diagnostic value improves with experience. These aspects of FNAB proves it to be an irreplaceable step for the diagnosis and treatment of thyroid nodules.

Key Words : Noduler goitre, Fine Needle Aspiration Biopsy , Malign

IV. KISALTMALAR (Alfabetik sırayla)

AMA: Antimikrozomal antikor

APUD: Amin precursor uptake decarboxylase

ATA: Antitiroglobulin antikor

ATP: Adenozintrifosfat

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAMP: Siklik adenozin mono fosfat

DNA: Deoksiribonükleik asit

DIT: Diiyodotirozin

FT3: Serbest T3

FT4: Serbest T4

FT3İ: Serbest T3 indeksi

FT4İ: Serbest T4 indeksi

Ga-67: Gallium-67

I-123: İyot-123

I-131: İyot-131

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

LAP: Lenfadenopati

LATS: Long acting thyroid stimulator

MIT: Monoiyodotirozin

MNG: Multinodular guatr

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

MSS: Merkezi sinir sistemi

PTU: Propiltiourasil

RAIU: Radyoaktif iyot tutulumu

RNA: Ribonükleik asit

STSH: Non-izotop immunometrik TSH analizi

T3: Triiyodotronin

T4: Troksin

TBAb: Tiroid bloke edici antikor

TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin

TBPA: Troksin bağlayıcı prealbumin

Tc-99m: Teknesyum-99m

TG: Tiroglobulin

Tl-201: Tallium-201

TPO: Tiroid peroksidaz

TPOAb: Tiroid peroksidaz antikor

TRAb: TSH reseptör antikor

TRH: Tirotropin releasing hormon

TSH: Tiroid stimulant hormon

TSI: Tiroid stimulant immunglobulin

TT3: Total T3

TT4: Total T4

USG: Ultrasonografi

V. TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Tiroid nodüllerinde klinik risk faktörler	24
Tablo-2: Demografik özelliklerin dağılımı	44
Tablo-3: Nodül karakteristiğinin dağılımı	45
Tablo-4: Nodüllerin İİAB sonuçları ve patoloji durumuna göre dağılımı	46
Tablo-5: Patoloji durumuna göre demografik özelliklerin dağılımı	47
Tablo-6: Patoloji durumuna göre nodül tipi ve boyut değerlendirilmesi	48
Tablo-7: Patoloji durumuna göre İİAB sonuçları ve değerlendirilmesi	48
Tablo-8: Patoloji sonuçlarına göre İİAB duyarlılık tablosu	49

VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Normal tiroid fonksiyon testleri olan hastaların değeriendirilmesi	23
Şekil-2: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılım grafiği	44
Şekil-3: Nodül tipinin dağılım grafiği	45
Şekil-4: İİAB sonuçlarının dağılım grafiği	46
Şekil-5: Kesin patoloji durumuna göre hastaların dağılım grafiği	47

VII. RESİM LİSTESİ

Resim -1: Nodüler guatrın makroskopik görünümü	31
Resim-2 : Nodüler guatrın histolojik görünümü	31
Resim-3: Nodüler guatrın sitopatolojik görünümü	32
Resim -4: Hurtle hücerli lezyonun histolojik görünümü	33
Resim-5: Hurtle hücerli lezyonun sitopatolojik görünümü	33
Resim-6 : Folliküler adenomun makroskopik görünümü	34
Resim-7 : Folliküler adenomun sitopatolojik görünümü	34
Resim-8 : Papiller tiroid kanserim makroskopik görünümü	35
Resim-9 : Papiller tiroid kanserin histolojik görünümü	35
Resim-10: Papiller tiroid kanserin sitopatolojik görünümü	36
Resim-11: Papiller tiroid karsinom ; psammoma bady	36
Resim-12: Folliküler Tiroid karsinom makroskopik görünümü	37
Resim-13: Folliküler tiroid karsinomun histolojik görünümü	37
Resim-14: Folliküler tiroid karsinomun sitopatolojik görünümü	38
Resim-15: Folliküler tiroid karsinom ; mikrofollüküler patern	38
Resim-16: Medüller tiroid kanserinin makroskopik görünümü	39
Resim-17: Medüller tiroid kanserin histolojik görüntüsü	39
Resim-18: Medüller tiroid karsinomun sitopatolojik görüntüsü	40
Resim-19: Medüller tiroid karsinom; dağınık yerleşimli nükleuslar	40
Resim-20: Anaplastik tiroid karsinomun makroskopik görüntüsü	41

Resim-21: Anaplastik tiroid karsinomun histolojik görüntüsü	41
Resim-22: Anaplastik tiroid karsinomun sitopatolojik görüntüsü	42
Resim-23: Anaplastik tiroid karsinomu; skuamoz tip	42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülleri genel popülasyonda %4-7 arasında bulunmaktadır. Bunların %5-10'u malign karakter taşımaktadır. Bunların klasik yöntemlerle tanısı pahalı ve güçtür. 1980'lerin başından beri uygulamalarda geniş yer bulan ince iğne aspirasyonu ile yapılan biyopsiler hasta seçiminde önemli bir yer tutmaktadır. İğne biopsisi, benign tiroid nodüllerinin malign tiroid nodüllerinden ayrımında en güvenilir teşhis yöntemi olarak kabul edilmektedir. Tehlikesiz, az maliyetli ve doğru sonuç veren bir yöntem olduğundan, iğne aspirasyon biopsisi tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercihtir. Bunun sebepleri güvenilir sonuçlar vermesi, az sayıda komplikasyona sebep olması ve hastalar tarafından iyi tolere edilmesidir(1).

Tiroid hastalıkları bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %50'sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir. Tiroid bezindeki nodüllerin %5'inden azı ise maligndir. Bu oran düşük olsa da, bu kanserlerin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedavilerinde yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanılar çok önemlidir(2,3).

Bu çalışmada amacımız ; nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi planlanan ve tümör riski olan hastalarda İİAB yönteminin değerini ve rezeksiyon genişliğini saptamada faydalarını ortaya koymak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Tiroid bezine ilişkin büyümeler 3500 yıldan fazla bir süredir bilinmekle birlikte, Rönesans dönemine kadar tiroid bezinin varlığı ya da boyunda saptanan kitlenin tiroid beziyle ilişkisi anlaşılamadı. Antik çağ (M.S .I . Yüzyıl)'dan kalan belgelere göre Celcus boyundaki kitleleri tanımladı ve cerrahi olarak çıkarılmalarının çok tehlikeli olduğunu bildirdi.Galen (M.S.130-200) tiroid kıkırdağına Latince kalkan anlamına gelen thyreos adını verdi (4-7). Tirotoksikozisin kesin özellikleri bir süre belirsiz kalmıştır. 1835 senesinde Graves tirotoksikozisi tanımlamıştır. Graves'in düşüncesine göre tiroidin büyümesi kalbin aşırı çalışmasından kaynaklanmaktaydı. Tiroidektomi yapılan hastalarda, toksik bulguların iyileşmesi, gözlerdeki şişliğin geçmesi Graves'in hipotezini çürütmüştür(8). 1912 senesinde Henry Plummer soliter sıcak nodülün hipertiroideye sebep olduğunu açıklamıştır. Daha sonra bu hastalığa Plummer hastalığı adı verilmiştir(9).

İlk cerrahi girişimlerden birini 1170 yılında Roger Frugardi gerçekleştirmiştir. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen guatrların içinden 2 seton geçirilmiş ve bunlar guatr parçalanıp ayrılana kadar günde 2 defa sıkıştırılmış, sonra da yaraya yakıcı toz dökülüp iyileşmeye bırakılmıştır(4-7).

Tiroid cerrahisi tarihinde en önemli isimlerden biri de, tiroid bezinin fizyopatolojisi, cerrahisi ve komplikasyonlarına medikal yaklaşım konularındaki çalışmaları ile 1909 yılında Nobel Tıp Ödülünü alan Thedor Kocher'dir(10). 5.000'den fazla tiroidektomi ameliyatını başarı ile gerçekleştirmiştir. Weiss ilk kez total tiroidektomi sonrası tetani geliştiğini bildirmiştir(11). Mac Callum ve Voegtlin ilk kez paratiroid glandlarının kalsiyum metabolizmasındaki önemini, Halsted ve Evans ise cerrahi anatomisini ortaya koymuşlardır(12,13). 1935'li yıllara kadar tiroid ameliyatları çok tehlikeli ve komplikasyonlu sayılmıştır.1950'li yıllardan sonra anestezi maddelerin gelişimi ve hemostaz devrimi ile cerrahi müdahaleler daha rahat uygulanmaya başlamıştır.

2.2. CERRAHİ ANATOMİ

Tiroid bezi sağ ve sol loblar ile, sıklıkla bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır. Ayrıca %50-80 oranında bu yapılara ilave olarak, isthmustan yukarı doğru ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur(14,15). Her bir lobun boyu 4-5 cm, kalınlığı 2-2,5 cm, 15-20 gr ağırlığında olup, tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakea halkası arasında uzanır. Genelde 1. ve 4. trakea halkaları arsında yerleşim gösterir. Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Tiroid bezi ön tarafta yüzeyden derine doğru; deri, süperfisyal fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları (strap kaslar) yer alır. Arka medialde ösafagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır(15,16). Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Lobların lateral kenarlarında posterosüperior yerleşimli üst paratiroid bezleri, posteroinferior yerleşimli alt paratiroid bezleri bulunur.

Bağ dokusundan oluşan bir kapsül bezi sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroid gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki buna yalancı veya cerrahi kapsül adı verilir. Tiroidektomide diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır(17).

A) Tiroid bezinin arterleri

Tiroid bezinin oldukça zengin bir damar ağı mevcuttur. Hatta boyutları dikkate alındığında, vücudun kanlanması en zengin organlarından biridir. Tiroid kan akım hızı, her gram için 5.5 ml/dk'dır (15-18). Tiroid bezinin kanlanması süperior tiroid arter çifti ve inferior tiroid arter çifti olmak üzere dört ana arter tarafından sağlanır. Nadiren beşinci bir arter olan 'arteria tiroidea ima' da bulunur (17).

1-Süperior tiroid arter: Daha sık olarak, karotis arter bifurkasyonu seviyesinde, eksternal karotis arterin ilk dalı olarak başlar. Karotis kominis arterin en üst kısmından kaynaklanabilir. Tiroid lobunun üst ucuna doğru 'inferior faringeal konstrüktör' kasın

medialinden inferiora doğru inerken 'süperior larengeal sinirin eksternal dalı ile yakın komşuluk içindedir(10, 15, 18-20).

2-Inferior tiroid arter: % 0.2-6 oranında tek taraflı olabilir(19).Çoğunlukla subklavian arterin tireoservikal turunkusundan ; % 15 oranında direkt olarak subklavian arterden çıkar(18). Karotis arterin ve jugüler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroid bezine girer. Anterior dal; tiroid bezinin ön yüzüne dağılmadan önce, süperior tiroid arterden inferiora doğru inen bir dalla anastomoz yapar. Posterior dal ise, her iki paratiroid beze giden ince bir paratiroid arter verir(20-23).

3-Tiroidea ima arter: Olguların % 1.5-12.2' sinde bulunur(15, 23, 24). Bu arter daha sıklıkla sağ tarafta olmak üzere, trakeanın önündedir. En sık turunkus brakiosefalikus, sağ karotis komunis ya da aortik arkten direkt olarak kaynaklanır.

B) Tiroid bezinin venleri

Tiroid bezi kapsülü altında zengin bir venöz pleksusu mevcuttur. Superior tiroid ven ve orta tiroid ven ile internal juguler vene; inferior tiroid ven ile brakiosefalik vene drene olur(25). Superior tiroid ven, superior tiroitd artere komşu seyredir. Orta tiroid ven sayıca değişkendir; ortalama 1-4 arasındadır, lobların lateral yüzeyinden geçer. Inferior tiroid ven bilateral alt polden ayrılır ve genellikle bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur(26,27).

C) Tiroid bezinin lenfatik drenajı

Tiroidin lenfatik drenajı tüm yönlerle dağılır. Kapsüler lenf kanalları intraglandüler kanallara boşalır, isthmus ve karşı lobla arasında bağlantı olabilir. Bundan dolayı teknik olarak tüm potansiyel lenf nodu metastazlarını yok etmek mümkün değildir(25).

D) Tiroid bezinin sinir sistemi

Sempatik innervasyonu superior ve orta servikal sempatik gangliyondan gelir, kan damarları ile beraber gider ve vasomotor görevleri vardır. Parasempatik lifler vagustan larengeal sinirin dalları olarak gelirler.

1-Laringeal sinirler: Tiroid bezi ile rekurren laringeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekurren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekurren laringeal sinir larinksin intrinsek kaslarının innervasyonunu sağlar; eğer bir taraf hasarlanırsa ipsilateral vokal kord paralizisine neden olur(26,27). Benzer olarak superior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası innerve eder; bu da tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. Sinirin zarar görmesi ile ses yorulması ve sesin renginde değişiklik meydana gelir(26,27).

2-Nonrekürren sinir: % 1'i nonrekürren olabilir. Sağ subklavien arter anomalisi ile birlikte, nadiren de sol tarafta dektrokardi veya situs inversus ile beraber görülebilir. Bu durumlarda sinir vagustan direkt olarak larinkse sıklıkla, superior tiroid damarlarla girer ve damarların bağlanması sırasında risk altındadır.

Superior laringeal sinir; kafa tabanına yakın vagustan ayrılır, karotis damarlarının medialinden aşağı iner. Hyoid kemik hizasından 2 dala ayrılır. Bir tanesi supraglottik bölgeye sensöryel olan internal dal, diğeri motor olan eksternal dalıdır. Eksternal dalı inferior faringeal krikotiroid kasın posteriyoinferiorundan krikotiroid kartilaj seviyesinde larinkse girer(26,27). İnternal dalı, larinks mukozası ve epiglotun duyusunu alır.Üst pol dönülürken zedelenebilir.Postoperatif devrede hasta su içerken boğazına kaçarsa böyle bir komplikasyondan şüphelenmek gerekir.

2.3. EMBRİYOLOJİ VE DOĞUMSAL ANOMALİLER

Tiroid bezi primitif farinks ve nöral krestten köken alır(28,29). Gebeliğin 3.haftasında primitif önbağırsak sisteminin bir uzantısı olarak belirir(30,31). Tiroid bezinin esas gövdesi, primitif farinksin endoderm tabakasının epitel hücrelerinden köken alır. Bu hücreler tiroid dokusunun foliküler elementlerinin büyük kısmını oluşturur. Bunlar farinks tabanının orta hattında bir divertikül olarak ortaya çıkar(28,29). Distal uç piramidal faringeal primordiumun tabanındaki endoderm hücreleri medial tiroid primordiumunu oluşturmak üzere kalınlaşır ve kaudale, boyna doğru göç eder. Bunlar median tiroid primordiumunu oluşturur. Median tiroid primordiumu tiroidin foliküler hücrelerini oluşturacak olan epitel hücrelerini içerir. İniş esnasında primordium foramen cecum'a epitelle döşeli tiroglossal kanal ile bağlantılıdır. Gebeliğin 5. haftasında 4. brankial poşun nöroektodermal orijinli ultimobranşial cisimlerinden köken alan, tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini

oluşturan lateral tiroid, primordiuma katılır; bu da bize medüller tiroid kanserlerinin tiroidin süperoposterior kısmında yerleşirken istmus veya piramidal lobda görülmemesini açıklar(30,31). Daha sonra gelişmeyle beraber ağız içine tiroglossal kanal ile bağlanır(28,29).

i) 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'i suprahoidal, geri kalanı infrahyoidaldır. Genellikle asemptomatiklerdir. Kist enfekte olursa hekime başvurulur. Tanı, dilin protrüzyonu ile yukarı hareket eden, 1-2 cm'lik, sınırları belirgin boyun orta hat kitlesinin görülmesi ile konur. % 1 oranında kanser görülebilir. Gözükten kanserlerin %85'i papiller tiroid kanserleridir. Geriye kalanlar ise skuamöz hücreli, hurtle hücreli ve anaplastik kanserlerdir.

ii) Lingual tiroid: Median tiroid primordiumu normal inişini gerçekleştiremezse tiroid bezi dilin posteriorunda lokalize olur. Obstrüktif semptomlar (boğulma, disfaji gibi) neden olabilir. Hemoraji gelişirse acil müdahale gerekir. Medikal tedavide tiroksin ile TSH supresyonu, radyoaktif iyot sonrası hormon replasmanı kullanılır. Cerrahiye nadiren ihtiyaç duyulur, cerrahi eksizyon sonrası hipotiroidi riski yüksektir(30,31).

iii) Ektopik tiroid: Normal tiroid dokusu özofagus, trakea ve ön mediastinum gibi tiroidin embriyolojik göç yolu üzerinde herhangi bir yerde arkus aortada, aortapulmoner pencerede veya üst perikardda bulunabilir ve benignedir.

iv) Lateral aberran tiroid: Karotis kılıfının lateralinde yer alan tiroid dokusudur. Genellikle ,normal tiroid dokusundan değil ipsilateral tiroid dokusunda yer alan ve lenf nodlarına metastaz yapmış papiller tiroid kanserinden oluşur. Papiller kanserin lenf noduna metastazı ve nodun tümünün tümörle işgali sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.

v) 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 hast, diffuz

nodular guatr veya lenfositik tiroidit) durumlarında piramidal lob da genişler ve palpabl olur (30,31).

2.4.HİSTOLOJİ

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

2.5. TİROİD FİZYOLOJİSİ

Tiroid insan organizmasında metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki hormon salgılar. Tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan Kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan Tiroid Stimulan Hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (33). Tiroid hormonlarının yapımı tamamen gastrointestinal yolla alınan eksojen iyotun varlığına bağlıdır. Diyetle alınan miktarı da su ve topraktaki iyot oranına bağlıdır. Normal tiroksin yapımı için haftada 1 mg. , yılda 52 mg. iyota gereksinim vardır (34). Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein

ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır. Kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir (34). İyodür pompası denen ve aktif olup enerjiisteyen bir mekanizmayla da taşınır. En önemli taşıma yolu iyodür pompasıdır. TSH, follikül hücresi zarında bulunan ATP ase enzimini aktive eder, bu enzim ATP'den 3'-5' cyclic AMP ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır (34,36). Ouabaine ATP ase enzimini inhibe ederek tiroid içinde iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Anoksia, siyanür, florür ve dicumarol'de iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Tiroid hücrelerinin endoplazmik retikulum ve golgi aparatlarında 660.000 mol. ağırlığında olan tiroglobulin yapılır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasiti içerir. Bu aminoasitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır. Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu follikül hücresi mikrozomlarında bulunan peroksidaz ile sağlanır. Böylece elementel iyot oluşur. İkinci önemli aşama tiroglobulinin iyotla birleşmesi yani organifikasyonudur(35). Elementel iyot TSH etkisi ile, tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu C atomuna bağlanır ve moniodotironini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyototironin (DIT) husule gelir. Bu kademe coupling olarak adlandırılır. Okside iyodun tirozine bağlanması çok yavaş seyreder, ancak tiroid hücreleri içinde bulunan iyodinaz enzimi bağlanma işleminin birkaç saniye ya da dakika içinde tamamlanmasını sağlar. İki molekül DIT'ın tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi tiroksini (T4) oluşturur. Moniodotiroininin DIT ile birleşmesi triiodotironini (T3) meydana getirir. T3 periferik dokuda T4'ün 5 nolu C atomundaki iyodun deiodinizasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T3 ve T4 tiroglobulinde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık hormon gereksimini karşılamaya yeterlidir. Tiroid glandından salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı tiroksin, %10'u da triiodotironindir. Günde ortalama 90 mikrogram T4, 40 mikrogram da T3 dokulara sunulur. T3 ve T4'ün tiroglobulinden ayrılması, proteaz enzimleri vasıtası ile oluşur. Tiroglobulinin hidrolizi anında ortaya çıkan iyodlanmış tirozinler, mikrozomlar içinde bulunan İodotirozin dehalogenaz enzimi tarafından iyotundan ayrılır. Bu iyodürlerin bir

kısmı tekrar organik bağlanmaya girer; geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir(34).

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır:

- 1- Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60'ını bağlar.
- 2- Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30'unu bağlar.
- 3- Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10'unu bağlar.

T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır. Böylece T3 dokulara T4'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4'e göre 3-4 kat daha aktiftir. T3'ün yarı ömrü 2-3 gün T4'ün yarı ömrü ise 6-11 gündür. İntrasellüler olarak sadece T3 aktiftir. T3 ve T4 karaciğerlerde glucoronic asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T4'ün hepatik turnoveri geriler(37). 100 ml plazmada yaklaşık 4-11 mikrogram T4, 0.1-0.2 mikrogram T3 bulunur. T4'ün %0.5'i serbest halde bulunur; dolayısıyla plazmadaki serbest T3 miktarı, serbest T4'ten çok fazladır. Tiroid hormonlarının plazmada serbest halde bulunanları vücut üzerinde etkilidir. En belli etkisi oksijen kullanımını uyarmasıdır; buna kalorijenik etki denir. Çok miktarda tiroid hormonu salgılsa metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır. Proteinin katabolizma hızı arttığı gibi sentez hızı da artar. Genç şahıslarda büyüme çok hızlanır. MSS'nin gelişmesi için tiroksin gereklidir. Tiroksin, vücutun insüline karşı hassasiyetini azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır(38). T3 ve T4'ün intrasellüler bağlantı yeri DNA, muhtemelen de mitokondrial DNA'dır. Bu hormonların etkisi ile mitokondrilerin hem sayısı hem de cristalar artar. Bu yüzden de tiroid hormonlarının etkisi pekçok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır(39,40). Protein sentezinin artması, ilk dönemde translasyon sisteminin uyarılmasından dolayı ribozomlar tarafından protein oluşumunun arttırılmasından, günler sonra oluşan ikinci dönemde ise yeni genler tarafından RNA sentezinin artması, yani transkripsiyon sisteminin uyarılmasından dolayıdır (34).

2.6. TANI YÖNTEMLERİ

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

BİYOKİMYASAL YÖNTEMLER

A-TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede çok sayıda farklı test kullanılır. Bütün tiroid bezi hastalıklarında tiroid fonksiyonun değerlendirilmesinde tek bir test yoktur ve sonuçlar mutlaka hastanın klinik durumu çerçevesinde yorumlanmalıdır. (41). Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T3 ile sağlanır. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroit fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri kullanılır. Sensitive TSH(sTSH) ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir.

1-sTSH: Non-izotop immunometrik TSH analizi (sTSH) ile hipertiroidizmdeki en düşük düzeyden sağlıklı kimselerdeki konsantrasyona kadar olan değerler gösterilebilmektedir. Bu nedenle Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Tiroid hormonlarının endojen artışlarında görülen düşük TSH direkt olarak hipofizden TSH sekresyonunun inhibisyonuna ve indirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Belirgin hipertiroidili hastalarda TSH duyarlı yöntemle ölçüldüğünde serum TSH'sının baskılandığı belirlenir. Dolayısıyla sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. sTSH, primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroid hormon replasman (hipotiroidizm) ve süpresyon (benign guatr ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomu) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Hipertiroidizm, çoğu kez artmış TSH salgısı sonucunda gelişmediğinden TSH salgısı ve serum TSH düzeyi

artmış tiroid hormonu düzeyleri ile genellikle baskılanmış bulunmaktadır. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin tek laboratuvar testi duyarlı TSH'dır (sensitive TSH, sTSH). Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (FT4), eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak FT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir(41,42).

2-Total T4 : Serum total T4(55-150 nmol/L) düzeyi tiroid bezinden salgılanan total miktarı yansıtırken,dolayısıyla genel tarama testi olarak uygun değildir.Total T4 sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir (41).

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

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

5-Free T3 : FT3'de TBG'ne bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Muhtemel FT3 değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir.İdeal olarak yararlı testin FT3 olması gerekir.Ancak hiçbir FT3 testi yeterince araştırılmamıştır.

B-TİROİD OTOANTİKORLARI

Tiroidin kendi antijenine otoantikor oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır (antitiroglobulin antikoru). Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikorlarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları antimikrozomal antikor (AMA), antitiroperoksidaz

(TPOAb), antitiroglobulin antikorları (ATA) ve TSH reseptör antikorları (anti-TRAb)'dir.

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

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

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

RADYOLOJİK YÖNTEMLER

A-DİREKT GRAFİ

Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior (AP) ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilerinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anestezi hem de cerrah için yol gösterici olabilir (43).

B-TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ (US)

US tiroid bezi patolojilerini değerlendirmede ilk tercih edilecek radyolojik tanı yöntemidir. Normal tiroid bezi homojen, orta-yüksek derecede ekojeniteye sahiptir. Bez ekojenitesinin yüksek olması çoğu olguda fokal kistik veya hipoekoik tiroid lezyonlarının daha kolay tespit edilmesini sağlar (43). Tiroid bezi sonografik olarak hem transvers hem de sagittal planda incelenir. Tiroid bezi anteriorunda strep kaslar, posteriorunda longus kolli kasları, lateralinde karotid arter ve internal juguler ven mevcuttur. Büyümüş tiroid (guatr) denebilmesi için Amerikan standartlarına göre kalınlığının 2,5 cm üzerinde, Avrupa standartlarına göre 2 cm'nin üzerinde olması gerekir. US tiroidin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken; tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını; nodüllerin sayıları, boyutları, eko özelliklerini; çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf nodları hakkında bilgi verir. Endemik guatr bölgelerinde , en sık görülen tiroid patolojisi tiroid nodülleridir. Çapları 3 mm'e kadar olan nodülleri US saptayabilir. US'de tespit edilen nodüller, eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler (43). Nodüllerin malign-benign ayrımında US fikir verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4 cm'den küçük nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve/veya düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite ihtimali daha fazladır. US'de malignitenin en önemli bulgusu ise nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir.

C-RENKLİ DOPPLER US

Doppler US'de ses dalgalarını kullanır, farkı damar içindeki eritrositlerin akımını, damardaki akım hızı ve damar direnci gibi kriterleri de belirleyebilmesidir.

Renkli Doppler US ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülarite artışı Graves hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini akla getirirken, psödonodüllerin ayrımında da yardımcı olur. Tiroid nodüllerinin vaskülarite paterni de malign-benign ayrımında fikir verici olabilir. Nodüllerin vasküler paterni Lagalle sınıflamasına göre 3'e ayrılmıştır.

Tip I akım: Nodülde periferik veya santral vaskülarizasyon yoktur.

Tip II akım: Vaskülarite sadece periferiktir.

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

Malign nodüllerde genel olarak tip III akım vardır. Otonom nodüllerin, papiller karsinomların ve folliküler karsinomların %90'ında tip III akım görülebilir. Ancak benign nodüllerde de bazen tip III akım görülebilir. Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir (43).

D-BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

BT ileri derecede büyümüş tiroidin boyutlarını hesaplamak, kitle varsa bunun invazyon derecesini belirlemek ve ektopik tiroid dokusunu araştırmak için kullanılır . BT normalde tiroid bezini incelemek için kullanılmaz. Ancak özellikle mediastinal guatrın incelenmesinde endikedir. Kitlenin çevre yapılarla ilişkisini çok iyi göstererek cerrahi planlamaya yardım eder

E-MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

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

F-TİROİD SİNTİGRAFİSİ

Tiroid sintigrafisi; tiroid bezinin fonksiyonel görüntülenmesini sağlayan standart bir yöntemdir. Palpasyon ve diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanan tiroid nodüllerinin fonksiyonu ve aktivitesi için kullanılır. Bu yöntem Avrupada Amerika göre çok kullanılır. Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında

vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır(44,45).Tiroid sintigrafisi yorumlanırken; hastanın anamnezinin, tiroid palpasyonunun, varsa tiroid hormon ve US sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi en sağlıklı sonuçları verecektir. Tiroid sintigrafisi; tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapı 8 mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayrımı), Basedow- Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hastalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditin tanısında, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında,diferansiye tiroid karsinomlu hastaların operasyonlarından sonra rezüdü doku ve nüksün belirlenmesinde kullanılmaktadır. Nükleer Tıp Merkezlerinde tiroid sintigrafisinde genelde Tc-99m, I-123 ve I-131 olarak üç madde kullanılmaktadır. Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır. Tiroidin görüntülenmesinde kullanılan en ideal madde I-123'tür. Ancak yarı ömrü kısadır ve depolanma sorunu vardır. I-131 ise hem tanı hem de tedavide kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinde en çok kullanılan madde Tc- 99m'dir. Ayrıca bazı özel durumlarda Gallium-67 (Ga-67) ve Tallium-201 (Tl-201) de kullanılmaktadır. Tl-201 malign ve benign tiroid nodülü ayrımında yardımcı olabilir. Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde yaygın olarak homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetrik olup, kelebek kanadı şeklinde görünüm verirler. Her iki lobun birleştiği kısım olan istmus sıklıkla görülmez. Yine normal sintigrafide tutulumda yer yer heterojeniteler izlenebilir(44,45). Nodüler guatrlarda sintigrafi ile elde edilen görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Soğuk nodüldeki (hipoaktif) malignite insidansı %6-20'dir. Ilık (normoaktif) nodüldeki malignite insidansı %2- 8'dir. Sıcak (hiperaktif) nodülde ise %1-2'dir. Nodül tespit etmede, I-131, Tc-99'a göre daha duyarlıdır(44,45).

İĞNE BİOPSİSİ

19. yüzyılın son yarısından itibaren yapılmaya başlanan iğne biopsisi tiroid patolojilerinin incelenmesinde güvenilir bir yöntemdir. Grieg ve Gray 1904 yılında lenf nodülünden aspirasyon yapılarak trypanosoma izole etmişlerdir. 1933 de Stewart 2500 tümörden yaptığı iğne aspirasyon biyopsisi serisini yayınlamıştır (35). Tiroid glandına iğne aspirasyon biyopsisi 1950'lerden beri geniş olarak uygulanmaktadır. İsveç'te Karolinska Hastanesi'nde Söderström, 1952 yılında tiroid iğne biopsisini tanımlamıştır. Karolinska Hastanesinde 20 yıl içinde yaklaşık 18.000 tiroid iğne aspirasyon biopsisi yapılmıştır. (46). Yapılan ilk biyopsilerde kalın iğne kullanılmıştır. Tiroid aspirasyon biyopsisinde üç yöntem tanımlanmıştır:

A- KALIN İĞNE BİOPSİSİ

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

B- ASPİRASYON BİOPSİSİ

İki tür iğne bu yöntemde kullanılır:

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

2- İnce İğne Aspirasyon biopsisi (İİAB): Bu metoda 20-27 no, dış çapı 0.4- 0.9 mm. olan ince iğneler kullanılır. Bu metod tiroidin sitolojik incelemesi yapılmasına olanak verir. Anestezi gerekli değildir, 0.5-1 cm. Çapındaki nodüllere rahatlıkla uygulanabilir(35). Uygulamada genellikle 20-22 no ve dış çapı 0.6-0.7 mm. olan

iğneler kullanılmaktadır. Vasküler ya da sklerotik olan nodüllerde 25 no'dan büyük iğneler daha etkilidir.

Lokal anesteziye gerek duyulmaması sonucu;

- a) Biopsi alma süresi kısılır,
- b) Cilde uygulanan ilaç reaksiyonlarından kaçınılmış olur,
- c) Küçük nodüller anestetik madde infiltrasyonu nedeni ile kaybolmazlar.

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

İİAB endikasyonları;

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

İlk İİAB'de yetersiz veya şüpheli sonuç, İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter veya dominant nodül, küçük ve tiroidin posterolateralinde yerleşmiş nodül, mikst yapıdaki nodülün solid kesimi, aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solid kısım kaldığından şüphelenilen kistik nodül, US ile görüntülenebilen derin servikal lenf nodu varlığı gibi durumlarda İİAB 'nin US eşliğinde yapılma endikasyonu vardır(52-57).

Biopsi Yapılırken Yapılan Hatalar:

A) Nodülden Yetersiz Materyal Alınması:

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

B) Hücreden Fakir Materyal Alınması:

- Tiroid glandında bulunan kist ya da başka nedenlere bağlı olarak varolan sıvının, solid dokudan alınan materyali dilüe etmesi sonucuna bağlı olabilir.
- Materyalde pıhtı kalıntıları bulunmasına bağlı olabilir.
- Materyalin aspirasyonundan sonraki hazırlanmasında yapılan hatalar sonucu olabilir.

Materyalin Sitopatolojik Yorumunda Yapılan Hatalar:

- Deneyimsiz sitopatolojistin yorum hatalarına,
- Çeşitli merkezlerdeki İİAB patolojik yorumlama kriterlerinin birbirinden farklı olmasına,
- Aspire edilen materyalin malignite teshisi için yeterli ayrıntıya sahip olmamasına bağlı olabilir.

Tümörün Kendisine Bağlı Olarak da Yanlış Negatif Sonuçlar Alınabilir.

Belli başlı nedenleri şunlardır;

- Tümör kistik yapıya sahiptir ve kist sıvısında sitolojik inceleme için yeterli hücre olmayabilir
- Tümörün iyi diferansiye karsinom ya da mikst lenfoma olması durumunda değerlendirme güç olabilir
- Tümör lenfositten zengin olabilir ve değerlendirmede kronik tiroidit tanısı konabilir,
- Tümörde hemorajik nekroz sonucu malign hücreler kan ile dilüe olabilir.

Yanlış pozitif sonuçlar da sıklıkla sitopatolojistin deneyimsiz olmasına, tiroide sitolojik değişiklikler ve hiperplastik değişiklikler bulunmasına bağlıdır. İİAB uygulamalarında kitleden yeterli materyel alımı için ultrasonografi rehberliğinden yararlanılabilir. Böylece kitlenin solit kısmından materyel alınabilir ve hematoma, kistik lezyonlardan uzaklaşmış olur(58,59).

2.7. NODÜLLERİN OLUŞUMU

Tiroid glandında görülen hiperplazi, hipertrofi ve involüzyonlar aktivite ve inaktivite fazlarının siklik şeklinde görülmesiyle ortaya çıkarlar ve mutlaka glandda hastalık derecesinde değişikliğe neden olmazlar. Guatr, tiroid glandının diffüz yada nodüller genişlemesidir. Genellikle guatr oluşumu, iyot eksikliği veya hormonogenez kusurları sonucu dolaşan kandaki efektif hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlıdır. Yani gland, ötiroid durumunu koruyabilmek için aktivite ve kitlesini arttırmaktadır. Dolaşımdaki immun faktörler de tiroid hücrelerinin genişleme ve çoğalmasında etkili olabilirler. Basit nontoksik guatrlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür(38,56). Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar.

Adenomatöz guatrların ileri dönemlerinde glandda nodülasyon klinik ve makroskopik olarak gerçek neoplazmalara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir. Histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı yaparlar(60). Eğer nodül hücreleri yapı olarak tiroid hücrelerine çok benzerlik gösterirlerse, iyot transportu için yüksek kapasiteye sahipse ve hormon yapma yeteneği varsa sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirlerse soğuk nodül oluşur(35,53). Yapılan teorik ve deneysel çalışmalarda adenomatöz guatr ve tiroit kanseri oluşumunda aynı etyolojik nedenlerin yer olduğu ortaya konulmuşsa da klinik olarak adenomatöz guatrın ancak düşük derecede prekanseröz bir lezyon olduğu bilinmektedir.

2.8. TİROİDİN MUAYENE YÖNTEMLERİ

Nodüler guatrlı veya tiroidinde nodül bulunan bir hastayla karşılaşıldığında klinisyenin problemi, lezyonun semptomatik, benign veya malign olup olmadığıdır. Tiroid hastasının muayenesinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene esastır. Genellikle çocuk yaşlarda timus, tonsillere veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır. Yaklaşık 300 rad üzerindeki radyasyon dozu karsinogenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki dozda ise bu

risk, hücre replikasyon mekanizmasının destrüksiyonu sonucu daha fazla olmak üzere artmaktadır(52,58,61 ,62) . Bir erkekteki tiroid nodülü kadınınkinden, genç bir hastadaki tiroid nodülü yaşlı hastadakinden daha fazla malignite riski taşır(63). Yaşlı hastalarda gençlere oranla tiroid glandı daha küçüktür ve nodüler guatr Graves’e oranla daha fazladır(34).Belli coğrafik bölgelerde endemik guatr daha sıktır ve buralarda nodüller daha fazla oranda selimdirler. Klinisyen tiroid palpe ederken sistematik olarak tek veya daha fazla nodül olup olmadığını, boyunda lenadenopati olup olmadığını değerlendirmelidir. Tek bir nodülün malign olma ihtimali multinodüler olandan daha fazladır(63). Tiroid glandının muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak glandın genişlemesi, nodüllerin varlığı ve özellikleri, thrill ya da üfürümler araştırılır. Üfürümlerin sistolik olup olmadığı, tek yada iki taraflı olup olmadığı önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü’nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla tiroid glandının büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır(39):

0: Nonpalpable; normal gelen tiroid,

1:

a: Palpabl; ancak baş tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen tiroid

b: Palpabl; ve baş ekstansiyona getirildiğinde görülebilen tiroid

2: Baş normal pozisyonda iken görülebilen tiroid

3: Uzaktan fark edilebilen tiroid

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

2.9. BENİGN TİROİD HASTALIKLARI

A) Nontoksik nodüler guatr

Çeşitli patolojileri içerebilen tiroid nodülleri, en sık görülen tiroid hastalığıdır. Normal boyutlarda ya da büyümüş tiroide tek bir nodül varsa soliter nodüler guatr, birden çok nodül varsa multinodüler guatr (MNG) denir. Guatrlar endemik ya da 'nonendemik' olarak sınıflandırılırlar. İyot eksikliği olan bölgelerde nüfusun %10'undan fazlasında guatr ortaya çıkıyorsa, bu guatrlar endemik guatr olarak adlandırılır(64-66). İyot kaynakları yeterli olan ülkelerde ise, insanlara yiyecek ve ilaçlarla fazla miktarda iyot verildiğinde tiroid hormon sentezi azalır ve guatr gelişir; bu guatrlar da 'nonendemik guatr' olarak adlandırılır(67-68).

Tedavi

Soliter nodüler guatlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilen 1.5 cm'in altındaki nodüllerde hem klinik hem de sitopatolojik malignite kriterleri yoksa medikal tedavi ile izlem yapılabilir. Diffüz ve ötiroid guatlarda süpresyon tedavisinin yararı olmakla birlikte, özellikle soliter nodüllerde bu tedavinin yararı sınırlıdır(69). Süpresyon uygulanan hastalar yakından izlenmeli, her yıl ultrasonografi ile nodülün büyüüp büyümediği belirlenmeli ve sitopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Takip sırasında büyüyen nodülün tedavisi cerrahidir.

B) Toksik nodüler guatr

Toksik adenom ve toksik multinodüler guatlarda tirotoksikoz, tiroidden otonom bir biçimde aşırı hormon salgısı sonucu gelişir.

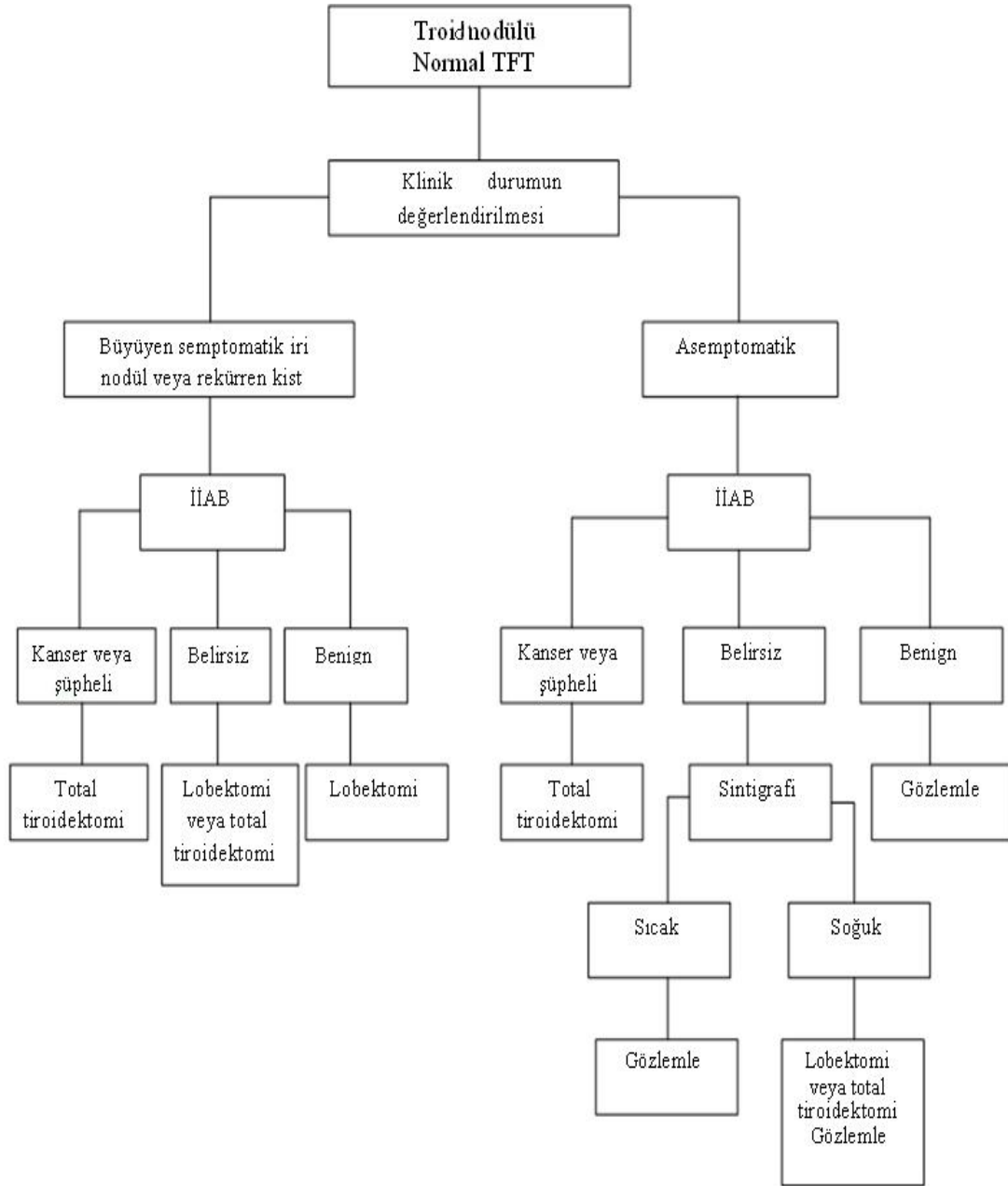
Tedavi

Toksik adenomlarda uzun süreli medikal tedavi ile kalıcı remisyon elde etme oranı çok düşüktür. I-131, yüksek dozlarda etkin olup nodül çapı arttıkça gereken doz miktarı da artmaktadır(70). Dolayısıyla toksik adenomlarda medikal tedavi ile ötiroid hale gelen hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenek olmalıdır(65,71). Toksik MNG'de medikal tedavi ile kalıcı remisyon oranı %5'den daha azdır. Bir çalışmada antitiroid ilaçların kesilmesi ile hastaların 5 ay içinde tekrar hipertiroidili hale gelme oranının

%95 olduğu belirtilmiştir(72). Toksik MNG’de iyot alımı çok düşüktür, bu nedenle yüksek dozlarda I-131’e gereksinim duyulur. Toksik MNG’de tedavi seçimini, guatrın büyüklüğü ve bası semptomlarının varlığı önemli derecede etkiler. Diğer bir nokta da toksik MNG’de %3-5 oranında kanser görülebilmektedir. Graves hastalığı, difüz toksik guatrdir. Tirotoksikozun en sık görülen nedenidir. Klasik triadı toksik difüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödemdir. Nedeni bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Patogenezinde T lenfositlerinin tiroid içindeki antijenlere karşı duyarlı hale gelmesi sonucu B lenfositlerinin bu antijenlere karşı antikor oluşturmalarını uyarması yer alır(64,65,71).

2.10. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Tiroid nodüllerinin klinik değerlendirmesinde risk faktörlerine dikkat edilmesi, teşhisin konulması ve cerrahinin uygulanmasına karar verilmesi açısından önemlidir(74). Birçok tiroid nodülü asemptomatiktir. Normal tiroid fonksiyon testi olan bir hastanın değerlendirilmesi şekil -1’ de görüldüğü gibidir. Ağrı şikayeti nadir görülür, ancak malign bir lezyon boyunda sıklıkla rahatsızlık hissi vermektedir. Tek veya multipl nodül olduğuna bakılmaksızın, multinodüler bir tiroid bezinde malignite riski gerçek solid bir nodül ile hemen hemen aynıdır(74).



Şekil-1: Normal tiroid fonksiyon testleri olan hastaların tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi.

Kaynak:Surgery Basic science and Clinical Evidence 2008. J. A. Norton

Tablo-1: Klinik Risk Faktörleri. (Textbook of Endocrine Surgery. Clark. 2005)

Soliter - Multiple nodüller
Yaş
Önceden boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması
Coğrafi özellikler
Cinsiyet
Aile hikayesi
Nodüllerin karakteristikleri
Lenf nodları
Baskı semptomları
Rekürren laryngeal sinir felci

Tek ve yeni bir nodülün oluşumu veya varolan dominant bir nodülün hızlı büyümesi maligniteyi düşündürse de, malign bir nodül çok yavaş da gelişebilmektedir, hatta teşhis konulmadan yıllar önce ortaya çıkmış olabilir. Tiroid bezinin ağrılı ve ani şişmesi, kolloid nodülün içine doğru olan bir hemoraji için tipiktir (77). Önceden radyasyona maruz kalmış palpabl nodüllerde malignite riski %20 ile %50 arasındadır(78-80). Boyuna radyasyon uygulanması öyküsü cerrahi tedaviyi etkilemektedir, daha agresif bir yaklaşıma bizi yönlendirmektedir. Coğrafi faktörler papiller kanserin gelişiminde rol oynayabilmektedir. İyotça zengin bölgelerde insidansının arttığı görülmektedir (Risk faktörleri tablo 1). Foliküler kanser insidansı iyot eksikliği olan guatrın endemik olduğu bölgelerde artmıştır(81,82). Tiroid nodülleri bayanlarda daha sık olmasına rağmen, erkekte görülen bir solid nodülün malignite riski bayanda görülende daha yüksektir. Ailesel endokrin bir hastalığı olan kişilerde medüller tiroid kanseri akla gelmelidir. Vakaların %20'sinden fazlası MEN 2A veya MEN2B sendromu ile beraber görülür. Bu durumlarda feokromasitomanın da beraber bulunması, bu hastalığın tiroid cerrahisi öncesi iyi gözlenip, tedavi edilmesini gerektirmektedir. Papiller

karsinom da genellikle aileseldir(83).Ailesel adenosiz poliposis (Gardner Sendromu) ve ataksitenjektazi ile beraberliđi belirtilmektedir(84,85

2.11.BENİNG TİROİD TÜMÖRLERİ

Tiroid adenomları foliküler dokudan kaynaklanan benign tümörlerdir. Çoğunlukla papiller tümörler malign olarak kabul edilir. Papiller tümörlerin teşhisi büyük dikkat gerektirir (86). Foliküler adenomlar, iyi sınırlı, solid ve homojen lezyonlardır; genellikle bir kapsül ile çevrilidir. Kapsül ile normal tiroid dokusundan ayrılır. Adenomlar genellikle yavaş büyürler. Uzun süre teşhis edilemezler. Tipik olarak asemptomatiklerdir. Hasta veya doktor tarafından rastlantı sonucu bulunurlar. Adenomlar hemorajik nekroza, kalsifikasyona veya kistik dejenerasyona sebep olabilirler. Adenomun içine doğru olan hemoraji ağrıya, hassasiyete ve büyümeye sebep olur(87).

Tedavi

Tiroid adenomlarının takibinde en önemli faktör, malign lezyonların tiroid adenomlarından ayrımıdır. Aspirasyon sitolojisi veya diğer biyopsi teknikleri ile nodülün, benign adenom olduğuna karar verildiğinde hasta yakın takibe alınır.

2.12. MALİGN TİROİD TÜMÖRLERİ

Tiroid karsinomları, heterojen tümörlerin bulunduğu bir gruptur. Bunların biyolojik davranışları, histolojik görüntüleri ve tedaviye cevapları çok farklıdır. Benign tiroid nodüllerine sık rastlanmasına rağmen, klinikte teşhis edilen tiroid karsinomu nadirdir. Bunlar tüm malignitelerin %1'ini oluşturmaktadır. Tiroid karsinomunun insidansı bir milyon kişilik popülasyonda 25-40 vakadır.Amerika Birleşik Devletlerinde senede 11.000'den fazla hasta tiroid karsinomu nedeniyle tedavi görmektedir(88). Bu tümörler çocuklarda nadirdir, orta yaşla beraber frekansı da artmaktadır.

Tiroid karsinomun sebebi net olarak anlaşılamamış olsa da, moleküler genetikteki yeni gelişmeler bu konuyu daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Papiller karsinomda, kromozom 10q11-q12 ve 1q32-q41'de iki tane dominant davranan füzyon onkogeni tespit edilmiştir. RET/D10S170 füzyon geni papiller

karsinom için spesifiktir ve bu tümörün patogeneğinde primer olay gibi gözükmeğedir(89). İnsanlarda tiroid karsinomunun gelişiminde, radyasyonun etiyolojik faktör olarak önemi belgelenmiştir. Tiroid üzerindeki majör biyolojik etkisi neoplazinin indüksiyonu ve çoğalma yeteneğinin kaybıdır(90). Risk faktörlerinin bilinmesi, hastaya yapılacak operasyonun büyüklüğünün saptanması ve operasyon sonunda uygulanacak tedavinin seçilmesi için önemlidir.

1-Papiller Karsinom

Tiroid kanserleri arasında en sık görülen papiller kanserdir ve prognozu çok iyidir. Özellikle 40 yaşın altında ve kadınlarda prognoz mükemmeldir. Birçok çalışmada, 1990'dan beri iyi diferansiye tiroid kanserleri insidansının yaklaşık %50 oranında arttığı saptanmıştır.(91).

Tedavi

Lobektomi, totale yakın tiroidektomi (ipsilateral total lobektomi ve kontralateral subtotal lobektomi) ve total tiroidektomi. Tiroidektominin yaygınlığı arttırıldığında komplikasyonların riski rekürren sinir hasarı ve hipoparatiroidizm artmaktadır. Bundan dolayı ve gözleme göre, tek lobda tümör bulunan, riskin düşük olduğu tümörlerde daha az agresif yöntemler uygulandığında, sonuçlar iyidir. Bazı tecrübeli cerrahlar bu hastalar için lobektomi ve isthmusektomiye önermektedir. Diğer bir cerrah grubu ise, 1.5cm'in üzerinde çapı olan, papiller karsinom teşhisi konan tüm vakalar için, güvenli bir şekilde uygulandığında total tiroidektomiye önermektedir. Bu yaklaşımı destekleyenler total tiroidektomiye savunan çok sayıda sebep ortaya koymaktadırlar(91). Total tiroidektominin tecrübeli cerrahlar tarafından minimal morbidite ile uygulanabileceği kabul edilmiştir. Total tiroidektominin tercih edildiği merkezlerde, komplikasyon oranları lobektomi ve totale yakın tiroidektomiye göre olumludur. Yeni yapılan çalışmalarda kalıcı hipoparatiroidizm oranı %1 ile %2 arasındadır. Özellikle yaygın lenf nodu tutulumu olan, tiroit çevresinde metastaz yapmış hastalarda öncelikle görülür. Kalıcı rekürren laringeal sinir hasarı %1'den daha düşük oranda karşımıza çıkmaktadır.

2-Foliküler Karsinom

Foliküler karsinomun insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde diyetle iyot alımının artmasıyla azalmıştır. Yeni teşhis konulan tiroid kanserlerinin %10'u foliküler karsinomdur. Bu tümörler papiller karsinoma göre daha yaşlı populasyonda sıklıdır, 5. dekada pik yapar(91,92,93). Foliküler karsinom, genellikle tiroide solid bir kitle olarak belirir. Vasküler invazyona eğilimlidir, lenfatik kanalların invazyonu daha nadir görülür. Lenf nodu metastazları, papiller karsinoma göre çok daha azdır. Foliküler karsinom genellikle hematojen yayılır. Sıklıkla kemik, akciğer, karaciğer ve merkezi sinir sistemine metastaz yapar. Patolojik olarak iki çeşit foliküler karsinom önemlidir. Düşük evreli, kapsüllü, mikroinvaziv foliküler karsinom ve yüksek evreli, anjioinvaziv foliküler karsinom (94,95).

Mikroinvaziv foliküler karsinom, foliküler adenoma benzer; iyi sınırlıdır ve bir kapsülü vardır. Teşhis mikroskopta kapsülün invazyonu, kapsülün içine doğru invazyon, venlerin içine doğru invazyon, kapsülün arkasında bir kapsülün bulunması ile konur. Bazı tecrübeli cerrahlar 4 cm'in üzerinde lezyonu olan, frozen kesitlerde foliküler tümör olduğu saptanan, tüm hastalara total tiroidektomi uygulamaktadırlar(96). Frozen kesitle foliküler karsinom tanısı operasyon sırasında koyulabilirse 1cm'den büyük olan lezyonlar için total tiroidektomi uygulanmalıdır(91)

Yüksek evre anjioinvaziv foliküler kanserler genellikle büyüktür ve çoğunlukla tiroit kapsülünden çevre dokulara yayılırlar. İyi diferansiye tiroit kanserlerinin en agresif olanı bu lezyonlardır. Yüksek riskli foliküler karsinomu olan bu hastaların 5 yıllık sağkalımı %47, 20 yıllık sağkalımları %8'dir. Bu faktörlerden dolayı, lokal agresif tümörü olan veya metastatik hastalığı olduğu kanıtlanan hastalar için en iyi tedavi yöntemi total tiroidektomidir, bu yöntem I131 tedavisinin metastatik hastalık üzerindeki etkisini güçlendirmektedir(97).

3-Hurthle Hücreli Karsinom

Foliküler epitelden kaynaklanır, daha büyük yapısı ile karakterizedir. Gerçek Hurthle hücreli tümörler solid ve kapsüllüdür, içleri Hurthle hücreleri ile dolu foliküler veya solid yapılardır. Hurthle hücreli karsinom teşhisi konan vakalara total

tiroidektomi ve ipsilateral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Büyümüş lenf nodları olan hastalara modifiye boyun diseksiyonu uygulanmalıdır (98).

4-Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanseri kalsitonin salgılayan C hücrelerinden veya tiroidin parafoliküler hücrelerinden kaynaklanır(99). Medüller tiroid kanseri (Men 2a, Men 2b ve ailesel medüller tiroid kanseri) ile ilişkili olabilir. Bu nedenle aile bireyleri ret mutasyonu varlığı açısından gözlemlenmelidirler. Kanserin gelişmesinden önce genç yaşta cerrahi tedavi güvenle uygulanabilir ve büyük ihtimalle tedavi olamayacak bir hastalığı tedavi edilebilir kılıcaktır(99,100). Medüller tiroid kanseri teşhisi konan hastalar feokromostoma açısından da değerlendirilmelidir. Bu tümör Men2 hastalarının %40'ında ortaya çıkmaktadır (1001,102). Primer cerrahi tedavi, medüller tiroit kanseri olan hastalar için total tiroidektomi ve santral nod disseksiyonudur (103).

5-Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanseri genellikle hızla büyüyen boyun kitlesi, disfaji ve solunum yolu obstrüksiyonu ile ilgilidir. Anaplastik tiroid kanserleri tüm tiroit maligniteleri içinde prognozu en kötü olanıdır; 5 yıllık sağkalım oranı %10'dur(104). Cerrahide hedef bir havayolu oluşturarak mümkünse tüm boyunu malign dokudan temizlemektir. Cerrahinin primer tedavide sınırlı rolü vardır. .

6-Lenfoma

Tiroidin primer malign lenfoması nadir görülen bir tümördür. Tipik özellikleri hızlı büyümesi, sert ve ağrısız bir kitle olması, kadınlarda sık görülmesidir. Teşhis ince iğne aspirasyon biopsisi veya kesici iğne biopsisi ile konur; yine de, cerrahi rezeksiyon teşhisi üstlenir, çünkü iğne biopsisi teknikleri ile teşhis kesin olarak konulamamaktadır. Bu lezyonun anaplastik karsinomdan ayrılması önemlidir. Bunların klinik özellikleri birbirine benzemektedir. Çünkü başarılı tedavi seçenekleri lenfoma için mümkündür (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi planlanan hastalarda İİAB yönteminin tanısal değerini ve rezeksiyon genişliğini saptamadaki faydalarını ortaya koymayı amaçladık. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Genel cerrahi kliniğinde Ocak 2005 ile Aralık 2010 yılları arasında nodüler guatr ve tiroid kanseri şüphesi nedeniyle tiroidektomi yapılan hastaların sonuçları retrospektif değerlendirilerek yapılmıştır.

Çalışmada toplam 221 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi.İİAB sonuçları olmayan hastalar kayıt dışı tutuldu.Eğer hastaya birden fazla ince iğne aspirasyonu uygulanmış ise, en son uygulama sonucu kayıt edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, ailesinde tiroid haslağı bulunup bulunmaması, boyun bölgesine radyasyon hikayesi, yaşadığı bölge, yapılmış olan ultrason, İİAB, uygulanan operasyon not edildi. Son olarak patoloji sonucu değerlendirildi. Ayrıca USG'deki nodülün yapısal (kistik-solit-miks) özellikleri ayrı ayrı not edilerek malignite ile arasındaki ilişki değerlendirildi.

Papiller, foliküler, Hurtle hücreli, medüller, anaplastik olarak belirtilen tüm patoloji sonuçları malign olarak kabul edildi. Lenfoma ve tiroidin metastatik tümörleri de malign olarak değerlendirildi. Geri kalanların tümü (nodüler/multinodüler guatr, adenom, Hürtle hücreli adenom, hiperplazi veya tiroidit) benign olarak kabul edildi.

İİAB sonuçlarında tiroid karsinomu, malign hücre, lenfoma, metastatik hastalık ve şüpheli lezyonlar malign olarak kabul edildi. Hiperplazi, adenom, hurtle hücreli adenom, tiroidit, kist şeklinde rapor edilen sonuçlar benign olarak kabul edildi.

Son olarak hastaların patoloji sonuçları ile İİAB sonuçları karşılaştırılarak İİAB'nin preoperatif nodüllerin malign benign ayrımında özgüllüğü ve duyarlılığı değerlendirildi.

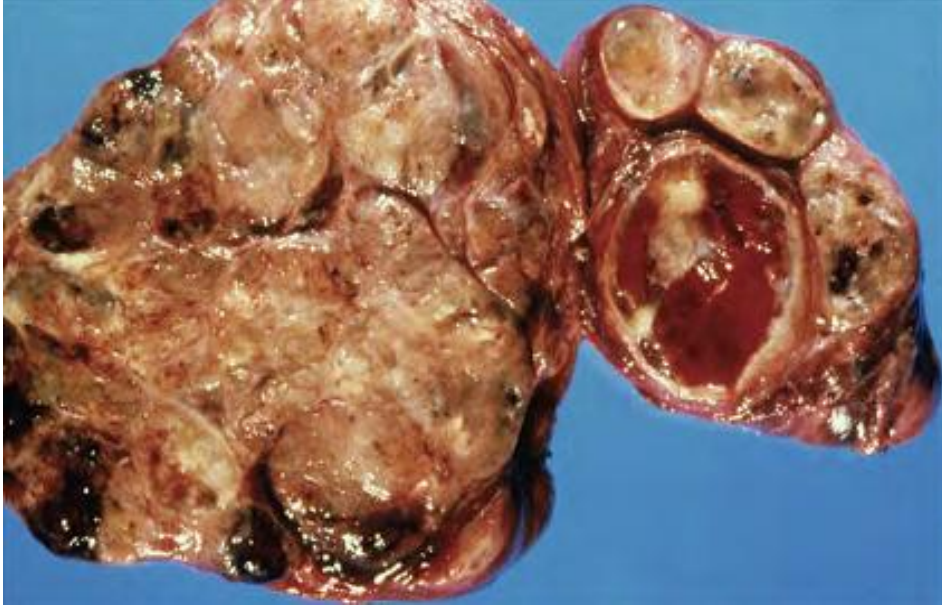
Duyarlılık : Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük : Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

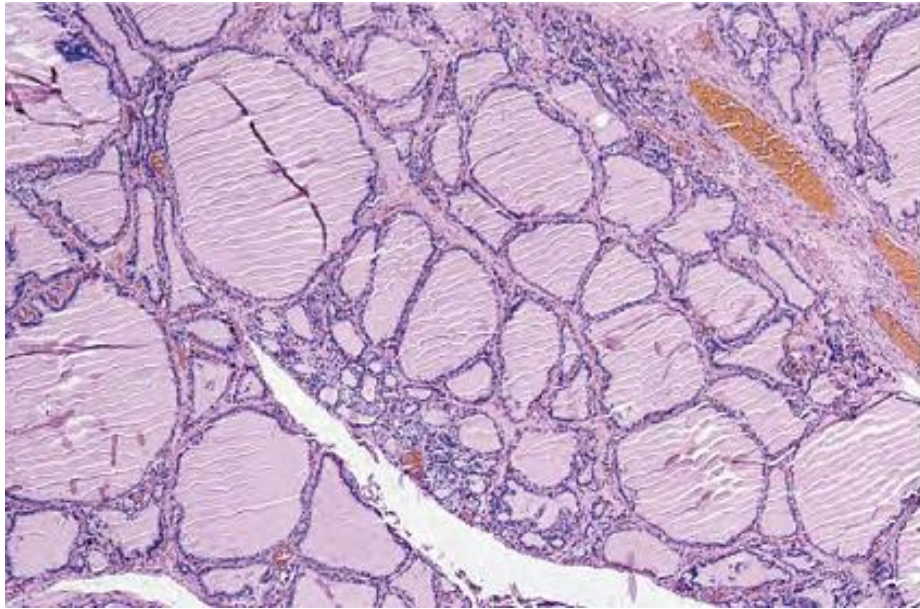
Pozitif Prediktif Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Prediktif Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

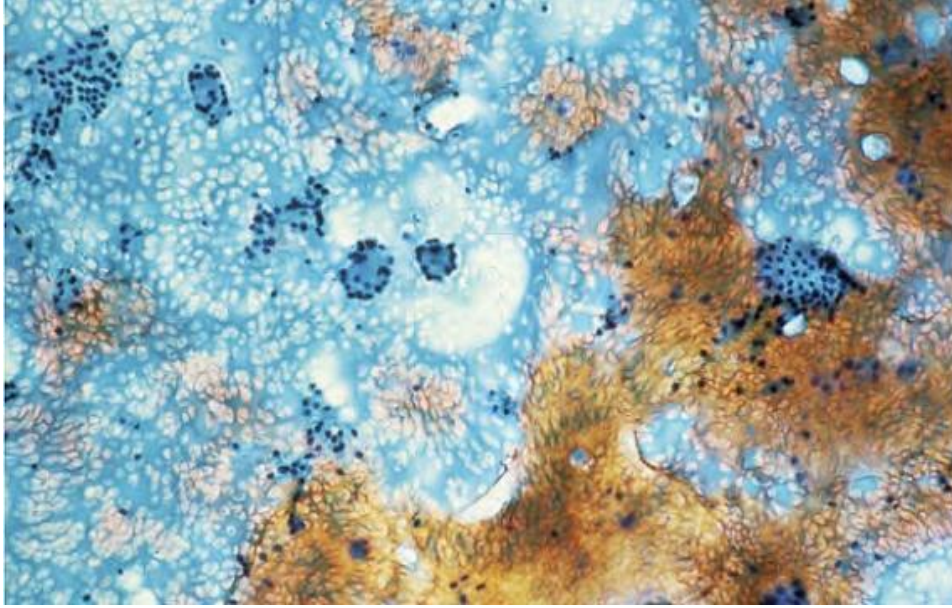
Tiroid benign ve malign lezyonlarının makroskopik, histolojik ve sitopatolojik görünüşleri resimlerdeki gibidir.(Bakınız Resim 1 ile 23 arası).



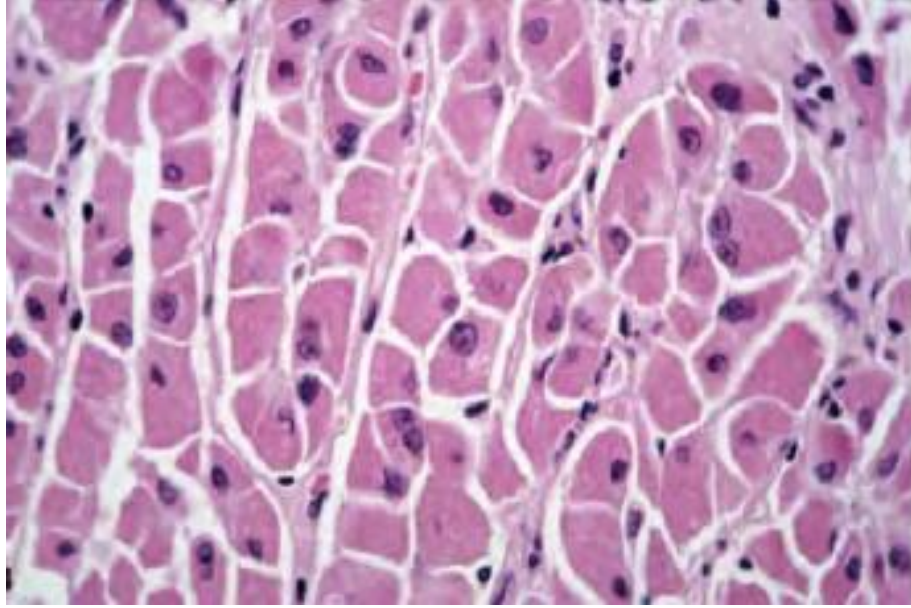
Resim1 : Nodüler guatrın makroskopik görünümü



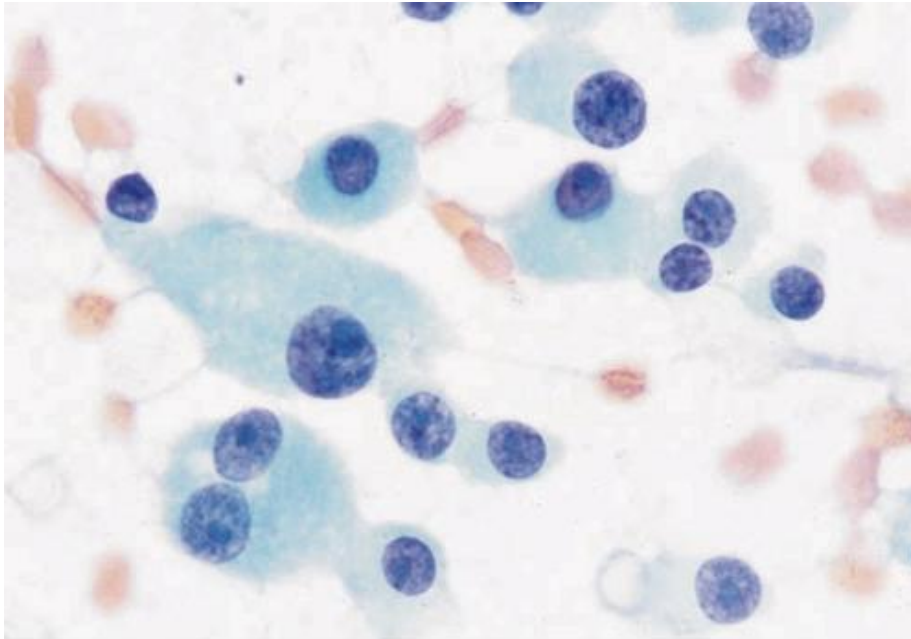
Resim 2 : Nodüler guatrın histolojik görünümü



Resim 3 : Nodüler guatrın sitopatolojik görünümü



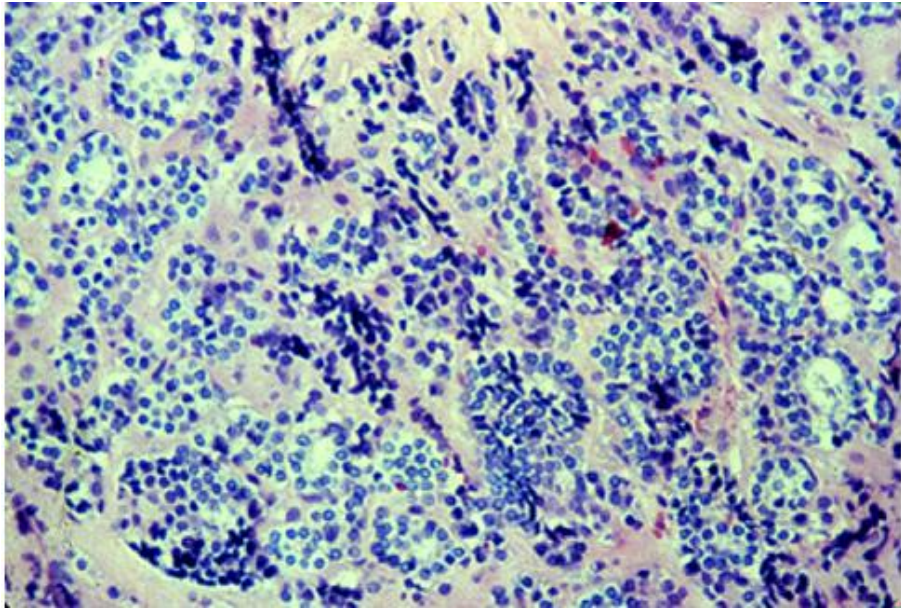
Resim 4 : Hurthle hücreli lezyonun histolojik görüntüsü



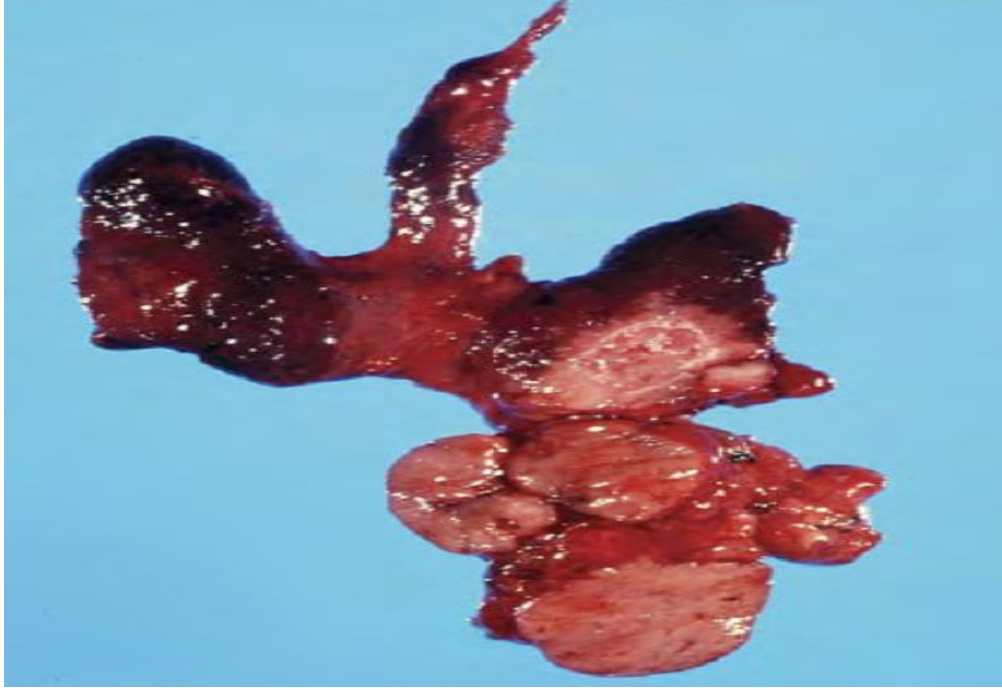
Resim 5 : Hurthle hücreli lezyonun sitopatolojik görünümü



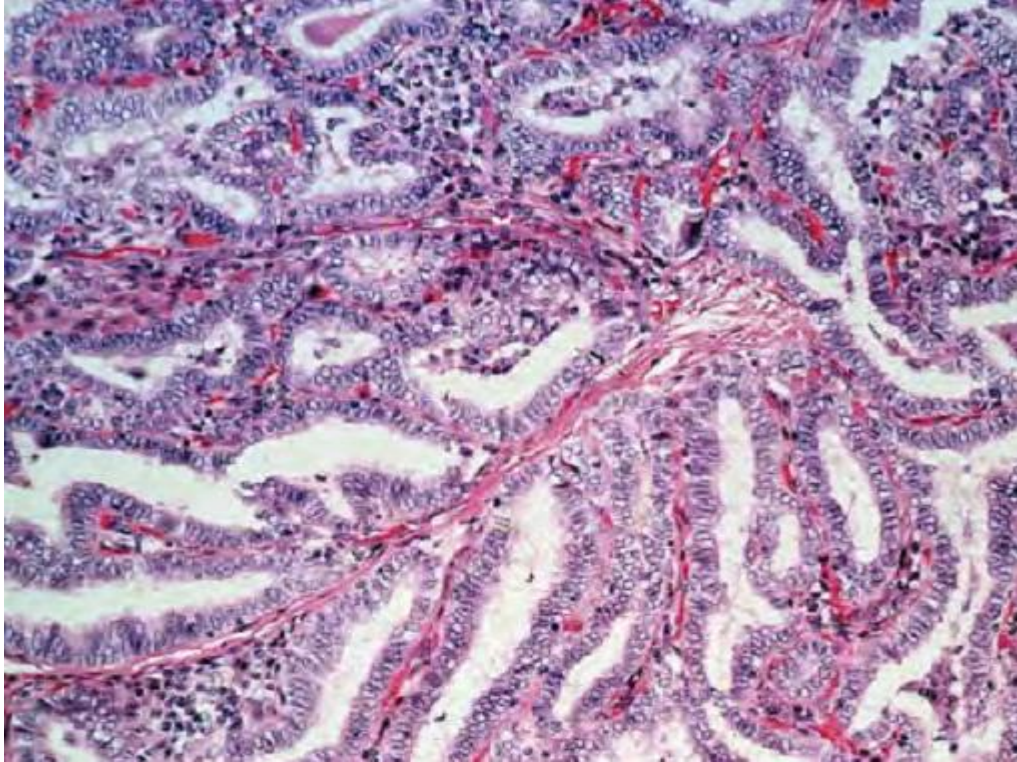
Resim 6 : Folliküler adenomun makroskopik görünümü



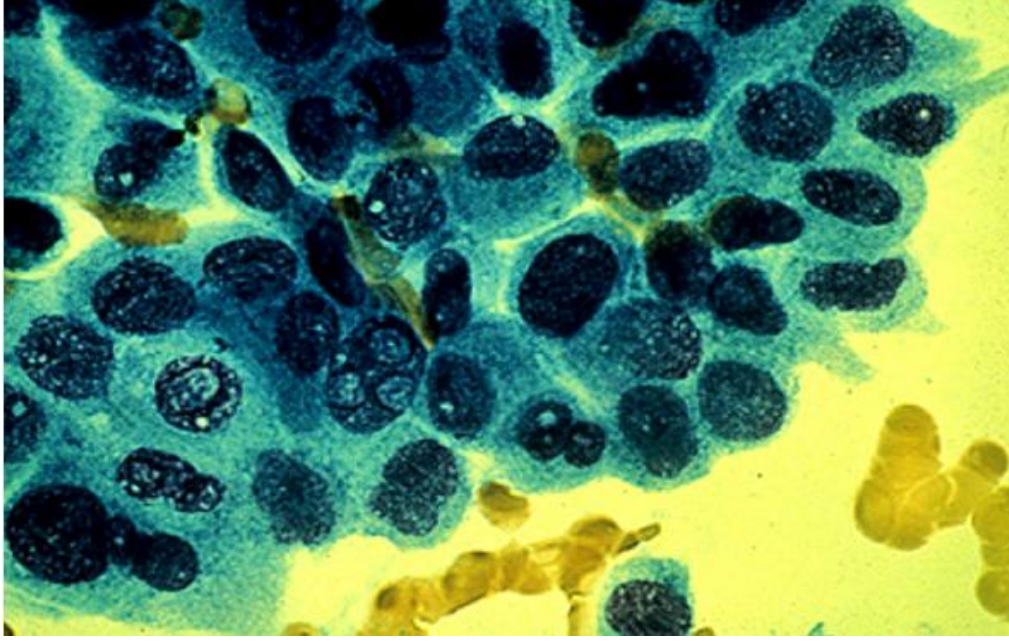
Resim 7 : Folliküler adenomun sitopatolojik görünümü



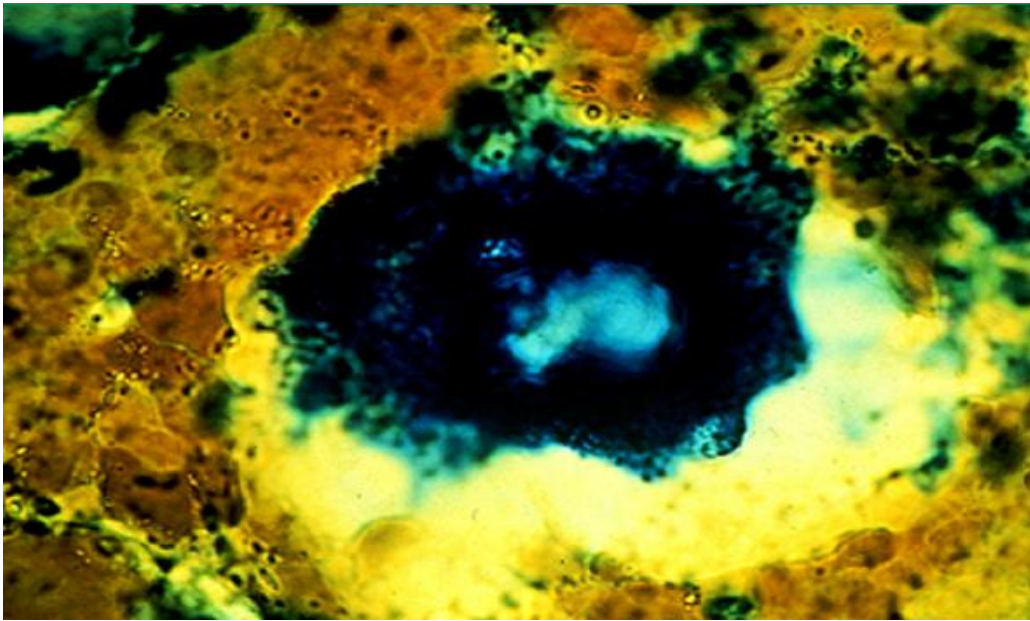
Resim 8 : Papiller tiroid kanserin makroskopik görünümü



Resim 9 : Papiller tiroid kanserin histolojik görünümü



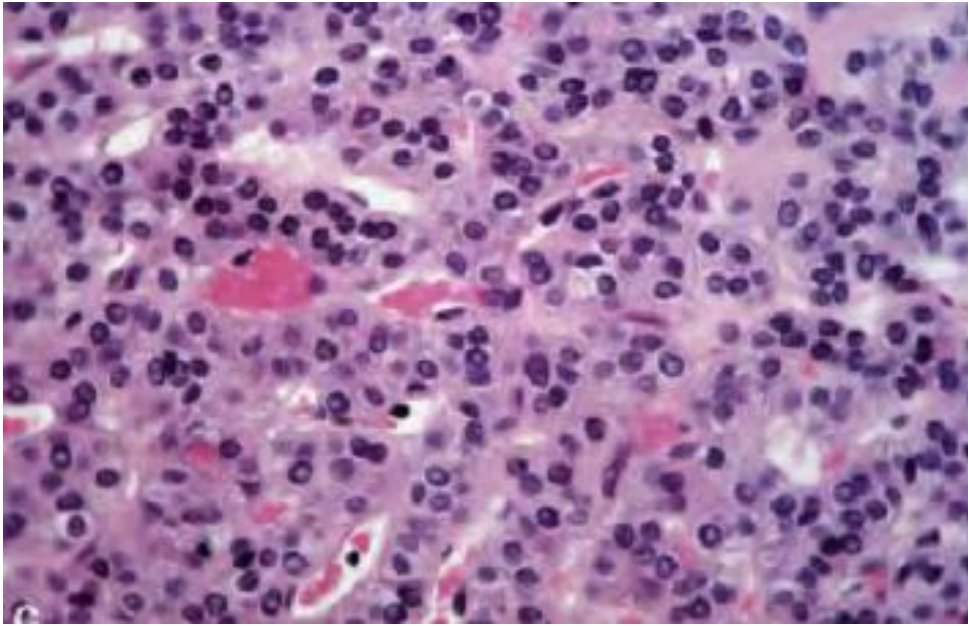
Rsim 10 : Papiller tiroid kanserin sitopatolojik görünümü



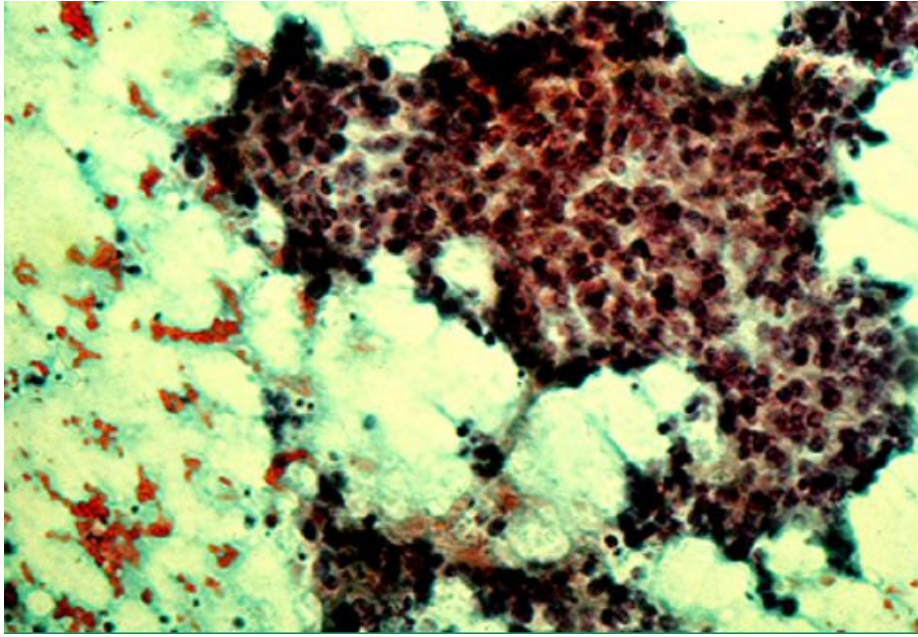
Resim 11 : Papiller tiroid karsinom ;psammoma bady



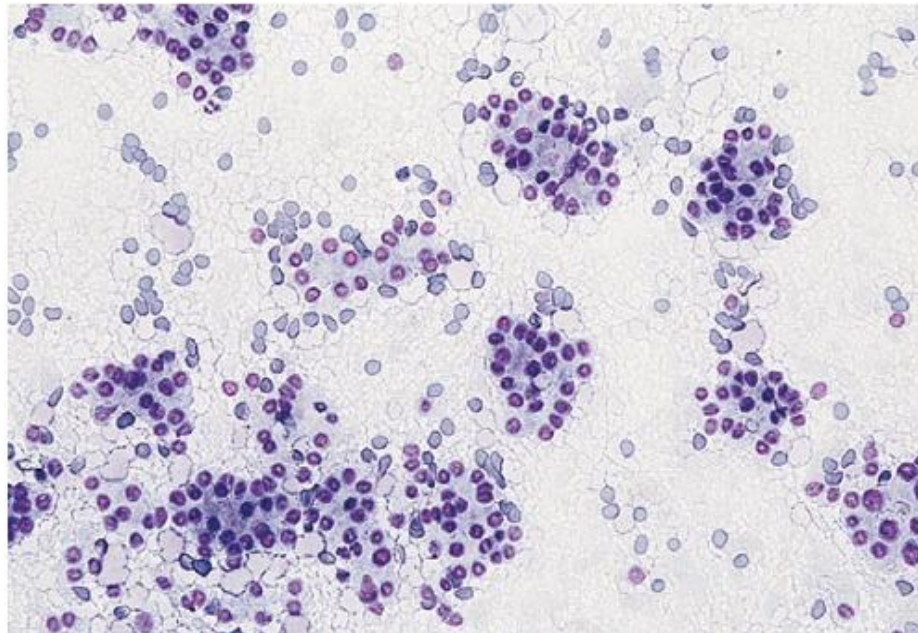
Resim 12 : Folliküler tiroid karsinom makroskopik görünümü



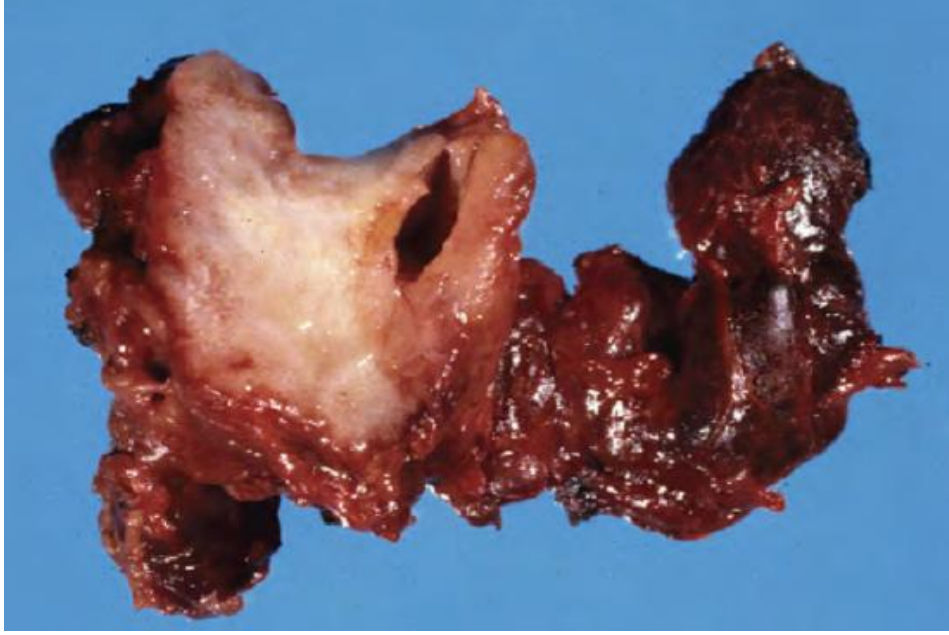
Resim 13 : Folliküler tiroid karsinomun histolojik görünümü



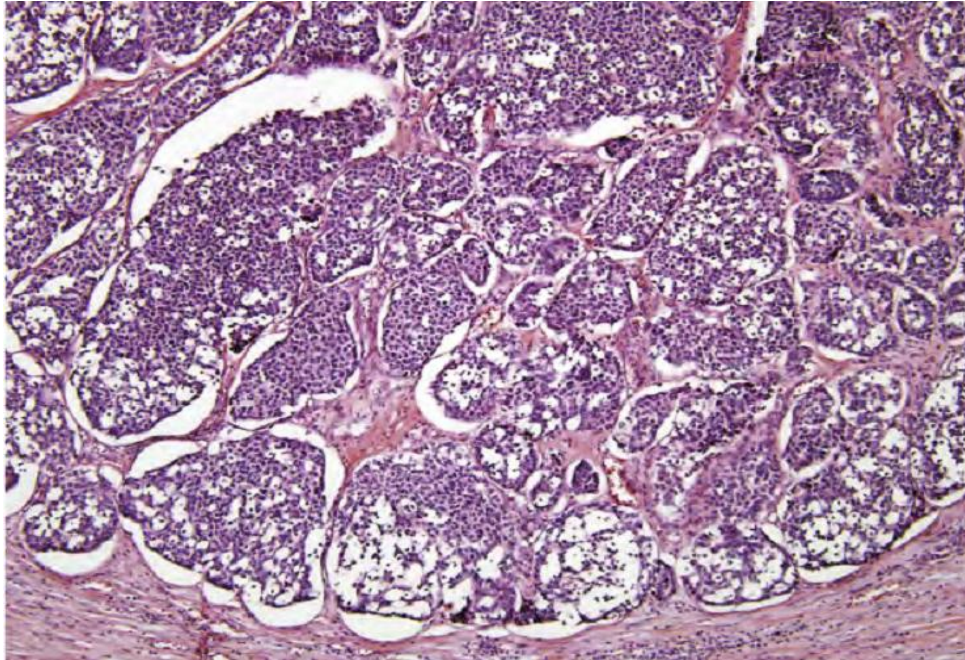
Resim 14 : Folliküler tiroid karsinomun sitopalojik görünümü



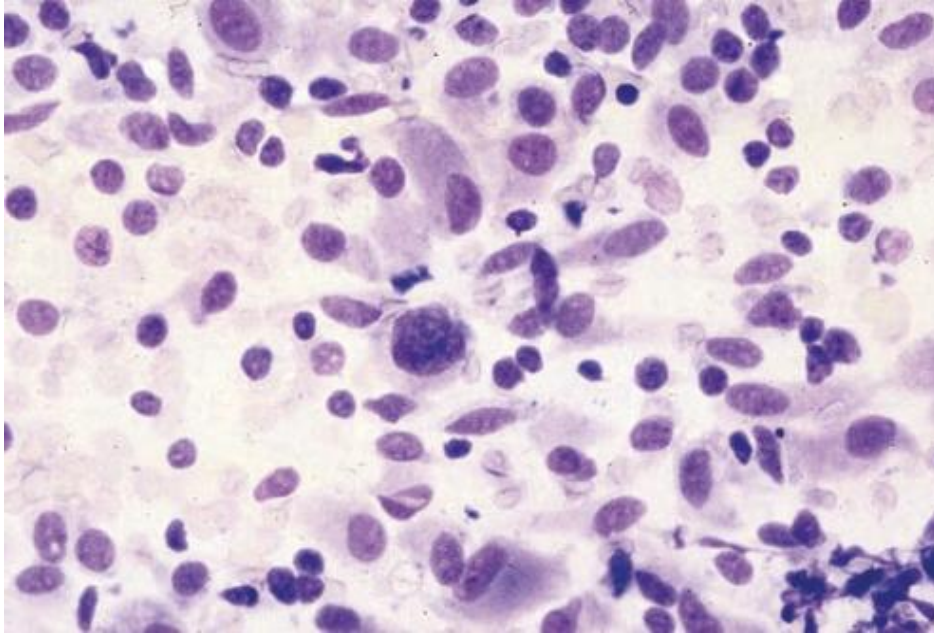
Resim 15 : Folliküler tiroid karsinom; mikrofoliküler patern



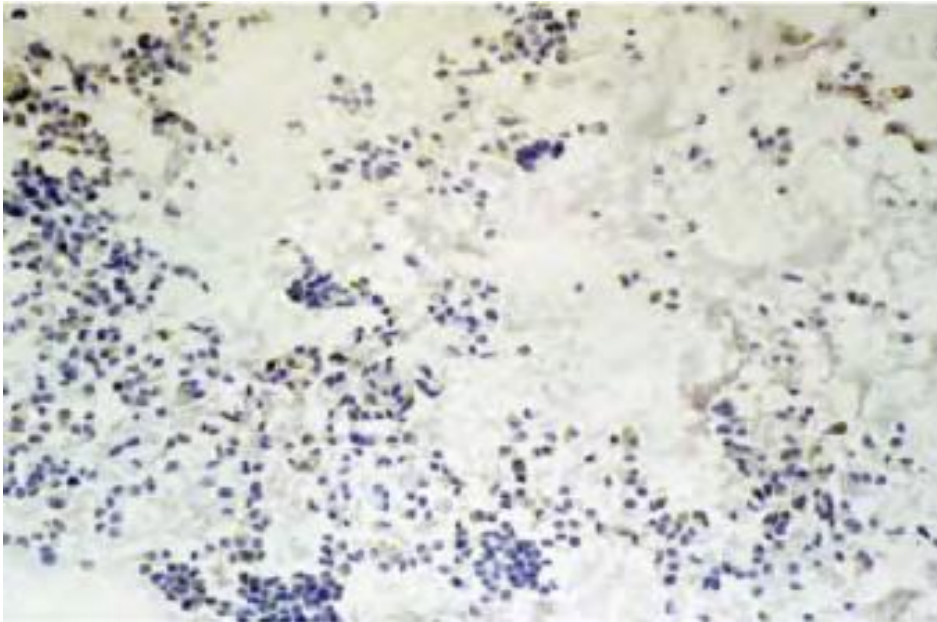
Resim 16 : Medüller tiroid kanserinin makroskopik görüntüsü



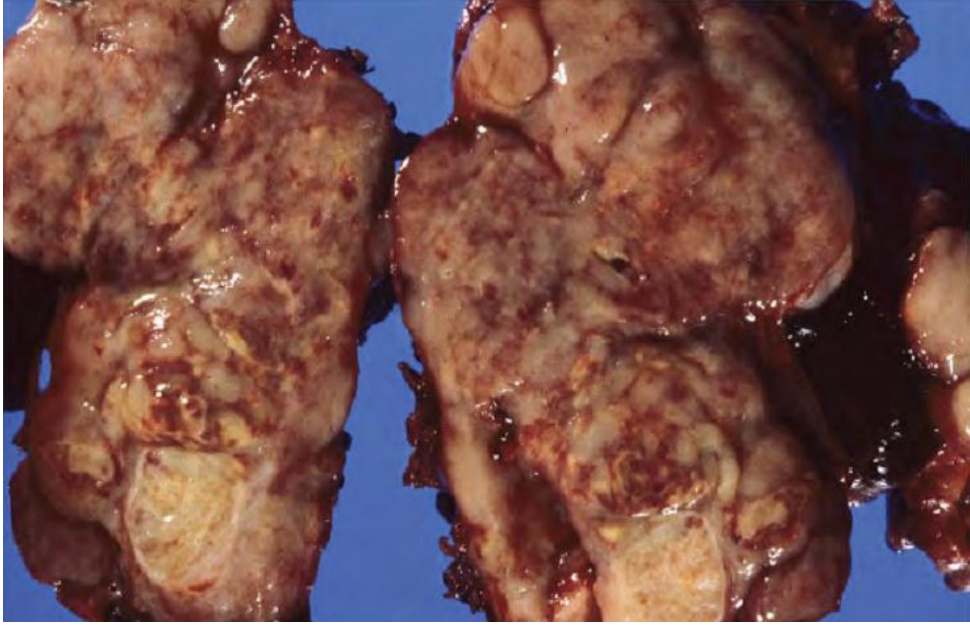
Resim 17 : Medüller tiroid kanserin histolojik görüntüsü



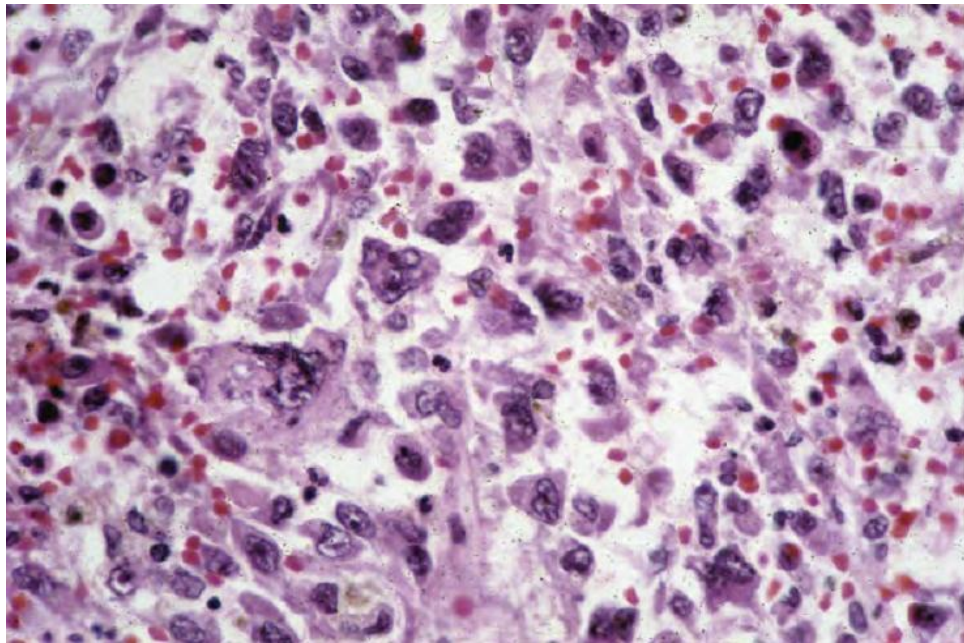
Resim 18 : Medüller tiroid karsinomun sitopatolojik görünümü



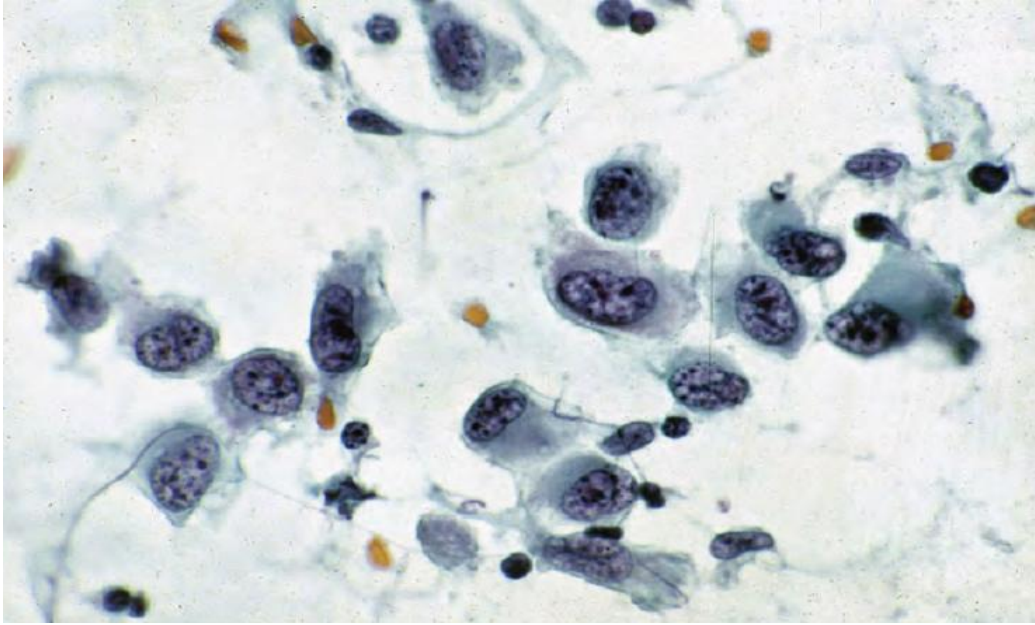
Resim 19 : Medüller tiroid karsinom; dağınık yerleşimli nükleus



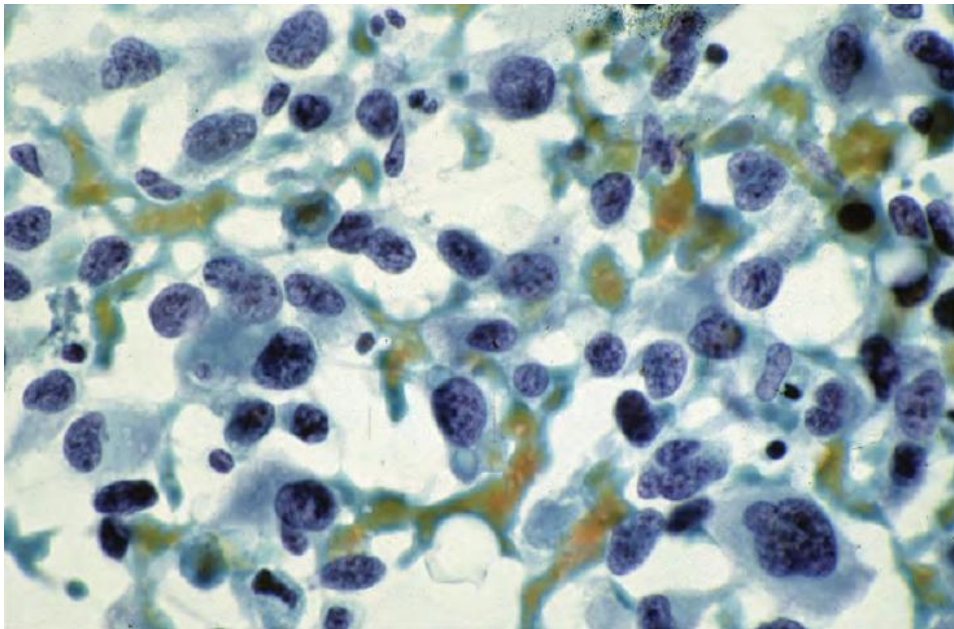
Resim 20 : Anaplastik tiroid karsinomun makroskopik görüntüsü



Resim 21 : Anaplastik tiroid karsinomun histolojik görüntüsü



Resim 22 : Anaplastik tiroid karsinomunun sitopatolojik görüntüsü



Resim 23 : Anaplastik tiroid karsinomu; skuamoz tip

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

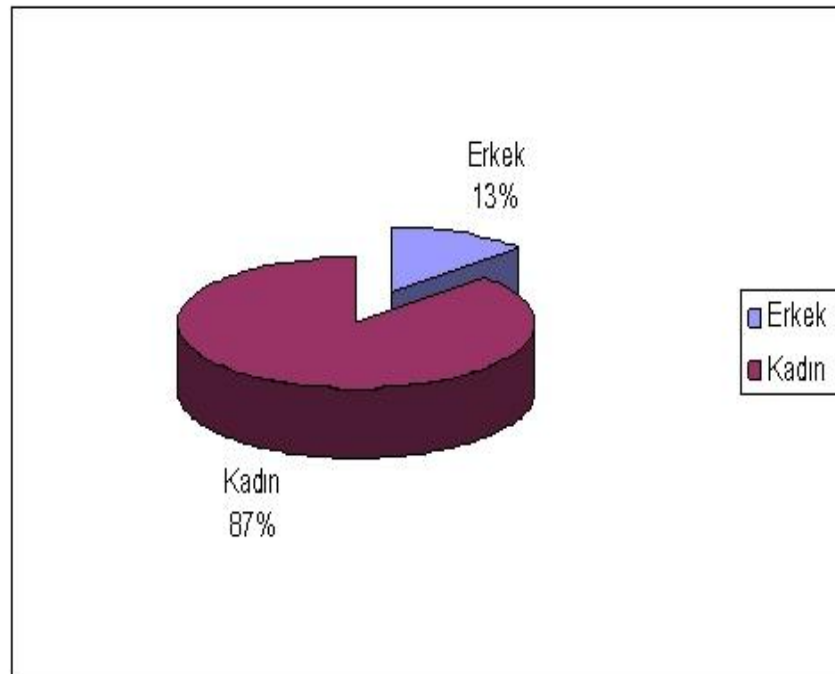
Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test, Mc Nemar testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma ocak 2005 ve aralık 2010 tarihleri arasında Gaziantep üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi servisinde toplam 221 olgu üzerinde yapılmıştır. Vakaların yaşları 16 ile 77 arasında değişmekte olup ortalama yaş $45,1 \pm 0,8117$ 'dir; cinsiyetlerine bakıldığında %87'i kadın, %13'ü erkektir.(Tablo 2)(Şekil 1).

Tablo 2: Cinsiyet özelliklerin dağılımı

		Min -Max	Ort±SD
Yaş		16 - 77	45,1±0,8117
		n	%
Cinsiyet	Kadın	193	87,0
	Erkek	28	13,0

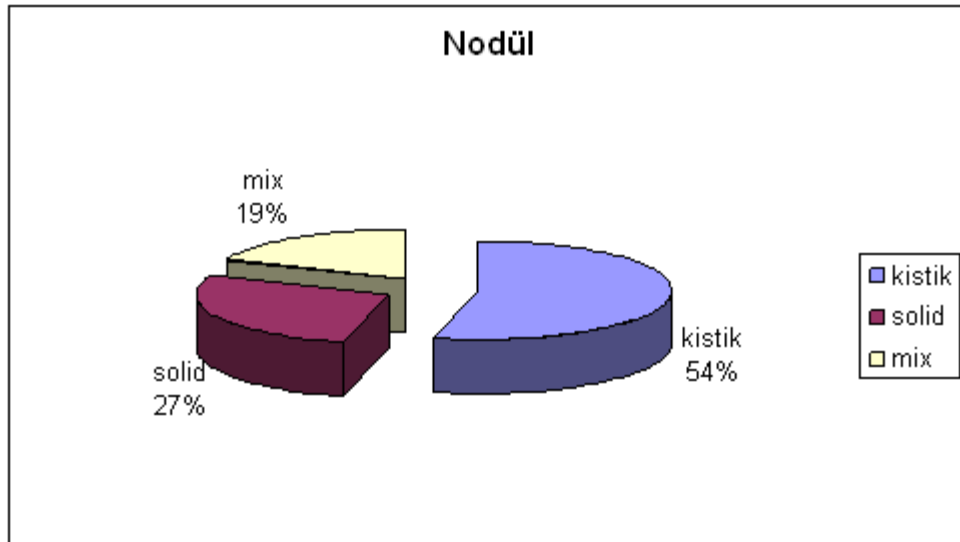


Şekil 2: Cinsiyetlerin dağılım grafiği

Olgularda nodüllerin %54'ü kistik, %27'si solid ve %19 miks'di.(Tablo 3)(Şekil 3).

Tablo 3: Nodül karakteristiğinin dağılımı

		N	%
Nodül	Kistik	119	54
	Solid	70	27
	Miks	32	19

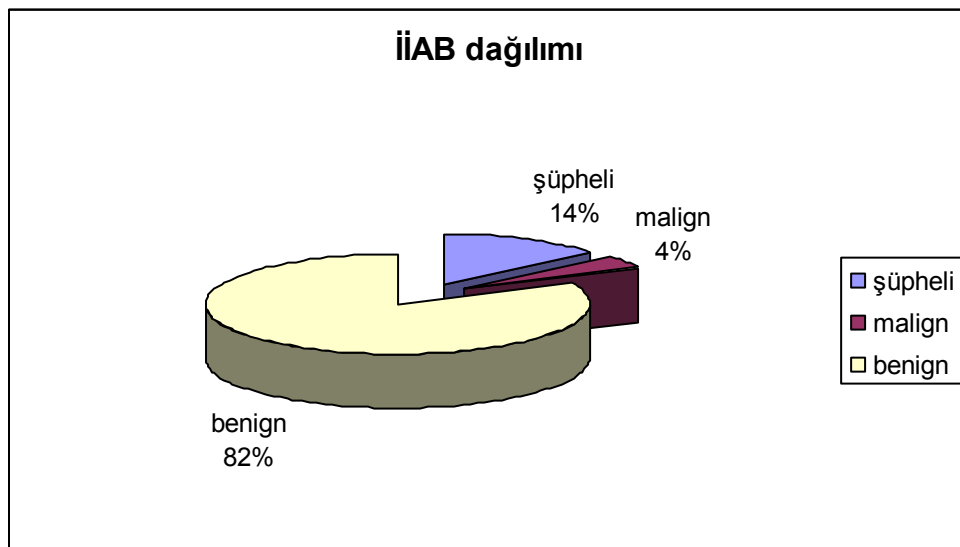


Şekil 3: Nodüllerin dağılım grafiği

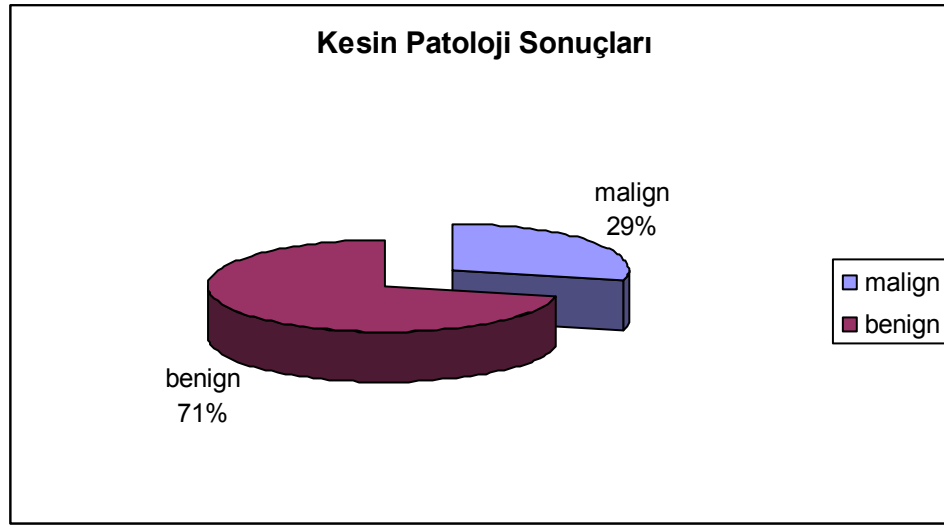
İİAB sonucuna bakıldığında % 4 'ü malign, %14'ü şüpheli, %82'si benign'dir. Olgularda kesin patoloji durumuna bakıldığında %29'u malign, %71'i benign'dir.(Tablo 4)(Şekil 4).

Tablo 4: İİAB ve kesin patoloji durumuna göre dağılımı

		n	%
İİAB	Malign	9	4
	Şüpheli	31	14
	Benign	181	82
Kesin Patoloji	Malign	63	29
	Benign	158	71



Şekil 4: İİAB dağılım grafiği



Şekil 5: Kesin patoloji durumuna göre dağılım grafiği

Kesin patolojide malign ve benign sonucuna göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Cinsiyetlere göre dağılımlarda kesin patoloji sonucuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). (Tablo 5) (Şekil 5).

Tablo 5: Kesin patoloji sonucuna göre cinsiyet özelliklerinin değerlendirilmesi

		Patoloji		•p
		Malign	Benign	
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş		45,76±9,35	45,98±13,84	0,957
		n (%)	n (%)	†p
Cinsiyet	Kadın	51 (%23,4)	142 (%64,2)	
	Erkek	12 (%5,4)	16 (%7,2)	

† : Ki kare testi

Patalojide malign ve benign durumuna göre nodül tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). (Tablo 6).

Tablo 6: Kesin patoloji sonucuna göre nodül tipinin değerlendirilmesi

		Pataloji		†p
		Malign n (%)	Benign n (%)	
Nodül tipi	Kistik	35 (%15,8)	84 (%38)	0,370
	Solid	20 (%9)	50 (%22,6)	
	Miks	11 (%4,9)	31 (%14)	

† : Ki kare testi

Patolojide malign tanısı alan 63 olgunun %12,6'ı IIAB'de malign tanısı; %42,8'i şüpheli tanısı; %44,4'ü ise benign tanısı almıştır. Patolojisi benign gelen 158 olgunun ise %0,6'ü malign; % 2,5'i şüpheli ve % 96,8'i benign tanısı almıştır.(Tablo 7).

Tablo 7: Patoloji durumuna göre IIAB ve değerlendirilmesi

		Patoloji	
		Malign n (%)	Benign n (%)
IIAB	Malign	8 (%12,6)	1 (%0,6)
	Şüpheli	27 (%42,8)	4 (%2,5)
	Benign	28(%44,4)	153 (%96,8)
Toplam		63	158

Patoloji sonuçlarına göre İİAB'nin incelemesi yapıldığında aralarında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,01$). Patolojide malignite oranı %,29 iken; İİAB'de malignite oranı %18'dir. Patolojide malignite tanısı konan 63 (%29) olgunun İİAB'de 40'ı (%18) aynı şekilde malign olarak saptanmış olduğundan testin duyarlılığı %55 olarak; özgüllüğü %96 olarak saptanmıştır. Pozitif pediktif değeri ise %87.6 ve negatif prediktif değeri ise %84 olarak görülmektedir.(Tablo 8).

Tablo 8: Patoloji sonuçlarına göre İİAB Duyarlılık Tablosu

		Patoloji						
		Malign		Benign		Toplam		P
		N	%	n	%	N	%	
IIAB	Malign+Süpheli	35	15,8	5	2,2	40	18	0,006**
	Benign	28	13,2	153	68,8	181	82	
	Toplam	63	29	158	71	221	100	

Sensitivite 55

Spesifisite 96

Pozitif prediktif değer 87

Negatif prediktif değer 84

Mc Nemar test uygulandı

** $p<0,01$

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri sık rastlanılan ve klinik olarak tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Bu nodüllerin çoğu nodüler hiperplaziye bağlı olup, toplumda bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte %4-%7 arasında değişmektedir. (104). 60 yaş üzerinde bu oran %5 olarak belirtilmiş, çocukluk ve adolesan dönemde ise yaklaşık olarak %1,5 oranında bulunmuştur (105). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %2,8 'den fazla olarak bildirilmiştir (106).

Nodüler tiroid hastalıkları nispeten daha yaygın olmasına rağmen tiroid kanserleri daha nadirdir ve tüm malign neoplazmların %1'inden azının oluşturur. Nodüllerin, değişik istatistikî kaynaklarda %1-7,3 oranında malign olduğu bildirilmiştir (107). Tiroid kanserinin teşhisinde öncelikle ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Tiroid fonksiyon testlerine bakılmalı, tiroit ultrasonografisi, gerekiyorsa bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır (108).

Malign ve benign tiroid nodüllerinin ayrımında ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kesin kriterler yoktur ancak ultrasonografi, sintigrafi ve fizik muayene ile belirlenen kriterler ışığında saptanan tiroid nodüllerinin ince iğne biyopsileri ile aspirasyonu ve materyalin sitolojik değerlendirmesi bu yapıdaki lezyonların tanısında standart bir tanı yöntemi haline gelmiştir (109,110).

Bizim çalışmamızda ki amacımız, preoperatif yapılan İİAB sonucu ile postoperatif kesin patoloji sonuçlarını kıyaslamak ve cerrahiye olan katkısını tespit edebilmektir. Tiroid hastalıklarında uygulanacak cerrahi tedavi hastalığın histopatolojik tanısına göre değişiklik gösterir. Benign lezyonlarda subtotal tiroidektomi veya lobektomi yeterli olurken, malignite durumunda totale yakın veya total tiroidektomi yapmak gerekmektedir.

Preoperatif dönemde histopatolojik tanının konulamaması durumunda yetersiz doku çıkarılabilmektedir. Bu durumda geriye bırakılan doku ya radyo aktif iyot ile ablasyon tedavisine tabi tutulmakta ya da ikinci bir ameliyatla çıkarılmaktadır.

Nodüler tiroid hastalıkları kadınlarda erkeklere oranla 5-6 kat daha fazla görülür(111). Çalışmamızda hastalarımızın 193'ü (%87.0) kadın, 28'i (%13.0) erkekdi. Tespit edilen 63 kanser olgusunun 51'i (%81) kadın, 12'si (%29) erkekdi. Sonuçlar literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Yaş ve cinsiyet, nodülün malign olma olasılığı yönünden belirleyici kriterlerdir. 20-40 yaş arası kadınlarda görülen nodüllerin malign olma olasılığı düşük iken erkek cinsiyet ve ileri yaşlarda görülen nodüllerde bu oran artmaktadır(112). Çalışmada da yaşla birlikte malignite olasılığı artmakla birlikte, yaş ve cinsiyet ile malignite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hamming ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada soliter nodülün bulunduğu ve multinodüler guatrli olgularda dominant nodülün en uzun çapının en az 40mm, nodülün solid komponentinin %75 ve üzeri olduğu bir grup hastada malignite oranını %27 olarak bulmuşlardır(112). Fakat bizim çalışmamızda da bir çok yayında belirtildiği gibi nodülün yapısal olarak kistik ya da solid olması ile malignite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu verilerden de anlaşıldığı üzere yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerin, tiroid fonksiyon testleri ve görüntüleme yöntemleri sonucu, nodülün fonksiyonel ve yapısal özelliklerinin tek tek ele alınması yerine, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile elde edilen sonuçların bir bütün olarak görülmesi, tiroid kanseri teşhis ve tedavisinin bu yönde yapılması gerekmektedir.

Bir çok yayın tiroid nodülüne yaklaşımda İİAB tetkikini vazgeçilmez bir adım olarak tanımlamışlardır(5-9). Ameliyat öncesi nodülün tabiatının belirlenmesi cerrahın işini oldukça kolaylaştırmaktadır

Uğurlu ve arkadaşlarının 2008 yılında ülkemizde yayınladıkları 1004 hastanın retrospektif incelenmesi; sonucunda da İİAB'nin duyarlılığının %66,7 , özgüllüğünün ise %95,2 civarında olduğunu bildirilmiştir (113). Ravetto ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları 37895 hastanın retrospektif değerlendirmesinde İİAB'nin

duyarlılığının %58,3-98, özgüllüğünün ise %72-100 arasında olduğunu bildirmiştir (114).

Çalışmamızda İİAB'nin duyarlılığı %55, özgüllüğü %96 olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki değerlerin hem yurt içindeki hemde yurt dışındaki literatürle yakın oranda uyumlu olduğu görüldü. Çeşitli yayınlarda yanlış pozitiflik oranı %1-8, (48-51,53,60). Çalışmamızda yanlış pozitiflik oranı %3,1 olarak bulundu. Bu oranın literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Özgüllüğü ve duyarlılığı arttıran başka bir etken ise ultrasonografi eşliğinde yapılan İİAB'sinin bu değerler üzerinde olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Li ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada ultrasonografi eşlinde alınan İİAB' nin duyarlılığı % 81,1 , özgüllüğü ise % 93,6 olarak bulunmuştur(115).

İİAB sonucu benign olan hastaların %15.4'de kesin patoloji sonucu malign geldi. Şüpheli lezyonlarda dahil edildiğinde kesin patolojide malign olduğu tespit edilen hastaların %26'sında İİAB sonrası malignite bulundu. Burada asıl tartışma konusu ameliyat öncesi dönemde hastaya ait diğer klinik verilerinde uygun bir şekilde değerlendirilip, en faydalı cerrahi seçeneğin belirlenmesidir. Ameliyat sırasında cerrahın nodulün kıvam, boyut gibi fiziksel özelliklerini, çevre dokularla olan ilişkisini değerlendirmesi faydalı olacaktır.

Miller ve arkadaşları İİAB'nin kullanımı ile beraber tiroid operasyonuna giden hastaların oranının %48'den %24' e düştüğünü ve operasyon sonrası kanser bulma oranının da %12'den %14'e çıktığını belirtmişlerdir(116).Caplan ve arkadaşları tiroid operasyonuna giden hastaların oranının %61'den %33'e düştüğünü ve operasyon sonrası kanser bulma oranının da%18'den %39'a çıktığını belirtmişlerdir(117). İİAB'nin bu etkisi de kullanımını arttıran avantajlarından biridir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tiroid nodüllerinin tanı ve tedavisinde ince iğne aspirasyonu günümüzde altın standardını halen korumaktadır. Bizim çalışmamızla beraber literatür incelendiğinde İİAB'nin duyarlılık , özgüllük ve doğruluk oranlarının yüksek olması operasyona alınan hasta sayısını azaltması ve operasyon sonrası belirlenen karsinoma oranını arttırması, dezavantajlarının göreceli olarak az olması, komplikasyonlarının sık rastlanmaması, uygulamanın kolay olması tercih edilen bir tanı yöntemi olarak gösterilmesi doğaldır.

Ancak hastanın klinik bulguları ve diğer tanı testlerinin sonuçları da her zaman göz önüne alınmalı ve negatif sonuçlar her zaman kesin sonuç olarak değerlendirilmemelidir.Hasta mutlaka yakından takip edilmeli ve malignite telkin edecek bulgu ve semptomlar için dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda da karşılaştığımız gibi İİAB tekniğinin duyarlılığını azaltan en önemli iki faktör; şüpheli lezyonlar ve yanlış negatif sonuçlardır. Duyarlılık ve özgüllük değerlerinin, deneyimli kişiler ve USG eşliğinde İİAB yapılarak örnekleme hatalarının azaltılması,sitolojik materyalin özenli bir şekilde hazırlanması, hazırlanan sitolojik materyalin deneyimli patologlar tarafından değerlendirilmesi sağlanarak artırılması mümkün olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Yetkin E. Tiroidektomi komplikasyonları. In: İşgör A. Tiroit hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 583-95.
2. Ünal A. Tiroit kanserleri. Klinik Cerrahi Onkoloji Dergisi. 1997; 27: 351-60.
3. Kukora JS. Tiroit Kanseri. In: Cameron JL. Güncel Cerrahi Tedavi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık. 2001: 583-9.
4. Welbourn RB.Highlights from endocrine surgical history.World j Surg. 1996:345-4.
5. Tapscott WJ.A Brief history of Thyroid surgery. Current Surgery.2001:231-2.
6. Welbourn RB. The History of Endocrine Surgery. In: S.S. Spencer. Principles of surgery. 7th ed.New York: Mc Graw Hill Publications, 1999: 1661-2.
7. Shuja A.History of Thyroid surgery.Professional Med J 2008 :1221-4
8. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Long term follow up of Graves Ophthalmopathy. Surg Ophtalmology. 1996; 103: 958-62.
9. Razack MS, Lore JM, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total throidectomy for Graves disease. Head and Neck Surg. 1997; 19: 378-83.
10. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid .In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC .Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 1661-87.
11. Acar H, Ergin K. Tiroid Cerrahisi. In: Gürsoy E.Endokrin Cerrahi. Ankara: Yargıçoğlu Matbası, 1985:12-9.
12. Ojeda V.S. Parathyroid Infarcts After Tracheostomy. New Zeland Medical Journal. 1997, 86: 477-8.

13. Snell RS. Head and neck. In: Snell RS. Clinical Anatomy for Medical Student, 4th ed. Boston: Little-Brown Comp, 2001: 717-940.
14. Kuran O. Glandula Thyroidea. In: Gökmen FG. Sistematik Anatomi. 1.baskı. İstanbul: Filiz Kitapevi, 1997: 579-83.
15. Skandalakis JE, Skandalakis PN. Anatomy of the Thyroid Gland. In: Skandalakis LJ. Surgical Anatomy and Technique. New York: McGraw-Hill, 1995: 11-97.
16. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. In: Arıncı K, Ersoy M. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 2.baskı. Adana: Nobel Tıp Kitapevi, 1990: 497-500.
17. Keith LM. Neck. In: Arthur FD. Clinically Oriented Anatomy. 4th ed. Toronto: ST Comp, 1995: 1030-1.
18. Skandalakis JE, Gray SW. Anatomical Complications in General Surgery. In: Rowe SJ. Surgical Anatomy and Technique. New York: McGraw-Hill Book Comp, 1986 :256-23.
19. Hansen JT. Embryology and Surgical Anatomy of the Lower Neck and Superior Mediastinum. In: Faik SA. Thyroid Disease, Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997:546-123.
20. Thompson NW. Thyroid Gland. In: Greenfield LJ. Surgery, Scientific Principles and Practices. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers. 1997 : 1283-1308.
21. Attie JN, Khafif RA. Preservation of Parathyroid Gland During Total Thyroidectomy: Improved Technique Utilizing Microsurgery. Am J Surg. 1975; 130: 399-404.
22. Halsted WS, Ewans HM. The Parathyroid Glandules, Their Blood Supply and their Preservation in Operation Upon the Thyroid Gland. Ann Surg. 1907; 47: 489-94.
23. Katz AD. Parathyroid Auto-Transplantation in Patients With Parathyroid Disease and Total Thyroidectomy. Am J Surg. 1981; 142: 490-3.

24. Kaynaroğlu ZV. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. In: Sayek İ. Temel Cerrahi. 2.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996 : 1523-4.
25. Henry JF, Denizot A, Bellus JF. Papillary thyroid carcinomas revealed by metastatic cervical lymph nodes. *Endocr Surg.* 1992; 9: 349 .
26. Hilger AW, Thompson SD et al. Papillary carcinoma arising in athyroglossal duct cyst: A case report and literature review. *J Laryngol Otol.* 1995; 109: 11-24.
27. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In: Savetsky L. *Surgical Pathology of the Thyroid.* Philadelphia: W B Saunders, 1990: 123-45.
28. Le Douarin N, Le Lievre C. Embryologie experimentale: Demonstration de l'origine Neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranchial chez l'embryon de poulet. *Academie des Sciences.* 1970; 270: 2857-67.
29. Pearse AGE, Cavalleira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature.* 1967; 214: 929-33.
30. Mansberger AR Jr, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin. North Am.* 1993; 73: 727-31.
31. Pearce SHS, Brown EM. The genetic basis of endocrine disease: Disorders of calcium ion sensing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2030-43.
32. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. In: Clark OH, Duh QY . *Textbook of Endocrine Surgery.* Philadelphia: WB Saunders Philadelphia, 1997: 778-94.
33. Hershan JH, Pittman JA. Response to synthetic thyrotropi- releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol.* 1970; 31: 457-60.
34. Guyton CA. Thyroid hormon physiology. In: Weller H, Wiley RL. *Textbook of medical physiology.* Seventh edition. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1986: 1172-86.

35. Clark HO. Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands. In: Schwartz SI. Principles of Surgery. 6th ed. Missouri: Mosby Company, 1985: 456-9.
36. Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfih PG. Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. J Am Surg. 1981; 90: 747-56.
37. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. Endocrinol Rev. 1981; 2: 87-101.
38. Ingbar HS, Brauerman EL. Genetic Factors in Thyroid Disease. In: Lewis E, Sidney H. Werner's the thyroid: Fundamental and clinical text. New York: JB Lippincott Company, 1989 :113-35.
39. Greenspan FS. The problem of the nodular goitre. Med Clin N Am. 1991; 1: 195-209.
40. Shimkin PM, Sagerman RH. Lymphoma of the thyroid gland. J of Radiology. 1969; 92: 812-44.
41. Bouknight AL: Thyroid physiology and thyroid function testing. Otolaryngol Clin North Am 2003;36-9.
42. Singer AP. Clinical Approach to Thyroid Function Testing. In: Falk SE. Thyroid Disease. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Raven. 1997: 41-52.
43. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. Eur Radiol 2001;11:2411-2424.
44. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalance, diagnosis, significance and management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29(1) 187-203.
45. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocrine Reviews 2003; 24(1):102-132.
46. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, et al. Aspiration biopsy cytology in nodules of the thyroid gland suspect to be malignant. Surg. Clin North Am. 1979:1432-275.

47. Thompson WN. Diagnostic techniques for single thyroid nodule. In: Bell WN. Current Surgery. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1983: 255-9.
48. Dent LT, Kukorova JS, Mc Combs PR, Leibrandt TJ. Surgical tips solitary thyroid nodule. J Am Surg. 1989; 12: 367-84.
49. Bugins SP, Young JEM, Archibalt SD, et all. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. Surg. Clin North Am. 1986; 45: 152-537.
50. Burrow GN. Aspiration needle biopsy of the thyroid. Ann Intern. Med. 1981; 95: 536-7.
51. Grant CS, Hay ID, Gough IR. Long-term follow-up of patients with thyroid nodules fine needle aspiration cytologic diagnoses. Surgery. 1989; 106: 980-6.
52. Greer AM. The thyroid gland. J Am Surg. 1990; 14: 147-68.
53. Thompson WN. Current diagnostic techniques for single thyroid nodule. Ann Intern. Med. 1983; 40: 255-9.
54. Nishiyama N, Sodd VJ, Berke RA, Saenger EL. Ecaluation of clinical value of I-123 and I-131 thyroid disease. J Nucl, Med. 1974; 15: 261-7.
55. Wyngaarden BJ. Aspiration Biopsy of Thyroid Nodule. In: Smith HL. Textbook of medicine. 4th ed. Philadelphia-Tokyo: W.B. Saunders Company, 1988; 1315-40.
56. Van Herler A J, Ich P, Ljung BE, et all. The thyroid nodule. Ann Intern Med. 1982
57. Rojeski TM, Gharrib H. Noduler thyroid disease: Medical progress. N Eng J Med 1984; 313: 428-34.
58. Middlesworth VL. The thyroid gland. In: Ingbar HS, Brauerman EL. A practical clinical treatise. Chiacago-London: Year Book Publisheres Inc. 1986: 648-75.
59. Ingbar HS, Brauerman EL. The thyroid. In: Robert D. Fundamental and clinical text . 9th ed. New York: JB Lippincott Company. 1989: 389-97.

60. Block MA. Fine needle aspiration and lesions of the thyroid. *Int. Adv Surg Oncol.* 1982; 5: 134-8.
61. Conard RA, Rall JE, Sutow WW. Thyroid nodules as a late seguela of radioactive fallout in a Marshal Island population exposed in 1954. *N Eng J Med.* 1966; 274: 1391-422.
62. Refetooff S, Harrison J, Karansfilski BT, et all. Continuing occurence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in the infancy and childhood. *N Eng J Med.* 1975; 292: 171-202.
63. Griffin JE. Southwestern internal medicine conferance: Management of thyroid nodules. *MJ Med Scien.* 1988; 296: 336-45.
64. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz SI. *Principles of Surgery.* 7th Ed. New York: Mc Graw Hill, 1999:648-9.
65. Hanks JB. Thyroid. In: Sabiston DC. *Textbook of Surgery.* 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp. 2001: 603-28.
66. İşgör A. Multinodüler guatr. In: İşgör A. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp, 2000: 233-8.
67. Peter HJ, Burgi U, Gerber H. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: Brawerman LE, Utiger RD. *The thyroid.* 7th Ed. New York: Lippincott-Raven, 1996: 890-908.
68. Burgi U, Gerber H, Peter HJ. Transformation of normal thyroid into colloidal goiter in rats and mice. *Endocrinol.* 1994; 135: 2688-97.
69. Gharib J, James EM, Charboneaud JW. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *N Eng J Med.* 1987; 317: 70-92.
70. Molitch ME, Beck JR, Deisman M, et al. The cold thyroid nodule: analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev.* 1984; 5: 184-8.

71. Uysal AR. Tirotoksikoz ve hipertiroidizm. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp, 2000: 299-308.
72. Van Soestbergen MJM, Van der Vijver Jcn, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: A comparison with Graves' disease. J Endo Invest. 1992; 15: 797-812.
73. Oğuz M, Cihan A, İşgör A. Tiroiditler. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp, 2000; 465-73.
74. Cusick EL, Krukowski ZH, MacIntosh CA, et al. Risk of neoplasia and malignancy in dominant thyroid swellings. BMJ. 1991; 30: 22-7 .
75. Hayles AB, Johnson LM, Beahrs OH, et al. Carcinoma of the thyroid in children. Am J Surg. 1963; 106: 735-42.
76. Harness JK, Thompson NW, Nishiyama RH. Childhood thyroid carcinoma. Arch Surg. 1971; 102: 278-301.
77. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. Acta endocrinol. 1989; 121: 197-9.
78. Retetoff S, Harrison J, Karanfilski, et al. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. N Engl J Med. 1975; 292: 171-87.
79. Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, et al. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. Evaluation of 1056 patients. N Engl J Med. 1976; 294: 1019-147.
80. Crile G, Esselstyn CB, Hawk WA. Needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. N Engl J Med. 1979; 301: 997-1010.
81. Williams ED, Doniach I, Bjornason O, et al. Thyroid cancer in an iodine rich area: A histopathological study. Cancer. 1977; 39: 215-40.
82. Cuello C, Correa P, Eisenberg H. Geographic pathology of thyroid carcinoma. Cancer. 1969; 23: 230-9.

83. Grossman R, Tu SH, Duh QY, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer: An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg.* 1995; 130: 892-6.
84. Ohta S, Katsura Y, Shimada M, et al. Ataxia telangiectasia with papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1986; 8: 255-7.
85. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. In: David C. Sabiston, Jr., H. Kim Lyerly. *Textbook of Surgery.* 15th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 629-37.
86. DeAndrade, MA. A review of 128 cases of posterior mediastinal goiter. *World J Surg.* 1977; 1: 789-92.
87. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A 12 year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med.* 1993; 13: 699-710.
88. Rossi RL, Cady B. Differentiated carcinoma of the Thyroid Gland. In: Cady B, Rossi RL. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands.* 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 139-55.
89. Thakker RV, Dynford-Thomas D, Fierro-Renoy JF, De Groot LJ. Etiology of thyroid cancer. In: Wheeler MH, Lazarus JH. *Diseases of the thyroid, Pathophysiology and Management.* 2nd ed. London: Chapman and Hall Medical, 1994: 281-7.
90. Duffy BJ, Fitzgerald PJ. Cancer of thyroid in children: A report of twenty eight cases. *J Clin Endocrinol.* 1950; 10: 1296-301.
91. Jossart GH, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. In: Wells SA. *Current Problems in Surgery.* New York: St Louis Mosby-Year Book. 1994: 994-1004.
92. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral Lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery.* 1987; 654-7.
93. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988; 104: 947-53.

94. Björkman U, Ekholm R. Biochemistry of thyroid hormone formation. In: Greer MA. The thyroid gland. New York: Lippincott Raven Comp, 1990: 83-125.
95. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med. 1994; 331: 847-53.
96. Thompson N, Backdahl M, et al. Clinical features and management of thyroid cancer. In: Wheeler MH, Lazarus JH. Diseases of the thyroid; Pathophysiology and management. London: Chapman and Hall Medical, 1994: 367-72.
97. Mazzaferri EL. Undifferentiated thyroid carcinoma and unusual thyroid malignancies. In: Mazzaferri EL, Saman NA. Endocrine tumors. 3th ed. Boston: Blackwell Scientific, 1993: 312- 78.
98. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. Ann Surg. 1994; 220: 237-50.
99. Moley JF. Medullary thyroid cancer. Surg Clin North Am. 1995; 75: 405-20.
100. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz. Medullary thyroid cancer; analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. In: M, Sutcliffe S, Panzarella T. Thyroid. London: WB Saunders comp, 1996: 305-10.
101. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. J. P. Cancer . 1996; 77: 1556-65.
102. Hoie J, Jorgensen OG, Steinwig AE, Langmark F. Medullary thyroid cancer in Norway. Acta Chir Scand. 1988; 154: 339 -43.
103. Tan RK, Robert K, Finley I, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24 year experience. Head Neck. 1995; 17: 41-8.
104. Kini, Sudha R. Thyroid Cytopathology: A Text And Atlas , 1st Edition 2008; 123-170.

105. Franco L, Lucia V, Simonetta B, Alberto T, Pietro Z, Maria Cristiana M, Diego C, Fanco B. Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate Scintigraphy and Fine-needle Aspiration Cytology in Patients with Solitary Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Anticancer Research*. 2004; 24: 2531-4.
106. Erdoğan G. Tiroid glandının neoplastik hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 1990; 10 : 427-42.
107. Wang C, Cropp LM. The epidemiology of the thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997; 26 : 189-218.
108. John S, Kukora MD, FACS Thyroid Carcinoma Current Surgicaltherapy. 2001; 11: 588.
109. Ekinçi C, Soyner I ,Aksu Ö. Tiroid lezyonlarında ince iğne aspirasyon sitolojisinin önemi. *Klin Cerrahi Dergisi*. 1994;2:269-273
110. Humprey R, Gardner MB, Chir B, Ducatnon BS. Predictive value of fine needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions. *Cancer* 1993;71:2598-2603
111. Mazafferli EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993; 328: 553-56.
112. Kaynaroglu V. Tiroid ve paratiroid, Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. In: Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 176-92.
113. Uğurlu At All, Evaluation Of Thyroid Nodules In Turkish Population; *Intern Med*. 2008;47(4):205-9. Epub 2008 : 15.
114. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: A retrospective study in 37,895 patients. *Cancer*. 2000; 90: 325-9.
115. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2010;32(1):76-80. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2010.01.018

116. Miller JM, Hamburger JI, Kini SR. The impact of needle biopsy on the preoperative diagnosis of thyroid nodules. Henry Ford Hosp. Med J. 1980;185-99.
117. Caplan RH, Strutt PJ, Kiksen WA, Wester SM. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Wis. Med. J. 1991;90:285-8.