



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ULTRASONOGRAFİ (US) KILAVUZLUĞUNDA İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİYOPSİSİ (İİAB) İLE BENİGN SİTOLOJİK TANI
ALMIŞ TİROİD NODÜLLERİNDE TEKRAR İİAB İLE TAKİBİN US
ÖZELLİKLERİ İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALEV DOLU

DANIŞMAN

DOÇ. DR. E.UMUT ÖZYER

ANKARA-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım üniversitemizin kurucu rektörü

Sn. Prof. Dr. Mehmet Haberal' a,

Rektörümüz **Sn. Prof. Dr. Ali Haberal'a**

Başkent Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı **Sn. Prof. Dr. Ahmet Muhteşem Ağildere' ye,**

Öğretim Üyelerimiz

Sn. Prof. Dr. Emin Alp Niron' a,

Sn. Prof. Dr. Mehmet Coşkun'a,

Sn. Prof. Dr. Fatih Boyvat' a,

Sn. Prof. Dr. Cüneyt Aytekin' e,

Sn. Prof. Dr. Nefise Çağla Tarhan' a

Sn. Prof. Dr. Nihal Uslu' ya,

Sn. Doç. Dr. Tülin Yıldırım' a,

Sn. Doç. Dr. Fuldem Yıldırım Dönmez' e,

Sn. Doç. Dr. Koray Hekimoğlu' na,

Sn. Yrd. Doç. Dr. Ali Harman' a,

Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Feride Kural' a,

Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Kemal Murat Haberal' a,

Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Hale Altunoğlu'na

Tez danışmanım **Sn. Doç. Dr. Umut Özyer' e,**

Birlikte çalıştığım araştırma görevlilerine, radyoloji bölümü çalışanlarına ve destekleri için aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 2. Tiroid Bezi	3
2.2.1. Embriyolojisi	3
2.2.2. Anatomisi	4
2.2. 3. Histolojisi	8
2.2.4. Fizyolojisi.....	8
2.2.4.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgı Mekanizması	9
2.2.4.2. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması	10
2.3. Tiroid Bezinin Patolojileri	10
2.3.1. Tiroid bezinin nodüler hastalıkları	11
2.3.2. Tiroid Neoplazmları	16
2.4. Tanı Yöntemleri	18
2.4.1. Biyokimyasal Yöntemler.....	19
2.4.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri	19
2.4.2.Tiroid Bezinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	21
2.4.2.1. Tiroid Ultrasonografisi (US)	21
2.4.2.2.Ultrasonografi temel fizik.....	21
2.4.2.3 Tiroid bezinin ultrasonografi ile değerlendirilmesi	23

2.4.2.4. Benign ve malign nodüllerin ultrasonografik özellikleri.....	24
2.4.2.5. Tiroid bezinin diğer radyolojik inceleme yöntemleri	33
2.4.2.6. Tiroid Sintigrafisi	33
2.5. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi	34
2.5.1. Tiroid İİAB endikasyonları	37
2.6. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4.BULGULAR	44
5.TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

AMA	: Antimikrozomal antikor
APUD	: Amin prekürsör uptake decarboxylase
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DIT	: Diiodotirozin
FT3	: Serbest T3
FT4	: Serbest T4
FTI	: Serbest Tiroksin indeksi
GN	: Gerçek negatif
GP	: Gerçek pozitif
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
LAP	: Lenfadenopati
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
MIT	: Monoiodotirozin
MNG	: Multinoduler guatr
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
RIU	: Radyoaktif iyod uptake
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
T.C.S.B.	: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
Tc-99m	: Teknesyum-99m
Tg	: Tiroglobulin
TRH	: Tiroid releasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TSI	: Tiroid stimulan immunoglobulin
US	: Ultrasonografi
PPD	: Pozitif prediktif değer
NPD	: Negatif prediktif değer

TABLÖLAR

Tablo 1: Benign ve malign tiroid nodülleri ayırımında güvenilir ultrasonografi bulguları.....	24
Tablo 2: 1 cm ve üzeri nodüllerde İİAB açısından tavsiyeler	38
Tablo 3: Cinsiyetler arası nodül analiz	45
Tablo 4: İç komponente göre malign ve benign nodüllerin analizi	45
Tablo 5: İç eko yapılarına göre malign ve benign nodüllerin istatistiksel analizi.....	46
Tablo 6: Kalsifikasyon varlığına göre nodüllerin istatistiksel analizi	47
Tablo 7 : Boyut artışının malign ve benign nodüller arası dağılımı	47
Tablo 8 : Nodül boyutunun malign ve benign nodüller arası dağılımı	48
Tablo 9 : Hipoekoik-tek nodüller ve hipoekoik-tek ve boyut artışı gösteren nodüllerin malign ve benign grub arası dağılımı	49
Tablo 10 : Nodül sayısının malign ve benign grub arasında dağılımı	49
Tablo 11: Lenf nodu varlığı ve boyut artışının malign ve benign grub arası dağılımı	50
Tablo 12 : Farklı US özellikleri için duyarlılık, özgüllük, PP, NP ve p değerleri	51
Tablo 13: Malignite riskini artıran US özelliklerinin P ve Odds değerleri.....	58

ŞEKİLLER

Şekil 1: Tiroid bezi embriyolojisi	4
Şekil 2: Tiroid bezi çevre vasküler ve kas yapılarının birbirleri ile olan ilişkilerini gösteren tiroid bölgesinin horizontal kesiti.	5
Şekil 3: Tiroid bölgesinin ultrasonografik horizontal kesit görüntüsü. T, tiroid; K, karotis; SM, sternokleidomastoid kası	5
Şekil 4: İstmus (oklar) tiroid bezinin inferior sınırında horizontal düzlemde gösterilmiştir.....	5
Şekil 5: Tiroid bezinin arterleri	7
Şekil 6: Tiroid bezinin venleri	7
Şekil 7: Solid yapıda tiroid nodülü	25
Şekil 8: Spongiform yapıda karışık nodül.....	26
Şekil 9: Pür kistik nodül.....	26
Şekil 10: Hiperekojen nodül	27
Şekil 11: Hipoekojen nodül.....	27
Şekil 12: İzoekojen nodül	27
Şekil 13: Hipoekoik Rim.....	28
Şekil 14: Düzenli kenar.....	29
Şekil 16: Yumurta kabuğu kalsifikasyonu	30
Şekil 17: Makro ve mikrokalsifikasyon	30
Şekil 18: Avasküler nodül.....	31
Şekil 19: İntranodüler kanlanma	32
Şekil 20: Periferel kanlanma	32
Şekil 21: Tiroid İİAB işlemi	36
Şekil 22: Tiroid nodüllerinde değerlendirme	40

Şekil 23: Nodüllerin 6-12 aylık intervalde yapılan 2. İİAB'de sitolojik değerlendirilme sonucu.....	44
--	----

ÖZET

Giriş : Tiroid nodülleri toplumda yaygın olarak görülmektedir. Popülasyonun % 4' ü palpabl, %67 'si ultrasonografi (US) ile tespit edilen nodüle sahiptir. Yapılan otopsilerde tiroid nodül prevalansı %50 olarak bulunmuş olup % 5'i malign özelliktedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerinde tanımlanmış en iyi cerrahi dışı tanı metodudur. Güvenli, ucuz, minimal invazif ve sensitif olması avantajları olup yüksek oranda tanı koydurucudur.

Amaç : US kılavuzluğunda İİAB ile benign sitolojik tanı almış tiroid nodüllerinin takibinde; malignite şüphesi ile tekrar İİAB gerektirecek anlamlı ultrasonografi (US) bulgularını belirlemektir. Bu sayede yalancı negatif İİAB sonucu ile kaçırılan malign olguların azaltılması, aynı zamanda malign potansiyeli düşük nodüllerde tekrar İİAB ile takibin azalmasının sağlanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve yöntem : Ocak 2009 – Şubat 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinin çeşitli kliniklerinden yönlendirilen 513 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya ilk İİAB sonucu benign olan ve takipte 6-12 aylık aralıkta tekrar ultrasonografi (US) ve ardından İİAB yapılan hastalar dahil edildi. Ultrasonografi (US) özellikleri olarak boyut artışı, ekojenite , iç yapı (solid/kistik), nodül sayısı, kalsifikasyon varlığı, atipik lenfadenopati ve lenfadenopati boyutunda artış dikkate alındı. Multinodüler tiroid bezi olan hastalarda çalışmaya dahil edilen nodül ; girişimsel radyoloji raporunda İİAB yapıldığı belirtilen nodül şeklindedir. Girişimsel radyoloji raporunda aynı nodülden İİAB yapıldığı kesin olarak anlaşılamayan nodüller ve ilk İİAB işlemi sonrasında US'de iç yapısı bozulan nodüller, aynı nodülden tekrar İİAB yapıldığı kesin olmadığı için çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular : 513 benign nodülün ikinci sitolojik değerlendirilmesinde 498 'i benign , 15 'i malign özellikte izlendi. İstatiksel analizde malign nodüllerde mikrokalsifikasyon (duyarlılık % 60, özgüllük % 74,5), hipoekoik ve tek olmak (duyarlılık % 46,7, özgüllük % 91), hipoekoik tek ve boyut artışı olması (duyarlılık % 46,7, özgüllük %95,4) , atipik lenf nodu varlığı (duyarlılık % 33,3, özgüllük % 95) en sık bulunan ultrasonografi (US) özellikleri olarak izlendi (p<.05). Nodül boyutu, boyut artışı ,komponent , sayı gibi özelliklerin malignite ile anlamlı ilişkisi bulunmadı. Benign nodüllerde anlamlı olarak sık

izlenen ultrasonografi (US) özelliği olarak kistik yapı, izoekojenite ve hiperekojenite gözlemlendi.

Sonuç: Bir nodülde mikrokalsifikasyon bulunması, hipoekoik ve tek olması; hipoekoik, tek ve boyut artışı göstermesi ve atipik lenf nodu varlığı malignite riskini artıran önemli US özellikleri olarak izlendi. İzoekojenite ve hiperekojenite, kistik iç yapı, benign nodülü anlamlı olarak destekleyen bulgulardı. Çalışmamızda, tek bir US özelliğinin anlamlı malignite riskini göstermediğı ancak birkaç bulgunun bir arada bulunduğu durumlarda malignite riskinin anlamlı olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülleri, tiroid ultrasonografisi, ince iğne aspirasyon biyopsisi.

ABSTRACT

Background: Thyroid nodules are common .Up to 5% of the population have a palpable nodule and on ultrasound , 50 % of the population will have subclinical thyroid nodules. Of the these, approximately 5% will be malignant. Fine needle aspiration cytology (FNAC) is the best method in the diagnosis of thyroid nodules.It is safe , cost-effective and most accurate method for differentiating benign from malignant thyroid nodules.

Objective: US-guided cytology in the management of benign thyroid nodules diagnosed by FNA; with suspected malignancy will require significant re-FNA to determine the US indications. In this way, the number jumped malignant FNA cases with false-negative results may be reduced; also low malignant potential unnecessary repetition rate nodule FNA could also be reduced.

Materials and methods: January 2009 - February 2014 , 513 patients were evaluated retrospectively redirected from various clinics of Baskent University Faculty of Medicine, Ankara Hospital . Inclusion criteria for the study; first with benign FNA results and follow-up in the 6-12 month range again ultrasonography (US) and then were included patients who underwent FNA. Ultrasonography (US) features increased in size, echogenicity, internal structure (solid / cystic), the number of nodules, the presence of calcification, and atypical lymphadenopathy and increase in size lymphadenopathy were considered. Included in the study in patients with multinodular thyroid nodules; nodules indicated that FNA is performed in interventional radiology report. Interventional radiology report from the same nodule FNA done that can not be understood as a certain internal structure of the nodules and nodules in the US deteriorated after the first FNA procedure, were excluded from being certain that again for the same nodule FNA done.

Results: 498 nodules in the evaluation of cytological 'i benign, 15 of them are malignant. Statistical significant (p <.05) finding of malignancy were microcalcification (sensitivity,60%; specificity74.5%), hypoechogenicity and to be single (sensitivity,46,7%; specificity 91%), hypoechogenicity and to be single and increase in size (sensitivity,46,7%; specificity 95.4%), lymph node presence (sensitivity, 33.3%; specificity%95) . Nodule size, increase in size, components, number of nodule were not associated with malignancy. The US finding for benign nodules were isoechogenicity, hyperechogenicity , cystic appearance .

Conclusion: Microcalcifications, hypoechogenicity and to be single ,hypoechogenicity and to be single and increase in size , lymph node presence that important US properties increased the malignancy .Hyperechoic , cystic internal structure as a significant supporting evidence benign nodules. In our study, only one US feature is not the hallmark of malignancy diagnosis but in cases where a combination of several suspicious findings showed significant residual risk of malignancy was observed.

Keywords: thyroid nodules, thyroid ultrasonography, Fine needle aspiration.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri yaygın bir klinik problemidir. Genel popülasyonda %4-7 arasında bulunmakta olup %5'i malign karakter taşımaktadır. Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %50'sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda ultrasonografi (US) ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir (1). Bu oran düşük olsa da, tiroid kanserlerinin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve erken tedavilerinde yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanıları çok önemlidir.

Tiroid nodüllerinde klinik ve diagnostik yaklaşımda rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte benign ve malign lezyonların ayrımı bu tetkiklerle kesin olarak yapılamamaktadır.

1980'lerin başından beri uygulamalarda geniş yer bulan ince iğne aspirasyonu ile yapılan biyopsiler cerrahi için hasta seçiminde önemli bir yer tutmaktadır (1). Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), benign tiroid nodüllerinin malign tiroid nodüllerinden ayrımında günümüzde en güvenilir teşhis yöntemi olarak kabul edilmektedir. Tehlikesiz, hastalar tarafından iyi tolere edilen, komplikasyonu az, az maliyetli ve yüksek doğruluklu sonuç veren bir yöntem olduğundan, İİAB tiroid nodüllerinin teşhisinde ilk tercihtir (2,3).

Yapılan çalışmalarda; tiroid bezinde tek veya birden çok nodülü olan hastalarda tiroid kanseri olasılığının, nodül sayısından bağımsız olduğu saptanmıştır (4,5). Tiroid kanserini ekarte etmek için, tüm nodüllerin İİAB ile değerlendirilmesi önerilmektedir (6). Ancak her nodüle İİAB yapılması mümkün olmadığından, araştırmaların çoğu malignite ile anlamlı ilişkisi olan ultrasonografik özelliklerin belirlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır.

Bu çalışmada, Başkent Üniversite Ankara Hastanesinde Ocak 2009 – Şubat 2014 tarihleri arasında US kılavuzluğunda İİAB yapılan ve benign sitolojik tanı almış tiroid nodüllerin takibinde tekrar İİAB gerektirecek US endikasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu sayede yalancı negatif İİAB sonucu ile atlanılan malign olgu sayısı

azaltılabilecek; aynı zamanda malign potansiyeli düşük nodüllerde gereksiz tekrar İİAB oranı da düşürülebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Tiroid terimi Grekçe'deki kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır. Tarihte ilk olarak Galen (129-198) bezi tarif etmiştir (7). Tiroid bezi adını tarihte ilk kez Bartholomeus Eustachius kullanmıştır. Rönesans döneminde Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir (7,8). İlk zamanlarda tiroid bezinin fonksiyonu olarak larinksi kayganlaştırması, beynin şişmesini önlemek için kan deposu olması, kadınların boyunlarını güzelleştirmesi gibi varsayımlar öne sürülmüştür. Tarihte ilk defa tiroid bezine cerrahi girişimi Egina'lı Paulus, ilk tiroidektomiye ise M.S. 952 senesinde Albucasis adındaki Faslı hekim gerçekleştirmiştir (7). İlk cerrahi girişimi 1170 yılında Roger Frugardi tarafından tanımlanmıştır (8). Kocher, 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisi, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır (8). Tiroid bezinin ana hormonu tiroksini Kendall 1915 yılında kristalize etmiş; Harrington ise 1926 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin'i tanımlamıştır (7,8). 1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır (9,10).

2. 2. Tiroid Bezi

2.2.1. Embriyolojisi

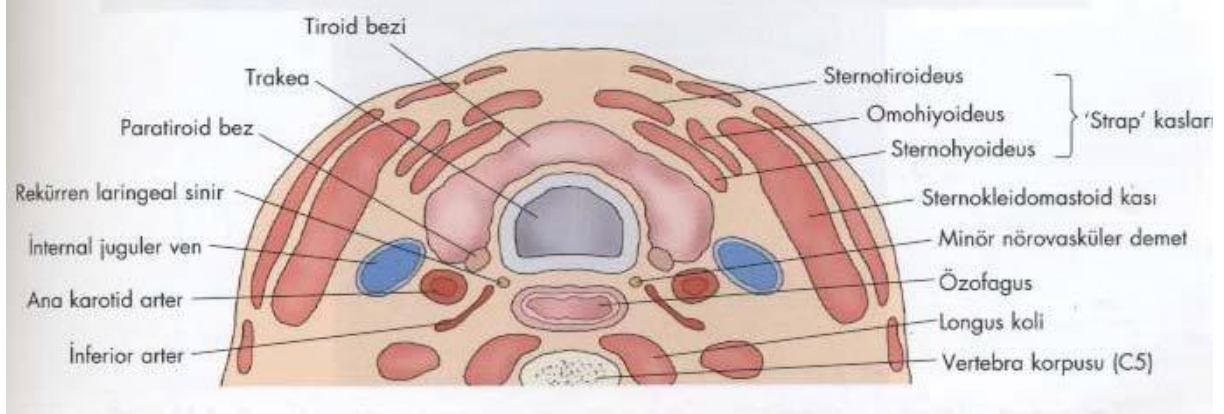
Gestasyonun yaklaşık 24. gününde, brankial arkus ve faringeal poşların gelişimi sırasında, primitif farinksin tabanında, orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi gelişmeye başlar. Başlangıçta ağız dil köküne açılan divertikül şeklindedir. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken, hem ventrale hemde her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid bezi şeklini alır (Şekil 1) (11). Divertikülün ağzının açık kalan kısmı foramen çekum adını alır. Foramen çekumdan aşağı doğru uzanan kanala duktus tiroglossus adı verilir. Tiroglossal kanal

çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve 7. haftanın sonunda tiroid son şeklini alır (11,12). Gebeliğin 15-16. haftalarında fetus tiroid glandında follikül formasyonu ve iyot konsantrasyonu ile kolloid yapımı ve hormon sentezi başlar. Ayrıca bu dönemde primitif hipofiz hücrelerinden de tiroid stimüle edici hormon salınımı başlar. Tiroide yer alan diğer bir hücre ise krista nöralisten köken alan (ektodermal orijinli) parafoliküler hücreler yada C hücreleri adı verilen, kalsitonin salgılayan hücrelerdir (13). Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksen fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) doğumdan sonra birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeyine ulaşır (13).

Şekil 1: Tiroid bezi embriyolojisi

Tiroid bezi çoğunlukla iki yan lob ve önde yan lobları birbirine bağlayan istmus parçası olmak üzere üç parçadan meydana gelir. Bazı vakalarda (%25-30) piramidal lob denilen dördüncü parçasıda bulunabilir. Piramidal lob istmustan yukarıya doğru uzanan dar bir parça olup, şekil ve uzunluğu şahsa göre çok değişiktir. İstmus trakea'nın önünde 3. ve 4. kıkırdak halkaları yüksekliğinde bulunur, bazen 2. hatta 1. trakeal halkaya kadar çıkar. Çok az vakada istmus parçası bulunmayabilir (11). Tiroid bezinin anteriorunda sternotiroid, omohyoid, sternohyoid ve sternokleidomastoid kaslarından oluşan “strap” kasları bulunur . Sternohyoid ve omohyoid kasları ultrasonografide (US) bezin anteriorunda ince, hipoekoik bantlar şeklinde

görülür. Sternokleidomastoid kası ise bezin anterior ve lateralinde uzanan daha büyük oval şekilli bant olarak izlenir (şekil 2,3,4).



Şekil 2: Tiroid bezi çevre vasküler ve kas yapılarının birbirleri ile olan ilişkilerini gösteren tiroid bölgesinin horizontal kesiti.



Şekil 3: Tiroid bölgesinin ultrasonografik horizontal kesit görüntüsü. T, tiroid; K, karotis; SM, sternokleidomastoid kası



Şekil 4: İstmus (oklar) tiroid bezinin inferior sınırında horizontal düzlemde gösterilmiştir.

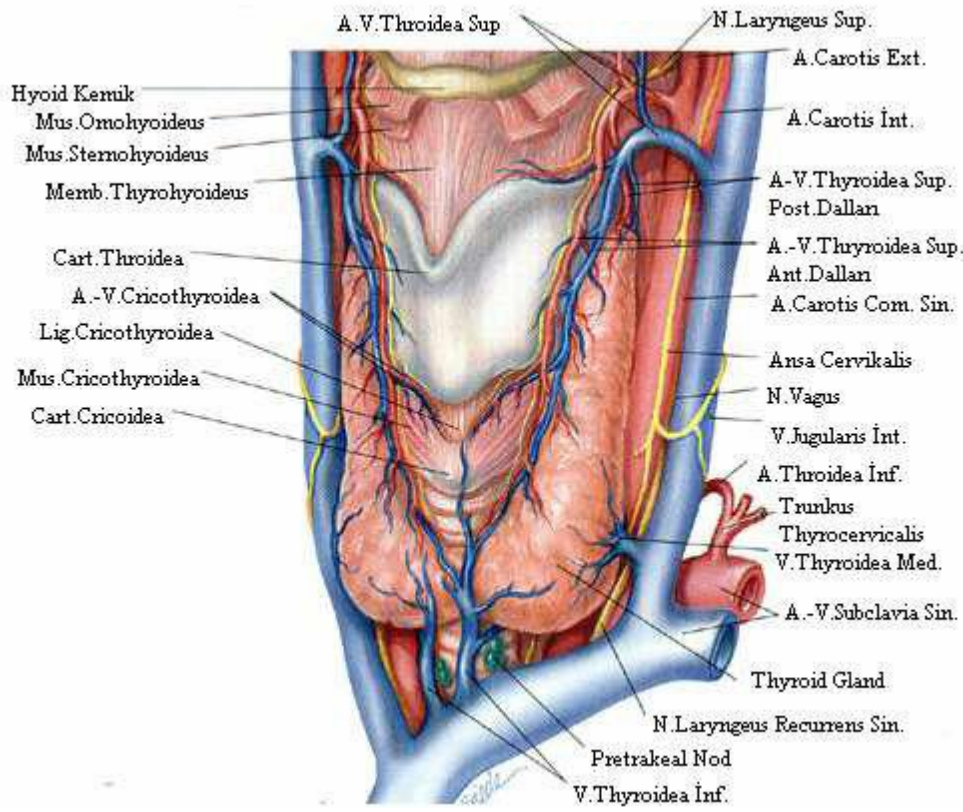
Bezin posterolateral komşuluğunda ana karotid arter, internal juguler ven ve vagus sinirini içeren karotid kılıfı ve longus koli kası bulunur. Longus koli kası servikal vertebra komşuluğunda hipoekoik üçgen bir yapı şeklinde görünür. Bezin medial komşuluğunda larinks, trakea, farinksin inferior konstrüktörü ve özefagus bulunur. Aslında bir orta hat yapısı olan özefagus, trakeanın solunda bulunabilir. Her bir lobun posterior kenarı, süperior ve inferior paratiroid bezlerle ve süperior ve inferior tiroid arter anastomozları ile ilişkilidir (12).

Tiroid bezi dış ve iç olmak üzere iki kapsülle sarılmıştır. Dış kapsül boyun orta fassia'sının bir parçasıdır. İç kapsül bezin kendine mahsus bir kapsülü olup, bezin içerisine verdiği uzantılar ile bez dokusuna sıkıca yapışmıştır. İki kapsül arasında bağ dokusu uzantıları bulunan dar bir aralık vardır. Ayrıca yan lobların arka iç yüzlerinde iki kapsül arasında Paratiroid bezler ve Nervus Laryngeus inferior (Recurrens) bulunmaktadır (12).

Tiroid bezinin boyut ve şekli kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha büyük olmak üzere cinsiyet, yaş ve vücut yüzey alanı ile değişiklik gösterir. Uzun bireylerde lateral loblar longitudinal şekilde uzanım gösterirken, boyu kısa bireylerde bez daha oval şekillidir. Dolayısıyla bez normal boyutları geniş aralıkta varyasyon gösterir. Lobların boyutları normalde birbirine eşittir. Yenidoğanda bez 18-20 mm uzunluğunda 8-9 mm anteroposterior (AP) kalınlığındadır. Bir yaşında ortalama uzunluk 25 mm, ortalama AP boyut 12-15 mm'dir (13). Normal erişkin tiroidinin ise longitudinal boyutu 40-60 mm, AP boyutu 20-30 mm ve genişliği 15-20 mm'dir(13). İsthmusun ortalama kalınlığı 4-6 mm'dir, 10 mm'den geniş isthmus normalden büyük olarak kabul edilebilir. Loblar arası asimetri nedeniyle gland büyüklüğünü tespit etmede AP çap daha güvenlidir. İki santimetreden büyük AP çap, büyük olarak kabul edilmelidir (13,15). Yenidoğanda ortalama 1.5 gr ağırlığında olup 16 yaşına kadar büyüme gösterir. Erişkinde ortalama 15-20 gr ağırlığına ulaşır. Kadınlarda daha ağırdır. Ayrıca menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterir (14).

Tiroid bezinin arterleri

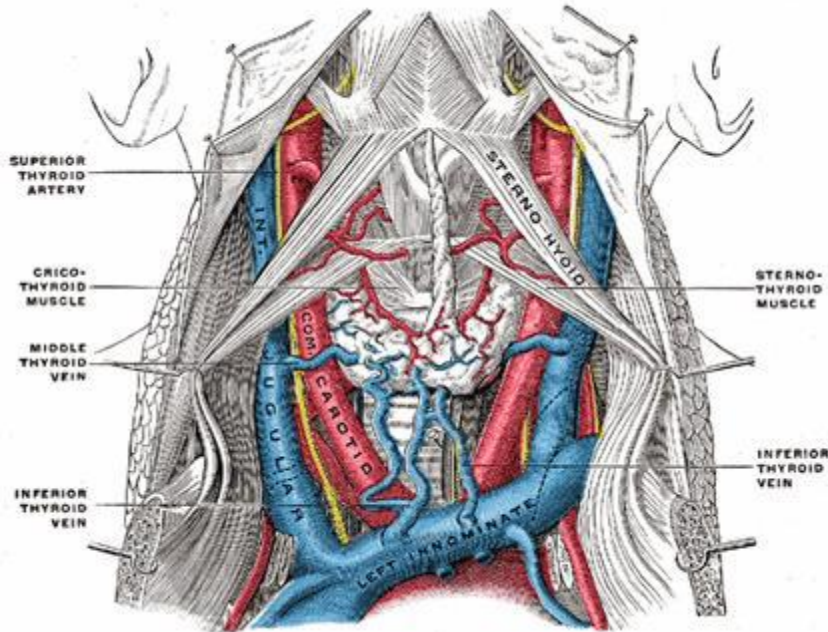
Tiroid bezi arterlerden çok zengindir. Arteria (A.) thyreoidea superior (A.Carotis externa'nın dalı) bezin üst ucuna sokulur. A. thyreoidea inferior (A.Subclavia'dan çıkan truncus thyrocervicalis'in bir dalı) bezin arka-iç yüzünün alt kısmında bez dokusuna sokulur (Şekil 5) (11). Bu damarlar kendi aralarında bol miktarda anastomoz yaparlar. A. thyroidea ima %10 oranında bulunur bazen arcus aortadan veya truncus brachiocefalicus' tan çıkar (15).



Şekil 5: Tiroid bezinin arterleri

Tiroid bezinin venleri

Bezin ve trakeanın ön tarafında bir ağ oluşturur. Bu ağ kanı vena (v.) thyroidea superior, v. thyroidea media, v. thyroidea inferior'a drene eder. V.thyroidea superior ve v. thyroidea media v. jugularis interna'ya, v. thyroidea inferior ise v. brachiocefalica' ya açılır (Şekil 6) (15).



Şekil 6: Tiroid bezinin venleri

Tiroid bezinin sinirleri

Tiroid bezi parasempatik sinir liflerini Nervus Vagustan alır. Simpatik sinir lifleri boyun simpatik ganglionlarından arterleri izleyerek beze gelirler. Simpatik liflerin çıkış merkezleri centrum ciliospinale’de bulunurlar (15,16).

Tiroid bezinin lenfatikleri

Lenfatik drenaj subkapsüler bir plexus aracılığı ile parakapsüler bölge, retrakeal alan, internal juguler ve rekurren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (16).

2.2. 3. Histolojisi

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroid bezini fibroz bir kapsül çevreler. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobulasyonlara neden olur. Bu lobulasyonlardan her biri tiroid bezinin temel yapısı olan foliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. 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 folikül hücresi, oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafoliküler hücrelerdir (15,16).

2.2.4. Fizyolojisi

Tiroid hormonları genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler (15,16). Mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırırlar. Membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol ederler. Fetüs ve yenidoğanın yaşamında, beyin ve sinir sisteminin gelişimi tiroid hormonlarına bağlıdır. Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının azlığı, somatik büyüme ve gelişimin engellenmesi demektir. Geriatrik popülasyonda hipotiroid reversibl demansla sonuçlanabilir. Bu nedenle tiroid hormonları, yaşam boyunca vücuda

mutlak gerekli bir hormon olarak tanımlanabilir (15,16). Tiroid bezinden triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) sekresyonu anterior hipofizden salgılanan TSH'nın kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back). TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormonun (TRH) kontrolü altındadır. TRH, hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (16). TSH'nın yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, alfa reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı iken; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (16). TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nın sirkadiyen ritmi denir (16).

2.2.4.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgı Mekanizması

Tiroid bezinin en fazla sentezlenen hormonu T4, en etkin hormonu ise T3'dür. Her iki hormonun yapısında kimyasal köprülerle birbirine bağlı iki tirozin aminoasiti bulunur. Tiroid hormonları tirozin aminoasitlerine iyot bağlanması ile oluşurlar. Günlük iyot gereksiniminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık %50'si emilmektedir. Plazmada inorganik iyot halinde bulunur ve düzeyi 0.1-0.5 µg/dl arasındadır (15,16). Belirgin iyot eksikliği içeren diyetle beslenen hastalarda, tiroid bezinin iyot konsantrasyonu ve tiroglobulin iyodinizasyonu azalır, ancak tirozitte monoiyodotironin (MIT)/diyyodotironin (DIT) ve T3/T4 oranı artar. Serum T4 düzeyi düşerken, TSH artar (16).Tiroid folikül hücrelerinde sentezin ilk adımı iyotun hücre içine alınmasıdır. İyot hücreye difüzyonla girebilen bir elementtir. Organifiye olmamış iyot ekstrasellüler sıvıya geri verilir. İyot hidrojen peroksit (H₂O₂) sistemi aracılığıyla okside olur. Okside olmuş iyot, tirozin aminoasidine bağlanmaya hazır demektir. Bu olaya organifikasyon denir. Tirozine bağlanan her iyot, farklı hormon formlarını oluşturur. Monoiyodotirozin (MIT) bir iyotun, diyyodotirozin (DIT) iki iyotun tirozine bağlandığını belirtir. MIT ve DIT hormonun inaktif formlarıdır. iyodinize olmuş tirozin aminoasitlerinin eşleşmesi sentezin son aşamasıdır. T4; iki DIT molekülünün birleşmesi, T3; bir MIT ile bir DIT'in eşleşmesi sonucu oluşur. Tiroksinin önemli bir bölümü (%75-85) dolaşım sistemiyle ulaştığı pek çok dokuda

triiyodotironine çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Tiroid bezinde sentezlenen ve tiroid hormonlarının yapımı için mutlak gerekli olan tiroglobulin, büyük bir glikoproteindir. DIT ve MIT iyodotirozinleri, T3 ve T4 hormonları tiroglobulin molekülüne bağlı olarak folikül içindeki kolloidde depolanırlar. Bu depo vücudun 1 ila 3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. Tiroglobulin moleküllerinin normal serumda çok düşük düzeylerde olması gerekir. Ölçülebilir düzeyde tiroglobulinin konsantrasyonu, tiroid hastalıklarının tipine göre değişmekle birlikte, özellikle tiroid tümörlerinde artış gösterir (15,16).

2.2.4.2. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması

Sağlıklı bir erişkinde tiroid bezinden salgılanan T4 miktarı 80 ng/gün, T3 ise 6 ng/gün'dür. Bununla beraber T4'ün %80'i periferik organlarda deiyodinasyon ile T3'e çevrilir. T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da T4'ten dört kat daha aktiftir (15,16). T4'ün T3'e dönüşümü 5' deiyodinaz enzimiyle, öncelikle karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. Tiroid hormonları kana verildikten hemen sonra tama yakını özel taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. Bu bağlanma küçük fraksiyonlar halinde bulunan hormonun böbrekten kaybını önler. Ayrıca bağlı hormon rezervi, yedek depo görevi yapar. Serbest hormonun kanda gereken oranda bulunması sağlanabilir. Tiroid bezinin hormon sentezlemesi, depolaması ve salgılaması hipotalamus, hipofiz-tiroid ekseninde sıkı kontrol altındadır. Tetikleme olayı TRH sentezi ile başlar. Tiroid hormonları hipofiz bezini etkiler, TSH sentez ve salgısı baskılanır. TSH salgısının azalmasıyla birlikte, TRH'nın da azaldığı görülür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (14,15).

2.3. Tiroid Bezinin Patolojileri

Guatr, tiroid bezinin herhangi bir sebepten dolayı büyümesidir. Guatr diffüz ve simetrik veya irregüler ve nodüler olabilir. Hiperplazi, neoplazi veya inflamatuvar süreç sonucunda oluşabilir. Normal, hiper veya hipo tiroid fonksiyonlarında bezin büyümesine neden olabilir (17).

2.3.1. Tiroid bezinin nodüler hastalıkları

Nodüler guatr normal tiroid dokusu içinde bir veya birkaç alanın fonksiyonel yada yapısal transformasyonu ve aşırı büyümesi ile karakterize tiroid bezinin klinik olarak teşhis edilebilen büyümesidir. Tiroid disfonksiyonunun olmaması durumunda otoimmün tiroid hastalığı, tiroiditis ve tiroid malignitesi nodüler guatr olarak tanımlanan patolojik durumu oluşturur. Nodüler guatrda tiroid bezi diffüz, uninodüler ya da multinodüler büyüme gösterebilir. Ayrıca nodüllerin bir kısmı tiroid kisti şeklinde büyüme ile karşımıza çıkabilir. Palpasyonla nodül palpe edilemeyen ve sadece diffüz büyüme görülen kişilerin % 50'sinde US ile bir nodül saptanmaktadır. Nodüler guatrlı hastaların %5-6,5'da tiroid kanseri görülür. Bu soliter nodül veya multinodüler fark etmemektedir (1).

Etyoloji

Basit guatrda ailevi bir kümeleşme olduğu biliniyordu fakat genetik analizlere göre hiçbir geçiş modeli gösterilemedi. Genel olarak iyot eksikliğinin hem endemik hemde sporadik basit guatra katkıda bulunan bir majör çevresel faktör olduğu kabul edilmektedir. Etyolojide cinsiyette önemli bir faktördür. Kadınlarda daha sık görülür ve kadın erkek oranı 5:1 ile 10:1 arasında değişir. Diğer önemli risk faktörlerine sigara içme, doğal guatrojenler, emosyonel stresler, bazı ilaçlar ve infeksiyonlar dahildir. Endemik guatr alanlarında kadınlarda guatr gelişmesine eğilim %39 olarak tespit edilmiştir. Hem sporadik hemde endemik guatr iyot alımı ve sigara içmek gibi iki çevresel faktör varlığında genetik elverişlilik temelinde geliştiği düşünülmektedir. Basit guatrlı hastalarda tiroid nodüllerinin nasıl geliştiği bilinmemektedir. Fakat iyot eksikliği ve TSH stimülasyonu arasında bir ilişki mevcuttur. Soğuk nodüller iyot eksikliği olan alanlarda 2.5 misli daha sık görülmektedir. İyot eksikliği TSH sekresyonunu artırır ve TSH uyarısı devam ederse bölünme kapasitesi daha yüksek olan hücre gruplarının olduğu alanlarda nodül gelişimi ortaya çıkmaktadır. Bir folikülde yer alan her hücrenin TSH'nın uyarıcı etkisine farklı cevap vermesinin nodül oluşumunda temel mekanizmalardan biri olduğu ileri sürülmektedir. Doku içi yapısal heterojenlik nedeniyle TSH'nın yokluğunda bile bazı hücre gruplarının replikasyon kapasitesine sahip olmasıyla birlikte, yinede TSH bu proliferasyonun başlaması için gereklidir. Nodül oluşumuna katkıda bulunan bir etkende büyüyen tiroid dokusunu beslemek için hızlı bir şekilde gelişen kapillerlerin frajil olması nedeniyle kolay kanaması sonucunda doku içinde hemorajik nekrozlar oluşması ve sonunda fibrozis, skar dokusu ve kalsifikasyonların gelişmesidir. Bazı

foliküllerin kolloid ile doluşu kolloid kistleri oluşturan bir etkidir. Ayrıca son yıllarda hiperfonksiyone nodüllerdeki TSH reseptörlerinde aktive edici mutasyonların gelişmiş olduğu saptanmıştır (1,8).

Epidemioloji

Tiroid nodülleri oldukça yaygın olan bir hastalıktır. Prevalansı tarama için kullanılan metodun ve değerlendirilen toplumun önemli ölçüde genişliğine bağlıdır. Genelde tiroid nodülleri yaşlılarda, kadınlarda ve iyot eksikliği olan bölgelerde yaygındır. Ayrıca baş ve boyun bölgesine radyasyona maruz kalmış bireylerde nodül gelişimi için artmış riske sahiptir. Tiroid nodüllerinde kadın erkek oranı 4:1'dir. Çocuklarda prevalans %1'den daha azdır. 11-18 yaş arasında %1,5 civarında görülür. 60 yaşın üzerinde %5'in üzerine çıkmaktadır (1,8). Tüm dünyada tiroid hastalıklarının en sık rastlanan sebebi guatra ve hipotiroidizme neden olan iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde hipertiroidizmden hipotiroidizme kadar birçok tiroid hastalıklarının temelinde otoimmün süreçler bulunmaktadır (17).

Guatrın sebepleri:

- 1-Nontoksik (basit) guatr
- 2-Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı)
- 3-Multinodüler guatr (adenomatöz guatr, multinodüler kolloid guatr)
- 4-Tiroidit
- 5-Neoplazm
- 6-Kist

Endemik guatr bölgelerinde tiroid nodülleri en sık görülen patolojilerdendir (17).

Nontoksik (basit) guatr:

Tiroidin neoplazm veya inflamasyon kaynaklı olmayan difüz büyümesidir. Başlangıçta hipotiroidizm veya hipertiroidizm ile ilişkili değildir. Bez yeterli miktarda hormon sağlayamadığında guatr oluşur. Bunun nedeni diyetteki iyot eksikliğine veya bezin kendisinin fonksiyon bozukluğudur. Böylece bez her bir iyot atomunu yakalayıp kullanabilmek için difüz ve uniform büyümeye başlar. Sıklıkla ihtiyacı karşılar ve hasta ötiroid kalır. Fakat bazı durumlarda bez ihtiyacın gerisinde kalır ve hasta hipotiroid olur. İlk aşamada hiperplazi; ikinci aşamada kolloid involüsyonu gerçekleşir. Bu sürecin ilerlemesi

hemoraji ve kalsifikasyonun eşlik ettiği asimetrik ve multinodüler bez ortaya çıkmasına neden olur. US’de tiroid bezi bazen difüz olarak büyümüştür ve parenkim homojendir bazen nodüler büyüme görülebilir (17).

Toksik difüz guatr (Graves hastalığı):

Graves hastalığı tiroid, göz, deri olmak üzere pek çok sistemi etkileyen nedeni tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığı her yaşta görülebilmeye karşın sıklıkla genç kadın hastalarda ortaya çıkar. Hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir ve toksik difüz guatr adı ile eş anlamlı olarak da kullanılmaktadır. Genellikle tiroid bezi difüz olarak büyümüştür (17).

Graves hastalığının otoimmün etyolojisi ile ilgili olarak başlıca üç nokta üzerinde durulmuştur (17).

- Baskılayıcı (supresor) T lenfositlerinde antijene özgü genetik defekt
- Çevresel etkenler
- HLA antijenleri ile ilişki.

Tiroid follikül hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı gelişen tiroid stimulan antikorların reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarım aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır. İlk tespit edilen sorumlu antikor 1956 yılında Adams ve Purves tarafından tanımlanan Long Acting Thyroid Stimulator (LATS)’dır (uzun etkili tiroid stimulan antikor). Günümüzde tek antikor olmadığı, bu durumun oluşmasından daha önceleri LATS olarak bilinen bir grup antikorun sorumlu olduğu bilinmektedir (tiroid reseptör antikor). Graves hastalığını ve antikor üretimini hangi mekanizmaların başlattığı açık değildir. Bir teoriye göre; baskılayıcı (supresor) T hücrelerinde bir bozukluk vardır. Bu nedenle yardımcı T hücreleri (helper), B hücrelerinin tiroid antijenlerine karşı antikor üretimini uyarabilir (TSİTgAb, TPOAb) (17,18). Ultrasonografide (US) tiroid bezi difüz büyümüştür, parenkim yapısı genişlemiş parenkimal vasküler yapılar nedeniyle inhomojendir. Özellikle genç hastalarda lenfotik infiltrasyon nedeniyle tiroid bezi difüz olarak hipoekoik görülebilir (7). Bazen tiroid normal boyutta görülebilir. Renkli Doppler US’de tiroid parenkimi içerisine belirgin difüz olarak dağılmış vaskülerite artışı, arterio-venöz şantlarla oluşan türbülant akım, 50-120 cm/sn’ye ulaşan akım hızları saptanır. Renkli Doppler US’deki bu parlayan görünüm, tiroid “inferno”(cehennem) olarak isimlendirilir (16,17).

Multinodüler guatr (adenomatöz guatr, multinodüler kolloid guatr):

Tiroidin sık görülen hastalıklarındandır. Nodüler tiroid hastalıklarının yaklaşık %80'i bezin hiperplazisi nedeniyledir. Toplumun %5'inde görülür (18). Bez büyümüştür. Sebep ya hormon sentezindeki-muhtemel hereditör- bir defekt veya iyot eksikliğidir. Düşük seviyedeki tiroid hormonunun neden olduğu TSH stimülasyonunun nodül gelişimine yol açtığı sanılır. Hastalık genellikle, diyetteki iyotun eksik olduğu bölgelerde, 50-70 yaşındaki kadınlarda sık görülür. Multinodüler guatr da %1 oranında maligniteye rastlanır (18,19). Baş ve boyuna radyasyon almış veya ailede tiroid kanseri öyküsü olan multinodüler guatrlı hastalarda, kanser riski %40'tır. Ayrıca bu hastaların yarısında kanser, dominant nodül dışındaki bir bölgede yerleşmiştir (18). Parenkimde multiple sayıda ve değişik boyutta nodüller vardır. Bunların %80'inde neden adenomatöz hiperplazidir. Tiroid hücrelerinde kolloid birikimi ve nekroz gelişerek kolloid nodüller ortaya çıkar. Nodüller içerisinde kanama sık görülür ve kist formasyonu ile sonlanır. Hastalık ilerledikçe fibröz, skar dokusu ve kalsifikasyon gelişir; geriye kalan tiroid dokusu büyür. US bulguları hastalığın evresine göre değişir. Bez büyümüştür, kenarları lobuledir. İç yapı, hipoekoik nodüller, fibrozise ait ekojen alanlar, anekoik dejeneratif bölgeler ve küçük kistler nedeniyle nonhomojendir (14,18). Adenomatöz hiperplazinin multipl nodüllerinin haloları olabilir, düzgün veya seçilemeyen sınırlara sahip olabilirler. Lezyonların solid kısımlarının eko paterni normal tiroid dokusu ile aynı olabilir. Nodüllerde kalsifikasyon ve küçük kistik alanlar bulunabilir(14,18).

Tiroiditler:

Tiroidde şişlik ve hassasiyete neden olan enfeksiyon veya otoimmün anomalilerle ilişkili olabilen bir hastalıktır.

Hashimoto Tiroiditi:

Hashimoto hastalığı tiroidin kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Otoimmün tiroiditin yaygın guatrlı formuna Hashimoto tiroiditi adı verilir. Kadınlarda daha sıktır (10:1) ve genellikle 30-50 yaşları arasında görülür. Bu hastalık, iyotun yeterli olduğu coğrafik bölgelerde guatröz hipotiroidizmin en sık sebebidir (14). Hastalarda tiroid neoplazisi, özellikle papiller karsinoma insidansı, artmış TSH uyarısı nedeniyle yüksektir (19).

Bezin tamamı inflamatuvar bir reaksiyon ile tutulur, büyüme simetrik olmayabilir. Başlangıçta nodüleriteli homojen büyüme olurken hastalık ilerledikçe bez heterojen büyüme

gösterir (19). US'de tipik olarak heterojen hipoekoik parenkim yapısı görülür. Çoğu olguda bez genişlemiştir. Bez içerisinde multiple sayıda çapları 1-6mm arasında değişen hipoekoik mikronodüller izlenir ve bu görünüme “mikronodülasyon adı verilir. Mikronodülasyon kronik tiroidit için oldukça yüksek sensitiviteye sahip bir bulgudur (19).

DeQuervain tiroiditi:

Tiroidde büyüme ve hassasiyetle giden muhtemelen viral enfeksiyon sonucu oluşan diffüz tiroid inflamasyonudur. Hastalık kademeli veya ani olarak başlar ve ağrı şiddetli olabilir. DeQuervain tiroiditi geçici hipertiroidizme neden olabilir ancak haftalar ve aylar içerisinde şişlik ve ağrı hafifler ve bez fonksiyonları normale döner (14,19). US'de hastalığın aktif döneminde bez içinde kötü sınırlı hipoekoik alanlar bulunur. Bez normalden büyüktür. Semptomlar gerilediği zaman bu alanlar kaybolur, bez hacmi hızla azalır (14,19). Akut süpüratif (pyojenik) tiroidit: Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. Ağrı hassasiyet ve lökosit sayısında artma görülür. Akut süpüratif tiroiditi takiben abse gelişebilir ve US özellikle bu olgularda faydalıdır. US'de tiroid bezi fokal yada diffüz olarak büyük ve hipoekoiktir. Abse düzensiz duvarlı hipoekoik bir alan olarak görülür ve içerisinde debri ve hemorajiye ait ekojeniteler izlenebilir (14,19).

İnvaziv fibröz tiroidit (Riedel struması):

Tiroiditlerin nadir görülen bir formudur. Yoğun bir fibröz doku tiroid bez parenkimini kaplamaktadır (45), primer olarak kadınları etkilemektedir. Bazı olgularda tiroidit ile birlikte mediastinal, retrosternal fibrozis ya da sklerozan kolanjit görülebilmektedir. US'de tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür ve parenkimi heterojendir. Ultrasonografi (US) esas olarak ekstratiroidal dokulara ve komşu vasküler yapılara olabilecek yayılımı değerlendirmek için kullanılmaktadır (19).

Tiroid kisti:

Kistlerin foliküler adenomların kistik dejenerasyonu sonucu oluştukları düşünülmektedir. US'de görünümü nodüllerdeki dejeneratif değişikliklerle uyumludur. Tamamen anekoik alanlar seröz veya kolloid sıvıya, ekojenik sıvı veya hareketli sıvıya seviyeleri hemorajiye karşılık gelmektedir. Yaklaşık olarak solid nodüllerin % 20'si kistiktir. İçlerinde kan ya da debris bulunabilir. Bütün basit kistlerde olduğu gibi basit tiroid kisti de anekoik, keskin ve düzgün sınırlı olmalı, distal akustik güçlenme göstermelidir (19).

2.3.2. Tiroid Neoplazmları

Benign tiroid neoplazmları

Adenom:

Tiroidin tüm nodüler hastalıklarının %5-10'unu oluştururlar ve kadınlarda erkeklere göre yedi kat fazla görülürler (20). Benign foliküler adenom, fibröz kapsülü ve komşu dokuları komprese etmesi ile karakterize gerçek tiroid neoplazmadır (20). Epitelyal hücreler ve glandüler yapılardan oluşan solid bir lezyondur. Tek ya da multiple, fonksiyone yada nonfonksiyone olabilir. Foliküler adenomlar patolojik olarak fetal, embriyonel, basit, kolloid ve Hurtle hücreli adenomlar olarak sınıflandırılırlar (14,20). Foliküler adenomun sitolojik özellikleri genellikle foliküler karsinomdan ayırd edilemez. Vasküler ve kapsüler invazyon foliküler karsinomun en belirleyici özellikleridir ve bu özellikler sitolojik analizden ziyade histolojik olarak saptanabilmektedir (14,20). US'de adenomlar sıklıkla solid kitleler şeklinde görülürler. Hipoekoik, izoekoik ya da hiperekoik olabilirler. Genellikle ince ve düzgün periferik halo görülür. Bu halo fibröz kapsül ve çevresindeki vaskülerler nedeniyle oluşur ve genellikle vasküler yapılar nodülün santraline doğru ilerler. Bu görünüme “spokeand-wheel-like” (araba tekerleği) görünümü adı verilir (21). Nodüllerin ortasında hemoraji, kistik dejenerasyon, fibröz ve kalsifikasyon gelişebilir (20).

Malign tiroid neoplazmları:

Primer tiroid kanserlerinin büyük bir kısmı epitelyal kaynaklı olup foliküler ve parafoliküler hücrelerden köken alır. North Amerika'da Papiller karsinoma (mikst: papiller ve foliküler karsinoma da dahil) tüm olguların %75-90'ını, medüller, foliküler ve anaplastik karsinomalar ise birlikte tüm olguların %10-25'ini oluşturmaktadır (14, 21).

Papiller karsinom:

Papiller karsinom tiroid maligniteleri içinde en çok görülenidir. Tüm tiroid kanserlerinin %80'nini oluşturur (21). Herhangi bir yaşta görülebilmesine rağmen 3. ve 7. dekatlarda pik yapmaktadır (21,22). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Mikroskopik çalışmalarda olguların % 20'sinde tümör multisentriktir (21,22). Papiller karsinomun en sık metastazı servikal lenf nodlarına olan lenfatik yayılımıdır. Uzak metastaz oldukça nadirdir (%2-3) ve çoğunlukla mediasten ve akciğere olur (20,21).

Ultrasonografide (US) olguların %90'ında nodüller hipoekoik görünür. Posterior akustik gölgelenmesi olan ya da olmayan küçük noktasal hiperekoik odaklar şeklinde görülen mikrokalsifikasyonlar bulunur (20,23). Disorganize hipervaskülarite olguların % 90'ında, servikal lenf nodu metastazıda olguların % 20'sinde görülür (21). İnvaze ettiği boyun lenf nodlarında da benzer şekilde psammoma cisimcikerinin mikrokalsifikasyonlarına ait ekojen odaklar içermeleri tipiktir (20,21). Papiller “mikrokarsinom” nadir kapsülü olmayan skleroze bir tümördür ve 1cm ya da daha düşük çapa sahiptir. Olguların % 80'inde hastalar palpabl genişlemiş lenf nodu ile başvurur ve bu hastalarda tiroid palpasyonu normaldir (21). Yüksek frekanslı ultrasonografi ile olguların %70'i saptanabilmektedir. US'de papiller mikrokarsinom ya kapsül altında kapsülde kalınlaşma ve retraksiyona neden olan, küçük hiperekojen alan (fibrotik benzeri) şeklinde ya da içerisinde görülebilir mikrokalsifikasyonların olmadığı, düzensiz sınırlı, hipoekoik nodül şeklinde görülebilmektedir (23).

Foliküler karsinom:

Tüm tiroid kanserlerinin %5-15'ini oluşturur. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Genellikle tiroidin soliter bir kitlesidir (23). Post operatif 20 yıllık mortalite %20-30 oranındadır. Foliküler karsinomun 2 varyantı bulunmaktadır (21). Minimal invaziv foliküler karsinom iyi sınırlı olup kapsüller ve vasküler minimal invazyon sadece histolojik olarak saptanabilmektedir ve olguların %5-10'unda metastaz görülmektedir.

Belirgin invaziv foliküler karsinom ise kötü sınırlıdır. Vasküler ve komşu tiroid dokusuna invazyon daha kolay gösterilebilmektedir. Olguların %20-40'ında metastaz görülmektedir. Metastaz genellikle hematojen yolla olmaktadır (23,24). US'de ve İİAB'de foliküler karsinom-foliküler adenom ayırımı yapılamamaktadır. US'de düzensiz kenar, kalın düzensiz halo ve tortiöz ya da düzensiz internal vasküler yapıların bulunması foliküler karsinomu düşündürür; ancak seyrek görülür (24).

Medüller karsinom:

Malign tiroid kanserlerinin % 5'ini oluşturur. Parafoliküler hücreler ya da C hücrelerinden kaynaklanırlar ve kalsitonin hormonu sekrete ederler. %20 oranında aileseldir ve MEN tip II sendromlarının bir komponentidir. Ailesel olguların %90'ında hastalık multisentrik ve/veya bilateralidir (22,24).

US'de görünümü genellikle papiller karsinoma benzer ve çoğunlukla hipoekoik solid kitle şeklindedir. Genellikle kalsifikasyonlar vardır. Kalsifikasyonlar papiller karsinomada görülen tipik mikrokalsifikasyonlardan ziyade kaba kalsifikasyonlar şeklinde olma eğilimindedir (23,24). Kalsifikasyon sadece primer tümörde değil metastatik lenf nodlarında ve hepatik metastazlarda da görülebilir (25).

Anaplastik karsinom:

Tüm tiroid kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur (26). Prognozu kötüdür 5 yıllık mortalite oranı %95'in üzerindedir (20,26). Genellikle 50 yaşından sonra görülür. Lezyon çabuk büyüme gösteren, sert, fiks bir kitle olarak görülür. Lokal invaziv büyüme göstererek çevre boyun yapılarına yayılır ve trakea invazyonu nedeni ile kompresyon ve asfiksiye neden olarak ölüme yol açar (25,27).

US'de çevre kas ve boyun damarlarını invaze eden hipoekoik kitle şeklinde görülür (27). Bu tümörler boyutlarının büyük olması nedeniyle genellikle US ile tam olarak değerlendirilememektedir. Boyun MR ya da BT hastalığın yayılımını daha iyi gösterebilmektedir (27).

Lenfoma:

Tiroid lenfoması primer olarak non-Hodgkin tiptir. Tümör tüm tiroid malignansilerinin %4'ünü oluşturur ve yaşlı kadınlarda görülür. Klinik olarak hastalar boyun bölgesinde hızla büyüyen bir kitle nedeni ile doktora başvururlar. Olguların %70-80'i kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto hastalığı) zemininde gelişir (27,28). US'de lenfomanın ultrasonografik görünümü nonvasküler, hipoekoik ve lobule kitle şeklindedir. Tümörün içinde geniş kistik nekroz alanları bulunabilir. Komşu tiroid parenkimi kronik tiroidite sekonder heterojen olabilir (26,28).

2.4. Tanı Yöntemleri

Tiroid hastalıklarında tanı için noninvazif olarak tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi, tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye; minimal invazif yöntem olarak da ince iğne aspirasyon biyopsisine başvurulabilir.

2.4.1. Biyokimyasal Yöntemler

2.4.1.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid bezinin fonksiyonel bozukluğu yaşla artmakla beraber, popülasyonda % 5 oranında görülmektedir. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur (30). Total hormon düzeyleri tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtamaz. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarını belirlemede serbest hormon düzeyleri daha güvenilirdir. sTSH ile saptanan hipertiroidizm ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir.

sTSH:

Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini, hipofizdeki tiroid hormonu etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle sT4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin laboratuvar testi sTSH'dır. Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve serbest T4 (sT4), eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak sT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir (22,31).

Total Tiroksin (tT4):

Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T4 sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir (31).

Serbest Tiroksin (sT4):

Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hipertiroidi ya da hipotiroidi gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm sT4 testlerinin tanısal kesinliği %90-100 dolayındadır. sT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemenin mümkün olmadığına dikkat etmek gerekir(31).

Total Triiyodotironin (tT3):

tT3 proteine bağı ve serbest T3' den oluşur. T3 en çok TBG'ye bağlanır. Bu yüzden TBG düzeyindeki değişiklikler tT3 değerlerinin de değişmesine neden olur. Tiroid dışı hastalıklarda da düzeyi değişebildiğinden T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa tT3, tT4'den daha duyarlı bir testtir (31,32).

Serbest Triiyodotironin(sT3):

sT3 TBG düzeyinde değişikliklerden çoğunlukla etkilenmez. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin sT3 olması gerekir. Ancak klinik olarak sT3 ve tT3' den hangisinin daha değerli olduğu konusu belirgin değildir (32).

Tiroid Otoantikorları

Tiroid bezinin kendi antijenine vücudun otoantikor oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditi ile tanımlanmıştır. Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikorlarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları antitiroid peroksidaz antikoru (TPOAb), antitiroglobulin antikarları (ATA) ve TSH reseptör antikarları (anti-TRAb)'dır.

Anti tiroid peroksidaz antikoru (TPOAb)

Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında TPOAb'u pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90- 100, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

Anti-TSH reseptör antikarları (Anti-TRAb)

TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikorlar önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nun iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimülan 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.

Anti tiroglobulin antikoru (ATA)

TgAb otoimmün tiroiditlerde %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPOAb ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (32).

2.4.2.Tiroid Bezinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid bezinin ilk ve temel inceleme yöntemi Ultrasonografi (US) 'dir. Fonksiyonel görüntüler sintigrafi ile elde edilir. Diğer radyolojik tanı yöntemleri ise nadiren kullanılmaktadır.

2.4.2.1. Tiroid Ultrasonografisi (US)

2.4.2.2.Ultrasonografi temel fizik

US, yumuşak doku ve parankimal organların incelenmesinde, ses dalgalarından yararlanılan bir görüntüleme yöntemidir. US de, ultrases adını verdiğimiz, duyulabilir ses frekans spektrumunun çok üzerinde frekanslara sahip, ses dalgaları kullanılır. Transduserde üretilen ses dalgaları vücuda gönderilir ve yolu üzerindeki oluşumlardan çeşitli oranlarda yansıma göstererek geri döner. Dönen ekolar transduserde saptanıp, cihazın değerlendirme ve görüntü oluşturma işlemlerinden geçirildikten sonra, gri tonlardan oluşmuş bir resime dönüştürülür. Ultrasonografi (US) cihazında kullanılan ses dalgalarının frekansı 2 ile 10 megahertz (MHz) arasında değişmektedir. Bazı özel amaçlı cihazlarda daha da yüksek frekanslar kullanılabilmektedir. Bu kadar yüksek frekansa sahip ses dalgalarının, insan kulağı ile algılanabilmesi mümkün değildir.

US cihazında kullanılan ses dalgaları, transduser dediğimiz bir enerji formunu başka bir enerji formuna çeviren araçlarda elde edilir. Bu araçlar klinik pratik içerisinde prob olarak adlandırılırlar.

Transduserler elektrik enerjisini ses, ses enerjisininide elektrik enerjisine çevirirler. US de kullanılan probalar içerisinde, bu çevrimi gerçekleştiren transduser elemanları vardır. Transduser elemanı olarak kuartz ve benzeri özellikler taşıyan kristaller kullanılır. Kuartz kristalinin bir ucuna uygulanan elektrik sinyali, diğer bir uçta o kristale has ve sabit bir frekansta ses dalgası üretir. Bu fenomen, tersine doğru da işleyebilen bir süreç olduğundan, bir ucuna ses dalgası uygulanması halinde, kristalin diğer ucunda elektrik sinyali elde edilir. Kuartz ve bunun gibi bazı kristallerde gerçekleşen bu fenomene, piezoelektrik olay adı verilir. Piezoelektrik özellik taşıyan bu maddeler sayesinde, uygun özellikte ses dalgası üretilmesi ve dokulardan yansıyan ekoların elektrik sinyallerine dönüştürülmesi mümkün olur.

Günümüzde US problemlerinde üstün piezoelektrik özelliklerinden dolayı kurşunzikronat-titanat seramiği kullanılır. Kullanılan seramik maddenin kalınlığı, üretilen sesin dalga boyunun yarısına eşittir. Bu nedenle her transduserde üretilen ses dalgası belli ve sabit bir frekansa sahiptir. Farklı amaçlara yönelik farklı tiplerde transduserler üretilmiştir. Tiplerine göre transduserlerde üretilen ses demetinin şekli değişmekte ve bu şekil US ekranında oluşturulan görüntünün şeklini belirlemektedir. US cihazlarında, lineer, sektör ve konveks olarak adlandırılan, kendine özgü biçimler taşıyan probalar vardır. Bu problemlerde çok sayıda seramik eleman kullanılmakla birlikte, her birinde elemanların dizilimi farklılık gösterir. Probadan dokuya gönderilen ses dalgası, yolu boyunca çeşitli fiziksel etkilere uğrar ve giderek enerjisini kaybeder. Bu etkileşimler sesin doku boyunca absorpsiyonu, yansıması, kırılması ve saçılmasıdır (33).

US'de Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) gibi kesitsel bir yöntemdir. Vücut üzerinde gezdirilen probun hangi düzlemde tutulacağı uygulayıcı tarafından belirlenmektedir. Bu, görüntülemeye büyük bir avantaj sağlamak ve hastadan istenilen planda kesitler alınabilmektedir (aksiyel, koronal ve sagittal). US de kullanılan ses dalgası sürekli bir dalga değildir. Farklı derinliklerden gelen ekoları birbirinden ayırmak için ses dalgasının kesintili gönderilmesi gerekmektedir. Bu nedenle ses, dokuya birden fazla dalga içeren, dalga paketleri şeklinde gönderilir. Sesin doku hızı bilindiğinden, her bir ses dalgası paketinin gönderilmesinden sonra, yansıyan ekolar geliş zamanlarına göre, görüntüyü satır satır oluşturacak şekilde US cihazının bilgisayarında değerlendirilir. Birim zaman (sn) içerisinde dokuya gönderilen ses paketi (pulsu) sayısı 500 ile 3000 arasındadır. Bu sayı vücudun real-time (anında) görüntülenmesi için yeterli olmaktadır (32,33).

2.4.2.3 Tiroid bezinin ultrasonografi ile değ erlendirilmesi

Ultrasonografi (US) incelemesinden önce hasta hikayesi alınmalıdır. Hasta s pin pozisyonuna yatırıldıktan sonra boynun orta derecede hiperekstansiyonunun sağlanması için omuzların altına yastık yerleştirilmelidir. Bu pozisyonda bez loblarının alt kesimleri daha iyi görüntülenir. Yüksek çözünürlükte lineer 7.5-10-MHz (veya daha yüksek) problar kullanılmalıdır. Her lob transvers ve longitudinal düzlemlerde dikkatlice incelenmelidir. Her lobun lateral orta ve medial kısımları longitudinal düzlemde incelenir ve belirlenir. Her lobun süperior, orta ve inferior kesimleri transvers düzlemde incelenir ve belirlenir. Hastayı yutkundurmak alt polerin daha iyi görüntülenmesini sağlar.

Transvers görüntüde referans noktaları ana karotid arter, trakea ve juguler vendir. Ana karotid arter beze direkt komşu sirküler ve pulsatil bir yapıdır. Oval şekilli juguler ven karotid arterin lateralindedir. Trakea boynun ortasında posterior gölgelenmesi ile tanınır. İstmusunda transvers ve longitudinal görüntüleri alınmalıdır. Büyümüş servikal lenf nodlarının belirlenebilmesi için inceleme karotid arter ve juguler ven alanını içerecek şekilde laterale kaydırılmalıdır.

Normal tiroid bezinin yapısı homojen olup eko paterni karaciğerinkine benzer. Vasküler yapılar bezin içinde anekoik tübüler yapılar şeklinde görülebilirler.

Düşük vurum tekrar frekanslı (pulse repetition frequency (PRF)) renkli Doppler incelemede bu yapılar kanla dolum göstermeleri ile ayırt edilirler. Bezi çevreleyen kaslar (infrahyoid, sternokleidomastoid ve longus kolli) tiroid dokusuna göre daha hipoekoiktir. Özefagus, ekojenik bir merkezi çevreleyen hipoekoik halka şeklinde, orta hattın solunda, trakeanın yanında görülür (34) .

2.4.2.4. Benign ve malign nodüllerin ultrasonografik özellikleri

Benign ve malign nodül ayırımı için güvenilir tek bir sonografik kriter bulunmamaktadır (34,35).

Bir tiroid nodülünün yüksek rezolüsyonlu US'deki temel anatomik özellikleri:

- *Nodül içi yoğunluk (solid, mixt solid ve kistik, pür kistik)
- *Komşu tiroid parenkimine göre ekojenitesi (hiperekoik, izoekoik, hipoekoik)
- *Konturları (iyi sınırlı, kötü sınırlı)
- *Kalsifikasyon varlığı ve paterni (yumurta kabuğu (eggshell), kaba, mikrokalsifikasyon)
- *Periferal hipoekoik halo varlığı ve şekli (ince halo, kalın tamamlanmamış halo)
- *Kan akımı varlığı ve yayılımı

Tablo 1: Benign ve malign tiroid nodülleri ayırımında güvenilir ultrasonografi bulguları

US özelliği	Bening	Malign
<i>Nodül içeriği</i>		
Pür kistik içerik	++++	-
İnce septalı kistik içerik	++++	+
Solid ve kistik içerik	+++	++
US artefakt varlığı	++++	+
<i>Ekojenite</i>		
Hiperekoik	++++	+
İzoekoik	+++	++
Hipoekoik	++	+++
<i>Halo</i>		
İnce regüler halo	++++	++
İrregüler kalın halo	+++	+++
<i>Kenar özelliği</i>		
İyi sınırlı	++	++
Belirsiz sınırlı	+	+++
<i>Kalsifikasyon</i>		
Yumurta kabuğu kalsifikasyonu	++++	+
Kaba kalsifikasyon	+++	+
Mikrokalsifikasyon	+	++++
<i>Doppler US akım özelliği</i>		
Periferal akım varlığı	+++	+
İnternal akım varlığı	++	+++

+ : nadir olasılık (< %1) ++ : düşük olasılık (< %15) +++ : orta olasılık (%16-%84)

++++ : yüksek olasılık (> %85) (7)

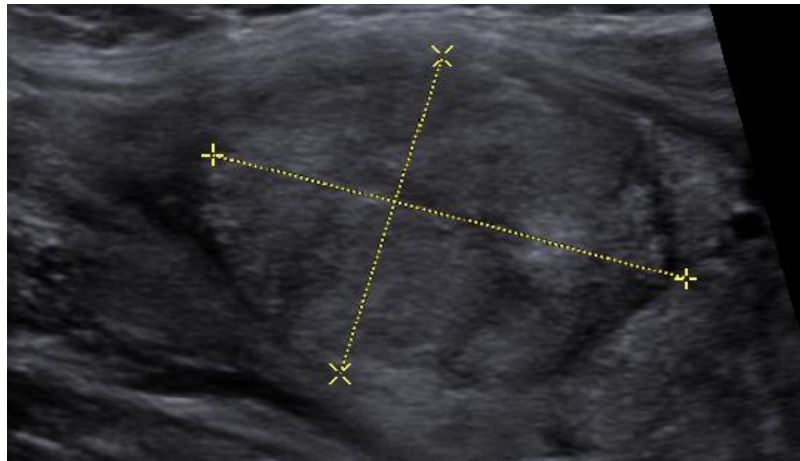
Nodül içi yoğunluk

Tiroid nodüllerinin yaklaşık %70'i soliddir, geriye kalan %30'u ise değişik miktarlarda kistik değişiklikler göstermektedir. (Şekil 7,8,9) Büyük ölçüde kistik komponent içeren bir nodül, çoğunlukla dejenerasyona yada hemorajiye uğramış benign adenomatöz (kolloid) nodüldür. Patolojik olarak gerçek epitelle çevrili, basit tiroid kisti çok nadirdir (34,36).

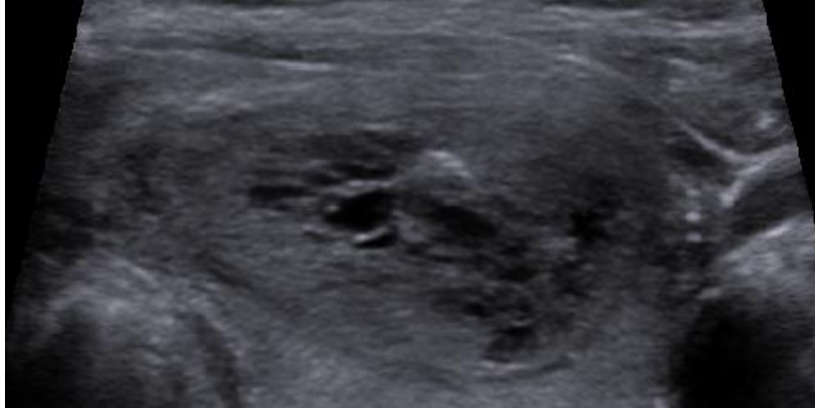
Gerçekte tüm kistik tiroid lezyonlarında, yüksek rezolüsyonlu US ile, nodül dejenerasyonuna bağlı, bazı duvar düzensizlikleri ve internal solid elemanlar yada debris görülmektedir. Yüksek frekanslı US ve renkli Doppler US ile, kist içi debris ve septaların neoplastik kist içi vejetasyonlardan ayırt edilemediği durumlarda kontrastlı US ile tümoral vejetasyonlarda arteriyel boyanmanın görülmesi, benign septa ve debriste ise kontrast tutulumu görülmemesi ile bazen bu problem çözülebilmektedir (36). Kistik tiroid nodüllerinde kuyruklu yıldız artefaktları sıklıkla görülmektedir. Bu artefaktların yüksek ihtimalle mikrokristallere bağlı olduğu düşünülmektedir. Kuyruklu yıldız artefaktı bulunan kistik nodülü olan 100 hasta ile yapılan bir çalışmada, tüm olguların İİAB sonuçları benign olarak saptanmıştır (36,37). Kuyruklu yıldız artefaktları kist duvarında, internal septasyonlarda yada kist sıvısı içerisinde bulunabilmektedir.

Kistik kavite içerisinde posterior kesiminde seviye veren ekojenik sıvının bulunması, büyük olasılıkla hemorajik debris düşündürmektedir (32,37).

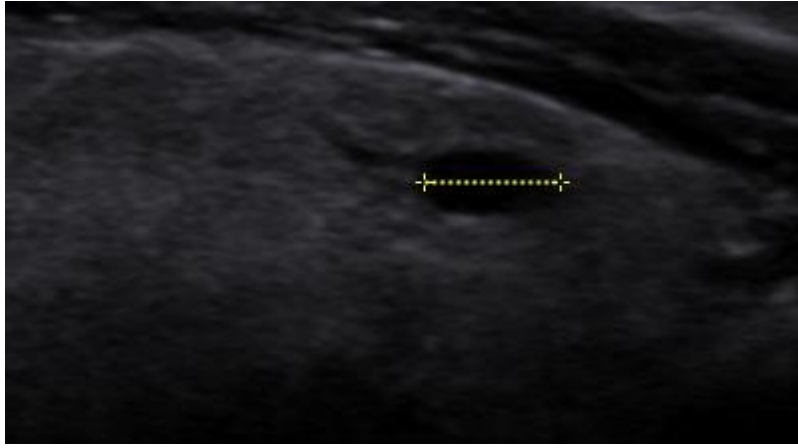
Papiller karsinomalarda nadiren kistik değişiklikler görülebilir ve benign kistik nodüllerden ayırımı yapılamayabilir (32,37). Ancak kistik papiller karsinomalarda, sık görülen bir bulgu olan, lümen içerisinde 1cm yada daha büyük, kan akım sinyalleri ve/veya mikrokalsifikasyonlar içeren protrüzyon yada solid elemanların izlenmesi malignite şüphesi uyandırabilir (38).



Şekil 7: Solid yapıda tiroid nodülü



Şekil 8: Spongiform yapıda karışık nodül



Şekil 9: Pür kistik nodül

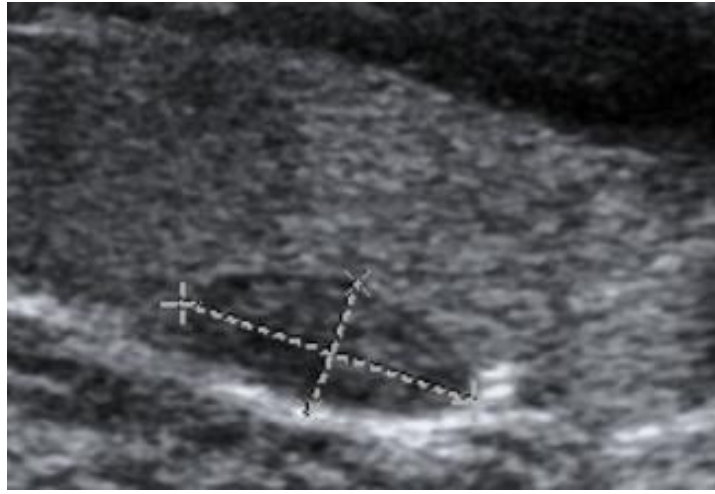
Ekojenite

Tiroid kanserleri genellikle, komşu normal tiroid parenkimine göre daha hipoekoik izlenmektedir. Ancak birçok benign tiroid nodülü de hipoekoik görünümündedir.(Şekil 11) Aslında pek çok hipoekoik nodül benignidir, çünkü benign nodüller malign nodüllere göre çok daha yaygın gözükmemektedir. Ağırlıklı olarak hiperekojen olan nodüller ise çok yüksek ihtimalle benignidir (Şekil 10) (38).

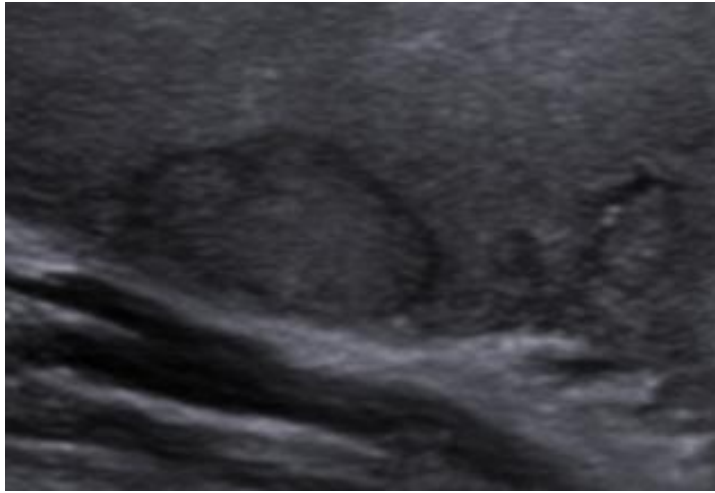
Komşu normal tiroid parenkiminden çevresinde yer alan hipoekoik halo nedeniyle ayrılan izoekoik nodüller ise orta derecede malignite riskine sahiptir (Şekil 12) (32,38).



Şekil 10: Hiperekojen nodül



Şekil 11: Hipoekojen nodül

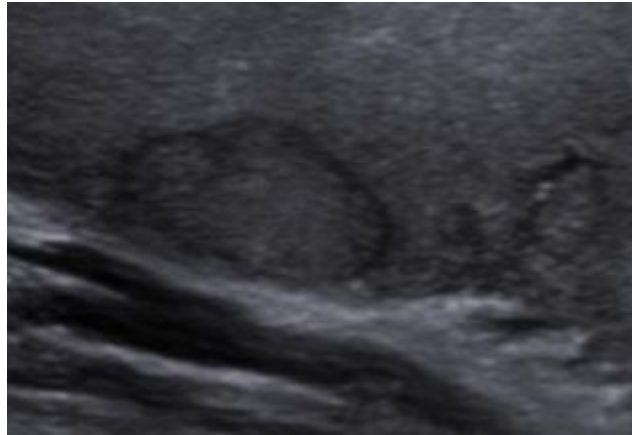


Şekil 12: İzoekojen nodül

Halo

Tiroid nodülünü komplet yada inkomplet olarak saran sonolüsen periferel halo benign nodüllerin %60-%80'inde, malign nodüllerin ise %15'inde bulunmaktadır (38) ve histolojik olarak nodülün kapsülüne ait bir görünüm olduğu düşünülmektedir. Ancak hiperplastik nodüllerde kapsül bulunmadığı halde halo genellikle bulunmaktadır. Bunun sebebi olarak da nodül çevresindeki komprese olmuş normal tiroid dokusunun bu görünümü oluşturduğu düşünülmektedir.

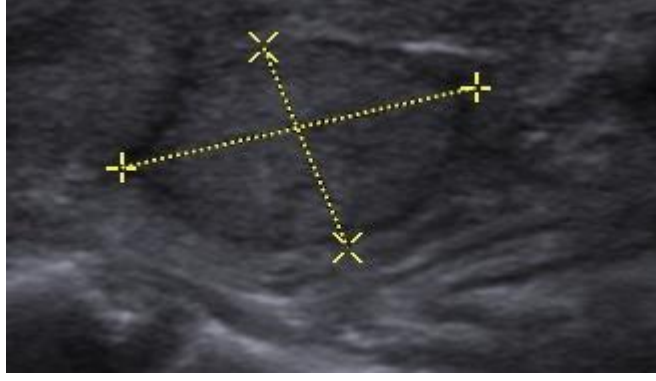
Özellikle hızlı büyüyen tiroid kanserlerinde genellikle renkli Doppler'de hipovasküler ya da avasküler, kalın, düzensiz ve inkomplet halo bulunmaktadır. (Şekil 13)İnce, komplet periferel halo ise güçlü bir şekilde benign nodülü düşündürür ve Renkli -power Doppler görüntülerde ise nodül çevresini dolanan vasküler yapılar izlenir (basket patern) (38,39).



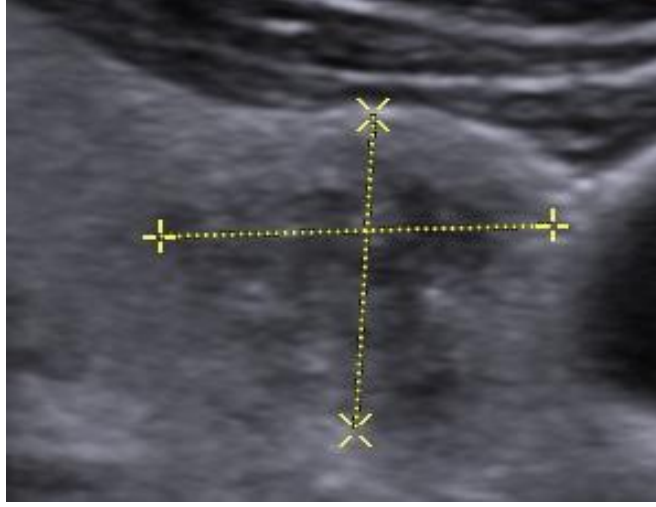
Şekil 13: Hipoekoik Rim

Marjin

Benign tiroid nodülleri keskin ve iyi sınırlı, malign nodüller ise düzensiz ya da kötü sınırlı olma eğilimindedir (Şekil 14,15). Ancak bu genellemenin dışında kalan bir çok nodül de saptanmıştır (38,39).



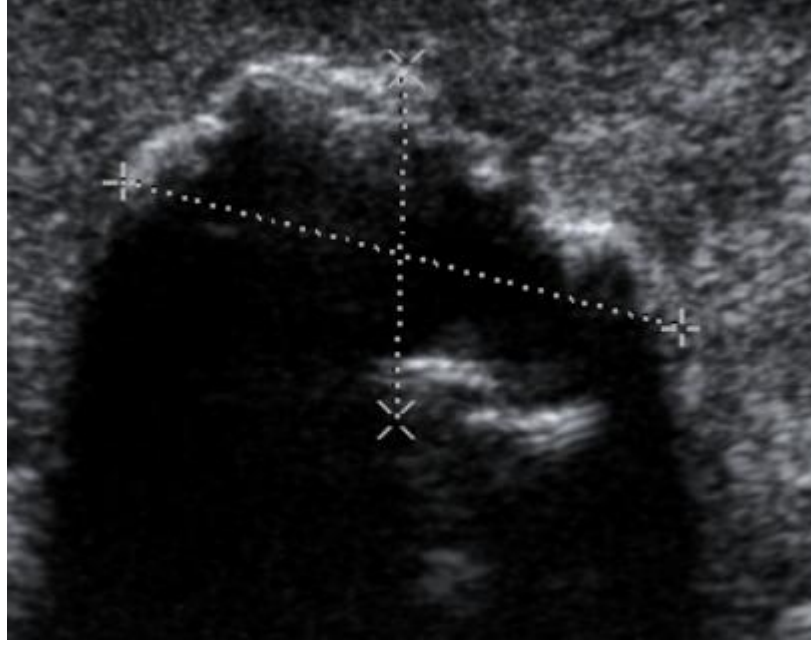
Şekil 14: Düzenli kenar



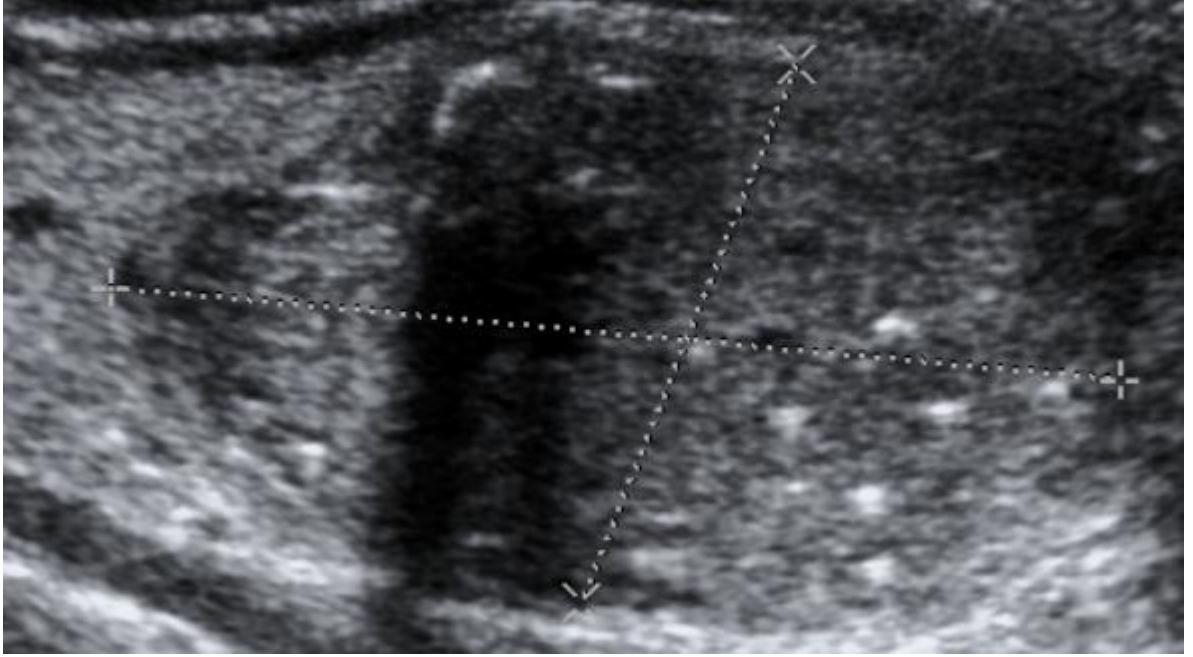
Şekil 15: Düzensiz kenar

Kalsifikasyon

Tüm tiroid nodüllerinin %10-15'inde kalsifikasyon saptanmaktadır. Kalsifikasyonların lokalizasyonu ve paterni benign ve malign nodülleri ayırımı konusunda önemli bilgiler vermektedir (32,38,39). Periferik ya da yumurta-kabuğu benzeri kalsifikasyon muhtemelen en güvenilir benigne bulgusudur, ancak benign nodüllerin çok az bir kısmında saptanmaktadır. Dağınık yerleşmiş kaba kalsifikasyonları olan nodüller de büyük ihtimalle benigndir. Ancak dağınık yerleşmiş punktat kalsifikasyonu olan nodüllerde malignite görülme ihtimali daha yüksektir ve sıklıkla papiller kanserde görülür (Şekil 16,17). Tiroid nodüllerinin değişik ultrasonografik özellikleri üzerinde yapılan birçok çalışmada mikrokalsifikasyonların malignite açısından en yüksek doğruluk oranına %76, spesifiteye %93 ve pozitif prediktif değere (%70) sahip olduğu saptanmıştır. Ancak sensitivitesi düşüktür %36 (32,40).



Şekil 16: Yumurta kabuğu kalsifikasyonu



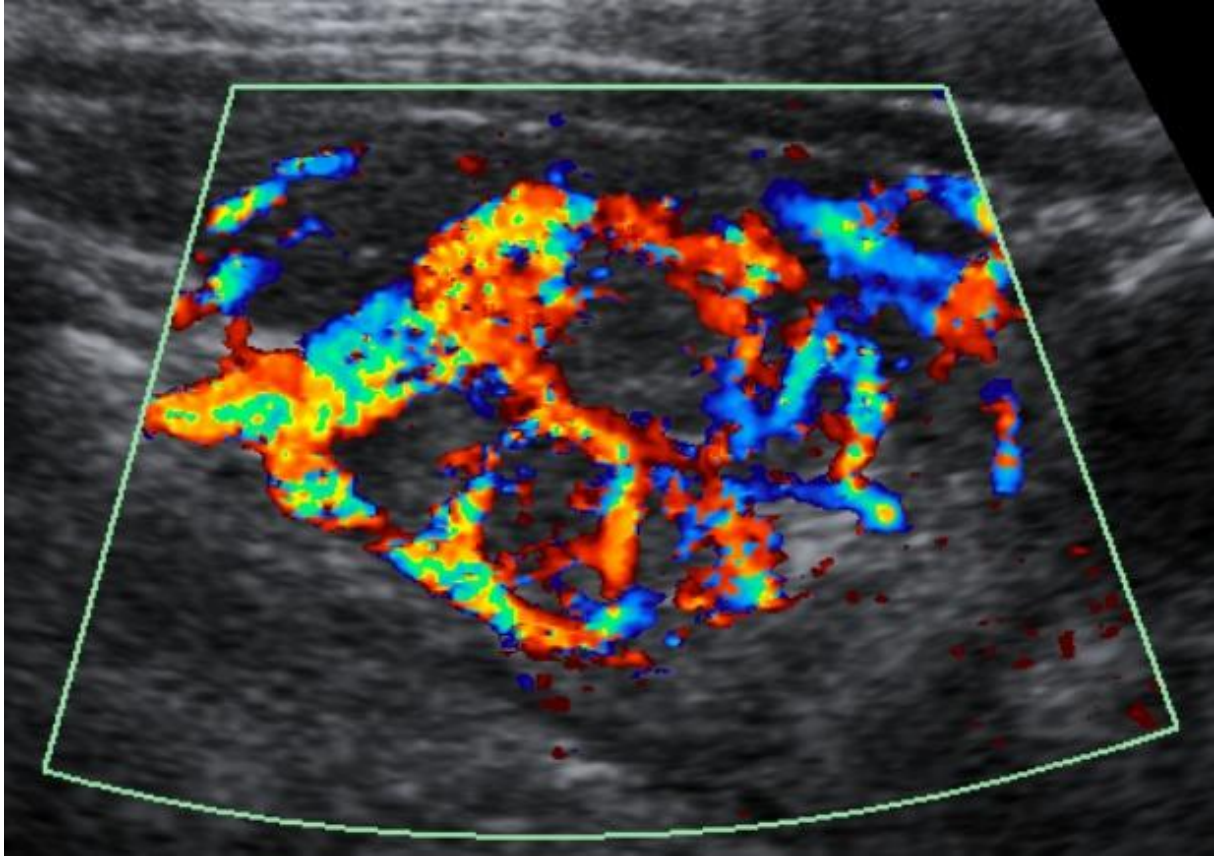
Şekil 17: Makro ve mikrokalsifikasyon

Renkli Doppler US akım paterni

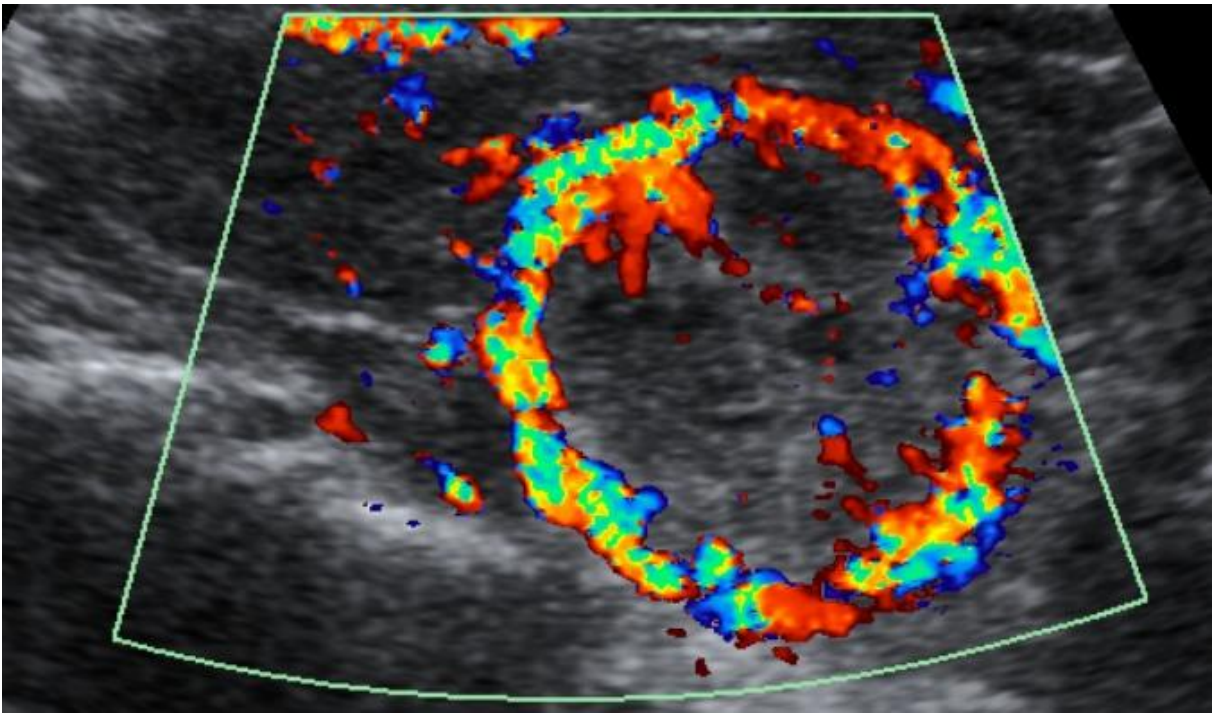
Nodüllerde vasküler dağılım periferel vaskülarite ve periferel komponenti olan yada olmayan internal vaskülarite şeklinde iki ana kategoriye ayrılmaktadır (Şekil 18,19,20) (40). Geçmiş yıllarda hiperplastik, guatröz ve adenomatöz nodüllerin %80-95'inin periferel vaskülarite gösterdiği, tiroid malignitelerinin ise %70-90'ının periferel komponenti olan yada olmayan internal vaskülarite gösterdiği bulunmuştur (25,26,27). Ancak bazı araştırmacılar (40,41) ise renkli Doppler US'nin, nodüllerin sonografik teşhisinde güvenilir olmadığını belirtmişlerdir. Günümüzde kullanılan Doppler cihazlarının kan akımını göstermede oldukça yüksek sensitiviteye sahip olması nedeniyle belirtilen iki nodül grubunun büyük oranda çakıştığı ve bu nedenle renkli Doppler bulgularının tanı değerinin güvenilirliğinin önemli ölçüde azaldığını belirten yayınlar da mevcuttur (40). Gri skala ve Renkli Doppler US tiroid nodüllerinde birden fazla şüpheli sonografik bulgunun aynı anda bir arada görülmesi durumunda malignite açısından yüksek prediktif değere sahiptir. Son yapılan çalışmalarda periferel halonun izlenmediği, mikrokalsifikasyon ve intranodüler vaskülaritenin olduğu kombinasyonun tiroid malignitelerinin tanısında %97,2 spesifiteye neden olduğu saptanmıştır (40,41).



Şekil 18: Avasküler nodül



Şekil 19: İntranodüler kanlanma



Şekil 20: Periferal kanlanma

2.4.2.5. Tiroid bezinin diğer radyolojik inceleme yöntemleri

Direkt grafinin tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulguları yol gösterici olabilmektedir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun AP ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürülebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyon da hem anestezi hem de cerrah için yol gösterici olabilir (28,42). BT ve MR'ın temel endikasyonları invaziv tiroid tümörlerinin çevre yapılarla olan ilişkisini, kanser rekürrensini ve mediastinal guatrı saptamaktır. Çevre doku invazyonu, MR'da bez çevresindeki yağın hiperintens olması nedeniyle T1AG'de çok iyi görülmektedir. Ayrıca trakeal ve özefageal invazyonlar da MR ile çok iyi değerlendirilebilmektedir. MR yumuşak doku kitlelerinin sınırlarını ve çevre dokularla olan ilişkilerini çok iyi görüntülemekle birlikte, pratikte BT'ye bir üstünlüğü bulunmamaktadır (28,42).

2.4.2.6. Tiroid Sintigrafisi

Bazı radyoaktif maddelerin tiroid dokusu tarafından çeşitli hastalıklarda ve nodüler guatrlı hastalarda farklı şekilde uptake edilmesi temeline dayanan bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan belli başlı radyoaktif maddeler I-123, I-131 ve Tc-99'dur. Radyoaktif madde hiç uptake edilmiyorsa soğuk, normal uptake ediliyorsa normoaktif veya ılık, fazlaca uptake ediliyorsa sıcak nodülden bahsedilir. Malign nodüller genellikle soğuk nodüllerdir, ancak folliküler karsinomda olduğu gibi sıcak nodüller de nadiren malign olabilir (43). Sintigrafi 1 cm'den küçük nodülleri çoğu kez göstermez (43). Nodülün sıcak, soğuk olduğunu değerlendirmede iyot içeren radyofarmasötikler kullanılmalıdır. Çünkü Tc-99, bazı malign nodüller tarafından da uptake edilerek sıcak nodül görünümü verebilir. Ek olarak retrosternal guatr ve nodüller için de I-123 veya I-131 tercih edilmelidir; çünkü Tc-99 bu tür oluşumları göstermeyebilir. Sintigrafi, tiroid kanserlerinde uzak metastazların aranmasında da kullanılabilir. Yeni geliştirilen radyoaktif fosfor, selenometionin, gallium sitrat ve tallium ile yapılan sintigrafilerin ayırıcı tanıda faydalı olabileceği saptanmıştır (44). Hem tiroid hem de

paratiroid bezlerinde tutulan Tallium-201'in, malign ve benign tiroid nodülü ayırımında yardımcı olabileceği bildirilmektedir (43,44).

2.5. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

Tespit edilen tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımının yapılması ve cerrahi tedavi gerektiren hastaların belirlenmesi çok önemlidir. Bunun için ilk sırada kullanılan altın standart yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'dir. Basit ve güvenli bir tetkiktir ayrıca deneyimli ellerde yeterli materyal, solid nodül aspirasyonlarının %90-97'sinde elde edilebilmektedir (28,45).

Malign nodüllerin saptanmasında ortalama duyarlılığı % 83 (% 65-98), özgüllüğü % 92 (% 72-100),tanısal doğruluk oranı % 95 olarak saptanmıştır (5). Yalancı negatiflik (malign olan nodülün biyopsinin benign çıkma olasılığı) %5-11 ortalama %5, yalancı pozitiflik (benign olan nodülün biyopsisinin malign, şüpheli yada yetersiz çıkma olasılığı) %1-7 ortalama %5 arasındadır (45,46).

İğne biyopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kalın iğne biyopsisi, ince iğne non aspirasyon biyopsisi ve İİAB olmak üzere üç farklı şekilde uygulanmaktadır. Kalın iğne biyopsisi doku materyali içermesine karşın İİAB'de hücre veya aspirat sıvısı içeren aspirasyon materyali bulunmaktadır. İnce iğne nonaspirasyon biyopsisinde ise iğne nodül içerisine yerleştirilerek 5-10 dakika boyunca ileri geri hareketler yapılır ve iğne içerisine doku materyalinin birikmesi sağlanır. Elde edilen materyal içerisine hava alınmış enjektör yardımı ile lamlara püskürtülür. Bu teknikteki amaç tiroid dokusunda minimal travma oluşturarak kan ile kontaminasyonu azaltmaktır. Bu teknik birçok otör tarafından tanımlanmıştır (45,46).

Tiroid İİAB'de en önemli problem elde edilen aspirasyon materyalinin sitolojik değerlendirme açısından yetersiz olmasıdır. Literatürde çeşitli yayınlarda, farklı oranlarda belirtilmesine rağmen yetersiz materyal gelme oranı yaklaşık %10-20 olarak belirtilmektedir (46). Biyopsilerin ultrasonografi (US) eşliğinde yapılmasının yetersiz materyal gelme oranını azalttığı bildirilmektedir (46,47). Kistik nodüllerden yeterli materyal temin etmek oldukça zor olmaktadır (47).

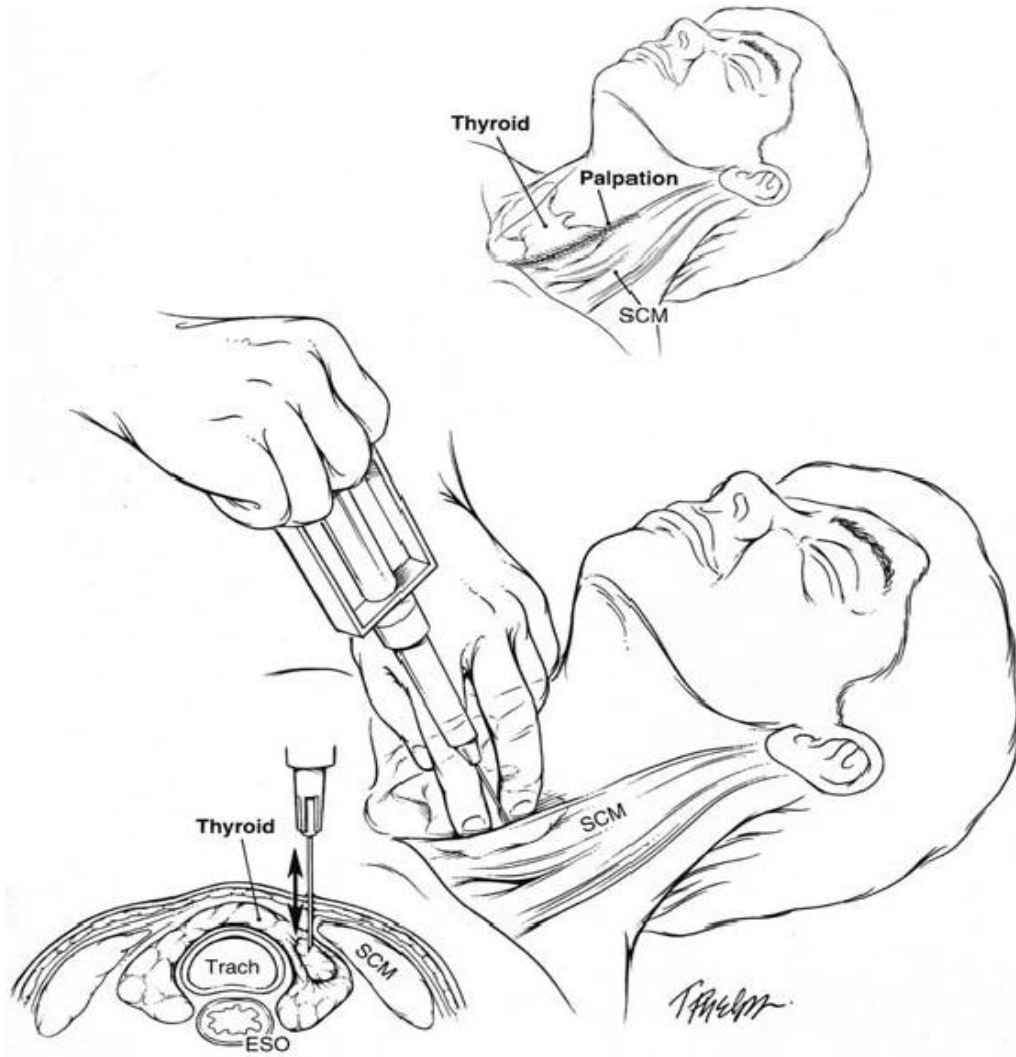
Patoloji sonuçları genellikle benign, malign, kuşkulu ve yetersiz materyal olmak üzere 4 kategoride sınıflandırılır. Kuşkulu kategori, malign olup olmadığına kesin karar verilemeyen hücreler grubudur. Yetersiz materyal ise, her yaymada tiroid folliküler hücre grubunun 6'dan az olması olarak tanımlanır. Yöntemin duyarlılığı için %85 ile %100, özgüllüğü için %47 ile %100 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (48). Kalın iğne ile yapılan biyopsilerdeki oranlar, İİAB ile bildirilen oranlardan çok farklı olmamakla beraber; kalın iğnelerle yapılan biyopsilerde komplikasyonlar oldukça fazladır. Oysa ki İİAB ile komplikasyon yok denecek kadar azdır (28,48). İİAB'nin bir başka avantajı da cerrahi planlamada frozen kadar aydınlatıcı olmasıdır (48). Yeterli materyal tanımı için 10-15 folliküler hücre içeren en az 6 hücre grubu görülmesi gerekir (34). Yetersiz materyalin en önemli nedeni nodüllerin %30' unun kist ve solid komponent içermesidir (48,49).

İİAB ile malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, medüller, anaplastik karsinomlar, metastatik tümörler ve lenfomalardır. Bunlar içinde en sık görüleni papiller karsinomlar olup İİAB'de malign lezyonlar içinde genel görülme oranı %70 civarındadır. Gerek foliküler gerekse Hürthle hücreli lezyonlar ise sorun yaratır, çünkü bu lezyonlarda malign olduğunu belirten en önemli bulgu damar ve /veya kapsül invazyonunun tespittir. İİAB bu özellikleri belirlemede yetersizdir. İİAB sonucunda foliküler adenom veya Hurthle hücreli lezyon saptanan nodüllerde, histolojik olarak damar ve /veya kapsül invazyonunun olup, olmadığı gösterilmelidir (50).

İİAB'nin başarılı olabilmesi iki faktöre bağlanmaktadır. Birincisi sitolojik analiz için yeterli örneğin alınabilmesidir. İkincisi ise bu aspiratları değerlendirecek deneyimli bir sitopatoloğun var olmasıdır. Aspiratın yeterli olabilmesi için her birinde en az altı ila sekiz adet hücre kümesinin bulunduğu en az iki lamın inceleme için gerekli olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle biyopsi yapılırken alınan örneğin yeterliliğini belirleyecek bir sitolog veya sitopatoloğun bulunması yetersiz biyopsi oranını belirgin olarak azaltmaktadır. Yetersiz materyal alma olasılığını azaltan bir başka önemli faktör ise İİAB'nin US yardımı ile yapılıyor olmasıdır. Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan İİAB girişimlerinde yetersiz biyopsi oranı en azda (%10'nun altında) tutulabilmektedir (28,45,51). Hatta çok tecrübeli ellerde US eşliğindeki aspirasyon biyopsilerinde yetersiz aspirasyon oranının %0,7'ye kadar düşebildiği gösterilmiştir (51). Yang ve ark. yaptıkları geniş serili çalışmada 2 ila 6 yıllık takip sonucunda US eşliğinde yapılan İİAB'nin yanlış negatifliğini %0, yanlış pozitifliğini

%1,5, duyarlılığını %100, özgüllüğünü %67, pozitif kestirim değerini %87, negatif kestirim değerini %100 ve tanısal kesinlik değerini ise %90 olarak bulmuşlardır (51)

Tiroid İİAB’de işlem esnasında hasta sırtüstü yatırılıp omuz altına yastık konularak, başı hafif ekstansiyona getirilmesi sağlanır ve hastaya iğne ile girildikten sonra yutkunmaması gerektiği söylenir. Cilt antiseptik solüsyon ile temizlenir. İİAB yapılırken lokal anestezi genellikle yapılmaz. Aspirasyon için 23 -27 numaralı genellikle de 25 numaralı iğne ile 10 ml lik steril enjektör kullanılır (52). Yeterli materyal temin edebilmek için bir nodülün farklı yerlerinden 1-5 kez aspirasyon yapılmalıdır (Şekil 21) (52). Aspirasyondan sonra iğneyi çekince, giriş yerine hafif basınç uygulamak gerekir. Her aspirasyon örnekleme, 2-4 adet lam’a yayılır ve her biyopsiden yaklaşık 8-12 lam hazırlanır. Aspirasyon materyalleri, % 95 lik alkolle fikse edilip ya da alkolle muamele edilmeden kurutulabilir.



Şekil 21: Tiroid İİAB işlemi

2.5.1. Tiroid İİAB endikasyonları

Tiroidin nodüler hastalığının tanısında önemli sorunlardan biri kimlere veya hangi nodüllere İİAB yapılacağıdır (6,28). Gereksiz yapılan İİAB'ler iş gücü kaybına ve hastada gereksiz kaygılara yol açmaktadır. Bu nedenlerden dolayı İİAB yapılacak hasta seçimi önemlidir. Bu seçimde hastanın özgeçmişi, fizik muayene bulguları ve US özellikleri değerlendirilmelidir.

Kişinin özgeçmişinde iyonize radyasyona maruz kalma veya yakın akrabasında tiroid kanseri/MEN öyküsü olması durumunda nodüllere diğer özellikleri malignite kriterlerini taşımasa dahi İİAB yapılması önerilmektedir. Nodülün ele gelmesi durumunda maligniteyi düşündüren muayene bulguları (sert, fıkse nodül, servikal lenfadenopati ele gelmesi) var ise yine US bulgusu ne olursa olsun nodüle İİAB yapılması uygun görülmektedir. Hastanın öyküsünde ve fizik muayenesinde herhangi olumsuz bir özellik olmaması durumunda hangi nodüllere İİAB gerekip gerekmediğini belirleyen yegane yöntem US'dir. Malign olma olasılığı yüksek olan nodüller İİAB yapılması gereklidir. Ancak çelişkili sonuçlar elde edildiğinden herkesin hem fikir olduğu net kriterler söz konusu değildir.

Geniş katılımlı Amerikan Ulusal Radyoloji Topluluğu'nun konsensus panelinin tavsiye kararları ile bu konuda bir standart yaklaşım sağlamaya çalışılmıştır (53). Buna göre nodüllerde biyopsi kriterleri nodülün çapına ve değişik risk faktörlerine göre belirlenmiştir. Bir cm'lik nodül çapı biyopsi için alt sınır olarak belirlenmiştir. Bu konsensusa göre Tablo 2'de belirtilen biyopsi endikasyonlarına göre İİAB yapılan ancak yetersiz materyel elde edilen nodüllere ikinci bir İİAB girişimi yapılması önerilmektedir. Ayrıca US bulgularının incelemede malign kriterler taşıyan lenf nodu görüntülenmesi durumunda bu lenf noduna ve/veya aynı taraflı tiroid nodülüne İİAB yapılması tavsiye edilmektedir.

Tablo 2: 1 cm ve üzeri nodüllerde İİAB açısından tavsiyeler

US Özellik	Tavsiye
Mikrokalsifikasyonu olan nodül	1 cm ve üzeri ise US eşlikli İİAB'yi şiddetle düşün
Tamamına yakını solid ise yada kaba kalsifikasyon içeriyorsa	1,5 cm ve üzeri ise US eşlikli İİAB'yi şiddetle düşün
Mikst veya tamamına yakını mural solid komponenti olan kistik nodül ise	2 cm ve üzeri ise US eşlikli İİAB düşün
Yukardakilerin hiçbiri değil, fakat önceki US'ye göre büyüme varsa	US eşlikli İİAB düşün
Tama yakını kistik ve yukarıdakilerin hiçbiri yok ve büyümede yoksa	US eşlikli İİAB büyük ihtimalle gereksiz
Multipl Nodül varsa	Bir yada birden fazla nodüle, özellikle kriterleri taşıyana US eşlikli İİAB düşün

Amerikan klinik endokrinologlarının yaklaşımı ise:

- *Nodül 1 cm'den büyük solid ve hipoekoik ise,
- *Boyuta bakılmaksızın ekstrakapsüler yayılım veya metastatik lenf nodu var ise,
- *Boyuta bakılmaksızın hastada yukarıda bahsedilen risk faktörleri varsa ; (radyasyon öyküsü ailede PTC,MTC , MEN 2 öyküsü , kalsitonin değerlerinde yükselme)
- *1 cm'in altında boyut olmasına rağmen 2 veya daha fazla şüpheli US özelliği gösteriyorsa,
- *Sıcak nodüllere biyopsi yapmanın gereksiz olduğu,
- *Solid ve kistik komponentleri bulunan nodülerde solid alandan biyopsi alınıp , kistik sıvının aspire edilmesi,
- *Şüpheli lenf nodu varlığında, ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasını önermektedirler (53).

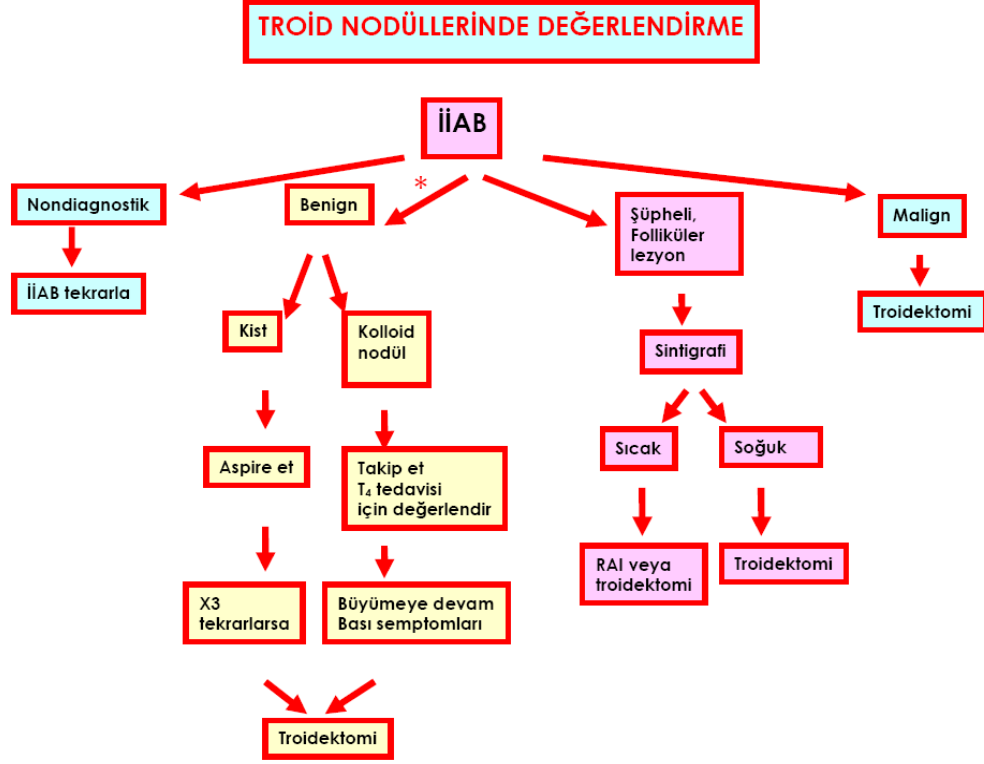
Nodül değerlendirilmesi dışında; bazen inatçı subakut tiroidit ile tümöre bağlı psödotiroidit tablolarının ayrımında, Hashimoto tiroiditinin zemininde gelişebilecek lenfoma veya karsinomun tanımlanmasında da İİAB kullanılmaktadır (53,54).

Selim lezyonların önemli bir kısmını koloidal nodüller, tiroiditler ve kistler oluşturmaktadır. Selim rapor edilen olgularda yalancı negatif sonuçlarda alınabilir.(54) Bunlarda yalancı negatifliği etkileyen en önemli faktörler; kanserin İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3 cm den büyük olması ya da kistik dejenerasyon gösteren nodülde solid komponentten alınmamış olması olabilir. Yapılan bir çalışmada 3 cm ve daha büyük nodüllerde, mikst nodüllerde ve 4 cm' den büyük kistlerde İİAB'nin %25-30 yanlış negatiflik oranı olduğu bildirilmiştir. Bu olgulara total lobektomi önerilmektedir (55,56).

2.6. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

İİAB sitolojik sonuçlarına göre nodüller beş alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

- 1.Benign örnekler: subakut tiroidit, nodüler guatr, kolloid, lenfositik tiroidit oluşturmakta olup % 5' den azı yalancı negatiftir.
- 2.Malign örneklerin büyük kısmını papiller Ca oluşturmakta, daha az sıklıkta medüller, anaplastik, metastatik lezyonlar ve lenfoma yer almaktadır.
- 3.Non-diagnostik örnekler: Spesimenin tanı için yeterli hücre içermediği gruptur.
- 4.Önemi belirlenemeyen grup: Genellikle %10 İİAB bu gruptadır; bu grubun %15-20' si malign olup bunlar dışındaki hasta grubu gereksiz cerrahi olmaktadır.
- 5.Şüpheli sitoloji: Bu grupta malignite riski % 50-75 arasında değişmektedir(Şekil 22).



Şekil 22: Tiroid nodüllerinde değerlendirme

İİAB sonucu örnekler nondiagnostik gelmiş ise % 1-4 oranında malignite riski taşıdığı için İİAB tekrarlanmalıdır.

Şüpheli, folliküler lezyonlarda sintigrafi ile değerlendirme yapıp lezyon sıcak ise RAI veya tiroidektomi yapılmalıdır. Lezyon soğuk ise tiroidektomi seçeneği devreye girmelidir. Bu grupta malignite oranı % 15-30'dur.

Malign sitolojik tanı gelen grupta oran %97-99 olup tiroidektomi tanı ve tedavi için uygulanmalıdır (35,36).

Bening sitolojik tanı gelen grupta kistik lezyonlar 3 aspirasyon sonucu tekrarlar ise veya bası bulgularında artış olur ise hasta tiroidektomiye gitmelidir. Bu grupta malignite oranı %0-3 arasında değişmektedir.

Literatürde İİAB sonuçları %50-90 benign (ortalama %70) , %10-30 oranında şüpheli yada nondiagnostik (ortalama %20), %1- 10 oranında da malign (ortalama %5) olarak belirtilmiştir. Caruso ve Mazzaferi 9000 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sonuçları %74 oranında benign, %4 oranında malign, %11 oranında yetersiz ve %11 oranında şüpheli olarak bulmuşlardır (37). Gharib ve ark. 18000 preparat üzerinde yaptıkları sitolojik incelemede %69 benign, %4 malign, %10 şüpheli ve %17 nondiagnostik oranlarında sonuçlara ulaşmışlardır (57,58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak Başkent Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Ankara Hastanesinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Ocak 2009 – Şubat 2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Girişimsel Radyoloji ünitesine çeşitli kliniklerden yönlendirilen, tiroid bezi ultrasonografik değerlendirmesi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmış 513 hastadaki 513 nodül dahil edildi. İlk İİAB sonucu benign olan ve 6-12 aylık süre içerisinde aynı nodüle İİAB yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil tüm hastaların İİAB öncesi ultrasonografi incelemeleri bulunmaktadır. Biyopsi raporunda İİAB yapılan nodül lokalizasyonu ve/veya ultrasonografi özelliği belirtilerek tanımlanmıştır.

Hasta dosyalarından hastaların demografik bilgileri incelendi. Her hasta için İİAB öncesi yapılan tiroid ultrasonografi raporu, patoloji sonuçları, ilk İİAB sonrası 6-12 aylık intervalde yapılan 2. tiroid ultrasonografi raporu ve 2.İİAB sonuçları değerlendirildi. İkinci US raporu olmayan veya İİAB raporunda aynı nodülden biyopsi yapıldığı kesin olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca ilk biyopsi işlemi sonrasında iç yapısı değişen nodüller lokalizasyon aynı olsa da aynı nodül olduğu kesin olmadığı için çalışma dışı bırakıldı.

Nodül boyutunda artış, ekojenite, iç yapı (solid/kistik), kalsifikasyon, nodül sayısı ve atipik lenfadenopati varlığı, lenfadenopati boyutunda artış değerlendirilen US özellikleridir. Multinodüler tiroid bezi olan hastalarda çalışmaya dahil edilen nodül; biyopsi raporunda İİAB yapıldığı belirtilen nodüldür. Aynı nodülden tekrar İİAB yapıldığı raporda kesin olarak belirtilmeyen veya anlaşılamayan durumlarda hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Ultrasonografik olarak nodül boyut artışı; nodül çapının % 20 ve üzerinde büyüme göstermesi şeklinde kabul edildi. Tiroid nodülleri; çapı 1cm 'in altı ve üstü olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Nodül ekojenitesi tiroid parankimine göre hipoekoik, hiperekoik, izoekoik ve miks yapıda olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Nodülün iç yapısı % 50' in üzerindeki komponente göre; solid, kistik ve mikst olarak sınıflandırıldı. Kalsifikasyon varlığı; var veya yok diye 2 ana gruba ayrıldı. Nodül sayısının tek veya multinodüler oluşu da iki ayrı grupta değerlendirildi.

US eşliğinde İİAB yapılan nodüllerin sitolojik sonuçları Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Patoloji Bölümünde dört ana kategoride sınıflandırılmaktadır:

- 1-Benign:** Yüksek oranda kolloid içeren, nodüler hiperplazi, regresif değişiklikler, kolloidal guatr ve tiroiditler, büyük folliküler hücreler, nükleol belirginliği, pleomorfizm bu grubu oluşturmaktadır.
- 2- Şüpheli:** Hurtle hücre dominansı, foliküler neoplazi, papiller lezyon, foliküler lezyon ve foliküler adenom, atipik hücreler, intranükleer psödoinklüzyon, yarıklanma (groove hücre formasyonu), nükleusların üstüste binmesi bu alt sınıfı oluşturmaktadır.
- 3- Malign:** Papiller, medüller ya da anaplastik karsinom bulguları, diğer malign bulgular bu alt grupta yer almaktadır.
- 4- Yetersiz materyal:** Patolog tarafından tanı koymak için yetersiz sayıda hücre izlenip yetersiz olarak kabul edilen tüm durumları oluşturmaktadır (55).

Tüm hastaların İİAB sitoloji sonuçları ile ultrasonografi özellikleri karşılaştırıldı ve tüm bilgiler excel ortamına aktarıldı.

İstatistik Analiz

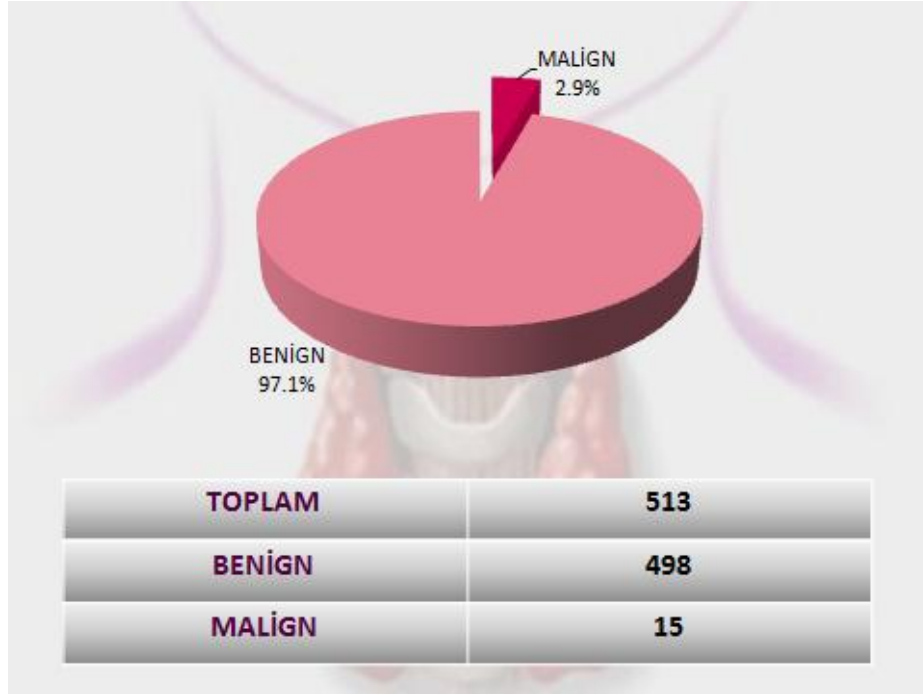
Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Niteliksel veriler için ise sayı ve yüzde (%) kullanılmıştır. Ultrasonografi (US) bulgularının maligniteyi belirleme yüzdeleri çapraz tablo analizi kullanılarak sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir. USG bulgularının maligniteyi belirleme performansı için duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmış ve anlamlı olan bulguların değerlendirilmesinde Ki-kare analizlerinden Fisher kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon çözümlemesine alınmış ve “Backward LR elimation” tekniği kullanarak maligniteyi tahmin edecek en iyi model belirlenmiştir. Lojistik regresyon analizi sonuçlarında Odds Oranları (OR), önemlilik değerleri (p değeri) ve %95 güven aralıkları verilmiştir.

İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizlerin tümünde SPSS 21.0 for Windows paket programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Ocak 2009 – Şubat 2014 tarihleri arasında ilk İİAB'de benign tanı almış 513 nodülün 6-12 aylık intervalde yapılan takip İİAB sonuçlarının sitolojik özellikleri ile US özellikleri karşılaştırıldı. 6-12 aylık intervalde yapılan takip İİAB'de 513 nodülün sitolojik değerlendirilmesinde 498 'i benign, 15 'i malign özellikte bulundu(Şekil 23).



Şekil 23: Nodüllerin 6-12 aylık intervalde yapılan 2. İİAB'de sitolojik değerlendirilme sonucu

Hastaların yaş aralığı 17 ile 87 arasında değişmekte olup ortalama yaş 60.2 olarak hesaplandı.

513 vakanın 387'si (% 75,4) kadın, 126'sı (%24,6) erkekti. Cinsiyetler arası malign ve benign grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). Malign ve benign nodüllerde cinsiyetler arası dağılım ve istatistiksel analiz Tablo 3,12'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Cinsiyetler arası nodül analiz

	BENİGN	MALİGN	TOTAL
CİNSİYET			
ERKEK	120(%95,2)	6(%4,8)	126(%24,6)
KADIN	378(%97,7)	9(%2,3)	387(%75,4)

Nodüller solid, kistik ve mikst tip olarak 3 gruba ayrıldı. Solid nodül sayısı 399 (%77,8), kistik nodül sayısı 43 (% 8,4), mikst nodül sayısı 71 (%13,8) olarak hesaplandı. Malign nodüllerin %93,3' ü, benign nodüllerin %77,3 'ü solid yapıda bulundu. Kistik nodüllerin % 100' ünün benign özellik gösterdiği izlendi. Mikst yapıda nodüllerin sadece % 6,7 gibi bir oranda malignite gösterdiği saptandı. Ultrasonografi olarak bir nodülün solid özellik göstermesi malignite açısından %93,3 duyarlı , %22,6 özgüldür. Bu yönüyle nodülün PP değeri % 3,5, NP değeri % 99,1' dir ($p>0.05$). (Tablo 4,12)

Tablo 4: İç komponente göre malign ve benign nodüllerin analizi

	BENİGN	MALİGN	TOTAL
İÇ YAPI			
Solid	385(%96,5)	14(%3,5)	399(%77,8)
Kistik	43(%100)	0	43(%8,4)
Miks	70(%98)	1	71(%13,8)
Total	498(%97,1)	15(%2,9)	513(%100)

Nodüller tiroid parankim ekojenitesi ile karşılaştırılarak iç eko yapılarına göre hipoekoik, izoekoik, hiperekoik ve mikst sınıflarına ayrıldı. Nodüllerin % 47,8'i hipoekoik, %18,1'i hiperekoik, %15,3'ü izoekoik ve %18,9'u mikst özellik gösterdiği saptandı. Malign nodüllerin % 86,7 'si, benign nodüllerin % 47,8 'si hipoekoik ekojenitede izlendi. İzoekoik ve hiperekoik nodüllerin % 100'ü benign özellikte idi. Hipoekojenite malign nodüllerde yüksek oranda görülmesine rağmen ultrasonografik olarak % 86,7 duyarlı, % 52,2 özgüldür. PPV değeri % 5,2 olup NPV değeri % 99,2 ' dir. (Tablo 5,12)

Tablo 5: İç eko yapılarına göre malign ve benign nodüllerin istatistiksel analizi

	BENİGN	MALİGN	TOTAL
EKOJENİTE			
Hipoekoik	238(%94,8)	13(%5,2)	251(%48,9)
İzoekoik	76(%100)	0	76(%17,5)
Hiperekoik	90(%100)	0	90(%14,8)
Mikst tip	94(%97,9)	2(%2,1)	96(%18,7)

Kalsifikasyon tüm nodüllerin 136 'sında (%28,5) izlendi. Malign nodüllerde kalsifikasyon benign nodüllerle kıyaslandığında daha sık izlenmekte olup bu oran %60 olarak hesaplandı. Benign grupta ise kalsifikasyon görülme sıklığı %25,5 'dir. Yapılan istatistiksel analizde kalsifikasyonun malignite için duyarlılığı % 60, özgüllüğü % 74,5, p değeri 0.05 ve OR değeri 4.86 olarak bulundu. (Tablo 6,12)

Tablo 6: Kalsifikasyon varlığına göre nodüllerin istatistiksel analizi

	BENİGN	MALİGN	TOTAL
KALSİFİKASYON			
Var	127(%93,4)	9(%6,6)	136(28,5)
Yok	371(98,4)	6(%1,6)	377(%73,5)

Tüm nodüllerin 96 'sında (% 18,7) boyut artışı izlenmekte olup 417' sinde (% 81, 3) boyut artışı gözlenmedi. Boyut artışı malign nodüllerin % 53,3 'ünde, benign nodüllerin 17,7 'sinde saptandı. Yapılan istatistiksel analizde ultrasonografik olarak bir nodülde boyut artışı izlenmesi malignite açısından %53,3 duyarlı , %82,3 özgül bulundu. PP değeri %53,3, NP 98,3, p değeri 0.20'dir (Tablo 7 ,12).

Tablo 7 :Boyut artışının malign ve benign nodüller arası dağılımı

	BENİGN	MALİGN	TOTAL
BOYUT ARTIŞI			
Var	88(%91,7)	8(%8,3)	96(%18,7)
Yok	410(98,3)	7(%1,7)	417(%81,3)

Nodüllerin % 34,3 ' ü 1 cm' nin altında, 65,7 ' si 1 cm' nin üzerinde bulundu. 1 cm' den küçük olan nodüllerin % 3,4'ü malign, % 96,6' sı benign; 1 cm'den büyük nodüllerin % 2,7'si malign, % 97,3' ü benign özellikte izlendi. Benign nodüllerin %97,3'ünü 1 cm'den büyük nodüller oluşturmakta idi. Yapılan istatistiksel analizde US incelemede bir nodülün çapının 1 cm'nin altında veya üstünde olması % 40 duyarlı ve % 65,9 özgül olarak

değerlendirildi. Malign ve benign grup arasında boyut farkında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p= 0.783$). (Tablo 8,12)

Tablo 8 : Nodül boyutunun malign ve benign nodüller arası dağılımı

	BENİGN	MALİGN	TOTAL
NODÜL BOYUTU			
1 cm ve altı	170(%96,6)	6(%3,4)	176(%34,3)
1cm'in üstü	328(%97,3)	9(%2,7)	337(%65,7)

Hipoekoik ve tek nodüller tüm nodüllerin % 10,1'ini oluşturmakta olup malign nodüllerde bu oran % 46,7, benign nodüllerin % 9 olarak görüldü. İstatistiksel olarak bir nodülde hipoekoik ve tek özelliğin bulunması % 46,7 duyarlı, % 91 özgüldür. P değeri anlamlı olup 0.01 bulundu.

Hipoekoik, tek ve boyut artışı gösteren nodül sayısı tüm nodüllerin %5,8 'i olarak bulundu. Hipoekoik, tek ve boyut artışı malign grupta % 46,7, benign grupta % 4,6 olarak izlendi. Bu özellik % 46,7 duyarlı, % 95,4 özgüldür. P değeri anlamlı olup 0.01 bulundu. (Tablo 9)

Tablo 9 : Hipoekoik-tek nodüller ve hipoekoik-tek ve boyut artışı gösteren nodüllerin malign ve benign grub arası dağılımı

	BENİGN	MALİGN	TOTAL
HİPOEKOİK VE TEK			
Hipoekoik ve tek	45(%86,5)	7(%135)	52(%10,1)
Hipoekoik ve tek değilse	453(%98,3)	8(%1,7)	461(%89,9)
HİPOEKOİK, TEK VE BOYUT ARTIŞI			
Var	23(%76,7)	7(%23,3)	30(%5,8)
Yok	475(%98,3)	8(%1,7)	483(%94,2)

Çalışmamızda 513 nodülün 97'si (%18,9) soliter, 416'sı (%81,1) multiple olarak izlendi. Malign nodüllerin % 46,7 'si, benign nodüllerin % 18'i soliter olarak saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede nodülün tek olması % 46,7 duyarlı, % 81,9 özgül, multiple olması % 53,3 duyarlı, % 81,9 özgül bulundu (p değer>0.05). Tablo 10 'da nodül sayısının malign ve benign grub arasında dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 10 :Nodül sayısının malign ve benign grub arasında dağılımı

	BENİGN	MALİGN	TOTAL
MULTİPLE_TEK			
Multiple	408(%98,1)	8(%1,9)	416(%81,1)
Tek	90(%92,8)	7(%7,2)	97(%18,9)

Tüm hastaların %5,8' inde amorf şekilli ve/veya santral hiperekojenitesi izlenmeyen atipik lenf nodları saptandı. Malign nodülü olan hastalarda atipik lenf nodu varlığı % 33,3, benign nodülü olan hastalarda atipik lenf nodu varlığı % 5 olarak değerlendirildi. İstatiksel analizde US'de atipik lenf nodu varlığı % 33,3 duyarlı , % 95 özgül bulundu. P değeri anlamlı olup 0.01 hesaplandı.

Lenf nodunda boyut artışı izlenmesi malign grubun % 20 sinde, benign grubun % 3,4' de gözlemlendi. US'de lenf nodu boyutunda artış % 20 duyarlı ,% 96 özgüldür. P değeri >0.05 üzerindedir (Tablo 11,12).

Tablo 11:Lenf nodu varlığı ve boyut artışının malign ve benign grub arası dağılımı

	BENİGN	MALİGN	TOTAL
LENF NODU			
Var	25(%83,3)	5(%16,7)	30(%5,8)
Yok	473(%97,9)	10(%2,1)	483(%94,2)
LENF NODU ARTIŞ			
Var	17(%85)	3(%15)	20(%3,9)
Yok	481(%97,6)	12(%2,4)	493(%96,1)

Duyarlılık, özgüllük, PP, NP ve p değerleri farklı US özellikleri için tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12 : Farklı US özellikleri için duyarlılık, özgüllük, PP, NP ve p değerleri

	P DEĞERİ	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)	PPD (%)	NPD (%)
BOYUT ARTIŞI	.020	53,3	82,3	53,3	98,3
SOLID	.361	93,3	22,6	3,5	99,1
KALSİFİKASYON VAR	<u>.005</u>	<u>60</u>	<u>74,5</u>	<u>6,6</u>	<u>98,4</u>
NODÜL BOYUT 1 CM ALTI	.783	40	65,9	3,4	97,3
HİPOEKOİK	.019	86,7	52,2	5,2	99,2
HİPOEKOİK ve TEK	<u>.001</u>	<u>46,7</u>	<u>91</u>	<u>13,5</u>	<u>98,3</u>
HİPOEKOİK,TEK, BOYUT ARTIŞI	<u>.001</u>	<u>46,7</u>	<u>95,4</u>	<u>23,3</u>	<u>98,3</u>
MULTİPLE	.355	53,3	18,1	1,9	92,8
SOLİTER	.012	46,7	81,9	7,2	98,1
LENF NODU VARLIĞI	<u>.001</u>	<u>33,3</u>	<u>95</u>	<u>16,7</u>	<u>97,9</u>
LAP ARTIŞ	.017	20	96,6	15	97,5

Multiple lojistik analiz sonucunda malign lezyonlarda kalsifikasyon varlığı, hipoekoik-tek olması, hipoekoik-tek ve boyut artışı göstermesi ve atipik lenf nodu varlığı maligniteyi destekleyen anlamlı US özellikleri olarak bulundu ($p<.05$). Hiperekojenite, izoekojenite, kistik yapı istatistiksel olarak anlamlı benign sitolojiyi gösteren bulgular olarak izlendi.

5.TARTIŞMA

Tiroid nodülleri yaygın bir endokrin hastalıktır. Yapılan otopsi serilerinde, %50'den fazla tiroid nodülü saptanmış olması ve palpasyonla normal olan tiroid bezlerinin çoğunda ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir (1). Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (US) cihazı ile yapılan çalışmalarda asemptomatik nodül yaygınlığı %50-70'lere ulaştığı görülmüştür (3,43). Tiroid nodüllerinde malignite sıklığı %5 oranında bildirilmektedir (2). Dünya üzerinde her yıl 122.000 yeni tiroid karsinom olgusu görülmektedir. ABD'de görülen tüm kanserlerin % 0.74-% 2.3'nü oluştururken; kansere bağlı ölümlerin %0.17-0.26'sından sorumludur (40). Tüm tiroid nodüllerinin %5-15'inde tiroid karsinomu olasılığı vardır (5,7). Tiroid kanserlerinin çoğunlukla yavaş seyirli olmaları ve tedaviyle beklenen yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle erken tanılar çok önemlidir (3, 4).

Tiroid nodüllerinin tanısında rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi (US) ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte; benign ve malign lezyonların ayrımı bu tetkiklerle kesin olarak yapılamamaktadır.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçları, diğer tanı yöntemlerine göre tiroid nodüllerinin patolojisi hakkında daha doğru sonuç vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Ayrıca az invaziv, basit olması ve gerçeklik oranının yüksek olması nedeniyle önemli bir değerlendirme methodudur (3).

Ultrasonografi nodüllerin tespitinde, US özelliklerinin tespiti ile malign nodüller için belirtilen tanı koyucu özelliklerin belirlenmesinde önem arz etmektedir.

Literatürde yapılan birçok çalışma ultrasonografi özellikleri ile ayırıcı tanı yapılması üzerine oluşturulmuş ancak çoğu zaman benign ve malign nodüllerin US özellikleri birbirinden istatistiksel anlamlı olarak ayrılamamıştır. US özellikleri tek başına benign-malign ayırımını mümkün kılmasa da, ayırıcıda yüksek risk faktörlerini belirlemek açısından önemlidir (38).

Literatürde yapılan çalışmalarda malign nodüllerde benign nodüllerden sık tekrar eden US özellikler belirlenmeye çalışılmış ve risk analizleri yapılmıştır (5,6). Malignite için yüksek prediktiv özellikler hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, santral vaskülerite varlığı, düzensiz kenar için bulunmuştur (3,4,5).

Kimlere İİAB yapılacağı konusunda ise birçok kılavuz bulunmakta olup; Amerikan tiroid derneği ve Avrupa radyoloji derneği 1 cm'in üzerindeki nodüllere biyopsi yapılmasını önermektedir. Ancak eğer nodülde şüpheli ultrasonografi (US) özellikleri varsa 1 cm 'in altına da biyopsi yapılabileceğinin savunmaktadır (34,59).

Bu çalışmada malignite yönünden anlamlı US özellikleri ile malignite risk analizleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışma bulgularının istatistiksel değerlendirilmesi sonucu, literatürle uyumlu olarak, erkek ve kadın cinsiyet arası malign ve benign grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda malign nodüllerin % 93,3'ü, benign nodüllerin % 77,3 'ü solid yapıdadır. İki grupta dominant olarak solid özellik gözlenmektedir. Ultrasonografi olarak bir nodülün malignite açısından solid özellik göstermesi %93,3 duyarlı, % 22,6 özgüldür. Bu yönüyle bu özelliğin PP değeri düşük olmakla (%3,5) beraber NP değeri % 99,1 bulunmuştur. Solid komponent tek başına malign ve benign grubu ayırmada yeterli değildir. Çalışmamızda kistik nodüller ise % 100' ü benign özellik göstermektedir. Bir nodülün solid olmaması istatistiksel anlamlı olarak bu nodülün malignite riski taşımadığını gösterir.

Bulgular değerlendirildiğinde, malign nodüllerin yüksek oranda (% 86,7) hipoekoik eko yapısında olduğu görülmüştür. Bu oran benign nodüllerde daha düşük olup % 47,8 'dir. İzoekoik ve hiperekoik nodüllerin % 100'ü benign özellik göstermektedir. Hipoekojenite malign nodüllerde yüksek oranda görülmesine rağmen (% 86,7 duyarlı) düşük özgüllük gösteren bir bulgudur (% 52,2). PPV değeri %5,2 olup NPV değeri % 99,2 ' dir. Won-jin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipoekojenite malign ve bening nodüller arasında önemli ayrım sağlamaktadır. ($p < 0.05$) (51). Çalışmamızda hipoekoik yapı malign-benign ayırıcı

tanısında istatistiksel anlamlı olmamakla beraber bir nodülün hiperekoik, izoekoik olması % 100 gibi bir oranda benigniteyi doğrulamaktadır.

Kalsifikasyon varlığı malignensi riskini (OR değeri 4,86) artırdığı çalışmamızda bulundu. Literatürde yapılan daha önceki çalışmalar ile bu oran benzer bulunmuştur (3,38,54,60). Kalsifikasyon varlığının duyarlılığı bir miktar düşük olmakla birlikte özgüllüğü daha yüksektir (% 60, % 74,5). P değeri 0,005 bulunmuş olup bir nodülde kalsifikasyon bulunması malignite yönünden anlamlıdır.

Nodüllerin % 18,7' si boyut artışı göstermekte olup % 81, 3'ü boyut artışı göstermemektedir. Boyut artışı malign nodüllerin %53,3 'de, benign nodüllerin 17,7 'sinde izlenmektedir. Bening nodüllerin % 82,3 'ü boyut artışı göstermemektedir. Boyut artışı nodüllerde %53,3 duyarlı, %82,3 özgül bulunmuştur. PP değer %53,3, NP değer %98,3 ölçülmüştür. Bir nodülde boyut artışı olması malignite yönünden anlamlı bulunmamıştır. (p değeri> 0.05)

Nodüllerin %65,7' si 1 cm' in üzerinde olup yaklaşık % 96,6' sı benign özellik göstermektedir. Tekrar İİAB yapılan 1 cm'den küçük nodüllerde malignite oranı (% 3,4) 1 cm'den büyük nodüllere göre daha yüksek izlenmektedir. Ancak nodül boyutu % 40 duyarlılık ve % 65,9 özgülük göstermekte olup malign -benign ayrımında anlamlı istatistiksel farklılık göstermemektedir (p değeri >0.05).

Papini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1 cm' in üzerine İİAB yapılmasını önermektedirler ancak Bryan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikroinvazyon gösteren kanserlerin çapının % 9 oranında 1 cm' in altında olduğunu bulmuştur. Papini ve arkadaşları kaçırılan bu mikroinvaziv kanserler için eğer bir nodül 1 cm'in altında ise; düzensiz kenar, hipoekoik, mikrokalsifikasyon gibi bir özelliği bulunuyorsa bunlara biyopsi yapılmasını böylece %2-20 arasında kaçırılacak kanserli olguların önlebileceğini savunmuşlardır (38). Frates ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise malign nodüllerin ortalama boyutunu 20,4, benign nodüllerin ortalama boyutunu ise 20,7 mm bulmuşlardır (62). Nodül boyutunun

tanı koydurucu prediktivitesi çalışmalarda anlamlı değildir. Bizim çalışmamızda benzer sonuçlar izlenmiştir.

Papini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 1 cm altı ile üzerindeki nodüllerin ekstrakapsüler yayılımları ve metastaz gelişimini benzer oranlarda bulmuşlardır (38).

Hipoekoik ve tek nodüller düşük sıklıkta birlikte izlenip bu oran tüm nodüllerin % 10,1'ini oluşturmaktadır. Çalışmada bir nodülün tek ve hipoeoik özellik göstermesi malignite riskini arttırdığı bulunmuştur. Malign nodüllerin % 46,7 ' si hipoeoik ve tek olup benign nodüllerin % 9' u bu özelliğindedir. Bu iki özelliğin birlikteliği malign grupta anlamlı olarak daha sık görülmektedir ($p=0.01$). İki bulgunun beraber görülmesinin duyarlılığı % 46,7 olup yüksek özgüllük % 91 göstermektedir.

Hipoekoik tek nodüllerde boyut artışı malign grupta daha sık izlenmekte olup (% 46,7), yüksek özgüllük göstermektedir (% 95,4). P değeri anlamlı olup 0.01 ölçülmüştür. Ultrasonografik olarak bu özellik de malignite şüphesi ile yüksek ilişkili bulunmuştur.

Tek nodüllerin % 7,2 'si malign, % 92,8 ' i benign özelliğindedir. Malign nodüllerin % 46,7'si soliterdir. Nodülün tek olması % 46,7 duyarlı , % 81,9 özgül, multiple olması % 53,3 duyarlı, % 81,9 özgül bulunmuştur. Tek nodüllerde malignite olasılığı multiple sayıda nodül varlığına göre daha fazladır ancak bu sonuç istatistiksel olarak malignite riskini artıran anlamlı bir özellik olarak bulunmamıştır.

Atipik lenf nodu varlığı malign nodülerde daha sık izlenmektedir (% 33,3). Benign nodüllerde bu oran daha düşüktür (%5). Lenf nodu varlığı % 33,3 duyarlı, % 95 özgül bulunmuştur. Lenf nodu varlığında malignite riski anlamlı olarak artmaktadır ($p=0.01$).

Lenf nodunda boyut artışı malign grubun % 20' sinde, benign grubun % 3,4' de izlenmektedir. Lenf nodu varlığı maligniteyi işaret ederken boyut artışı iki grub arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir.

Çalışmamızda US eşliğinde tekrar biyopsilerde malignite oranı %2,9 (15/ 513) bulundu. Literatürde yapılan çalışmalarda ise bu oran Baloch ve ark. 'da % 7, Flanagan ve ark.'da %12,7' dir. (63,64) Çalışmamızda bu oranın düşük olmasının nedeni Baloch ve Flanagan'ın çalışma gruplarına göre hasta sayısının düşüklüğüne bağlanabilir.

Multipl lojistik analiz sonucunda nodülde kalsifikasyon varlığı, hipoekoik-tek olması, hipoekoik-tek nodülde boyut artışı izlenmesi ve atipik lenf nodu varlığı malignite riskini anlamlı arttıran US özellikleridir ($p<.05$).

Literatürde Kim ve arkadaşları ile Kwak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da mikrokalsifikasyon ve hipoekojenite malignite açısından önemli şüpheli bulgular olarak yorumlanmıştır (65,66).

Ayrıca çalışmamızda hiperekojenite, izoekojenite, kistik yapı istatistiksel olarak anlamlı benign sitoloji ile ilişkili bulgular olarak bulunmuştur. Bu özellikler varlığında tekrar İİAB ile takibe gerek olmadığı düşünülmüştür.

Literatürde yapılan çalışmalarda tek bir US özelliğinin malignite tanısı koyduramayacağı ancak birkaç şüpheli bulgunun bir arada bulunduğu durumlarda malignite riskinin belirgin arttığı belirtilmiştir (18).

Ultrasonografinin tanı koydurmadaki gerçekliğini literatürde duyarlılık, özgüllük, PP ve NP değeri olarak Kwak ve arkadaşları (% 74,8, %93,8, %66. 0, %56,1), Kim ve arkadaşları (% 87,5, %86,1, %90, %94,3 ve %77,3) bulmuşlardır (65,66). Bizde çalışmamızda ultrasonografinin tanı koydurmadaki duyarlılık, özgüllük, PP ve NP değeri (% 33,3, %99,6, %71,4 ve %98,0) olarak bulduk. Çalışmamızda duyarlılığın diğer çalışmalardan düşük olmasının nedeni; literatürde çalışmaya dahil edilen nodüller ilk kez değerlendirilirken bizim

çalışmamızda benign sitolojik tanı almış nodüllerden değerlendirme yapılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Malignite riskini artıran US özellikleri ve Odds değerleri Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13: Malignite riskini artıran US özelliklerinin P ve Odds değerleri

MALİGNİTE RİSKİNİ ARTIRAN US ÖZELLİKLERİ	P DEĞERİ	Odds oranı
KALSİFİKASYON (VAR /YOK)	.005	4.86
HİPOEKOİK-TEK	.001	5.01
HİPOEKOİK, TEK VE BOYUT ARTIŞI (VAR /YOK)	.001	13.3
LENF NODU(VAR/ YOK)	.001	10.96

Multiple lojistik analiz sonucunda çalışmamızda bir nodülde kalisifikasyon varlığı malignite riskini 4.86 kat, hipoekoik-tek nodül olma durumunda 5.01, hipoekoik-tek ve boyut artışında 13.3 ve atipik lenf nodu varlığında riskin 10.96 kat arttığını göstermektedir.

Çalışmanın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle malignite ile ilişkili bazı ultrasonografi özelliklerinin değerlendirilememesi önemli bir kısıtlılıktır (Örnek olarak; AP çapın ML çapa oranlanması veya kalsifikasyonun mikro veya makro olarak ayrı kategorize edilememesi). Biyopsi sonrası iç yapısı değişen nodüllerin çalışma dışı bırakılması hasta popülasyonunda azalmaya neden olmuştur. Ultrasonografi ve US eşliğinde İİAB yapan radyolog, sitolojik değerlendirme yapan patolog sayısının fazla olması da yorum farklılıklarına neden olmaktadır. Ayrıca sitolojik olarak benign tanı almış nodüllerin cerrahi

ile tanıları doğrulanamaması ve bunların benign olduğunun kabul edilmesi de çalışmanın başka bir kısıtlılığıdır.

6. SONUÇ

Çalışmada malignite riskini anlamlı arttıran bulgu ve bulgu kombinasyonları ortaya konmuştur. Bu bulgular bir nodülde kalsifikasyon bulunması, hipoekoik- tek nodül olması, hipoekoik-tek nodülün boyut artışı göstermesi ve atipik lenf nodu varlığıdır. Nodül boyutu, boyut artışı, iç yapı, nodülün tek ya da multipl oluşu gibi özelliklerin malignite riski ile anlamlı ilişkisi bulunmadı. İzoeikoik ve hiperekoik yapı, kistik iç yapı benign sitolojiyi anlamlı destekleyen bulgular olarak bulundu.

Literatürde yapılan çalışmalarda da tek bir US özelliğinin malignite riskini anlamlı arttırmadığı ancak birkaç şüpheli bulgunun bir arada bulunduğu durumlarda malignite riskinin belirgin artışı gözlenmiştir.

Malignensi riski yönünden anlamlı US bulguları taşıyan nodüllerin İİAB sonucu benign olsa bile mutlaka tekrar İİAB ile takip edilmesi veya cerrahiye yönlendirilmesi, benign US özellikleri olan nodüllere tekrar İİAB yerine US ile takibin doğru yaklaşım olduğu sonucunu doğurmaktadır.

Radyolog ve klinisyenlerin bu risk faktörlerini belirlemesi ve biyopsi kararı verilmesi gereksiz cerrahilerin önüne geçicektir. Benign tanı almış yalancı negatif nodüllerde şüpheli bulgular ile İİAB yönlendirilecek böylece malign lezyonlar atlanmamış olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Yetkin E. Tiroidektomi komplikasyonları . In : İşgör A .Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi 1 . baskı İstanbul : Avrupa Tıp Kitapçılık,2000 ; 583-95.
2. Ünal A. Tiroid Kanserleri. Klinik Cerrahi Onkoloji Dergisi . 1997 ; 27: 351-60.
3. Kukora JS. Tiroid Kanseri. In: Cameron JL. Güncel Cerrahi Tedavi İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık. 2001 ; 583-9.
4. Harrison BJ, Welbourn RB. History of Thyroid Surgery in Wheeler MH, Lazarus JH: Diseases of Thyroid: Pathophysiology and Management. London, Chapman and Hill, 1994. Chap 1, pp 11-18. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999 ; 1661-1662.
5. Pearse AGE, Polak JM. Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial cells. Histochemie 1971; 27: 96. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
6. Welbourn RB. The History of Endocrine Surgery, New York, Praeger, 1907. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
7. Werner SC. Historical resume. In Braverman LE, Utiger RD: The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 6th edi, Philadelphia, JB Lippincott; 1991: Chap 1, pp 3-6,. Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
8. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Long term follow up of Graves Ophthalmopathy. An incidence cohort. Ophtalmology.1996; 103:958-962. Jeffrey A. Norton, R.Randal Bolinger. Surgery Basic Science and Clinical Evidence New York 2001; 849-850.
9. Razack MS, Lore JM, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total throidectomy for Graves disease. Head Neck. 1997;19:378-383.
10. Joseph UA, Jhingran SG. Graves disease and concurrent thyroid carcinoma. The importance of thyroid scintigraphy in Graves disease. Clin Nucl Med..1995; 20:416-418.
11. Linos DA, Karakitsos D, Pappademetriu J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical ? Eur J Surg.1997; 163:651-657.
12. Belfiore A, Garofalo MR. Giuffrida d et al, Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves disease. J Clin Endocrinol Metab.1990; 70:830-835.
13. Mansberger AR Jr. Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin. North Am;1993; 73:727.
14. Pearce SHS, Brown EM The genetic basis of endocrine disease. Disorders of calcium ion sensing. J Clin Endocrinol Metab.1996 ; 81(6) :2030.

15. Le Douarin N, Le Lievre C. Embryologie experimentale: Demonstration de l'origine Neurale des cellules a calcitonine du corps ultimobranchial chez l'embryon de poulet. Comptes rendus de l'Academie des Sciences.1970; 270:2857.
16. Pearse AGE, Cavalleira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. Nature. 1967;214:929.
17. Hilger AW. Thompson SD et al. Papillary carcinoma arising in athyroglossal duct cyst: A case report and literature review. J Laryngol Otol, 1995;109:1124.
18. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
19. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S The superior laryngeal nerve in thyroid surgery. Surgery. 1987;102:999 .
20. Cernea CR, Ferraz AR, Cordeiro AC. Surgical anatomy of the superior laryngeal nerve. In Randolph GW ed. Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003; pp 300.
21. Rojdmarm J Jarhult. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. Eur J Surg. 1995; 161:725-727.
22. Henry JF, Denizot A, Bellus JF. Papillary thyroid carcinomas revealed by metastatic cervical lymph nodes. Endocr Surg. 1992; 9:349.
23. Many MC, Deneff JF . Haumont S,et al .Morphological and Functional changes during thyroid hyperplasia and involution in C3H effects of iodine and 3.5.3- triiodothyronine during involution. Endocrinology 1985 ; 116:798.
24. Vassard G, Dumont J.Identification of polysomes synthesizing thyroglobulin. eur J. Biochem. 1973; 32:332.
25. Ericson LE, Engström G. Quantitative electron microscobic studies on exocytosis and endocytosis in the thyroid follicle cell.Endocrinology 1978; 103:883.
26. Kaye TB. Thyroid function tests. Application of newer methods. Postgrad med. 1993; 94-81: 87-90.
27. Furszyfer J, Kurland LT, Woolner LB, et al. Hashimoto's thyroiditis in Olmstead County Minnesota, 1935 – 1967. Mayo Clin. Proc.1970; 45:586.
28. Marley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. Endocrinol Rev 1981; 2:396.
29. Urgancıoğlu İ,Hatemi H. Türkiye'de Endemik Guatr.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı yayın: 1989; 14.
30. Magner JA . Thyroid stimulating hormone: Biosynthesis. Cell biology and bioactivity. Endocrinol Rev 1990; 11:354.

31. Griffin JE. Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules Am.J.Med:Scien. 1988; 296:396-345.
32. Guyton, C: A: textbook of medical physiology seventh edition; W.B. Saunders Company, 1986.
33. Henneman G. Non-toxic goitre. Clin Endocrinol Metab 1979; 8:167-179.
34. Kerr L. High resolution thyroid ultrasound: the value of color Doppler. Ultrasound Quart 1994; 12:21-43.
35. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck Radiol Clin North Am 1992; 30:941-954.
36. Rodmark J, Jarhult J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. Eur J Surg, 1995; 161:725-727.
37. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol. 1955; 15:1270.
38. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Coscio GD, Miccoli P, Pinchera A. Routine Measurement of Serum Calcitonin in Nodular Thyroid Diseases Allows the Preoperative Diagnosis of Unsuspected Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 826-829
39. Perlmutter M, Slater SL. Which nodular goiter should be removed? A physiological plan for the diagnosis and treatment of nodular goiter. N Engl J Med. 1956; 255:65.
40. Nickolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK, et al: Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). Arch Intern Med, 1982; 142: 2281
41. Rifat S, Ruffin M: Management of thyroid nodules. Am Fam Physician 50: 785, 1994.
42. Maria R. Castro, Hossain Gharib: Thyroid nodules and cancer. Postgraduate Medicine, vol 107/No 1/ January, 2000
43. Bender Ö, Yüney E, Çapar H, Hübek A, Ağca B, Akat O, et al. Total tireidektomi deneyimlerimiz. Endokrin diyalog 2004; 1: 15-18
44. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997; 126(3): 226-31
45. 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 24: 2531-2534 (2004)
46. Erdoğan G. Tiroid glandının neoplastik hastalıkları. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1990; 10 (5): 427-42.

47. Alfonso A, Chiristoudias G, Amarrudin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *Am J Surg* 1981; 142 (3): 350-4
48. Wang C, Cropo LM. The epidemiology of the thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North AM* 1997; 26 (1): 189-218 47
49. Kabalak T ve ark: Tiroid. *Endokrinoloji el kitabı*, İzmir Güven ve Nobel Tıp Kitabevileri, 2001
50. Tambouret R, Szyfelbein WM, Pitman M. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Cancer Cytopatology* 1999; 87: 299-305
51. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, Bence I. Ultrasonographic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 71-76
52. Solbiati L, Ballarati E, Cioffi V. Contribution of color flow mapping to the differential diagnosis of the thyroid nodules (abstract). Presented at radiology society of North America Meeting 1990.
53. Hay ID. Thyroid cancer. *Curr Ther MT med* 1991; 3: 931-935.
54. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules T Rago, P Vitti, L Chiovato, S Mazzeo, E Martino and A Pinchera *European journal of endocrinology* 1998 ; 138 41-48.
55. Andrej Lyshchik, Tatsuya Higashi, Ryo Asato, Shinzo Tanaka, Juichi Ito, Jerome J. Mai, Claire Pellot-Barakat, Michael F. Insana, Aaron B. Brill, Tsuneo Saga, Masahiro Hiraoka, Kaori Togashi. Thyroid Gland Tumor Diagnosis at US Elastography. *Radiology* 2005; 237: 202-211 56- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Coscio GD, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. *J Clinical Endocrinology Metabolism* 2004; 89: 163-168
57. Noma S., Nishimura K., Togashi K. et al, Thyroid gland MR imaging. *Radiology* 1987; 164: 495
58. Mimanlı M, Özyeğin A, Yavuz N et al. Soliter tiroid nodülleri. In: İşgör A, ed: *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi* 1st ed, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti 2000, 223-231.
59. Thomas CG Jr, Buckwalter JA, Staab EV, Kerr CY. Evaluation of dominant thyroid masses. *Ann Surg* 1976; May; 183(5): 463-9.
60. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; Jan; 138(1): 41-6.
61. Baş ve boyun radyolojisi Hüseyin Akan (ed). Nobel Tıp Kitabevi. Ankara 2008. 360-2

62. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement¹ Mary C. Frates, MD Carol B. Benson, MD J. William Charboneau, MD Edmund S. Cibas, MD Orlo H. Clark, MD Beverly G. Coleman, MD John J. Cronan, MD Peter M. Doubilet, MD, PhD Douglas B. Evans, MD John R. Goellner, MD Ian D. Hay, MD, PhD Barbara S. Hertzberg, MD Charles M. Intenzo, MD R. Brooke Jeffrey, MD Jill E. Langer, MD P. Reed Larsen, MD Susan J. Mandel, MD William D. Middleton, MD Carl C. Reading, MD Steven I. Sherman, MD Franklin N. Tessler, MD, Published online 10.1148/radiol.2373050220 Radiology 2005; 237:794–800
63. Mazzaferri EL. The diagnosis of thyroid cancer. Essentials of thyroid cancer management. New York, Springer Science & Business Media Inc. 2005;39-48.
64. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: Role of on-site assessment and multiple cytologic preparations Zubair W. Baloch M.D., Ph.D.1,*;; Diane Tam M.D.1;; Jill Langer M.D.2;; Susan Mandel M.D.3;; Virginia A. LiVolsi M.D.1 and; Prabodh K. Gupta
65. Ultrasound-Based Diagnostic Classification for Solid and Partially Cystic Thyroid Nodules, D.W. Kim J.S. Park H.S. In H.J. Choo J.H. Ryu S.J. Jung, Published February 2, 2012 as 10.3174/ajnr.A2923