



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİROİD NODÜLÜ SİTOLOJİ SONUÇLARININ TİROİD FONKSİYON
TESTLERİ VE NODÜLÜN ULTRASONOGRAFİ BULGULARI İLE OLAN
İLİŞKİSİ**

Dr. Şuayip Yel

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2022



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

TİROİD NODÜLÜ SİTOLOJİ SONUÇLARININ TİROİD FONKSİYON
TESTLERİ VE NODÜLÜN ULTRASONOGRAFİ BULGULARI İLE OLAN
İLİŞKİSİ

Dr. Şuayip Yel

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ömür Tabak

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez hazırlamamda bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan değerli tez hocam Prof.Dr. Ömür TABAK'a, tecrübesiyle ve hayata bakış açısıyla bana hem eğitimime hem hayatıma etki eden sayın hocam Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR'a, abi kardeş ilişkisi içerisinde eğitimimde ve tez hazırlamamda yardımlarını hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli abim ve başasistanımız Doç.Dr. İskender EKİNCİ'ye en içten duygularıyla teşekkür ederim.

SBÜ. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim sürecinde, bilgi ve deneyimlerimin gelişmesinde emeği geçen ablam diyebileceğim değerli hocam Doc.Dr. Hande PEYNİRCİ'ye ,üzerimde çok emeği olan Doc.Dr.Recep DEMİRCİ, Doc.Dr.Ali BAKAN, Doc.Dr.Nilüfer BULUT, Doc.Dr.Murat AKARSU, Doc.Dr.Halil HARMAN, yandal Uzm.Dr.Öykü ARSLAN, yandal Uzm.Dr.Selin BERK, yandal Uzm.Dr.Kader IRAK, yandal Uzm.Dr.Sami ÇİFTÇİ, yandal Uzm.Dr.Mehmet BAYRAM, yandal Uzm.Dr.Elif ÖNDER, yandal Uzm.Dr.Mehtap N. BAŞARAN yandal Uzm.Dr.Yıldıray TOPÇU, yandal Uzm.Dr.Hatice ÇALIŞKAN, Uzm.Dr. Hanişe ÖZKAN, Uzm.Dr.Yılmaz Önal'a ve ayrıca tez hazırlamamda ayrıca yardım eden Uzm.Dr.Mitat BÜYÜKBABA ve Uzm.Dr.Süleyman SÖNMEZ'e yürekten teşekkür ederim.

İç hastalıkları eğitim sürecimde tüm zorluk ve güzellikleri birlikte paylaştığımız başta aileme ve dostlarıma, asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız hastane personellerine teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

DR.ŞUAYİP YEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ.....	3
2.2. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ.....	4
2.3. TİROİD HORMONLARININ(T3, T4) ETKİLERİ	7
2.4. TİROİD NODÜLÜ	7
2.4.1. Nodül Patogenezi	9
2.4.2. Tiroid Nodülüne Tanısal Yaklaşım.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1. HASTALAR	28
3.2. YÖNTEMLER.....	28
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKLAR	57
8. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9. EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1: Etik Kurul Kararı.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-2: Hasta Tanımlama Formu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÖZET

Giriş ve amaç: Tiroid hastalıkları içerisinde görülen tiroid nodülleri, sık saptanan bir patolojidir. Tiroid hastalıkları değerlendirilirken laboratuvar olarak TSH, T3,T4, ANTI-TPO, ANTI-TG değerlerine bakılır ve tiroid nodülünün saptanmasında ve nodülün malign-benign durumu ayrımının yapılmasında ultrasonografik (USG) inceleme önerilir. Bu çalışmadaki amacımız daha önce tespit edilmiş olan ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile sitolojisi aydınlatılmış olan nodüler lezyonların tiroit fonksiyonu testleri ve tiroit USG bulguları arasındaki ilişkiyi analiz etmektir.

Materyal metod: Çalışmaya Ekim 2019-Ekim 2021 tarihleri arasındaki 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Dosya taraması şeklinde tasarlanan bu retrospektif çalışmada; hastaların yaş, cinsiyet, tiroit fonksiyon testleri, tiroit otoantikör düzeyleri, tiroit USG bulguları [nodülün boyut (en, boy, en*boy, en/boy), nodül yapısı (solid, kistik, miks), nodül kontürü (düzenli, düzensiz), nodül kalsifikasyon durumu (makrokalsifikasyon, mikrokalsifikasyon, miks (makrokalsifikasyon + mikrokalsifikasyon), nodül ekojenite durumu(hipoekoik, izoekoik, hiperekoik, izoekoik+hipoekoik), nodül kanlanma durumu(periferik kanlanma, santral kanlanma), nodül halo varlığı(var, yok)] ve sitoloji sonuçları (benign, önemi bilinmeyen atipi, foliküler neoplazm, malignite şüphesi, malign, non-diagnostik) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 672'si kadın olan 764 kişi dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması $49,87 \pm 12,76$ 'ydı. Katılımcıların 690'ı ötiroid, 74 tanesi hipotiroidiydi. Katılımcıların sitolojik sonuçlarına göre 560 tanesi benign, 90 tanesi önemi bilinmeyen atipi, 28 tanesi foliküler neoplazm, 23 tanesi malignite şüphesi, 27 tanesi malign, 36 tanesi non-diagnostikti. Malign olan hastalarda nodülün boyunun daha kısa, en/boy oranının daha yüksek, mikrokalsifikasyon ve hipoekojenite tespit edilme oranlarının ise daha yüksek olduğu tespit edildi.

Tartışma sonuç: Tiroit nodülü tespit edilen hastaların takibinde yaş, cinsiyet, tiroit fonksiyon testleri ve otoantikör düzeylerinin sitolojik inceleme üzerine bir etkisinin olmadığı ama ultrasonografik incelemelerde ele alınan özelliklerin

(özellikle boyut, mikrokalsifikasyon ve hipoekojenite varlığı) dikkate alınması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu hastaların takibinde yakın ultrasonografik incelemeler ve detaylı analizler hangi nodüllerden şüphe edilmesi noktasında erken birer uyarıcı olabilirler.

Anahtar kelimeler: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Tiroid nodülü, Ultrasonografi, Tiroid laboratuvar testleri



ABSTRACT

Introduction and purpose: Thyroid nodules seen in thyroid diseases are a common pathology. When evaluating thyroid diseases, TSH, T3, T4, ANTI-TPO, and ANTI-TG values are checked in the laboratory, and ultrasonographic (USG) examination is recommended for the detection of thyroid nodule and for distinguishing the malignant-benign condition of the nodule. Our aim in this study is to analyze the relationship between thyroid function tests and thyroid USG findings of previously detected nodular lesions whose cytology was clarified by fine needle aspiration biopsy (FNAB).

Material method: Patients older than 18 years of age between October 2019 and October 2021 were included in the study. In this retrospective study designed as file scanning; patients' age, gender, thyroid function tests, thyroid autoantibody levels, thyroid USG findings [size of the nodule (width, height, width*height, width/height), nodule structure (solid, cystic, mixed), nodule contour (regular, irregular) , nodule calcification status (macrocalcification, microcalcification, mixed (macrocalcification + microcalcification), nodule echogenicity status (hypoechoic, isoechoic, hyperechoic, isoechoic + hypoechoic), nodule blood supply status (peripheral blood supply, central blood supply), presence of nodule halo () and cytology results (benign, atypia of unknown significance, follicular neoplasm, suspected malignancy, malignant, non-diagnostic) were used.

Results: 764 people, 672 of whom were women, were included in the study. The mean age of the participants was 49.87 ± 12.76 years. Of the participants, 690 were euthyroid and 74 were hypothyroid. According to the cytological results of the participants, 560 were benign, 90 were atypia of unknown significance, 28 were follicular neoplasms, 23 were suspected of malignancy, 27 were malignant, and 36 were non-diagnostic. It was determined that the length of the nodule was shorter, the aspect ratio was higher, and the rate of detection of microcalcification and hypoechogenicity was higher in patients with malignancy.

Discussion and conclusion: In the follow-up of patients with thyroid nodules, it has been concluded that age, gender, thyroid function tests and

autoantibody levels do not have an effect on cytological examination, but the characteristics (especially size, microcalcification and hypoechogenicity) considered in ultrasonographic examinations should be taken into account. In the follow-up of these patients, close ultrasonographic examinations and detailed analyzes can be an early warning for which nodules to suspect.

Keywords: Fine Needle Aspiration Biopsy, Thyroid nodule, Ultrasonography, Thyroid laboratory tests



SİMGELER VE KISALTMALAR

USG: Ultrasonografi	T: Transvers çap
İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi	AP: Anteriyoposterior çap
A: Arter	ETA: Avrupa Tiroid Birliği
V: Ven	MR: Manyetik rezonans
N: Nervus	PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
C5: Servikal vertebra 5	BT: Bilgisayarlı tomografi
T1: Torakal vertebra 1	WHO: Dünya Sağlık Örgütü
T4: Tiroksin	RAİ: Radyoaktif iyot
T3: Triiyodotironin	LAP: Lenfadenopati
TSH: Tiroid stimulan hormon	SCM: Sternocleidomastoid kası
TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon	Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor
ATP: Adenozin trifosfat	Anti-TG: Tiroglobulin antikor
MIT: Monoiyodotirozin	HPT: Hipotalamik-hipofiz-tiroid
DIT: Diiyodotirozin	sT3: Serbest T3
ATPase: Adenozin trifosfataz enzimini	sT4: Serbest T4
TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin	
TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbumin	
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1	
MEN 2A: Multipl endokrin neoplazi tip2a	
MEN 2B: Multipl endokrin neoplazi tip2b	
HBME-1: Human bone marrow endothelial cell	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Tiroid nodüllerinin malign ve benign sebepleri	9
Tablo-2: Tiroid nodüllerin klinik verilerle benign-malign düşündüren durumlar	12
Tablo-3: Tiroid nodüllerinde benign ve malign ultrasonografik bulgular	19
Tablo-4: EU-TIRAD Sınıflandırması	19
Tablo-5: Bethesda Sistemi ve tedavi önerileri	24
Tablo-6: Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı	30
Tablo-7: Hastaların laboratuvar değerlerinin medyan ve ortalama değerleri.....	31
Tablo-8: Hastaların TSH değerlerine göre gruplandırılması ve dağılımı.....	32
Tablo-9: Hastaların ANTI-TPO ve ANTI-TG dağılımı.....	32
Tablo-10: Hastaların USG bulguları ve dağılımı	33
Tablo-11: Hastaların İİAB sitoloji sonuçları ve dağılımı.....	35
Tablo-12: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının yaş ve cinsiyet ile ilişkisi	36
Tablo-13: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisi.....	37
Tablo-14: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının TSH gruplarına göre ilişkisi.....	37
Tablo-15: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının tiroid antikorları ile ilişkisi.....	38
Tablo-16: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının USG bulguları ile ilişkisi.....	39
Tablo-17: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile yaş arasındaki ilişki	41
Tablo-18: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki	42
Tablo-19: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile cinsiyet farkı arasındaki ilişki .	42
Tablo-20: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile TSH grupları arasındaki ilişki .	43
Tablo-21: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile tiroid antikor grupları arasındaki ilişki	43
Tablo-22: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile en-boy arasındaki ilişki	43
Tablo-23: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile USG bulguları arasındaki ilişki	44
Tablo-24: Hastaların tiroid nodülünde malignite üzerine etki eden değişkenlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizle incelenmesi.....	46

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil-1: Tiroid Anatomisi.....	3
Şekil-2: Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı.....	5
Şekil-3: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Tiroit Klavuzuna göre tiroit nodülü olan hastalara yaklaşım.....	27
Şekil-4: Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı	30
Şekil-5: Hastaların TSH değerlerine göre gruplandırılması ve dağılımı	32
Şekil-6: Hastaların İİAB sitoloji sonuçları ve dağılımı	35



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi, boyun bölgesinde nefes borusunun önünde bulunur. Kelebek şekline benzer bir görüntüsü vardır. Hormon üretip salgılayan bir endokrin bezdir.

Tiroid bezi tiroid hormonu salgılayarak metabolizma hızını düzenler. Bu yönüyle insan vücudundaki çok önemli bir yeri vardır(1,2). Tiroid hormonları organ ve dokuların düzenli çalışmasını sağlar. Enerji depolarının verimli kullanılmasını sağlayarak vücut ısısını kontrol eder. Kasların düzenli çalışmasına yardımcı olur (3).

Tiroid bezi hastalıklarının değerlendirilmesinde öncelikle tiroid fonksiyon testleri yapılır. Tiroid bezi fizik muayene ile değerlendirilebilir ancak gelişen teknolojiyle birlikte, tiroid ultrasonografisi (USG) fizik muayenenin bir parçası haline gelmiştir. Ultrasonografi yapılırken, hasta yatar pozisyonda tutulur. Loş bir ortamda, boyun hafif bir ekstansiyona getirilerek yapılır. Tiroid USG'leri, tiroit nodüllerinin tespitinde önemlidir. Tiroid nodülü şüphesi olan tüm hastalara USG yapılmalıdır. Ultrasonografi ile nodül parankimi ve çevresel lenf nodları değerlendirilir. Tiroid nodülünün USG bulgularına göre, uygun görülen hastada tiroid nodül biyopsisi yapılır(7,8).

Tiroid bezi hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık karşılaşılan hastalıklardandır. Genellikle iyi huylu olan tiroid nodülleri, sık karşılaşılan bir tiroid bezi hastalığıdır.

Son yıllarda USG kullanımını sıklıkla artmasıyla tiroid nodül prevalansı artmıştır. Böylece tiroid kanser insidansı da tüm dünyada artmıştır. Tiroid nodüllerinin çoğunlukla benign olup yaklaşık %5 i kadarı maligndir. Ultrasonografi tiroid nodülünün malign mi benign mi olduğunu öngörmemizi sağlar. Ultrasonografi bulgularına göre nodüle İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucuna göre nodülün takip tedavisi yapılır ve operasyon ihtiyacı değerlendirilir (8,9).

Çalışmalarda nodülü saptamak için kullanılan yöntem ve toplum özelliklerine bağlı olarak nodül prevalansları değişir. Tiroid nodülü yaşlılarda, kadınlarda, iyot eksikliği olanlarda ve daha önce boyun bölgesine radyasyon alan hastalarda daha sık görülür. Çalışmalara göre tiroid nodülleri palpasyonla %2-6,

ultrasonla %19-35 ve otopsi verilerinde %8-65 oranında şanseseri tespit edilir. Görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılmasıyla tiroid nodülünün tanı koyulma sıklığı artmıştır. Nispeten ucuz, hassas ve kullanımı kolay olan USG, tiroid nodülünün değerlendirilmesinde en uygun yöntemdir (4).

Tiroid nodülleri malignite riskinden dolayı önemlidir. Yaş, cinsiyet, radyasyona maruz kalma öyküsü, aile öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak %5–15 oranında malignite riski artar. Tiroid maligniteleri sıklıkla yavaş seyirlidir. Bu yüzden nodülün erken dönemde tanı ve tedavisi hastalığın prognozuna etki eder. Tiroid malignitelerinin çoğunluğunu (%90) papiller ve foliküler tiroid karsinomları oluşturur. Gelişen teknoloji ve USG kullanımının artması; nodülün tanı, takip ve tedavisinde büyük değişiklikler meydana getirmiştir (5).

Tiroid nodüllerinin değerlendirmesinde genellikle tiroid fonksiyon testleri, tiroid sintigrafisi ve ultrasonografi kullanılır. Bu tetkikler tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında kesin sonuç vermez. Bu tetkikler sonucunda saptanan nodüllere İİAB yapılmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile tiroid nodüllerinin sitolojisi değerlendirilir ve benign-malign ayırımı yapılabilir. Bu yüzden tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde, İİAB sıklıkla kullanılan önemli bir yöntemdir (6).

Sonuç olarak tiroid nodülleri, sık karşılaşılan hastalıklardandır. Son zamanlarda USG nin klinik kullanımındaki artışıyla birlikte prevalans artmıştır. Tiroid nodülleri malignite riski açısından önemlidir. Tiroid nodül değerlendirilmesinde anamnez alınır, klinik bulgular toplanır, tiroit fonksiyon testleri bakılır, USG yapılarak bulgularına bakılır ve uygun görülen hastaya İİAB yapılarak hastanın benign-malign ayırımı yapılmaya çalışılır. Tüm bu değerlendirmeler ışığında hastanın takip ve tedavisi yapılır (8,9).

Biz de bu çalışmamızda, tiroid nodülü olan hastaların yaş, cinsiyet, tiroid USG bulguları ve laboratuvar özelliklerini değerlendirdik. Tiroid nodülü sitoloji sonuçlarının; tiroit fonksiyon testleri ve nodülün ultrasonografi bulguları ile olan ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tirod bezi boynun ön alt bölgesindedir ve üst alt sınır olarak servikal vertebra 5(C5)-torakal vertebra 1(T1) vertebraları arasında yer alır. Damardan oldukça zengin, H veya U harfine benzeyen, kahverengi-kırmızı renkli bir organdır. Tiroid bezi 2 adet lateral lob ve bunları birleştiren median bir istmustan oluşur. İsthmus bölümü 12-15 mm boyunda ve 2-4 trakeal kıkırdaklar arasında yer alır.



Şekil-1: Tiroid Anatomisi

Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezi; farenks, larenks, özofagus ve trakea ile yakın komşuluk içindedir. Prelarengeal kasların derininde yer alan tiroid bezinin lobları, 6. trakeal halkaya kadar uzanım gösterebilir. Tiroid bezi ortalama 25 gr ağırlığındadır. Ancak tiroid boyutu ve ağırlığı toplumdan topluma farklılık gösterebilir. Genellikle kadınlarda tiroid bezinin daha ağır olduğu bilinir. Kadınların menstrüasyon ve gebelik zamanlarında tiroid boyutu ve ağırlığı daha da artar.

Tiroid bezinde embriyonik bir kalıntı olup istmustan yukarı uzanan, piramidal lob olarak adlandırılan ek bir lob görülebilmektedir. Bu lob tiroglossal duktusun inferior parçasından kaynaklanır ve insanların %40 ında görülür. İsthmus sadece orta hatta olmayıp tiroidin sağ veya sol lobundan da uzanabilir (10-11-12).

Tiroid bezi komşulukları; ön dış tarafta infratiroid kaslar, arter (A) ve ven (V) tiroidea'lar yer alır. Dış arkada da boyun damar sinir paketi bulunur. Tam arkasında ise 2, 3 ve 4.'üncü trakea halkaları, farinks, paratiroid bezleri, özefagus ve Nervus (N) laringeus inferior bulunur.

Tiroid bezi iki ana arterden beslenir. Bunlar A. tiroidea süperior ve A. tiroidea inferiorudur. Tiroid bezinin venleri ise V. tiroidea süperior, V. tiroidea lateralis ve V. tiroidea inferiorudur. V. tiroidea süperior ve V. tiroidea lateralis V. jugularis interna'ya dökülürken, V. tiroidea inferior direkt sol V. brakiosefalika'ya dökülür (13-14-15-16).

Tiroid bezinin lenfatikleri sıklıkla venlerle beraber seyreder. Tiroid bezinde metastatik malignitelerin görülmesi lenfatik dolaşım ile ilgilidir. Malignitelerin isthmusa, karşı loba, sağ toraksa yayılabilmesi yine tiroidin lenfatik dolaşımı ile açıklanabilir.

Tiroid sempatik ve parasempatik sinirlerle uyarılır. Bunlarda parasempatik sinirler N. vagus'un uzantısı olan N. laringeus süperior ve N.laringeus inferior'dan ayrılan sinir dallarıyla gelir (17).

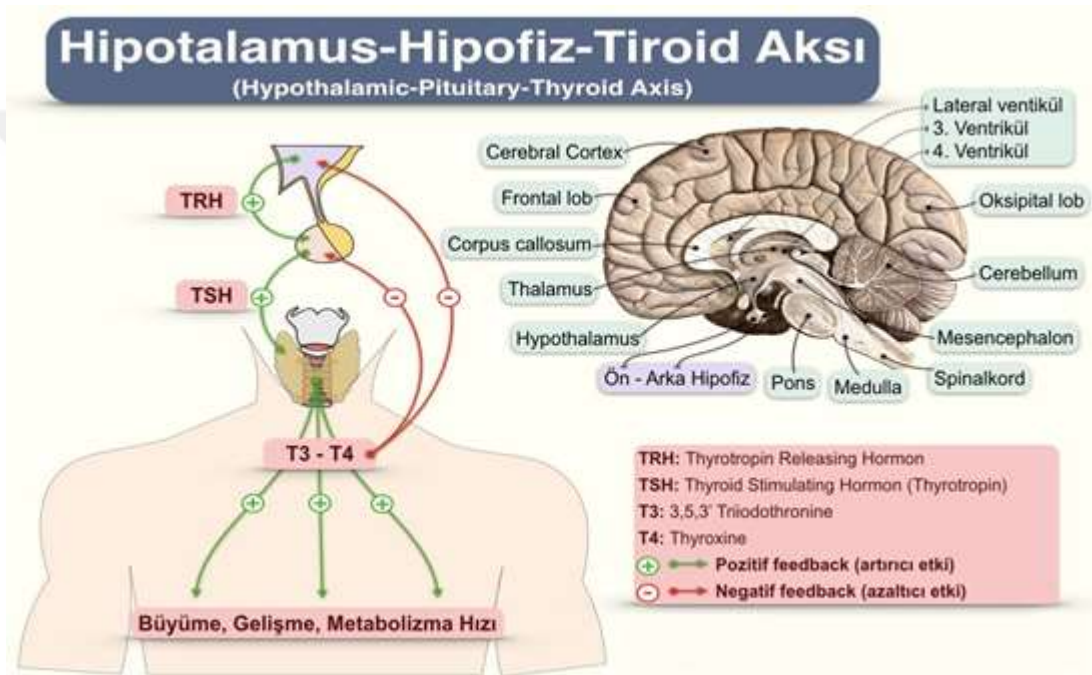
2.2. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi endokrin bir bezdir, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını üretilen salgılar. Bunlar vücudun metabolizma hızının düzenlenmesinde etkili hormonlardır. Tiroid bezi aynı zamanda kalsitonin hormonunu üretilen salgılar. Kalsitonin ise kalsiyum metabolizmasında etkili olan hormondur.

Tiroid bezinden bu hormonların salgılanmasını tiroid stimülan hormon(TSH) ve tirotropin salgılatıcı hormon(TRH) kontrol eder (18).

Tiroid stimülan hormon(TSH), hipofiz ön loptan salgılanan glikoprotein yapılı bir hormondur. Bazofil hücreleri tarafından üretilir(27). Tiroid stimülan hormon(TSH) kontrolü ise hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) sağlanır. Hipotalamustan hipofize uzanan vasküler portal sistem bulunmaktadır, Bu vasküler bağlantı tam olarak kesilirse, hipofizden TSH salgılanması çok fazla azalır ama sıfırlanmaz (19).

Tiroid hormon salınımı, hipotalamik–hipofiz-tiroid (HPT) arasındaki negatif feed-back mekanizmalarıyla kontrol edilir. Dolaşımdaki T4 ve T3 azalması, TRH hormonunu etkiler. Tirotropin salgılatıcı hormon(TRH) da TSH salınımını uyarır. TSH, reseptörler yardımıyla tiroid bezindeki foliküler hücreleri uyarır ve T3-T4 hormonu salgılatır. Dolaşımdaki T3-T4 hormonunun artması; TRH ve TSH salınımını inhibe eder ve T3-T4 salgısı azalır. Bu durum güzel bir negatif feedback mekanizması örneğidir (28-29). Tiroid stimulan hormon(TSH) ve T3 hormonları bu kontrol mekanizmasındaki ana etkili hormonlardır. (21).



Şekil-2: Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı

Vücut için alınması gereken günlük iyot miktarı 150 µg'dır, bu iyotun 120 µg'ını tiroid bezi alır ve 80 µg'ını T3 ve T4 yapımı için kullanılır kalan kısmı idrarla atılır. Beslenmeyle alınan iyot, dolaşım sistemi ile tiroide gelir ve burada iyodür halinde ekstraselüler aralıkta bekletilir. Tiroid bezinin uyarılmasıyla folikül hücrelerine Na-I aktif taşıması ile hücre içine alınır. Folikül hücrelerinin zarında bulunan pendirin adlı Cl/I taşıyıcısı yarımıyla iyot, foliküler lümenine gönderilir (21).

Tiroid bezinde bulunan hücrelerden olan folikül hücreleri çoğunluğu oluşturur. Bu hücreler tiroid hormonlarını üretir ve bu hormonlar tiroglobülin isimli bir glikoprotein tarafından hücre içinde tutulur (20,19). Foliküler hücrelerde tiroid

hormonları üretilirken, tiroglobülin hücre zarından mikroveziküller yardımıyla içeri alınır. Sonra iyot ile organifiye olarak monoiyodotirozin (MIT)-diiyodotirozin (DIT) isimli iyot içeren tirozil türevli proteinler meydana getirir. MIT ve DIT tiroid peroksidaz isimli enzim yardımıyla birleşerek T3-T4 hormonlarını oluşturur (21).

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk aşama olan iyodür oksidasyonu, hormon sentezinin en önemli aşamasıdır. Tiroglobulinde bulunan tirozin proteininin benzen halkasındaki 3 no'lu karbonua iyot bağlanarak monoiyodotironini (MIT) oluşur. Bu aşama TSH kontrolündedir. Bu aşamadan sonra tirozin proteinin 5 no'lu karbonuna bir iyot daha bağlanarak diiyodotironin (DIT) oluşur. MIT ile DIT birleşerek T3'ü oluşturur. DIT'ın tiroglobuline tutunarak 2 adet DIT ın birleşip çiftleşmesi ile T4 oluşur. T3 hormonu, periferik dokuda T4'ün 5 no'lu karbondaki iyodun deiyodinizasyona uğraması ile de oluşabilir. Meydana gelen T3 ve T4 hormonları, tiroglobulinde depolanarak saklanır. Hem tiroid bezinde üretilen hem tiroid bezinden salgılanan hormonların %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Yani salgılanan hormonların çoğunluğu T4'tür (19).

TSH, folliküler hücrelerin zarındaki adenozin trifosfat (ATPase) enzimini aktif hale getirir. Bu enzim adenozin trifosfat (ATP)'dan 3'-5' siklik adenozin monofosfat (AMP) ve enerji oluşturmasına sebep olur. Üretilen enerji, aktif taşımada kullanılır ve iyodür iyonunun ekstraselüler alandan intraselüler alana gönderilmesi sağlanır (19-22).

Tiroid hormonları kanda 3 taşıyıcıya bağlanarak taşınır. Hormonların %60'ını tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), %30'unu tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA), %10'unu ise tiroksin bağlayıcı albümin taşır. Triiyodotironin (T3)'ün TBG'ye bağlanma afinitesi T4'e göre daha zayıftır. Bundan dolayı T3, T4'ten daha önce dokulara ulaşarak daha hızlı etki gösterir. Triiyodotironin (T3), T4'e göre 3-4 kat daha fazla aktiftir. İntraselüler alanda sadece T3 aktiftir.

Tiroid hormonları olan T3-T4 karaciğerdeki glukuronik asit ile konjuge olup safraya geçer. Bu şekilde tiroid hormonları safrayla dışarı atılırlar. Akut hepatit vakalarında T4'ün karaciğerdeki konjugasyonu azaldığı için T4 seviyesi kanda artar (23).

Tiroidin (T4)'ün yaklaşık %0,5'i bağlayıcı proteinlere bağlanmaz. Bundan dolayı plazmadaki serbest T3 seviyesi, serbest T4'ten çok daha fazladır. Tiroid hormonları olan T3-T4 serbest haldeyken dokularda faaliyet gösterirler. Metabolizmaya etkili olan bu hormonların etki ettiği dokularda, aktivasyon artmaktadır (24-25).

2.3. TİROİD HORMONLARININ(T3, T4) ETKİLERİ

Tiroid hormonları neredeyse insan vücudundaki tüm hücrelerin çalışmasında rol alırlar. Bu hormonların başlıca görevleri bazal metabolizmanın hızına etki etmek, protein sentezini düzenlemek, uzun kemik gelişimine (büyüme hormonlarıyla sinerjik etkileşerek) fayda sağlamak, sinir sisteminin olgunlaşmasını sağlamak ve hücrelerin katekolaminlere (örneğin adrenalini) karşı geçirgenliğinin arttırmaktır (30).

Tiroid hormonları insan vücudundaki hücrelerin gelişiminde ve farklılaşmasında da etlidir. Ayrıca vücudun enerji depolarının kontrol ederek; protein metabolizmasını (anabolik etki), yağ metabolizmasını (kolesterol yıkımı) ve karbonhidrat metabolizmasını (glikojenolizi artırır, hepatik glukoneogenezi artırır, bağırsaktan glikoz absorpsiyonunu artırır) etkiler (30).

Tiroid bezinden salgılanan T3 hormonu çok önemlidir. Hamilelerde bebeğin merkezi sinir sisteminin gelişmesinde etkilidir. Ayrıca dokuların insüline karşı afinitelerini azaltarak insülin yıkımını hızlandırır (22-26).

2.4. TİROİD NODÜLÜ

Tiroid bezi içindeki kendini izole eden şişliklere tiroid nodülü demek mümkündür. Bu klinik bir tanımlamadır. Başta ultrasonografi olmak üzere farklı görüntüleme yöntemleri ile saptanan ele gelmeyen küçük nodüllerin de olabileceği unutulmamalıdır. Batı ülkelerinde tiroid nodüllerinin prevalans oranı %4-7 arasındadır. Otopsiler sırasında şanseseri bulunan nodül oranı %38-50'ye kadar ulaşmaktadır ve çoğunluğunun iyi huylu olduğu gözlenmektedir (20,31).

Tiroid bezinde nodül formasyonu benign adenomalar, paratiroid ve tireglossal kistler, bir lobun agenezisi veya cerrahi olarak çıkarılmış olmasına bağlı nodül izlenimi veren kompansetris hipertrofiler, kronik lenfositer tiroiditler ve subakut

tiroiditlerle tiroid içi kanamalar ile oluşur. Çeşitli kaynaklara göre, tiroid nodülleri sıklıkla benign olup yaklaşık %1-7.3'ünün malign olduğu belirtilmiştir (32,33).

Tiroid nodüllerinin tanı ve tedavisi, nodüllerin malign-benign durumuna göre farklılık göstermektedir. Son zamanlarda teknolojinin gelişmesi ve farklı görüntüleme yöntemleri çıkmasıyla nodüllerin saptanırılığı artmıştır.

Gelişmiş ultrasonografi yöntemleri, yeni sintigrafi yöntemleri ile en kk nodüllerin bile saptanması kolaylaşmıştır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsileri sayesinde nodüllere daha doğru tanılar koyulup tedavi uygulanabilmektedir.

Litaratürde adenom ve nodül sıklıkla birbirinin yerine kullanılan terimler olsa da farklıdırlar. Tiroid adenomu, bir kapsülle vrili gland benzeri hücreler ve yeni dokunun büyümesiyle oluşan benign neoplastik büyümeleri tanımlar. Tiroid nodülü, normal doku lobul içerebilen, olması gereken glanddan farklı fokal lezyon içerebilen, kist içerebilen ya da karsinom içerebilen büyümeleri tanımlar. Ayrıca malign nodüller veya malign şüpheli nodüller kapsülle tamamen vrili olmazlar.

Yaşlı, kadın cinsiyet, iyot eksikliği olan ve radyasyona maruz kalan insanlarda tiroid nodüllerine daha sık rastlanmaktadır. Tiroid nodüllerinin önemi malignite saptanabilmesidir. Malignite olma riski hastaların yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü, radyasyon maruz kalma öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak %5-15 arasında değişmektedir (34,35). Tiroid nodüllerinin malign ve benign etyolojileri vardır (36) (Tablo-1).

Tablo-1: Tiroid nodüllerinin malign ve benign sebepleri

BENİGN	MALİGN
-Multinodüler guatr -Hashimoto tiroiditi -Kist (kolloid, basit veya hemorajik) -Subakut tiroidit -Foliküler adenom (makro veya mikro folliküler) Makrofoliküler adenom Mikrofoliküler adenom(fetal) Trabeküler adenom(embriyonal) Oksifilik (Hurthie hücre) türleri İkinci kistik dejenerasyon	-Papiller karsinoma Foliküler varyant Skleroz varyant Kistik adenokarsinom -Foliküler karsinoma Yaygın invaziv Minimal invaziv Oksifilik(Hurthiecell) tipi -Hürthle hücreli karsinoma -Medüller karsinoma -Anaplastik karsinoma -Kötü diferansiye karsinoma -Primer tiroid lenfoma -Metastatik karsinoma (özellikle meme ve böbrek) -Nadir primer maligniteler (sarkom, teratom ve diğerleri)

Adenomdan kaynaklanmayan tiroid kanserleri genellikle malign olarak başlar. Çok nadir olarak da olsa bir adenomdan maligniteye dönüşüm gözlemlenebilir (13).

2.4.1. Nodül Patogenezi

Tiroid bezinin nodüler veya diffüz olarak büyümesi guatr olarak adlandırılır. Çoğunlukla iyot eksikliği, guatrojen maddelerin alınması, radyasyona maruz kalma, hormon üretiminde sorun olup aktif hormon yetersizliği gibi nedenlerle; tiroid bezinin hormon salgısını normal seviyede tutabilmek için çalışmasını ve boyutunu artırmasıyla guatr oluşur. Büyüme hormonları da tiroid hücrelerine etki ederek büyümesine ve çoğalmasına sebep olabilir. Guatr oluşumunda hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme gibi patolojik safhalar görülebilmektedir(13,37).

Nodül patogenezi hakkındaki son araştırmalara göre; nodüler guatr sadece tiroid adenomlarının değil, aynı zamanda birçok klonal orijinli olabilip iyi huylu tümörler olarak tanımlanmaktadır.

Nodüler guatr içinde hem klonal hem de poliklonal nodüller aynı anda bulunabilir. Klonal nodüller ikincil olarak heterojen bir fenotip kazanabildiklerinden dolayı morfolojik olarak poliklonal lezyonlardan ayırt edilemez hale gelebilirler.

Tiroid nodülü ve tiroid adenomu oluşmasına sebep olan mekanizmalar hala bilinmemektedir. Çalışmalara göre TSH reseptörünün hiperaktivasyonu ve Gs-alfa genindeki mutasyonlar tiroid bezinde hiperfonksiyon oluşturabilir. Bu durum toksik tiroid adenomu ve tiroid nodülü oluşturabilir.

Bir tiroid hücrelerinin içsel büyüme potansiyelinin yüksek olması, bir protoonkojen-onkojenden etkilenmesi, bir büyüme faktörünün aşırı ekspresyonuna maruz kalması ve farklı moleküler olaylardan etkilenmesi durumunda çoğalmaya başlayarak ve bir tümör oluşturur. Çoğalan hücrelerin doğuştan gelen nitelikleri veya o hücrelerdeki çeşitli genetik değişiklikler; tümörün fenotipini ve işlevini belirler(38).

Tümör nodülleri çoğunlukla soliter ve daha homojen olurlar. Genelde çevre dokulara baskı yaparlar.(39) Nodülde bulunan hücreler, tiroid hücrelerine çok benzemesi, yüksek NA-I transport kapasitesi olması veya hormon üretebiliyorsa toksik veya sıcak nodül meydana getirirler. Eğer nodülde bu özellikler yoksa ve nodül epitel hücrelerinin fonksiyonu zayıfsa soğuk nodül oluşur(20,24).

2.4.2. Tiroid Nodülüne Tanısal Yaklaşım

2.4.2.1. Öykü

Tiroid hastalıkları içinde bulunan tiroid nodülü sık görülen bir patolojidir. Hastalarda tiroid nodül boyutu küçük iken genellikle nonpalpal ve asemptomatik olabilirler. Bu yüzden hastaların nodül nedeniyle hekime başvuruları geç olur.

Tiroid nodülleri genellikle tiroid fonksiyon değerlendirilirken, malignite şüphesi olan hastalar araştırılırken, boyunda bası nedeni ile görüntülemeler yapılırken farkedilirler. Hastaların çok azı bası bulguları olan ses kısıklığı veya yutma güçlüğü nedeniyle hekime başvururlar(40,41).

Tiroid nodülleri kadınlarda, yaşlılarda, iyot eksikliği olanlarda, aile öyküsü olanlarda ve radyasyona maruz kalanlarda sık görülür(44). Nodüller kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha fazla olup yaşla birlikte sıklığı arttığı bilinmektedir(42). Yapılan çalışmalara göre boyun bölgesine radyasyon alan çocuklarda tiroid nodülü görülme sıklığı 27 kat arttığı gösterilmiştir. Bu çocukların radyasyon alma sebepleri genellikle Hodgkin lenfoma hastalığıdır(45). Yapılan çalışmalara göre 60 yaş üstü hastalarda yapılan %50 oranında nodül görülebilmektedir(43).

Obezite, sigara ve alkol kullanımı insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) düzeyine etki ederek tiroid nodülü ile ilişkili olduğu bulunmuştur(44).

Tiroid nodülü olan hastalarda aile öyküsü ve genetik önemli bir yer tutar. Ailede multipl endokrin neoplazi tip2a (MEN 2A) veya multipl endokrin neoplazi tip2b (MEN 2B) varlığı tiroid malignite türlerinden medüller tiroid karsinomu açısından anlamlıdır. Bunun yanında Cowden sendromu, Werner sendromu, Gardner sendromu, Ailevi adenomatöz polipozis hastalığı ve Carney kompleks-1 sendromu bulunan hastalarda tiroid malignitesi olasılığı artmıştır(46).

Nodüle bağlı tiroid bezi büyümeleri, özellikle 2-3 cm'ye ulaştığında trakea ve özafogusa bası yapabilir. Bu durum ses kısıklığı ve yutma güçlüğü oluşturabilir. Tiroid nodülünün bası durumu nodülün tiroide göre daha sert bir doku olmasından kaynaklanır (44,47).

Tiroid nodülleri genelde tiroid fonksiyon testleri ile genellikle bağlantılı değildir. Ancak tiroid nodülü bulunan hastalarda yine de hipotiridi ve hipertiroidi semptomlarına dikkat edilmelidir ve hekimlerce sorgulanmalıdır(44).

Tiroid bezinde ağrı ve hassasiyet olabilir. Bu durum genellikle nodül içi kanamayı ve subakut tiroiditi düşündürür. Malign nodüller nadiren ağrı yaparken benign nodüllerin de yaptığı ağrı ve hassasiyet genellikle birkaç haftada kaybolur(24).

Klinik verilerle Nodülün benign mi malign mi olduğu kesin olarak bilinemez bir durumdur. Bu yüzden tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri ve İİAB önemlidir. Ancak klinik olarak tiroid nodülünün malign-benig

ayrımında hekimlere ipucu veren klinik veriler mevcuttur. Tiroid nodül değerlendirilmelerinde bunlara dikkat edilmelir (41,46,48,49) (Tablo-2).

Tablo-2: Tiroid nodüllerin klinik verilerle benign-malign düşündürülen durumlar

BENİGN ÖZELLİKLER	MALİGN ÖZELLİKLER
<ul style="list-style-type: none">-Hastaların 20-50 yaş arası genç olması-İyot eksikliği-Kadın olması-Ailede guatr öyküsü	<ul style="list-style-type: none">-Hastaların çok genç (20 yaş altı) veya yaşlı (50 yaş üstü) olması-Hastaların 50 yaş üstü yaşlı olması-Erkek olması-Palpasyonda solid ve sert nodül varlığı-Boyunda LAP varlığı-Vokal kord paralizisi-Uzak metastaz varlığı-Nodülün tiroksin tedavisi altında büyümesi,-Disfajiye neden olması-Hava yolunda obstrüksiyon varlığı-Ses kısıklığı ve-Baş boyun bölgesine radyasyon alma-Ailede MEN 2A ve MEN 2B öyküsü-Ailede Cowden, Werner, Gardner sendromu, Ailevi adenomatöz polipozis hastalığı, Carney kompleks-1 sendromu öyküsü

2.4.2.2. Fizik Muayene

Tiroid bezininin muayenesinde inspeksiyon ve palpasyon çok önemlidir. Tiroid bezinin inspeksiyonla değerlendirilmesinde 1979 da Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından yapılan sınıflama kriterleri kullanılır(24).

0: Nonpalpable; normal tiroid

1a: Palpabl; baş tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen tiroid

1b: Palpabl; baş ekstansiyona getirildiğinde görülebilen tiroid

2: Baş normal pozisyonda iken görülebilen tiroid

3: Uzaktan fark edilebilen tiroid

Tiroid inspeksiyonunda doktor önde ve boyuna direkt ışık almayan bir koltukta, hasta hasta kolları yanda ve boynu hafif derece ekstansiyonda olmalıdır. Bu şekilde tirodin görünürlüğü artar.

Tiroid palpasyonu önden, yandan ve arkadan yapılır. Tiroid lobları muayene edilirken sternocleidomastoid(SCM) kası gevşemiş olmalıdır. Sternocleidomastoid (SCM) kasının gevşetmek için hasta boynu hafif bükülür ve sağa-sola bakması sağlanır. İsthmus ise substernal çentik ve krikoid kartilaj arasında yer alır. İsthmus herhangi bir sebeple çok büyümemişse kolay kolay palpe edilemez.

Yutkunma sırasında boyunda sadece larinks, trakea ve tiroid bezi hareket eder. Bu yüzden hastanın inspeksiyonu ve palpasyonu yapılırken hastaya su içirilerek veya yutkündürularak gözden kaçabilecek küçük kitlelerin daha belirgin hale gelmesi sağlanabilir. Kaslara ve çevre dokulara yapışık olan lenfadenopati(LAP)'ler tiroide yapışık değilse hareket etmezler(54,55).

Tiroid nodülü tespitinde palpasyon en ucuz ve en kolay teknik olsa da günümüzde tiroid nodülleri genelde ultrason ile saptanmaktadır. Tiroid bezinin büyüklüğü, nodül olup olmadığı, nodül sayısı, nodül boyutu, nodülün hareketli olup olmadığı, nodülün hassasiyet oluşturması ve nodülün kıvamı palpasyonla hissedilebilir.

Nodüllerin sert, düzensiz sınırlı ve fikse olması maligniteye işaret eder. Fakat her malign nodülün sert olmayabilir. Ayrıca benign nodüllerin kalsifiye olmasıyla da sert nodül oluşabilir.

Tiroid bezi muayene edilirken LAP muayenesi de yapılmalıdır. Çünkü LAP olması tiroid karsinomunu işaret edebilirken, LAP olmaması bu nodül kesinlikle karsinom değil dedirtmez(50).

1 cm'den büyük olan tiroid nodülleri genellikle ele gelir. Ancak posterior ve retrosternal yerleşimli olan tiroid nodülleri 1 cm'den büyük olsa bile ele gelmeyebilir. 1 cm'den küçük olan tiroid nodülleri ise palpe edilemeyebilir ve palpe edilemediği için fizik muayene ile tiroid nodülünün malignite bulgularını değerlendirmek oldukça zorlaşır.

Palpe edilemeyen(<1cm), semptomsuz olan ve şanseseri bulunan nodüllerine tiroid insidentaloması ismi verilir. Tiroid insidentaloması saptanma sıklığı, ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması ile artmıştır.

Son zamanlarda yapılan araştırmalara göre palpe edilen nodllerdeki malignite sıklığı ile palpe edilmeyen nodllerdeki malignite sıklığı arasında fazla da fark olmadığı görülmüştür(51,52).

Tiroid ağırlığı yaklaşık olarak 15-30 gramdır. İyot eksikliği olan kişilerde tiroid bezi daha çok çalışarak genelde byrlenir. Bu yüzden iyot eksikliği olan kişilerde tiroid bezi daha ağırdır (56,57,58).

Tiroid ağırlığı ve tiroid boyutu; tiroid hastalıklarının tanı koyulmasında, tiroid hastalıklarının takip ve tedavisinde önemlidir. Mesela; Graves tiroditinde küçük boyutlu tiroide sahip hastalarda medikal antitiroid tedavi daha etkilidir, radyoaktif iyot (RAİ) tedavide uygun doz hesabı tiroid büyüklüğüne göre yapılır, hastanın tedaviye yanıtı tiroidin tedavi öncesi ve sonrası tiroid boyutu ölçülerek tedavi takibi yapılabilir(53,59,60).

Kadınlarda tiroid bezi erkeklere göre daha büyük olup, daha kolay ele gelebilir. Kadınlarda tiroid lopları genelde asimetriktir ve çoğunlukla sağ lop sol loptan büyüktür. Bu yüzden kadınlarda tiroid bezi diffüz büyürken sağ lop sol loba göre daha çok büyür(59).

Fizik muayenede elde edilen bulgularla tiroid nodüllerinin yapısı ve fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olunabilir. Mesela taşikardi hipertiroidiyi işaret ederken, hipertansiyon MEN tip 2 sendromu içinde yer alan tiroid malignitelerinden medüller karsinomu işaret edebilir(51,52).

Tiroid bezi steteskopla dinlenerek de bize tiroid hastalıkları hakkında bilgi verebilir. Tiroid oskültasyonunda tril, sufle veya venöz ham duyulması hipertiroidiyi işaret eder, çünkü tiroid bezindeki kan dolaşımı artmıştır.

Fizik muayene esnasında hastanın gözüne bakmak ve değerlendirmek de tiroid hastalıkları hakkında hekime bilgi verebilir. Örneğin, hipertiroidili hastalarda periorbital dem görülür. Nadiren de olsa hipotiroidi hastalarında da periorbital dem görülebilir. Ancak hipertiroidi demi sert ve lastik kıvamında iken hipotiroidi demi çok yumuşaktır.

Fizik muayenede hasta refleksleri de tiroid hastalıkları hakkında bilgi verebilir. Örneğin hipotiroidi hastalarında aşıl tendon refleksi azalmıştır, ancak bu durum yaşlılarda ve diyabet hastalarında belirginliğini kaybetmiştir. Çünkü refleks azalması sebebinin hipotiroidi kaynaklı mı yaşlılık kaynaklı mı veya diyabet kaynaklı mı ayrımını yapmak güçtür (58,59,60).

2.4.2.3. Laboratuvar

Tiroid nodülü değerlendirilmesinde TSH, T3 ve T4 genelde bakılsa da benign-malign ayrımında çok da faydalı olmaz. Tiroid nodülleri genelde ötroid seyreder.

Tiroid bezi hastalıkları değerlendirilmesinde öncelikle TSH bakılır. TSH normale genelde ileri tetkik önerilmezken genelde TSH normal sınırları dışında ise ileri tetkik yapılır. TSH değeri düşükse; hipertiroidiyi işaret eder ve serbest T3-T4 bakılır. Soliter nodüllerin yaklaşık %10 unda TSH'ın normal sınırının altında olduğu görülür ve bu nodüller genellikle benign ve hiperaktif nodüldür. TSH değeri yüksekse; hipotiroidiyi işaret eder ve serbest T3-T4 yanında tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) ve tiroglobulin antikoru(Anti-TG) de istenir, bu testler otoimmün tiroiditlerde ve hashimato tiroidinde genelde pozitifdir. Bunlar yapılırken santral hipotiroidi ve hipertiroidi de unutulmamalıdır.

Kalsitonin hormonu, tiroid bezinde parafoliküler hücrelerden salınan hormon olup medüller tiroid karsinomalarında önemlidir(64,65,66,67). Aile öyküsünde MEN tip2 olanlarda kalsitonin hormonu bakılması önerilir. Kandaki kalsitonin değeri yüksekliği; tiroid medüller karsinomun varlığını gösterebileceği gibi malignite nüksünü veya malignite metastazını işaret edebilir. PPI kullanan hastalarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsitonin değeri yanlış pozitiflik verdiği unutulmamalıdır(67,68).

Tiroid nodülü değerlendirilmesinde tiroglobülin seviyesi fazla anlamlı değildir. Ancak genelde tiroid karsinomlarında (papiller ve foliküler) tiroglobülin seviyesi genelde artar. Tiroid malignite tedavisinin takibinde de tiroglobülin seviyesi önemli bir tümör belirleyici değerdir (61,62,63,64). Tedaviye rağmen tirogülin artışta ise metastaz araştırılmadır. Diferansiye karsinomların yanında subakut tiroiditte, kronik tiroiditte, Graves tiroiditinde, tiroid nodülüne yapılan İİAB sonrasında ve

tiroid nodülü muayenesinde sert palpasyon yapıldığında da tirogülobin seviyesi artacağı unutulmamalıdır (67).

Aile öyküsünde tiroid malignite öyküsü olan hastalarda tiroid bezi hastalıkları değerlendirilirken moleküler ve immünokimyasal yöntemlere de başvurulabilir. Genellikle papiller tiroid karsinomunda saptanan RET, TRK, BRAF, RAS gibi genetik mutasyonlar kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinin gelişiminde de etkili olduğu bilinmektedir. Yine genellikle foliküler tiroid karsinomunda saptanan PAX8-PPAR γ translokasyonları, RAS, CTNNB1 ve p53 mutasyonları; kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinin gelişiminde de etkili olduğu bilinmektedir. RET mutasyonu genelde medüller tiroid kanseri oluşumunda etkili olsa da diğer tiroid karsinomlarında da olabileceği unutulmamalıdır. Tüm genetik parametreler moleküler ve immünokimyasal yöntemlerle gün ışığına çıkarılabilir (69,70,71).

2.4.2.4. Radyolojik Tanı Yöntemleri:

2.4.2.4.1. Ultrasonografi (USG)

Tiroid bezinin değerlendirilmesinde sıklıkla USG kullanılır, gelişmiş yüksek rezonanslı USG'ler 1-3 mm arasında olan lezyonları bile saptayabilir. Ayrıca nedeniyle çocuk ve hamilelerde güvenle kullanılabilir, çünkü ultrasonografinin mekanizması ses dalgalarına dayanır (1,2,43).

Ultrasonografi son zamanlarda fizik muayenenin bir parçası haline gelmiş olup, palpe edilemeyen nodüller için çok hassas bir görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodülleri palpasyonla yaklaşık % 4-7 oranında saptanabilirken, ultrasonografi sonrası tiroid nodülü saptanma oranı % 50 üzerine çıkmaktadır (80).

Tiroid bezine uygulanan ultrasonografi ile tiroid nodülünün yapısı(solid-kistik-miks), tiroid nodülünün yerine, tiroid nodülünün boyutu, tiroid nodülünün sınırları (düzenli-düzensiz), tiroid nodülünde halo varlığı, tiroid nodülünün ekojenitesi (hipo-izo-hiper-miks(izo-hipo)), tiroid nodülünün sayısı, tiroid nodülünün kanlanma özelliği, tiroid nodülünün kalsifikasyon(mikro-makro-miks(makro+miks))

durumu ve tiroid bezinin çevre bölgesindeki LAP varlığı hakkında bilgi sahibi olunabilir (22).

Tiroid nodülü hakkında USG ile elde edilen bulgular, tiroid nodülünün benign-malign ayrımında ön bilgi sağlasa da tiroid nodülüne yapılan İİAB kadar etkili değildir (48).

Ultrasonografi görüntülemesi; ufak ve elle ulaşması zor olan tiroid nodüllerinin saptanmasında, tiroid nodülünün boyut takibinde, tiroid nodülüne İİAB yapılmasında çok yardımcı olan bir yöntemdir (43).

USG terimleri:

1-Boyut: Tiroid nodülünün boyutu malign-benign ayrımında direkt bilgi vermez. Tiroid boyutu, genelde tiroid nodülünün takibinde kullanılır. Palpe edilemeyen(<1cm) nodüller sıklıkla benign olsa da bu durum 1 cm altı tiroid nodüllerinin malign olmayacağı anlamına gelmez.

2-Yapısı: Tiroid nodülleri yapı olarak genelde solid, kistik ve miks(solid+kistik) yapısında gözlenir. Solid tiroid nodüllerinin kistik ve mikse göre malignite ihtimali daha yüksektir. Fakat papiller tiroid karsinomunun kistik olabileceği unutulmamalıdır, bu yüzden kistik nodüllere de malignite açısından dikkat edilmelidir.

3-Ekojenite: Yapılan USG'nin sesi yansıtabilme özelliğine göre izoekojenite-hipoekojeite-hiperekojenite-miks(izoekojenite-hiperekojenite) diye ayrılır. Malign tiroid nodülleri sıklıkla hipoekojen olur, ancak benign tiroid nodüllerinin de hipoekojen olabileceği unutulmamalıdır. Hiperekojen tiroid nodüllerinin malign olma ihtimali ise çok azdır.

4-Halo: Tiroid nodülü ve tiroid dokusu arasındaki damarların baskıya uğraması ile oluşan ince çizgilenmedir. İnce, kesintisiz ve düzenli halo benign nodülleri gösterirken; kalın, kesintili ve düzensiz halo olması veya halonun hiç olmaması malign nodülleri işaret eder.

5-Kalsifikasyon: Tiroid nodülündeki hiperekoik noktasal yapılardır. Makrokalsifikasyon (>1 mm), mikrokalsifikasyon (<1 mm), miks(makro+mikro) ve yumurta kabuğu tipi kalsifikasyon şeklinde olabilirler. Makrokalsifikasyonlar ses dalgasını geçirmeyerek akustik gölge oluşturabilirken, mikrokalsifikasyonlarda akustik gölge olmaz. Yumurta kabuğu tipi kalsifikasyon, kaba kalsifikasyonların tiroid nodülü etrafında olmasıyla oluşur, yani yumurta kabuğu tipi kalsifikasyonu da bir çeşit makrokalsifikasyondur. Kalsifikasyonlar amorf, nodüler, lineer, globuler şekillerde olabilmektedir. Hem malign hem benign nodüllerde kalsifikasyon içerebilmektedir. Benign nodüllerde genelde makrokalsifikasyon görülürken, malign nodüllerde sıklıkla mikrokalsifikasyon izlenir. Bu sebepten mikrokalsifikasyon içeren tiroid nodüllerine İİAB yapılması önerilir.

6-Kenar düzeni: Benign nodüller iyi sınırlı ve düzgün kenara sahipken, malign nodüller genelde düzensiz kenarlıdır.

7-En(ön-arka çap(AP)) / boy(tansvers çap(T)): Son çalışmalarda AP/T oranının 1 veya 1'in üzerinde olması malignite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durumun tümörün damarlanması ve tümörün kolay beslenme şeklinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

8-LAP varlığı: Tiroid nodül değerlendirmesinde, boyun bölgesinde LAP bulunması ve o LAP'ın değerlendirilmesi önemlidir. Tiroid nodülü karsinomlarında servikal LAP bulunabilir ve bu durum metastazı işaret edebilir. USG de saptanan LAP'lar; genelde hiler ekosu olmayan, yuvarlak ve şiş bir şekilde görülürler.

9-Vasküler akım ve hız: tiroid ndülün vasküler kanlanmaları doppler USG ile değerlendirilir. Tiroid nodülünün vasküler kanlanmaları perinodüler(periferik) kanlanma, intranodüler kanlanma ve tüm nodül (santral) kanlanma olarak ayrılırlar. Santral kanlanmalar genelde tiroid nodülünün malignitesine işaret etse de santral kanlanmaya sahip her tiroid nodülünün malign olduğu söylenemez. Bu konuda dikkatli olunmalıdır (72-73-74-75-76-77)).

Tiroid nodülünün USG yöntemi ile değerlendirilip edinilen USG bulgularıyla tiroid nodülünün benign-malign ayrımında önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Bu durum tablo-3 de belirtilmiştir(78-79).

Tablo-3: Tiroid nodüllerinde benign ve malign ultrasonografik bulgular

BENİGN ÖZELLİKLER	MALİGN ÖZELLİKLER
-Kistik olması -İzoekojenite veya hiperekojenite - Kaba ve makrokalsifikasyon -İnce iyi sınırlı halo -Düzenli ve iyi sınırlı kenar -İnvazif büyüme olmayışı -LAP olmayışı -Dopplerde intranodüler düşük akım	-Solid olması -Hipoekojenite -Mikrokalsifikasyon -Kalın düzensiz -Kalın halo varlığı veya Halo yokluğu -Düzensiz kenar -İnvazif büyüme -LAP varlığı -Dopp-intra nodüler yüksek akım -AP/T oranı 1 ve üzerinde olması -Çevre doku ve sinir tutulumu

Son zamanlarda Avrupa Tiroid Birliği (ETA)'nin tiroid nodül değerlendirmesinde faydalı olan "EU-TIRADS Sınıflandırması" isimli sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflandırma tiroid nodülünün tiroid USG bulgularına göre sınıflandırılmasını sağlamıştır ve dünya çapında kullanılmaktadır(81). Tablo 4'te bu EU-TIRADS Sınıflandırması gösterilmiştir.

Tablo-4: EU-TIRAD Sınıflandırması

Sonografik patern	USG özellikleri
EU-TIRADS 1 Normal	Nodül yok
EU-TIRADS 2 Benign	Saf kist tamamen süngerimsi nodül
EU-TIRADS 3 Düşük risk	Oval, düzgün sınırlı izoekoik/ hiperekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRADS 4 Orta risk	Oval, düzgün sınırlı, hipoekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRADS 5 Yüksek risk	En az aşağıdakilerden birisi: -Oval olmayan şekil -Düzensiz sınırlar -Mikrokalsifikasyonlar -Belirgin hipoekojenite (ve solid)

2.4.2.4.2. Sintigrafi

Sintigrafi İyot-123 (I-123), İyot-131 (I-131) ve Teknesyum-99 (Tech-99) gibi radyaktif maddelerin kullanıldığı fonksiyonel bir yöntemdir. Sintigrafi mekanizması tiroid bezi ve tiroid nodülünün farklı oranda radyoaktif madde tutulumuna dayanmaktadır (31).

Tiroid nodülerinin sintigrafide görülebilmesi için 1 cm'den büyük ve tiroid bezine göre farklı tutulum göstermesi gerekmektedir. 1 cm'den küçük palpe edilemeyen nodüller genelde sintigrafide görülmez(17).

Tiroid nodülünün radyoaktif maddeleri tutma oranına göre; hiç radyoaktif madde tutmuyorsa non-fonksiyonel nodül, az miktarda radyoaktif madde tutuyorsa hipoaktif(soğuk) nodül, normal miktarda radyoaktif madde tutuyorsa normoaktif(ılık) nodül, çok miktarda radyoaktif madde tutuyorsa hiperaktif(sıcak) nodül olarak adlandırılır. Non-fonksiyonel nodül de bir soğuk nodüldür. Soğuk nodüllerin, malign olma olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir, ancak sıcak nodüllerin de malign olabileceği unutulmamalıdır (84).

Nodülün sıcak-soğuk ayrımında genelde İyot-131 (I-131) kullanılır (83). Daha ucuz ve daha kolay ulaşılabilir radyoaktif madde olan Teknesyum-99 (Tech-99) sık kullanılmasına karşı; retrosternal tiroid dokusunu ve tiroid nodüllerini gösterememesi, yanlış pozitiflik verebilmesi(dokularca organifikasyon yapamaması kaynaklı) bu radyoaktif maddenin dezavantajlarından. Ayrıca bazı malign tiroid nodüllerin Teknesyum-99(Tech-99)'u nodülde tutarak sıcak nodül olarak karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır(85,86)).

Sintigrafinin tiroid hastalıkları ve tiroid nodülü değerlendirmesinde faydalı olduğu yerler vardır ve bunlar şunlardır.(17-82)

- 1-Tiroid nodülünün anatomik yerinin belirlenmesinde ve tiroid nodülünün fonksiyonel yapısının değerlendirilmesinde
- 2-Tiroid nodüllerinin malign olanlarında metastaz varlığının değerlendirilmesinde
- 3-Laboratuar olarak TSH'ın baskılı olduğu, tek bir tane olan tiroid nodülün değerlendirilmesinde (sıcak nodüllerde genelde İİAB istenmez)
- 4-Laboratuar olarak TSH'ı baskılanmamış olan multinodüler tiroidde bulunan soğuk alanların gösterilmesinde
- 5-Boyun, mediasten ve bazen de yumurtalıklarda(stroma ovarii) görülebilen ektopik tiroid dokusunun gösterilmesinde

6- Genelde substernal bası oluşturan multinodüler guatr değerlendirilmesinde

7- Nodüllerin operasyona veya RAI tedavisine uygunluğu ve bu RAI tedavisinin takibinde

8- Foliküler lezyon saptanan sıcak nodüllerin gösterilmesinde

9- Tiroid hastalıklarının bazılarında düşük veya yüksek radyoaktif madde tutulumu olan bölgelerin gösterilmesinde

Son zamanlarda tiroid bezi hastalıkları için faydalı olabileceği düşünülen radyoaktif fosfor, selenometionin, thchlorid, galyum(Ga), sitrat da sintigrafide kullanılmaya başlanmıştır, ancak rutin kullanıma geçilememiştir(82).

2.4.2.4.3. Diğer görüntülemeler

Tiroid değerlendirmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri pahalı olmaları nedeniyle rutin kullanılmaz, ancak BT ve MR retrosternal tiroid dokusunu ve tiroid bezinin çevre dokularla ilişkisini oldukça iyi gösterebilir. Bu yönüyle retrosternal tiroid dokusu ve tiroid bezinin çevre dokularla ilişkisi hekimlerce araştırılırken bu yöntemlere sık başvurulabilmektedir (82). Ayrıca bu iki yöntem malign tiroid nodüllerin metastazlarını (mediasten, çevre doku, lenfatik yayılım, akciğer, karaciğer vb. dokulara) değerlendirmede kullanılabilir(42).

Kanser çeşitlerinin evrelemesinde temel görüntüleme yöntemi olarak kabul edilen Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) 'in son yıllarda tiroid bezi patolojilerinde de kullanımı artmıştır. 1 cm'den küçük olan tiroid nodüllerini de saptayabilen PET; tiroglobülin seviyesi yüksek, sintigrafisi (I-131) negatif olan olgularda lokalizasyonu belirlemede etkin olduğu gösterilmiştir. Primeri bilinmeyen LAP'larda ve malignite metastazlarının gösterilmesinde önemlidir (87).

2.4.2.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid nodülünün benign mi malign mi değerlendirmesinde en önemli yöntem İİAB'dir. Tiroid nodülünün sitolojik yapısı; tecrübeli hekimlerce nodüle yapılan İİAB sonucunda elde edilen materyalin, pataloglar tarafından değerlendirilmesi ile anlaşılır. Tiroid İİAB'si polikliniklerde de yapılabilen, hastalarca tolerasyonu kolay

olan, gerektiğinde tekrarlanabilen, gayet ucuz ve kolay bir yöntemdir. USG eşliğinde yapılan İİAB'nin komplikasyonu çok az gelişir, bu komplikasyonlar da sıklıkla hematoma ve biyopsi yapılan bölgede olan ağrıdır(93,94).

İİAB'nin yaygın olarak yapılmaya başlanması ile tiroid nodülü kaynaklı operasyona giden hasta sayılarında % 35-75 seviyesinde azalma olmuştur. İİAB sayesinde tiroid nodülünün malignite durumu daha iyi anlaşılmış olup tiroid nodülünün ameliyatlarında saptanan tiroid maligniteleri oranı 2-3 kat artmıştır(96-97).

İİAB'nin tiroid karsinomu tanısında ortalama duyarlılığı % 83 (% 65- 98), özgüllüğü % 92 (% 72-100), tanıda doğruluk oranı % 95 olarak bilinmektedir(93).

Yapılan çalışmalara göre tiroid İİAB sonuçlarına göre biyopsilerin:

--- %70'i (%53- 90) benign nodül,

--- %4'ü (%1-10) malign nodül,

--- %10'u (%5-23) şüpheli veya belirsiz (foliküler veya Hürthle hücreli tümör yönünden) nodül,

---%17'si(%15-20) yetersiz materyal (non-diagnostik) olarak değerlendirilmiştir(95,96).

Yapılan İİAB'ye yeterli diyebilmek için alınan materyalin %10-20 sinin iyi korunmuş, folliküler epitel hücreleri bulundurması, en az 6 hücre topluluğu barındırması gerekmektedir(94). İnce iğne aspirasyon biyopsisinin yalancı negatif olarak değerlendirilmenin en sık nedeni yetersiz materyaldir, bu yüzden tiroid İİAB'nin USG ile yapılması önerilir. Ultrasonografi eşliğinde yapılan İİAB'lerde non-diagnostik gelen sonuçların %15 ten % 3 e indiği saptanmıştır(94).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu benign olanları; benign kolloid nodül, makrofolliküler adenom, lenfositik tiroidit, granülomatöz tiroidit, benign kistlerdir ve bunlardan en sık karşılaşılanı benign kolloid nodüllerdir(89).

Malign olanlar; papiller tiroid karsinomu, medüller tiroid karsinomu, anaplastik karsinom ve metastatik kanserlerdir ve bunlardan en sık karşılaşılanı papiller tiroid karsinomudur (90). Tiroid bezine olan metastazlara sık rastlanılmaz; karşılaşılan metastazlar da genelde böbrek, akciğer, kolon, malign melanom, meme, prostat kanserlerinin metastazı olurlar(91).

Malignite şüphesi olanlar; tanısı tam koyulamamış olup genelde folliküler neoplazm, hürthle hücreli neoplazm, papiller karsinom ve lenfomadır. Bunların kesin sonucunda kapsül yayılımı ve vasküler yayılımı önemli olduğu için nodül tümüyle çıkarılarak değerlendirilir(88).

Yetersiz (non-diagnostik) olanlar; tanıya elverişsiz olup genelde foliküler hücre içerir. Biyopsi tekrarı, 4 hafta ara ile yapılmalıdır(92). Hasta değerlendirirken sık sık non-diagnostik sonuç veren nodüllerin tekrar değerlendirilmesinde, bu nodüllerin %50 sinin malign nodül olduğu görülmüştür. Bu yüzden non-diagnostik nodüller göz ardı edilmemeli, gerekirse opere edilmeli ve sıkı takip edilmelidir(96).

Muayenede non-palpabl (<1cm) olan tiroid nodüllerin, kistik veya mikst yapılı olanlarına USG eşliğinde İİAB uygulanmalıdır. Kistik veya mikst yapılı tiroid nodüllerin kist duvarından ve solid doku içeren yerlerinden örnek alınmalıdır, kist sıvısı ise tümüyle alınarak değerlendirmeye gönderilmelidir.

Multinodüler tiroidlerde USG'nin biyopsi için yol göstericidir. Multinodüler tiroidlerde öncelikle USG değerlendirmesinde malign kriterlere uygun olan nodülünden örnek alınmalıdır, hatta mümkünse USG eşliğinde İİAB ile ulaşılabilen tüm nodüllerden örnek alınmalıdır.(94)

İnce iğne aspirasyon biyopsisi değerlendirilmesi ile tiroid papiller ca, tiroid medüller ca, tiroid anaplastik ca tanıları koyulabilirken; tiroid foliküler ca tanısı koymak zordur. Bunun için vasküler veya kapsül yayılımı göstermek gerekir ve bu durumun biyopsi ile gösterilmesi zor olduğu için bu örnekler biyopside genelde "folliküler neoplazm" olarak adlandırılır.

Foliküler neoplazmlar malignite şüphesi içerdiği için operasyon önerilir. Opere vakaların % 20-25'inde folliküler karsinom, % 75-80'inde benign nodül olduğu ortaya çıkmıştır. Bu lüzumsuz ameliyatlara önlemek için patologlar bu

nodüllerde immunositokimyasal olarak “Human bone marrow endothelial cell [HBME-1]” ve galektin-3 çalışmaktadır.

Bu belirteçler (HBME-1, galektin-3) malign nodüllerde (papiller ve folliküler karsinom) genelde pozitifken, benign nodüllerde genelde negatiftir; Ama bu durumun kesinlik belirtmediği unutulmamalıdır(94).

Tiroid nodülüne yapılan İİAB sonuçlarının değerlendirilip ortak takip ve tedavi uygulanabilmesi için 2007 yılında ‘Bethesda Sistemi’ geliştirilmiştir (Tablo-5) (98).

Tablo-5: Bethesda Sistemi ve tedavi önerileri

Kategori	Malignite riski (%)	Tedavi önerisi
Yetersiz materyal (non-diagnostik)	< % 1-4	TİİAB tekrarı/US eşliğinde
Benign	< % 1	İzlem
Önemi belirsiz atipi/folliküler lezyon	% 5-10	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı/US eşliğinde
Folliküler, Hürthle hücreli neoplazi veya şüphesi	% 20-30	Lobektomi
Malignite açısından şüpheli	% 60-75	Lobektomi veya TTx
Malign	% 97-99	Lobektomi veya TTx

4.2.6. Tiroid Nodülü Takip ve Tedavisi

Tiroid nodüllerin tanı, tedavi ve takibinde; USG ve İİAB çok önemlidir. Yapılan İİAB sonucu benign nodül olup USG de yüksek malignite riski olanlarda hemen veya 3 ay sonrasında USG tekrarı önerilir. Orta veya düşük risklerde 6-12 ay ara ile USG tekrarı ve TSH takibi uygulanır. Yapılan USG takiplerinde malignite bulguları saptanmaya başlaması veya nodüldeki büyüme ileri derece olursa İİAB tekrarlanır.

Şüpheli bir olay gelişirse dahi 6-18 ay sonra İİAB yeniden yapılmalıdır. Tiroid USG sonuçları, nodül büyümesinden daha önemli olduğu bilinmektedir (98,99).

Tiroid nodüllerinde genelde malign olma durumlarında cerrahi yönetime başvurulur, ancak bazı durumlarda benign nodüllerde de hekimlerce cerrahi yönetime başvurulabilir. Bu durumlar; nodülün lokal bası yapısı semptom vermesi, hastanın daha önce boyuna radyoterapi tedavisi almış olması, nodülün agresif büyüme

göstermesi, yapılan ultrasonda yüksek malignite belirtilerin görülmesi ve boyunda görüntü olarak hastayı rahatsız edecek derecede olan estetik nedenlerdir (99).

Benign sonuç veren tekli nodüllerde cerrahi olarak lobektomi + isthmusektomi yapılırken, çoklu nodüle sahip tiroidlerde total veya totale yakın tiroidektomi yapılır.

Tiroid nodülüne yapılan İİAB'nin sonucu; foliküler lezyon, malignite şüpheli veya malign olması durumlarda cerrahi yöntem uygulanır.

Tiroid nodülüne cerrahi uygulanmadan önce; görüntüleme yöntemleri ile çevre bölgede şüpheli LAP olup olmadığı ve vokal kord invazyonu olup olmadığı bakılmalıdır.

Son zamanlarda hacimce büyük olan nodüllerde radyofrekans ablasyon uygulanmaktadır, ancak bu henüz alışagelmış bir tedavi değildir (99).

Nodül tedavisinde levotiroksinin supresyon tedavisi, cerrahi yöntem ve son zamanlarda girişimsel yöntemler kullanılmaktadır.

Cerrahi yöntem olarak lobektomi, isthmusektomi, total veya totale yakın tiroidektomi uygulanır. Cerrahi önerilen nodüller şunlardır.

- Tiroid nodülünün İİAB sonucunda malign ya da malignite şüpheli çıkması
- Progresif büyüyen nodüller, çevreye bası yapan nodüller ve yaşlı hasta olup bası bulgusu öngörilebilen multinodüler tiroitlerde
- Genç veya orta yaşlı hasta olup takibi zor olacağı öngörülen hastalarda
- Boyun bölgesine radyoterapi tedavi öyküsü olan multinodüler tiroitlerde
- RET protoonkogen mutasyonu bulunduran hastalarda
- Nodül varlığı hasta için estetik kaygı yaratması veya ikna edilemeyen bir psikolik kaygı oluşturuyorsa cerrahi yöntemlere başvurulur(98).

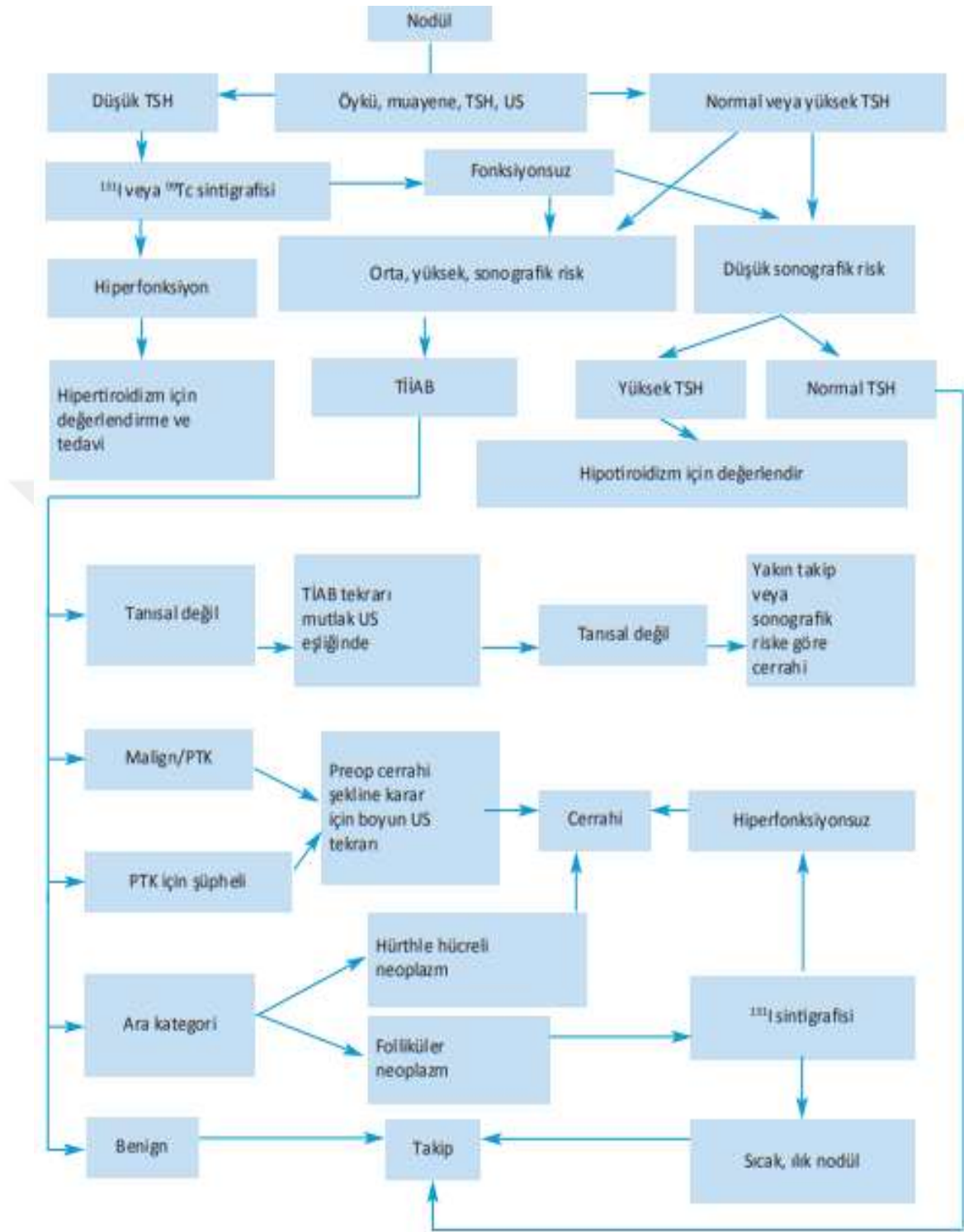
Son zamanlarda girişimsel yöntem olarak rutin tedavide olmasa da; tiroid nodüllerine perkütan etanol enjeksiyonu, radyofrekans ablasyon, RAI tedavisi uygulanabilmektedir.

Etanol yardımıyla tiroid nodülünü nekroza uğratarak nodülü küçülten yöntem perkütan etanol enjeksiyonu yöntemidir. Tecrübeli hekimlerce yapılan bu tedavi, sürekli yenileyen kistik nodüllerde oldukça etkilidir. Bunun uygulanabilmesi için, anlaşılabilir hasta olması, nodülün etanolü barındıracak yapısı bulunması, arkadan kaçağı engelleyecek uygun tiroid dokusu olması gerekmektedir.(98)

Isı yardımıyla tiroid nodülünü nekroza uğratarak nodülü küçülten yöntem radyofrekans veya lazer ablasyon yöntemidir. Tecrübeli hekimlerce yapılan tedavide çok başarılı bir yöntemdir (98).

Radyoaktif iyot tedavisi ise sintigrafide görülen tekli hiperaktif (sıcak) nodüllerde kullanılabilir bir uygulamadır. Multinodüler tiroitler toksik özellikli olduğunda bu yöntem oldukça uygundur. Sintigrafide tiroidin kelebek şeklini kaybettiği ve TSH değerinin düşük olduğu durumlarda; sıcak nodüllerde RAI'yı seçici olarak tutar ve bu durum hipotiroidi olma ihtimalini azaltır. Bu yöntemde nodüller anlamlı derecede küçülebilir ve bazı bulguları azalabilir (98).

Tiroid nodüllerine karşı ülkemizde uygulanan tanı, tedavi ve takip Şekil-3'te belirtilmiştir (98).



Şekil-3: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Tiroit Klavuzuna göre tiroit nodülü olan hastalara yaklaşım

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTALAR

Ekim 2019-Ekim 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimler Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerine başvurup tiroid nodülü saptanan; çalışmanın dahil olma kriterlerine sahip , 18 yaş üstü toplamda 764 hastanın (kadın ve erkek) verileri tarandı. Bu araştırma Sağlık Bilimler Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Sayı: 2022.02.284 Konu no: KAEK/2022.02.284)

3.2. YÖNTEMLER

Örneklem grubunun seçileceği tarih aralığında tiroit nodülü tespit edilmiş olan ve bu nodülden İİAB yapılmış olan hastaların verisine hastane otomasyon sistemi üzerinden erişildi. Çalışmaya dahil olma kriterlerine sahip olan ve çalışma kapsamında kullanılacak olan verilere ulaşılabilen uygun hasta sayısı 764 olarak hesaplandı ve bu hastaların tamamı çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda retrospektif yöntem kullanılmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyeti kaydedildi. Hastane otomasyon sisteminden laboratuvar parametreleri olan serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), TSH, anti-TPO, Anti-TG değerleri kaydedildi. Hastanemizde TSH normal aralığı: 0,27-4,2 μ U/ml olarak kabul edilmektedir. TSH değer olarak 4.8 uIU/ml-0.48 uIU/ml olanlar ötiroidi, TSH değer olarak >4.8 uIU/ml olan hastalar hipotiroidi, TSH değeri 4.8 uIU/ml - 10 uIU/ml arasında olup sT4 değeri normal aralıkta olanlar subklinik hipotiroidi, TSH değeri >10 uIU/ml olan hastalar ise aşikar hipotiroidi olarak gruplandırıldı. Hastalara hem ötiroid ve hipotiroid hastalar şeklinde iki gruba ayrılarak; hem de ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi şeklinde 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Anti-TPO değeri >9 IU/ml olması anti-TPO yüksek, antiTG: >10 IU/ml olduğunda ise Anti-TG yüksek olarak değerlendirildi.

Sistemde kayıtlı USG bulguları kaydedildi. Nodüle ait nodül boyutu, nodül en, nodül boyu, nodül en/boy oranı, nodül hacmi (nodül eni * nodül boyu), nodül kontürü, parankim yapısı, kalsifikasyon varlığı ve tipi, kanlanma durumu, ekojenite

durumu ve halo varlığı kaydedildi. Nodül boyutları en ve boy olarak mm cinsinden değerlendirildi. Nodül kontürü düzenli/düzensiz olarak sınıflandırıldı. Nodül parankimi solid, kistik ve miks olarak sınıflandırıldı. Kalsifikasyonlar makrokalsifikasyon, mikrokalsifikasyonlar ve miks (makro+mikro) olarak sınıflandırıldı. Nodül kanlanması yok, periferik kanlanma ve santral kanlanma olarak sınıflandırıldı. Nodülün ekojenitesi tiroid dokusuna göre izoekoik, hipoeoik, hiperekoik izo-hipoeoik olarak isimlendirildi. Nodül hala durumu var ve yok olarak sınıflandırıldı.

Tiroit İİAB sitoloji sonuçları Patoloji anabilim dalından alınan izin sonrası otomasyon sisteminden elde edildi. Patoloji sonuçları; sitolojik olarak benign, önemi bilinmeyen atipi, foliküler neoplazm, malignite şüphesi, malign ve non-diagnostik şeklinde gruplandırılarak değerlendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

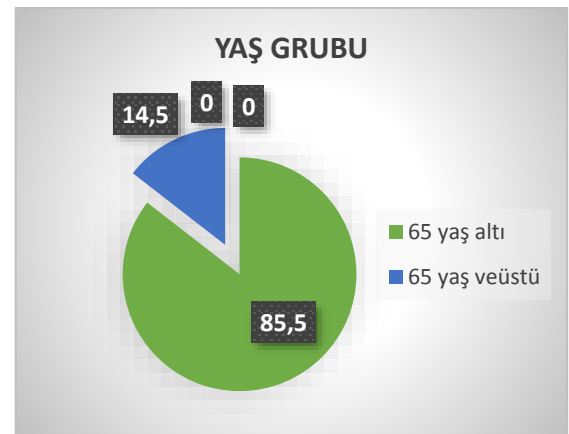
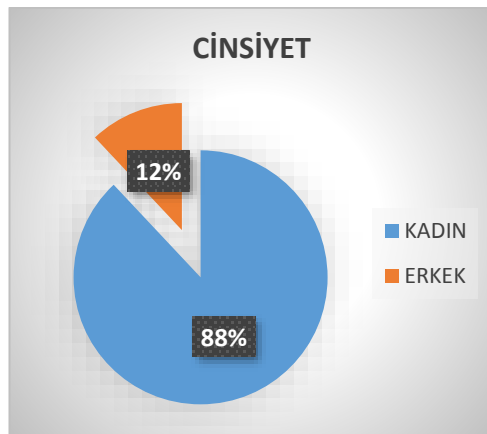
İstatistiksel analizler için R vers. 2.15.3 programı (R Core Team, 2013) kullanıldı. Çalışma verilerinin raporlanmasında minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, sıklık ve yüzde kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası değerlendirmelerinde Bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası değerlendirmelerinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde Kruskal-Wallis test kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 18 yaş üstü 764 hasta hasta bulunmakta olup bunların 672'si kadın (%88) ve 92'si(%12) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $49,87 \pm 12,76$ yıl olup, 18-88 arası değişmekte idi ve medyan yaş 49 idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $52,97 \pm 12,9$ iken kadınların yaş ortalaması $49,44 \pm 12,69$ dır. Bu hastaların 388 i(%50,8) 50 yaş altı, 376 sı(%49,2) 50 yaş ve üstüdür. 653 ü (%85,5) 65 yaş altı, 111 i (%14,5) 65 yaş ve üstüdür.

Tablo-6: Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

	Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Cinsiyet		
Kadın	672	88,0
Erkek	92	12,0
Yaş		
<50	388	50,8
≥ 50	376	49,2
Yaş		
<65	653	85,5
≥ 65	111	14,5



Şekil-4: Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Çalışmamızda laboratuvar olarak hastalarda TSH, T3, T4, ANTİ-TPO, ANTİ-TG değerlendirmeye alınmıştır. Bu veriler medyan ve ortalama olarak şu şekildedir.

Tablo-7: Hastaların labaratuvar değerlerinin medyan ve ortalama değerleri

	Min-Maks (Medyan)	Ort±ss
TSH	0,35-93,1 (1,74)	2,64±4,49
T3	0,5-5,79 (3,15)	3,15±0,51
T4	0,12-4,61 (1,19)	1,21±0,29
Anti-TPO	5-600 (11,96)	75,05±139,59
Anti-TG	10-879 (13,05)	88,07±163,57

Olguların TSH değerleri 0,35 ile 93,1 birim arasında değişmekte olup ortalama 2,64±4,49 birimdir. Olguların %90,3'ünün (n=690) TSH değeri <4,8 birim iken, %6,9'unun (n=53) 4,8-10 birim arası, %2,7'sinin (n=21) ise >10 birimdir.

Olguların T3 değerleri 0,5 ile 5,79 birim arasında değişmekte olup ortalama 3,15±0,51 birimdir.

Olguların T4 değerleri 0,12 ile 4,61 birim arasında değişmekte olup ortalama 1,21±0,29 birimdir.

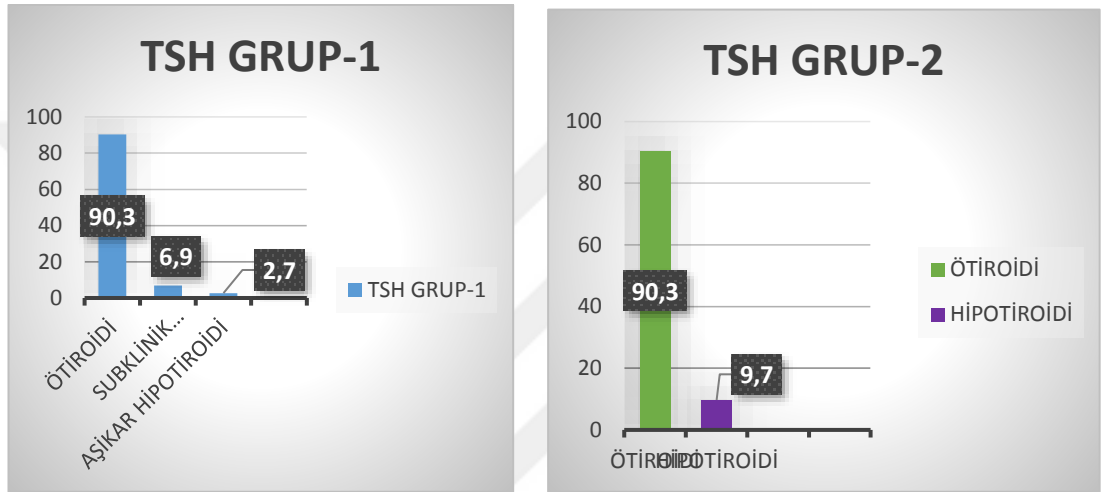
Olguların anti-TPO değerleri 5 ile 600 birim arasında değişmekte olup ortalama 75,05±139,59 birimdir. Olguların %34,6'sının (n=75) anti-TPO değeri <9 birim iken, %65,4'ünün (n=142) >9 birimdir.

Olguların anti-TG değerleri 10 ile 879 birim arasında değişmekte olup ortalama 88,07±163,57 birimdir. Olguların %29,1'inin (n=75) anti-TG değeri <10 birim iken, %70,9'unun (n=122) >10 birimdir.

Hastalar laboratuvar bulgularına göre ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi olarak sınıflandırılmıştır. Hipertiroidi hastaları çalışmamıza alınmamıştır. Bunların çalışma hastalarımızdaki toplam sayı ve yüzdesi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre tiroid nodülü olan hastaların çoğunun ötiroid olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Tablo-8: Hastaların TSH değerlerine göre gruplandırılması ve dağılımı

TSH grup-1	Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Ötiroidi (0,48-4,8)	690	90,3
Subklinlik hipotiroidi (4,8-10)	53	6,9
AşıkAR hipotiroidi (>10)	21	2,7
TSH grup-2	Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Ötirodi (0,48-4,8)	690	90,3
Hipotiroidi (>4,8)	74	9,7



Şekil-5: Hastaların TSH değerlerine göre gruplandırılması ve dağılımı

Çalışmamızda antikor verilerine ulaşılabilen hasta sayısı 389 dur. Bunların 217 sinin ANT-TPO değerlendirmesi yapılmış olup 142si (%65,4) ANTİ-TPO pozitif (9 IU/ml üstü) olarak 75'i (%34,6) ANTİ-TPO (9 IU/ml altı) negatif olarak değerlendirilmiştir. 172 hastanın ise ANTİ-TG değerine ulaşılmıştır. Bunların 122 si (%70,9) ANTİ-TG (10 IU/ml üstü) pozitif olarak 50 si (%29,1) ANTİ-TG (10 IU/ml altı) negatif olarak değerlendirilmiştir.

Tablo-9: Hastaların ANTİ-TPO ve ANTİ-TG dağılımı

Anti-TPO	Sayısı(n)	Yüzdesi(%)
<9	75	34,6
>9	142	65,4
Anti-TG	Sayısı(n)	Yüzdesi(%)
<10	50	29,1
>10	122	70,9

Çalışmamızda USG bulguları olarak tiroit nodülünün kontür, nodül boyutu, nodül yapısı, kalsifikasyon, kanlanma, ekojenite, halo varlığı değerlendirilmiştir. USG sonuçlarına ulaşılabilen ve tiroid USG si değerlendirilebilen hasta sayısı ve detayları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo-10: Hastaların USG bulguları ve dağılımı

USG bulguları	Min-Maks (Medyan)	Ort±ss
Boyut		
En	3-65 (11)	13,04±7,77
Boy	4,5-72 (15)	18,53±10,38
En/Boy	0,25-2,17 (0,67)	0,72±0,21
En*Boy	15-3250 (160)	311,91±404,68
	Sayısı(n)	Yüzdesi(%)
Kontür	144	
Düzensiz	70	48,6
Düzenli	74	51,4
Nodül yapısı	556	
Kistik	272	48,9
Solid	128	23,0
Miks	156	28,1
Kalsifikasyon	165	
Mikro	63	38,2
Makro	91	55,2
Makro-Mikro	11	6,7
	Sayısı(n)	Yüzdesi(%)
Kanlanma	6	
Diffüz	1	16,7
Periferik	3	50,0
Periferik + santral	2	33,3
Ekojenite	619	
Hiper	28	4,5
Hipo	230	37,2
İzo	132	21,3
İzo-Hipo	229	37,0
HALO	764	
Yok	724	94,8
Var	40	5,2

Tüm olgularda nodül boyutu en ve boy olarak değerlendirilmiş olup 764 olgunun “en” değerleri 3 ile 65 mm arasında değişmekte olup ortalama 13,04±7,77 birim iken, “boy” değerleri 4,5 ile 72 birim arasında değişmekte olup ortalama

18,53±10,38 birim, en/boy oranı 0,25 ile 2,17 arasında değişmekte olup ortalama 0,72±0,21, en*boy değeri 15 ile 3250 arasında değişmekte olup ortalama 311,91±404,68'dir.

Kontür verisi bulunan 74 olgunun %51,4'ünün (n=74) kontürü düzenlidir.

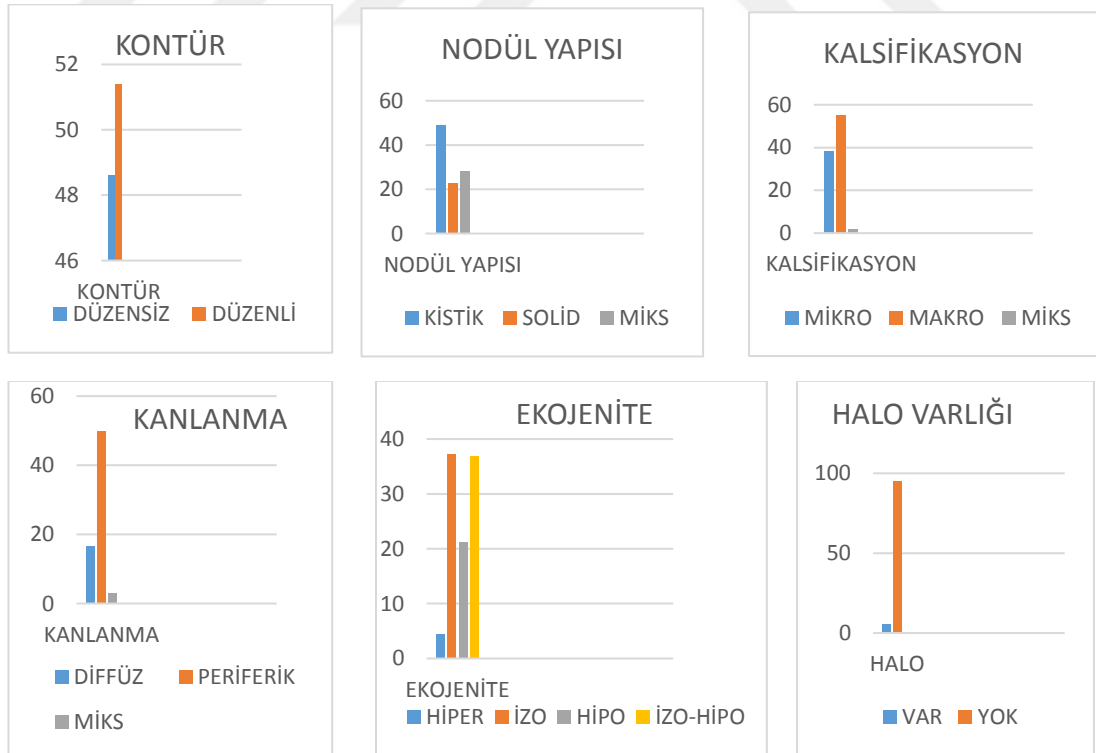
Nodül yapısı verisi olan olguların %48,9'unun (n=272) nodülü kistik yapıdayken, %23'ünün (n=128) solid, %28,1'inin (n=156) miks yapıdadır.

Kalsifikasyon verisi olan olguların %38,2'sinde (n=63) kalsifikasyon mikro iken, %55,2'sinde (n=91) makro, %6,7'sinde (n=11) makro-mikrodur.

Kanlanma verisi olan olguların %16,7'sinde (n=1) diffüz, %50'sinde (n=3) periferik, %33,3'ünde (n=2) periferik + santral kanlanma mevcuttur.

Ekojenite verisi olan olguların %4,5'inde (n=28) ekojenite hiper iken, %37,2'sinde (n=230) hipo, %21,3'ünde (n=132) izo, %37'sinde (n=229) izo-hipodur.

Halo verisi olan olguların %5,2'sinde (n=40) HALO vardır.



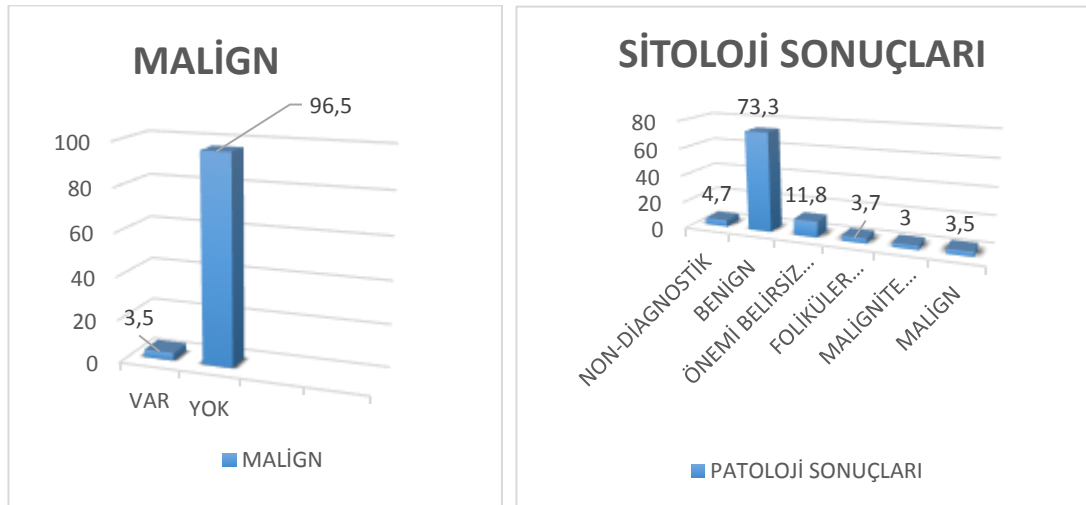
Şekil-6: Hastaların USG bulguları ve dağılımı

Çalışmamızda İİAB yapılarak ulaşılan sitoloji sonuçları değerlendirilmiştir. Bunlar; benign, önemi bilinmeyen atipi, foliküler neoplazm, malignite şüphesi, malign, non-diagnostik olarak sınıflandırılmıştır. İlk İİAB sonucu non-diagnostik olarak raporlanan hastalarda yapılan tekrarlı biyopsilerde anlamlı bir patoloji saptanmışsa o sitoloji dikkate alınmıştır, yeniden yapılan biyopsilerde de non-diagnostik şeklinde raporlandıysa bu hasta non-diagnostik grubuna dahil edilmiştir. Bu sonuçların sayısı ve yüzdesi aşağıda belirtilmiştir. Çalışmamızda 27 kişide (%3,5) malignite olup tiroit İİAB sonuçlarının çoğunun benign olduğu görülmüştür.

Tablo-11: Hastaların İİAB sitoloji sonuçları ve dağılımı

Sitoloji	Sayısı(n)	Yüzdesi(%)
Non-Diagnostik	36	4,7
Benign	560	73,3
Önemi belirsiz atipi	90	11,8
Foliküler neoplazm	28	3,7
Malignite şüphesi	23	3,0
Malign	27	3,5
Malignite	Sayısı(n)	Yüzdesi(%)
Hayır	737	96,5
Evet	27	3,5

Olguların %4,7'sinin (n=36) sitolojisi non-diagnostik iken, %73,3'ünün (n=560) benign, %11,8'inin (n=90) önemi belirsiz atipi, %3,7'sinin (n=28) foliküler neoplazm, %3'ünün (n=23) malignite şüphesi, %3,5'inin (n=27) ise maligndir.



Şekil-6: Hastaların İİAB sitoloji sonuçları ve dağılımı

Sitolojik incelemede malignite saptanan 27 hastanın tanıları; 26 tanesi papiller tiroid karsinomu iken, sadece 1 tanesi ise medüller tiroid karsinom olduğu görüldü. Yani çalışmamızda malignite açısından en sık papiller tiroid karsinomu saptanmıştır.

Tiroid nodüllerinin takip ve tedavisi önemlidir. Çünkü çoğu benign sonuç verse de malign sonuçları vardır. Bu durum erken tedavi açısından önemli bir yer tutar. Bu yüzden çalışmamızda sitoloji sonuçları diğer taranan tüm kriterlerle ilişkisi ve P değeri ile istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo-12: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının yaş ve cinsiyet ile ilişkisi

	Non-Diagnostik (n=36)	Benign (n:560)	Önemi belirsiz atipi (n=90)	Foliküler neoplazm (n=28)	Malignite şüphesi (n=23)	Malign (n=27)	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş	51,75±16,25	50,23±12,34	50,36±13,52	43,82±13,42	49,17±10,61	45,3±13,03	0,092
Cinsiyet							0,793
Kadın	30 (4,5)	496 (73,8)	79 (11,8)	24 (3,6)	19 (2,8)	24 (3,6)	
Erkek	6 (6,5)	64 (69,6)	11 (12)	4 (4,3)	4 (4,3)	3 (3,3)	
Yaş Grup-1							0,593
<50	17 (4,4)	286 (73,7)	40 (10,3)	17 (4,4)	14 (3,6)	14 (3,6)	
≥50	19 (5,1)	274 (72,9)	50 (13,3)	11 (2,9)	9 (2,4)	13 (3,5)	
Yaş Grup-2							0,122
<65	26 (4)	480 (73,5)	75 (11,5)	26 (4)	20 (3,1)	26 (4)	
≥65	10 (9)	80 (72,1)	15 (13,5)	2 (1,8)	3 (2,7)	1 (0,9)	

Yaş, yaş grupları (yaş g-1(50 yaş sınıra göre olan yaş grubu-1),yaş g-2(65 yaş sınıra göre olan yaş grubu-2)) ve cinsiyete göre sitoloji grubu yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tiroid İİAB sonuçlarının laboratuvar verileri ile ilişkisi tabloda belirtilmiştir.

Tablo-13: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisi

	Non-Diagnostik (n=36)	Benign (n:560)	Önemi belirsiz atipi (n=90)	Foliküler neoplazm (n=28)	Malignite şüphesi (n=23)	Malign (n=27)	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
TSH	1,89 (1,19-3,30)	1,69 (1,09-2,84)	1,75 (1,13-2,68)	1,68 (0,97-3,42)	2,39 (1,45-3,28)	1,91 (1,1-2,79)	0,535
T3	3,04 (2,72-3,34)	3,17 (2,9-3,45)	3,12 (2,84-3,42)	3,14 (2,95-3,48)	3,1 (2,79-3,4)	3,1 (2,85-3,26)	0,221
T4	1,19 (1,06-1,34)	1,19 (1,07-1,3)	1,17 (1,03-1,3)	1,26 (1,11-1,35)	1,18 (1,03-1,46)	1,23 (1,05-1,36)	0,475
Anti-TPO	9 (9-15,15)	11,9 (9-41,4)	13,59 (9,38-61,71)	10,66 (9-193,7)	136 (5-516)	12,8 (9,51-19,2)	0,614
Anti-TG	15,25 (10-142,5)	12,86 (10-62,89)	35,46 (10-112,9)	12,6 (10,1-17,7)	220,55 (10-431,1)	14,83 (11,7-25,04)	0,975

Sitoloji grupları arasında TSH, T3, T4, Anti-TPO, Anti-Tg değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tiroid İİAB sonuçlarının TSH değerine göre ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi ile ilişkisi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo-14: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının TSH gruplarına göre ilişkisi

	Non-Diagnostik (n=36)	Benign (n:560)	Önemi belirsiz atipi (n=90)	Foliküler neoplazm (n=28)	Malignite şüphesi (n=23)	Malign (n=27)	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
TSH grup-1							
Ötiroidi	34 (4,9)	508 (73,6)	82 (11,9)	22 (3,2)	20 (2,9)	24 (3,5)	0,069
Subklinik hipotiroidi	1 (1,9)	41 (77,4)	3 (5,7)	5 (9,4)	2 (3,8)	1 (1,9)	
Aşikar hipotiroidi	1 (4,8)	11 (52,4)	5 (23,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	2 (9,5)	
TSH grup-2							
Ötiroidi	34 (4,9)	508 (73,6)	82 (11,9)	22 (3,2)	20 (2,9)	24 (3,5)	0,350
Hipotiroidi	2 (2,7)	52 (70,3)	8 (10,8)	6 (8,1)	3 (4,1)	3 (4,1)	

TSH grupları sitoloji grubu yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tiroid İİAB sonuçlarının tiroit antikor pozitiflikleri ile ilişkisi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo-15: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının tiroid antikorları ile ilişkisi

	Non-Diagnostik (n=36)	Benign (n:560)	Önemi belirsiz atipi (n=90)	Foliküler neoplazm (n=28)	Malignite şüphesi (n=23)	Malign (n=27)	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
Anti-TPO							
<9	7 (9,3)	54 (72)	7 (9,3)	5 (6,7)	1 (1,3)	1 (1,3)	0,346
>9	5 (3,5)	101 (71,1)	21 (14,8)	7 (4,9)	2 (1,4)	6 (4,2)	
Anti-TG							
<10	3 (6)	37 (74)	6 (12)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0,919
>10	5 (4,1)	91 (74,6)	13 (10,7)	7 (5,7)	1 (0,8)	5 (4,1)	

Anti-TPO grupları ve Anti-TG grupları sitoloji grubu yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tiroid İİAB sonuçlarının USG bulguları ile ilişkisi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo-16: Hastaların İİAB sitoloji sonuçlarının USG bulguları ile ilişkisi

	Non-Diagnostik (n=36)	Benign (n:560)	Önemi belirsiz atipi (n=90)	Foliküler neoplazm (n=28)	Malignite şüphesi (n=23)	Malign (n=27)	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
En	11 (7,5-15)	11 (7,85-16)	11 (8-19)	12,6 (7-19,5)	7,5 (6-10,8)	10 (8-13)	b0,068
Boy	15,5 (10-20,5)	16 (11-23)	14 (11-30)	16 (12-26,5)	11 (8-13,5)	12 (8,6-18)	b0,001*
En/Boy	0,71 (0,61-0,87)	0,67 (0,58-0,8)	0,7 (0,57-0,85)	0,65 (0,59-0,84)	0,74 (0,64-0,92)	0,81 (0,64-0,92)	b0,030*
En*Boy	172 (75-294)	170 (88-387)	141,5 (91,35-520)	189,5 (86-455)	77 (54-144,5)	126 (70-220)	b0,012*
Kontür							
Düzensiz	2 (2,9)	48 (68,6)	4 (5,7)	1 (1,4)	6 (8,6)	9 (12,9)	0,006*
Düzenli	4 (5,4)	45 (60,8)	16 (21,6)	4 (5,4)	1 (1,4)	4 (5,4)	
Nodül yapısı							
Kistik	10 (3,7)	213 (78,3)	28 (10,3)	12 (4,4)	6 (2,2)	3 (1,1)	0,023*
Solid	7 (5,5)	85 (66,4)	20 (15,6)	4 (3,1)	6 (4,7)	6 (4,7)	
Miks	5 (3,2)	128 (82,1)	14 (9)	2 (1,3)	1 (0,6)	6 (3,8)	
Kalsifikasyon							
Mikro	7 (11,1)	29 (46)	6 (9,5)	1 (1,6)	9 (14,3)	11 (17,5)	0,001*
Makro	4 (4,4)	68 (74,7)	10 (11)	3 (3,3)	3 (3,3)	3 (3,3)	
Makro-Mikro	0 (0)	7 (63,6)	4 (36,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Kanlanma							
Diffüz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0,459
Periferik	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	
Periferik+santral	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	
Ekojenite							
Hiper	1 (3,6)	22 (78,6)	2 (7,1)	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0)	<0,001*
Hipo	14 (6,1)	142 (61,7)	30 (13)	9 (3,9)	13 (5,7)	22 (9,6)	
İzo	10 (7,6)	108 (81,8)	12 (9,1)	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	
İzo-Hipo	2 (0,9)	183 (79,9)	28 (12,2)	10 (4,4)	5 (2,2)	1 (0,4)	
HALO							
Yok	34 (4,7)	537 (74,2)	82 (11,3)	23 (3,2)	23 (3,2)	25 (3,5)	0,021*
Var	2 (5)	23 (57,5)	8 (20)	5 (12,5)	0 (0)	2 (5)	

Sitoloji grupları arasında tümör eni değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sitoloji grupları arasında tümör boy değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Dunn-Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda; malignite şüphesi olan grubu olguların

değerlerinin benign, önemi belirsiz atipi ve foliküler neoplazm grubu olguların değerlerinden daha kısa olduğu gözlenmiştir (sırasıyla, $p=0,003$, $p=0,007$, $p=0,023$).

Sitoloji grupları arasında tümör en/boy değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,030$). Dunn-Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda; malign grubu olguların değerlerinin benign grubu olguların değerlerinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,049$).

Sitoloji grupları arasında tümör en*boy değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,012$). Dunn-Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda; malignite şüphesi olan grubu olguların değerlerinin benign ve önemi belirsiz atipi grubu olguların değerlerinden daha düşük olduğu gözlenmiştir (sırasıyla, $p=0,016$, $p=0,014$).

Kontüre göre sitoloji grubu yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,006$). Gerçekleştirilen ileri değerlendirmeler sonucunda kontürü düzenli olgularda önemi belirsiz atipi yüzdesinin kontürü düzensiz olanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,036$).

Nodül yapısına göre sitoloji grubu yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,023$). Nodül yapısı solid olanlar ile kistik ve miks olanlar arasında fark olduğu gözlenmiştir (sırasıyla, $p=0,042$, $p=0,040$). Kistik ve miks olanlar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Solid olanlarda benign yüzdesi kistik olanlardan düşük iken malign yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,011$, $p=0,024$). Solid olanlarda benign yüzdesi kistik olanlardan düşük iken malignite şüphesi yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,002$, $p=0,029$).

Kalsifikasyona göre sitoloji grubu yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Mikro olanlar ile makro olanlar arasında fark olduğu gözlenmiştir ($p=0,001$). Makro-mikro ile mikro ya da makro olanlar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Mikro olanlarda benign yüzdesi makro olanlardan düşük iken malign şüphesi ve malign yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,012$, $p=0,003$).

Ekoheniteye göre sitoloji grubu yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,023). Hipo olanlar ile izo ve izo-hipo olanlar arasında ve izo olanlar ile izo-hipo olanlar arasında fark olduğu gözlenmiştir (sırasıyla, p<0,001, p<0,001, p=0,003). Hiper olanlar ile hipo, izo ya da izo-hipo olanlar arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Hipo olanlarda benign yüzdesi izo olanlardan düşük iken malign şüphesi ve malign yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p<0,001, p=0,005, p<0,001). Hipo olanlarda benign yüzdesi izo-hipo olanlardan düşük iken non-diagnostik ve malign yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p<0,001, p=0,002, p<0,001). İzo olanlarda non-diagnostik yüzdesinin izo-hipo olanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,001).

Halo varlığına göre sitoloji grubu yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,021). Gerçekleştirilen ileri değerlendirmeler sonucunda HALO var olan olgularda foliküler neoplazm yüzdesinin halo olmayanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.012).

Tümör boyu değerleri ve kanlanmaya göre sitoloji grubu yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tüm bu değerlendirmeler sitoloji sonucuna göre sadece malignitenin varlığı ve yokluğu arasındaki ilişki de çalışmamızda değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo-17: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile yaş arasındaki ilişki

	Malignite		p
	Hayır (n=737)	Evet (n=27)	
	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş	50,04±12,73	45,3±13,03	*0,058
Yaş Grubu-1			*0,910
<50	374 (50,7)	14 (51,9)	
≥50	363 (49,3)	13 (48,1)	
Yaş Grubu-2			*0,159
<65	627 (85,1)	26 (96,3)	
≥65	110 (14,9)	1 (3,7)	

[°]Pearson ki-kare test, [°]Bağımsız gruplar t testi, [§]Fisher's exact test, *p<0,05

Malignite varlığına göre yaş ve yaş grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-18: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

	Malignite		p
	Hayır (n=737)	Evet (n=27)	
	Ort±ss	Ort±ss	
TSH	1,74 (1,09-2,84)	1,91 (1,1-2,79)	^f 0,657
T3	3,15 (2,89-3,43)	3,1 (2,85-3,26)	^f 0,164
T4	1,19 (1,07-1,31)	1,23 (1,05-1,36)	^f 0,511
Anti-TPO	11,93 (9-52)	12,8 (9,51-19,2)	^f 0,808
Anti-TG	13 (10-67,35)	14,83 (11,7-25,04)	^f 0,983

^fMann-Whitney U test,

Malignite varlığına göre TSH, T3, T4, Anti-TPO ve Anti-Tg değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-19: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile cinsiyet farkı arasındaki ilişki

	Malignite		p
	Hayır (n=737)	Evet (n=27)	
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			[§] 0,999
Kadın	648 (87,9)	24 (88,9)	
Erkek	89 (12,1)	3 (11,1)	

[§]Fisher's exact test, * $p<0,05$

Malignite varlığına göre cinsiyet farkı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-20: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile TSH grupları arasındaki ilişki

	Malignite		p
	Hayır (n=737)	Evet (n=27)	
	n (%)	n (%)	
TSH grup			
<4,8	666 (90,4)	24 (88,9)	^d 0,264
4,8-10	52 (7,1)	1 (3,7)	
>10	19 (2,6)	2 (7,4)	
TSH grup-2			
<4,8	666 (90,4)	24 (88,9)	^e 0,739
>4,8	71 (9,6)	3 (11,1)	

^dFisher-Freeman-Halton exact test, ^eFisher's exact test, *p<0,05

Malignite varlığına göre TSH grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo-21: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile tiroid antikor grupları arasındaki ilişki

	Malignite		p
	Hayır (n=737)	Evet (n=27)	
	n (%)	n (%)	
Anti-TPO			
<9	74 (35,2)	1 (14,3)	^e 0,426
>9	136 (64,8)	6 (85,7)	
Anti-TG			
<10	49 (29,5)	1 (16,7)	^e 0,673
>10	117 (70,5)	5 (83,3)	

^eFisher's exact test, *p<0,05

Malignite varlığına göre Anti-TPO grupları ve Anti-TG grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo-22: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile en-boy arasındaki ilişki

	Malignite		p
	Hayır (n=737)	Evet (n=27)	
	Ort±ss	Ort±ss	
En	11 (7,5-17)	10 (8-13)	^f 0,443
Boy	15 (11-23)	12 (8,6-18)	^f 0,024*
En/Boy	0,67 (0,59-0,82)	0,81 (0,64-0,92)	^f 0,012*
En*Boy	162 (84-396)	126 (70-220)	^f 0,129

^fMann-Whitney U test

Malignite varlığına göre tümör eni ve en*boy değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Malignite varlığına göre tümör boy değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,024). Malign grubu olguların değerleri daha kısadır.

Malignite varlığına göre tümör en/boy değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,012). Malign grubu olguların değerleri daha yüksektir.

Tablo-23: Hastaların tiroid nodülünde malignite varlığı ile USG bulguları arasındaki ilişki

	Malignite		p
	Hayır (n=737)	Evet (n=27)	
	n (%)	n (%)	
Kontür			
Düzensiz	61 (46,6)	9 (69,2)	^c 0,119
Düzenli	70 (53,4)	4 (30,8)	
Nodül yapısı			
Kistik	269 (49,7)	3 (20)	^d 0,053
Solid	122 (22,6)	6 (40)	
Miks	150 (27,7)	6 (40)	
Kalsifikasyon			
Mikro	52 (34,4)	11 (78,6)	^e 0,005*
Makro	88 (58,3)	3 (21,4)	
Makro-Mikro	11 (7,3)	0 (0)	
Kanlanma			
Diffüz	1 (16,7)	0 (0)	—
Periferik	3 (50)	0 (0)	
Periferik + santral	2 (33,3)	0 (0)	
Ekojenite			
Hiper	28 (4,7)	0 (0)	^d <0,001*
Hipo	208 (34,9)	22 (95,7)	
İzo	132 (22,1)	0 (0)	
İzo-Hipo	228 (38,3)	1 (4,3)	
HALO			
Yok	699 (94,8)	25 (92,6)	^e 0,647
Var	38 (5,2)	2 (7,4)	

^cPearson ki-kare test, ^dFisher-Freeman-Halton exact test, ^eFisher's exact test, *p<0,05

Malignite varlığına göre kontür, nodül yapısı, kanlanma ve HALO varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Malignite varlığına göre kalsifikasyon yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,005). Malign olanlarda mikro yüzdesi malign olmayanlardan daha yüksek iken, makro yüzdesi daha düşüktür (sırasıyla, p=0,003, p=0,024).

Malignite varlığına göre ekojenite yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Malign olanlarda hipo yüzdesi malign olmayanlardan daha yüksek iken, izo ve izo-hipo yüzdeleri daha düşüktür (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,044$, $p=0,004$).

Malignite üzerine etki eden faktörlerin incelenmesi

Malignite üzerine etki eden faktörleri birlikte inceleyerek bağımsız risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır. İlk aşamada malignite ile değişkenler arasındaki ilişki tek değişkenli modellemeler ile sınanmıştır. Tek değişkenli analizler sonucunda malignite üzerine anlamlı etkileri olduğu gözlenen değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Analizler Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tablo-24: Hastaların tiroid nodülünde malignite üzerine etki eden değişkenlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizle incelenmesi

	Tek değişkenli Analizler		Çok değişkenli Analizler	
	OR (%95 GA)	P	OR (%95 GA)	P
Yaş	0,970 (0,942 - 0,999)	0,048*	0,979 (0,947 - 1,013)	0,221
T3	0,480 (0,243 - 0,946)	0,034*	0,874 (0,237 - 3,227)	0,800
T4	1,117 (0,311 - 4,007)	0,864		
Anti-TPO	0,997 (0,988 - 1,007)	0,570		
Anti-TG	0,991 (0,967 - 1,014)	0,434		
En/Boy	4,917 (1,172 - 20,632)	0,030*	0,626 (0,195 - 2,009)	0,687
Yaş Grubu-1				
<50	Referans	-		
≥50	0,978 (0,561 - 1,705)	0,939		
Yaş Grubu-2				
<65	Referans	-		
≥65	0,622 (0,334 - 1,158)	0,134		
Cinsiyet				
Kadın	Referans	-		
Erkek	0,956 (0,408 - 2,240)	0,917		
TSH grup-1		0,532		
<4,8	Referans	-		
4,8-10	0,785 (0,284 - 2,175)	0,642		
>10	2,089 (0,487 - 8,956)	0,321		
TSH grup-2				
<4,8	Referans	-		
>4,8	1,085 (0,424 - 2,775)	0,864		
Anti-TPO				
<9	Referans	-		
>9	1,548 (0,573 - 4,179)	0,387		
Anti-TG				
<10	Referans	-		
>10	1,366 (0,396 - 4,712)	0,620		
Kontür				
Düzensiz	2,196 (0,676 - 7,134)	0,189		
Düzenli	Referans	-		
Nodül yapısı		0,275		
Kistik	Referans	-		
Solid	1,713 (0,793 - 3,699)	0,170		
Miks	1,525 (0,743 - 3,132)	0,250		
Kalsifikasyon		<0,001*		0,007*
Mikro	4,190 (1,481 - 11,855)	0,007*	2,874 (0,990 - 8,342)	0,052
Makro	Referans	-	Referans	-
Makro-Mikro	0,586 (0,261 - 1,315)	0,194	0,702 (0,267 - 1,845)	0,470
Ekojenite		<0,001*		<0,001*
Hiper	1	-	-	-
Hipo	3,675 (2,390 - 5,651)	<0,001*	7,180 (3,750 - 13,748)	<0,001*
İzo	Referans	-	Referans	-
İzo-Hipo	1,080 (0,812 - 1,436)	0,595	2,206 (0,756 - 6,438)	0,146
HALO				
Yok	Referans	-		
Var	1,239 (0,362 - 4,239)	0,733		

Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme, OR (%95 GA) = Odds Ratio (%95 Güven Aralığı), *p<0,05

Tablo-24 (devamı)

	Tek değişkenli Analizler		Çok değişkenli Analizler	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Nodül yapısı		0,275		
Kistik	Referans	-		
Solid	1,713 (0,793 - 3,699)	0,170		
Miks	1,525 (0,743 - 3,132)	0,250		
Kalsifikasyon		<0,001*		0,007*
Mikro	4,190 (1,481 – 11,855)	0,007*	2,874 (0,990 – 8,342)	0,052
Makro	Referans	-	Referans	-
Makro-Mikro	0,586 (0,261 – 1,315)	0,194	0,702 (0,267 – 1,845)	0,470
Ekojenite		<0,001*		<0,001*
Hiper	1	-	-	-
Hipo	3,675 (2,390 – 5,651)	<0,001*	7,180 (3,750 – 13,748)	<0,001*
İzo	Referans	-	Referans	-
İzo-Hipo	1,080 (0,812 – 1,436)	0,595	2,206 (0,756 – 6,438)	0,146
HALO				
Yok	Referans	-		
Var	1,239 (0,362 – 4,239)	0,733		
Genelleştirilmiş Lineer Karma Modelleme, OR (%95 GA) = Odds Ratio (%95 Güven Aralığı), *p<0,05				

Tek değişkenli analizler sonucunda yaş, T3, en/boy, kalsifikasyon ve ekojenite değişkenlerinin malignite üzerine anlamlı etkileri olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p=0,048, p=0,034, p=0,030, p<0,001, p<0,001). Bu değişkenler kullanılarak gerçekleştirilen çok değişkenli analiz sonucunda elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (F=5,668, p<0,001). Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu gözlenen yaş, T3 ve en/boy değişkenlerinin çok değişkenli analizde anlamsız hale geldiği saptanmıştır. Modelde kalsifikasyon ve ekojenitenin etkileri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, p=0,007, p<0,001).

Kalsifikasyonda çok değişkenli analizlerde ana p değeri anlamlı olmasına rağmen, makroyu referans aldığımızda bu kategori ile diğer kategorilerin karşılaştırmalarına ilişkin p değerleri anlamsız gözükmetedir. Bunun nedeni anlamlılığın mikro ile makro-mikro arasında olmasıdır. Bu iki grup arasında anlamlı fark olduğu için ana p değeri anlamlı çıkmaktadır, fakat makroyu referans aldığımız için bu iki grup arası p değeri tabloda görünmeyecektir.

Ekojenitesi hipo olanlarda malignite görülme ihtimalinin, referans kategori olan izo olanların 7,180 katı olduğu saptanmıştır [OR (%95 GA) = 7,180 (3,750 – 13,748), p<0,001].

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen olguların büyük bir kısmının kadın ve ötiroid olduğu, otoantikör pozitifliği oranının yüksek olduğu görülmüştür. Ultrasonografik bulgular incelendiğinde lezyonların yarısına yakınının kistik karakterde olduğu, çoğunda halo belirtisinin olmadığı, periferik kanlanma ve makrokalsifikasyonun hastaların yaklaşık yarısında tespit edildiği gözlenmiştir. Sitolojik incelemelerinde ise hastaların %73.3'ünde benign bir sonuç rapor edildiği, %3.5'inde ise malignite tespit edildiği ve bu hastaların büyük bir kısmının papiller tiroit karsinomu olduğu tespit edilmiştir. Sitolojik inceleme sonuçlarının yaş, cinsiyet ve laboratuvar parametreleri düzeylerine göre bir değişkenlik olmadığı ve hastanın hipotiroidi veya ötiroidi olması durumunda bir farklılık göstermediği ama çoğu ultrasonografik bulgunun bu sitolojik inceleme sonucu üzerine etkisinin olduğu tespit edildi. Çalışmamızda malignite tespit edilen hastalar ile malignite tespit edilmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, laboratuvar test düzeyleri ve hipotiroidi veya ötiroidi olma durumları açısından bir farklılık olmadığı görülmüştür. Malign hasta grubunda ultrasonografik incelemelerde nodülün boyunun daha kısa, en/boy oranının daha yüksek, mikrokalsifikasyon ve hipoekojenite tespit edilme oranlarının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tiroid nodülleri kadınlarda sık görülür (44). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %88 i kadındır ve literatürle uyumluydu. Sangalli G ve arkadaşlarının 5469 kişiyle yaptığı çalışmada nodüllerin %80.8'i, N.Ram ve arkadaşlarının 101 hastayla yaptığı çalışmasında nodüllerinin %80.1 i kadınlarda bulunmuştur (102-103). Nina D. ve arkadaşlarının 944 nodül sahibi hastayla yaptığı çalışmada %78 i kadın olmuştur (105). Ülkemizde Çetin İ. ve arkadaşlarının 1089 hastayla yaptığı çalışmada nodüllerin %81.6 sı kadınlarda görülmüştür (108).

Tiroid nodüllerinin yaşlılarda daha sık olduğu, literatürde geçmektedir (44). Biz çalışmamızda 18 yaş üstü inşaları değerlendirmeye aldık ve bizim çalışmamızda hastaların %85.5 i 65 yaş altı, %50.8 i 50 yaş altı olduğu görüldü. Bu durum yaşlı insanların diğer kronik hastalıklarını öncelikli alıp tiroid hastalığını önemsemeyerek hastaneye tiroid hastalığı kaynaklı başvurmamasına dayandırıldı.

Kadın olmak ve 20-50 yaş arası genç olmak tiroid nodüllerinin sıklıkla benign olduğunu düşündürür (41,46,48,49). Bizim çalışmamızda cinsiyet ve yaş gruplarının malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Ayrıca yine bu değerlerin sitoloji sonuçlarıyla(non-diagnostik, benign, önemi belirsiz atipi, foliküler neoplazm, malignite şüphesi, malignite) ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Koike ve arkadaşların çalışmasında hastaların %90 ı kadındır (115).

Tiroid nodülü sitoloji sonuçlarının, labaratuvar verisi olan tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları arasındaki ilişki hakkında, kesin bir bilgi yoktur. Biz de çalışmamızda böyle bir bağlantı olup olmadığını değerlendirdik. Çalışmamızda tiroid nodülü olan hastaların genelde ötiroidik hasta olduğu görüldü. Çalışmamızda hastaların %90.3 ötiroid, %6.9 subklinik hipotiroidi, %2.7 aşikar hipotiroidi olduğu görüldü. İsfahan'da yapılan bir çalışmada 263 hastanın 59 hastasında nodül olup tiroid fonsiyon testlerine göre bakılmış %74.6 ötiroid, %10.2 subklinik hipotiroidi, %10.2 aşikar hipotiroidi, %3.4 hipertiroidi bulunmuş (104). Çalışmamızda TSH, T3, T4, ANTI-TPO, ANTI-TG labaratuvar değerlerinin, antikorların pozitiflik-negatiflik durumunun, TSH gruplarının (ötiroid, subklinik hipotiroid, aşikar hipotiroidi) nodülünün malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Ayrıca yine bu değerlerin sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Boelaert ve arkadaşlarının çalışmasında malignite riski açısından TSH değeri ile doğru orantılı olduğu ve ötiroid hastalarda da bu durumun görüldüğü belirtilmiştir (117). Fiore ve arkadaşlarının araştırmalarında İİAB sonucu ile TSH düzeyi arasında ilişki bulunmuştur. TSH düzeyi 0.4 microU/ml den küçük olanların daha çok benign olduğu saptanmıştır (118). Nina D ve arkadaşlarının 944 nodül sahibi hastayla yaptığı çalışmada TSH için anlamlılık bulamazken, izole TgAb pozitifliği (tek değişkenli analizde anlamlı, çok değişkenlide anlamsız) malignite riskini artırabildiği sonucuna ulaşmıştır (105). Cho YA ve araştırmacılarının araştırmasında Anti-TPO değeri ile malignite arasında ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (153).

Tiroid nodüllerinin İİAB ile elde edilen sitoloji sonuçları genelde benign olarak bulunmuştur. Bunun dışında %70'i (% 53- 90) benign nodül, % 4'ü (% 1-10) malign nodül, % 10'u (% 5-23) şüpheli veya belirsiz (foliküler veya Hürthle hücreli tümör

yönünden) nodül, % 17'si (% 15-20) yetersiz materyal(non-diagnostik) olarak değerlendirilmiştir. (95,96) Bizim çalışmamızda ise %73.3'ü benign nodül, % 3.5'i malign nodül, % 11.8'i önemi belirsiz atipi, %3.7'si foliküler neoplazm, %3'ü malignite şüphesi, % 4.7'si yetersiz materyal(non-diagnostik) olarak bulunmuştur. Genel olarak literatüre uygun çıkan sonucumuzda non-diagnostik değerlerimizin az olma sebebi, son 2 yılda yapılan biyopsi sonuçları çalışmaya alınmış olup non-diagnostik sonucu olan hastalara bu süreçte tekrar İİAB yapılmış olması halinde aynı hastanın anlamlı sonuçlarının çalışmamıza alınmış olması olarak yorumlandı. Sangalli G ve arkadaşlarının 5469 kişiyle yaptığı çalışmada %61.5 benign , %20,2 şüpheli, %14,2 kötü huylu malignite ve %4,1 yetersiz sonuç alınmıştır (102). N.Ram ve arkadaşlarının 101 hastayla yaptığı çalışmasında nodüllerin %4.9 malign bulunmuştur (103). Ülkemizde Çetin İ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nodüllerin %86.5 benign, % 7.1 şüpheli, % 2.3 malign ve % 4.1 yetersiz çıkmıştır (108).

Tiroid nodül değerlendirilmesinde, nodülün malign-benign ayrımında tiroid USG değerlendirmesi ve USG ile elde edilen sonuçlar önemlidir.

Tiroid nodüllerinin USG bulgularında nodülün en/boy oranı 1'e yakın ve üzerinde olması nodülün malign olma ihtimali yüksek olarak yorumlanır (78-79). Çalışmamızda en, boy, en/boy ve en*boy değerlerinin malignite ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda 'en' değerlerinin malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Ayrıca yine bu değerlerin sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Çalışmamızda 'boy' değerlerinin malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık olup malign olanlarda boyun kısa olduğu görüldü. Ayrıca yine bu değerlerin sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık olup malign şüphesi olanlarda diğerlerine göre boyun kısa olduğu görüldü. Peccin S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve Nam Goong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nodül boyutunun malignite riski açısından önemsiz olduğunu belirtmiştir (120,121). Çalışmamızda 'en/boy' değerlerinin malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık olup malign olanlarda en/boy oranı yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca yine bu değerlerin sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık olup

malign olanlarda benignlere göre en/boy oranı yüksek olduğu görüldü. Çalışmamız bu yönüyle literatürle uyumluluk göstermiştir. Ülkemizde Ankara’da Öğmen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada benignlerde ortalama en/boy oranı 0.64 çıkarken, malignlerde ortalama en/boy oranı 0.69 olarak sonuç bulunduğu belirtilmiştir.(122) Kan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AP(en)>T (boy) olması malignite riski açısından anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (123). Morris LF ve arkadaşlarının çalışmasında AP/T yüksek olması malignite riski açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (124). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AP/T oranı 1 ve üzerinde olması malignite riski açısından anlamlı olduğu görülmüştür (125). Çalışmamızda ‘en*boy’ malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Ayrıca yine bu değerın sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık olup malignite şüphesi olanlarda benign ve önemi belirsiz atipiye göre en*boy değerinin daha küçük olduğu görüldü. Ginat D ve arkadaşlarının çalışmasında nodüllerin benign-malign ayrımında boyutun önemli olmadığı belirtilmiştir (109).

Tiroid nodüllerinin USG bulgularında nodülün kontür durumuna (düzenli-düzensiz) bakıldığında, düzensiz olanlar daha çok malignite düşündürür (78-79). Çalışmamızda kontür durumunun malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız literatürle uyumlu olmamıştır. Ayrıca yine bu değerın sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık olup önemi belirsiz atipi düzenlilerde düzensizlere göre göre daha sık görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır. Moon ve arkadaşlarının çalışmasında benign nodüllerin daha çok düzenli kontürlü olduğu belirtilmiştir (109).

Tiroid nodüllerinin USG bulgularında nodül yapısına (kistik-solid-miks) bakıldığında, solid olanlar daha çok malignite düşündürür (78-79). Çalışmamızda nodül yapısının malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Ayrıca yine bu değerın sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık olup solid olanlarda benign yüzdesi kistiğe göre daha düşük olduğu ve yine solid olanlarda malign ve malign şüphesi yüzdesi yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamız bu yönüyle literatürle uyumluluk göstermiştir. Moon ve arkadaşlarının çalışmasında malign nodüllerin

çoğu solid görülmüş ancak izole solid olmanın benign-malign ayrımında anlamlı olmadığı belirtilmiştir (109). Phuttharak ve arkadaşlarının çalışmasında malign nodüllerin daha çok solid nodül olduğu saptanmıştır (112).

Tiroid nodüllerinin USG bulgularında kalsifikasyon durumuna [(mikrokalsifikasyon-mikrokalsifikasyon-miks (makro+mikro)] bakıldığında mikrokalsifikasyon içerenler daha çok malignite düşündürür (78-79). Çalışmamızda kalsifikasyon durumunun malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık olup malign olanlarda mikrokalsifikasyon yüzdesi yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca yine bu değerlerin sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık olup mikrokalsifikasyon içerenlerde benign yüzdesi düşük, malign yüzdesi ise yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmamız bu yönüyle literatür ile uyumluluk göstermiştir. Çalışmamızda kalsifikasyon olarak miks (makro+mikro) olmanın malignite varlık-yokluğu ve sitoloji sonuçlarıyla bağlantısına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Ginat D ve arkadaşlarının çalışmasında mikrokalsifikasyon içermek malign riski açısından anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (110). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında mikrokalsifikasyon içermek malign riski açısından anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (116).

Tiroid nodüllerinin USG bulgularında ekojenite durumuna [izekojenite-hipoekojenite-hiperekojenite-miks (izo+hipo)] bakıldığında, hipoekojenite olanlar daha çok malignite düşündürür (78-79). Çalışmamızda ekojenite durumunun malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık olup malign olanlarda hipoekojenite yüzdesi diğerlerine göre yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamız bu yönüyle literatürle uyumluluk göstermiştir. Ayrıca yine bu değerlerin sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık olup hipoekojenite olanlarda benign yüzdesi izoekojeniteye göre düşük olduğu ve yine hipoekojenite olanlarda malign-malign şüphesi yüzdesi yüksek olduğu görülmüştür. Ginat D ve arkadaşlarının çalışmasında hipoekojenitenin nodül malignite riski açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir (110). Papini ve arkadaşlarının hipoekojenite malignitelerde sık görülmüş ancak izole hipoekojenite malignite açısından anlamlılık olmadığı belirtilmiştir (107).

Tiroid nodüllerinin USG bulgularında halo durumu bakıldığında, kalın halo varlığı ve halo yokluğu daha çok malignite düşündürür (78-79). Biz çalışmamızda USG verilerimizde halonun detayı verilmediği için halo var-yok şeklinde değerlendirme yapıldı. Çalışmamızda halo varlığının malignite varlık-yokluğu ile bağlantısına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle literatürle uyumluluk bulunmamıştır. Ayrıca yine bu değerlerin sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık olup foliküler neoplazm halo olanlarda olmayanlara göre daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır. Rahmani ve arkadaşlarının çalışmasında malign nodüllerin %78,9 unda halo olmadığı belirtilmiştir ve malignite riski açısından halo yokluğunun anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (111). Frates ve arkadaşlarının çalışmasında ise halo yokluğunun malignite riski açısından anlamlılık içermediği sonucuna ulaşılmıştır (113).

Tiroid nodüllerinin USG bulgularında nodül kanlanmasına (santral-periferik-miks (santral+periferik)) bakıldığında, santral kanlanma olanlar daha çok malignite düşündürür (78-79). Çalışmamızda USG verilerimizde sadece 6 USG de kanlanma verileri bulunması nedeniyle bu parametrenin malignite varlık-yokluğu ve sitoloji sonuçlarıyla ilişkisine bakılamadı. Fukunari ve arkadaşlarının çalışmasında intranodüler kanlanmanın malignite riski açısından anlamlı olduğu söylenmiştir (114).

C.Cappelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 1 cm'nin üstü veya 1 cm altı olması malignite riski açısından anlamlılık bulunmazken; mikrokalsifikasyon içermesi, düzensiz kontür ve hipoekojenite görünüm malignite riski açısından anlamlılık göstermiştir (106). Papini E ve arkadaşları çalışmasında düzensiz kontür olmak, intranodüler kanlanma olması, mikrokalsifikasyon içermek, hipoekojenite görünüm olması malignite riski açısından anlamlı olduğu görülmüştür (107). Morris LF ve arkadaşlarının çalışmasında AP/T yüksek olması, solid olma, mikrokalsifikasyon içermek, düzensiz kontür malignite riski açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (124) Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AP/T oranı 1 nodül boyutu, AP/T 1 ve üzerinde olması, solid olma, mikrokalsifikasyon içermek, hipoekojenite görünüm, halo varlığı, düzensiz sınır, ve santral kanlanma malignite riski açısından anlamlı olduğu görülmüştür (125).

Çalışmamızda yukarıda belirtilen tüm parametrelerin maligniteye olan etkisi tek değişkenli analizle ve çoklu değişkenli analizle değerlendirmeye alındı. Tek değişkenli analizde yaş, T3, en/boy, kalsifikasyon durumuve ekojenite anlamlı sonuç verip çoklu deışkenli analizle değerlendirilmiştir. Çoklu değişkenli analizde yaş, T3, en/boy parameterleri anlamsız hale gelmiştir. Çoklu değişkenli analizde kalsifikasyon durumu incelendiğinde makrokalsifikasyon referans olarak alınınca kalsifikasyon durumunun malignite etkisi anlamsız hale gelmekte ancak mikse(makro+mikro) referans alınınca mikrokalsifikasyon olanlarda görülme oranı mikse(makro+mikro) göre 3.722 kat arttığı gözlenmiştir. Çoklu değişkenli analizde ekojenite durumu incelendiğinde izoekojenite referans olarak alınınca hipoekojenite olanlarda malignite görülmesi izoekojeniteye göre 7.18 kat arttığı görülmekte ancak hipoekojenite referans alınınca izoekojenite olanlarda malignite görülme olasılığı hipoekojenite olanlardan %70.1 daha az olduğu gözlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tiroid hastalıkları polikliniklerimizde sık karşılaşılan hastalıklardandır ve bunlarda sıklıkla tiroid nodülleri ile karşılaşılır. Tiroid nodülleri klinik, laboratuvar değerleri, tiroid USG ve İİAB ile değerlendirilir. Genelde poliklinik çalışma şartları yüzünden hasta tiroidlerinin muayene edilememesi ve muayene edilse de nodülün ele gelmeme ihtimalinden dolayı, tiroid bezi hastalığına sahip kişilerde tiroid USG sonucu önemlidir. USG de saptanan nodül, nodülün USG bulgularına göre gerektiğinde İİAB ile değerlendirilmelidir. İİAB sonucu ile elde edilen sitolojik sonuçları nodülün takip ve tedavisinde yol göstericidir. Biyopsi sonucu yetersiz olan kişilerde biyopsi tekrarlanmalıdır.

Yaptığımız çalışmada tiroid nodülünün İİAB sonuçlarının tiroid fonksiyon testleri ve antikor değerleri ilişkisi saptanmamıştır. Literatürde de böyle bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların büyük bir kısmının kadın ve ötiroid olduğu, otoantikör pozitifliği oranının yüksek olduğu görülmüştür. Ultrasonografik bulgular incelendiğinde lezyonların yarısına yakınının kistik karakterde olduğu, çoğunda halo belirtisinin olmadığı, periferik kanlanma ve makrokalsifikasyonun hastaların yaklaşık yarısında tespit edildiği gözlenmiştir. Sitolojik incelemelerinde ise hastaların %73.3'ünde benign bir sonuç rapor edildiği, %3.5'inde ise malignite tespit edildiği ve bu hastaların büyük bir kısmının papiller tiroit karsinomu olduğu tespit edilmiştir. Sitolojik inceleme sonuçlarının yaş, cinsiyet ve laboratuvar parametreleri düzeylerine göre bir değişkenlik olmadığı ve hastanın hipotiroidi veya ötiroidi olması durumunda bir farklılık göstermediği ama çoğu ultrasonografik bulgunun bu sitolojik inceleme sonucu üzerine etkisinin olduğu tespit edildi. Çalışmamızda malignite tespit edilen hastalar ile malignite tespit edilmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, laboratuvar test düzeyleri ve hipotiroidi veya ötiroidi olma durumları açısından bir farklılık olmadığı görülmüştür. Malign hasta grubunda ultrasonografik incelemelerde nodülün boyunun daha kısa, en/boy oranının daha yüksek, mikrokalsifikasyon ve hipoekojenite tespit edilme oranlarının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Ayrıca çalışmamıza göre, nodülün İİAB sonucuna göre önemi belirsiz atipilerin nodülün kontürüne göre düzensizlerde düzenliye göre daha sık olduğu, nodülün İİAB sonucuna göre foliküler neoplazmın halo olanlarda olmayana göre daha sık görüldüğü, solid olanlarda benign yüzdesi kistiğe göre daha düşük olduğu ve yine solid olanlarda malign ve malign şüphesi yüzdesi yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Tiroit nodülü tespit edilen hastaların takibinde yaş, cinsiyet, tiroit fonksiyon testleri ve otoantikör düzeylerinin sitolojik inceleme üzerine bir etkisinin olmadığı ama ultrasonografik incelemelerde ele alınan özelliklerin (özellikle boyut, mikrokalsifikasyon ve hipoekojenite varlığı) dikkate alınması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu hastaların takibinde yakın ultrasonografik incelemeler ve detaylı analizler hangi nodüllerden şüphe edilmesi noktasında erken birer uyarıcı olabilirler

7. KAYNAKLAR

1. American Thyroid Association. Thyroid blood tests and general well-being, mood and brain function. <http://www.thyroid.org/patient-thyroid-information/ct-for-patients/august-2016/vol-9-issue-8-p-8-9/> adresinden erişilebilir. Son erişim tarihi: Şubat 2017
2. American Thyroid Association. Hyperthyroidism. <http://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/ata-hyperthyroidism-brochure.pdf> adresinden erişilebilir. Son erişim tarihi: Şubat 2017
3. American Thyroid Association. Hypothyroidism. <http://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/ata-hypothyroidism-brochure.pdf> adresinden erişilebilir. Son erişim tarihi: Şubat 2017
- 4- Dean DS, Gharib H. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;22(6):901-11. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019. PMID: 19041821
- 5-Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, Civer BM, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer *Thyroid* 19(11); 1167–1214. 2009.
- 6 - Chang SH, Joo M, Kim H. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in children and adolescents. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 469-473.
- 7-Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-559.
- 8-Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011;99:39-51.
- 9- Park CS, Kim SH, Jung SL, Kang BJ, Kim JY, Choi JJ, Sung MS, Yim HW, Jeong SH. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules. *J Clin Ultrasound* 2010;38:287-293.
- 10- Gray H. *Anatomy of the Human Body.* 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1918. 2000 New York: Bartleby; 2000.
- 11- Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: In: Henry M. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10, p. 299-301.
- 12- Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. *İnsan Anatomisi Fotoğrafı Disseksiyon Atlası* (Çev. Akkın SM). İstanbul: Deomed; 2009. p. 175

- 13- Ingbar HS, Brauerman EL: Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text JB Lippincott Company 1989.
- 14- Kuran O: Normal anatomi. Fonmül matbaası İstanbul 1980; 364-378.
- 15- Lore JM: Surgery of the thyroid gland. Otolarygol. Clin North Am 1980; 13: 69.
- 16- Platzer W: Color atlas and textbook of human anatomy. Volume 1 Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1986.
17. Ergin K, Acar H: Tiroid cerrahisi. Yargıçoğlu Matbaası, Ankara 1985.
- 18- Hershan JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropi- releasing hormone in man. J Clin Endocrinol 1970; 31: 457.
19. Guyton CA: Textbook of medical physiology. Seventh edition, W.B.Saunders Company, 1986; 44.
20. Ramacciotti CE, Pretorius HT, Chu ŞW, et. Al. Diagnostic accuracy and use of aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. Arch Intern Med 1984; 144:1169-73.
21. Scott DA, Wang R, Kreman TM, et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. Nat Genet 1999;21(4):440-3. <http://dx.doi.org/10.1038/7783> PMID:10192399
22. Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfih PG: Reevaluatın of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. Surgery 1981; 90: 747-756.
- 23- Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. Endocrinol Rev 1981; 2: 87-101.
- 24- Greenspan FS: The problem of the noduler goitre. Med Clin N Am 1991; 1: 195-209.
- 25- Shimkin PM, Sagerman RH: Lymphoma of the thyroid gland. Radiology 1969; 92: 812.
- 26- Ingbar HS, Brauerman EL: Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text JB Lippincott Company 1989.
27. Wyngaarden BJ, Smith HL: Textbook of medicine, W.B.Saunders Company, Philadelphia-Tokyo, 1988; 1315-1340.
28. Haynes R. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993. Thyroid and Antithyroid Drugs; pp. 1361–83. (editors)
- 29- Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med*. 1993;119(6):492–502.
- 30- Beck, James B. *NSO News April - May 2014*. United States: N. p., 2014. Web. doi:10.2172/1133772.

- 31- Rich P: The thyroid nodule. *Annals of Internal Medicine* 6:221-32, 1982.
- 32-. Gharib H, James EM, Charboneau JW, et al. Suppressive therapy with levothyroxin for solitary thyroid nodules. *N Eng J Med* 317:70-75,1987.
- 33- La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 67: 2137-41, 1991.
- 34- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-1771. PMID:15496625
- 35- Mandel SJ. A 64-year-old woman with thyroid nodule. *JAMA* 2004;292:2632-2642. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.21.2632> PMID:15572721
- 36- Sisson JC. Medical treatment of benign and malignant thyroid tumors. *Endocrino/MezabC/inNArn* 1989;18:359-363
- 37- Van Herler A J, Ich P, Ljung BE, et al: The thyroid nodule. *Ann Intern Med.* 1982; 96: 221-232.
- 38- J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York- *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 32-35
DOI: 10.1055/s-0029-1211697
- 39- Block MA: Fine needle aspiration and lesions of the thyroid *Int. Adv Surg Oncol* 1982; 5: 1.
- 40- de Los Santos, Rafogha SK, Cunningham JJ, et al.: Cystic thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1990; 150:1422-7.
- 41-. Ingway EC: Clinical review 30 clinician's evaluation of a solitary thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(2): 231-5.
- 42-Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New England Journal of Medicine* 1993;328:553-559.
- 43- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of internal medicine.* 1997; 126:226-231. 7. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018; 68:97-105.
8. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas.* 2017; 96:1-9.
- 44- Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of Thyroid Nodules. *Surgical Clinics.* 2019; 99:571-586.
- 45-. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000; 85:3227-3232.

- 46-Yang SP, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocrine-related cancer*. 2016;23:R577-R595.
- 47-Alfonso A, Christoudias G, Amaruddin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *The American Journal of Surgery*. 1981; 142:350-354.
- 48- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*.2016;26:1-133
- 49- Burman KD, Wartofsky L. Thyroid nodules. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373:2347-2356
- 50-Pacini F, Burrioni L, Ciuli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(10):1443-9.
- 51-Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and colorDoppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941-6.
- 52-Papini E. The dilemma of non-palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(1):3-4.
- 53-Perez, C. Scrimshaw, N.S. Munoz, J.A. Classification of goitre and technique of endemic goitre surveys. *Bull World Health Organ*. 18: 217, 1958.
- 54-Kearns, J.E. clinical diagnosis. In: *Treatment of Hyperthyroidism with radioactive iodine: A twenty-Year Review*. Springfield, Ill. Charles C. Thomas Publisher, p: 16. 1967.
- 55-Siminoski, K. Differential movement during swallowing as an aid in the detection of thyroid pseudonodules, *Head Neck*, 16: 21, 1994.
- 56-Kilpatrick, R., Milne, J.S., Rushbrooke, M., Wilson ESB,, A survey of thyroid enlargement in two general practices in Great Britain, *BMJ.*, 1: 29, 1963.
- 57-Hull, O.H. Critical analysis of two hundred twenty-one thyroid glands. *Arch. Pathol*. 59: 291, 1955.
- 58-Hennessy, W. B. Goitre prophylaxis in New Guinea with intramuscular injection of iodized oil. *Med. J. Aust*. 1: 505, 1964.
- 59-Winsa, B. Dahlberg, P.A., Jansson, R., Agren, H. Karsson, F.A. Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves disease. *Acta Endocrinol*. 122: 722, 1990.

- 60-Ladenson, P.W. Diagnosis of thyrotoxicosis. In Braverman LE, Utiger RD eds. *Werner and Ingbar's the Thyroid: a Fundamental and Clinical Text*. 6th ed. Philadelphia Pa. JB. Lippincott, p: 901, 1991.
- 61-Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews* 2003; 24(1):102-132.
- 62-Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156(19): 2165-72.
- 63-AACE Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine practice* 1996; 2(1):80-84.
- 64-Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1764-71.
- 65-Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, Yilmaz C, Tuzun M, Yetkin E, Tuncyurek M, Kabalak T. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999; 9:579-582.
- 66-Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A and 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 Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):163-8
- 67-Cohen R, Campos JM, Salaun C, et al (Grouped'Etudes des Tumeurs a Calcitonine [GETC]). Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size
- 68-Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C, et al. Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid*. 1999;9:943-947.
- 69-Delellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2006; 94: 662- 669. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.20700> PMID:17131411
- 70-Patel K, Singh B. Genetic considerations in thyroid cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 111-118
- 71-Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res*. 1997;47:168-178.
- 72-Park CS, Kim SH, Jung SL, Kang BJ, Kim JY, Choi JJ, Sung MS, Yim HW, Jeong SH. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules. *J Clin Ultrasound* 2010;38:287-293.

- 73-Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011;260:892-899.
- 74-Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22:1083-1090
- 75-Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound- guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2
- 76-Haber RS, 2000 Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 6: 396-400.
- 77-Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 339-340.
- 78-Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1941-1946.
- 79-Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol.* 2001;11:2411-2424.
- 80-Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(9):696-700.
- 81- Russ G, Bonnema SJ, Erdoğan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L, European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: The EU-TIRADS, 2017, *European Thyroid Journal*. In Press
- 82- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 2010;16(1):1-43. <http://dx.doi.org/10.4158/10024.GL> PMID:20497938
- 83-De Groot LJ: Thyroid neoplasia, *Endocrinology* Vol. I. third ed. De Groot et al. (Eds). Grune&Stratton 1995; 834-54.
- 84- Griffin JE: Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules. *MJ Med Scien* 1988; 296: 336-34
- 85- Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroidscintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29 (Suppl 2):S425-S438

- 86-Hamburger JJ: Clinical exercises in Internal Medicine Thyroid Disease. Vol. I W.B Saunders Comp. Philadelphia, 1978.
- 87- Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SDJ, Akhurst T, Finn RD, Rosal J, Rabkins Rj. 18F-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Localizes Residual Thyroid Cancer in Patients Negative Diagnostic 131I Whole Body Scans and Elevated Serum Thyroglobulin Levels. 1999; 84/7: 2291.
- 88-Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:707–735.
- 89-Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol.* 1987; 31:587-590.
- 90- Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40:223–238.
- 91- Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1995; 1:410–417.
- 92-Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40:223–238.
- 93-Castro MR, Gharib H. Thyroid disorders. Thyroid nodules. In: *Evidencebased Endocrinology*. Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW eds. Lippincott Williams and Wilkins Co Philadelphia 2003; pp:39-73.
- 94- Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005;142(11):926-31.
- 95-Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews* 2003; 24(1):102-132.
- 96- Pacini F, Burrioni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(10):1443-9.
- 97- Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118(4):282-9.
98. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2020.
- 99-Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 2010;16(1):1-43.

- 100-Sheahan P, Murphy MS. Thyroid Tubercule of Zuckerkandl: importance in thyroid surgery. *Laryngoscope* 2011;121(11):2335-7. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.22188> PMID:21898449
- 101- Costanzo M, Caruso LA, Veroux M, et al. The lobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve. *Ann Ital Chir* 2005;76(4):337- 40.PMid:16550870
- 102- Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Bellotti M, Lomuscio G. *Cytopathology*. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. 006 Oct;17(5):245-50. doi: 10.1111/j.1365-2303.2006.00335.x.PMID: 16961652
- 103- Ram N, et al. *J Pak Diagnostic validity of ultrasonography in thyroid nodules.* et al. *J Pak Med Assoc.* 2015. PMID: 26228335
- 104- EF, Imani, A. Aminorroaya, F. Soheilipour... Sonographic and functional characteristics of thyroid nodules in a population of adult people in Isfahan. *Endokrynologia...* 2010 - journals. viamedica. pl
- 105- Nina D Baier¹, Peter F Hahn, Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients 2009 Oct;193(4):1175-6-9.
- 106- C. CAPPELLI, The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *Q J Med* 2007; 100:29–35
- 107- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, ve diğerleri Palpe edilemeyen tiroid nodüllerinde malignite riski: Ultrason ve renkli Doppler özelliklerinin tahmin değeri. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
- 108- Çetin İmamoğlu1, Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Cytology in Thyroid Nodules: Cytohistologic Correlation, *Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University* 2015;2(3):7-11
- 109- Baek JH, Byun JS, Jung SL, Kim J, Kim HS, Lee DH, Lee JH, Lee YH, Moon WJ, Na DG. Benign and malignant thyroid nodules: us differentiation. Multicenter retrospective study1. *Radiology* 2008; 247: 762-770.
- 110- Butani D, Dogra V, Giampoli J, Ginat D, Patel N. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration. *Ultrasound Q.* 2010; 26: 171-177.
- 111- Behjati M, Firouznia K, Ghasemian A, Rahmani M, Saberi A, Samghabadi S. Sonography and color doppler in the evaluation of cold thyroid nodules. *Iran J Radiol.* 2004; 14: 13-16.
- 112- Hongdomnern G, Phuttharak W, Somboonporn C. Diagnostic performance of gray-scale versus combined gray-scale with colour doppler ultrasonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009; 10: 759-764.

- 113- Alexander E, Benson C, Cibas E, Contreras M, Doubilet P, Frates M, Larsen R, Kunreuther E, Marqusee E, Moore F, Orcutt J. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3411-3417.
- 114- Fukunari N. The role of ultrasonography and color Doppler sonography in the diagnosis of thyroid disease. *Thyroidal Clin Exp.* 1998; 10: 97- 101.
- 115- Kawamoto H, Koike E, Murakami T, Noguchi S, Ohshima A, Yamashita H. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch Surg.* 2001; 136: 334-337.
- 116- Chung W, Lee J, Kim E, Oh K, Park J, Yoo H. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR.* 2002; 178: 687-690.
- 117- Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4295-301.
- 118- Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, Di Coscio G, Berti P, Grasso L, Elisei R, Pinchera A, Vitti P. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Dec;16(4):1251-60. doi: 10.1677/ERC-09-0036.
- 119- Cho YA, Kong SY, Shin A, Lee J, Lee EK, Lee YJ, Kim J. Biomarkers of thyroid function and autoimmunity for predicting high-risk groups of thyroid cancer: a nested case-control study. *BMC Cancer.* 2014 Nov 24;14:873. doi: 10.1186/1471-2407-14-873.
- 120- Peccin S, de Castro JA, Furlanetto TWB, et al. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest* 2001; 25: 39-43.
- 121- Nam-Goong IS, Kim HJ, Gong G, et al. Ultrasonography guided fine needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathologic findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 21-28.
- 122- Öğmen, B. E., Birgül, G. E. N. Ç., & Polat, Ş. B. (2019). Opere Dev Tiroid Nodüllerinde Malignite Oranı ve Sitolojinin Güvenilirliği. *Ankara Medical Journal*, 19(3), 622-627.
- 123- KAN, E. K. Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules in Predicting the Malignancy and the Role of the Cytopathologist. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, 5(1), 68-73.
- 124- Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World J Surg.* 2008;32(7):1253-63
- 125- Chen, D., Hu, J., Zhu, M., Tang, N., Yang, Y., & Feng, Y. (2020). Diagnosis of thyroid nodules for ultrasonographic characteristics indicative of malignancy using random forest. *BioData mining*, 13(1), 1-21.