

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
DOÇ.DR MUSTAFA YENİGÜN

TİROİD NODÜLLERİNDE İNCE İĞNE ASPIRASYONUNUN DEĞERİ

DR. ÇAĞRI DOĞAN
(UZMANLIK TEZİ)

Tez danışmanı: Op. Dr. Tamer Karşıdağ

İSTANBUL, 2007

•
•
•
•
•
•

Tüm deneyim ve bilgisini bize aktaran, bize eğitimimiz sırasında yol gösteren, iyi bir hekim olmamız için çaba sarfeden genel cerrahi klinik şefimiz Doç.Dr. Sefa Tüzün'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmaları sırasında desteğini esirgemeyen, bilgisi ile katkıda bulunan tez danışmanım Op.Dr. Tamer Karşıdağ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimiz süresince bize verdiği destekten dolayı Aile hekimliği koordinatörümüz Doç.Dr. Mustafa Yenigün'e teşekkür ederim.

Hastanemizde asistanlığımız süresince klinik şefliklerimizi yapan Prof. Dr. Murat Eevli'ye, Doç.Dr. Baki Kumbasar'a, Op.Dr. Ahmet Çetin'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Son olarak daima yanımızda olan, yaptığımız işlerde bize yardımcı olan tüm hemşire ve hastane personeline teşekkür ederim.

Dr. Çağrı Doğan

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Embriyoloji.....	
5	
2.2.a) Anomaliler.....	6
	2.3
Anatomi.....	7
2.4 Fizyoloji.....	14
2.5 Nodüler Tiroid Hastalıkları.....	20
2.6 Benign Tiroid Tümörleri.....	29
2.7 Tiroid Karsinomu.....	31
3. MATERYAL VE	
METOT.....	41
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖZET.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51

1. GİRİŞ ve AMAÇ

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

Bu retrospektif çalışmada, 2001-2007 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Cerrahi Kliniğinde nodüler guatr nedeniyle takip edilen ve çalışma grubuna dahil edilen 154 hastanın, ince iğne aspirasyonlarının sitolojik sonuçları ile opere edilen hastaların kesin patolojik sonuçları karşılaştırıldı ve ince iğne aspirasyonlarının başarısı ile operasyon kararlarımıza etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Guatr hastalığı M.Ö 2700 yıllarında tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce bilinmekteydi. Tiroid bezi ilk kez İtalyanlar tarafından Rönesans döneminde tanımlanmıştır. Leonardo De Vinci çizimlerinde tiroid bezini, larinksin iki tarafından iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezini ilk olarak 1656 yılında Thomas Wharton, "Adenographia" isimli eserinde tanımlamıştır. Bartholomeus Eustachius tiroid bezini daha önceden tanımlamış olmasına rağmen, yaptığı çalışma 18. yüzyıla kadar basılmamıştır. 1619 senesinde Hieronymus Fabricius guatrın tiroid bezinden kaynaklandığını belirtmiştir.^{1, 2, 3, 4}

1776 senesinde Albert von Haller tiroid bezini damarsız bir bez olarak tanımlamıştır. Larinksi kayganlaştırması, beynin şişmesini önlemek için rezervuar kan deposu olması, bayanların boyunlarını güzelleştirmesi tiroidin fonksiyonları arasında öne sürülmüş olanlardır.^{1, 2, 3, 4}

Guatr tedavisinde deniz ürünleri kullanılmıştır. Bunlardan yanmış deniz yosununun en etkili olduğu belirtilmiştir. 1811 senesinde Bernard Courtious yanmış deniz yosununun küllerinden iyot elde etmiştir. Tiroid cerrahisi yüksek mortalite ve komplikasyon riskinden dolayı tehlikeli görülmüştür.^{1,2,3,4}

Tirotoksikozisin kesin özellikleri bir süre belirsiz kalmıştır. 1835 senesinde Graves tirotoksikozisi tanımlamıştır. Gravesin düşüncesine göre tiroidin büyümesi kalbin aşırı çalışmasından kaynaklanmaktaydı. Tiroidektomi yapılan hastalarda, toksik bulguların iyileşmesi; gözlerdeki şişliğin geçmesi

Graves'in hipotezini çürütmüştür. ¹⁶ 1912 senesinde Henry Plummer soliter sıcak nodülün hipertiroidiye sebep olduğunu açıklamıştır. Daha sonra bu hastalığa Plummer adı verilmiştir. ¹⁷

M.S. 952 senesinde Albucasis adındaki Faslı hekim ilk tiroidektomiği gerçekleştirmiştir. ^{16,20}

İlk cerrahi girişimlerden birini 1170 yılında Roger Frugardi gerçekleştirmiştir. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen guatrların içinden 2 seton geçirilmiş ve bunlar guatr parçalanıp ayrılana kadar günde 2 defa sukıştırılmış, sonra da yaraya yakıcı toz dökülüp iyileşmeye bırakılmıştır. ^{1,2,3,4}

Tiroid cerrahisi 19.yüzyılın ortalarına kadar tehlikeli olmaya devam etmiştir, mortalite oranı %40'ın üzerinde seyretmiştir.

İki önemli tiroid cerrahı Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve C.A Theodor Billroth (1829-1894) binlerce tiroid ameliyatı yapmışlardır. Bu ameliyatlarda başarı oranı yükselmiştir. Hastaların daha uzun süre yaşamaları, daha önce fark edilmeyen bazı klinik sonuçları ortaya çıkarmıştır. Total tiroidektomi operasyonundan sonra hastalarda miksödem ve kretenizm bulguları görülmüştür; bulguların çocuklarda daha dikkat çekici olduğu görülmüştür. Kocher bu bulguları cachexia strumopriva olarak adlandırmıştır ve bunu trakeye yapılan operatif travmanın asfiksiye neden olmasına bağlamıştır. 1909 yılında Kocher tiroid bezinin fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi üzerine yaptığı çalışmalarından dolayı Nobel ödülünü kazanmıştır. Felix Semon, miksödemin tiroid fonksiyonunun kaybına bağlı olduğunu belirtmiştir. ^{1,2,3,4}

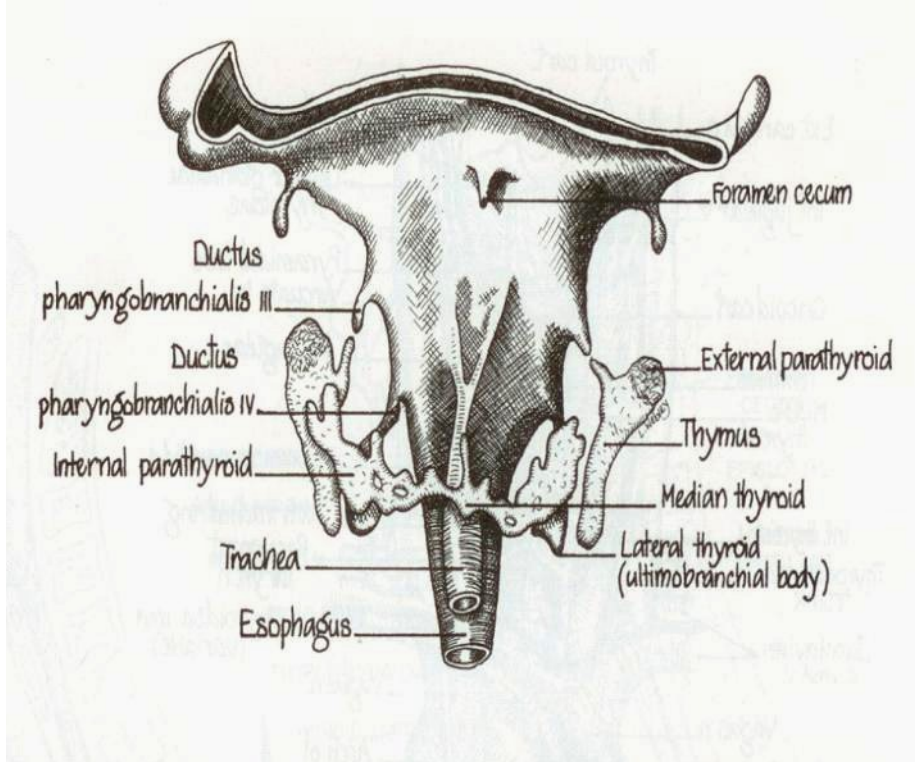
Victor Horsley maymunlar üzerinde yaptığı çalışmalarda bunun doğruluğunu kanıtlamıştır. George Murray hazırladığı koyun tiroidinden elde edilen ekstresini subcutan bir hastasına enjekte ederek miksödemi ilk defa başarıyla tedavi etmiştir. Daha sonraki yıl Edward Fox ağız yoluyla alınan yarım koyun tiroidinin aynı etkiyi sağladığını göstermiştir .^{1, 2, 3, 4}

1943 senesinde tiroid hormon sekresyonunu inhibe eden tiyoüre ve tiouracil'in kullanılmaya başlanmasından sonra, Francis Moore, Oliver Cope ve Howard Means 35 tane başarılı tiroidektomi operasyonunu güvenle gerçekleştirmişlerdir .^{18, 19}

2.2 Embriyoloji

Tiroid bezi primitif farinks ve nöral krestten kökenlenir.^{23, 24} Gebeliğin 3.haftasında primitif önbağırsak sisteminin bir uzantısı olarak belirir.^{21, 22}Tiroid bezinin esas gövdesi, primitif farinksin endoderm tabakasının epitel hücrelerinden köken alır. Bu hücreler tiroid dokusunun foliküler elementlerinin büyük kısmını oluşturur. Bunlar farinks tabanının orta hattında bir divertikül olarak ortaya çıkar.^{23, 24} Distal uç piramidal faringeal primordiumun tabanındaki endoderm hücreleri medial tiroid primordiumunu oluşturmak üzere kalınlaşır ve kaudale, boyna doğru göç eder. Bunlar median tiroid primordiumunu oluşturur. Median tiroid primordiumu tiroidin foliküler hücrelerini oluşturacak olan epitel hücrelerini içerir. İnış esnasında primordium foramen cecum'a epitelle döşeli tiroglossal kanal ile bağlantılıdır. Gebeliğin 5.haftasında 4.brangkial poşun nöroektodermal orijinli ultimobranşial cisimlerinden köken alan, tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturan lateral tiroid, primordiuma katılır; bu da bize medüller tiroid kanserlerinin tiroidin süperoposterior kısmında yerleşirken istmus veya piramidal lobda görülmemesini açıklar.^{21, 22}

Daha sonra gelişmeyle beraber ağız içine tiroglossal kanal ile bağlanır^{23,24} (şekil-1).



Şekil-1: 7. haftanın başındaki 14.5'mmlik embriyonun farinksinin ventral görüntüsü. Şekil Rogers WM: Tiroidin normal ve anormal gelişimi, Werner SC, Ingbar SH (eds) : The Thyroid ,3d ed. Hagerstown,MD,Harper and Row,1971.

2.2.a) Anomaliler

Tiroglossal kanal kisti: En sık görülen konjenital anomalidir. Normalde 5.haftada oblitere olmaya başlar ve 8.haftada kaybolur. Orta hatta herhangi bir lokalizasyonda olabilir, %80 supra veya infra hyoid. Genellikle asemptomatiktirler. Kist enfekte olursa hekime başvurulur. Tanı, dilin protrüzyonu ile yukarı hareket eden, 1-2cm'lik, sınırları belirgin boyun orta

hat kitlesinin görülmesi ile konur. %1 oranında kanser görülebilir. Ancak skuamöz, hurthle hücreli ve anaplastik kanserlerde kanserlerin %85 oranında papiller olduğu bildirilmiştir. Tedavi: Sistrunc operasyonu (sistektomi + santral hyoid kemik eksizyonu).^{21,22}

Lingual tiroid: Median tiroid primordiumu normal inişini gerçekleştiremezse tiroid dil posteriorunda lokalize olur. Obstrüktif semptomlar (boğulma, disfaji gibi) veya hemoraji geliştiğinde müdahale gerekir. Medikal tedavide tiroksin ile TSH supresyonu, radyoaktif iyot sonrası hormon replasmanı. Cerrahiye nadiren ihtiyaç duyulur, hipotiridi riski yüksektir.^{21,22}

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

Lateral aberran tiroid: Karotis kılıfının lateralindeki tiroid dokusudur. İpsilateral tiroid dokusundaki ve lenf nodlarında metastatik papiller tiroid kanseri ile beraberdir. Papiller kanserin lenf noduna metastazı ve nodun tümünün tümörle işgali sonucu ortaya çıktığına inanılır.

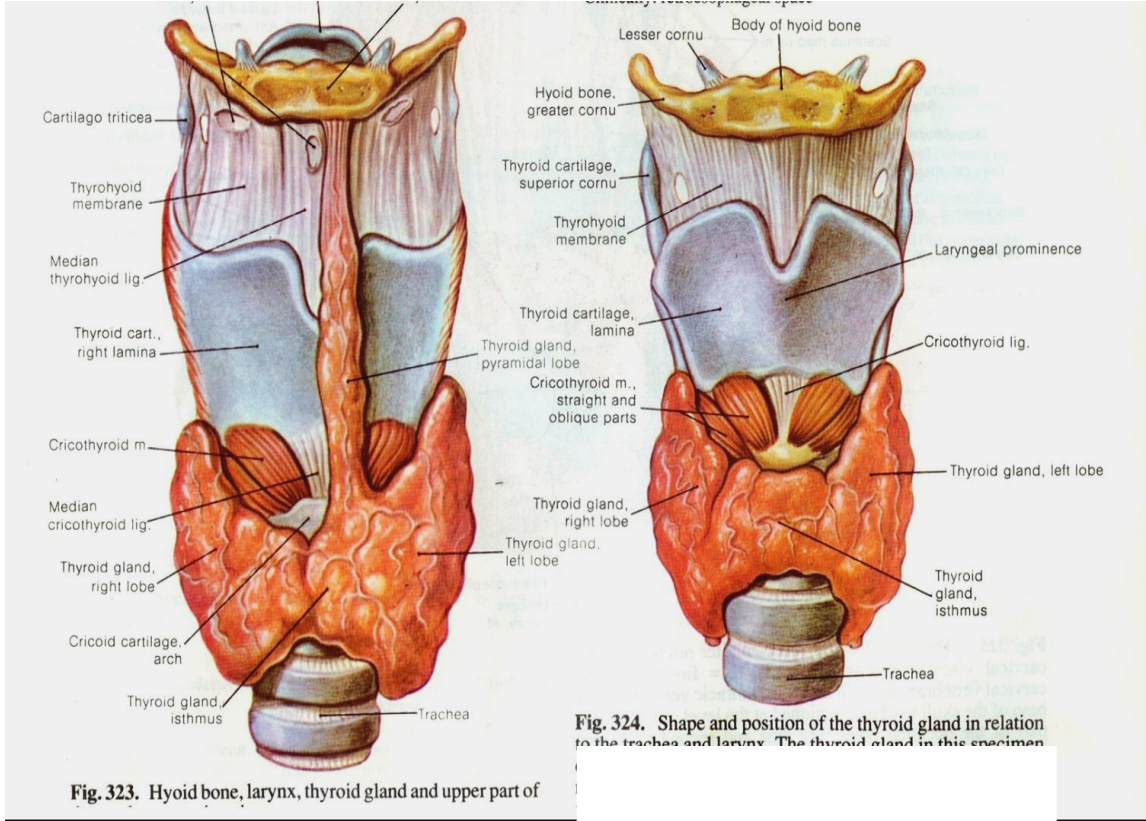
Piramidal lob: Normal olarak tiroglossal kanal atrofiye olur veya fibröz bir bant olarak kalır. İnsanların %50'sinde kanalın tiroidle birleşen distal ucu isthmustan yukarı doğru, orta hattın sağ veya solunda uzanan piramidal lob olarak kalır. Piramidal lob normal erişkinde nonpalpablardır, ancak hipertrofiye yol açan (graves hst, diffuz nodular guatr veya lenfositik tiroidit) durumlarında piramidal lob da genişler ve palpabl olur.^{21,22}

2.3 Anatomi

Tiroid bezi açık kahverengi renkte, sert yapıda ve ortalama 15-20g ağırlığındadır. Cricoid kartilaj inferiorunda isthmusla birleşen, midtiroid kartilaj seviyesine kadar uzanan iki lateral lobdan oluşmuştur. Tiroid operasyonu geçiren hastaların %50'sinde tiroglossal kanal distalinden gelişen piramidal lob bulunmaktadır. 4cm boyunda, 2cm genişliğinde, 20-40mm kalınlığındadır^{5,6} (şekil 2).

Üst trakeal halkalar ve larinksin anterolateral parçası ile çevrilidir. Her bir tiroid lobunu trake ve özofagusla medialden, carotis kılıfı ile posteriordan, sternohyoid, sternocleidomastoid ve sternothyroid kaslarıyla lateral ve anteriordan ayıran bir kat mevcuttur. Sternohyoid ve sternothyroid kasları transvers olarak ayrılırsa, bunların transseksiyonu yukarıdan krikoid kıkırdak seviyesinden yapılmalıdır. Böylece motor sinir ve ansa hypoglossi korunmuş olur.^{25, 26}

Lateralde karotid kılıfına ve sternokleidomastoid kasa, önde ansa sevikalis (ansa hipoglossi) tarafından innerve edilen strap kaslara (sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid üst parçası) komşudur.^{5, 6.}



Şekil-2: a)Hyoid kemik, larinks ,tiroid bezi ve trakeanın üst kısmı. Tiroid bezinin orta (piramidal) lobu median tirohyoid ligamana kadar uzanmaktadır. b) Tiroid bezinin şekli ve trakea ile larinkse göre pozisyonu. Sobotta Atlas of Human Anatomy 1,11th edition.

Tiroid pretrakeal fasyanın ön ve arka yapraklara ayrılmasından oluşan gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Gerçek kapsülü tiroide sıkıca yapışktır; doku içine psödolobüller oluşturan, septaları uzanan ince fibröz bir tabakadır.^{5,6}

Tiroid trakeye yapışmış ve larinksten ayrılmıştır. Yutkunma sırasında larinksin elevasyonu ile yukarı hareket eder.^{5,6}

Tiroid bezi damarsal açıdan zengindir ve her ikisi de çift olan, inferior ve superior tiroid arterler tarafından beslenmektedir.²⁷

Tiroidin arterleri: 4 majör damar bulundurur. Bunlar;

a) *Superior tiroid arter çifti* eksternal karotis arterin ilk dalı karotik bifurkasyon

seviyesinde ayrılır ve birkaç santimetre inişten sonra üst polün boynundan her bir tiroid lobuna girer. Beze ulaşmaları ile anterior ve posterior dallara ayrılır.^{5,6}

b) *Inferior tiroid arter çifti* subklavian arterin tiroservikal trunkusdan gelir ve

karotid kılıfın posteriorunda yukarı doğru uzanarak tiroid loblarının orta noktası seviyesinden beze posterolateral pozisyondan girer.^{5,6}

c) *Tiroid İma*: %1-4 sıklığında görülür. Beşinci bir arterdir. Arkus aortadan ya da innominate arterden orjinini alarak trakenin önünden yükselerek alttan orta hattın beze girer.^{5,6}

Tiroidin venöz drenajı arteriyel kan akımından daha karmaşıktır. Kapsüller venlerin boyutları birbirinden çok farklıdır ve patolojik bezlerde çok büyüktür. Bunlar ince duvarlı yapılardır, aralarında karakteristik kapsüller bir ağ vardır. Tiroid bezinin içindeki damarlar daha küçüktür.²⁸

Tiroid bezi kapsülü altında zengin bir venöz pleksusu mevcuttur. Superior tiroid ven ve orta tiroid ven ile internal juguler vene; inferior tiroid ven ile brakiosefalik vene drene olur. Superior tiroid ven, superior tiroid artere komşu seyredir. Orta tiroid ven sayıca değişkendir; ortalama 1-4 arasındadır, lobların lateral yüzeyinden geçer. Inferior tiroid ven bilateral alt polden ayrılır ve genellikle bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur.^{5,6}

Tiroidin lenfatik drenajı tüm yönlere dağılır. Kapsüler lenf kanalları intraglandüler kanallara boşalır, isthmus ve karşı lobla arasında bağlantı olabilir. Bundan dolayı teknik olarak tüm potansiyel lenf nodu metastazlarını yok etmek mümkün değildir.²⁸

Tiroid bezinin lenfatik drenajı: İntraglandüler lenfatik kapiller önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroidi terk ettikten sonra direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (juktaviserale; santral grup) direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincire (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar.^{5,6}

Sonuç olarak üst kutup hariç, tiroidin lenfatik drenajı esas olarak santral gruba doğrudur denebilir. Lateral boyun lenf zinciri tiroid lenfatiğinin drene olduğu ikincil bölgedir. Santral bölgenin lenfatik drenajında obstrüksiyon olursa, retrograd yolla lateral boyun lenfatik sisteme yayılma olabilir.^{5,6}

Tiroidin Yapısı: *Mikroskopi:* Tiroid 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Yaklaşık olarak 3x10⁶ folikül vardır. Folikül sferik şekillidir ve ortalama 30 mikron çapındadır. Folikül kübik epitel ile çevrilidir, merkezinde epitel hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitel hücreleri TSH etkisi altında kolloid salgırlar.^{5,6}

Tiroidin ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir; kalsitonin içerirler ve salgırlar. Aynı ayrı hücreler şeklinde veya intrafoliküler srtomada küçük gruplar halinde bulunurlar. Tiroid üst pollerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler. Ultimorbranchial gövdeden orjin alır ve Pearse tarafından tarif edilen APUD serisinin bir parçasıdır.^{5,6}

Tiroidin sinirleri: Sempatik innervasyonu superior ve orta servikal sempatik gangliyondan gelir, kan damarları ile beraber gider ve vasomotor görevleri vardır.

Parasempatik lifler vagustan laringeal sinirin dalları olarak gelirler.

Laringeal sinirler: Tiroid bezi ile rekürren laringeal sinir arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekürren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekürren laringeal sinir larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar; eğer bir taraf hasarlanırsa ipsilateral vokal kord paralizisine neden olur. Benzer olarak superior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası innerve eder; bu da tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. Sinirin zarar görmesi ile fonksiyonda zorluk çıkar^{.5, 6}

Rekürren laringeal sinir vagustan orjinini alır. Sağ tarafta rekürren sinir, vagusun subklavien arterinin ilk kısmını çaprazlandığı yerden orjinini alır. Sinir subklavien arterin altından dolanır ve krikotiroid kasa posteriordan larinkse cricoid kartilaj seviyesinden girmek üzere hafif oblik olarak yukarı çıkar. İnferior tiroid arter ile rekürren sinir arasındaki ilişki tablo-1'de gösterilmiştir.

Sol rekürren sinir vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosumun arkasından dolanır, medialde trakeoözofajjal aralıktan yukarı çıkar, larinkse girer.^{.5, 6}

Nonrekürren sinir: %1'i nonrekürren olabilir. Sağ subklavien arter anomalisi ile birlikte, nadiren de sol tarafta dekstroardi veya situs inversus ile beraber görülebilir. Bu durumlarda sinir vagustan direkt olarak larinkse

sıklıkla, superior tiroid damarlarla girer ve damarların bağlanması sırasında risk altındadır.

Trakeoözofageal aralıkta	Sağ %64	İnferior tiroid arter dalları arasında	Sağ %17
	Sol %77		Sol %6
Trakenin lateralinde	Sağ %28	Arterin arkasında	Sağ %53
	Sol %17		Sol %69
Trakenin önünde	Sağ %8	Arterin önünde	Sağ %37
	Sol %6		Sol %24

Tablo-1: İnförir tiroid arter ile rekürren sinir arasındaki ilişki.

Superior laringeal sinir, kafa tabanına yakın vagustan ayrılır, carotsi damarlarının medialinden aşağı iner. Hyoid kemik hizasından 2 dala ayrılır. Bir tanesi supraglottik bölgeye sensöryel olan internal dal, diğeri motor olan eksternal dalıdır. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyrederek ve krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas vokal kord gerilimi düzenler ve sesin seviyesini ayarlar (Cernea ve arkadaşlarının sınıflaması). %21 eksternal dal superior tiroid arteri, tiroid üst polün aşağısında çaprazlar ve operasyon sırasında önemli derecede risk altındadır. Yaralanmayı önlemek için üst pol damarları tek tek ligate edilmeli, tiroid bezine yakın bağlanmalı ve krikotiroid kasın lateralinde disseke edilmelidir.^{5,6}

2.4 Fizyoloji

Tiroid bezinin hormonları

Tiroid bezinin temel fonksiyonu büyüme, gelişme ve metabolizmanın düzenlenmesi için tiroid hormonu sentezidir. Tiroid hormonunun yapımı tiroid stimulan hormonun (TSH) ve tiroid bezinin otoregülasyonu ile düzenlenmektedir. Tiroid hormonu, büyüme, beyin gelişimi, metabolizmanın sürdürülmesi ve birçok organın fonksiyonu için gereklidir.¹⁴ Biyolojik olarak aktif olan tiroid hormonu triiodotironin(T3)dir. Tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve 3,5,3 triiodothyronine (T3), tiroidin içinde tiroglobulinin bir parçasıdır. Bu hormonlar, burada sentez edilir ve depolanırlar. Plazmada serbest aminoasitler olarak dolaşırlar ve tiroid hormonunu bağlayan proteinlerle ters ilişkiindedirler. Metabolizma üzerinde sadece serbest formları etkili olmaktadır. Serbest tiroid hormonları hücrelerin içine girerler ve oksijen tüketimini uyarırlar. Vücut sıcaklığını artırır, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını hızlandırır. Hipofiz bezi ile olan feed back mekanizmasını uyarır.²⁹

Tiroid hormonunun sentez basamakları

- 1- İyot (I) tutulması
- 2- I oksidasyonu
- 3- Tirozin iyodinizasyonu
- 4- İodotirozinlerin eşleşmesi
- 5- Tiroglobulin hidrolizi
- 6- MIT V DIT deiyodinizasyonu

1- İYOT KONSANTRASYONU

Meme bezi, koryon tükürük bezi ve mide dahil, diğer bazı epiteliyal dokuların yanı sıra tiroid de I'u kuvvetli bir elektrokimyasal gradiente karşı konsantre edebilmektedir. Bu, enerjiye bağımlı bir işlemdir ve ATPaz'a bağımlı Na/I pompası bağlantılıdır. Tiroidal I pompasının aktivitesi, tiyoüre sınıfı ilaçlar ile I organifikasyonu kısıtlanarak, hormon biyosentezinin izlediği basamaklarda izole edilebilir. Tiroidteki iyodun serumdakine oranı bu

pompa aktivitesinin veya konsantrasyon mekanizmasının yansımadır. Bu aktivite, primer olarak TSH tarafından kontrol edilir ve sınır TSH ile kronik biçimde uyarılan hayvanlarda 500'den başlayarak, hipofizektomili hayvanlarda 5 veya altına düşebilir. Normal iyot içeren diyetle T:S oranı 25 civarındadır. Çok az miktar iyot difüzyon yoluyla da tiroide dahil olabilir. MIT veya DIT yapısına dahil olmayan intrasellüler I'un bu mekanizma ile ayrılması serbesttir. Transport mekanizması 2 molekül sınıfı ile kısıtlanmaktadır.⁷⁻¹⁵

Birinci grup perklorat (ClO_4^-), perteknetat (TcO_4^-) gibi I'a benzeyen parsiyel spesifik volüme sahip tüm anyonlardan oluşur. Bu anyonlar, taşıyıcısı için iyot ile rekabet ederler ve tiroide konsantre olurlar. TcO_4^- 'ün bir radyoizotopu, insanlarda iyot naklini incelemek için sıklıkla kullanılmaktadır. İkinci sınıfın bir örneği olan lineer anyon, tiyosiyanat (SCN^-) I naklinin yarışmalı bir inhibitörüdür, fakat tiroid tarafından konsantre edilemez. I naklinin bu inhibitörleri, değişik tokuşa uğrayabilen iyodun tiroidden süratle difüzyonunu açıklar ve organifikasyon kusurlarını tanımlamada uygulanır. Bir transport inhibitörünün bloke edici bir konsantrasyonun akut olarak uygulanışından sonra, tiroid bezini terk eden birikmiş I miktarı (sıklıkla ^{131}I izotopu ölçülen) bağlanmamış, organifiye olmamış fraksiyon ile direkt bağlantılıdır. Tam bir organifikasyonun olmadığı bireyler ClO_4^- 'e yanıt olarak normallere oranla daha fazla ^{131}I açığa çıkaracaktır.⁷⁻¹⁵

2- I'UN OKSİDASYONU

I organifikasyonu ve tiroid hormon biyosentezinde zorunlu bir basamak olan I'un yüksek bir valans durumuna oksitlenmesi sadece tiroid dokusunda olur. Bu basamak hem içeren bir peroksidazı içerir ve foliküler hücrelerin luminal yüzeyinde meydana gelir. Tiroperoksidaz, oksitleyici ajan

olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) gerektiren, mol ağırlığı 60000 olan tetramer bir proteindir. H_2O_2 , sitokrom c redüktazı andıran, NADPH'ya bağımlı bir enzim tarafından oluşturulur.⁷⁻¹⁵

Bazı bileşikler I oksidasyonunu, dolayısıyla bunu izleyen MIT ve DIT yapısına dahil oluşunu engellerler. Klinik açıdan bunların en önemlileri, tiyoüre grubu ilaçlardır (tiyoüre, tiyoursil, propiltiyoursil, metilmazol). Bu basamakta tiroid hormon biyosentezini kısıtlama yeteneklerinden ötürü bunlar antitiroid ilaçlar olarak bilinirler.

3- TİROZİN İYODİNİZASYONU

Oksitlenmiş iyot, tiroperoksidazı da içeren bir reaksiyon ile tiroglobulindeki tirozil kalıntıları ile reaksiyonlaşır. Aromatik halkanın önce 3'üncü, sonra 5'nci konumu sırası ile MIT ve DIT oluşturmak için iyotlanır. Organifikasyon olarak da adlandırılan bu reaksiyon luminal tiroglobulinde saniyeler içinde olur. Bir kez iyotlanma olduktan sonra, iyot tiroidi terk etmez. Serbest tirozin iyotlanabilir, ama iyotlanmış tirozini hiçbir tRNA tanımadığı için protein yapısına dahil olmaz.⁷⁻¹⁵ Tiroid hormonları bağılı veya metaboliz edilmiş olarak taşınırlar.

Vücuttaki T4 ve T3'ün 1/2'si veya 2/3 kadarı ekstratiroidaldir ve çoğu bağılı formda, yani 3 bağılayıcı proteine, tiroksin bağılayıcı globulin (TBG), tiroksin bağılayıcı prealbumin (TBPA) ve albümin'e bağlanarak dolaşıma katılır.

TBG, kantitatif olarak daha önemli olan, 50000 MA glikoproteindir. T4 ve T3'ü, TBPA'nın 100 misli afinite ile bağlar ve plazmanın 20µg/dl'sini bağılayacak kapasitesi vardır. Normal koşullarda TBG plazmadaki T4 ve

T3'ün yaklaşık olarak tümünü kovalant olmayan bir şekilde bağlar; az miktardaki serbest fraksiyon biyolojik aktiviteden sorumludur. ⁷⁻¹⁵

T4 için iki DIT molekülünün veya T3 için bir MIT ile DIT'in eşleşmesi olayı tiroglobulinde meydana gelmekle beraber, bağlı bir DIT'e serbest MIT veya DIT'in ilavesi olasılığından tamamen vazgeçilmemiştir. Ayrı bir eşleştirici enzim bulunamamıştır. Bu olay da oksidatif bir olay olduğuna göre, aynı tiroperoksidazın iyodotirozinin serbest radikal formasyonunu stimüle ederek, bu reaksiyonu katalize ettiği varsayılmaktadır. Bu sav, I oksidasyonunu kısıtlayan ilaçların aynı zamanda eşleşmeyi de kısıtladıklarını belirleyen gözlem tarafından desteklenmektedir. Yukarıda da anlatıldığı gibi, oluşan tiroid hormonları tiroglobulin yıkılana dek bu yapıyı tamamlayıcı parçalar olarak kalırlar. ⁷⁻¹⁵

Tiroglobulin hidrolizi TSH tarafından uyarılır, I tarafından engellenir; bu sonuncu etkiden nadiren hipertiroidi tedavisinde KI uygulanarak yararlanır. Aşırı miktarda iyot alınması tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını azaltır (=Wolf-Chaikoff etkisi). Total miktardaki büyük farka rağmen, T3'ün fraksiyonu T4'ünki kadardır, fakat T4'ün plazma yarılanma ömrü T3'ün 4-5 mislidir.

TBG karaciğerde oluşur ve sentezi östrojen tarafından artırılır (Hamilelik, doğum kontrol hapları). Androjen, glukokortikoid tedavisi sonrası ve karaciğer hastalıklarında TBG üretimi azalır; yine kalıtsal artış ve azalmalar da meydana gelir. Sonuçta serbest fraksiyon değişmeksizin total T4 ve T3 değişiklikleri ile sonuçlanır. Fenitoin ve salisilat, TBG'ye bağlanmak için T3 ve T4 ile yarışır; bu, serbest fraksiyonu etkilemeden total düzeyi azaltır. Bunlar diagnostik testleri yorumlarken hesaba katılmalıdır. ⁷⁻¹⁵ Ötiroidide T4'ün tamamı tiroidde üretilip salınırken dolaşımdaki T3'ün sadece %20'si tiroidde üretilir, %80'i T4'ün extratiroidal deiodinasyon ile (Karaciğerde,

kaslarda, böbrekte ve ön hipofizde) oluşur. Dolaşımdaki T4'ün %80'i T3 ve rT3'e deiodinize edilir. ⁷⁻¹⁵ Graves hastalığı, Toksik Multinodüler Guatr gibi tirodin stimüle edildiği durumlarda, T3 üretimi ve salınımı dramatik olarak artmaktadır. T3 plazma proteinlerine daha zayıf bağlanır, 4-5kat daha potenttir ve yarı ömrü daha kısadır (1 gün).

Otoregülasyon: Adaptasyon mekanizması olarak düşük iyot alımında TSH'dan bağımsız olarak hormon etkinliğini arttırmak için T3 sentezi, T4 sentezinden fazladır. Aşırı iyot alımında iyot transportu, peroksit üretimi, TH sentez ve salınımı inhibe edilmektedir. ⁷⁻¹⁵

Edelman ve arkadaşları bir hücre tarafından kullanılan enerjinin çoğunun Na/K ATPaz pompasını işletmek için gerektiği savını ortaya koymuştur. Tiroid hormonları pompa ünitelerinin sayısını arttırarak bu pompa işlevini hızlandırır. Bütün hücreler bu pompaya sahip olduklarından ve aslında tüm hücreler tiroid hormonlarına yanıt verdiklerinden, artmış ATP kullanımı ve buna bağlı olarak oksidatif fosforilasyon yoluyla oksijen kullanımındaki artış, tiroid hormon etkisinin temel mekanizmasını teşkil edebilir.

T3/T4'ün diğer bir temel etkisi genel protein sentezini arttırmak ve pozitif azot dengesine neden olmaktır. Tiroid hormonları da steroidler gibi gen transkripsiyonunu azaltarak veya arttırarak proteinleri uyarabilir veya bastırabilir. T3/T4'ün durumunda trans etkili faktör, her zaman nukleusta yerleşik gibi gözükken hormon-reseptör kompleksidir. ⁷⁻¹⁵

TİROİD HORMONLARI NUKLEER MEKANİZMA İLE ETKİLİ OLURLAR

Tiroid hormonları hedef hücre nukleusunda spesifik yüksek afiniteli reseptörlere bağlanırlar; T3, T4'ün afinitesinin yaklaşık 10 misli bir afinite ile

bağlanır. Böylece tiroid hormonlarının tüm biyolojik aktivitelerinin T3 aracılığı ile olup olmadığı sorusu tartışmalıdır; T3 ve T4'ün her ikisi de aktiftir. Tiroid hormonları sitoplazmada düşük afiniteli bölgelere bağlanırlar, ancak buradaki proteinin nukleer reseptör ile aynı olmadığı anlaşılmaktadır. Sitoplazmik bağlanma tiroid hormonlarını "yakın çevrede" tutmaya yardım edebilir. Tiroid hormonlarının genel metabolik işlevi oksijen sarfiyatını arttırmaktadır. ⁷⁻¹⁵

Büyüme ile ilgili iki hormon sınıfı olan tiroid hormonları ve büyüme hormonunun (GH) kendisi arasında garip bir ilişki vardır. T3 ve glukokortikoidler daha fazla GH oluşabilmesi için, GH geninin transkripsiyonunu artırır. Bu husus, T3 yetmezliği olan hayvanların hipofizlerinde mevcut olan GH noksanlığı ile ilgili klasik gözlemi açıklar; aynı zamanda T3'ün genel anabolik etkilerinin bazılarında da sorumlu olabilir. T3'ün çok yüksek konsantrasyonları, protein sentezini kısıtlar ve negatif azot dengesine yol açar. ⁷⁻¹⁵

Tiroid hormonlarının gelişme olaylarının önemli modülatörleri oldukları bilinmektedir. Bu, amfibilerin metamorfozunda çok açıktır. Tiroid hormonları ayaksız kurbağa yavrusunun erişkin bir kurbağaya dönüşümü için gereklidir; bu dönüşüm olayı kuyruğun rezorbsiyonunu, organ tomurcuklarının proliferasyonunu, fetal hemoglobinin yetişkin hemoglobine dönüşümünü, NH₃ yerine ürenin atılma uğraması için üre döngüsü enzimlerinin (karbamil fosfat sentetaz) stimülasyonunu ve epidural değişiklikleri kapsar. Bu etkiler muhtemelen spesifik gen ifadesi ile ilgili düzenlemelerin sonuçlarıdır. Tiroid hormonları insanlarda normal gelişme için gereklidir. İntrauterin veya neonatal hipotiroidizm, multipl konjenital kusurlar ve ağır, irreversibl mental gerilik ile belirlenmiş bir durum olan kretenizm ile sonuçlanır. ⁷⁻¹⁵

2.5 Nodüler Tiroid Hastalıkları

Nodüler Guatr

Guatr terimi, tiroid bezinin büyümesi anlamına gelir. Guatr diffüz veya multinodüler olabilir. İyot eksikliğinin guatra sebep olduğu gösterilmiştir.

Bu hastalardaki yükselmiş TSH seviyeleri de tiroid büyümesinin etiolojisinde yer alabilir. İyot eksikliği Amerika Birleşik Devletleri'nde guatrın nadir sebeplerinden biri olsa da, dünyanın bazı bölgelerinde iyot eksikliğine bağlı guatr sık görülür. Guatrın etiolojisi multifaktöryeldir. Genetik ve çevresel faktörler etiolojide yer alır. Çoğunlukla tiroid fonksiyonu normaldir ve tiroksinle tedaviden sonuç alınamaz.⁴⁵

Dünya çapında nodüler guatr büyük ölçüde bir sorun halini almıştır. WHO verilerine göre 1958 yılında dünyada 200 milyon insanda guatr vardı ve bu o günkü dünya popülasyonunun %7'sini oluşturmaktaydı.³⁰

Tiroid nodülleri en sık görülen tiroid hastalığıdır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte insidansı artar³². Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansının erişkinlerde %4-7 arasında olduğu ve 9 milyon erişkinde tiroid nodülünün saptandığı belirtilmiştir³¹. Yeni nodüllerle karşılaşma sıklığı %0.08 olarak belirtilmiştir. Aslında, bu oranın çok daha yüksek olduğu belirtilmektedir.³³ Otopsi sonuçları bize erişkinlerin %50'sinde tiroid nodülü görüldüğünü ve bunların çoğunluğunun palpabl olmadığını göstermektedir.^{33, 34} Horlocker ve arkadaşları bu bilgiye paralel bir sonuca ulaşmışlardır; ultrasonografi ile değerlendirdikleri 50 yaşına kadar olan hastaların %50'sinde tiroid nodülleri saptamışlardır.³⁵

Klinisyenin karşılaştığı en büyük problem malign nodülleri benignlerden ayırmaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni nodüllerle karşılaşma insidansının yılda %0.1 veya 250.000 olduğu belirtilmektedir. Malignansi oranı soliter nodüllerde %8 ile %17 arasında değişmektedir. Klinik muayenede birçok tiroid nodülü tek nodül şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Ultrasonografiyle veya operasyon sırasında değerlendirilen vakaların %50'sinde multipl nodüller tespit edilmiştir.⁸⁵

Tiroid nodüllerinin büyük kısmı benignedir ve tiroid kanseri nadir görülür, tiroid kanserinin insidansı 100.000 yetişkinde 4'tür.³⁶ Tüm kanserlerin %1'ini³¹, kansere bağlı ölümlerin %0.5'ini oluşturmaktadır³⁷. Postmortal bilgilere dayanılarak yapılan bir çalışma, okült tiroid kanserinin -bunlar çoğunlukla papiller kanser olarak görülmektedir- prevalansının %6 ile %28 arasında olduğunu göstermektedir.^{38, 39} Tiroid kanserinin yavaş ilerlediği ve ölüm oranının toplum için bir milyonda altı olduğu ve zararsız görülen 1cm'in altında çapı olan tümörlerin progresiv metastatik hastalığa dönüştüğü ve mortal seyrettiği belirtilmektedir.⁴⁰

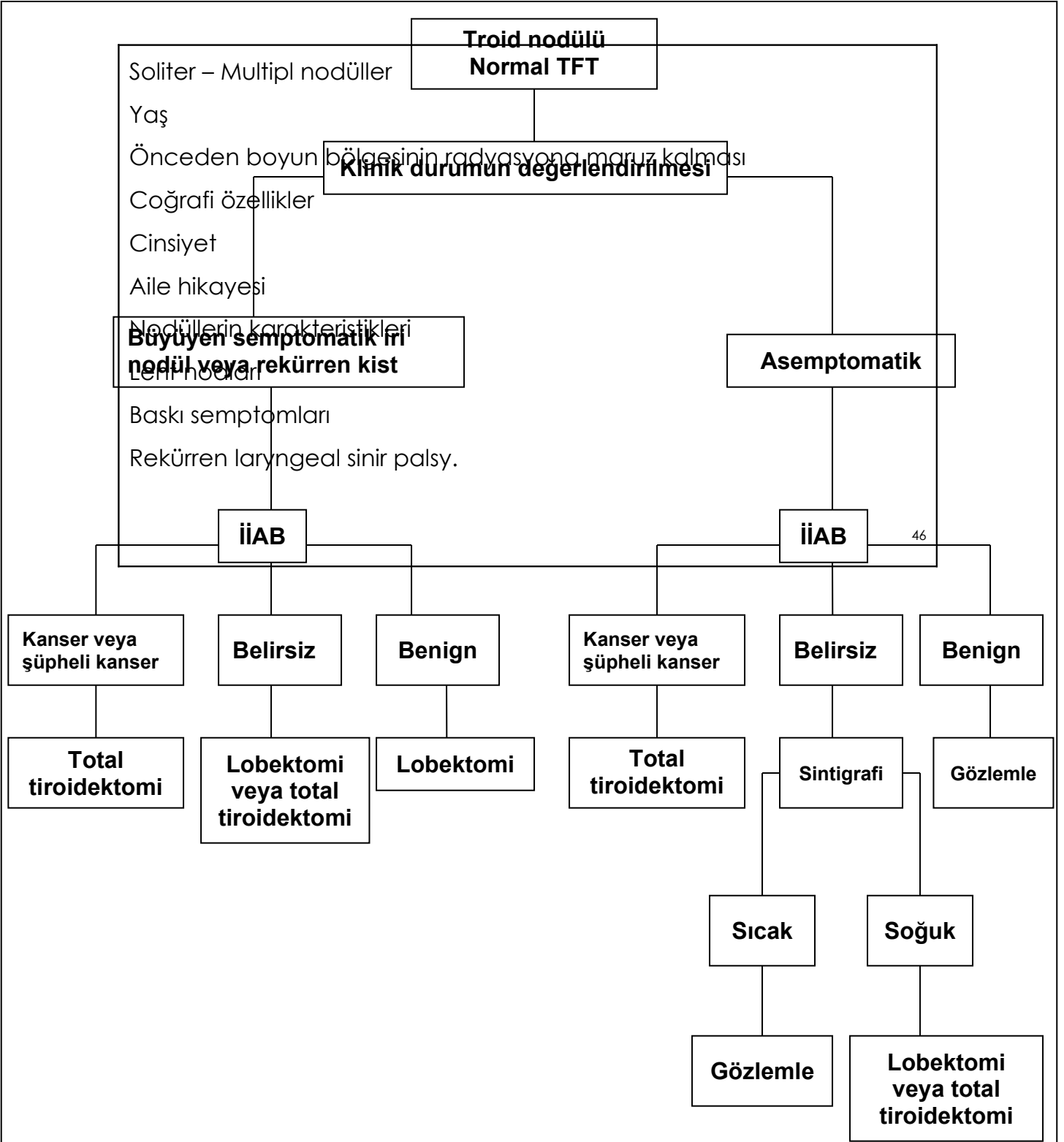
Sonuçta, tiroid nodüllerine yaklaşım, tartışmaya açıktır (41, 42). Bazı cerrahlar tiroid nodüllerine yaklaşımda agresif yaklaşımı savunurken (43), bazıları daha ılımlı yaklaşımı önermektedir.⁴⁴ (tablo 1)

Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodüllerinin klinik değerlendirmesinde risk faktörlerine dikkat edilmesi, teşhisin konulması ve cerrahinin uygulanmasına karar verilmesi açısından önemlidir⁴⁶ (şekil-3).

Birçok tiroid nodülü asemptomatiktir. Ağrı şikayeti nadir görülür, ancak malign bir lezyon boyunda sıklıkla rahatsızlık hissi vermektedir. Tek veya

multipl nodül olduğuna bakılmaksızın, multinodüler bir tiroid bezinde malignite riski gerçek solid bir nodül ile hemen hemen aynıdır .⁴⁶



Şekil-3: Normal tiroid fonksiyon testleri olan hastaların tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi. Kaynak: Surgery Basic science and Clinical Evidence 2001. J.A.Norton

Tablo-2: Klinik Risk Faktörleri. (Textbook of Endocrine Surgery. Clark. 1997).

Tek ve yeni bir nodülün oluşumu veya varolan dominant bir nodülün hızlı büyümesi maligniteyi düşündürse de, malign bir nodül çok yavaş da gelişebilmektedir, hatta teşhis konulmadan yıllar önce ortaya çıkmış olabilir. Tiroid bezinin ağrılı ve ani şişmesi, kolloid nodülün içine doğru olan bir hemoraji için tipiktir. Spontan rezolüsyon birkaç haftada gelişmektedir. Hastanın bu süre içerisinde tıbbi müdahaleye ihtiyacı olabilir. 14 yaşın altında çocuklarda solid bir nodülün bulunması, %50 malignite riski taşır.^{47, 48} Bazı bulgular bunun daha önceden radyasyona maruz kalınmasından kaynaklandığını göstermektedir.⁴⁹ Önceden radyasyona maruz kalmış palpabl nodüllerde malignite riski %20 ile %50 arasındadır.⁵⁰⁻⁵² Boyuna radyasyon uygulanması öyküsü cerrahi tedaviyi etkilemektedir, daha agresif bir yaklaşıma bizi yönlendirmektedir. Coğrafi faktörler papiller kanserin gelişiminde rol oynayabilmektedir. İyotça zengin bölgelerde insidansının arttığı görülmektedir.⁵³ Foliküler kanser insidansı iyot eksikliği olan guatrın endemik olduğu bölgelerde artmıştır⁵⁴ (tablo-2).

Tiroid nodülleri bayanlarda daha sık olmasına rağmen, erkekte görülen bir solid nodülün malignite riski bayanda görülenden daha yüksektir. Ailesel endokrin bir hastalığı olan kişilerde medüller tiroid kanseri akla gelmelidir. Vakaların %20'sinden fazlası MEN 2A veya MEN2B sendromu ile beraber görülür. Bu durumlarda feokromasitomanın da beraber bulunması, bu hastalığın tiroid cerrahisi öncesi iyi gözlenip, tedavi edilmesini gerektirmektedir. Papiller karsinom da genellikle aileseldir.⁵⁵ Ailesel adenosis poliposis (Gardner Sendromu) (56) ve ataksi telenjiektazi ile beraberliği belirtilmektedir.⁵⁷

Dispne, disfaji, vokal kord paralizi veya Horner Sendromu tiroid malignitesinin lokal doku invazyonunu gösterse de, benign ve büyük lezyonlarda da bu problemlerle karşılaşılabilir. Fizik muayenede sert yapı, düzensizlik, çevre dokulara fiksasyon, büyümüş bilateral servikal lenf nodları malignitenin karakteristik bulgularıdır. Pozitif lenf nodlarının bulunması malignitenin en güvenilir belirtisidir. Çünkü diğer tüm bulgular benign lezyonlara da bağlı bulunabilir. Fizik muayenenin en önemli fonksiyonu malign-benign ayırımından çok tiroid nodülünün bulunmasıdır⁵⁸.

Solid tiroid nodülünün ayırıcı tanısı tablo-3'de verilmiştir.

Solid tiroid nodülünün ayırıcı tanısı

1. Kist
 - a) Basit kist
 - b) Mikst kist – solid
2. Tiroid adenomu
 - a) Otonom fonksiyone (sıcak)
 - b) Nonfonksiyone veya hipofonksiyone
3. Kolloid nodül
4. Tiroidit
5. Enfeksiyon
 - a) Granülamatöz hastalık
 - b) Abse
6. Gelişim anormallikleri
 - a) Unilateral lob agenezisi

b) Kistik higroma
c) Dermoid
d) Teratom
7.Karsinom
a) Primer tiroid karsinomu
b) Tiroide metastaz
8.Tiroid lenfoması

58

Tablo-3: Solid tiroid nodülünün ayırıcı tanısı. (Textbook of surgery .D.C. Sabiston. 15. baskı).

Tanısal Girişimler

Tiroidin disfonksiyonu, serbest tiroksin (FT4), serbest triiodotironin (FT3) ve tiroid stimulan hormon (TSH) ile değerlendirilir. Tiroid nodülü olan birçok hasta ötiroidiktir. Malign bir nodül, Graves hastalığında veya tiroiditle beraber görülebilir, ancak malign bir nodülün hipertiroidi sebebi olarak görülmesi çok nadirdir.

Tiroid antikor titreleri ve tiroglobulin düzeylerinin, tiroid nodülünün değerlendirilmesinde çok az katkısı vardır. Retrosternal görüntüleme için göğüs ve boyun radiografileri kullanılabilir, ancak MR ve CT intratorasik büyütme için en iyi yöntemdir.⁵⁹⁻⁶⁰

Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi nodüllerin sınıflandırılması, nonfonksiyone (soğuk), normal fonksiyon gösteren ve hiperfonksiyone (sıcak) nodülleri iyot 123, teknesyum Tc 99m'yi tutarak yapmaktadır. Sıcak nodülün bulunması genel olarak benign olarak değerlendirilirken, prosedürün sınırlılığından dolayı çok

az sıcak nodül malignite ile ilişkili bulunmuştur .^{59, 60} Bu büyük ihtimalle kanserin soğuk odağının sıcak lezyona komşu olmasından kaynaklanmaktadır ve bu yanlış değerlendirmeye yol açmaktadır. Nodüllerin %80'inden fazlası soğuktur, ancak bunların %20'sinden daha azı maligndir .^{61, 62} Yaklaşık %10'u hafif sıcaktır ve bunlarında yaklaşık %10'u maligndir. Nodüllerin yaklaşık %5'i sıcaktır ve bunların da yaklaşık %5'i maligndir .⁶² Özet olarak sintigrafi benign ve malign lezyonları ayırt etmede çok yetersiz kalmaktadır; şu anki rolü otonom fonksiyon gösteren tiroid dokusunun belirlenmesi ile sınırlıdır⁶³.

Ultrasonografi

Ultrasonografi, 0.3mm boyutuna kadar palpe edilemeyen nodülleri ayırt etmemize yardımcı olmaktadır .⁶⁶ Kistik ve solid lezyonların ayırt edilmesinde yararlı olmakla beraber, malignitenin teşhis edilmesinde faydalı değildir.⁶⁴ Bize göre konvansiyonel ultrasonografinin, nodüllerin değerlendirilmesinde sınırlı bir yeri vardır .⁶⁵

İğne Biopsisi ve Aspirasyon Sitolojisi

İnce iğne biopsilerinde Tru-Cut veya Vom-Silverman iğnelerinin kullanımı, benign nodüllerin malign nodüllerden ayırımında histoloji ile beraber kullanıldığında güvenilir bir teşhis yöntemidir .⁶⁷

Komplikasyonları arasında hematom, trakeal ponksiyon hemorajisi ve rekürren sinir hasarı bulunmaktadır. 3cm'in altındaki lezyonların bu yöntemle teşhisi doğru konulamayabilir .⁶⁸

İnce iğne aspirasyon sitolojisi alternatif ve daha kabul edilebilir bir metottur. ⁴² İskandinavya'da yapılan gönüllü çalışmalar, tiroid nodüllerinin

teşhisinde ince iğne aspirasyon sitolojisinin kullanımının, teşhis için seçilecek yöntem olarak tüm dünyada kabul görmesini sağlamıştır .⁶⁹⁻⁷¹

İnce iğne aspirasyon sitolojisi kolloid nodüllerin, tiroiditlerin, papiller, medüller ve anaplastik kanserlerin, lenfomanın ve sekonder kanserlerin teşhisinde etkilidir. İnce iğne aspirasyon sitolojilerinin yararlılığının en sınırlı olduğu yer foliküler nodüllerin değerlendirilmesidir. Benign foliküler adenom ile foliküler karsinomun ayırımında histolojiye gereksinim duyulmaktadır. Ayırımın yapılmasında kapsüler ve vasküler invazyon varlığının olup olmamasına bakılır .⁶⁹⁻⁷¹

Tru Cut biopsisi yapılan ve teşhisi ince iğne aspirasyon sitolojisi ile konulan foliküler lezyonlar hakkında, ince iğne aspirasyon sitolojisi ile faydalı bilgiler edinilebilmektedir. Ancak sitoloji ile tanısı konulan tüm foliküler neoplasmlar potansiyel malign kabul edilmeli ve cerrahi eksizyon yapılması için seçim yapılmalıdır ⁶⁹⁻⁷¹

İnce iğne aspirasyon sitolojisinin yapıldığı iki büyük çalışmada yanlış pozitif oranının %0 ve yanlış negatif oranının %2.2 olduğu, daha sonra da %0'a düştüğü gösterilmiştir.⁷¹ Sonuç olarak, ince iğne aspirasyon sitolojisinin, malign tiroid nodüllerinin benign tiroid nodüllerinden ayırımında güvenli, inanılabilir ve kesin bir yöntem olduğu belirtilmiştir. ⁷²

2.6 Benign Tiroid Tümörleri

Tiroid adenomları foliküler dokudan kaynaklanan benign tümörlerdir. Çoğunlukla papiller tümörler malign olarak kabul edilir. Papiller tümörlerin teşhisi büyük dikkat gerektirir .⁷³ Foliküler adenomlar, iyi sınırlı, solid ve

homojen lezyonlardır; genellikle bir kapsül ile çevrilidir. Kapsül ile normal tiroid dokusundan ayrılır. (Tablo 4)

Benign Tiroid Tümörleri	
1. Adenom	
a) Foliküler adenom (Kolloidal- Embriyonal- Fetal- Hurthle hücreli)	
b) Papiller adenom	
c) Atipik adenom	
2. Teratom	

73

Tablo-4: Benign Tiroid Tümörleri. (Textbook of Surgery ,David C Sabiston 15.baskı).

Klinik Özellikleri: Adenomlar genellikle yavaş büyürler. Uzun süre teşhis edilemezler. Tipik olarak asemptomatiklerdir. Hasta veya doktor tarafından rastlantı sonucu bulunurlar. Adenomlar hemorajik nekroza, kalsifikasyona veya kistik dejenerasyona sebep olabilirler. Adenomun içine doğru olan hemoraji ağrıya, hassasiyete ve büyümeye sebep olur.⁷⁴

Adenomların %70'i radyoaktif iyotu tutmaz ve sintigrafide soğuk görünür, %20'si diğer normal tiroid dokusu ile aynı oranda radyoaktif iyotu tutar. Bundan dolayı sintigrafide ılık görünür. Adenomların %5 ile %10'u hiperfonksiyonedir. Özellikle lezyonun 3cm'den daha büyük olduğu durumlarda tirotoksikozise sebep olabilir. Adenomlar genellikle mikroinvazyona neden olurlar; bu da malign dejenerasyonun bir belirtisidir. Kolloid adenomların mikroinvazyon potansiyeli yoktur; ancak sellüler adenomların (mikrofoliküler olanlar da buna dahildir), Hurthle hücreli adenomların, embriyonal tiplerin mikroinvazyon potansiyeli vardır.

Mikrofoliküler ve Hurthle hücreli tümörlerin %5'i kapsüler ve vasküler invazyon göstermektedir. Bu da, malignitenin açık bir belirtisidir. Benign lezyonların malign lezyonlardan ayrılmasında tek yöntem, birçok doku kesitinin kapsüler ve vasküler invazyon açısından incelenmesidir.⁷⁴

Tedavi: Tiroid adenomlarının takibinde en önemli faktör, malign lezyonların tiroid adenomlarından ayrımıdır. Aspirasyon sitolojisi veya diğer biopsi teknikleri ile nodülün, benign adenom olduğuna karar verildiğinde hasta yakın takibe alınır. Eskiden hastaların birçoğu tiroid hormon supresyon tedavisine alınmaktaydı. Yeni çalışmalar göstermiştir ki, supresyon tedavisinin nodül büyüklüğü üzerine etkisi yoktur.⁷⁴

Adenomlardan progresif olarak büyüyenler, baskı semptomlarına ve tirotoksikozise neden olmaktadır. Bunlar cerrahi rezeksiyon için değerlendirmeye alınmaktadır.⁷⁴

2.7 Tiroid Karsinomu

Tiroid karsinomları, heterojen tümörlerin bulunduğu bir gruptur. Bunların biyolojik davranışları, histolojik görüntüleri ve tedaviye cevapları çok farklıdır. Benign tiroid nodüllerine sık rastlanmasına rağmen, klinikte teşhis edilen tiroid karsinomu nadirdir. Bunlar tüm malignitelerin %1'ini oluşturmaktadır. Tiroid karsinomunun insidansı bir milyon kişilik popülasyonda 25-40 vakadır (tablo-5).

Amerika Birleşik Devletlerinde senede 11.000'den fazla hasta tiroid karsinomu nedeniyle tedavi görmektedir.⁷⁵ Bu tümörler çocuklarda nadirdir, orta yaşla beraber frekansı da artmaktadır. Bayan/erkek oranı 2.5/1'dir. Tiroid karsinomunun otopsilerdeki insidansının %0.9 ile %13

arasında olduğu belirtilmiştir. Tiroid karsinomunun ABD'de mortalitesi bir milyonda altıdır ve bu ÷lkede yılda 1050 kişi hayatını kaybetmektedir .⁷⁶

Etiyoloji: Tiroid karsinomun sebebi net olarak anlaşılamamış olsa da, molek÷ler genetikteki yeni gelişmeler bu konuyu daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Papiller karsinomda, kromozom 10q11-q12 ve 1q32-q41'de iki tane dominant davranan f÷zyon onkogeni tespit edilmiştir. RET/D10S170 f÷zyon geni papiller karsinom için spesifiktir ve bu t÷m÷r÷n patogenezinde primer olay gibi g÷z÷kmektedir .⁷⁶

Malign Tiroid T÷m÷rleri

A) İyi Diferansiye T÷m÷rler

1. Papiller Adenokarsinom
 - a. Saf papiller
 - b. Mikst papiller, folik÷ler karsinoma
 - c. Papiller karsinomun folik÷ler tipi
 - d. Kaps÷ll÷ tipi
2. Folik÷ler Adenokarsinom
 - a. Minimal invaziv ,kaps÷ler folik÷ler karsinom
 - b. Geniş invaziv, anjioinvaziv folik÷ler karsinom
3. Hurthle H÷creli Karsinom
4. Med÷ller Karsinom

B) İndiferansiye T÷m÷rler

1. B÷y÷k h÷creli karsinom
2. K÷ç÷k h÷creli karsinom

C) Karışık Tümörler

1. Lenfoma
2. Skuamöz hücreli karsinom
3. Teratom ve sarkomlar
4. Mikroepidermoid karsinom
5. Metastaz

75

Tablo-5: Malign Tiroid Tümörleri. (Textbook of Surgery. David C Sabiston. 15.baskı).

İnsanlarda tiroid karsinomunun gelişiminde, radyasyonun etiyolojik faktör olarak önemi belgelenmiştir. Tiroid üzerindeki majör biyolojik etkisi neoplazinin indüksiyonu ve çoğalma yeteneğinin kaybıdır.⁷⁷

Radyasyona maruz kalan tiroid karsinomlu hastalarda genellikle iyi diferansiye tümörler görülmektedir ve lezyonların çoğunluğu papiller karsinomdur. Radyasyonla ilişkili tümörlerin karakteristik farklılığı tümörlerin multisentritesinin bulunmasıdır. Multisentrite, hastaların %26 ila %54'ünde bulunmaktadır.⁷⁸

Prognoz: İyi diferansiye tiroid tümörlerinde prognoz olumludur, yine de rekürrensi ve sağkalımı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden bazıları hastaya (yaş ve cinsiyet), bazıları tümörün özelliklerine (histolojik tip ve evre), bazıları da hasta ile tümörün arasındaki ilişkiye (büyüklük, invazyonun yaygınlığı, lokal ve uzak metastaz) bağlıdır ..

Risk faktörlerinin bilinmesi, hastaya yapılacak operasyonun büyüklüğünün saptanması ve operasyon sonunda uygulanacak tedavinin seçilmesi için önemlidir.⁷⁹

Hay ve çalışma arkadaşları, AGES teşhis skorlama yöntemini geliştirmişlerdir. Bu sistem hastanın yaşı, tümörün evresi, yayılımı ve büyüklüğünü kullanmaktadır.⁷⁹ Bu sistemin kullanıldığı hastalarda, hastanın toplam skoru 6'nın altındaysa 20 yıl sonra mortalite yüzdesi 1 civarındadır. Hastanın toplam skoru 8'in üzerindeyse, 20 yıl içinde mortalite yüzdesi 76 civarındadır.

AMES skorlama yöntemi foliküler ve papiller kanserler için geliştirilmiştir. AMES sistemi yaş, uzak metastaz, primer tümörün boyutu ve büyüklüğünü kullanmaktadır.⁸⁰

Agresif tiroid kanserinin önceden belirlenmesinde prognozu, DNA ploidi, TSH uyarısına adenilat siklaz cevabı, epidermal büyüme faktörlerinin reseptör durumu, multifokal tümörler, onkojenlerin varlığı ve tümör supresör gen mutasyonları göstermektedir.⁷⁸

Tedavi Stratejileri:

Papiller Karsinom: Papiller tiroid kanserinin primer tedavisi cerrahi eksizyon olsa da, rezeksiyonun boyutu ve bölgesel lenf nodu disseksiyonunun endikasyonları tartışma konusudur. Randomize prospektif çalışmaların eksikliğinde, tedavi için tavsiyeler retrospektif çalışmalara dayandırılmaktadır. Bu retrospektif çalışmalar kontrol edilmemiştir. Tartışma yaratan bir gözleme göre, hastaların %80'i operasyonun boyutuna bakılmadan değerlendirildiğinde, operasyondan sonra iyi durumda oldukları görülmüştür. Kapsamlı tiroid operasyonları geçiren hastaların morbidite riskleri daha yüksektir. Herkesin üzerinde anlaştığı bir konu ise teşhisi konmuş papiller karsinomlarda veya papiller karsinom şüphesinin olduğu durumlarda minimum operasyonun yapılması, total lobektomi

veya isthmusektominin uygulanmasıdır. Parsiyel lobektomi veya nodülün eksizyonu eğer lezyonun malign olduğu kanıtlanırsa, yüksek rekürrens oranı ile ilişkilidir. Çünkü frozen kesitteki benign olduğu belirtilen teşhis, kalıcı kesitte malign olarak değişebilir. Total lobektomi cerraha önceden parsiyel lobektomi yapılmış tarafta yeniden operasyon yapmaktan kaçınmasını sağlar?; bu, teknik olarak çok zordur.⁷⁸

Isthmusun tümörlerinde normal tiroid dokusundan 1cm uzakta yapılan sıkıştırma rezeksiyonu kabul edilmektedir. Boyun ve kafa bölgesinde radyasyon öyküsü olan hastalara total tiroidektomi uygulanmaktadır. Çünkü bu hastalarda multifokal tümör insidansı yüksektir. Tiroidektomi yapılan Graves hastalarında veya 1cm'den küçük papiller karsinomun bulunduğu durumlarda prognoz mükemmeldir ve daha sonra yeni bir cerrahi operasyon gerekmemektedir.⁷⁸

Cerrahi seçenekler: Lobektomi, totale yakın tiroidektomi (ipsilateral total lobektomi ve kontralateral subtotal lobektomi) ve total tiroidektomi. Tiroidektominin yaygınlığı arttırıldığında komplikasyonların riski rekürren sinir hasarı ve hipoparatiroidizm artmaktadır. Bundan dolayı ve gözleme göre, tek lobda tümör bulunan, riskin düşük olduğu tümörlerde daha az agresif yöntemler uygulandığında, sonuçlar iyidir. Bazı tecrübeli cerrahlar bu hastalar için lobektomi ve isthmusektomi önermektedir. Diğer bir cerrah grubu ise, 1.5cm'in üzerinde çapı olan, papiller karsinom teşhisi konan tüm vakalar için, güvenli bir şekilde uygulandığında total tiroidektomi önermektedir. Bu yaklaşımı destekleyenler total tiroidektomiyi savunan çok sayıda sebep ortaya koymaktadırlar.⁷⁸

Total tiroidektomiye takiben, radyoaktif iyot lokal ve uzak metastazların teşhis ve tedavinde kullanılabilir. Kalan normal tiroid dokusunun iyoda

afinitesi papiller karsinomdan fazladır. Özellikle büyük miktarda normal tiroid dokusunun çıkarılmadığı durumlarda, bu durum I131'in etkisini sınırlamaktadır; serum tiroglobulin seviyesi rekürrensi göstermesi açısından tüm tiroid dokusunun çıkarıldığı durumlarda daha yararlıdır. Lobektomi yapılan hastaların kontralateral lobda rekürrens oranı %7'dir ve bu hastaların yarısı tiroid kanseri nedeniyle ölmektedir. Tüm rekürrens oranı total tiroidektomi yapılan hastalarda %11'dir. Subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda bu oran %22'dir. Rekürren tiroid kanseri olan hastaların yarısı, bu hastalık nedeniyle ölmektedir.⁷⁸

Total tiroidektominin tecrübeli cerrahlar tarafından minimal morbidite ile uygulanabileceği kabul edilmiştir. Total tiroidektominin tercih edildiği merkezlerde, komplikasyon oranları lobektomi ve totale yakın tiroidektomiye göre olumludur. Yeni yapılan çalışmalarda kalıcı hipoparatiroidizm oranı %1 ile %2 arasındadır. Özellikle yaygın lenf nodu tutulumu olan, tiroid çevresinde metastaz yapmış hastalarda öncelikle görülür. Kalıcı rekürren laringeal sinir hasarı %1'den daha düşük oranda karşımıza çıkmaktadır. Papiller tiroid kanseri olan hastalarda bölgesel lenf nodlarının metastazına sıkça rastlanır. Okült lenf nodu metastazları, profilaktik boyun diseksiyonu yapılan papiller tiroid ca'li hastalarda %80 oranında görülmektedir. Lenf nodu metastazlarının sağkalım üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar lenf nodu metastazlarının sağkalımı etkilemediğini belirtmektedir. Bu sonuçların, çalışmalara hangi yaş grubunun dahil edildiği ile ilgili olduğu düşünülebilir. 20 yaşından genç hastaların yaklaşık %80'inde palpabl lenf nodu metastazları vardı; buna rağmen bu hasta grubunun prognozu oldukça iyiydi. Buna karşın yaşlı hasta grubunda palpabl lenf nodlarının oranı %20 olmasına rağmen, ileri yaşın bir sonucu olarak prognozlarının daha kötü olduğu görüldü. Lenf

nodu metastazı boyundaki rekürrens riskini büyük ihtimalle arttırmaktadır, ancak sağkalım üzerinde olumsuz etkisi çok azdır.⁷⁸

Foliküler Karsinom: Foliküler karsinomun insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde diyetle iyot alımının artmasıyla azalmıştır. Yeni teşhis konulan tiroid kanserlerinin %10'u foliküler karsinomdur. Bu tümörler papiller karsinoma göre daha yaşlı populasyonda siktir, 5. dekatta pik yapar. Foliküler karsinom, genellikle tiroidte solid bir kitle olarak belirir. Vasküler invazyona eğilimlidir, lenfatik kanalların invazyonu daha nadir görülür. Lenf nodu metastazları, papiller karsinoma göre çok daha azdır. Foliküler karsinom genellikle hematojen yayılır. Sıklıkla kemik, akciğer, karaciğer ve merkezi sinir sistemine metastaz yapar. Uzak metastazın sıklığı %33 kadardır, bunun yanında boyunda lenf nodu tutulumu %10 civarındadır. Daha olumsuz prognoza sahip olan faktörler yaygın anjioinvazyon, ilerlemiş yaş ve uzak metastazların varlığıdır. Patolojik olarak iki çeşit foliküler karsinom önemlidir. Düşük evreli, kapsüllü, mikroinvaziv foliküler karsinom ve yüksek evreli, anjioinvaziv foliküler karsinom.⁷⁸

Mikroinvaziv foliküler karsinom, foliküler adenoma benzer; iyi sınırlıdır ve bir kapsülü vardır. Teşhis mikroskopta kapsülün invazyonu, kapsülün içine doğru invazyon, venlerin içine doğru invazyon, kapsülün arkasında bir kapsülün bulunması ile konur. Bu lezyonlar çok nadir multisentrik olurlar, nadir metastaz yaparlar, genellikle çok iyi prognoz görülür. Bu hastalarla ilgili karşımıza çıkan zorluk, mikroinvaziv foliküler kanserin teşhisi, lobektomi veya isthmuektomiden sonra yapılan çok sayıda kalıcı kesitin çalışılmasıyla olmaktadır.

Bazı tecrübeli cerrahler 4cm'in üzerinde lezyonu olan, frozen kesitlerde foliküler tümör olduğu saptanan, tüm hastalara total tiroidektomi

uygulamaktadırlar.⁸² Frozen kesitle foliküler karsinom tanısı operasyon sırasında koyulabilirse 1cm'den büyük olan lezyonlar için total tiroidektomi uygulanmalıdır.⁷⁸

Yüksek evre anjioinvaziv foliküler kanserler genellikle büyüktür ve çoğunlukla tiroid kapsülünden çevre dokulara yayılırlar. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin en agresif olanı bu lezyonlardır. Yüksek riskli foliküler karsinomu olan bu hastaların 5 yıllık sağkalımı %47, 20 yıllık sağkalımları %8'dir. Bu faktörlerden dolayı, lokal agresif tümörü olan veya metastatik hastalığı olduğu kanıtlanan hastalar için en iyi tedavi yöntemi total tiroidektomidir, bu yöntem I131 tedavisinin metastatik hastalık üzerindeki etkisini güçlendirmektedir.⁸¹

Hurthle Hücreli Karsinom: Foliküler epitelden kaynaklanır, daha büyük yapısı ile karakterizedir. Gerçek Hurthle hücreli tümörler solid ve kapsüllüdür, içleri Hurthle hücreleri ile dolu foliküler veya solid yapılardır. Foliküler karsinom ile benzerliklerine rağmen Hurthle hücreli karsinomlar I131'i nadir olarak tutarlar. Bazen bilateral ve multipl olabilirler. Sıklıkla servikal lenf nodlarına metastaz yaparlar. Hurthle hücreli adenom ve karsinomun farkı geçmişte tartışılmaktaydı. Yeni çalışmalarda kapsüler ve vasküler invazyonun olmadığı, kanserin %1'den daha düşük oranda geliştiği vakalar Hurthle hücreli adenom olarak sınıflandırılmaktadır. Hurthle hücreli adenomun tedavisinde doğru yaklaşımın lobektomi veya isthmektomi olduğu düşünülmektedir. Hurthle hücreli karsinom teşhisi konan vakalara total tiroidektomi ve ipsilateral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Büyümüş lenf nodları olan hastalara modifiye boyun diseksiyonu uygulanmalıdır.⁸¹

Medüller Tiroid Kanseri: Medüller tiroid kanseri kalsitonin salgılayan C hücrelerinden veya tiroidin parafoliküler hücrelerinden kaynaklanır. Medüller tiroid kanseri (Men 2a, Men 2b ve ailesel medüller tiroid kanseri) ile ilişkili olabilir. Bu nedenle aile bireyleri ret mutasyonunun varlığı açısından gözlemlenmelidirler.

Kanserin gelişmesinden önce genç yaşta cerrahi tedavi güvenle uygulanabilir ve büyük ihtimalle tedavi olamayacak bir hastalığı tedavi edilebilir kılıcaktır.⁸⁴

Medüller tiroid kanseri teşhisi konan hastalar feokromostroma açısından da değerlendirilmelidir. Bu tümör Men2 hastalarının %40'ında ortaya çıkmaktadır (c133). Primer cerrahi tedavi, medüller tiroid kanseri olan hastalar için total tiroidektomi ve santral nod disseksiyonudur.^{83, 86}

Feokromastomasi olan hastalar öncelikle adrenalektomi operasyonu geçirmelidir. Bunun yanında kombine ameliyatlarda çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Medüller tiroid kanseri için mortalite yaş, lokal hastalığın yayılımı ve uzak metastazların varlığı ile ilgilidir.^{87, 88}

Kanserde spesifik mortalite 5-10 yıl için %30 ile %40 arasındadır.^{88, 89}

Anaplastik Tiroid Kanseri: Anaplastik tiroid kanseri genellikle hızla büyüyen boyun kitlesi, disfaji ve solunum yolu obstrüksiyonu ile ilgilidir. Anaplastik tiroid kanserleri tüm tiroid maligniteleri içinde prognozu en kötü olanıdır; 5 yıllık sağkalım oranı %10'dur.⁹⁰ Cerrahide hedef bir havayolu oluşturarak mümkünse tüm boyunu malign dokudan temizlemektir. Cerrahinin primer tedavide sınırlı rolü vardır. Teşhis konulduğunda hastalar

hiperfraksiyone radyoterapi ve doksorubisin içeren kemoterapi ile tedavi edilmelidirler.

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

Teşhisten sonra uygun evreleme yapılmalıdır. Lokal hastalığı olanlara radyoterapi uygulanır. Lezyon radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Lenfomanın cerrahi tedavi sırasında teşhis edildiği hastalarda sağkalım operasyonunun uzunluğundan etkilenmemektedir.

Tiroid dışı dokulara yayılım olduğunda cerrahi tedavi, teşhis amaçlı örnek olmak için sınırlı tutulmalıdır. Daha agresif prosedürler morbiditeyi arttırmaktadır, ancak sağkalım süresini uzatmamaktadır. Yaygın hastalığı olanlar veya hastalığı tekrar edenler kemoterapi almalıdır.⁸²

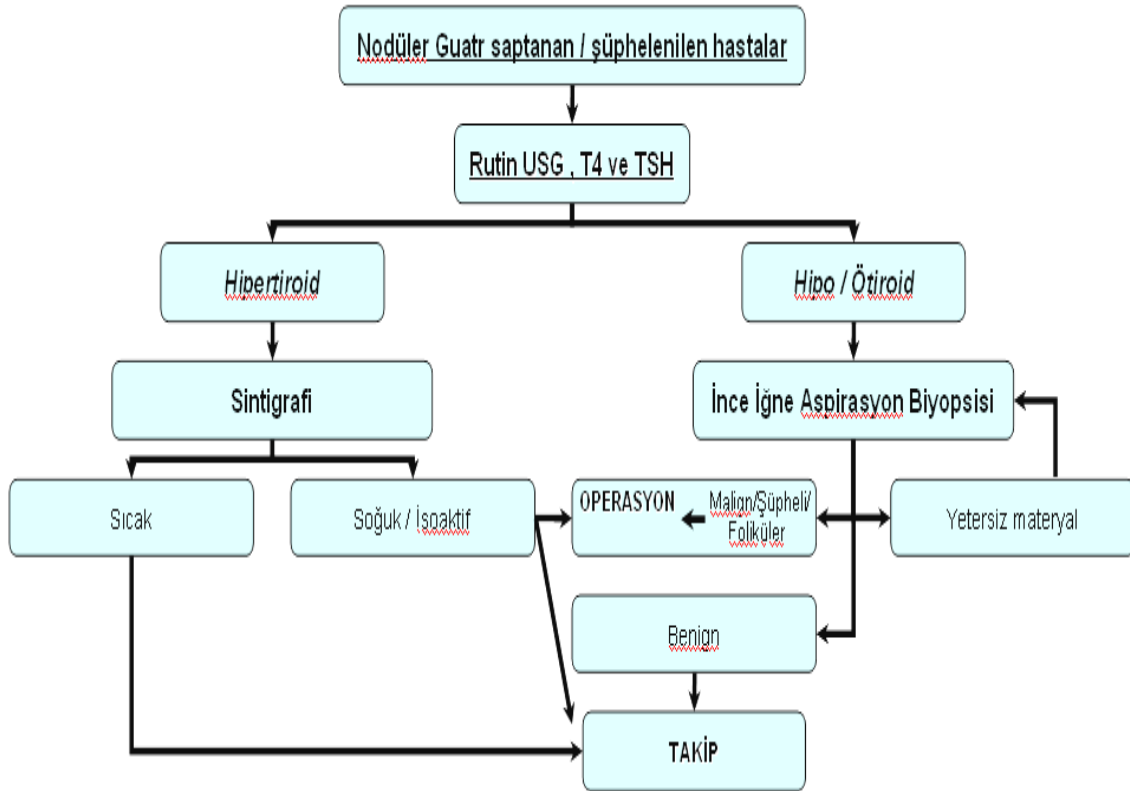
3. MATERYAL VE METOT

2001-2007 yılları arasında nodüler guatr nedeni ile tiroid cerrahisi geçiren toplam 154 hastaya işlem öncesi yapılmış olan ince iğne aspirasyonu yapıldı. İnce iğne aspirasyonu (İİA) uygulanan ancak takip kararı verilen hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Eğer hastaya birden fazla ince iğne aspirasyonu uygulanmış ise, en son uygulama sonucu kayıt edildi. Hastalar yaş ve cinslerine göre kayıt edilirken, yapılmış olan ultrason, sintigrafi, varsa frozen-section, İİA, uygulanan operasyon, operasyonda makroskopik bulgular ve operasyona bağlı komplikasyonlar not edildi. Son olarak patoloji sonucu değerlendirildi.

Kliniğimizde tiroid nodülleri bulunan hastalara yaklaşım algoritmamız şekil-4'de gösterilmiştir. Buna göre nodüler guatrı bulunan veya nodüler guatrdan şüphelenilen hastalara polikliniğimizde ultrason ve öncelikle T₄-TSH taraması yapıldı. Hipotiroid veya ötiroid olan hastalara radyoloji uzmanı tarafından USG altında İİA uygulandı. Malign veya şüpheli olan hastalar operasyona alındı, benign olanlar takip edilip altı ay veya bir yıl sonra tekrar kontrole çağrıldı. İşlem sırasında yetersiz materyal gelmiş ise İİA tekrarlandı.

Hipertiroidisi olan hastalara Technetium Pertechnetate (Tc-99m pertechnnetate) intravenöz yolla verilerek sintigrafi yapıldı. Radyoaktif maddenin tutulumunun artmış olduğu olgular sıcak nodül, azalmış olan olgular soğuk nodül, normal olanlar ise izoaktif nodül olarak değerlendirildi.

İİA'da malign sitoloji sonucuna göre hastalara totale yakın tiroidektomi uygulandı. Foliküler lezyon veya şüpheli bulgular varlığında frozen-section eşliğinde hemitiroidektomi yapıldı. Eğer kesin patoloji sonucunda foliküler tümör bu hastalarda saptanırsa işlem sonlandırıldı. Ancak papiller veya foliküler karsinom varlığında tamamlayıcı sekonder girişim yapıldı.



Şekil-4: Kliniğimizdeki tiroid nodüllerine yaklaşımda algoritmamız.

Histolojik tanıda papiller, foliküler (Hürtle hücreler dahil), medüller veya anaplastik kanserler “malign” olarak değerlendirildi. Geri kalanların tümü (nodüler/multinodüler guatr, adenom, Hürtle hücreli adenom, hiperplazi veya tiroidit) “benign” olarak kabul edildi.

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılıp, en son SPSS 10.0 programında student-t testi kullanılarak istatistiksel sonuçlara ulaşıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

2001-2007 yılları arasında nodüler guatr nedeni ile opere edilen ve çalışma grubuna dahil edilen 154 hastanın yaş ortalamaları $45 \pm 13,53$ olup en genç hasta 15, en yaşlısı 86 yaşında idi. Hastaların %84'ü kadındı.

USG bulgularına göre tek veya multipl tiroid nodüllerin dominant olanının en uzun boyutu göz önüne alındığında üç grupta incelendi: ≤ 15 mm , 15-40 mm ve ≥ 40 mm (tablo-6). Buna göre çapı 15 mm'den küçük nodüllerde malignite oranı %9,52, çapı 15 -40 mm olan nodüllerde malignite oranı %6,40 ve çapı 40 mm'den büyük nodüllerde malignite oranı %12,50 bulundu.

	≤ 15 mm	15-40 mm	≥ 40 mm
Malign	2	8	1
Benign	19	117	7
Toplam	21	125	8

Tablo-6: Tiroid nodüllerinin USG'deki en uzun boyutlarına göre sınıflaması.

USG bulgularına göre kistik komponent içermesi ve içermemesine göre incelendiğinde %41,56'sında kistik komponent saptandı, solid nodüllerin oranı ise %58,44 idi (tablo-7). Kistik komponent içerenlerde malignite oranı %4,68, solid nodüllerde ise %8,89 idi ($p < 0,05$).

	Kistik / Kistik dejeneratif	Solid
Malign	3	8
Benign	61	82
Toplam	64	90

Tablo-7: Tiroid nodüllerinin USG'deki kistik komponentlerine göre sınıflaması.

Onüç hastaya frozen-section uygulandı. Yapılan operasyona göre hastaların sınıflaması tablo-8'te yer almaktadır. Totale yakın tiroidektomi yapılanların %8,22'sinde, total tiroidektomi yapılanların %5,36'sında ve lobektomi yapılan hastaların %8'inde malignite saptandı.

	Totale yakın tiroidektomi	Total tiroidektomi	Lobektomi
Malign	6	3	2
Benign	67	53	23
Toplam	73	56	25

Tablo-8: Yapılan operasyona göre nodüllerin sınıflaması.

Yapılmış olan İİA sonucu sekiz hastada malignite bulguları saptandı. Bunların ikisinde kesin patoloji malign geldi. Yirmi hastanın İİA'nunda şüpheli bulgular saptandı ve bunların beşinde kesin patoloji malign geldi. İİA benign olan 126 hastanın kesin patolojilerinin dördünde malignite saptandı (tablo-9).

Kesin Patoloji	İAB		
	Malign	Şüpheli	Benign
Malign	2	5	4
Benign	6	15	122
Toplam	8	20	126

Tablo-9: İİA sonuçlarının kesin patoloji sonuçları ile karşılaştırılması.

Toplam 154 hastanın 11'inde kesin patolojik sonuç malign idi. Bunların yapılan İİA'larında 7 hastada malignite saptanarak veya şüpheli malignite kriterleri ile operasyon yapıldı, dördünde İİA'larında malignite lehine bulgu saptanmadı ancak sonuç malign geldi.

Tüm olguların 32'sinde kesin patolojide "tiroidit" bulundu. Bunların İİA'larında dört hastada malignite kriterleri izlendi, üçü şüpheli bulundu, geri kalanları benign idi.

Yapılan operasyonlar sonunda beş hastada komplikasyon gelişti. Bir hastada pnömoni, dört hastada geçici hipokalsemi bulguları saptandı. Hiçbir hastada mortalite gelişmedi.

5. TARTIŞMA

Yapılmış olan çalışmalar %30'lara varan oranda yüksek prevalans bildirirse de, klinik olarak palpe edilebilen tiroid nodüllerinin toplumlardaki sıklığı %4-7 arasında değişmektedir. USG ve otopsi çalışmaları özellikle yaşlı bireylerde yaygınlığın %50 olduğunu göstermektedir. Bir çoğu ele gelmez ve benignidir. Bunlarında yalnızca %10'u klinik olarak görülebilir hale gelir.⁹²⁻
⁹³ Klinik olarak palpe edilen nodüllerin %5-10'u maligndir.⁹⁴⁻⁹⁵

Yapılmış olan ultrasonda (USG) veya elle muayenede saptanan tiroid nodüllerinin ince iğne biyopsileri ile aspirasyonu (İİA) ve materyalin sitolojik değerlendirmesi bu yapıdaki lezyonların tanısında standart bir tanı yöntemi haline gelmiştir. İİA'nun başlangıç yöntemi olarak seçilmesinin maliyetleri azalttığına inanılır.⁹²

Toplam yedi yıla yakın bir süre içinde takip edilen nodüler guatrı 154 hastamızın 11'inde (%7,14) malignite tesbit edilmiştir. Bu oran literatür verileri ile uyumlu bulundu.⁹²⁻⁹³

Bu çalışmada, malign olmadığı halde altı hastada İİA'da malignite varlığı düşünüldü (yanlış pozitiflik-YP %13,63). Malignite olduğu halde 4 hastanın İİA'si benign gelmiştir (yanlış negatiflik-YN %2,6). Genel toplam içinde 122 hastanın İİA'nda benign bulgular saptandı ve bunların kesin patoloji sonuçları da benign geldi (gerçek negatiflik-GN %79,22). Yine genel toplam içinde yedi hastanın İİA malign bulundu, bunların kesin patoloji sonuçları da malign geldi (gerçek pozitiflik-GP %4,55).

Duyarlılık (%) = $[GP/(GP+YN)] \times 100$ ve Özgüllük (%) = $[GN/(GN+YP)] \times 100$

Bu formüllere göre bizim çalışmamızda duyarlılık %85,32 ve özgüllük %95,31 bulundu.

Literatürde tiroid malignensileri için İİA'nun duyarlılığı %65 ile %98) arasında (ortalama %83) olup, özgüllük %72 ile %100 arasındadır (ortalama %92). Yanlış pozitiflik oranı %0 ile %7,7 (ortalama %2,9), yanlış negatiflik oranı %1,3 ile %11,5 (ortalama %5,2) arasında değişmektedir.^{92,96,97}

Bu çalışmamızda elde ettiğimiz değerler literatürdeki değerler ile benzerdir. Ancak yanlış pozitiflik oranımız literatürdekilerden fazladır. Bunun anlamı: çalışmamızdaki olgularda malignite olmadığı halde, yapılmış olan İİA'larda malignite düşünülen veya şüpheli malignite bulguları olan hastalarımızın sayısının daha fazla olmasıdır.

Yapılan çalışmalarda İİA biyopsisinin verimini azaltan en önemli faktörler: yetersiz materyal aspirasyonu, patoloğun deneyimsizliği ve foliküler lezyonlardan ayımındaki güçlük olarak bildirilmiştir.⁹⁸ Tiroide uygulanan İİA'larının %85'inde tanı için yeterli hücre materyali elde edilir.⁹² Yetersiz materyal aspirasyonu işlemin deneyimli bir radyolog tarafından ultrason altında aspirasyon yapması veya İİA'nun bir kez daha tekrarlanması ile engel olma ihtimali azaltılabilecek bir faktördür. Nitekim yapılmış çalışmalarda yetersiz materyal karşısında alınan ikincil aspirasyon malignensi için duyarlılığın %81,7'den %90,4'e çıktığı ve yanlış negatifliğin %17,1'den %11,4'e düştüğü görülmüştür.⁹³

Sitolojinin değerlendirilmesinde mutlaka deneyimli bir patolog olması gerekmektedir ancak yeterli değildir. Foliküler lezyonların ayımındaki güçlük şüpheli tanılarının artmasına neden olan en önemli faktördür. Çalışmamızda İİA'da malignite olarak değerlendirilen ancak kesin

patolojide sonuç tiroidit olarak gelen hastalarımızın oranı %50'dir. Çalışmada yanlış pozitifliği artıran en önemli faktör bu idi. Yanlış pozitifliğe neden olarak tiroiditlerden literatürde bildirilen en sık neden Hashimoto Tiroiditi'dir, ayrıca akut fazda olan De Quervain Tiroiditi de tanı güçlüğü yaratmaktadır.^{99,100} Bu nokta deneyimli bir patoloğa olan ihtiyacı göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖZET

Tiroid nodüllerinin tanı ve tedavisinde ince iğne aspirasyonu günümüzde "altın standardını" halen korumaktadır. Hastalara gereksiz cerrahi tedavi yöntemini daha az uygulamak, morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve toplam maliyetleri düşürmek için, %97'lere varan güvenilirlikle halen önemini korumaktadır.

Kliniğimizde yapılan ultrason altında tiroid ince iğne aspirasyonu sonuçları literatürdekiler ile benzerdir. Ancak radyolojik olarak yapılan aspirasyondaki ve patolojik değerlendirmedeki deneyimin artması ile, ince iğne aspirasyonlarındaki sonuçlarımız daha da kalifiye olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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..
6. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the tyroid, including the aberrant thyroid. In Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: W B Saunders; 1990.

7. Björkman U, Ekholm R. Biochemistry of thyroid hormone formation. In Greer MA(ed): The thyroid gland. New York, Raven, 1990; pp 83-125,.
8. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med.1994; 331:847 .
9. Burrow GN. Thyroid hormone biosynthesis. In Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R (eds): Thyroid Function and Disease. Philadelphia . WB Saunders.1990 pp 11-40 .
10. Franklyn JA. Thyroid hormone action. In Wheeler MH, Lazarus JH, eds. Diseases of the Thyroid: Pathophysiology and Management. London: Chapman and Hill;1994: pp 29.
11. John R, Lazarus JH. Hormone measurements. In Wheeler MH, Lazarus JH (eds): Diseases of the Thyroid: Pathophysiology and Management. London: Chapman and Hill;1994: pp 107-115.
12. Jones KE, Chin WW,. Differential regulation of thyroid hormone receptor mRNA's by thyrotropin releasing hormone. Endocrinology. 1991;128:1763.
13. Hennemann G, Docter R et al. Thyroid hormone production, transport and metabolism. In Wheeler MH, Lazarus JH eds. Diseases of the Thyroid. Pathophysiology and Management. London. Chapman and Hill.1994; pp 21-27.

14. Kaye TB. Thyroid function tests. Application of newer methods. Postgrad med. 1993;94-81: 87-90.

15. O 'Leary R , O'Connor B. Thyrotropin releasing hormone. J Neurochem. 1995;65:953.

16. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmass EF, et al. Long term follow up of Graves Ophthalmopathy. An incidence cohort. Ophthalmology.1996; 103:958-962. Jeffrey A.

Norton, R.Randal Bolinger. Surgery Basic Science and Clinical Evidence New York 2001: 849-850.

17. Razack MS, Lore JM, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total throidectomy for Graves disease. Head Neck. 1997;19:378-383 .

18. Linos DA, Karakitsos D, Pappademetriu J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical ? Eur J Surg.1997 163:651-657 .

19. Belfiore A, Garofalo MR. Giuffrida d et al, Increased aggresiveness of thyroid cancer in patients with Graves disease. J Clin Endocrino Metab.1990; 70:830-835 .

20. Joseph UA, Jhingran SG. Graves disease and concurrent thyroid carcinoma. The impotence of thyroid scintigraphy in Graves disease. Clin Nucl Med..1995; 20:416-418. .

21. Mansberger AR Jr. Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin. North Am;1993: 73:727.

22. Pearce SHS, Brown EM The genetic basis of endocrine disease. Disorders of calcium ion sensing. J Clin Endocrinol Metab.1996 81(6) :2030.

23. 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 .

24. Pearse AGE, Cavalheira AF. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. Nature. 1967;214:929 .

25. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S The superior laryngeal nevre in thyroid surgery. Surgery. 1987;102:999 .

26. Cernea CR, Ferraz AR, Cordeiro AC. Surgical anatomy of the superior laryngeal nevre. In Randolph GW ed. Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands. Philadelphia: W.B. Saunders;2003: pp 300.

27. Rojdmarm J Jarhult. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. Eur J Surg. 1995;161:725-727 .

28. Henry JF, Denizot A, Bellus JF. Papillary thyroid carcinomas revealed by metastatic cervical lymph nodes. Endocr Surg. 1992;9:349 .

29. Furszyfer J, Kurland LT, Woolner LB, et al. Hashimoto's thyroiditis in Olmstead County Minnesota, 1935 – 1967. Mayo Clin. Proc.1970; 45:586 .

30. Kelly F C, Snedden,WW. Prevalance of distribution of endemic goiter. Bull. WHO.1958 ;18:5 .
31. Thompson NW. The thyroid nodule. Surgical management. In: Johnston IDA, Thompson NW, eds. Endocrine surgery. London :Butterworth ;1983;pp 14-24 .
32. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol. 1955;15:1270.
33. Helwig CA. Thyroid gland in Kansas. Am L Clin Pathol.1935; 5:103.
34. Perlmutter M, Slater SL. Which nodular goiter should be removed? A physiological plan for the daignosis and treatment of nodular goiter. N Engl J Med.1956; 255:65 .
35. Horlocker TT, Hay ID, James EM, et al. Prevalance of incidental nodular thyroid disease detected during high resolution parathyroid ultrasonography. In Mederios Neto G, Gaitan E eds. Frontiers of thyroidology. vol 2. New York: Plenum Pres;1986: pp 1309-1312.
36. Thompson NW, Nisyiama RH, Harness JK. Thyroid Carcinoma. Current contoversies. Curr Prob Surg.,1978; 15:1.
37. Reeve TS. Operations for non medullary cancers of the thyroid gland. In: Kaplan EL eds. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. London: Churchill, Livingstone;1983: pp 63-74.

38. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. *Cancer*. 1975;36:1095.
39. Nishiyama RH, Ludwig GK, Thompson NW. The prevalence of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies in an American population. In De Groot LJ eds. *Radiation associated thyroid carcinoma*. New York: Grune and Stratton;1977: pp 122-135.
40. Mc Conahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: Initial manifestation, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc*.1986; 61:978.
41. Veith FJ, Brooks JR, Grisgby WP, et al. The nodular thyroid gland and cancer: A practical approach to the problem. *N Engl J Med*. 1964;270:431.
42. Brooks JR. The solitary thyroid nodule. *Am J Surg*. 1973;125:477.
43. De Groot LJ. Most solitary thyroid nodules should be removed. In Ingelfinger FJ, Ebert RV, Finland M, Relman AS eds. *Controversy in internal medicine*.Vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1974: pp 421-427.
44. Greer MA. Thyroid nodules: Surgery is usually not necessary. In Ingelfinger FJ, Ebert RV, Finland M, Relman AS eds. *Controversy in Internal Medicine*. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1974:pp 421-427, 1974.
45. Rodmark J, Jarhult J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. *Eur J Surg*, 1995;161:725-727.

46. Cusick EL, Krukowski ZH, MacIntosh CA, et al. Risk of neoplasia and malignancy in dominant thyroid swellings. *BMJ*.1991; 303:20 .
47. Hayles AB, Johnson LM, Beahrs OH, et al. Carcinoma of the thyroid in children. *Am J Surg*, 1963;106:735.
48. Harness JK, Thompson NW, Nishiyama RH. Childhood thyroid carcinoma. *Arch Surg*. 1971;102:278.
49. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta endocrinol*. 1989;121:197.
50. Retetoff S, Harrison J Karanfilski, et al. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med*.1975; 292:171.
51. Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, et al. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation. Evaluation of 1056 patients. *N Engl J Med*. 1976;294:1019.
52. Crile G, Esselstyn CB, Hawk WA. Needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. *N Engl J Med*.1979; 301:997.
53. Williams ED, Doniach I, Bjornason O, et al. Thyroid cancer in an iodine rich area: A histopathological study. *Cancer*.1977; 39:215.
54. Cuello C, Correa P, Eisenberg H. Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer*,1969; 23:230.

55. Grossman R, Tu SH, Duh QY, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. Arch Surg.1995; 130:892.
56. Plail RO, Burney HJR, Glazer G, et al. Adenomatous Polyposis, An association with carcinoma of the thyroid. Br J Surg.1987; 74:377.
57. Ohta S, Katsura Y, Shimada M, et al. Ataxia telangiectasia with papillary carcinoma of the thyroid. Am J Pediatr Hematol Oncol.1986; 8:255.
58. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med.1993; 328:553. David C.Sabiston, Jr.,H.Kim Lyerly. Textbook of Surgery. 15th edition. W.B. Saunders Company; 1997: 629-637.
59. Abdel Razzak M, Christie JH. Thyroid carcinoma in an autonomously functioning nodule. J Nucl Med.1979; 20:1001.
60. Hoving J, Piers A, Vermey A, et al. Carcinoma in hyperfunctioning thyroid nodule in recurrent hyperthyroidism. Eur J Nucl Med.1981; 6:131.
61. Blum M, Rothschild M. Improved non operative diagnosis of the solitary, cold thyroid nodule: Surgical selection based on risk factors and three months of suppression. JAMA. 1980; 243:242. Orlo H. Clark, Quan –Yang Duh. Textbook of Endocrine Surgery Philadelphia : W.B.Saunders Company;1997 :69-73.

62. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules: 2 scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. *Head Neck Surg.*1981;3:297.
63. Turner JW, Spencer RP. Thyroid carcinoma presenting as pertechnetate 'hot' nodule, but without I uptake: Case report. *J Nucl Med.* 1976 17:22.
64. Radecki PD, Arger PH, Arenson RL, et al. Thyroid imaging: Comparison of high resolution real time ultrasound and computed tomography. *Radiology.*1984; 153:145.
65. Simeone JF, Daniels GH, Mueller PR, et al. High resolution real time sonography of the thyroid. *Radiology.* 1982:145;431.
66. Patton JA, Hollifield JN, Brill AB, et al. Differentiation between malignant and benign solitary thyroid nodules by fluorescent scanning. *J Nucl Med.*1976; 17:17.
67. Miller JM, Hamburger JJ, Kini S. Diagnosis of thyroid nodules: Use of fine needle and needle biopsy. *JAMA.*1979; 241:481.
68. Miller JH. Needle biopsy of the thyroid: Methods and recommendations. *Thyroid Today.*1982; 5:1.
69. Soderstrom N. Aspiration biopsy puncture of goitres for aspiration biopsy. *Acta Med Scand.* 1952;144:237.

70. Einhorn J, Franzen S. Fine needle biopsy in the biopsies of thyroid disease. *Acta Radiol.*1962;58:321.

71. Löwhagen T, Granberg PO, Lundell G, et al. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin North Am.*1979; 59:3.

72. Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Long term follow up of patient with benign thyroid FNA cytologic diagnosis. *Surgery.*1989; 106:980.

73. DeAndrade, MA. A review of 128 cases of posterior mediastinal goiter, *World J Surg*, 1977;1:789.

74. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: A 12 year experience with 11.000 biopsies. *Clin Lab Med.*1993; 13:699.

75. Rossi RL, Cady B. Differentiated carcinoma of the Thyroid Gland. In Cady B, Rossi RL Eds. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid glands*, 3rd edition. Philadelphia, WB Saunders;1991 pp 139.

76. Thakker RV, Dynford–Thomas D, Fierro–Renoy JF, De Groot LJ. Etiology of thyroid cancer. In Wheeler MH, Lazarus JH (Eds), *Diseases of the thyroid. Pathophysiology and Management*, London, Chapman and Hall Medical.1994; pp 281.

77. Duffy BJ, Fitzgerald PJ. Cancer of thyroid in children: A report of twenty eight cases. *J Clin Endocrino.*1950; 10:1296.

78. Jossart GH, Clark OH. Well differentiated thyroid cancer. In Wells SA ed. Current Problems in Surgery. St Louis Mosby-Year Book.1994: pp 933, 1994.

79. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, Mc Conahey WM. Ipsilateral Lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery.1987: 102 :1088.

80. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery. 1988: 104: 947.

81. Mazzaferri EL. Undifferentiated thyroid carcinoma and unusual thyroid malignancies. In Mazzaferri EL, Saman NA eds. Endocrine tumors. Boston: Blackwell Scientific;1993:, pp 378.

82. Thompson N, Backdahl M, et al. Clinical features and management of thyroid cancer. In Wheeler MH, Lazarus JH eds. Diseases of the thyroid: Pathophysiology and management. London. Chapman and Hall Medical.1994: pp 367.

83. Moley JF. Medullary thyroid cancer. Surg Clin North Am.1995: 75 :405-420.

84. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. Ann Surg. 1994:220:237-250.

85. Belfiore A, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. Am J Med.1992;

93 :363. Thomas A.Miller .Modern Surgical Care. Physiologic Foundations and Clinical Applications. 2nd edition St Louis Missouri: Quality Medical Publishing,Inc.; 1998:1183-1197.

86. Kalinowski F, Buhr HJ, Meybier H, Eberhardt M, Herfarth C. Medullary carcinoma of the thyroid – therapeutic strategy derived from fifteen years of experience. Surgery (St Louis). 1993 ;114:491-496.

87. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer; analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. Thyroid. 1996 : 6 :305-310.

88. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Cancer (Phila).1996; 77 :1556-1565.

89. Hoie J, Jorgensen OG, Steinwig AE, Langmark F. Medullary thyroid cancer in Norway. Acta Chir Scand.,1988;154 :339 -343.

90. Tan RK, Robert K, Finley I, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24 year experience. Head Neck. 1995; 17:41-48, 1995.

91. Clark OH, Okerlund MD, Cavalieri RR, Greenspan FS. Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid and thyroglossal duct cysts. J Clin Endocrinol Metab.1979;; 48 :983.

92. Supit E, Peiris AN. Cost-Effective Management of Thyroid Nodules and Nodular Thyroid Goiters. *South Med J* 2002; 95(5):514-519.

93. Flanagan MB, Ohori NP, Carty SE, Hunt JL. Repeat Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration in Patients With Initial Benign Cytologic Results. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(5):698-702.

94. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for fine-needle aspiration procedure and reporting. *Diagn Cytopathol.* 1997;17:239-247.

95. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, et al. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2004;14:207-215.

96. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993;118:282-289.

97. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical Approaches to the Management of Thyroid Nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(7):384-394.

98. Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:577-579.

99. Gharib H: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:44-49.

100. Öfner C, Hittmair A, Kröll I, Bangerl I, Zechmann W, Tötsch M. Fine Needle Aspiration Cytodiagnosis of Subacute (De Quervain's) Thyroiditis In an Endemic Goitre Area. *Cytopathology* 1994 ;5 (1): 33–40.