



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Ek-2

TİROİD NODÜLLERİNDE TIRADS SKORLAMASININ PREOPERATİF İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ VE POSTOPERATİF SPESMEN PATOLOJİSİ İLE KORELASYONU

Dr. Cihan ATAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kubilay DALCI

TEZ YARDIMCI DANIŞMANI
Op. Dr. Merih ALTIOK

ADANA-2022



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TİROİD NODÜLLERİNDE TIRADS SKORLAMASININ PREOPERATİF İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ VE POSTOPERATİF SPESMEN PATOLOJİSİ İLE KORELASYONU

Dr. Cihan ATAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kubilay DALCI

TEZ YARDIMCI DANIŞMANI
Op. Dr. Merih ALTIOK

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

5 yıllık genel cerrahi eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecinde bilgi, birikim ve deneyimleriyle hep yanımda olan tez danışmanım, abim, hocam Doç.Dr. Kubilay DALCI'ya ;

Eğitim hayatım boyunca çok şey öğrendiğim, bize bir aile ortamı sunan, bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren tüm Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi abilerim, hocalarım, ustalarım;

Birlikte ter döktüğüm, acısıyla, tatlısıyla birçok güzel anı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Genel cerrahinin tüm emektar ameliyathane, servis, yoğun bakım, poliklinik personel ve hemşirelerine;

Bugünlere gelmemde emeklerini kelimelerle anlatamayacağım, oğulları olmaktan gurur duyduğum annem Gazali ATAR, babam İlmittin ATAR'a ve her zaman bana inanan kardeşim Cansu'ya ;

Hayatıma girdiği ilk günden beri karşılaştığım her zorlukta bana destek veren, benimle savaşan, bana inancını hiç yitirmeyen, sevgisini ve güvenini hep hissettiren sevgili eşim Ceren'e;

Kucağıma aldığım ilk günden beri hayatımı daha anlamlı kılan, bana güç veren, sevincime sevinç katan canım oğlum Ege'ye;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLOLER LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Embriyoloji	2
2.2. Histoloji.....	2
2.3. Fizyoloji	2
2.4. Anatomi.....	3
2.4.1. Kan Dolaşımı	4
2.4.2. Sinirler.....	5
2.4.3. Lenfatikler	6
2.5. Tiroid Nodüllerinde Epidemiyoloji Ve Patogenez.....	7
2.5.1. Epidemiyoloji.....	7
2.5.2. Histopatogenez.....	7
2.6. Tiroidin Benign Nodüler Hastalıkları	8
2.6.1. Adenomlar.....	8
2.6.2. Hiperplastik Nodüller.....	9
2.6.3. Multinodüler Guatr.....	9
2.6.4. Kistler.....	10
2.6.5. Nodüler Lenfositik Tiroidit.....	10
2.6.6. Toksik Nodüler Guatr-Toksik Adenom	10
2.7. Tiroid Kanseri	11
2.7.1. Papiller Kanser	11
2.7.2. Folliküler Karsinom	12
2.7.3. Medüller Karsinom	13
2.7.4. Hurtle Hücreli Karsinom.....	13
2.7.5. Anaplastik Kanser	13

2.7.6. Primer Tiroid Lenfoması.....	14
2.7.7. Metastatik Tiroid Kanseri.....	14
2.8. Tiroid Nodüllerinde Görüntüleme Yöntemleri	14
2.8.1. Direkt Grafi	14
2.8.2. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.8.3. Manyetik Rezonans.....	15
2.8.4. Elastografi	15
2.8.5. Ultrasonografi	16
2.8.6. Tiroid Sintigrafisi	20
2.8.7. Pozitron Emisyon Tomografisi	21
2.9. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	22
2.9.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Endikasyonları	23
2.9.2. Tiroid İİAB sonuçlarının değerlendirilmesi.....	25
2.9.2.1. Bethesda I: Tanısal Olamayan	26
2.9.2.2. Bethesda II: Benign Sitoloji.....	26
2.9.2.3. Bethesda III: Önemi Belirsiz Atipi (AUS), Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon(FLUS)	27
2.9.2.4. Bethesda IV: Foliküler neoplazi, foliküler neoplazi şüphesi.....	27
2.9.2.5. Bethesda V: Malignite Şüphesi.....	27
2.9.2.6. Bethesda VI: Malign Sitoloji	27
2.10. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde ‘Thyroid Imaging Reporting And Data System’ (TIRADS) Skoruması.....	28
2.11. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.	ATA (American Thyroid Association) kılavuzuna göre İİAB endikasyonları. ²	24
Tablo 2.	Çeşitli profesyonel toplulukların önerdiği İİAB endikasyonları. ¹⁰¹	25
Tablo 3.	Bethesda sınıflaması. ¹⁰⁴	26
Tablo 4.	ACR-TIRADS Sistemi. ⁶	29
Tablo 5.	EU-TIRADS sistemi. ¹¹⁶	32
Tablo 6.	Tiroid nodüllü hastalarda malignite yönünden şüphe uyandıran semptom ve fizik muayene bulguları. ¹¹⁷	33
Tablo 7.	Tiroid nodüllerine yaklaşım.	35
Tablo 8.	Cinsiyet dağılımı	39
Tablo 9.	Yaş ve nodül büyüklüğü dağılımı	39
Tablo 10.	Klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler.	40
Tablo 11.	Ultrasonografik özellikler ile ilgili tanımlayıcı istatistik.	41
Tablo 12.	İİAB sonuçlarına ait tanımlayıcı istatistikler.	42
Tablo 13.	Cerrahi değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler.	43
Tablo 14.	Histopatolojik sonuçlara ait tanımlayıcı istatistikler.	44
Tablo 15.	Klinik özelliklerin histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması.	45
Tablo 16.	Ultrasonografik bulguların histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması.	47
Tablo 17.	ACR TIRADS skoru ile Bethesda sınıflamasının karşılaştırılması.	48
Tablo 18.	ACR TIRADS skorun histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması.	49
Tablo 19.	ACR TIRADS skoruna göre benign ve malign nodül çapı ortalamalarının karşılaştırılması.	49
Tablo 20.	Bethesda skorunun postoperatif histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması.	50
Tablo 21.	Bethesda skoruna göre benign ve malign nodül çapı ortalamalarının karşılaştırılması.	51
Tablo 22.	ACR TIRADS'ın TR5, TR4+5, TR3+4+5 skor ayırımına göre cerrahi sonrası histopatolojik incelemelerde maligniteyi öngörmedeki tanısal performansı.	52
Tablo 23.	ACR TIRADS'ın maligniteyi öngörmedeki tanısal performansı.	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.	Tiroid bezi anatomisi ¹⁸	5
Şekil 2.	Servikal lenf bezleri. ²¹	6
Şekil 3.	Kistik nodül.....	18
Şekil 4.	Mix solid+kistik komponent içeren, hipoeoik nodül.....	18
Şekil 5.	Makrokalsifikasyon, punktat ekojenik odak, periferel kalsifikasyon içeren solid, kenarları düzensiz, hipoeoik nodül.....	19
Şekil 6.	Egzofitik uzanımlı, izo-hipoeoik solid nodül	19
Şekil 7.	Solid, hipoeoik, düzensiz sınırlı ve makrokalsifikasyon içeren nodül.	20
Şekil 8.	Tiroid sol üst polde soğuk nodül	21
Şekil 9.	Tiroid sol lobta sıcak nodül.....	21
Şekil 10.	ACR TIRADS 1: Spongioform nodül	29
Şekil 11.	ACR TIRADS 2: Mix solid+kistik, izoeoik nodül	30
Şekil 12.	ACR TIRADS 3: Solid, izoeoik nodül.....	30
Şekil 13.	ACR TIRADS 4: Mix solid+kistik, hiperekoik, punktat ekojenik odak içeren nodül.....	31
Şekil 14.	ACR TIRADS 5: AP çap>transvers çap, solid, hipoeoik, punktat ekojenik odak içeren nodül.....	31
Şekil 15.	Nodül boyutunun postoperatif histopatolojik sonuçlara göre dağılımı	46
Şekil 16.	ACR TIRADS skoruna göre benign ve malign nodüllerin boyut karşılaştırması.	50
Şekil 17.	ACR TIRADS skoruna göre benign ve malign nodüllerin boyut karşılaştırması	51
Şekil 18.	ACR TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansına yönelik ROC analizine ait grafik.....	53

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: American College Of Radiology
AP	: Anterior-Posterior
ATA	: American Thyroid Association
AUC	: Area Under Curve – Eğri Altında Kalan Alan
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FDG	: Fluorodeoksiglukoz
FTK	: Folliküler Tiroid Kanseri
I-131	: Radyoaktif İyot 131
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MR	: Manyetik Rezonans
MTK	: Medüller Tiroid Kanseri
NPV	: Negative Predictive Value – Negatif Prediktif Değer
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PPV	: Positive Predictive Value – Pozitif Prediktif Değer
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
RLS	: Rekürren Laringeal Sinir
ROC	: Reciever Operating Characteristic – Alıcı İşlem Karakteristiği
SLS	: Süperior Laringeal Sinir
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyyodotironin
TIRADS	: Thyroid Imaging Reporting And Data System
TRH	: Tirotropin Relasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimülatör Hormon
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

Tiroid Nodüllerinde TIRADS Skorlamasının Preoperatif İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Postoperatif Spesmen Patolojisi İle Korelasyonu

Amaç: Çalışmamızın amacı tiroid nodüllerinde TIRADS skorlamasının, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve postoperatif histopatolojik sonuçlarla ilişkisini inceleyerek maligniteyi öngörmedeki değerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2014-Kasım 2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde tiroid nodülü nedeniyle ultrasonografik inceleme ve ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası cerrahi uygulanan hastalar retrospektif incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tiroid ultrasonografisi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi 15 yıllık tecrübeye sahip klinisyen tarafından yapılmıştı. Nodüllerin ultrasonografik özellikleri aynı klinisyen tarafından yeniden değerlendirildi ve ACR TIRADS skoru belirlendi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları Bethesda'ya uygun gruplandırıldı. Cerrahi sonrası histopatolojik inceleme sonuçları benign ve malign olarak iki gruba ayrıldı. ACR TIRADS skoru ince iğne aspirasyon biyopsisi ve histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı. ACR TIRADS skorunun maligniteyi öngörmedeki performansı belirlendi.

Bulgular: 397 hastanın % 79,8'i kadındı ve ortalama yaş $50,9 \pm 12,8$ 'di. Nodüllerin ortalama çapı $27,4 \pm 15,8$ mm idi. ACR TIRADS ile Bethesda arasında anlamlı, pozitif yönlü fakat zayıf bir korelasyon vardı ($p < 0,001$) ($r = 0,33$). ACR TIRADS skoru ile histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldığında TIRADS skoru arttıkça malign tanı konma oranının arttığı tespit edildi. ($p < 0,001$). Malign tanı konma oranı sırası ile TR1'de % 0, TR2'de % 13,2, TR3'de % 21,7, TR4'te % 50,3, TR5'te % 72,4 idi. Maligniteyi öngörmeye ROC eğrisi altında kalan alan değeri TIRADS için 0,747((% 95GA: 0,699-0,796) olarak saptandı ($p < 0,001$). TIRADS, maligniteyi % 75 başarı ile ayırt edebilmektedir. % 80,3 duyarlılık ve % 60,8 seçicilik ile en uygun kesim noktası TR4 olarak belirlendi.

Sonuç: ACR TIRADS skorlaması maligniteyi öngörmeye % 75 başarı sağlayan, % 80,3 duyarlılık ve % 60,8 seçicilik değerleri ile tiroid nodülleri için etkin bir risk sınıflama sistemidir.

Anahtar kelimeler: TIRADS, Tiroid Nodülleri, Ultrasonografi

ABSTRACT

Correlation of TIRADS Scoring with Preoperative Fine Needle Aspiration Biopsy and Postoperative Specimen Pathology in Thyroid Nodules

Aim: By analyzing the association between fine needle aspiration biopsy and postoperative histopathological results, we want to determine the efficacy of TIRADS score of thyroid nodules in predicting malignancy.

Materials and Method: Patients who underwent surgery for thyroid nodules after ultrasonographic evaluation and fine needle aspiration biopsy in the General Surgery Clinic of Çukurova University Faculty of Medicine between January 2014 and November 2021 were retrospectively analyzed in this study. Thyroid ultrasonography and fine needle aspiration biopsy of the participants in the research was made by a clinician with 15 years of expertise. The same clinician re-evaluated the ultrasonographic features of the nodules, and determined the ACR TIRADS score. The outcomes of fine needle aspiration biopsy were categorized using Bethesda. The results of the postoperative histopathological examination were split into two categories: benign and malign. The ACR TIRADS score was compared with the results of the fine needle aspiration biopsy and histopathology. The ACR TIRADS score's ability to predict malignancy was evaluated.

Results: The mean age of the 397 patients was $50,9 \pm 12,8$, and 79.8% of them were female. The mean diameter of the nodules was $27,4 \pm 15,8$ mm. Between ACR TIRADS and Bethesda, there was a significant positive yet weak correlation. ($p < 0,001$) ($r = 0.33$) When the ACR TIRADS score and histopathological findings were compared, it was observed that as the TIRADS score increased, the rate of malignant diagnosis also increased ($p < 0,001$). TR1 had a 0% malignant diagnostic rate, TR2 had a 13,2% malignant diagnosis rate, TR3 had a 21,7 percent malignant diagnosis rate, TR4 had a 50,3 percent malignant diagnosis rate, and TR5 had a 72,4 percent malignant diagnosis rate. For TI-RADS the area under the ROC curve for predicting malignancy was found to be 0.747 (95 percent CI: 0.699-0.796) ($p < 0,001$) TR4 was determined to be the best suitable cut-off point with selectivity, with a sensitivity of 80.3 percent and a specificity of 60.8 percent.

Conclusion: With a sensitivity of 80.3 percent and a selectivity of 60.8 percent, ACR TIRADS scoring is an efficient risk stratification system for thyroid nodules, with a 75 percent success rate in predicting malignancy.

Keywords: TIRADS, Thyroid Nodules, Ultrasonography

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülleri; yetişkin nüfusun % 20-70'inde saptanan ve yaşla birlikte insidansı artan bir hastalıktır. ^{1,2} Tiroid nodüllerinde en önemli klinik basamak malignitenin ekartasyonudur. Son zamanlarda tiroid kanseri insidansında tüm dünyada sürekli bir artış mevcuttur. ^{1,3} Bunun gerçek bir artıştan ziyade tanı yöntemlerinin gelişmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. ³

Ultrasonografi (USG) tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın ve ilk basamak görüntüleme yöntemidir. USG'nin maligniteyi öngörmedeki sensitivite ve spesifitesini arttırmak için birçok risk sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Sınıflandırma sistemlerinde henüz belli bir standardizasyon sağlanamamıştır. Rutin kullanımları hala yaygın değildir. Standardizasyonu sağlamak amacı ile literatürde hala yoğun olarak devam eden karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur

USG'ye dayalı bu sınıflandırma sistemlerinin ilki meme lezyonlarını değerlendirmede kullanılan **Breast Imaging Reporting and Data Systems** (BIRADS) skorlamasının baz alarak Horvath ve arkadaşları tarafından **Thyroid Imaging Reporting and Data Systems** (TIRADS) olarak yayınlanmıştır. ⁴ 2015 yılında *American College of Radiology* (ACR) tarafından tiroid nodüllerinin ultrasonografik değerlendirmesinde bazı standart terimler önerildi. ⁵ 2017 yılında ise nodülün kompozisyonu, ekojenitesi, şekli, marjı, ekojenik odağı ile ilgili özelliklerine göre puanlamaların yapıldığı ACR TIRADS skoru yayınlandı. ⁶ ACR TIRADS patern bazlı değil puan bazlı bir sınıflama sağlamıştır. Her bir nodül için net bir yönetim önermektedir. Ayrıca gereksiz biyopsileri azalttığına dair birçok yayın mevcuttur. ⁷ Bu avantajlarından ötürü ACR TIRADS en çok kullanılan risk sınıflama sistemlerinden biridir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerini değerlendirmede önemli bir yere sahiptir. İİAB benign sitoloji için % 95'in üzerinde negatif prediktif değer, malign sitoloji için ise % 99'un üzerinde pozitif prediktif değere sahiptir. ^{2,8} Tiroid nodüllerinde ultrasonografik özelliklere dayanan risk sınıflandırma sistemlerinde temel amaçlardan biri gereksiz biyopsilerin önüne geçmektir.

Çalışmamızın amacı tiroid nodüllerinde ACR TIRADS skorlamasının, İİAB ve postoperatif histopatolojik sonuçlarla ilişkisini inceleyerek maligniteyi öngörmedeki değerini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Embriyolojik dönemde ilk gelişen endokrin organ tiroid bezidir. Gestasyonun 3. haftasında dilin ön ve arka taslakları arasındaki foramen caecum hizasında, ağız boşluğu tabanını döşeyen endoderm yaprağından gelişir. 3. ayın sonunda tiroglossal kanal vasıtasıyla dil kökünden göç ederek trakea önündeki normal lokalizasyonuna yerleşir. Tiroid bezinin normal lokalizasyonuna ulaşamamsı durumunda lingual yerleşimli tiroid bezi oluşabilir.

Gebeliğin 14. haftasından itibaren tiroid stimülatör hormon (TSH), 18. haftasından itibaren ise tetraiyodotironin (T4) fetal serumda ölçülebilir. Fetusta hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının oluşumu gebeliğin 12-16. haftaları arasında tamamlanır. Fetal tiroid fonksiyonları maternal fonksiyonlardan etkilenmez. Maternal TSH'nin plasentayı geçebildiği ve fetal tiroid bezinin gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.⁹

2.2. Histoloji

Embriyolojik gelişimi tamamlandıktan sonra tiroid bezinin etrafı fibröz bir kapsül tarafından sarılır. Fibröz kapsülden bez içine septasyonlar uzanır böylece lobüller oluşur. Lobüller tiroid bezinin temel yapısı olan folliküllerden gelişir, her lobülde 2-40 adet follikül bulunur. Folliküller, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan meydana gelir. Follikül hücrelerinin diğer adı tiroisitdir.

Bir tiroid follikülünde üç tip hücre vardır. Bunlar hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkisi olan normal follikül hücresi, oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkisi olmayan ancak bazal membranla ilişkisi olan parafolliküler hücrelerdir.¹⁰

2.3. Fizyoloji

Tiroid bezi; folliküler hücrelerinde triiyodotironin (T3) ve T4, parafolliküler hücrelerinde kalsitonin üretir.

Tiroid hormonları tirozin aminoasidine iyot bağlanması ile oluşur. Genel olarak metabolizmanın düzenlenmesinden sorumludur. Tiroid hormonlarının sentezi, hipotalamustan salgılanan Tirotropin Relasing Hormon (TRH) etkisi ile hipofizden salgılanan TSH tarafından regüle edilir. TSH uyarısı, T3 ve T4 sentez ve salgısını uyarır. Kandaki T3 ve T4 artışı ise hipofizden TSH salınımını suprese eder. Buna negatif feed-back denir. TSH salgısı TRH kontrolü altındadır. TSH sirkadyen ritme sahiptir; uykudan birkaç saat önce yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer.¹¹

Dolaşımdaki aktif form T3'tür ve dolaşımdaki T3'ün % 80'i periferik dokularda T4'ün T3'e deiyonidasyonu ile oluşur.¹² T3 plazmada daha az bulunmasına rağmen T4'e göre 4 kat daha aktiftir.^{11,13}

Parafoliküler C hücrelerinden salgılanan kalsitonin ise kalsiyum metebazolisması üzerinde etkilidir. Kalsiyumun depolanmasını arttırarak kan kalsiyum düzeyini düşürür.

2.4. Anatomi

Tiroid bezi yaklaşık 20-25gr. ağırlığında, sert kıvamlı bir organdır. Ağırlığı yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve iyot alımıyla değişebilir.¹⁴ 5.servikal ve 1.torasik vertebra arasında, 2. ve 3.trakeal halkalar seviyesinde bulunur. Tiroid bezi sağ lob, sol lob ve her iki lobu birleştiren isthmustan oluşur. % 50-80 oranında bu yapılara ilave olarak, isthmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur.¹⁵ Piramidal lob sıklıkla fibröz bir bağ yardımıyla hyoid kemiğe tutunur.

Tiroid bezi ince bir kapsülle sıkıca çevrilidir. Pretrakeal fasyadan oluşan yalancı bir kapsül daha mevcuttur. Tiroid bezini besleyen vasküler yapılar ve paratiroid bezleri bu iki kapsül arasında bulunur. Tiroid cerrahisinde disseksiyon bu iki kapsül arasında yapılır.¹⁶ Tiroid kapsülü posteriorda berry ligamanı (posterior süspensör ligaman) içine kondanse olur. Berry ligamanı tiroid bezini laringotrakeal komplekse bağlayan temel yapıdır. Bu bağlanma sayesinde yutkunma sırasında tiroid bezi hareket eder. Ayrıca bu ligaman rekürren laringeal sinirin trakeaya girdiği noktaya çok yakın komşuluktadır. Berry ligamanının kaudalindeki tiroid bezinin posterolateral lobu 'Zuckerkandl tüberkülü' olarak adlandırılır.

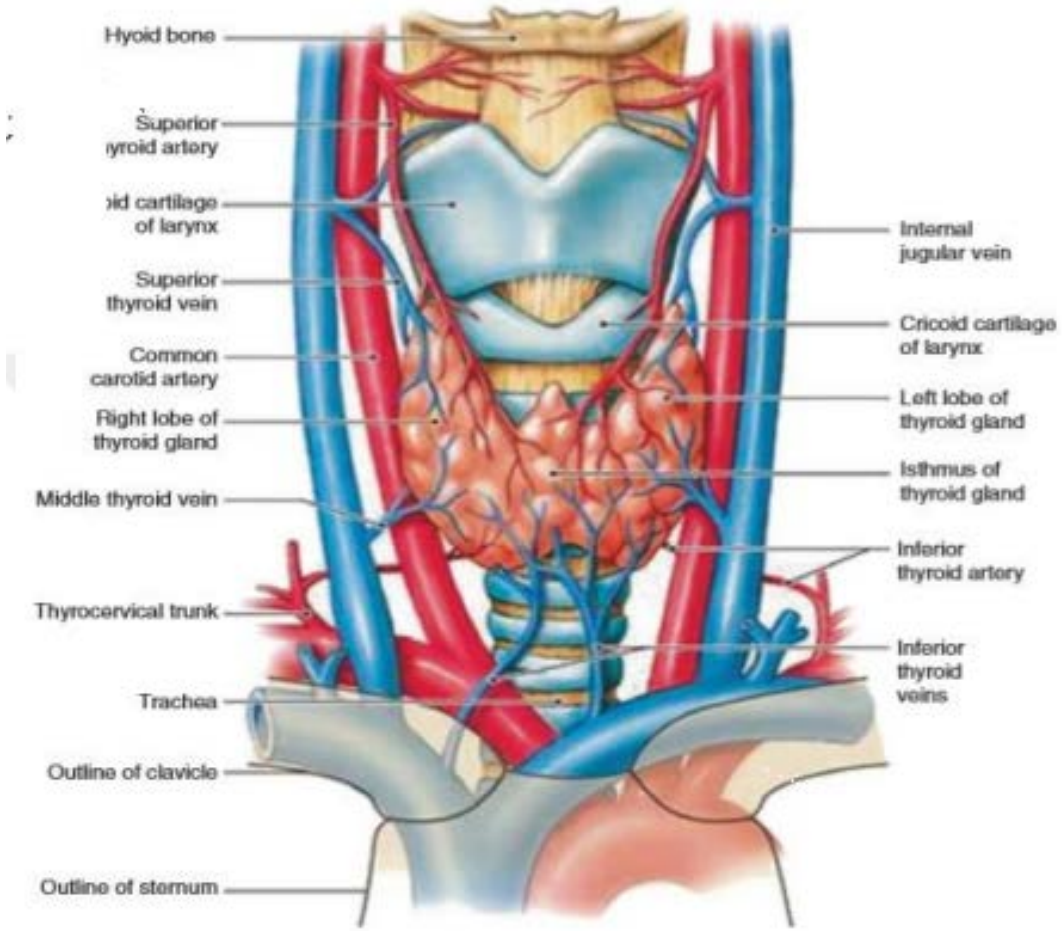
Tiroid bezi anterolateralde sternothyroid, omohyoid, sternohyoid ve sternokleidomastoid kaslarla komşudur. Tiroid cerrahisi sırasında cilt, cilt altı doku, platisma geçildikten sonra bu kaslar arasından girilerek tiroid dokusuna ulaşılabilir. Postreolateral komşuluğunda karotis kılıfı içinde vagus siniri, a. carotis cominis ve v.jugularis interna yer alır. Posteromedial komşuluğunda ise farinks, larinks, trakea ve özofagus bulunur.

2.4.1. Kan Dolaşımı

Tiroid bezi vücutta en çok kanlanan organlardan biridir.¹⁵ Tiroid bezinin arteriyel dolaşımını a. thyroidea süperior çifti, a. thyroidea inferior çifti ve a. thyroidea ima oluşturur.

Süperior tiroidal arter, eksternal carotis arterin ilk dalıdır. Nadiren a. carotis communisten köken alır. Sağda ve solda süperior laringeal sinirle yakın komşulukta seyreder ve üst polden tiroid bezine girer. İnferior tiroidal arter ise trunkus tiroservikalisin dalıdır. Karotid kılıf posteriorundan yukarı doğru ilerleyerek lobların orta seviyesinden posterolateral pozisyonda tiroid bezine girer. A. thyroidea ima % 1-4 sıklığında ender olarak görülür.^{15,17}

Tiroid bezinin venöz sistemi karmaşıktır. Tiroid kapsülü altında zengin bir venöz pleksus bulunur. Süperior ve orta tiroid ven, internal juguler vene; inferior tiroid ven brakiosefalik vene drene olur.^{15,17}



Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi¹⁸

2.4.2. Sinirler

Tiroid bezi, otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir lifleri ile uyarılır. Parasempatik sinirler, vagusun yan dalları olan süperior ve inferior laringeal sinirden dallanarak tiroid bezine girer.¹⁹

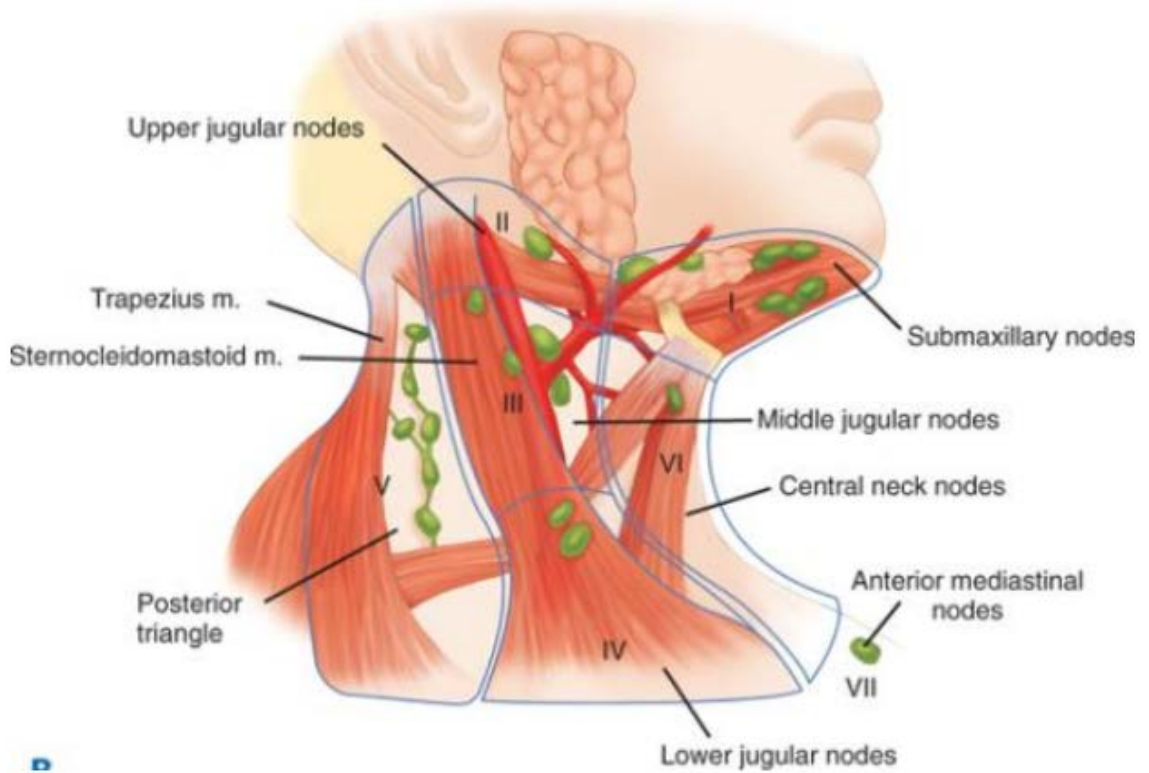
İnferior laringeal sinir, sağda subklavien arter, solda ise arkus aorta düzeyinden vagustan ayrılarak yukarı yönlü bir yol izleyerek larinkse girer. Aşağıdan yukarıya doğru olan seyri nedeniyle rekürren laringeal sinir (RLS) olarak adlandırılmıştır.²⁰ Genel olarak RLS; solda özefagus ile trakea arasındaki sulkus boyunca yukarı ilerlerken sağda ise lateralden mediale daha açılı ilerler. İnferior tiroidal arteri çaprazlayabilir veya dalları arasından ilerleyebilir. RLS'nin pek çok anatomik varyasyonu olduğu bilinmektedir; trakeözefageal olukta sağda % 64 solda % 77; trakeanın yan yüzünde sağda % 28, solda % 17; trakea ön yüzüne yakın sağda % 8, solda % 6; tiroid parankimi içinde % 4 seyredilir.²¹ Hem motor hem duysal lifler barındırır.

RLS, glottisin açık kalmasını ve böylece havanın trakeaya geçmesini sağlar. Tek taraflı paralizisi ses kısıklığı, disfaji ve aspirasyona neden olur. Çift taraflı paralizisi ise trakeostomi ihtiyacı doğuracak solunum sıkıntısına neden olur.

Süperior laringeal sinir (SLS), kafatası kaidesi civarında vagustan dallanır. Karotis arter medialinden aşağı doğru iner ve hiyoid kemik seviyesinde internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal duyu dalıdır, tirohiyoid membranı delerek larinkse girer ve epiglot ile larinksin duyusunu sağlar. Eksternal dal motor daldır, süperior tiroid damarlar ile birlikte seyrederek krikotiroid kasa girer. Krikotiroid ve krikofaringeus kasının motor innervasyonunu sağlar.¹⁹ SLS'in eksternal dalı, krikotiroid kaslar ve buna bağlı vokal kordları gererek ses fonasyonunu belirler.

2.4.3. Lenfatikler

Tiroid bezi yoğun bir lenfatik ağı sahiptir. Boyunda bulunan 7 anatomik lenf nodu bölgesine drene olur (Şekil 2). İki karotis kılıfı arasında kalan bezler santral kompartman; damarların lateralinde kalanlar ise lateral kompartman olarak anlandırılır. İstmusun üzerinde ve trakeanın anteriorunda palpe edilen lenf noduna “Delphian Nodu” denir. Genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür.^{11,15}



Şekil 2. Servikal lenf bezleri.²¹

2.5. Tiroid Nodüllerinde Epidemiyoloji Ve Patogenezi

2.5.1. Epidemiyoloji

Tiroid nodülleri, genel popülasyonda sık görülür ve görülme sıklığı giderek artmaktadır.²² Prevalansı yaş ile artar ve kadınlarda daha sık görülür.^{23,24} Epidemiyolojik çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde asemptomatik kişilerde palpasyonla % 4-7, ultrasonografi ile % 17-27 tiroid nodülü tespit edilmiştir.²⁵ Tiroid nodüllerinin % 1,6-12'sinde maligniteye rastlanmaktadır.²⁶ İyonize radyasyon öyküsü mevcut popülasyonda benign ve malign nodül insidansı artmaktadır. Boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastaların % 20-30'unda palpable tiroid hastalığı görülmektedir.²⁷

2.5.2. Histopatogenezi

Tiroid nodülleri, tiroid hücrelerinin fokal olarak büyümesi sonucu ortaya çıkan lezyonlar olarak tanımlanır.²⁸ Guatr ise tiroid bezinin diffüz ya da nodüler büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Guatr; genellikle iyot eksikliği veya hormonogenezi kusuru sonucu ortaya çıkan hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tirotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Basit toksik olmayan guatlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür.²⁹

Fizyolojik ve patolojik uyarılara bağlı gelişen epitelyal hiperplazi ve hipertrofi mevcuttur. Bu aşamada daha çok tiroid hormonu yapmak için bez, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır. Bu durumda nodülleşme henüz oluşmamıştır. Hiperplazi etiyolojisi ortadan kalktığında veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman tiroid bezinde involüsyon görülür. Eğer bezde normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (hiperinvolüsyon) diffüz kolloidal guatr meydana gelir.³⁰ Hiperinvolüsyon gelişmiş tiroid dokusu mikroskop altında incelendiğinde kolloidle dolu yassı follikül epitel hücreleriyle çevrili büyük folliküller şeklindedir. Bez bu safhada da nodüler değildir. İnvölüsyon olayı bezde yer yer meydana gelir, aralarında daha aktif tiroid follikülleri bulunursa, nodüler kolloidal guatr meydana gelir.

Adenomatöz guatrda, makroskopik ve mikroskopik görüntüler hiperplazinin süresi ve derecesine göre değişkenlik gösterir. Konjenital metabolizma defektine bağlı olarak tiroid hormonlarının yetmezliğinin söz konusu olduğu durumlarda, TSH

stimülasyonu devamlı olacağından, uzun kolumnar epitel hücrelerinin oluşturduğu çok az kolloid içeren küçük folliküller bulunur ve diffüz hiperplazi meydana gelir. Çocuklarda görülen guatrların çoğu bu şekilde ortaya çıkar.³⁰ Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar. Adenomatöz guatrların ileri dönemlerde oluşturduğu nodülasyon klinik ve makroskopik olarak neoplazmalara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir, histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı uygularlar.³¹

Nodül hücreleri tiroid hücrelerine çok benzerlik gösterirlerse, iyot transportu için yeterli kapasitesi varsa, hormon sentezleme yeteneği mevcutsa, sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirse soğuk nodül oluşur.³⁰⁻³²

Tiroid nodülü ve guatr gelişimi ile ilişkili önemli faktörler; iyot eksikliği, guatrojen besinler (lahana, karnabahar, turp vb.), sigara³³, alkol³⁴, artmış insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)³⁵, oral kontraseptif kullanımı³⁶ ve statin grubu ilaçlardır.³⁷

2.6. Tiroidin Benign Nodüler Hastalıkları

2.6.1. Adenomlar

Tiroid adenomları, folikül epitel hücrelerinden köken alan benign neoplazilerdir. Çoğunlukla soliterdir, multinodüler hastalığa da eşlik edebilirler. Kadınlarda daha sık olmak üzere her yaşta görülebilir.³⁸ Yavaş büyürler ve genellikle asemptomatiklerdir.

Adenomlar; kolloid (makrofoliküler), fetal (mikrofoliküler), embriyonel (trabeküler) ve hurthle hücreli (oksifilik), atipik, papilla içeren adenomlar olarak histopatolojik subtiplere ayrılırlar.^{39,40} Kolloid tip en sık görülenidir. Histolojik olarak tiroid bezi dokusuna çok benzer. Diğer subtipler foliküler karsinom yapısına çok benzer, ayırıcı tanı vasküler ve/veya kapsüler invazyonun gösterilmesi ile yapılır.⁴⁰ Bu ayırım sitolojik inceleme ile yapılamaz. Adenom ve karsinom ayırıcı tanısı için histopatolojik inceleme gerekir.^{41,42} Tanı için İİAB yetersiz kalır, cerrahi gerekir.⁴²

Foliküler adenomlar, çevre parankime bası yapan ve fibröz kapsüle sahip gerçek tiroid neoplazileridir. Bu özellikleri ile hiperplastik nodüllerden ayrılırlar.^{44,45} Kistik, hemorajik ve kalsifik dejeneratif değişiklikler gösterebilirler.⁴⁶ Folliküler adenomlar

çevre tiroid parankimine göre daha az radyoaktif iyot tutarlar, bu nedenle radyonüklid incelemede soğuk nodül olarak görülürler.

2.6.2. Hiperplastik Nodüller

Hiperplastik nodüllerin; nodüler hiperplazi, adenomatoid nodül, kolloidal nodül olarak 3 tipi vardır ve kistik komponent içerirler. Kistik komponenti baskın olan hiperplastik nodüllerde genellikle internal septasyon ya da mural nodül vardır. Nodül içinde kuyruklu yıldız artefaktı oluşturan küçük parlak hiperekojeniteler kolloid içeriğini gösterir. Nodüler hiperplazide, nodüller izoekoik, hipoekoik ya da hiperekoik olabilmektedir. Renkli doppler ultrasonografi incelemesinde nodül içinde vaskülarizasyon görülmez. Vaskülarizasyon görülmesi neoplazi kuşkusunu artırır.^{47,48}

2.6.3. Multinodüler Guatr

Adenomatöz veya kolloidal multinodüler guatr asimetrik tiroid bezi büyüklüğünün en sık nedenidir. Gelişmiş ülkelerde insidansı % 3-5 oranındadır. Endemik bölgelerde bu oran artar.⁴⁹ Hiperplazi ve takiben tekrarlayan involüsyon döngüleri nedeniyle tiroid bezinde düzensiz büyümeler ve nodüler guatr oluşur. Follikül hücreleri eksternal uyarılara aynı oranda cevap vermezler. Bazı hücrelerin genetik anomalilerden dolayı büyüme yatkınlığı vardır. Eksternal uyarı olmadan otonom büyüme ve hücre proliferasyonuna yatkınlıkları mevcuttur.

Follikül hücrelerindeki hiperplazi, kolloid birikimi follikül hücrelerinde ve damarlarda bası yapar. Basınç artışına bağlı rüptür ve rüptüre bağlı hemoraji, skar dokusu ve kalsifikasyon gibi değişiklikler ortaya çıkabilir.

Klinik olarak hastalar genelde ötiroidtir. Az bir kısmında nodüller hiperfonksiyone görülebilir. Hipertiroidizm kliniği gösteren bu tabloya plummer sendromu denir. Hiperfonksiyone olan nodüller radyonüklid incelemede radyoaktif iyodu (sıcak nodül) tutarlar.⁴⁵ Multinodüler guatr zemininde % 10 civarında kanser görülebilmektedir. Bu durum, erkeklerde ve nonfonksiyonel nodüllerde daha fazladır.^{50,51}

2.6.4. Kistler

Cerrahi uygulanan tiroid nodüllerinin % 15-37'si kistik nodüllerdir.^{52,53} Bu nodüller epitelle çevrili basit tiroid kistleri veya büyük oranda sıvı-hemorajik komponent içeren mikst nodüllerdir.⁵⁴ Tiroid kistlerinin çoğu histopatolojik olarak kistik dejenerasyona uğramış hiperplastik nodül, adenom veya primer kanserler şeklinde görülür.⁴⁶

Epitel ile çevreli sıvı içerikli boşluklara gerçek kist denir. Gerçek kistlere çok nadir rastlanır. Tüm kistlerin % 4'ünü oluşturur ve benign lezyonlardır.^{46,55} Tiroid kistlerinin % 95'i tiroidin hiperplastik nodülleri, adenomları veya karsinomlarının dejenerasyonu sonucu ortaya çıkarak psödokist adını alır.⁵⁵ Psödokistlerin % 6-15'i tiroid karsinomlarının dejenerasyonu sonucu oluşur.⁵⁶ Tiroid nodüllerinde kistik dejenerasyon oluşmasının temelinde nekroz yatar. Büyüyen nodül ile anjiogenez paralel olmayınca, nodülde beslenememe sonucu hücre hasarı ve nekroz oluşur.⁵⁵

2.6.5. Nodüler Lenfositik Tiroidit

Nodüler lenfositik tiroidit; 1) hiperplastik veya normal tiroid bezinde nodül olarak gelişen lenfositik tiroidit formu, 2) nodüler tiroid hastalıklarına eşlik eden lenfositik tiroidit şeklinde görülür.⁵⁵ Nodüler lenfositik tiroidit nadir görülür. Genelde hashimato tiroiditi zemininde oluşur. Patogenezi otoimmün kronik lenfositik tiroidit ile aynıdır.⁵⁷

Lenfositik tiroidit; de Quarvain's tiroiditi, Riedel's struma, primer tiroid lenfoması, medüller karsinom, papiller karsinom ile birlikte görülebilir.⁵⁵ Papiller karsinomda, anormal tiroid antijenlerine karşı immün yanıtı sekonder gelişebilir. Tiroidin primer lenfoma patogenezinde önemli role sahiptir. Lenfoma olan hastalarının % 25-100'ünde eşlik eden lenfositik tiroidit bulunur. Bu hastalarda primer lenfoma gelişme riski artmıştır.⁵⁵

2.6.6. Toksik Nodüler Guatr-Toksik Adenom

Toksik nodüler guatr, tiroid bezi içinde otonom fonksiyon kazanan nodüllerin olduğu patolojiye verilen isimdir. Tiroid hormonu, TSH'dan bağımsız olarak yüksek saptanır. Kliniği graves hastalığı ile kıyaslandığında daha hafiftir. Daha genç yaşlarda görülür.

I-131 ile tarama yapıldığında artmış fonksiyon gösteren otonom nodül veya nodüllere ek olarak bezin geri kalanı süprese görülür. Tedavisi, otonom fonksiyonu olan bölgenin lobektomi ya da totale yakın tiroidektomi olarak rezeke edilmesidir. Antitiroid ilaçlar belirtileri kontrol edebilir ancak relaps sık görülür. Radyoaktif iyot tedavisine Graves hastalığıyla kıyaslandığında daha az cevap alınır.⁵⁹

2.7. Tiroid Kanseri

Endokrin sistemin en sık kanserleridir. Tüm endokrin sistem malignitelerinin % 94'ünden ve endokrin sistem kanserlerine bağlı ölümlerin % 66'sından sorumlu bulunmuştur.⁶⁰ Tüm kanser nedenli ölümlerin % 1'ini oluşturur. Kadınlarda 3 kat daha sık görülmesine karşın erkekler tiroid karsinomlarına bağlı ölümlerin % 45'ine sahiptir.⁶¹

Primer malignitelerinin çoğu epitel kökenlidir, folliküler veya parafolliküler hücrelerden kaynaklanır.⁴² Primer kanserleri köken aldığı hücre ve differansiyasyon derecesine göre sınıflandırılır. Differansiye kanserler tümünün % 90'ını oluşturur. Primer tiroid kanserlerinin % 75-80'i papiller, % 5-15'i folliküler, % 3-5'i medüller, % 3'ü hurtle hücreli, % 1-2'si de anaplastik karsinomlardır. Papiller, folliküler ve anaplastik karsinom folikül epitelinden köken alırken medüller karsinom ise parafoliküler hücrelerden köken alır.³⁰ Papiller ve foliküler tiroid kanseri iyi differansiye tiroid kanserleri olarak tanımlanır.⁶² Metastatik tümörleri çok nadirdir ve mezenkimal kökenlidir.

2.7.1. Papiller Kanser

Tiroid malignitelerinin % 75-80'ini oluşturur. Daha çok 30-40 yaş arasında görülür. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Baş, boyun bölgesine iyonize radyasyon maruziyeti öyküsü ile güçlü bir ilişkisi vardır. Hastalar boyunda yavaş büyüyen ağrısız kitle ile başvurabilirler. Yutma güçlüğü, nefes darlığı, disfoni gibi semptomlar ileri evre hastalıkla ilişkilidir. Servikal lenfadenopati ve uzak metastaz hastalığın ilk bulgusu olabilir. Hastalar çoğunlukla ötiroidtir.

Soliter, multifokal, multisentrik olabilir ve infiltratif karakter gösterebilir. Vasküler invazyon nadir görülmektedir.⁴¹ Daha çok komşu anatomik yapılara ve lenfatik dokulara yayılır. Olguların yaklaşık % 50'sinde lenf nodu metastazı vardır.

Nadiren uzak metastaz görülür (% 2-3) ve genelde mediasten ile akciğerde ortaya çıkar.⁴² Uzak metastaz lenfojen yolla gerçekleşir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir sınıflamaya göre çapı 10 mm veya daha az olan tiroid papiller karsinomlar mikropapiller tiroid karsinomu (papiller mikrokarsinom) olarak sınıflandırılmaktadır.⁶³ Son yıllarda tiroid karsinom insidansındaki artışın, ultrasonografi (USG) teknolojisindeki gelişmeler ve İİAB'nin yaygınlaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tiroidin patolojik incelemesindeki gelişmelere bağlı olarak daha ince kesitler ve immünohistokimyasal yöntemlerin kullanılmasıyla insidental mikropapiller kanser saptanma oranı artmıştır.^{64,65} Mikropapiller tiroid karsinomunun prognozu çok iyidir. Beş yıllık sağkalım % 99,8'dir. Uzak metastaz ve mortalite % 1' in altındadır.⁶⁶

Papiller karsinomun iyi prognoza sahip; folliküler, onkositik, berrak hücreli, diffüz sklerozan histolojik subtipleri vardır; *tall-cell* (uzun hücreli), insuler, solid, kolumnar hücreli tipler ise kötü prognoza sahip subtiplerdir.^{67,68} Genel olarak papiller tiroid kanserli (PTK) hastalarda 10 yıllık sağkalım % 95'in üzerindedir.

2.7.2. Folliküler Karsinom

Tiroid kanserlerinin % 5-15'ini oluşturur. Kadınlarda daha sıktır.⁴² İyot eksikliği olan bölgelerde görülme sıklığı artmaktadır. Papiller kansere göre ileri yaşlarda görülür.

Papiller kansere göre USG görüntüleri farklılık gösterir; folliküler kanser çoğunlukla izo-hiperekojen olup kalın ve düzensiz halo mevcuttur, mikrokalsifikasyon içermez. Papiller kanser ise genellikle solid ve hipoekoik görünümündedir, infiltratif, artmış vaskülarite ve düzensiz sınırlara sahiptir.²

Foliküler tiroid kanseri (FTK) tanısı; kapsül, damar ve çevre doku invazyonunun gözlenmesi ile konulur. İİAB ile tanı konulması zordur. Doğru patolojik tanı için folliküler nodüllerin cerrahi ile çıkarılması gereklidir. FTK'nin, minimal invaziv ve kötü prognozlu yaygın invazif alt grupları vardır. Minimal invaziv tipinde kapsüle sadece birkaç noktada invazyon varken, geniş invaziv tipte kapsüle çepeçevre invazyon söz konusu olup, damar invazyonu da mevcuttur.^{69,70}

Papiller karsinomun aksine bölgesel lenf bezlerine metastaz sık değildir, % 10'dan azdır. Yayılım hematojendir. Kemik ve karaciğere metastaz yapma eğilimi vardır.⁴⁵ FTK'de mortalite hızı, papiller tiroid kanserine göre daha geç semptom

vermesi nedeniyle daha yüksektir.^{62,67} 50 yaşın üstünde olmak, tümörün 4 cm'den büyük olması, yüksek grade, vasküler invazyon, ekstratiroidal invazyon ve tanı anında uzak metastaz kötü prognostik faktörlerdir.⁷¹ Mortalitesi 10 yılda % 15; 20 yılda % 30'dur.⁷²

2.7.3. Medüller Karsinom

Medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroidin parafoliküler hücrelerinden köken alır. Primer tiroid malignitelerinin yaklaşık % 3-5'ini oluşturur.⁷³ Familial ve sporadik olmak üzere iki tipi vardır. Sporadik tip daha sık görülür (% 80). Familial tip daha az sıklıkla görülür; MEN2A, MEN2B sendromları ile birlikte familial medüller tiroid karsinomu şeklinde otozomal dominant geçişlidir. MTK, MEN2A zemininde geliştiğinde, MEN2B veya sporadik tipe göre prognozu daha iyidir.⁶¹ MEN sendromlarıyla ilişkili MTK genç yaşlarda ortaya çıkar. Tanıda İİAB ve kalsitonin yüksekliği önemli bilgiler sağlar. MTK tanısı alan hastalarda eşlik eden MEN sendromlarının araştırılması gerekir.

Bölgesel lenf nodlarını sıklıkla tutar ve hematojen yayılımla kemik ve karaciğere metastaz yapabilir. Uzak metastaz oluşturma insidansı yüksektir. Kalsitonin değeri, tanı ve takipte önemli bir yer tutar.⁴¹

2.7.4. Hurtle Hücreli Karsinom

Tiroid malignitelerinin yaklaşık % 3'ünü oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında, FTK'nin alt tipi olarak kabul edilmiştir.⁷¹ FTK gibi vasküler ve kapsüler invazyonla karakterizedir. İİAB ile tanı konulamaz.

FTK'den; multifokal ve bilateral özellik taşımaları (yaklaşık% 30), radyoaktif iyot tutmamaları, daha çok lokal invazyon yapmaları, servikal lenf nodu ve uzak bölge metastazını daha çok yapmalarıyla ve yüksek mortalite oranları ile ayrılırlar.

2.7.5. Anaplastik Kanser

Anaplastik tiroid kanseri (ATK) hızlı büyüme gösteren, çevre dokulara kısa zamanda invaze eden, nadir rastlanan tiroid kanseridir. Primer tiroid karsinomlarının % 1-3'ünü oluşturur.⁷⁴ Kadınlarda daha sıktır. Ortalama 70-80 yaş arasında görülür.

Endemik guatr bölgelerinde daha sık görülür.⁷⁵ Çoğunlukla hızlı büyüyen ve ağrılı boyunda kitle ile başvururlar. Genelde tanı sırasında lenf nodu metastazı mevcuttur.⁷⁶

En sık akciğere metastaz yapar. Diğer primer tiroid kanserlerinden farklı olarak beyin metastazları sık görülür. Sürrenal bezlere ve batin içine metastaz yapabilir.⁷⁴ Prognozu çok kötüdür ve tanı konduktan 4 ila 12 ay sonrasında ölüm gerçekleşir.⁷⁷ Akciğer metastazlarına bağlı gelişen obstrüksiyon en sık ölüm nedenidir.⁷⁸

2.7.6. Primer Tiroid Lenfoması

Tiroid malignitelerinin yaklaşık % 4'ünü oluşturur ve çoğunluğu non-hodgkin lenfoma tipindedir. İleri yaştaki kadınlarda daha sık görülür. Anaplastik karsinom gibi boyunda hızlı büyüyen kitle ile başvururlar. USG'de düzgün sınırlı, hipoekoik kitle olarak görülür. İİAB ile tanı konabilir.⁷¹

Olguların % 70-80'i kronik lenfositik tiroidit zemininde gelişir.⁴² Kronik lenfositik tiroiditli hastalarda primer tiroid lenfoma gelişme oranı normal popülasyona göre 60-70 kat daha fazladır.⁷⁹ Beş yıllık sağkalım oranı erken evre olgularda yaklaşık % 90 iken ilerlemiş hastalıkta % 5 in altındadır.^{42,80} Tedavide genellikle kemoterapi ve radyoterapi birlikte verilir. Kemoradyoterapiye yanıt vermeyen hastalarda hava yolu obstrüksiyonunu engellemek için tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılabilir.

2.7.7. Metastatik Tiroid Kanserleri

Tiroid bezine metastaz çok nadir görülür. Genellikle hematogen, az da olsa lenfatik yayılım sonucu ortaya çıkar. Malign melanom (% 39), meme kanseri (% 21) ve renal hücreli karsinom (% 10) tiroide en sık metastaz yapan malignitelerdir. Metastatik lezyonlar, soliter, iyi sınırlı nodüller veya bezin diffüz tutulumu şeklinde görülebilir.^{42,81}

2.8. Tiroid Nodüllerinde Görüntüleme Yöntemleri

2.8.1. Direkt Grafi

Tiroid nodüllerinin tanısında direkt garfinin rolü çok sınırlıdır. Posteroanterior akciğer grafilerinde retrosternal alan görülen opasite durumunda mediastinal guatr akla gelmelidir. Büyümüş nodül veya guatrın bası etkisine bağlı trakeal deviasyon

görülebilir. Tiroid neoplazilerindeki kalsifiye alanlar ve tiroid kanserine bağlı kemik metastazlarına ait bulgular direkt grafide saptanabilir.

2.8.2. Bilgisayarlı Tomografi

Tiroid kitlelerini değerlendirmede ve tiroid kitlesinin ayırıcı tanısında bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. Trakea ve larinksteki deviyasyonu, lümen içi daralmaları, komşu doku ve damar invazyonunu ve lenf nodu metastazını tespit etmede yararlanılabilecek bir yöntemdir. Kalsifikasyonları ve kistik yapıları saptayabilir.

Ekstraglandüler uzanım, damar ve çevre doku invazyonu, lenf nodu metastazı gibi durumları değerlendirebilmek için malign nodüllerde intravenöz kontrast madde kullanılmalıdır. Hipertiroidisi olan hastalarda ise kontrast madde kullanımından kaçınmak gerekir.⁴⁴ BT ile retrosternal uzanım ve seviyesi tespit edilebilir.⁴⁴

2.8.3. Manyetik Rezonans

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme BT gibi tiroid kanserlerinin uzanımını belirlemede ve özellikle mediastinal uzanımı olan büyük guatrları değerlendirmede kullanılabilir. Kontrast maddeye gereksinim olmadan değerlendirme yapma imkanı ve X ışınına maruziyeti olmaması BT'ye olan üstünlükleridir.⁸²

MR ile tiroid bezine ait malign lezyonlarda ekstratiroidal invazyon bulguları, boyun ve üst mediastendeki vasküler yapılar, substernal alan incelenebilir ve metastatik odaklar saptanabilir.

2.8.4. Elastografi

Elastografi, yeni gelişmiş dinamik bir USG tekniğidir. Dışarıdan prob ile kuvvet uygulayarak dokunun gerilme derecesini ölçer. Dokunun kıvamı hakkında bilgi verir. Prob ile dokuya basınç uygulanır ve basınç değişiklikleri ile elastografi görüntüleri elde edilir.

Prob ile uygulanan bası dokuda pozisyon değişikliğine neden olur. Sert kıvamlı dokularda pozisyon değişikliği daha azdır. Uygulanan basınç ile dokudaki pozisyon değişikliği ne kadar az ise lezyonun malignite olasılığı o kadar yüksektir. Lezyonların pozisyon değiştirme özelliklerine göre renkle kodlanabilme ve derecelendirme özelliği vardır.⁸³

Elastografi, USG'yi tamamlayarak lezyonların natürü hakkında bilgi verir. Tiroid nodüllerinde benign ve malign ayırımını yapmayı kolaylaştırarak gereksiz biyopsileri önleyebilir.⁸⁴ 2005 yılında yapılan bir çalışmada malign nodül tespit etmede elastografinin özgüllüğü % 96, duyarlılığı ise % 82 olarak saptanmıştır.⁸⁵

2.8.5. Ultrasonografi

USG, günümüzde tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodüllerinin tanısında, boyut ve özelliklerinin tanımlanmasında ve tiroid bezine ait diffüz değişiklikleri değerlendirmede kullanılabilecek en duyarlı yöntemdir. Ucuz olması, noninvaziv olması, kolay uygulanabilmesi ve tekrarlanabilir olması, radyasyon içermemesi avantajlarıdır. Deneyimli ellerde yüksek çözünürlüklü cihaz kullanımı ile yüksek doğruluk oranlarıyla tanı konulmasından dolayı tiroid nodüllerini incelemeye ilk tercih edilen yöntem olmuştur. Olası bir servikal lenfadenopati açısından boyun bölgesinin incelenebilmesi, nodüle ve şüpheli servikal lenf noduna yönelik yapılacak girişimsel işlemlere kılavuzluk edebilmesi diğer avantajlarıdır.⁷¹ Tüm bu avantajlarının yanında kullanıcı bağımlı bir yöntem olması ise dezavantajdır.

USG; fizik muayene, radyoizotop ve diğer görüntüleme yöntemleri ile fark edilemeyen tiroid nodüllerini belirleyebilir.^{86,87} Tiroid nodüllerinin saptanmasında sahip olduğu yüksek duyarlılığa malign-benign nodül ayırımında sahip değildir. Benign ve malign nodül ayırımında tek başına kullanılabilecek güvenilir sonografik kriter yoktur.⁴²

Tiroid bezinin USG incelemesi yapılırken hasta supin pozisyonunda olmalı ve boyun hiperekstansiyona getirilmelidir. Tercihen 7.5-15 MHz arasında frekanslarda yüksek çözünürlüklü lineer doku probaları kullanılmalıdır. Bu sayede 5 cm derinliğe kadar 0,7-1 mm gibi yüksek çözünürlük elde edilir ve 2-3 mm çapındaki küçük tiroid nodülleri bile saptanabilir.⁸⁸

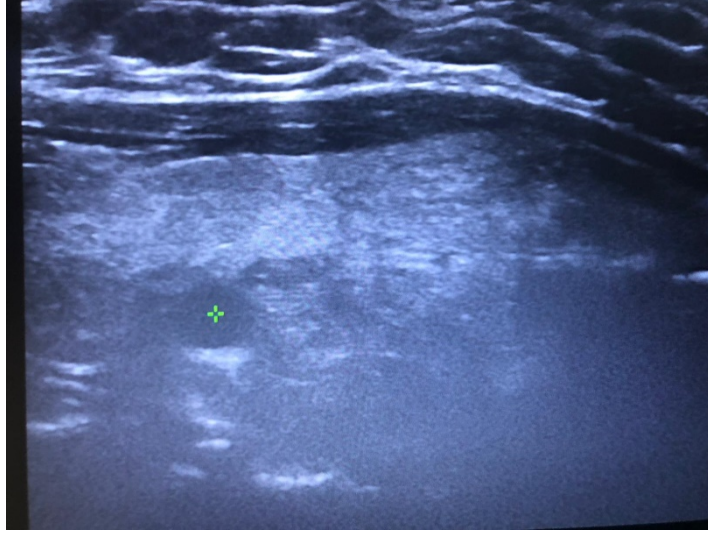
Tiroid USG'nin endikasyonları; parankimin değerlendirilmesi, nodül saptanması, nodül natürünü değerlendirmek, malignite açısından şüpheli nodülün takibi, maligniteye eşlik eden şüpheli servikal lenf nodu varlığının değerlendirilmesi, lokal nüks tanısı ve takibi, cerrahi sonrası rezidü doku kontrolü ve takibi, tamamlama cerrahisi planlanan hastalarda cerrahiden önce rezidü varsa haritalandırılması şeklindedir.

Nodül saptanan bir hastada USG sırasında değerdendirilen nodül özellikleri şunlardır:

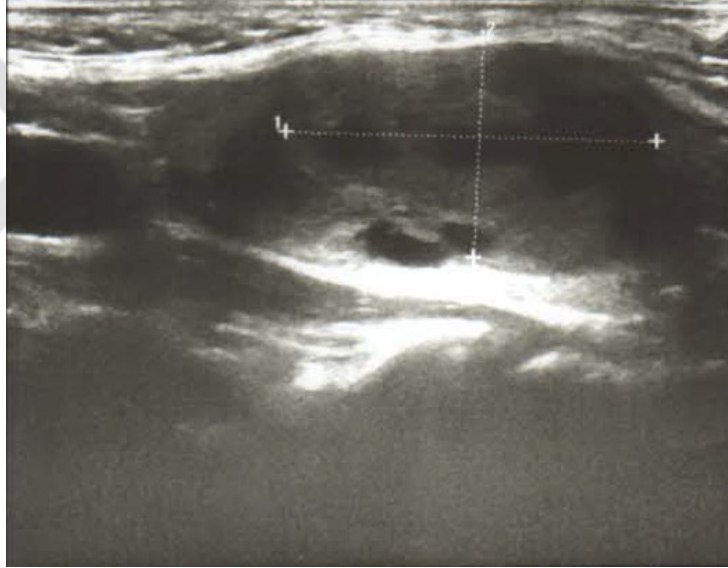
- Nodül kompozisyonu (solid, mixt (solid+kistik), pür kistik)
- Nodülün komşu olduğu tiroid parankimine göre ekojenitesi (hiperekoik, izoekoik, hipoeikoik)
- Konturları (düzgün, silik, düzensiz, mikrolobüle)
- Nodülde kalsifikasyon varlığı, paterni, kalsifikasyonun yerleşimi (yumurta kabuğu, kaba kalsifikasyon, mikrokalsifikasyon, periferel kalsifikasyon)
- Periferel hipoeikoik halo varlığı ve şekli
- Nodül vaskülaritesi 'dir.

Tiroid nodüllerinde malignite açısından şüpheli sonografik özellikler; hızlı büyüme, hipoeikoik ve solid nodül, düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon varlığı, periferik halonun yokluğu veya halonun kalın ve düzensiz olması olarak tanımlanmıştır. Bu özelliklerden hızlı büyüme, hipoeikojenite, düzensiz kontur ve mikrokalsifikasyon varlığı diğerd özelliklere kıyasla malignite açısından daha yüksek duyarlılık ve pozitif prediktif değerdere sahiptir. Nodülün taşıdığı şüpheli bulgular arttıkça nodülün malign olma olasılığı artar.⁴² Ayrıca nodülde kanlanma artışı, artmış vasküler yapılanma malignite lehine değerdendirilir ancak bir nodülün hipovasküler veya avasküler olması maligniteyi dışlamaz.⁸⁹

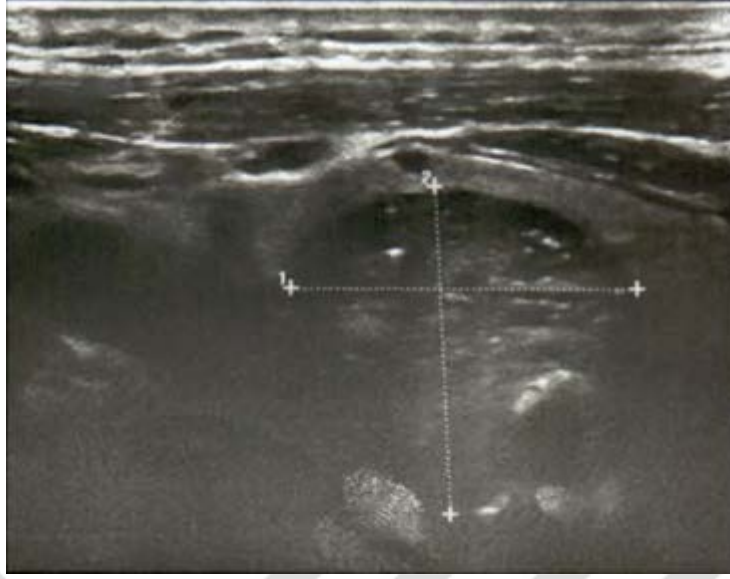
Tiroid USG yapılacak hastalarda etanol ablasyon ve ince iğne aspirasyon biyopsisi öyküsü sorgulanmalıdır çünkü bu prosedürler yanlış şüpheli görünümlere yol açabilir.⁹⁰Yapılan birçok çalışmadan elde edilen verilere göre malign ve benign nodüllerin ayırımında US'nin sensitivitesi % 63-94, spesifitesi ise % 61-95 arasındadır.⁴²



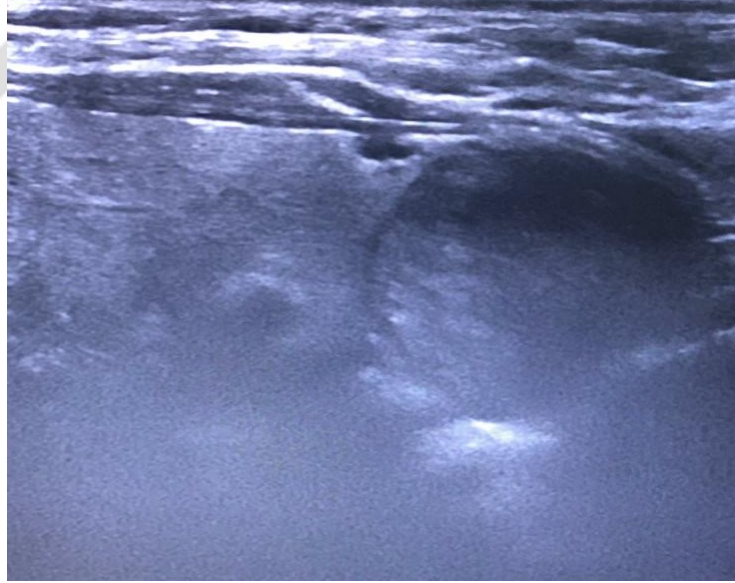
Şekil 3. Kistik nodül



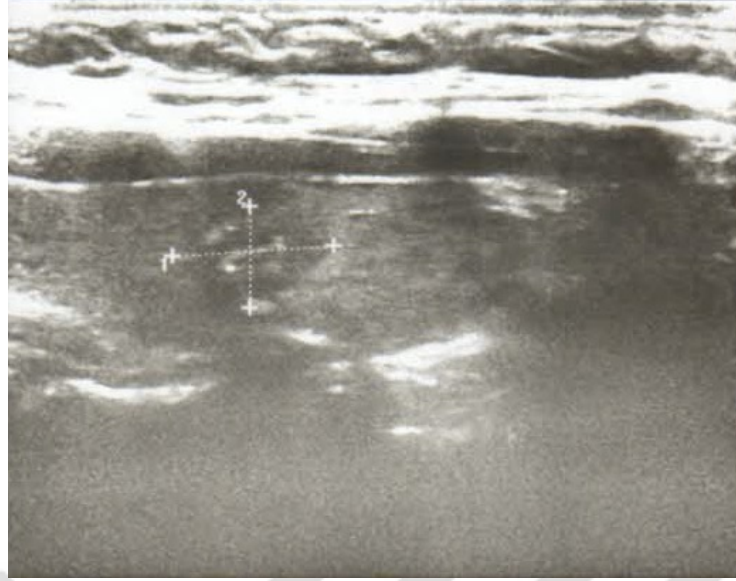
Şekil 4. Mix solid+kistik komponent içeren, hipoeoik nodül



Şekil 5. Makrokalsifikasyon, punktat ekojenik odak, periferik kalsifikasyon içeren solid, kenarları düzensiz, hipoekoik nodül



Şekil 6. Egzofitik uzanımlı, izo-hipoekoik solid nodül



Şekil 7. Solid, hipoeoik, düzensiz sınırlı ve makrokalsifikasyon içeren nodül.

2.8.6. Tiroid Sintigrafisi

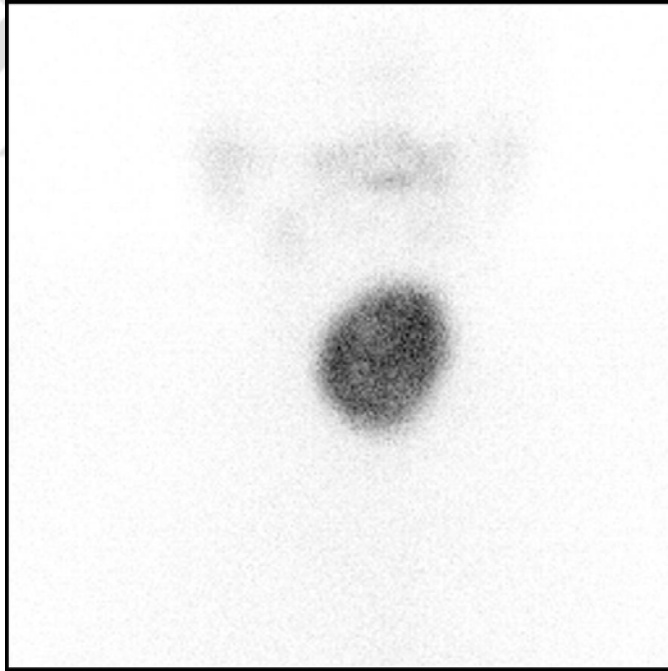
Doku içerisinde otonom fonksiyon gösteren bölgelerin ortaya çıkarılması ve bölgesel tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Nodüller, radyonüklid tutulumuna göre sıcak (hiperfonksiyone), soğuk (hipofonksiyone) veya non-fonksiyone şeklinde sınıflandırılır. Sintigrafide, Tc-99 ya da I-123 kullanılmaktadır.

Sıcak nodüller, klinik olarak malign kabul edilmez, soğuk nodüllerde ise malignite riski % 5-10 arasındadır.^{91,92} Tiroid sintigrafisinin pahalı olması nedeniyle tiroid nodüllerinde literatürde pek çok yazar tarafından birinci aşama tetkik olarak kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir. Sintigrafi yerine öncelikle İİAB'nin kullanılması gerektiği düşünülmektedir.⁹³ USG çözünürlüğünün daha fazla olmasından dolayı sintigrafinin, nodüler guatrın topografik incelemesinde ve nodüllerin ölçülmesinde neredeyse yeri yoktur.

Sintigrafi, tiroid nodülleri için benign-malign ayrımı yapmada yetersiz kalmaktadır. Günümüzde otonom fonksiyon gösteren tiroid dokusunun belirlenmesi, cerrahi sonrası bakiye doku araştırmak, graves hastalığının tanı ve tedavisi, antitiroid ilaçların aktivitesinin belirlenmesi, ektopik tiroid dokusu araştırılması amacıyla kullanılmaktadır.⁹⁴



Şekil 8. Tiroid sol üst polde soğuk nodül



Şekil 9. Tiroid sol lobta sıcak nodül

2.8.7. Pozitron Emisyon Tomografisi

18-fluorodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (^{18}F FDG-PET), nüks ve metastatik diferansiye tiroid kanserlerinin tespitinde, kötü diferansiye tiroid kanserinde başlangıç evrelemesi ve değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Sütür granülomları, artmış kas aktivitesi ve inflamatuvar süreçlere bağlı olarak yanlış pozitif oranı yüksektir. ¹⁸FDG-pozitif lezyonların metastatik hastalığı gösterdiğinin sitolojik ya da histolojik yöntemlerle doğrulanması gereklidir.⁹⁵ Malign lezyonların saptanmasında diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılması daha doğru sonuçlar verir.

2.9. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid nodüllerinde, benign/malign ayırımında kullanılan altın standart yöntem İİAB'dir. İİAB kullanımıyla birlikte cerrahi uygulanan hasta sayısında azalma, kanser vaka sayılarında ise artış yaşanmıştır.⁹⁶ Poliklinik şartlarında yapılabilmesi, ucuz ve basit olması, kolay tolere edilebilmesi, tekrar edilebilir olması ve komplikasyon oranının çok düşük olması İİAB'nin önemli avantajlarıdır.

İİAB esnasında hasta supin pozisyonunda omuz altına yastık konularak baş hafif ekstansiyona getirilir. Cilt antiseptik solüsyon ile temizlenir. Genellikle lokal anestezi ihtiyacı olmaz. İşlem için 10 ml'lik steril enjektör ve aspirasyon için 23-27 Gauge iğne kullanılır. İğne ile girilirken hastanın yutkunmaması ve konuşmaması gerekir. Doğru sonuç alınabilmesi için her nodülden en az iki örnek alınmalıdır.

Örneklerin yeterli olabilmesi için en az altı folliküler hücre gurubu içermesi ve herbirinde en az 10–15 hücre olması gerekmektedir.⁹⁷ Alınan örnek sitolojik incelemeye gönderilirken sitopatologa hastanın daha önceki biyopsi sonucu, tiroid hormonu kullanım öyküsü, TSH düzeyi, USG ve sintigrafi bulguları ile ilgili bilgi verilmelidir.

Palpasyon yöntemi ve USG eşliğinde yapılan biyopsiler karşılaştırıldığında, USG eşliğinde yapılanların yalancı negatifliği daha az, nondiagnostik aspirat gelme oranının daha düşük olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.⁹⁸ Tekrarlanan biyopsilere rağmen tanı konulamayan nodüllerin oranı % 7'dir ve malignite oranı bu nodüllerde yaklaşık % 20 civarındadır.⁹⁹

Mix solid-kistik nodüllerde örnek, solid komponentten alınmalıdır. Semptomatik hastalarda aynı seansta kist drenajı yapılabilir.

İİAB ile alınan örnek hücresel düzeyde değerlendirilir. Dokunun detaylı incelemesi yapılamaz. PTK en yaygın tiroid kanseridir ve İİAB'nin bu tanıyı koydurmasına farklı sitolojik özellikleri olanak sağlar. FTK tanısında ise İİAB yetersiz kalır. Folliküler hücrelerin kapsüler ya da vasküler invazyon yaptıklarının görülmesiyle

tanı konur. FTK, benign tiroid dokusu ile aynı sitolojik özellikleri olmamasına rağmen, İİAB’de folliküler neoplazi şüphesi olarak sınıflandırılır. Cerrahi sonrası histopatolojik incelemeye kadar tanı konulamaz.

İİAB benign sitoloji için >% 95 negatif prediktif değer, malign sitoloji için ise >% 99 pozitif prediktif değer ile benign ve malign nodül ayırımında en iyi tanı yöntemidir.^{2,8} Yanlış negatif sonuç oranı % 5’tir. Yanlış negatiflik oranını düşürmek için örneğin uygun alınması, benign nodül takibinde İİAB’nin tekrarlanması, alınan örneğin hemen fiks edilmesi ve değerlendirmenin deneyimli bir sitopatolog tarafından yapılması gerekir. Yanlış pozitiflik oranı ise % 1-7’dir. Yanlış pozitiflik nedenleri arasında hücrelerde bulunan dejeneratif değişiklikler, yetersiz materyal, deneyim eksikliği sayılabilir. Yanlış pozitiflik en sık papiller karsinomlarda görülür. Yalancı pozitif yorumlamayı önlemek için tekrarlanacak olan İİAB’nin ilk biyopsiden en az 3 ay sonra yapılması önerilmektedir.¹⁰⁰

2.9.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Endikasyonları

Tiroid nodülü saptanan hastalarda en önemli sorun kime veya hangi nodüllere İİAB yapılmasına karar vermektir. Tiroid nodüllerinde İİAB kararı hastanın öyküsü, klinik bulguları, USG özellikleri ve boyut gibi faktörler birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Genelde çapı 1 cm’den küçük nodüller ileri değerlendirme gerektirmez.

Aşağıdaki özellikleri taşıyan nodüller 1 cm’den küçük olsa bile İİAB yapılmalıdır.⁶¹;

- USG’de şüpheli özellikleri olan nodüller (hipoekojenite, nodül içi vaskülerite artışı, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyon varlığı, halo yokluğu ve nodülün anterior posterior (AP) boyutunun transvers boyutundan daha fazla olması, metastaz açısından şüpheli servikal lenf nodu)
- Ailede tiroid kanseri öyküsü
- İyonize radyasyon maruziyeti öyküsü
- Bireysel tiroid kanseri öyküsü olan hastalarda bulunan nodüller
- FDG-PET incelemede tutulum saptanan nodüller

Tablo 1. ATA (American Thyroid Association) kılavuzuna göre İİAB endikasyonları.²

Nodülün ultrasonografik veya klinik özelliği	İİAB için önerilen nodül çapı
Yüksek risk öyküsü varsa	>5mm
Anormal servikal lenf nodları	Nodül boyutu farketmeksizin tamamına
Nodülde mikrokalsifikasyon varlığı	>1cm
Solid + hipoekoik nodül	>1cm
Solid + hiperekoik veya izoekoik	>1,5 cm
Mix solid-kistik nodül + şüpheli US bulgusu varlığı	>1,5-2 cm
Mix solid-kistik nodül + şüpheli US bulgusu yokluğu	>2cm
Spongiform nodül, parsiyel kistik nodül	>2 cm
Tamamen kistik nodül	Gereksiz

Not: Nodülün maksimum çapı dikkate alınmaktadır.

Nodülün takipler sırasında büyümesi malignite açısından patognomonik bir bulgu değildir ancak biyopsi tekrarı için endikasyon oluşturabilir. Aynı şekilde solid ve kistik içerdiği olan mix nodüllerde solid alanın büyümesi de tekrarlayan biyopsi gerektirir. Benign nodüllerin takibinde nodül hacminde % 50'den fazla değişiklik yoksa ya da solid/solid-kistik nodüllerin solid komponentinin en az iki boyutunda % 20'den fazla büyüme yoksa takipleri 3-5 yıllık aralıklarla yapılabilir.²

Multinodüler guatrda İİAB, nodüllerin ultrasonografik özellikleri benzerse en büyük nodülden veya malignite açısından en şüpheli olan nodülden alınmalıdır.⁶⁸

Tablo 2. Çeşitli profesyonel toplulukların önerdiği İİAB endikasyonları.¹⁰¹

ACT	AACE*	SRU**
Klinik olarak risk faktörleri varsa <10mm	Klinik olarak risk faktörleri varsa veya şüpheli US bulguları varsa <10mm	<10mm İİAB önerilmiyor
Usg bulguları şüpheli ise 5-10mm	>10mm tümüne	>10mm mikrokalsifikasyon içeren nodüller
>10-20mm nodüllerin çoğuna. Eğer US bulguları benign ise ertelenebilir.		>15mm kaba kalsifikasyon içeren solid nodüller >20mm mikst (solid+kistik komponent içeren) nodüller ile duvarında solid alan içeren kistik nodüller

ACT: Academy of Clinical Thyroidologists, AACEP: American Association of Clinical Endocrinologists, SRU: Society of Radiologists in Ultrasound, *Maksimum ya da ortalama nodül boyutu belirlenmemiş, **Nodülün maksimum çapı dikkate alınmıştır.

2.9.2. Tiroid İİAB sonuçlarının değerlendirilmesi

Tiroid İİAB sonuçlarının standardizasyonu sağlamak amacı için birçok sınıflandırma şeması önerilmiştir. Günümüzde en yaygın kullanılan sınıflama 6 kategoriden oluşan Amerika Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI)'nin düzenlediği Bethesda sistemidir.

2008 yılında Bethesda tiroid sitopatolojisi sınıflandırma sistemi olarak, tiroid İİAB'lerinin yorumlanması için standart bir terminolojinin kullanıldığı atlas ve kılavuz yayınlandı.^{102,103} 2016 güncellemesi ile Bethesda sistemi her tiroid İİAB raporunun 6 tanı kategorisinden biri ile raporlanmasına dayanmaktadır.¹⁰⁴

Tablo 3. Bethesda sınıflaması.¹⁰⁴

I	Tanısal olmayan/yetersiz
II	Benign
III	Önemi belirsiz atipi, önemi belirsiz folliküler lezyon (AUS/FLUS)
IV	Foliküler neoplazi şüphesi veya foliküler neoplazi, Hürthle hücre neoplazi açısından şüpheli
V	Malignite şüphesi
VI	Malignite

2.9.2.1. Bethesda I: Tanısal Olamayan

Yeterli hücrenin olmaması, kalın yayma ya da kan hücrelerinin fazla olmasına bağlı yeterli değerlendirme yapılamayan biyopsilerin dahil edildiği gruptur. Tanısal olmayan sonuçlarda işlem, yapılmamış olarak kabul edilir.⁸ Bu durumda biyopsi tekrarlanmalıdır.⁷¹ USG eşliğinde tekrarlandığında başarı oranı % 75'tir. Tekrarlayan biyopsilere rağmen tanı konulamayan nodüllere yakın takip ya da cerrahi önerilir.² Ayrıca sitoloji sonucu nondiagnostik raporlanan hastalarda malignite açısından klinik şüphe yüksekse cerrahi önerilebilir.¹⁰⁵

2.9.2.2. Bethesda II: Benign Sitoloji

İİAB sonuçlarında % 60 ile % 70'inde benign sitoloji saptanır. Bu tanı grubu içinde bulunan patolojiler en sık görülen kolloidal nodül olmak üzere, makrofoliküler adenoma, lenfositik tiroidit, granülomatöz tiroidit ve benign kisttir.

Yanlış negatiflik oranı % 3 olduğu için benign nodüllere takip önerilir.¹⁰⁶ Takip 6-18 aylık aralıklarla fizik muayene ve USG ile yapılmalıdır. Nodülde anlamlı büyüme olursa veya şüpheli sonografik değişiklik gelişirse İİAB tekrarlanmalıdır.⁵

4 cm'den büyük benign nodüllerde yanlış negatiflik oranı % 5'tir. Bu nedenle yakın takip veya cerrahi gerektirirler.^{98,107} Benign kistik nodüllerde kist aspirasyonu sonrası nüks gelişmesi halinde cerrahi veya kist içine perkütan etanol enjeksiyonu gibi tedavi seçenekleri uygulanabilir.¹⁰⁸

2.9.2.3. Bethesda III: Önemi Belirsiz Atipi (AUS), Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon(FLUS)

AUS/FLUS sonucuna, biyopsilerin % 3- 10'unda rastlanır.¹⁰⁹ Bu gruba dahil olan nodüllerin % 5-15'i maligndir.¹¹⁰ İİAB tekrarı ya da klinik, radyolojik bulgulara göre cerrahi tedavi ihtiyacı olabilir.¹¹¹ İİAB tekrarı yapılan olgularda yeniden AUS/FLUS saptanma oranı % 20-30'dur.Olguların % 60- 80'i başka tanı almaktadır ve bunların yarısından fazlası benignidir.¹¹²

2.9.2.4. Bethesda IV: Folliküler neoplazi, folliküler neoplazi şüphesi

Malignite riski düşük veya intermediate grup olarak adlandırılırlar. % 15-30'u maligndir.¹¹⁰ Folliküler kanser olabilecek nodülleri tanımlamayı amaçlar. Papiller özellik taşımayan folliküler özellikli lezyonlar/neoplaziler, hürthle hücreli lezyonlar/neoplazileri içerir. Bu grupta hürthle hücreli lezyonlarda ve nodül çapı 3 cm'den büyük olanlarda cerrahi sonrası histopatolojik incelemede malignite saptanma oranı daha yüksektir.¹¹¹

2.9.2.5. Bethesda V: Malignite Şüphesi

Özellikle PTK olmak üzere tiroid kanserlerinin birçoğuna İİAB ile kesin tanı konulabilir. Özellikle folliküler varyant olmak üzere PTK'lerin bazılarında nükleer değişiklikler yaygın değildir veya bazı varyantları benign folliküler nodüllerden ayırmak zor olabilir. Ayrıca PTK'un sadece 1 veya 2 tipik özelliği gözleniyorsa ya da örnek hücresel yönden seyrek ise kesin bir malignite tanısı konamaz. Benzer durumlar, MTK ve lenfoma gibi diğer tiroid malignitelerinde de geçerlidir.¹⁰⁵ İİAB sonucu bu kategoriye giren nodüllerin % 60-75'i maligndir.¹¹⁰

2.9.2.6. Bethesda VI: Malign Sitoloji

Tiroid İİAB'nde malignite tanısı, nodülün sitolojik özellikleri maligniteyi karşılama açısından yeterli ve kesin olduğunda kullanılır. Tiroid İİAB'lerinin % 3-7'si maligndir ve bunların çoğu PTK'dir. İİAB'de malign olarak raporların % 97-99'u histopatolojik inceleme sonrası da malignite tanısı almaktadır.¹¹⁰

2.10. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde ‘*Thyroid Imaging Reporting And Data System*’ (TIRADS) Skorlaması

Günümüz teknolojisinde mükemmel çözünürlük özellikleriyle tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde USG ilk tercih edilen yöntem haline gelmiştir.¹ USG rahatlıkla solid kistik nodül ayırımını yapabilir; hipoekojenite, düzensiz kenar, mikrokalsifikasyon, boyu eninden uzun olması (*taller than wide*) gibi özelliklere dayanarak benign-malign nodül ayırımını kolaylaştırır.¹¹³

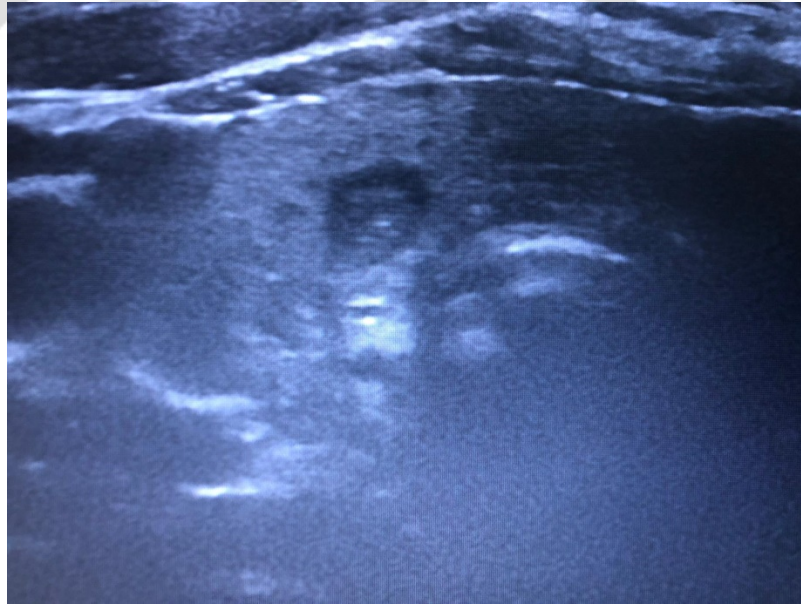
Günümüzde yayınlanmış birçok TIRADS skorlaması mevcuttur. İlk olarak 2009 yılında Horwath ve arkadaşları, USG’nin tiroid nodüllerinde benign malign ayırımındaki sensitivite ve spesifitesini arttırmak amacıyla, meme lezyonlarını sınıflandıran BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) klasifikasyonunu örnek alarak TIRADS skorlama sistemini geliştirdi.⁴ Bu skorlama daha pratik bir versiyonunu oluşturmak amacıyla 2011 yılında Jin Kwak ve arkadaşları tarafından modifiye edildi. Solid komponent, hipoekojenite, belirgin hipoekojenite, mikrolobüle veya düzensiz kenarlar, boyun genişlikten uzun olması Kwak’ın TIRADS skorlamasında şüpheli ultrasonografi bulguları olarak kabul edildi.¹¹³ Zhang ve arkadaşları 2016 yılında önceki sınıflandırmaları doğrulayarak solidite ve ekojeniteye dayalı K-TIRADS (Korean Thyroid Imaging and Data System) skorlamasını önerdi.^{114,115} 2017 yılında ise Avrupa Tiroid Derneği EU-TIRADS skorlama sistemini yayınladı.¹¹⁶

2015 yılında American College of Radiology (ACR) tarafından tiroid nodüllerinin USG raporları için bir dizi standart terim önerildi.⁵ 2017 yılında ise nodülün kompozisyonu, ekojenitesi, AP ve transvers çapa göre şekli, marjı, ekojenik odağı ile ilgili özelliklerine göre puanlamaların yapıldığı ACR TIRADS skoru tamamlanarak yayınlandı.⁶ Bu skorlamada hesaplanan puanlara göre; benign (TR1, 0 puan) , şüpheli olmayan (TR2, 2 puan) , düşük derecede şüpheli (TR3, 3 puan), orta derecede şüpheli (TR4, 4–6 puan), yüksek şüpheli (TR5, ≥ 7 puan) nodüller malignite riski açısından 5 gruba ayrıldı. ACR TIRADS sistemi diğer risk sınıflandırma sistemlerine göre gereksiz biyopsileri % 19 ila % 49,5 arasında azaltır. Ayrıca tüm tiroid nodülleri için net yönetim önerileri sunar.⁷ Bu skorlamanın ardından 2017 yılında daha basit bir puanlama yöntemi ile nodül tanımlamasında yüksek negatif prediktif değer ve duyarlılığı arttırmak için Avrupa Tiroid Birliği tarafından EU-TIRADS skorlaması

yayınlandı. Yapılan çalışmalar her iki skorumanın maligniteyi öngörmeye kabul edilebilir ve benzer performansa sahip olduğunu bildirmektedir.

Tablo 4. ACR-TIRADS Sistemi.⁶

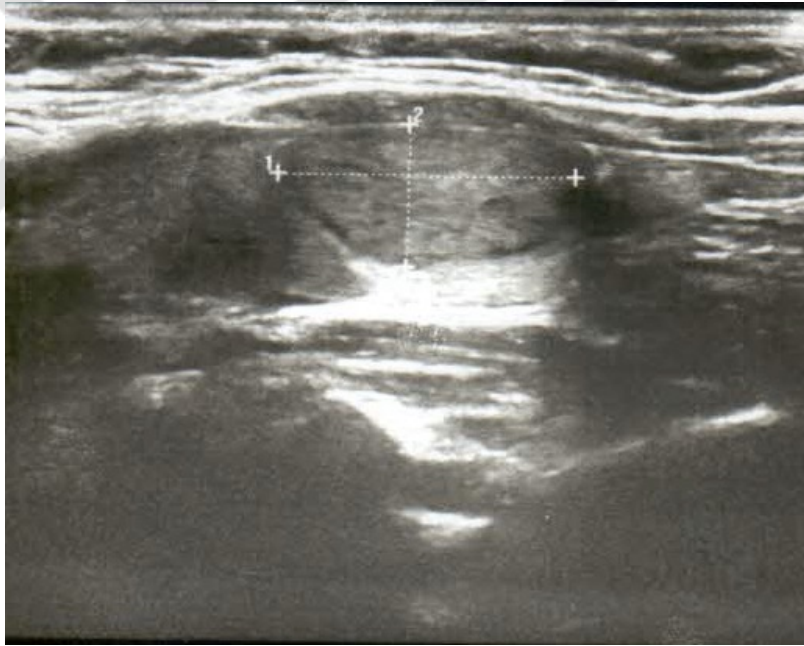
KOMPOZİSYON	EKOJENİTE	ŞEKİL	MARJİN	EKOJENİK ODAK
- Kistik/tamamı yakın kistik 0 puan - Spongiform 0 puan - Mikst solid-kistik 1 puan - Solid/tamamı yakın solid 2 puan	- Anekoik 0 puan - Hiperekoik/izoekoik 1 puan - Hipoekoik 2 puan - Belirgin hipoekoik 3 puan	- Transvers çap > AP çap 0 puan - AP çap > transvers çap 3 puan	- Düzensiz 0 puan - Silik sınırlı 0 puan - Lobule ya da düzensiz 2 puan - Tirod dışına uzanım 3 puan	- Yok/kuyruklu yıldız artefaktı 0 puan - Makrokalsifikasyon 1 puan - Periferik rim kalsifikasyon 2 puan - Punktatekojenik odak 3 puan
Tüm kategorilerden gelen puanlar toplanır				
0 puan	2 puan	3 puan	4-6 puan	7 puan ve üzeri
↓	↓	↓	↓	↓
TR1	TR 2	TR 3	TR 4	TR5
- Benign - İİAB'ye gerek yok	- Şüpheli olmayan - İİB'ye gerek yok	- Düşük derecede şüpheli ≥ 2,5 cm ise İİAB ≥ 1,5 cm ise takip	- Orta derecede şüpheli ≥ 1,5 cm ise İİAB ≥ 1 cm ise takip	≥ 1 cm ise İİAB ≥ 0,5 cm ise takip



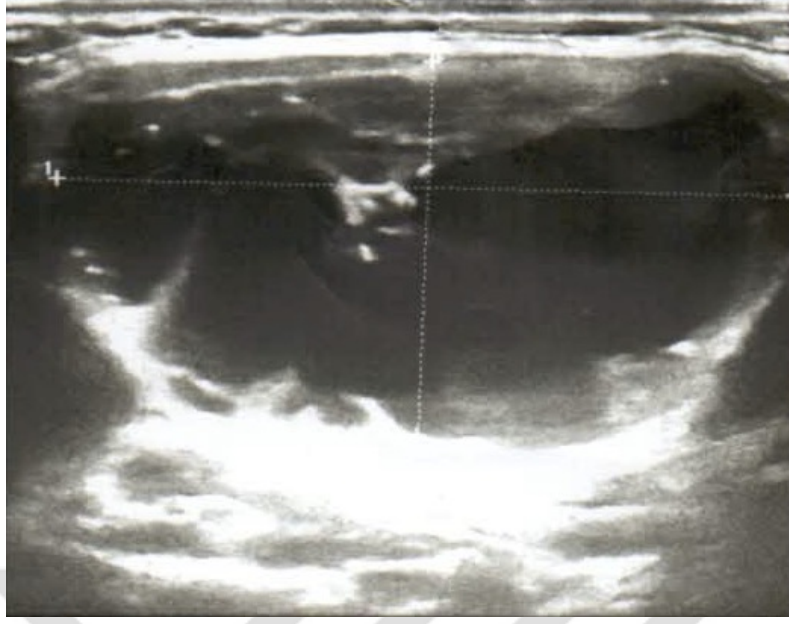
Şekil 10. ACR TIRADS 1: Spongiform nodül



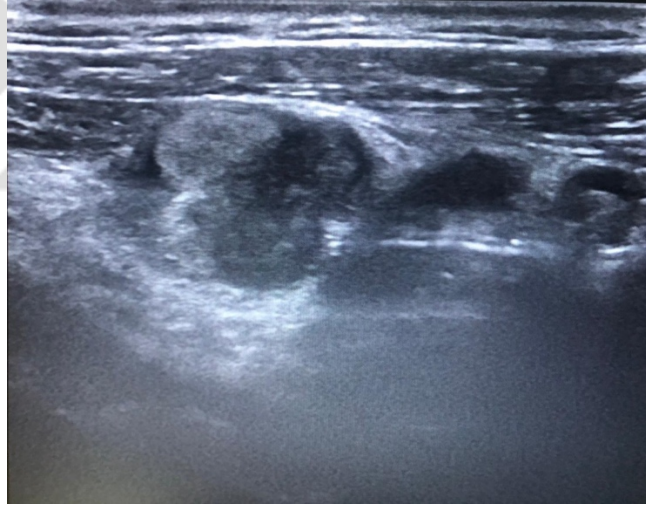
Şekil 11. ACR TIRADS 2: Mix solid+kistik, izoeoik nodül



Şekil 12. ACR TIRADS 3: Solid, izoeoik nodül



Şekil 13. ACR TIRADS 4: Mix solid+kistik, hiperekoik, punktat ekojenik odak içeren nodül



Şekil 14. ACR TIRADS 5: AP $\text{çap} > \text{transvers çap}$, solid, hipoeikoik, punktat ekojenik odak içeren nodül

Tablo 5. EU-TIRADS sistemi.¹¹⁶

KATEGORİ	US özellikleri	Malignite riski
EU-TIRADS 1: Normal	Nodül yok	Yok
EU-TIRADS 2: Benign	• Saf kistik • Spongiform	0
EU-TIRADS 3: Düşük risk	• Ovoid, düz • İzoeoik/hiperekoik • Malignite açısından yüksek riskli şüpheli özellik yok	% 2-4
EU-TIRADS 4: Orta risk	• Ovoid, düz • Hafif hipoekoik • Malignite açısından yüksek riskli şüpheli özellik yok	% 6-17
EU-TIRADS 5: Yüksek risk	Aşağıdaki malignite açısından yüksek şüpheli özelliklerden en az birinin olması: • Düzensiz şekil • Düzensiz sınır • Mikrokalsifikasyon • Belirgin hipoekoik ve solid	% 26-87

2.11. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodülünün ilk bulgusu genelde hasta veya klinisyen tarafından farkedilen, ağrısız ele gelen kitledir. İlk olarak hastanın öyküsünün alınması ve fizik muayenesinin yapılması gerekir. Detaylı değerlendirme ile risk faktörlerinin ortaya konması tiroid nodüllerinin takip ve tedavisinde oldukça önemlidir.

Erkek cinsiyet, 20 yaş altı veya 60 yaş üstü olmak, baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, birinci derece akrabalarda tiroid kanseri öyküsü, nodülde hızlı büyüme, çevre dokulara bası veya invazyon şüphesi düşündüren disfaji, disfoni, hemoptizi gibi klinik özellikler malignite açısından şüphelidir.¹¹⁷

Tablo 6. Tiroid nodüllü hastalarda malignite yönünden şüphe uyandıran semptom ve fizik muayene bulguları.¹¹⁷

ÖYKÜ VE SEMPTOMLAR	BULGULAR
✓ Hızlı büyüme ✓ Disfaji ✓ Hemoptizi ✓ Disfoni ✓ Ağrı ✓ Erkek olmak ✓ <20 yaş ve >60 yaş ✓ Ailede tiroid kanseri öyküsü ✓ Radyoterapi öyküsü	✓ 4 cm'den büyük nodül ✓ Cilt veya yumuşak dokuya fiksasyon bulgusu ✓ Sert nodül ✓ Palpable lenfadenopati ✓ Vokal kord paralizi

Lokal bası semptomu varlığında tiroid kanseri insidansı % 0-10'dur. Tiroid kanserli hastalarda bası semptomu görülme sıklığı ise % 5'den azdır.⁹³ Nodüle bağlı bası semptomu kısa sürede gelişmişse ve çok hızlı büyüme var ise tanıda lenfoma veya anaplastik tiroid karsinomu akılda tutulmalıdır.¹¹⁸ USG'de saptanan ancak fizik muayenede palpe edilemeyen nodüller, palpe edilebilenlere göre boyut açısından benzer malignite riskine sahiptir.⁶¹

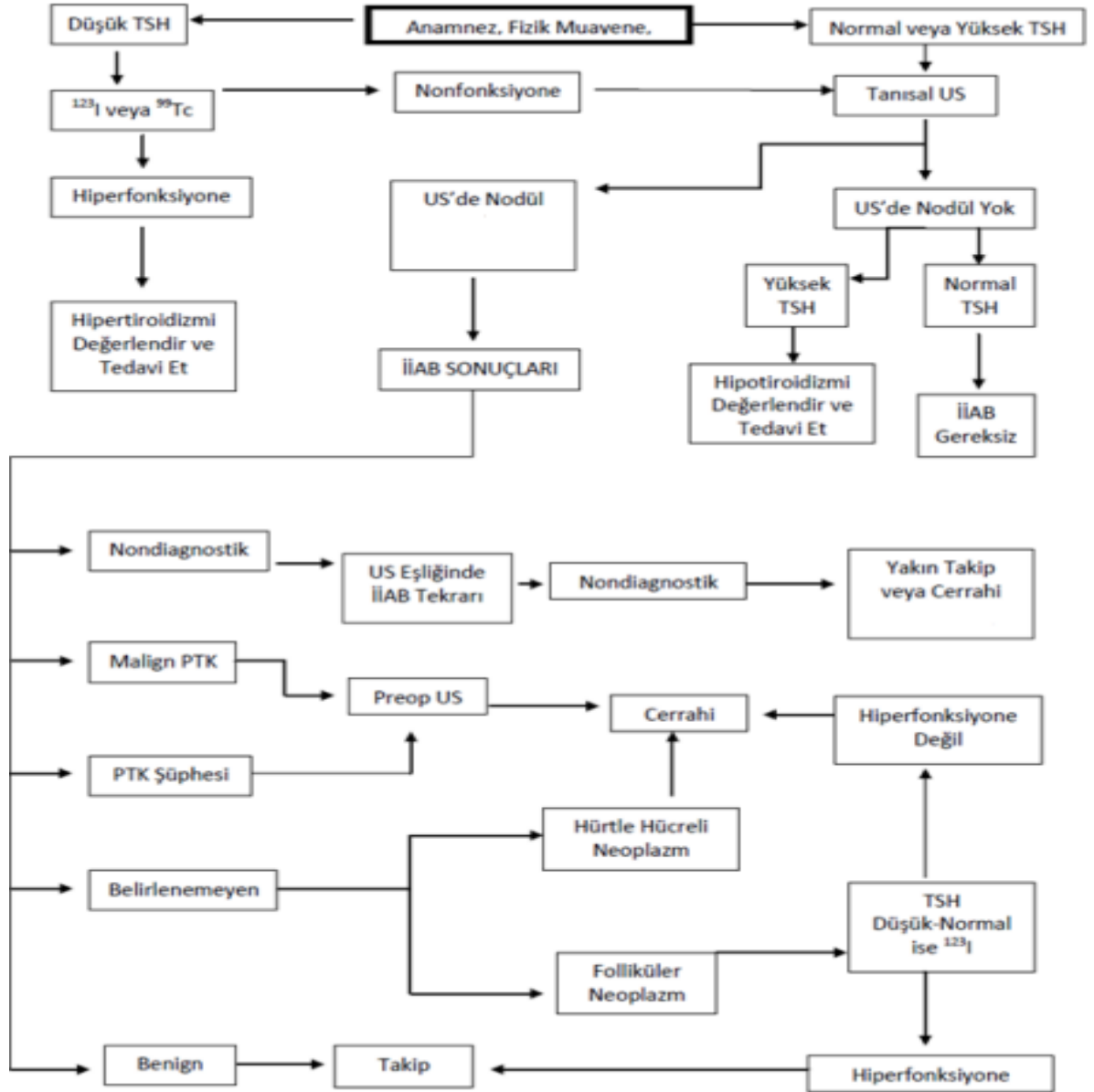
Nodüler tiroid hastalıklarında laboratuvar incelemesinde hormon düzeyleri genellikle normaldir. Differansiye tiroid kanserlerine özgün tümör belirteçleri bulunmamaktadır. Tiroglobulin değerleri folliküler epitelden köken alan kanserlerde yüksek, anaplastik ve medüller kanserlerde normal veya düşük saptanır. MTK'lu hastaların % 75'inde serum kalsitonin düzeyi yüksektir.⁹³ Ayrıca çok hızlı büyüyen anaplastik karsinomalarda tiroid doku hasarına bağlı tirotoksikoz görülebilir.¹¹⁹

İİAB günümüzde tiroid nodüllerinin tanısında altın standarttır. İİAB sonucu benign ve malign olarak tanımlanan hastalarda genel yaklaşım bilinirken nondiagnostik veya şüpheli olarak tanımlanan grupta yaklaşım tartışmalıdır. Sitolojik sonuçlara göre cerrahi endikasyonlar ATA tarafından şöyle özetlenmiştir⁹⁵:

- Benign sitoloji varlığında nodül 6 ay aralıklarla takip edilmelidir. Takiplerinde nodül boyutu ve özellikleri değişmiyorsa takip aralıkları uzatılmalı fakat değişiklik oluyorsa biyopsi tekrar edilmelidir.
- Non-diagnostik raporlanan nodüllerde, biyopsi USG eşliğinde tekrar edilmelidir. Kistik komponentli nodüllerde tekrarlayan biyopsilere rağmen tanı konulamayabilir. Bu durumda yakın takip ya da cerrahi tercih edilebilir. Tanı konulamayan solid nodüllerde ise cerrahi önerilir.
- Şüpheli sitoloji varlığında, nodül sitolojisi folliküler neoplazi şeklinde ise tiroid sintigrafisi yapılmalıdır ve nodül nonfonksiyone ise cerrahi (lobektomi/total tiroidektomi) önerilmektedir. Nodül fonksiyone ise yakın takip veya cerrahi uygulanabilir. Sitolojileri papiller tiroid karsinomu için şüpheli veya hurtle hücreli neoplazi şeklinde raporlanan nodüller için sintigrafi gerekli değildir ve cerrahi (lobektomi/total tiroidektomi) önerilmektedir.
- Malign sitolojiler için cerrahi gerekliliği tartışılmazdır.

Tiroid nodüllerinde rezeksiyon için; 1) Lokal bası veya inflamatuvar semptomlar, 2) Hiperfonksiyon, 3) Malignite veya şüphesi olmak üzere üç ana endikasyon bulunmaktadır.⁶¹

Tablo 7. Tiroid nodüllerine yaklaşım.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2014-Kasım 2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde tiroid nodülü nedeniyle ultrasonografik inceleme ve ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası cerrahi uygulanan hastalar retrospektif çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait veriler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi dijital veritabanı (Mergentech) ve hasta dosyalarından elde toplanmıştır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır (116/13).

Çalışmaya 18 yaş üzeri, tiroid nodülü nedeniyle preoperatif USG inceleme ve İİAB sonrası ameliyat edilen hastalar dahil edildi. Dahil edilen hastaların tiroid USG ve İİAB'leri bu konuda 15 yıllık tecrübeye sahip klinisyen tarafından yapılmıştır.

Olguların dışlanma kriterleri:

- Tiroid nodülü nedeniyle geçirilmiş cerrahi öyküsü olan,
- Nüks nedeniyle ameliyat edilen,
- Tamamlama tiroidektomisi yapılan,
- Preoperatif USG ve/veya İİAB incelemesi dış merkezde yapılan,
- Eşlik eden paratiroid hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Dahil edilme ve dışlama kriterleri sonrası 397 hasta çalışmaya dahil edildi.

Ultrasonografik inceleme: Nodülün tiroid bezindeki lokalizasyonu, nodül sayısı, dağılımı ve metastaz açısından şüpheli servikal lenf nodu olup olmadığı kaydedildi. Nodül çapı, kompozisyonu, ekojenitesi, marjı, ekojenik odak varlığı ve tipi, transvers ve AP çapa göre şekli USG'yi daha önce yapan klinisyen tarafından retrospektif yeniden incelendi ve kaydedildi. İncelemeyi yapan klinisyene hastaların klinik, sitopatolojik ve histopatolojik sonuçları ile ilgili bilgi verilmedi. Sonografik özelliklere göre ACR TIRADS skoru⁶ yine aynı klinisyen tarafından hesaplandı. Multiple nodüllü hastalarda İİAB yapılan dominant nodülün özellikleri esas alındı. Dominant nodül, benzer özellikli multiple nodüller arasında en büyük veya malignite açısından en şüpheli nodül olarak tanımlandı. USG'de LOGIQ P6 GE cihazı kullanıldı.

İİAB: USG eşliğinde ve 24-27 gauge iğne kullanılarak yapıldı. Aspirasyon sonrası materyal lamlara yayılarak kurutma yöntemi ile fikse edildi. Boyamada May Grünwald Giemsa boyası kullanıldı ve ışık mikroskobu altında incelendi. En az 6 follikül grubu ve her grupta en az 10 hücre görülebilmesi yeterlilik kriteri olarak kabul edildi. İİAB sonuçları BETHESDA sınıflamasına uygun şekilde 6 gruba ayrıldı (I, II, III, IV, V, IV). Tekrarlayan biyopsi ihtiyacı olan hastalarda operasyondan önce yapılan son İİAB sonucu çalışmaya dahil edildi.

Cerrahi: Cerrahi tedavi kararı ve uygulanacak cerrahi prosedür; semptom, fizik muayene, nodüllerin ultrasonografik özellikleri ve sitopatolojik inceleme sonuçlarına göre belirlendi. İntraoperatif bulgular cerrahi prosedürü etkileyen diğer bir faktördü. Cerrahi sonrası histopatolojik tanımlar değerlendirildi. Son olarak hastalar benign ve malign olarak iki gruba ayrıldı.

Veri toplama: Hastaların demografik verileri, başvuru anındaki tiroid fonksiyon testi sonuçları ve tiroid ultrasonografilerine göre nodülün tiroid bezindeki lokalizasyonu, nodül sayısı, dağılımı, kompozisyonu, ekojenitesi, ekojenik odağı, marjı, biçimi ve metastaz açısından şüpheli servikal lenf nodu olup olmadığı kaydedildi. USG verilerine göre ACR TIRADS skorları belirlendi. İİAB sonuçları, cerrahi endikasyon, uygulanan cerrahi ve histopatolojik inceleme sonuçları değerlendirildi.

Çalışmada öncelikle tüm kohorta ait demografik ve klinik veriler, nodüllerin ultrasonografik özellikleri, İİAB sonuçları, cerrahiye ait özellikler ve histopatolojik inceleme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri incelendi. Sonrasında histopatolojik sonuçlara göre benign ve malign olarak iki gruba ayrılan hastaların demografik, klinik ve ultrasonografik verileri karşılaştırıldı. ACR TIRADS skorunun preoperatif sitopatolojik sonuçlara göre ve postoperatif histopatolojik sonuçlara göre dağılımı incelendi. ACR TIRADS skorlamasının maligniteyi öngörmedeki tanısal değeri araştırıldı.

İstatistiksel analiz: Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız

gruPlarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. TI-RADS ve Bethesda skorları korelasyon Sperman Korelasyon katsayısı ile incelendi. TI-RADS değişkeni için uygun kesim noktalarını belirlemek amacıyla Reciever Operating Characteristic (ROC) Analizi yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı.¹²⁰ Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 397 hastanın % 79,8'i (n:317) kadın, % 20,2'si (n:70) erkek hasta idi. Ortalama yaş $50,9 \pm 12,8$ olup ortalanca yaş 52 (21-87) olarak hesaplandı. Nodüllerin ortalama çapı $27,4 \pm 15,8$ mm'dir. (Tablo 8, Tablo 9)

Tablo 8. Cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	n (%)
Erkek	80 (20,2)
Kadın	317 (79,8)
Toplam	397 (100,0)

Tablo 9. Yaş ve nodül büyüklüğü dağılımı

	Ortalama$\pm$Ss
	Medyan(min-maks)
Yaş	$50,9 \pm 12,8$ 52 (21-87)
Nodül/baskın nodül boyutu	$27,4 \pm 15,8$ 24 (5-110)

Hastaların % 88,4'ü başvuru sırasında ötiroidti, % 65'inde tek nodül mevcuttu, nodüllerin % 49,9'u (n:198) sağ lob yerleşimliydi. (Tablo 10)

Tablo 10. Klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler.

	n (%)
Başvurudaki hormonal durum	
Hipotiroidi	15 (3,8)
Ötiroidi	351 (88,4)
Hipertiroidi	31 (7,8)
Nodül sayısı	
Tek	139 (35,0)
Multiple	258 (65,0)
Nodül/baskın nodül yerleşimi	
Sağ	198 (49,9)
Sol	179 (45,1)
İstmus	20 (5,0)
Nodül dağılımı	
Unilateral	197 (49,6)
Bilateral	200 (50,4)

Tüm kohortta ultrasonografik değerlendirmede nodül kompozisyonunda solid/tama yakın solid % 67,2 (n:267) idi. Nodüllerin % 44,3'ü (n:176) hipoeoik, % 49,7'si (n:197) izoeoik ekojenitede saptandı. AP çapı transvers çapından büyük (*taller than wide*) biçim özelliğine sahip nodüller tüm nodüllerin % 6,8'ini (n:27) oluşturuyordu. Metastaz açısından şüpheli servikal lenf nodu saptananların oranı % 5'ti (n:20) (Tablo:11)

Tablo 11. Ultrasonografik özellikler ile ilgili tanımlayıcı istatistik.

	n (%)
Nodül kompozisyonu	
Kistik/tama yakın kistik	11 (2,8)
Mix solid+kistik	119 (29,9)
Solid/tama yakın solid	267 (67,2)
Ekojenite	
Anekoik	9 (2,2)
Hiperekoik	15 (3,77)
İzoekoik	197 (49,7)
Hipoekoik	176 (44,3)
Biçim	
Transvers>AP	370 (93,2)
AP>Transvers	27 (6,8)
Marjin	
Düz	331 (83,4)
Lobüle/irregüler	56 (14,1)
Ekstratiroidal yayılım	10 (2,5)
Ekojenik odak	
Yok	278 (70,1)
Makrokalsifikasyon	34 (8,5)
Periferal kalsifikasyon	25 (6,2)
Punktat ekojenik odak	60 (15,1)
Şüpheli servikal lenf nodu	
Yok	377 (95)
Var	20 (5)

Ameliyat öncesi değerlendirmede İİAB sonuçlarının % 28,7'sinde (n:114) benign sitoloji, % 32,5'inde (n:129) folliküler neoplazi kuşkusu saptandı, olguların % 10,1'inde (n:40) sonuç nondiagnostik olarak rapor edildi. (Tablo 12).

Tablo 12. İİAB sonuçlarına ait tanımlayıcı istatistikler.

	n (%)
Non-diagnostik	40 (10,1)
Benign	114 (28,7)
Aus/flus	21 (5,3)
Folliküler neoplazi kuşkusu	129 (32,5)
Hurtle hücreli neoplazi kuşkusu	16 (4,0)
Malignite şüphesi	31 (7,8)
Malign epitelyal tümör	6 (1,5)
Papiller karsinom	38 (9,6)
Medüller karsinom	2 (0,5)
Toplam	397 (100,0)

Ameliyat endikasyonları % 24,2 klinik, % 47,8 patolojik olarak kondu. Hastaların % 28,2'sinde hem klinik hem patolojik endikasyon mevcuttu. En çok uygulanan cerrahi prosedür % 56,9 ile total tiroidektomiydi (Tablo 13)

Tablo 13. Cerrahi değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler.

		n (%)
ENDİKASYONLAR	Klinik Endikasyonlar	
	Bası semptomu	30 (7,6)
	Takipte büyüyen nodül	13 (3,3)
	Kozmetik	3 (0,8)
	Multinodüler guatr	25 (6,3)
	Planjon guatr	6 (1,5)
	Toksik nodül	13 (3,3)
	FBA benign fakat klinik olarak şüpheli nodül	5 (1,3)
	Patolojik endikasyonlar	
	Önemi belirsiz atipi	2 (0,5)
	Foliküler neoplazi şüphesi	88 (22,2)
	Hurtle hücreli neoplazi şüphesi	10 (2,5)
	Malignite şüphesi	45 (11,3)
	Malignite	45 (11,3)
	En az iki klinik ve/veya patolojik endikasyon	112 (28,2)
	Toplam	397 (100,0)
CERRAHİ	Sağ lobektomi + isthmektomi	78 (19,6)
	Sol lobektomi + isthmektomi	73 (18,4)
	İsthmektomi	3 (0,8)
	Total tiroidektomi	226 (56,9)
	Total tiroidektomi + santral BD*	11 (2,8)
	Total tiroidektomi + MRBD**	4 (1,0)
	Total tiroidektomi + Bilateral MRBD	2 (0,5)
	Toplam	397 (100,0)

*Boyun disseksiyonu, ** Modifiye radikal boyun disseksiyonu

Ameliyat sonrası histopatolojik değerlendirmede hastaların % 60,9'u (n:242) benign, % 39,1'i (n:155) malign tanı aldı. Benign patolojiler içinde en sık raporlanan % 27,7 (n:110) nodüler kolloidal hiperplazi, en sık malign patoloji ise % 34,3 (n:136) papiller karsinomdu. (Tablo 14)

Tablo 14. Histopatolojik sonuçlara ait tanımlayıcı istatistikler.

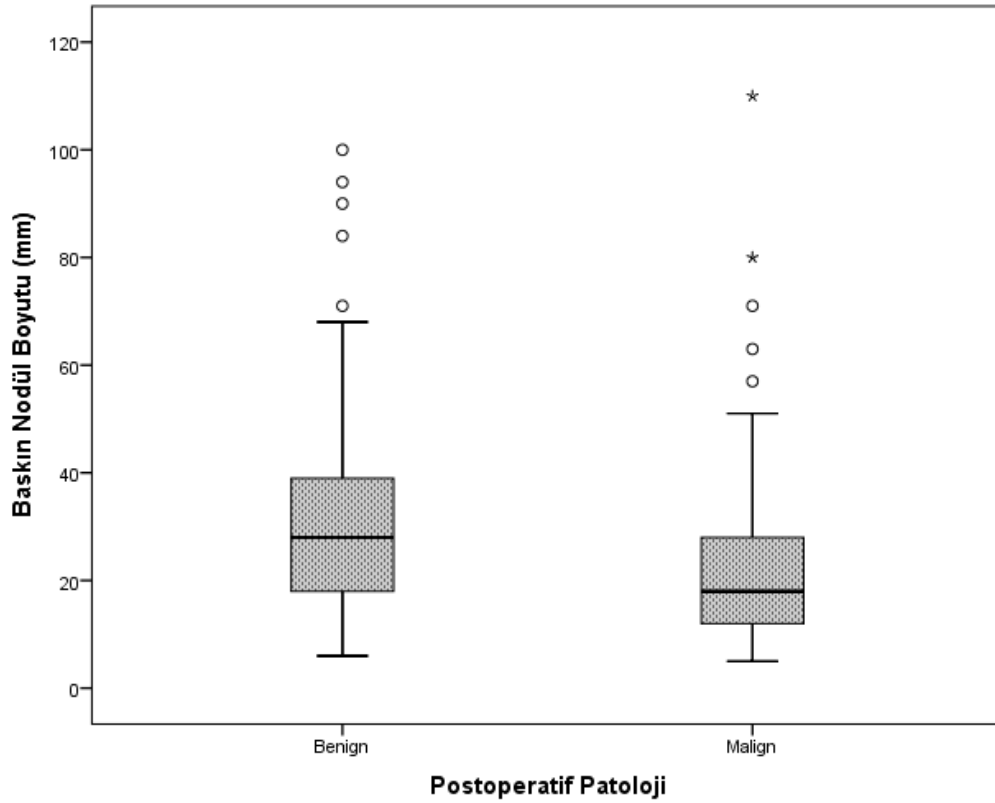
	n (%)
Benign	242 (60,9)
Adenomatöz hiperplazi	11 (2,8)
Adenomatöz nodül	18 (4,5)
Foliküler adenom	77 (19,4)
Hurtle hücreli adenom	5 (1,3)
Nodüler kolloidal hiperplazi	110 (27,7)
Granülomatöz tiroidit	3 (0,8)
Lenfositik tiroidit	16 (4)
Kistik nodül	2 (0,5)
Malign	155 (39,1)
Papiller karsinom	136 (34,3)
Medüller karsinom	8 (2)
Foliküler karsinom	6 (1,5)
Hurtle hücreli karsinom	5 (1,3)
Toplam	397 (100,0)

Benign hastalık tanısı alanların yaş ortalaması ($52,3 \pm 12,6$), malign hastalara göre ($49,0 \pm 13,0$) daha yüksekti ($p:0,012$). Nodül boyutu, benign hastalarda ortalama $30,4 \pm 15,6$ mm, malign hastalarda ise $22,8 \pm 15,1$ olarak saptandı ($p < 0,001$). Tiroid fonksiyonlarının durumu arasında farklılık saptanmadı. Nodül sayısında iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Tek nodüllerde malignite görülme oranı daha fazla idi ($p:0,018$). (Tablo:15)

Tablo 15. Klinik özelliklerin histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması.

	Benign	Malign	P
Yaş^a	52,3±12,6 52 (24-85)	49,0±13,0 49 (21-87)	0,012*
Cinsiyet^b			
Kadın	189 (59,6)	128 (40,4)	0,500
Erkek	51 (63,8)	29 (36,3)	
Başvurudaki hormonal durum^b			
Hipotiroidi	10 (66,7)	5 (33,3)	0,222
Ötiroid	207 (59,0)	144 (41,0)	
Hipertiroidi	23 (74,2)	8 (25,8)	
Nodül/Dominant nodül boyutu^a	30,4±15,6 28 (6-100)	22,8±15,1 18 (5-110)	<0,001*
Nodül lokalizasyonu^b			
Sağ	115 (58,1)	83 (41,9)	0,473
Sol	114 (63,7)	65 (36,3)	
İsthmus	11 (55,0)	9 (45,0)	
Nodül sayısı^b			
Tek	73 (52,5)	66 (47,5)	0,018*
Multiple	167 (64,7)	91 (35,3)	
Nodül dağılımı^b			
Unilateral	107 (54,3)	90 (45,7)	0,013*
Bilateral	133 (66,5)	67 (33,5)	

^aDeğerler ortalama±standart sapma, medyan(minimum-maksimum) olarak verilmiştir.
^bDeğerler sayı(yüzde) olarak verilmiştir.
 *p<0,05



Şekil 15. Nodül boyutunun postoperatif histopatolojik sonuçlara göre dağılımı

Ultrasonografik bulgular, histopatolojik sonuçlara göre kıyaslandığında tüm kategorilerin benign-malign ayırımında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Nodül kompozisyonunda, malign nodüllerin % 81,5'inde solid/tama yakın solid kompozisyon vardı. Malign nodüllerin % 63,7'sinin hipoekoik olduğu görüldü. AP çapın transersvers çaptan uzun olduğu nodüllerin % 70,3'ünde malignite saptandı. Marjin özellikleri değerlendirildiğinde lobüle/irregüler sınırlı 56 nodülün % 75'inde, ekstratiroidal yayılım özelliği gösteren 10 nodülün % 80'inde malignite saptandı. Benign nodüllerin % 80,8'inde herhangi bir ekojenik odak saptanmadı. Periferik kalsifikasyon saptanan 25 nodülün % 64'ünde, punktat ekojenik odak saptanan 60 nodülün % 66,6'sında malignite saptandı. (Tablo 16)

Tablo 16. Ultrasonografik bulguların histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması.

	Benign n (%)	Malign n (%)	p
Nodül kompozisyonu			
Kistik/tama yakın kistik	10 (90,9)	1 (9,1)	<0,001*
Mix solid+kistik	91 (76,5)	28 (23,5)	
Solid/tama yakın solid	139 (52,1)	128 (47,9)	
Ekojenite			
Anekoik	9 (100,0)	0 (0,0)	<0,001*
Hiperekoik	10 (66,7)	5 (33,3)	
İzoekoik	145 (73,6)	52 (26,4)	
Hipoekoik	76 (43,2)	100 (56,8)	
Biçim			
Transvers>AP	232 (62,7)	138 (37,3)	0,001*
AP>Transvers	8 (29,6)	19 (70,4)	
Marjin			
Düz	224 (67,7)	107 (32,3)	<0,001*
Lobüle/irregüler	14 (25,0)	42 (75,0)	
Ekstratiroidal yayılım	2 (20,0)	8 (80,0)	
Ekojenik odak			
Yok	194 (69,8)	84 (30,2)	<0,001*
Makrokalsifikasyon	17 (50,0)	17 (50,0)	
Periferal kalsifikasyon	9 (36,0)	16 (64,0)	
Punktat ekojenik odak	20 (33,3)	40 (66,7)	
Şüpheli servikal lenf nodu			
Yok	238 (63,1)	139 (36,9)	<0,001*
Var	2 (10,0)	18 (90,0)	
*p<0,05			

ACR TIRADS skoru ile Bethesda sınıflaması karşılaştırıldığında TIRADS skoru arttıkça İİAB ile malign tanı konma oranının arttığı saptandı ($p<0,001$). ACR TIRADS skoru ve Bethesda arasında korelasyon anlamlıydı ($p<0,001$). Korelasyon yönü pozitif olmasına rağmen zayıf bir korelasyona sahip ($r=0,33$). TR1 ve TR2 kategorisinde hiçbir hastaya malignite tanısı konmadı. TR2 kategorisindeki hastaların % 4,4'ünde (n:3) malignite şüphesi saptandı. TR3 hastaların % 3'üne (n:3) malign, % 8,9'una (n: 9) malignite şüphesi tanısı konmuştu. TR4 hastalarda ise malignite saptanma oranı % 13,2 (n:20), malignite şüphesi saptanma oranı % 8,6 (n:13) idi. TR5 kategorisindeki hastaların % 33,3'ü (n:23) malign, % 8,7'si (n:6) malignite şüphesi olarak tanı aldı. (Tablo 17).

Tablo 17. ACR TIRADS skoru ile Bethesda sınıflamasının karşılaştırılması

		ACR TI-RADS SKORU					p
		TR1	TR2	TR3	TR4	TR5	
BETHESDA	I	3 (37,5)	7 (10,3)	5 (5,0)	20 (13,2)	5 (7,2)	<0,001*
	II	5 (62,5)	35 (51,5)	36 (35,6)	28 (18,5)	10 (14,5)	
	III	0 (0,0)	4 (5,9)	8 (7,9)	6 (4,0)	3 (4,3)	
	IV	0 (0,0)	19 (27,9)	40 (39,6)	64 (42,4)	22 (31,9)	
	V	0 (0,0)	3 (4,4)	9 (8,9)	13 (8,6)	6 (8,7)	
	VI	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3)	20 (13,2)	23 (33,3)	
Toplam		8 (100,0)	68 (100,0)	101 (100,0)	151 (100,0)	69 (100,0)	

Değerler sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

* $p<0,05$

ACR TIRADS skorunun postoperatif histopatolojik sonuçlarla ilişkisi değerlendirildiğinde TIRADS skoru arttıkça malign tanı konma oranının arttığı saptandı ($p<0,001$). TR1 grubundaki hiçbir hasta malign tanı almazken, TR2 grubunun % 13,2'si, TR3 grubunun % 21,7'si, TR4 grubunun % 50,3'ü, TR5 grubundaki hastaların ise % 72,4'ü malign tanı aldı. (Tablo 18)

Tablo 18. ACR TIRADS skorun histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması.

TI-RADS SKORU	Benign n (%)	Malign n (%)	P
TR1	8 (100,0)	0 (0,0)	<0,001*
TR2	59 (86,8)	9 (13,2)	
TR3	79 (78,2)	22 (21,8)	
TR4	75 (49,7)	76 (50,3)	
TR5	19 (27,5)	50 (72,5)	
*p<0,05			

Benign ve malign nodül çapı ortalamaları karşılaştırıldığında hem benign hem malign nodüllerde TIRADS skoru arttıkça nodül çapının küçüldüğü belirlendi (p<0,001). TR2 için malign nodüllerde ortalama çap 34,6±8,5 mm medyan değeri 36(16-42); TR3 için malign nodüllerde ortalama çap 28±18,5 mm medyan 22(8-80); TR4 için malign nodüllerde ortalama çap 23,6±16,5 mm, medyan 18,5 (5-110); TR5'te ise ortalama 17,1±8,9 mm medyan 14,5(6-50) saptandı.

Tablo 19. ACR TIRADS skoruna göre benign ve malign nodül çapı ortalamalarının karşılaştırılması.

Nodül boyutu	TR1	TR2	TR3	TR4	TR5	P
Benign	43,3±12,8 44,5(25-60)	40,2±18,8 39(6-100)	28,8±13,2 ^Ψ 26(10-84)	24,9±11 ^{†,Ψ} 25(8-50)	22,2±13,7 ^{†,Ψ} 18(9-68)	<0,001*
Malign	-	34,6±8,5 36(16-42)	28±18,5 22 (8-80)	23,6±16,5 ^Ψ 18,5(5-110)	17,1±8,9 ^{Ψ,ϕ} 14,5(6-50)	<0,001*

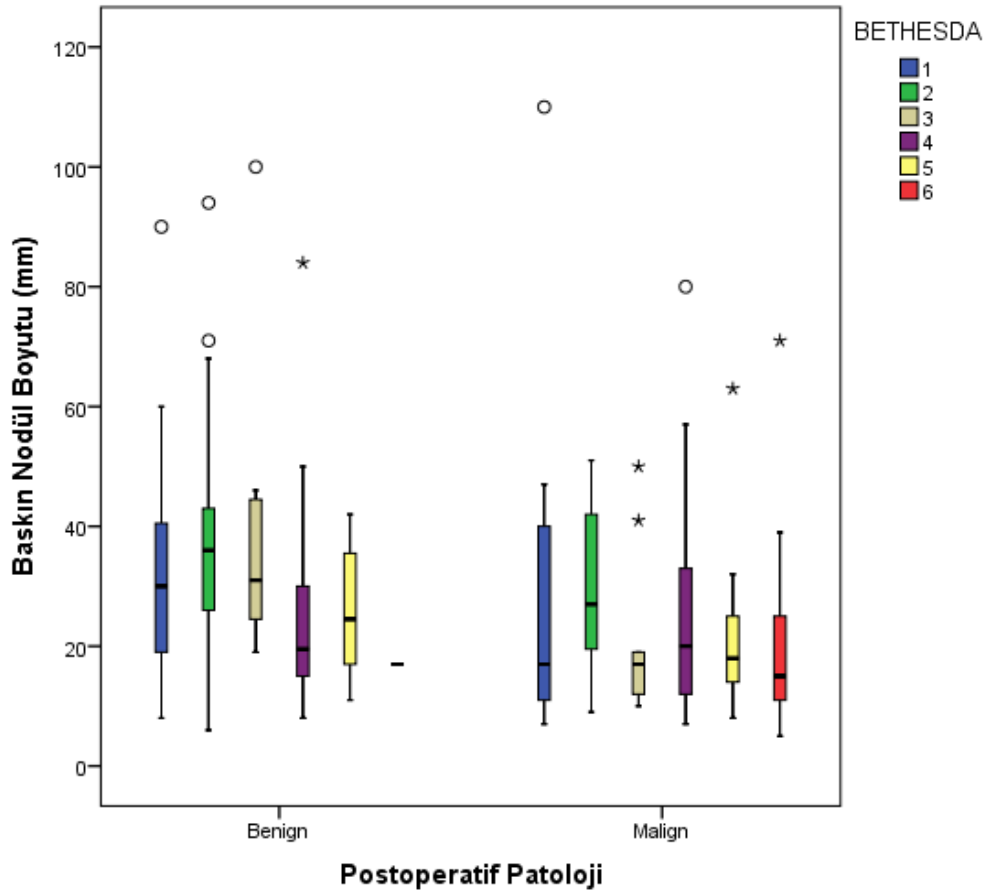
Değerler ortalama±standart sapma, medyan(minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

[†]TR1 ile arasında p<0,05

^ΨTR2 ile arasında p<0,05

^ϕTR3 ile arasında p<0,05

*p<0,05



Şekil 16. ACR TIRADS skoruna göre benign ve malign nodüllerin boyut karşılaştırması.

Bethesda skoru arttıkça postoperatif histopatolojik incelemede malign tanı konma oranı anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,001$). BETHESDA kategorilerinde malignite saptanma oranı sırasıyla I (% 22,5); II (% 13,1); III (% 47,6); IV (% 40,6); V (% 61,2); VI (% 97,9) idi. (Tablo 20)

Tablo 20. Bethesda skorunun postoperatif histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması.

Bethesda Skoru	Benign n (%)	Malign n (%)	p
I	31 (77,5)	9 (22,5)	<0,001*
II	99 (86,8)	15 (13,2)	
III	11 (52,4)	10 (47,6)	
IV	86 (59,3)	59 (40,7)	
V	12 (38,7)	19 (61,3)	
VI	1 (2,2)	45 (97,8)	
*p<0,05			

Bethesda kategorisine göre benign ve malign nodül çapı ortalaması karşılaştırıldığında benign nodüllerde Bethesda kategorileri arasında anlamlı farklılık varken ($p<0,001$), malign nodüllerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,202$). Bethesda VI dışında tümünde malign nodüllerin ortalama çapı benign nodüllere göre daha küçük olduğu tespit edildi (Tablo 21).

Tablo 21. Bethesda skoruna göre benign ve malign nodül çapı ortalamalarının karşılaştırılması.

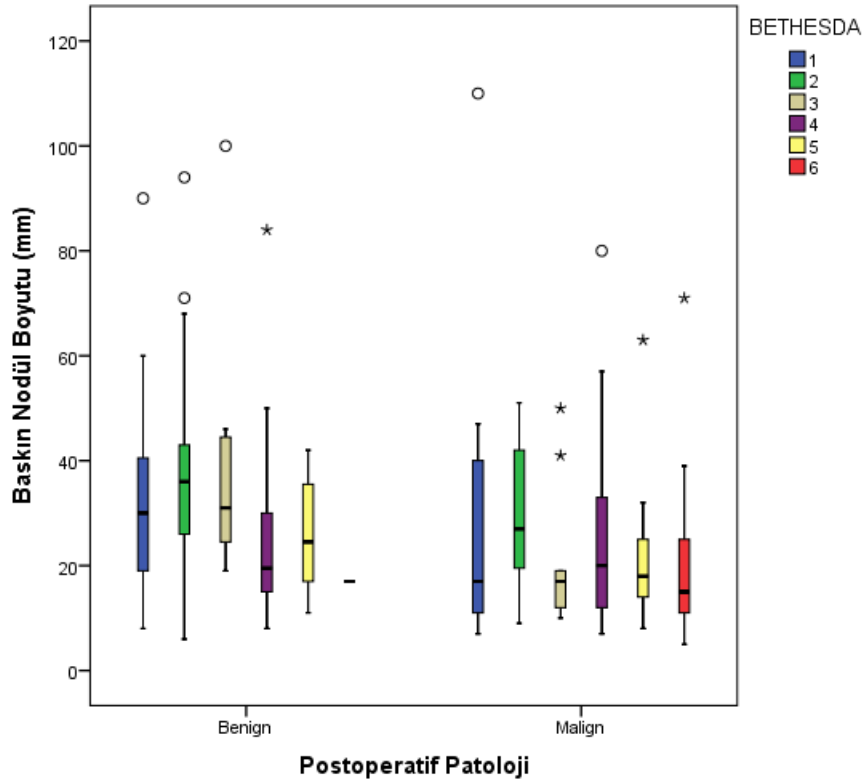
Nodül boyutu	I	II	III	IV	V	VI	P
Benign	33,4±17,9 30 (8-90)	34,9±14,6 36 (6-94)	37,8±22,7 31 (19-100)	23,7±12,9 ^{†,Ψ} 19,5 (8-84)	26,2±10,4 24,5 (11-42)	17±0 17 (17-17)	<0,0 01*
Malign	30,3±33 17 (7-110)	29,8±14,6 27 (9-51)	20,9±13,5 17 (10-50)	23,2±13,9 20 (7-80)	21,3±12,6 18 (8-63)	19,4±11,9 15 (5-71)	0,20 2

Değerler ortalama ± standart sapma, medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

[†]I ile arasında $p<0,05$

^ΨII ile arasında $p<0,05$

* $p<0,05$



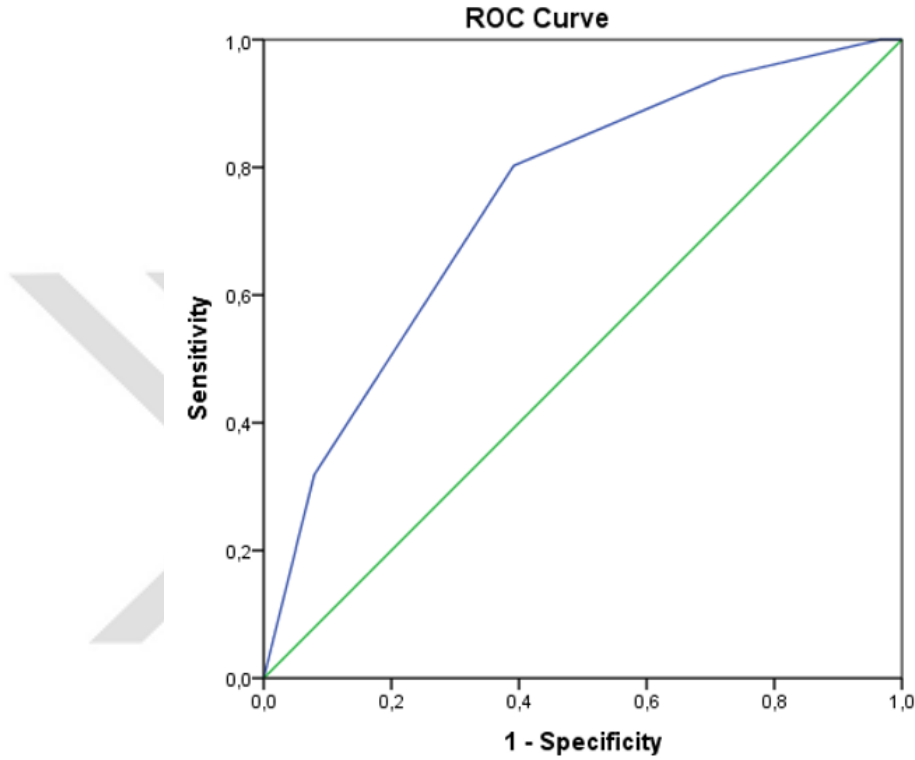
Şekil 17. ACR TIRADS skoruna göre benign ve malign nodüllerin boyut karşılaştırması

Lezyona dayalı analizde, ACR TIRADS skorlamasının maligniteyi öngörmedeki tanısal performansı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Sadece TR5 skoru esas alındığında % 68,3 doğruluk; % 31,8 sensitivite; % 92,1 spesifite; % 72,5 pozitif prediktif değer ve % 67,4 negatif prediktif değer saptandı. TR4 ve TR5 birlikte değerlendirildiğinde % 68,5 doğruluk; % 80,3 sensitivite; % 60,8 spesifite; % 57,3 pozitif prediktif değer ve % 82,5 negatif prediktif değer bulundu. TR3, TR4 VE TR5 birlikte incelendiğinde ise % 54,2 doğruluk; % 94,3 sensitivite; % 27,9 spesifite; % 46,1 pozitif prediktif değer ve % 88,2 negatif prediktif değer tespit edildi.(Tablo 22)

Tablo 22. ACR TIRADS'ın TR5, TR4+5, TR3+4+5 skor ayırımına göre cerrahi sonrası histopatolojik incelemelerde maligniteyi öngörmedeki tanısal performansı.

	TR5		TR4 +5		TR3 + 4+ 5	
	%	% 95 CI	%	% 95 CI	%	% 95 CI
AUC / Eğri altında kalan alan	62,0	56,14-67,80	71,7	66,61-76,70	61,2	55,71-66,66
Sensitivity / Duyarlılık	31,8	24,65-39,75	80,3	73,16-86,17	94,3	89,40-97,35
Specifity / Seçicilik	92,1	87,91-95,17	60,8	54,35-67,05	27,9	22,34-34,05
PLR (Pozitif olabilirlik oranı)	4,02	2,47-6,56	2,1	1,72-2,44	1,3	1,20-1,43
NLR (Negatif olabilirlik oranı)	0,74	0,66-0,83	0,3	0,23-0,45	0,2	0,11-0,40
Disease Prevalance / Hastalık prevalansı	39,5	34,70-44,55	39,6	34,70-44,55	39,6	34,70-44,55
PPV(Pozitif prediktif değer)	72,5	61,76-81,09	57,3	52,93-61,51	46,1	43,94-48,29
NPV (Negatif prediktif değer)	67,4	64,84-69,82	82,5	77,18-86,77	88,2	79,27-93,54
Accuracy / Doğruluk	68,3	63,43-72,82	68,5	63,69-73,06	54,2	49,11-59,14

Maligniteyi öngörmeye ROC eğrisi altında kalan alan değeri TIRADS için 0,747 (% 95GA: 0,699-0,796) olarak elde edilmiştir ($p<0,001$). Diğer bir ifade ile TIRADS, maligniteyi % 75 başarı ile ayırt edebilmektedir. % 80,3 duyarlılık ile % 60,8 seçicilik ile en uygun kesim noktası 4 olarak belirlenebilir. (Tablo 23) (Şekil 18).



Şekil 18. ACR TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansına yönelik ROC analizine ait grafik.

Tablo 23. ACR TIRADS'ın maligniteyi öngörmedeki tanısal performansı.

Değişken	Eğri Altında Kalan Alan (95% GA)	P	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
TI-RADS	0,747(0,699-0,796)	<0,001	4	80,3	60,8

5. TARTIŞMA

Tiroid nodüllü hasta sıklığı günümüzde gittikçe artmaktadır. Palpasyonla saptanan nodüllerin oranı toplumda % 5'tir. USG ile insidental saptanma oranı ise % 70'e kadar yükselmektedir.^{121,122} Sıklığı yaşla birlikte artar.^{121,122} USG dışında herhangi bir neden ile yapılan BT, MR ve PET gibi diğer radyolojik tetkikler sırasında insidental olarak saptanabilir. Nodül saptanan hastalarda dışlanması gereken en önemli problem tiroid kanserdir. Palpasyon ile saptanan tiroid nodüllerin malignite olasılığı, benzer boyuttaki insidental saptanan nodüllerle aynıdır.^{123,124}

Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Çalışmamızdaki hastaların % 79,7'si (n:317) kadındı. Tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülür.¹²⁵ Çalışmamızda tiroid kanserinin kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık 4,5 kat fazla.^{129,130} saptandı.

Literatürde soliter nodüllerde malignite görülme oranının multinodüler olgulara göre daha fazla olduğunu belirten çalışmalar vardır.¹²⁶ Bouhabel ve arkadaşlarının 657 hastayla yaptığı retrospektif çalışmada ise soliter nodül ile multinodüler hastalarda malignite açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.¹²⁷ Ajarma ve arkadaşlarının yaptığı 600 hastalık retrospektif çalışmada univaryant analizde soliter nodüllerde multinodüler hastalığa göre malignite daha fazla tespit edilmiştir (% 41,1 vs % 29,2). Yaş ve preoperatif değişkenlerin dahil edildiği multivaryant analizde ise farklılık saptanmamıştır.¹²⁸ Çalışmamızda soliter nodüllerde malignite saptanma oranı daha fazla idi. Bouhabel ve arkadaşlarının çalışmasında ayrıca tek taraflı nodülü olan grupla bilateral nodülleri olan gruplar arasında malignite açısından herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.¹²⁷ Çalışmamızda tek taraflı yerleşimi olan grupta malignite görülme sıklığı daha fazladır. Bu sonucu elde etmemizde soliter nodülleri unilateral yerleşimli gruba dahil etmemizin etkisi olabilir.

Benign ve malign nodül boyutlarının ortanca değerlerini karşılaştırdığımızda benign nodüllerin 28mm, malign nodüllerin ise 18 mm olduğunu saptadık. Malign nodüllerin daha küçük olması istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,001$). Nodül boyutunun maligniteyi predikte edip etmediği tartışmalıdır. Literatürdeki bazı çalışmalar malignite riskinin artan nodül boyutuyla ilişkili olduğunu bildirmiştir.¹²⁹ Kamran ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 2cm üzerindeki nodüllerde

malignite riskinin arttığını, fakat 2cm üzerindeki daha büyük boyutlarda malignite riskinin değişmeyeceğini göstermiştir.¹³¹ Brito ve arkadaşları yayınladıkları meta analizde nodül boyutunun tiroid kanserinde anlamlı bir değerinin olmadığını göstermiştir. Bu durumun tüm sitolojik ve histopatolojik alt gruplarda geçerli olduğunu bildirilmiştir.¹³²

Tiroid nodüllerinin ve özelliklerinin ortaya konmasında günümüzde en güvenilir ve en çok kullanılan yöntem USG'dir. Malignite açısından şüpheli ultrasonografik özellikler hipoekojenite, mikrolobüle veya irregüler sınır, mikrokalsifikasyonlar ve boyun enden uzun olduğu (AP $\text{çap} > \text{transvers çap}$, *taller than wide*) şeklindedir. Tek bir USG özelliği ile malignite riskini güvenilir bir şekilde tahmin edilememekte, bu özelliklerin kombinasyonunun daha iyi tanısal doğruluk sağladığı bilinmektedir.^{133,134} ACR TIRADS çoklu ultrasonografik özelliklere dayalı skorlama sistemi ile tiroid nodüllerini raporlamayı amaçlamaktadır. Bu skorlama ile nodüllerin kompozisyon, ekojenite, şekil, marjin ve ekojenik odak özelliklerine dayalı risk sınıflaması yapılmaktadır. ACR TIRADS hem malignite riskini tanımlamakta hem de nodülün yönetimi ile ilgili önerilerde bulunmaktadır.⁶ USG'nin tiroid nodüllerini değerlendirirken tanısal sensitivite ve spesifitesini geliştirmeyi amaçlar.⁶ Birçok kurum tarafından tanımlanmış TIRADS skorlamaları vardır. Çalışmamızda diğer risk sınıflama sistemlerinden farklı olarak patern bazlı veya ara yaklaşım yerine puan esaslı bir sınıflandırma olması, böylece tüm tiroid nodüllerini sınıflandırabilmesinden dolayı ACR TIRADS skorlamasını kullandık.⁷

Tiroid nodüllerinin USG ile incelenmesi sırasında değerlendirilmesi gereken özelliklerden biri nodülün kompozisyonu yani içeriğidir; kistik veya tama yakın kistik, spongiform, mix (solid+ kistik), solid veya tama yakın solid olarak değerlendirilir.⁶ Bu özellikler ACR TIRADS skorlamasında sırayla 0, 0, 1 ve 2 puan alırlar. Kistik ve spongiform nodüller hemen her zaman benigndir.^{135,136} Hongdomnarn ve ark.'larının 2009 yılında yaptığı çalışmada malign nodüllerin tamamında, benign nodüllerin ise % 70'inde solid özellik saptanmış ve solid natürün tek başına malign-benign tanısında anlamlı bir kriter olmadığı ifade edilmiştir.¹³⁷ Solid ve mix solid-kistik komponenti olan nodüller diğer şüpheli özellikler açısından dikkatli incelenmelidir. Çalışmamızda spongiform nodül bulunmazken, kistik veya tama yakın kistik olarak değerlendirilen 11 nodülden 1'i malign idi. Mix solid-kistik komponentteki nodüllerin % 76,5'i benign,

solid veya tama yakın solid olarak değerdendirelen nodüllerin ise % 47'si malign nodüldü. Kompozisyonun tüm alt grupları birlikte değerdendirildiğinde benign ve malign nodül ayırımında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$).

Nodülün çevre tiroid dokusuna göre ekojenite düzeyi anekoik, izoekoik, hiperekoik, hipoekoik, ileri derecede hipoekoik olarak sınıflandırılır. ACR TIRADS skorunda sırasıyla 0, 1, 1, 2, 3 puan olarak skorlamaya dahil edilir. İleri derecede hipoekojenite çevre kas dokusuna göre ekojenitenin daha düşük olmasıdır. Maligniteyi ön görmede düşük spesifite yüksek sensitiviteye sahiptir. Hipoekojenite ise ileri derecede hipoekojen özelliğe göre daha yüksek spesifite daha düşük sensitivite gösterir.^{133,135,138} Çalışmamızda ileri derecede hipoekoik olarak değerdendirilen nodül yoktu. Tüm anekoik nodüller, hiperekoik nodüllerin % 66,7'si, izoekoik nodüllerin % 73,6'sı benign idi ve hipoekoik nodüllerin % 56,8'i malign saptandı. Ekojenite benign-malign ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Nodül marjı ACR TIRADS skoruna göre düz, silik sınırlı, lobüle veya irregüler sınırlı, ekstratiroidal yayılım şeklinde değerdendirilir. Sırası ile 0, 0, 2, 3 puan olarak skorlamaya dahil edilir. Düz marjin benign nodüllerde daha sık olmak üzere malign nodüllerin % 33 ila % 93'ünde görülür.^{133,139} Lobüle veya irregüler marjin malignite açısından yüksek şüphelidir.¹⁴⁰ Bazı çalışmalarda irregüler marjinin maligniteyi öngörmede pozitif prediktif değeri % 100 olarak saptanmıştır.¹⁴¹ Ekstratiroidal yayılım çoğu zaman invaziv kanser göstergesidir.¹⁴² Literatürde sınır özelliklerinin sensitivitesi ve spesifitesi ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bunun nedeni sınır özellikleri ile ilgili standart bir tanım olmaması ve gözlemciler arasında yüksek değışkenlik olmasıdır.¹³³ Serimizde düz marjini olan nodüllerin % 66,7'si benign, lobüle veya irregüler marjine sahip hastaların % 75'i malign, ekstratiroidal yayılım gösteren nodüllerin ise % 80'i malign olarak saptanmıştır. Nodül marjı benign malign ayırımında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$).

Ekojenik odak; kuyruklu yıldız artefaktı, makrokalsifikasyon, periferik kalsifikasyon ve punktate ekojenik odak şeklinde incelenir. ACR TIRADS'ta sırasıyla 0, 1, 2 ve 3 puan alırlar. Kwak ve arkadaşları punktate ekojenik odağı posterior akustik veya artefakt yapmayan 1mm'den küçük mikrokalsifikasyonlar şeklinde tanımlamıştır.¹¹³ Makrokalsifikasyonlar ise posterior akustik gölgelenme yapacak kadar büyüktür. Periferik kalsifikasyonlar nodülün sınırına yerleşen çoğu zaman merkezi

özellikleri gölgeleyen kalsifikasyonlardır. Ekojenik odaklar için daha fazla araştırma ve yeniden gözden geçirme gereklidir.¹⁴³ Periferik kalsifikasyon ve makrokalsifikasyonun tanımları ve malignite riskleri tartışmalıdır.^{144,145} Birden fazla ekojenik odak türü mevcut olduğunda, bu özelliğin ağırlığının artmasından kaynaklanan sapmaları önlemek için yalnızca maksimum puana sahip olanı seçmek veya en yüksek olana puan vermek konusu ACR TIRADS için tartışmalıdır. Çalışmamızda makrokalsifikasyon saptanan nodüllerin % 50'si, periferik kalsifikasyon görülen nodüllerin % 64'ü, punktat ekojenik odak saptananların ise % 66,7'si malign nodüldü. ACR TIRADS'ın diğer gruplarına kıyasla özellikler arasında malignite açısından ciddi bir fark gözlenmedi. Özellikle periferik kalsifikasyon ve punktat ekojenik odak arasında malignite oranı birbirine yakındı. Ekojenik odağın benign malign ayrımında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,001$).

ACR TIRADS'ta boyun enden uzun olduğu nodül şekli (*taller than wide*) AP çapın transvers çaptan büyük olması şeklinde tanımlanır.⁵ İlk olarak Kim ve arkadaşları tarafından çoğu benign nodüllerin normal doku düzlemi içerisinde büyüdüğü fakat malign nodüllerin doku düzlemine çapraz büyüdüğü gözlemine dayanarak tanımlanmıştır.¹⁴⁰ Malignitenin duyarlılığı düşük fakat spesifitesi oldukça yüksek bir göstergesi olarak kabul edilir.⁶ Brito ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde tüm ultrasonografik özellikler içinde maligniteyi öngörmede en yüksek tanısal doğruluk oranına sahip olduğu gösterildi.¹³² Çalışmamızda AP çapın transvers çaptan uzun olduğu nodüllerde malignite saptanma oranı % 70,4 olarak saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

ACR TIRADS sisteminde İİAB, TR3 için $\geq 2,5$ cm, TR4 için $\geq 1,5$ cm ve TR5 için ise ≥ 1 cm üzeri nodüllere önerilmiştir.⁶ Nguyen ve arkadaşları boyutları 1-1,5 cm arasında değişen 112128 tiroid kanserini (% 89 papiller, % 8 folliküler kanser) dahil ederek yaptıkları bir çalışmada; tiroid nodüllerinde tanısal İİAB için 'cut off ' boyutunun 2,5 cm'ye çıkarılmasını önerdiler. Çünkü tüm nedenlere bağlı mortalitenin, sadece tümör boyutu 2,5 cm'den fazla olanlarda yükseldiği sonucuna vardılar.¹⁴⁶ ACR TIRADS bu çalışmayı esas alarak düşük şüpheli nodüllerde 2,5 cm ve üzerinde İİAB önerdi. Fakat ultrasonografik ölçümler ile patolojik değerlendirmeler arasında ortaya çıkabilen geniş boyut uyumsuzluğu düşünüldüğünde bu önerinin doğrulanması zor olabilir.¹⁴⁷ Çalışmamızda histopatolojik sonuçlara göre malign tanı alan nodüller ACR

TIRADS skoruna göre boyut açısından karşılaştırıldığında ortalama nodül boyutları sırası ile; TR1’de malign nodül yoktu, TR2’de $34,6 \pm 8,5$ mm, TR3’te $28 \pm 18,5$ mm, TR4’te $23,6 \pm 16,5$ mm ve TR5’te $17,1 \pm 8,9$ mm (tümü için $p < 0,001$). ACR TIRADS’ın İİAB için önerdiği nodül boyutlarının alt sınırına göre çalışmamızdaki değerler uyumluydu. Fakat her grup için önerilen minimum boyutun altında olup malign tanı alan olgular saptandı. İİAB önerilmeyen TR2 grubunda kanser tespit edildi.

ACR TIRADS skorunun İİAB sonuçlarını öngörmedeki değerini inceleyen çalışmalar da literatürde mevcuttur. Grani ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı tek merkezli prospektif çalışmada 477 hastaya yapılan İİAB sonuçlarında TIRADS gruplarında Bethesda’ya göre tahmini malignite riski TR1 ve TR2 için % 2, TR3 % 5, TR4 % 10-20, TR5 $> \% 20$ olarak bildirildi.¹⁴⁸ Modi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ACR TIRADS skorlamasının BETHESDA ile karşılaştırılmasında elde edilen sonuçlarda malignite (Bethesda VI) saptanma oranı TR5 için % 21,5; TR4 hastalarda % 2,2 idi ve diğer kategorilerde malignite olarak raporlanmış olgu yoktu.¹⁴⁹ Serimizde TR5 hastalarda İİAB sonucu malign olan nodül oranı % 33, benign nodül oranı ise % 14,5 idi. TR4’te hem malign hem benign nodüllerin oranı % 18,5. TR3’te malign sitoloji içeren nodül oranı % 3 iken TR2 ve TR1’de malign sitolojiye rastlanmadı. ACR TIRADS skoru ve İİAB sonuçlarına baktığımızda çalışmamızda bu iki grup arasında pozitif korelasyon vardı ($p < 0,001$, $r = 0,33$).

ACR TIRADS skorunun postoperatif histopatolojik sonuçlarda maligniteyi öngörmesi üzerine literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. ACR TIRADS komitesinin 3000’den fazla nodüle yönelik yaptığı analizde malignensi saptanma riski sırası ile TR1 ve TR2 $< \% 2$, TR3 % 5, TR4 % 5-20, TR5 $> \% 20$ olarak bulunmuştur.^{6,150} Ahmadi ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı cerrahi uygulanan 332 nodülün incelendiği retrospektif çalışmada ACR TIRADS skorlamasına göre grup 1, 2, 3, 4 ve 5’te malignite riski sırası ile % 0; % 11,5; % 10,1; % 40 ve % 90,6 olarak saptanmıştır. Ayrıca ACR TIRADS skorunun % 78,4 sensitivite, % 73,2 spesifite, % 52,3 PPV ve % 90 NPV ile maligniteyi öngördüğü saptandı.¹⁵¹ Gao ve arkadaşlarının 2019 yılında tiroidektomi uygulanan 2544 nodülün retrospektif incelendiği çalışmalarında ACR TIRADS kategorilerinde malignite saptanma oranı TR1’den TR5’e sırası ile 0%; 1,3%; 9,1%; 52,5%; 88,8% ve spesifite % 79,7 olarak bulunmuş. Aynı çalışmada sensitivite % 81,6, PPV % 88,7, NPV % 80,9, AUC değeri ise 0,81 olarak bulunmuş.¹⁵² Basha ve

arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı multisentrik, prospektif, 380 hasta 948 şüpheli nodül içeren çalışmasında sensitivite % 98,3; spesifite ise % 90,9 olarak bulunmuştur. TR2, TR3, TR4 ve TR5 için malignite riski sırasıyla 0, % 1,2; % 58,3 ve % 73,6'dır. Bu çalışmada PPV % 35, NPV ise % 100 olarak saptanmıştır.¹⁵³ Literatürde ACR TIRADS skorunun maligniteyi öngörmeye başarılı bir risk sınıflandırma sistemi olduğu kabul edilmekle birlikte çalışmalarda sayısal olarak farklı sonuçlar olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda malignite oranı sırasıyla TR1'de % 0, TR2'de % 13,2, TR3'te % 21,8, TR4'te % 50,3, TR5'te ise % 72,5 olarak bulundu. ACR TIRADS skorlamasının maligniteyi öngörmedeki tanısal performansı değerlendirilirken sadece TR5 skoru esas alındığında % 31,8 sensitivite; % 92,1 spesifite; % 72,5 PPV ve % 67,4 NPV saptanmıştır. TR4 ve TR5 birlikte değerlendirildiğinde % 80,3 sensitivite; % 60,8 spesifite; % 57,3 PPV ve % 82,5 NPV saptanmıştır. TR3, TR4 ve TR5 birlikte incelendiğinde ise % 94,3 sensitivite; % 27,9 spesifite; % 46,1 PPV ve % 88,2 NPV saptanmıştır. Maligniteyi öngörmeye ROC eğrisi altında kalan alan değeri TIRADS için 0,747((% 95GA: 0,699-0,796) olarak elde edilmiştir (p<0,001). Sonuç olarak çalışmamıza göre ACR TIRADS skoru maligniteyi belirleme başarısı % 75 olup en uygun kesim noktası TR4'tür ve sensitivitesi % 80,3; spesifitesi ise % 60,8'dir.

Çalışmamızın limitasyonları;

- Tek merkezli olması,
- Retrospektif gözleme dayanması,
- Çalışmanın malignite insidansının nispeten daha yüksek olduğu 3. Basamak merkezde yapılması,
- Tiroid nodüllerinin final patolojisinin aydınlatılması için sadece cerrahi geçirmiş hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması ve cerrahi uygulanmayan hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

ACR TIRADS skorlaması maligniteyi öngörmede % 75 başarı sağlayan, % 80,3 sensitivite ve % 60,8 spesifite değerleri ile tiroid nodülleri için etkin bir risk sınıflama sistemidir. Bu skorlamada ekojenik odaklar için atanan puanların ve tanımlamaların yeniden gözden geçirilmesi, daha çok prospektif çalışma ile doğrulanması gerekmektedir.

TIRADS skorlaması ile tiroid nodüllerinin yönetiminde standart bir dil geliştirmek klinik yönetim ve takibi kolaylaştıracaktır. Ancak skorlamanın standardizasyonu, etkin ve doğru bir yönetim sağlayabilmesi için özellikle biyopsi önerileri açısından daha çok prospektif, randomize ve multisentrik çalışma gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Gharib H, Papini E, Paschke R, et al.** 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: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest.* **2010**;33(5 suppl):1-50
2. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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
3. **Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M.** Meta-analysis of Thyroid Imaging Reporting and Data System in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head Neck.* **2016**;38:309-315
4. **Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al.** An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**;94:1748-51
5. **Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al.** Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol* **2015**; 12(12 Pt A):1272–1279
6. **Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al.** ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* **2017**; 14:587–595
7. **Hoang JK, Middleton WD, Tessler FN.** Update on ACR TI-RADS: Successes, challenges, and future directions, from the AJR special series on radiology reporting and data systems., *American Journal of Roentgenology*, **2021**; 216.3:570-578
8. **Cibas ES, Ali SZ.** The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* **2009**;132(5), 658–665
9. **Fisher DA, Dussault JH.** *Thyroid Function in the Fetus. In: Perinatal Thyroid Physiology and Disease.* New York Kaven press. **1975**;10-1
10. **Henry JF.** Surgical Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands and Recurrent and External Laryngeal Nerves. Clark OH, Duh QY. *Textbook of Endocrine Surgery.* WB Saunders. Philadelphia.**1997**; 2: 8-14
11. **Kaynaroglu ZV.** Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. İn: Sayek İ. *Temel Cerrahi 2.* **1996**; 15; 1523
12. **Larsen PR, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID.** Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: Saunders- Elseiver; **2008**. Chapter 10, p. 299-332
13. **Guyton AC.** *Tıbbi Fizyoloji.* 3.baskı, İstanbul: Nobel/W.B.Saunders, **1989**; 12931309.53
14. **Pankow BG, Michalak J, McGee MK.** Adult human thyroid weight. *Health Phys* **1985**; 49:1097
15. **Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ.** Anatomy of the Thyroid Gland. İn *Surgical Anatomy and Technique.* Springer-Verlag. New York.**1995**, 1197

16. **Keith LM, Arthur FD**, *Neck in Clinically Oriented Anatomy* 4th ed. Toronto **2000**; 8: 1030-1
17. **Livolsi VA**. Developmental biology and anatomy of the thyroid ,including the aberrant thyroid. In *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: W B Saunders; **1990**
18. **Martini FH, Nath JL, Bartholomew EF**. *Fundamentals of Anatomy and Physiology*, 10th ed. ©2015. Reprinted by permission of Pearson Education, Inc., New York, New York
19. **İşgör A**. Anatomi. In: İşgör A, *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1.baskı, Avrupa Tıp, İstanbul **2000**, pp: 515-540
20. **Zada B, Anwar K, Malik SA, Niamatullah, Hkan N, Salam F**. Anatomical relationship between recurrent and inferior thyroid artery in thyroidectomy patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* **2014**;26:380-3
21. **Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE**. *Schwartz's Principles of Surgery* 10th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. **2014**, Chapter 38, pp 1523-1525
22. **Gharib H, Papini E**. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **2007**; 36 (3) 707–735
23. **Hegedus L**, Clinical practice. The thyroid nodule, *New Engl. J. Med.* **2004**;351 (17) 1764–1771
24. **Vanderpump MP**, The epidemiology of thyroid disease, *Br. Med. Bull.* **2001**; 99 (1) 39–51
25. **Brkljacic B, Ivanac G, Ivanac K, Huzjan R, Skreb F, Cikara I**. Vascularisation of benign and malignant thyroid nodules: CD US evaluation. *Ultraschall Med.* **2007**; 28: 502-506
26. **Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, et al.** Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study, *JAMA Intern. Med.* **2013** 173 (19), 1788–1795
27. **Appetecchia M, Solivetti FM**. The association of colour flow doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcima. *Horm Res.* **2006**; 66: 249-256
28. **Stephen JM, Douglas CB**. Thyroid disease. In: Stephen JM, Gary DH (eds), *Pathophysiology Of Disease An Introduction To Clinical Medicine* (6th ed) McGraw-Hill Press, United States **2010**, pp: 556-78
29. **Van Herler AJ, Ich P, Ljung BE, et al.:** The Thyroid Nodule. *Ann Intern Med.* **1982**; 96: 221-232.
30. **Greenspan FS**: The problem of the noduler goitre. *Med Clin N Am* **1991**;1:195-209
31. **Block MA**: Fine Needle Aspiration and Lesions Of The Thyroid Int. *Adv Surg Oncol* **1982**; 5: 1
32. **Clark HO**: *Endocrine Surgery Of The Thyroid and Parathyroid Glands*. The CV Mosby Company Missouri **1985**
33. **Knudsen, N, Bulow, I, Laurberg, P, et al.** Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med* **2002**;162:439
34. **Valeix P, Faure P, Bertrais S, et al.** Effects of light to moderate alcohol consumption on thyroid volume and thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2008**;68:988

35. **Volzke H, Friedrich N, Schipf S, et al.** Association between serum insulinlike growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**;92:4039
36. **Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, et al.** Low goitre prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3712 women. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2002**;57:71
37. **Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al.** Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2008**; 68:16
38. **Chiferi V, De Nicola H, Logullo AF, Szejnfeld J, Souza LR, Wolosker AM.** Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *J Ultrasound Med.* **2005**; 24: 897-904
39. **Livolsi V.** The thyroid and parathyroid. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic surgical pathology*. 2nd ed. New York: Raven Pres, **1994**: 523-560
40. **Mazzaferri EL.** Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* **1993**; 328: 553-559
41. **Burns DK, Kumar V.** Endokrin sistem. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Temel patoloji*. Çeviri editörü:Çevikbaş U. 6. baskı. İstanbul:Nobel, **2000**;64353
42. **Solbiati L, Charboneau JW, Osti V, James EM, Hay ID.** The thyroid gland. In: Rumack MC, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. Missouri:Elsevier Mosby **2005**;735-70
43. **Lansford CD, Teknos TN.** Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* **2006**; 13: 89-98
44. **Aksoy FG, Randolph G, Weber A.** The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am.* **2000**; 38: 1105-1129
45. **Abbas AK, Maitra A.** The Endocrine System. In: Abbas AK, Fausta N, Kumar V, eds. *Robbins and Catron Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005
46. **DelosSantos E, Keyhani-Rofafgha S.** Cystic thyroid nodules. *Arch Intern Med.* **1990**; 150: 1422-1427
47. **Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ.** Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. *Ultrasound Q.* **2005**;21:157-165
48. **Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al.** Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules. *J Ultrasound Med.* **2003**;22:127-131
49. **Dawber TR, Gaston EA, Vander JB.** The significance of solitary nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med.* **1968**; Sep;69(3):537-40.
50. **Chang KW, Koh KB.** Carcinoma in multinodular guatr. *Br J Surg.* **1992**; 79: 266-267
51. **Fenn AS, Idikula J, Mathai V, Nair A.** Do long-standing nodular goitres result in malignancies? *Aust N Z J Surg.* **1994**; 64: 180-182
52. **Khiyami A, McHenry CR, Slusarczyk SJ.** Recommendations for management of cystic thyroid disease. *Surgery* **1999**; 126: 1167-1172
53. **Salabè GB.** Physiopathology of thyroid cysts in euthyroid nodular goitre. *Thyroidol Clin Exp.* **1991**; 2: 125-128

54. **Bellantone R, De Crea C, Fadda G, Lombardi P, Raffaelli M, Rossi E, Traini E.** Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid* **2004**; 14: 43-47
55. **Salabè GB.** Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomed Pharmacother.* **2001**; 55: 39-53
56. **Goellner JR, Grant CS.** Cystic thyroid nodules: the dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med.* **1990**; 150: 1376-1377
57. **Weetman AP.** New aspects of thyroid immunity. *Horm Res.* **1997**; 48: 51-54
58. **Harris SC, Quayle AR, Scholefield JH, Talbot CH.** Primary lymphoma of the thyroid, the association with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Surg Oncol.* **1992**; 18: 89-92
59. **Harada T, Katagiri M, Ito K:** Hyperthyroidism: Graves disease and toxic nodular goiter. In Clark OH, Duh QY (eds): *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, **1997**, pp47-53
60. **Garcia M, Jemal A, Ward E, Center M, Hao Y, Siegel R, et al.** Global cancer facts & figures 2007. Atlanta, GA: American cancer society. **2007**;1(3):52
61. **Smith PW, Hanks LR, Salomone LJ, Hanks JB.** Thyroid in: *Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice* 20th edition. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Elsevier inc. Philadelphia, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Gülçiçek MA, Güven E. Kısım VIII Bölüm 36 pp:880-922, **2017**
62. **Çevikbaş U.** Endokrin Sistem. içinde: Güllüoğlu M, Mete Ö. editör V Kumar . Abbas KA, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Temel Patoloji*. 8. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; **2013**. s766 788.).
63. **Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A** 2010 Thyroid cancer staging. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. **2010**; SpringerVerlag, New York, pp 59–64
64. **Mosso L, Campusano C, González H, Domínguez JM, Salman P, Suazo V, Solar A, Cerda J.** From macro to micro throid carcinoma: records of a clinical hospital from 1991 to 2010. *Rev Med Chil.* **2013**;442-8
65. **Davies L, Welch HG.** Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* **2014**;140:317–322
66. **Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, et al.** Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* **2014**;99:2834–2843
67. **Akçay A.** Endokrinoloji. içinde: Biberoğlu K. *Harrisons Principles Of Internal Medicine*. 5.baskı , İstanbul, Nobel Matbaacılık, **2013**;s2229-2232
68. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu* [Internet]. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Dağıtım .**2016**
69. **Kovacevic O, Skurla MS.** Sonographic diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound.* **2007**; 35: 63-67
70. **Altun H, Hamaloğlu E.** Diferansiye tiroid kanserleri. In: Sayek İ, ed. *Temel Cerrahi*. 3rd ed. Ankara: Güneş Kitabevi, **2004**: 1605

71. **Lal G, Clark OH.** Thyroid, parathyroid and adrenal in: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery*, 10th ed. New York: F.C.Brunicardi - Hill Book Comp. Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. Chap: 38, pp:1521-56, **2016**
72. **Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE.** *Schwartz's Principles of Surgery* 10th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. Chapter 38, pp 1540-1544 **2014**
73. **Ünal G, Çerçel A.** Medüller Tiroid Kanseri İn: Ünal G ed. *Tiroid Hastalıkları*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. **2000**; 422- 35
74. **Ünal G, Çerçel A.** İndiferansiye Tiroid Kanseri (Anaplastik Kanser) İn: Ünal G ed. *Tiroid Hastalıkları*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. **2000**; 436-43
75. **Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R.** Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med.* **1992**; 93: 363-369
76. **Clark OH, Lal G.** Thyroid, parathyroid and adrenal. In: Andersen DK, Billiar T, Brunicardi FC, Dunn DL, eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8 th edition. New York: MC Graw Hill, **2005**: 1413-1426
77. **Hickey RC, Goepfert H, Ordonez NG, Samaan NA, Schultz PN, Venkatesh YS.** Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* **1990**; 66: 321-330
78. **Tezelman S.** Anaplastik Tiroit Karsinomu, İn: İşgör A. *Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*. **2000**; 8: 433
79. **Arlandini A, Cabria M, Foppiani L, Monte P, Quilici P, Secondo V.** Thyroid lymphoma: a rare tumor requiring combined management. *Hormones* **2009**, 8: 214-218
80. **Widder S, Pasioka JL.** Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* **2004**;5(4):307- 13
81. **Kim AY, Park SB, Choi HS, Hwang JC.** Isolated thyroid metastasis from renal cell carcinoma. *J Ultrasound Med* **2007**;26(12):1799-802
82. **Akan H.** Hyoid altı mesafe yapılar. *Baş ve Boyun Radyolojisi*. 1st ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, **2008**: 360-362
83. **Chaturvedi P, Hall TJ, Insana MF.** Ultrasonic and elasticity imaging to model disease-induced changes in soft tissue structure. *Med Image Anal.* **1998**; 2: 325-338
84. **Asteria C, Cozzaglio L, Giovanardi A, Morabito A, Pizzocaro A, Somalvico F, Zoppo A.** US-Elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* **2008**; 18: 523-531
85. **Asato R, Brill AB, Higashi T, Hiraoka M, Insana MF, Ito J, Lyshchik A, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Saga T, Tanaka S, Togashi K.** Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* **2005**; 237: 202-211
86. **Sipos JA.** Advances in Ultrasound for the Diagnosis and Management of Thyroid Cancer. *Thyroid* **2009**;19(12):1363-1372
87. **Baskin HJ.** Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers **2000**:71-86

88. **Rago T, Vitti P.** Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* **2008**; 22: 913- 928
89. **Rumack MC, Wilson SR.** *Diagnostic Ultrasound* 4. edition volume one, **2011**, 739-747
90. **Lacout A, Chevenet C, Marcy PY.** Mummified thyroid syndrome. *AJR Am J Roentgenol* **2016**; 206: 837-45
91. **Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al.** AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* **2006** Jan-Feb; 12(1): 63-102. Erratum in: *Endocr Pract.* **2008**; 14(6): 802-3
92. **Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW.** The Thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D (eds), *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* (8th ed) McGrawHill Press, New York **2007**, pp: 209-281
93. **Kaynaroglu ZV, Konan A.** Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. Sayek İ, *Temel Cerrahi*, 4. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. **2013**; bölüm: 168, s: 1877 - 81,
94. **Triggiani V, Giagulli VA, Iovino M, De Pergola G, et al.** False positive diagnosis on 131iodine whole-body scintigraphy of differentiated thyroid cancers. *Endocrine*, **2015**; 53(3), 626–635
95. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al.** Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer* **2009** ; 19(11): 1167-214
96. **Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M.** Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *European radiology.* **2001**; 11(12): 2411
97. **Castro MR, Gharib H.** Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Annals of internal medicine.* **2005**; 142(11): 926-31
98. **Carmeci C., Jeffrey RB., McDougall IR, ve ark.** Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid*, **1998**; 8(4): 283-9
99. *Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu* **2017** ISBN: 978-975-9118-66-2
100. **Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, Henry M, LiVolsi V, Merino M, Michael CW, Wang H, Wells SA.** Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* **2008**; 36: 442–8
101. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference, 29.02.2008: The Final Draft of the Review and Conclusions Document, <http://thyroidfna.cancer.gov/pages/conclusions>. Erişim 15.03.2012
102. **Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al.** Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* **2008**; 36: 425-437
103. **Ali SZ, Cibas ES.** *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. Vol. 11. New York: Springer, **2010**.

104. **Pusztaszeri M, Rossi ED, Auger M, et al.** The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed Modifications and Updates for the Second Edition from an International Panel. *Acta Cytol.* **2016**;60:399-405
105. **Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA.** Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid.* **2001**;11(12):1147-51
106. **Alexander E.K., Hurwitz S., Heering J. P. ve ark.,** Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med,* **2003**; 138(4): 315-8
107. **Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP.** Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid,* **2004**; 14(1): 35-41
108. **Valcavi R, Frasoldati A,** Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract,* **2004**; 10(3): 269-75
109. **Nassar A, Reynolds JP, Kerr SE, Jenkins SM, Lackore KA, Bernet V.** Survey of cytopathologists and cytotechnologists for the clinical impact of the use of atypia or follicular lesion of undetermined significance. *Cytojournal,* **2015**;12:14
110. **Bongiovanni M, Spitale, A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW.** (2012). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica,* **2012**; 56(4), 333-339
111. **Haksever M.** Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Sitopatolog Klinisyen İletişimi. *Kocatepe Tıp Dergisi.* **2014**;15(3)
112. **Nayar R, Ivanovic M.** The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer.* **2009**;117(3):195-202
113. **Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al.** Thyroid Imaging Reporting and Data System for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* **2011**;26:892-899
114. **Zhang J, Liu BJ, Xu HX, et al.** Prospective validation of an ultrasound-based thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) on 3980 thyroid nodules. *Int J Clin Exp Med.* **2015**;8:5911- 5917
115. **Ha EJ, Moon WJ, Na DG, et al.** A Multicenter Prospective Validation Study for the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System in Patients with Thyroid Nodules. *Korean J Radiol.* **2016**;17:811-821
116. **Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L.** European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* **2017**;6:225-237
117. **Namou K, Lavertu P.** Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* **2003**;36:17-33
118. **Pacini F, DeGroot LJ.** Thyroid neoplasia. In: Degroot LJ, Jameson JL *DeGroot Jameson Endocrinology* (5th ed) Saunders Elsevier Press, Philadelphia **2006**, pp:2147-2180
119. **Christopher DL, Theodoros NT.** Evaluation of the Thyroid Nodule. *Cancer Control* **2006**; 13(2): 89-98

120. **IBM Corp** IBM SPSS Statistics for Windows Version 20.0, Chicago: IBM Corp. **1993**.
121. **Burman KD, Wartofsky L.** Clinical practice. Thyroid nodules. *N Engl J Med* **2015**; 373: 2347-2356
122. **Walsh JP.** Managing thyroid disease in general practice. *Med J Aust* **2016**; 205: 179-184
123. **Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, et al.** The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Arch Surg* **2005**; 140:981
124. **Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al.** Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2004**; 60:21
125. **Kilfoy BA, et al.** "International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002." *Cancer causes & control* **2009**;20.5: 525-531
126. **Lumachi F, et al.** "Usefulness of 99mTc-pertechnetate scintigraphy and fine-needle aspiration cytology in patients with solitary thyroid nodules and thyroid cancer." *Anticancer research* **2004**;24.4 :2531-2534
127. **Bouhabel S, et al.** "Are solitary thyroid nodules more likely to be malignant?." *Journal of Otolaryngology--Head & Neck Surgery* **2012**;41.2
128. **Ajarma KY, et al.** "The risk of thyroid carcinoma in multinodular goiter compared to solitary thyroid nodules: A retrospective analysis of 600 patients." *medical journal armed forces india* 76.1 (2020): 23-29
129. **Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL.** Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* **2010**;43(2):229–238.
130. **Raparia K, et al.** "Clinical outcomes for “suspicious” category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: patient's sex and nodule size are possible predictors of malignancy." *Archives of pathology & laboratory medicine*, **2009**; 133.5 : 787-790
131. **Kamran SC, et al.** "Thyroid nodule size and prediction of cancer." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2013**; 98.2 564-570.
132. **Brito JP, Gionfriddo, MR., Al Nofal A, et al.** The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2014**; 99, 1253–1263
133. **Moon, WJ, Jung SL, Lee JH. et al.** Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology*, **2008**; 247, 762–770
134. **Tutuncu Y, Berker D, Isik S, et al.** The frequency of malignancy and the relationship between malignancy and ultrasonographic features of thyroid nodules with indeterminate cytology. *Endocrine*, **2014**; 45, 37–45
135. **Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al.** Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol*, **2009**;193(1):207–13
136. **Virmani V, Hammond I.** Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. *AJR Am J Roentgenol* ,**2011**;196(4):891–5

137. **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
138. **Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al.** Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and colorDoppler features. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**;87:1941-6
139. **Chan BK, Desser TS, McDougall IR, et al.** Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* **2003**;22:1083-90
140. **Kim EK, Park CS, Chung WY, et al.** New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* **2002**;178:687-91
141. **Chng CL, Kurzawinski TR, Beale T.** Value of sonographic features in predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm on cytology. *Clinical endocrinology*,**2015**; 83(5), 711-716
142. **Hoang JK, Lee WK, Lee M, et al.** US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* **2007**; 27:847-60
143. **Zheng Y, Xu S, Kang H, Zhan W.** A single-center retrospective validation study of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Ultrasound quarterly*, **2018**;34(2), 77-83
144. **Malhi H, Beland MD, Cen SY, et al.** Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *AJR Am J Roentgenol.* **2014**;203: 1310–1316
145. **Yoon DY, Lee JW, Chang SK, et al.** Peripheral calcification in thyroid nodules: ultrasonographic features and prediction of malignancy. *J Ultrasound Med.* **2007**;26:1349–1355
146. **Nguyen XV, Roy Choudhury K, Tessler FN, Hoang JK.** *Effect of Tumor Size on Risk of Metastatic Disease and Survival for Thyroid Cancer: Implications for Biopsy Guidelines.* *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* **2018**; 28(3):295-300.
147. **Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Gupta PK, Baloch ZW.** Concordance between thyroid nodule sizes measured by ultrasound and gross pathology examination: effect on patient management. *Diagn Cytopathol.* **2007**;35:579-583
148. **Grani G, Lamartina L, Ascoli V, et al.** Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: toward the “right” TIRADS. *J Clin Encrinol Metab.* **2019**;104:95-102
149. **Modi L, et al.** Does a higher American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS) score forecast an increased risk of malignancy? A correlation study of ACR TI-RADS with FNA cytology in the evaluation of thyroid nodules, *Cancer Cytopathology*, **2020**; 128.7: 470-481
150. **Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, et al.** Multiinstitutional Analysis of Thyroid Nodule Risk Stratification Using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. *AJR Am J Roentgenol.* **2017**;208:1331-1341
151. **Ahmadi S, et al.** A direct comparison of the ATA and TI-RADS ultrasound scoring systems. *Endocrine Practice*, **2019**;25.5:413-422

152. **Gao, L, Xi X, et al.** Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK-TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine*, **2019**; 64(1), 90-96
153. **Basha, MAA, et al.** The validity and reproducibility of the thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in categorization of thyroid nodules: Multicentre prospective study. *European journal of radiology*, **2019**; 117:184-192

