



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİ SİTOLOJİSİ
ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ OLAN HASTALARDA KLİNİK
DENEYİMLERİMİZ
ve
SONUÇLAR**

DİRENÇ YİĞİT

UZMANLIK TEZİ

2016-ANTALYA



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

TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SİTOLOJİSİ
ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ OLAN HASTALARDA KLİNİK
DENEYİMLERİMİZ

ve
SONUÇLAR

DİRENÇ YİĞİT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET NEZİHİ OYGÜR

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2016-ANTALYA

İçindekiler

TABLolar DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. Tarihçe	2
1.2. Tiroidin Anatomisi	3
1.3. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım.....	11
2. HASTALAR VE METOD.....	32
3. BULGULAR.....	34
4. TARTIŞMA	39
5. SONUÇLAR.....	43
6. ÖZET	44
7. ABSTRACT.....	45
8. KAYNAKÇA.....	46

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Tiroid nodüllerinin etyolojisi	13
Tablo 2 Öykü alınırken sorgulanması gerekenler	14
Tablo 3 İİAB ile karar vermede ultrasonografinin yeri.....	18
Tablo 4 Kılavuzların önerdiği İİAB sonuçları raporlama sistemleri.....	26
Tablo 5 Bethesda sistemi tanısal kategorileri	27
Tablo 6 Bethesda sisteminde malignite riski ve tedavi önerileri.....	28
Tablo 7 İİAB tekrarı endikasyonları.....	28
Tablo 8 İİAB sonuçları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması	36
Tablo 9 Birinci ve ikinci İİAB hastalarında nihai patoloji ile tanısal karşılaştırma.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Netter Anatomi Atlası Önden Görünüm	7
Şekil 2 Strep kaslar	8
Şekil 3 Tiroid nodüllerine yaklaşım.....	16
Şekil 4 İİAB sitolojisinde atipi görünüşleri.....	31
Şekil 5 Çalışma akış şeması.	33
Şekil 6 Kadın ve erkekler arasında yaş dağılımları	34
Şekil 7 Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımları	34
Şekil 8 Operasyon türlerinin dağılımları.	35



KISALTMALAR DİZİNİ

AACE-AME: American Association of Clinical Endocrinologist/ Associazione Medici Endocrinologi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AD: Anabilim Dalı

ATA: American Thyroid Association

AUFL: Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: British Thyroid Association

FDG-PET: 18-flouro-deoksiglukoz Positron Yayma Tomografisi

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

LT4: Levotiroksin

MIBI: Sestamibi Sintigrafisi

MNG: Multinodüler Guatr

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCI: National Cancer Institute

ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi

PEE: Perkutan Enol Enjeksiyonu

PSC: Papanicolaou Society of Cytopathology

PTK: Papiller Tiroid Kanseri

RLS: Rekürren Laringeal Sinir

Tg: Tiroglobulin

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TSHR: Tiroid Stimulanı Hormon Reseptörü

USG: Ultrasonografi

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime katkıda bulunan; bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım tüm hocalarıma,

Tezimin planlanması ve hazırlanması aşamasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Nezihi OYGÜR'e ve tezimin her aşamasında katkılarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Cumhur ARICI'ya,

Eğitim sürem boyunca mesaimi paylaştığım tüm Genel Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerine,

Asistanlık eğitim süresince, bana her zaman destek ve yardımcı olan anneme, eşime, kardeşlerime ve kızım Ece'ye...

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Direnç YİĞİT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri genel popülasyonda %3-7 sıklığında görülmektedir [1, 2]. ATA kılavuzuna göre tiroid nodülü saptanan hastalarda öncelikle ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayenesi yapılmalı, TSH değeri belirlenmeli, ultrasonografisi (USG) görülmeli ve bunların sonucuyla gerektiğinde nodüle yönelik İİAB uygulanmalıdır.

İİAB sonuçları için birçok raporlama sistemi mevcuttur. Bunlar PSC (Papanicolaou Society of Cytopathology), ATA (American Thyroid Association), BTA (British Thyroid Association), AACE-AME (American Association of Clinical Endocrinologist/ Associazione Medici Endocrinologi) ve 2008 yılında oluşturulan Bethesda raporlama sistemidir. Bu sistemlerden en yaygın kullanılanı Bethesda raporlama sistemidir. Hastanemiz Patoloji Anabilim dalı Bethesda sınıflamasını 2010 yılından itibaren kullanmaya başlamıştır.

Bethesda sınıflamasına göre sitolojik tanı yedi gruba ayrılmaktadır. Bunlar: “nondiagnostik, benign, önemi belirsiz atipi (ÖBA) (folliküler neoplazi açısından kuşkulu, hürthle hücre neoplazi açısından kuşkulu), malignite açısından kuşkulu ve malign” dir. Bunlardan ÖBA tüm İİAB sonuçları içinde %3-18 sıklığında görülmektedir[3-6]. Bu kategorinin spesifikliğı ve pozitif prediktif değeri düşük olduğu için uygulanacak izlem ve tedavi seçenekleri de tartışmalıdır. Bu kategori ile ilgili; İİAB ve US tekrarı ve/veya sintigrafik çalışmalar önerilmektedir[7, 8]. ATA kılavuzuna göre bu gruptaki hastalara 3-6 ay sonra USG eşliğinde İİAB’ nin tekrar uygulanması önerilmektedir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Endokrinoloji AD ve Genel Cerrahi AD bu hastalara 3 ay sonra USG eşliğinde İİAB uygulamaktadır. Yinelenen İİAB’si Önemi Belirsiz Atipi ya da daha yüksek malignite riskine sahip bir kategori gelmesi durumunda hastalara cerrahi önerilmektedir. Cerrahi prosedürün niteliğı de tartışmalıdır. Kimi merkezler total tiroidektomi tercih ederken kimi merkezler ise atipinin saptandığı tarafa lobektomi ve intraop frozen inceleme önermektedir. Sonuç benign ise nihai patolojiyi beklemekte, malign ise tamamlayıcı tiroidektomi uygulamaktadır[9].

Bu retrospektif çalışmanın amacı; tiroid nodülü nedeniyle İİAB uygulanan hastalardaki önemi belirsiz atipi tanı oranlarını tespit etme, bu hastaların daha sonra uygulanan İİAB sonuçlarını değerlendirme, operasyon kararı verilen hastalardaki operasyon tipini, malignite oranlarını belirleme ve literatürle karşılaştırmaktır.

1.1. Tarihçe

Guatr, tiroid bezinin tanımlanmasından uzun yıllar önce, M.Ö. 2700 yıllarında biliniyordu. Tiroid bezi ilk kez rönesans devrinde İtalyanlar tarafından tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin her iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezini ilk kez Thomas Wharton 1656'da kitabında tanımlamıştır. Anatomik tanımlamalar 16. ve 17. yüzyılda yapılmış olmasına rağmen, uzun yıllar tiroid fonksiyonları aydınlatılamamış olup kadınların boynunu güzelleştiren bir yapı olduğu bile ileri sürülmüştür[10].

Tiroid cerrahisi 19. yüzyılın ortalarına kadar %40'ın üzerinde mortalite ile yapılmıştır. Bu dönemden sonra genel anestezi, asepsi ve hemostaz alanındaki gelişmeler ile tiroid cerrahisindeki mortalite oranları anlamlı derecede düşüş göstermiştir. Tiroid cerrahisinin baş mimarları Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve C.A. Theodor Billroth (1829-1894) binlerce tiroid ameliyatını giderek artan başarı oranları ile gerçekleştirmişlerdir [10].

Billroth, yaptığı tiroidektomilerde mortalite nedenlerini sıklıkla tetani olarak göstermiştir. Eiselberg, bu komplikasyonun paratiroidlerin çıkarılmasına bağlı olduğunu ve William Halsted, Billroth'un fazla kanlı ortamda ve hızlı çalıştığını, dolayısı ile paratiroidleri koruyamadığını ileri sürmüştür [10].

Theodor Kocher 1883 yılında 101 vakasını yayınladı, bunların 18'ine total tiroidektomi yapmıştı. Total tiroidektomiden sonra miksodem geliştiğini gösterdi ve bunu "cachexia strumipriva" olarak adlandırdı. Ancak bunun nedenini ameliyat sırasındaki trakeal travma sonucu ortaya çıkan kronik solunum sıkıntısı olarak tanımladı. Miksödem total tiroidektomi sonrasında tiroid fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ilk vurgulayan Felix Semon'dur [10]. Kocher, tiroidin patofizyolojisine ve cerrahisine olan katkıları nedeni ile 1909 yılında Nobel tıp ödülünü kazandı [11].

George Murray'ın 1891 yılında koyun tiroidinden hazırlanan ekstraları kullanmasından yaklaşık 30 yıl sonra Kendall tiroksini izole etti. Berger'in 1930 yılında tiroksini sentezlemesi ve tiroksinin tedaviye girmesi ile total tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm büyük ölçüde sorun olmaktan çıktı [10, 12].

Thomas Dunhill 1911'de 230 vakalık serisinde %1.3 oranında mortalite olduğunu belirtmiştir. Bu serisinde Dunhill bilateral tiroid hastalıklarında bir tarafa total lobektomi, diğer tarafa ise lobun 2/3'unun rezeksiyonu tekniğini tanımlamış olup bu teknik Dunhill Prosedürü olarak adlandırılmıştır [13]. Yirminci yüzyılın başlarından itibaren bilateral benign tiroid hastalıklarında subtotal tiroidektomi dünyada uygulanan standart prosedür haline gelmiştir ve 1980'li yıllara kadar tereddütsüz uygulanmıştır. Bu dönemden sonra nüks tiroid patolojilerinin sayısının artması ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda, benign tiroid hastalıklarında total tiroidektomiler gündeme gelmiştir [11, 14]

1.2. Tiroidin Anatomisi

Erişkinde ortalama 15-20 gr ağırlığında endokrin bir organdır. Kadınlarda daha ağır olup menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterir [15]. Endokrin bezlerin en büyüğü olup, farinks, larinks, özofagus ve trakeanın anterior ve lateral yüzeylerini sarar. Tiroid, iki lateral lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşur. Her bir lateral lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup, isthmusun kalınlığı 0.2-0.6 cm'dir. Her bir lob trakea lateralinde yer alıp; süperiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve stemokleidomastoid kası, anteriorunda tiroid önü adeleler (sternohyoid, tirohyoid ve omohyoid) bulunur [10]. Toplumda yaklaşık % 80 oranında koni şeklinde piramidal lob bulunur ve genellikle isthmus ve hiyoid kemik arasında yer alır [15].

Tiroid yüzeyden derine doğru; deri, süperfisyel fasya (platisma dahil), derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, sternohyoid, tirohyoid ve omohyoid kasları tarafından örtülür. Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak Berry ligamanı aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca

yapışıktır. Rekürren laringeal sinirin en çok bu bölgede yaralanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [16].

Normal tiroid dokusu yumuşak, açık şarap kırmızısı renginde olup, ince bir kapsülle sarılıdır. Bağ dokusundan oluşan bu kapsül bezin içine doğru septalar halinde uzanır ve organın stromasını oluşturur. Bu, tiroid bezinin gerçek kapsülü olarak adlandırılır. Bunun dışında yalancı kapsül (ya da cerrahi kapsül) bulunur ve bu doku, derin servikal fasyadan oluşan pretrakeal fasyanın uzantısıdır [15, 17]. Pretrakeal fasya tiroid bezinin anterior ve lateralinde kalın ve iyi gelişmiş olmasına rağmen, posteriorda ince ve gevşektir. Bu nedenle tiroid bezi sıklıkla posteriora doğru büyür [17]. Pretrakeal fasya her iki tiroid lobunun posteriorunda kalınlaşarak lobları krikoid kartilaja sabitleştirir; bu kalınlaşan bölüme Berry ligamanı adı verilir. Yalancı kapsül tiroidektomi sırasında çıkarılmaz [17].

Süperior paratiroid bezler tiroidin gerçek ve yalancı kapsülü arasında yer alırken, inferior paratiroid bezler tiroidin parankiminde, gerçek ve yalancı kapsül arasında ya da yalancı kapsül dışında yer alabilmektedir [17].

1.2.1. Tiroidin arteryel beslenmesi

Tiroid oldukça vasküler bir organdır. Tiroiddeki kan akım hızı 5 ml/g/dk'dir. Genel olarak tiroid süperior ve inferior tiroid arterler tarafından beslenir. A. Thyroidea ima tiroidin kan akımına katkıda bulunan üçüncü bir arter olup %1.5-12.2 oranında görülmektedir [16]. Tüm vasküler yapılar gerçek ve yalancı kapsül arasında yer alır ve tiroid parankimi içinde birbirleri ile anastomoz yaparlar [15].

1.2.1.1. Süperior tiroid arter:

Eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Karotis üçgen içinde tiroid kıkırdağın hemen üstünde ve hiyoid kemiğin büyük boynuzunun hemen altında, eksternal karotis arterin ön yüzünden ayrılarak öne ve aşağı doğru seyreder. Süperior tiroid arter infrahiyoid, stemokleidomastoid, süperior laringeal, krikotiroid ve inferior faringeal konstriktör dallarını verdikten sonra tiroidin süperior kutbuna

anteromedialden terminal dallarına ayrılarak girer. Süperior tiroid arter krikotiroid ve krikofaringeus kaslarını innerve eden süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile paralel seyreder (Resim 1). Üst polde süperior tiroid arter anterior ve posterior dallarına ayrılır; ancak bazen lateral dalı da görülebilir. Anterior dal karşı tarafın arterleri ile anastomoz yaparken; posterior dal inferior tiroid arterin dalları ile anastomoz yapar. Aynı zamanda posterior daldan süperior paratiroid bezi besleyen küçük bir dal çıkar [15, 17].

1.2.1.2. İnförior tiroid arter:

Subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan çıkar, %15 oranında direkt subklavian arterden de çıkabilir (Resim 1). Karotis kılıfının arkasından yukarı doğru seyreder, krikoid kıkırdak seviyesinde mediale doğru karotis arteri arkadan çaprazlayarak döner ve aşağı doğru inerek tiroidin alt kutbu hizasına gelir; buradan tekrar yukarı dönerek tiroide ulaşır. Tiroide girmeden önce inferior ve süperior dallarına ayrılır. inferior dal sıklıkla alt paratiroidi ve tiroidin alt polünü besler, süperior dal tiroidin posteriorunu besler ve süperior tiroid arter ile anastomoz yapar. Rekürren laringeal sinir inferior tiroid arterin anteriorundan, posteriorundan ya da dalları arasından geçebilir [15, 17]. İnförior tiroid arter sağda %2, solda %5 oranında görülmeyebilir [17, 18]. Nadiren çift inferior tiroid arter görülebilir [19].

1.2.1.3. Tiroid ima arteri:

Sıklıkla brakiosefalik trunkustan çıkabildiği gibi arkus aorta ve sol common karotis arterden de çıkabilir. Trakeanın önünden seyreterek isthmusu besler [15, 17].

1.2.2. Tiroidin venleri

Tiroid dokusu içindeki venler küçük çaplı olup kapsüler bölgeye geldiklerinde büyürler ve aralarında çok sayıda anastomoz yaparlar. Böylece tiroid dokusunun yüzeyinde venöz ağ oluşur. Bu kapsüler venöz ağ üç çift vene drene olur [15, 17]

1.2.2.1. *Superior tiroid veni:*

Süperior tiroid artere eşlik eder, üst polden çıkarak internal juguler vene drene olun [15, 17].

1.2.2.2. *Orta tiroid veni:*

Eşlik eden arteri yoktur. Tiroidin lateral yüzeyinden çıkarak internal jugular vene drene olur (Resim 1). Bu ven hiç olmayabilir ya da nadiren çift olabilir [15, 17].

1.2.2.3. *İnferior tiroid veni:*

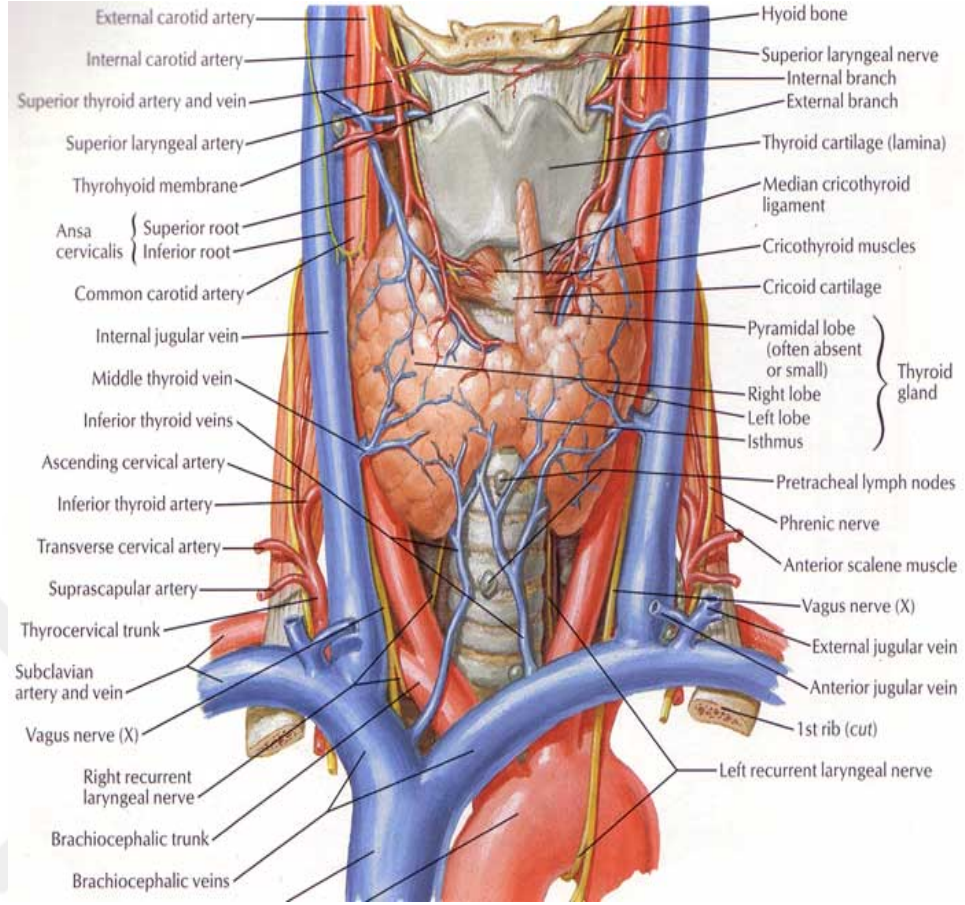
Tiroidin inferior polünü bir veya birkaç dal şeklinde ya da karşı tarafın venleriyle birleşerek pleksus halinde drene eder. Çoğunlukla innominat vene ya da brakiosefalik vene açılır (Resim 1). İnferior tiroid veni özellikle trakea önünde pleksus halinde ise trakeotomi sırasında kanayabilmektedir [15, 17].

1.2.3. *Tiroidin lenfatikleri*

Tiroidin lenfatikleri interlobuler bağ dokusunda yer alıp arterler etrafında seyreder. İntraglanduler lenfatik kapillerler önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra isthmus ve diğer lobla ilişkide olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Buradan tiroid dışına prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ve lateralde derin servikal lenf nodlarına drene olurlar [15, 16].

1.2.4. *Tiroidin inervasyonu*

Tiroidin inervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal gangliondan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, kardiak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar [15, 16].



Şekil 1 Netter Anatomi Atlası Önden Görünüm

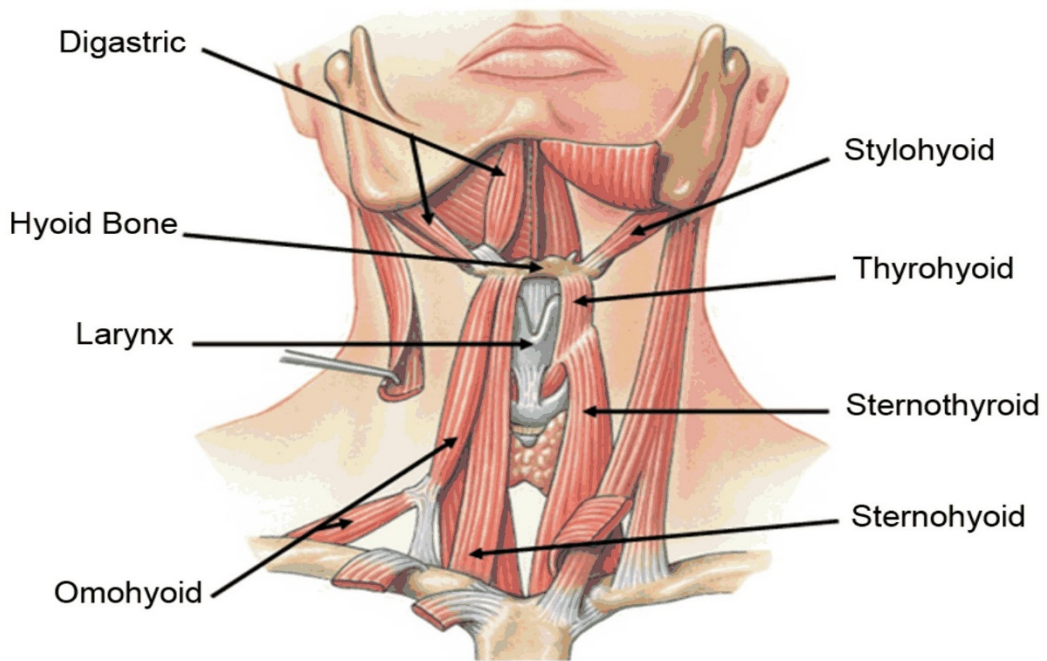
1.2.5. Tiroidin önemli komşulukları

1.2.5.1. Fasya ve kaslar:

Tiroidin lateralinde sternokleidomastoid kası, anteriorunda sternohyoid, tirohyoid ve omohyoid kasları bulunur. Sternohyoid, tirohyoid ve omohyoid kasları strep kaslar olarak bilinir [16].

Sternohiyoid ve sternotiroid kaslar orta hatta tam olarak birleşmezler, Bu nedenle bu kasları saran derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ile tiroidi saran derin boyun fasyasının orta tabakası birbirleri ile temas halindedir. Bu sınırlı alanda derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası üzerinde sadece subkutan doku (boynun yüzeyel tabakası) bulunur [15, 16].

Tiroidektomi esnasında tiroidin üst polüne ulaşmakta zorluk çekilen olgularda strep kaslarının kesilmesi gerekebilir. Bunun için sternokleidomastoid ve sternotiroid kasları arasındaki fasya vertikal olarak açılır. Bu şekilde sternokleidomastoid kası laterale, stemohiyoid kası mediale çekilebilir. Stemohiyoid ve sternotiroid kaslarının motor innervasyonu çoğunlukla kasların inferiorundan giren ansa servikalisin dalları tarafından sağlanır; bu nedenle strep kaslar mümkün olan en üst düzeyden kesilirse kasların büyük bir kısmının motor innervasyonu korunmuş olur [15].



Şekil 2 Strep kaslar

Sternohiyoid kası dil, farinks ve larinksin hareketleri sırasında hiyoid kemiğin sabit durmasını sağlar. Sternotiroid kası yutkunma sırasında hiyoid kemik ve larinksi aşağı çeker [15].

1.2.5.2. Sinirler:

Tiroid, inferior laringeal sinir (rekürren laringeal sinir), süperior laringeal sinirin eksternal dalı ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluktadır. Dolayısıyla tiroid cerrahisi sırasında travmaya uğrayabilirler.

1.2.5.2.1. Rekürren Laringeal Sinir

Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler tiroid bezine oldukça yakın seyrederler. Sağda vagus siniri subklavian arterin önünden geçerken rekürren laringeal sinir (RLS) dalını verir. Sağ rekürren laringeal sinir subklavian arterin etrafında dönerek yukarı doğru trakeözefageal olukta seyreder. Tiroidin sağ lobunun posteriorundan geçerek krikotiroid kıkırdak arkasından larinkse girer. Solda vagus siniri arkus aortayı geçtikten hemen sonra RLS dalını verir. Sol RLS aorta etrafında dönerek yukarı doğru trakeözefageal olukta seyreder ve sağ rekürren laringeal sinir gibi larinkse girer. Her iki tarafta da rekürren laringeal sinirler, inferior tiroid arteri tiroidin alt 1/3'ü hizasında çaprazlarlar. RLS krikotiroid kas dışındaki laringeal kasları (vokal kord abduktörleri olan internal aritenoid ve tiroaritenoid kaslar, vokal kord adduktörleri olan lateral ve posterior krikoaritenoid kaslar) inerve eder[15, 17, 20].

“Tubercle of Zuckerkandl” (Zuckerkandl Tüberkülü) tiroid bezinin lateral lobunun posterior uzantısı olup Berry ligamanına komşudur. Tiroidektomi vakalarının %4-55'inde görülmüştür. Cerrahideki önemi rekürren laringeal sinirin ‘tubercle of Zuckerkandl’ posteromedialinden seyretmesidir. Ayrıca total tiroidektomi yapılan vakalarda her iki lobun posteriorunda aranması gerektiği hatırlatılmalıdır [11, 20].

RLS'nin pek çok varyasyonları vardır. Bu da tiroidektomi sırasında sinir hasarı riskini arttırmaktadır. RLS, trakeözefageal olukta (%50-77), paratrakeal alanda (%17-40), paraözefageal alanda (%6) ya da tiroid parankimi içinde (%4) seyredebilir [21]. RLS krikoid kartilaja yakın lokalizasyonda larinkse girmeden 2 ya da 3 dala ayrılabilir; bu nedenle tiroidektomi sırasında dalların da korunması gerekir [22]. Tiroidin üst 1/3 lokalizasyonunda rekürren laringeal sinir Berry ligamanı içine gömülü olabilir. RLS tiroidin orta 1/3'u hizasında inferior tiroid arteri çaprazlar; arterin önünden (%40), arkasından (%50) ya da dallarının arasından (%10) geçebilir [10, 23]. Çok ender olarak rekürren laringeal sinir servikal bölgede vagustan ayrılır ve 'non-rekürren' laringeal sinir adını alır. Bu anomali sağda %0.6, solda %0.04 oranında görülür. Vagustan ayrılan 'non-rekürren' laringeal sinir ortak karotis arteri arkadan çaprazlayarak, yukarıda

superior tiroid damarlar hizasında ya da aşağıda inferior tiroid arter etrafında dönerek krikotiroid kasın posteriorundan larinkse girer. Bu anomali embriyonel hayatta gelişen vasküler anomaliler sonucu ortaya çıkar. Sağ 'nonrekürren' laringeal sinirle beraber görülen anomaliler aberran subklavian arter varlığı ve innominat arter yokluğudur. Sol “non-rekürren” laringeal sinire eşlik eden anomaliler situs inversus ve sağ yerleşimli arkus aortadır [10, 16, 17, 20, 24]. Aynı tarafta rekürren ve “non-rekürren” laringeal sinirin beraber olduğu bildirilmiştir; bu olgularda vasküler anomali saptanmamıştır [16, 25].

1.2.5.2.2. Süperior Laringeal Sinir

Süperior laringeal sinir kafatası kaidesi civarında vagustan ayrılır, karotis damarların medialinden aşağı doğru iner ve hiyoid kemik hizasında internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal duyu dalı olup tirohiyoid membranı delerek larinkse girer, bu dal epiglot ve larinksin duyusunu sağlar. Eksternal dal inferior faringeal konstriktör kasın lateral yüzeyinden aşağı döner ve Süperior tiroid damarlar ile birlikte seyrederek krikotiroid kasa girer; bu dal krikotiroid ve krikofaringeus kasının motor innervasyonunu sağlar (18,19).

Süperior laringeal sinirin eksternal dalı, krikotiroid kasları ve buna bağlı olarak vokal kordları gererek sesin tarzını belirler. Sinire olan travma sonucu o taraftaki vokal kord “flask” hale gelir. Böylece hastalar konuşurken çabuk yorulur ve tiz sesleri yeteri kadar çıkaramazlar [16, 17].

1.2.5.3. Servikal Sempatik Zincir

İnferior tiroid arter krikoid kıkırdak düzeyinde mediale doğru dönerken servikal sempatik zinciri çaprazlar. Genellikle rekürren laringeal siniri zedelememek için inferior tiroid arterin lateralde bağlanması çabası sırasında servikal sempatik zincir travmaya uğrayabilir. Hasarı Horner sendromuna yol açar [16, 17].

1.2.5.4. Paratiroid bezler:

Paratiroidlerin yerleşimi ve makroskopik görünümünün iyi bilinmesi, tiroid cerrahisi sırasında korunmaları için en önemli adımdır. Paratiroidler %80

oranında 4 tanedir ve her bir paratiroid ortalama 40 mg (30-50 mg) ağırlığındadır. Küresel, oval ya da fasülye şeklindedir ve genelde kirli sarı renktedir [15, 17].

Üst paratiroidler genellikle RLN'nin dorsalinde krikoid kıkırdak seviyesinde bulunmaktayken, inferior paratiroid bezler ise genellikle sinirin ventral bölgesine lokalize durumdadırlar.

Üst paratiroidlerin %80'i inferior tiroid arterden, %15'i süperior tiroid arterden, %5'i bu iki arter sisteminin oluşturduğu anastomozlardan beslenirler. Alt paratiroidlerin %90'ı inferior tiroid arterden, %10'u süperior tiroid arter ya da iki arterin oluşturduğu anastomozlardan beslenirler [12].

1.2.5.5. Trakea:

Trakea, krikoid kıkırdağın hemen altından başlar. Anteriorunda 2, 3, 4. halkaları ile tiroid isthmusuna komşudur. Trakea lateralde tiroid lobları, posterolateralde rekürren laringeal sinirler ve posteriorda özofagusla yakın komşuluk gösterir [12].

1.3. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodülleri çok sık görülmekle beraber, erişkin hastalarda %4-7 arasında görülebildiği literatürde bildirilmiştir [2, 26]. Tarama için ultrasonografi kullanıldığında ise bu oranların kadınlarda daha yüksek olmak üzere rastgele seçilen gönüllülerde %19-68 arasında yer aldığı gösterilmiştir [27-29]. Tiroid nodüllerinde kanser tanısının ekartasyonu oldukça yüksek önem arz etmekle beraber, yaş, cinsiyet, radyasyon maruziyeti, aile öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak %7-15 vakada malignite tablosu görülebilmektedir [30, 31].

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserler olmakla beraber, görülme sıklığı en fazla artan kanserlerden bir tanesidir. 2009 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda ABD'de 37200 yeni tiroid kanseri vakası tanısı konulmuş olduğu belirtilmekte olup 2014 yılına gelindiğinde bu sayı 63000 yeni vaka olarak görülmektedir [32]. Ayrıca tiroid kanserlerinin insidansı 1975 yılında 100.000'de

4,9 düzeylerindeyken, 2009 yılında ise 100.000’de 14,3 düzeylerine yükselmiştir[33].

Palpabl olan veya olmayan nodüllerin çoğu benign olmakla beraber hastalardaki malignite riskini arttıırırlar. Kapsamlı, özlü ve maliyet-etkinlik ilişkisi iyi olan tam ve tedavi yaklaşımlarının kullanılması, hem malignitenin dışlanması hem de hastaların gereksiz cerrahiden korunması açısından önem taşır.

Tiroid, kolloid şeklinde depo edilmiş tiroid hormonlarını içeren küre şeklini almış hücre gruplarından oluşur. Dairesel şekilde dizilen hücrelere patolojik açıdan “follikül” dendiğinden tiroidin normal hücreleri için follikül hücresi terimi kullanılır. Bu hücreler tiroid hormonlarını sentezler ve salgılar. Bu hücreler arasında kalsitonin salgılayan parafolliküler ya da C hücreleri serpiştirilmiş olarak bulunur. Her iki hücre tipi, benign veya malign bir şekilde mono veya poliklonal olarak çoğalabilirler. Tiroid, primer lenfomalar ve metastatik kanserler tarafından da tutulabilir. Ayrıca ender olarak tiroidin destek dokusundan köken alan sarkom ve teratom gibi tümörleri de vardır. Bu nedenle, tiroid nodülleri farklı koşulların bir araya gelmesi ile oluşurlar (Tablo 1).

Tiroid nodüllerinin en sık nedeni muhtemelen multinodüler guatrdir (MNG) (Tablo 1) [34]. MNG'nin etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber büyük olasılıkla multifaktöryeldir. Risk faktörleri içinde; iyot eksikliği, diyetssel faktörler, boyuna radyasyon öyküsü, kadın cinsiyet, yaş ve heredite vardır. Aile ve ikiz kardeş çalışmalarının da işaret ettiğİ gibi hastalığın hereditör doğasında MNG'ye zemin hazırlayan germline mutasyonlar vardır. Bağlantı analizleri herhangi bir özel gene işaret edememektedir, dolayısıyla ötiroid MNG'de kalıtsal geçişin heterojen olması muhtemeldir. Mikrodiseksiyon yapılan tümörlerde klonal analizler tiroid uyarıcı hormon reseptöründe (TSHR) kazanılmış mutasyonlar olduğunu göstermektedir. İyot eksikliği, difüz inflamasyon veya diğer uyarıların indüklediğİ hiperplastik bezlerde genetik değişimlerin bir sonucu olarak klonal büyüme olduğunu gösteren bir model öne sürülmüştür [35]. Folliküler adenomlar ise monoklonal benign hücre çoğalması

sonucu gelişir [36]. Malign hücre çoğalması, kazanılmış genetik değişimler sonucu ortaya çıkmaktadır.

Tablo 1 Tiroid nodüllerinin etyolojisi

Benign Patolojiler	Tiroid Kanseri	Diğer Kanseler
Multinodüler Guatr (MNG)	Papiller Karsinom	Lenfoma
Kronik Lenfositik Tiroidit	Foliküler Karsinom	Sarkoma
Basit veya Hemorajik Kist	Kötü Diferansiye Karsinom	Teratoma
Foliküler Adenom	Medüller Karsinom	Diğer Tümörler
Subakut Tiroidit	Anaplastik Karsinom	Metastatik Tümörler

Tiroid hastalıkları dışındaki nedenle yapılan US'lerde gittikçe artan bir oranda, tiroid nodülü saptanmaktadır (tiroid insidentaloma). Ayrıca bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), 18-floro-deoksiglukoz pozitron yayma tomografisi (FDG-PET) ve sestamibi (MIBI) sintigrafisi gibi tanı araçları da şüpheli tiroid lezyonlarını gösterme potansiyeline sahiptir [37]. FDG-PET ile saptanan insidentalomalarda malignite riski yüksek (%25-64) [38, 39], BT ve MRG'de ise daha düşüktür [40]. Genel olarak, insidentalomalar da klinik olarak belirgin nodüller gibi araştırılmalıdır,

Tiroid nodülünün araştırılması; nodülün malign olup olmadığının belirlenmesi, malignite belirlenen ya da belirsiz sitolojik bulguları olan hastaların cerrahiye yönlendirilmesi ve emniyetli bir şekilde izlenebilecek hastaların daha iyi belirlenmesi amacını taşır.

1.3.1. Öykü ve Klinik Bulgular

Hastaların boynunda sıklıkla beraberinde başka semptomların olmadığı ağrısız, duyarlı olmayan kitle, nodül veya şişlik vardır. Kistik nodüle kanama olmasına bağlı ani ağrılar ortaya çıkabilir. Bununla birlikte tiroid nodülünde

ilerleyici ve ağırlı büyüme olduğunda anaplastik kanser ya da lenfoma olabileceği de düşünölmelidir.

Boğulma hissi, boyunda duyarlılık veya ağrı, disfaji veya ses kısıklığı gibi semptomlar kanser şüphesi doğurabileceği gibi tiroidle ilgisiz bir hastalığa da bağılı olabilir. Büyümüş guatrlarda nodüller sıklıkla yutkunma güçlüğü ve hava yolu obstrüksiyonu gibi bası semptomları ile beraber bulunur. Palpasyon veya klinik öykü ile malign nodüllerin benign nodüllerden kesin bir şekilde ayırt edilmesi mümkün değildir, ancak tiroidin geri kalan kısmından belirgin bir şekilde farklı olan sert veya katı, fikse, soliter veya dominant nodül, şüpheli nodül olarak ele alınmalıdır. Boyunda büyümüş lenf düğümü bulunması da malign hastalığın göstergesi olabilir.

Çocuk ve adölesanlarda, ileri yaş grubundaki bireylerde ve erkeklerde bulunan nodüllerde kanser daha sıktır [37]. Büyüyen nodül. inatçı ses bozukluğu, disfaji veya dispne ve boyuna radyasyon öyküsü de nodülün malign olabileceğini düşündürür.

Nodülleri olan hastaların çoğu ötiroid evrededir ve erişkinde hiperfonksiyon gösteren nodülde malignite riski çok azdır. Graves hastalığı veya Hashimoto tiroiditinde de nodüller olabilir ve bunlar MNG veya normal tiroidinde nodül olan hastalar gibi araştırılmalıdır.

Tablo 2 Öykü alınırken sorgulanması gerekenler

Yaş
Tiroid hastalığı aile öyküsü
Tiroid kanseri aile öyküsü
Boyuna radyasyon öyküsü
Disfoni
Disfaji
Dispne
Hipotiroidizm semptomları
Hipertiroidizm semptomları
İyot içeren ilaç kullanılması
İyot içeren destekleyici ilaç kullanılması

Tiroid nodüllerine yaklaşımda ATA kılavuz önerileri şu şekildedir:

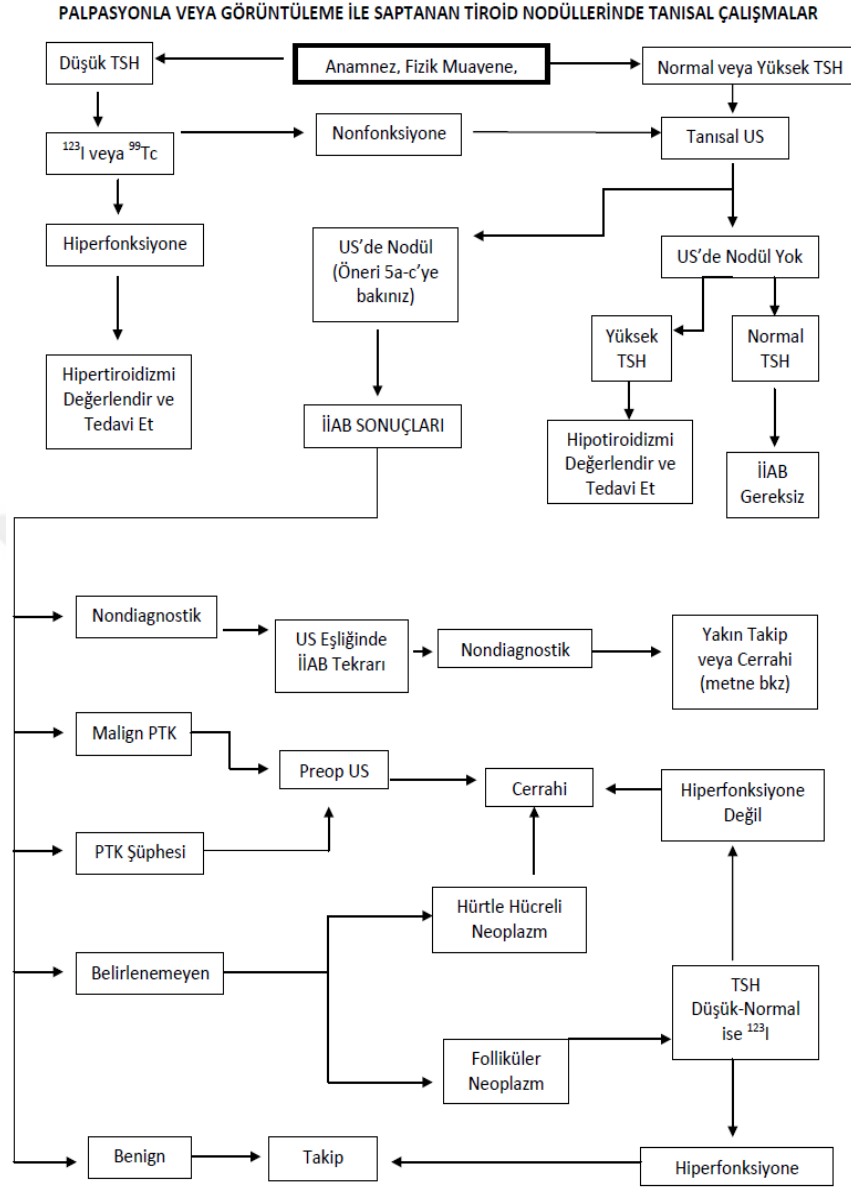
USG ile tarama yapılsın veya yapılmasın tiroid nodülü olan hastalarda başlangıç durumu serum TSH düzeyleri ölçülmelidir. Boyutu 1 cm.nin üzerindeki her tiroid nodülünde veya 18-FDG-PET taramasında diffüz ya da fokal tiroid tutulumu varlığında serum TSH'sı araştırılmalıdır. Serum TSH'sının normalin altında olması durumunda, nodülün hiperfonksiyonel (tutulum nodülü çevreleyen normal tiroid dokusundan fazla), izofonksiyonel veya "sıcak" (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusu ile aynı) veya nonfonksiyonel (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusundan daha az) özelliğini saptamak için radyonüklid taraması yapmak gerekir. Hiperfonksiyonel nodülün malignite barındırma riski çok az olduğundan, bu durumda ek olarak sitolojik bir değerlendirmeye gerek yoktur. Aşikâr veya subklinik bir hipertiroidi varlığında ek değerlendirme gereklidir. Referans aralığının üst sınırında bile olsa yüksek serum TSH değerleri tiroid nodülünün malignite riskini işaret edebilir

Tiroid nodülü olan hastanın ilk olarak serum TSH'sı ölçülür. Serum TSH'sı normalin altında ise, 99mTc perteknetat veya I¹²³ kullanılarak tiroid sintigrafisi yapılmalıdır.

Şüpheli bir tiroid nodülü, nodüler guatr, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tesadüfen saptanan tiroid nodülü veya 18FDG-PET taramasında tiroidal tutulum gibi radyolojik anormalliği olan tüm hastalara tanısal US yapılmalıdır. Tiroid US şu sorulara cevap verebilmelidir:

- Palpasyonda anormallik saptanan yerde gerçekten bir nodül var mı?
- Nodülün büyüklüğü nedir?
- Nodül benign midir yoksa şüpheli bulgular mı göstermektedir?
- Şüpheli servikal lenfadenopati var mıdır?
- Nodülün %50'den fazlası kistik midir? Nodül tiroidin posterior kesiminde mi yerleşmiştir?

Son iki özellik palpasyon yardımıyla yapılan ince iğne aspirasyonun doğruluğunu azaltabilmektedir. Ayrıca boyut ve görünüm özelliklerine göre biyopsi yapılması gereken başka nodüller de var olabilir. Daha önce de belirtildiği



Şekil 3 Tiroid nodüllerine yaklaşım

gibi, ince iğne aspirasyonu özellikle serum TSH seviyelerinin yükselmesi durumunda önerilir. Çünkü normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, Hashimoto tiroiditinin olduğu tiroiddeki nodüllerin malignite ihtimali biraz daha fazladır.

Tiroid ultrasonografisi varlığı bilinen ya da şüphelenilen nodülü olan tüm hastalara yapılmalıdır.

Serum Tg ölçümü. Serum Tg düzeyleri çoğu tiroid hastalıklarında yüksek olabilir ve tiroid kanseri için nonsensitif ve nonspesifik bir testtir. Tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirmesinde rutin serum Tg ölçümü önerilmez [41-43].

Serum kalsitonin ölçümü. Serum kalsitonini bir dizi prospektif, non-randomize çalışmada değerlendirilmiştir [44-48]. Tarama amaçlı serum kalsitonin kullanımının C-hücre hiperplazisi ve erken evre tiroid medüller kanserin saptanmasında ve böylece toplam yaşam süresinin uzamasında faydalı olabilir [45, 49]. Ancak çalışmaların çoğu, pentagastrin stimülasyon testinin spesifiteyi artırdığına dayanmaktadır [50]. Bu ilaç artık ABD’de bulunmadığından, sensitivite, spesifite, ölçüm performansı ve maliyet-etkinlik sorgulamaları çözümsüz kalmıştır. Yakın zamanda yapılan bir maliyet-etkinlik çalışması kalsitonin taramasının ABD’de karlı olacağını göstermiştir [51]. Ancak çalışma C hücre hiperplazisi ve mikromedüller karsinomalı hastaları içerdiğinden medüller tiroid kanserinin görülme sıklığı tahminlerinin klinik önemi belirsizdir. Eğer serum kalsitonin değerleri stimülasyon olmaksızın 100 pg/ml’den fazla ise, medüller tiroid kanseri ihtimali fazladır [52]. Serum kalsitonin rutin ölçümünü destekleyen veya karşı çıkan bir öneri bulunmamaktadır.

1.3.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin rolü nedir?

İİAB tiroid nodüllerini değerlendirmek için en uygun ve ucuz yöntemdir. Retrospektif çalışmalar, palpasyonla karşılaştırıldığında US eşliğinde yapılan İİAB’lerde hem yalancı negatiflik hem de tanı konamama oranlarının çok daha

düşük olduğunu göstermiştir [53, 54]. Bu nedenle, nondiagnostik sitoloji (kistik komponent > %25–50) [53, 55] veya örneklemede hata ihtimali yüksek olan (palpe etmesi güç veya posterior yerleşimli nodüller) tiroid nodüllerinde US eşliğinde İİAB tercih edilmelidir (Tablo 3). Eğer US, palpe edilen yerde bir nodülün varlığını doğrularsa İİAB palpasyon eşliğinde veya US eşliğinde yapılabilir. 2006 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda İİAB sonuçları 4 kategoriye ayrılmıştır; tanı konamayan, malign (cerrahi sonrası malignite ihtimali %95), belirsiz ya da neoplazi şüphesi ve benign.

Son yapılan “National Cancer Institute Thyroid Fine- Needle Aspiration State of the Science Conference”de (Bethesda Sınıflaması) bunlara iki kategori daha eklenmiştir; malignite şüphesi (malignite riski %50–75) ve önemi belirlenemeyen foliküler lezyon (FLU) (malignite riski %5–10). Konferansta ayrıca gerek folliküler ve gerekse de Hürtle hücreli neoplazilerin “belirsiz” (malignite riski %15–25) olarak tanımlanmaları önerilmiştir.

Tablo 3 İİAB ile karar vermede ultrasonografinin yeri

Nodülün sonografik veya klinik özellikleri	İİAB için önerilen nodül eşiği	
Yüksek risk öyküsü^a		
Sonografik olarak şüpheli OLAN nodül ^b	> 5 mm	Öneri A
Sonografik olarak şüpheli OLMAYAN nodül ^b	> 5 mm	Öneri I
Anormal servikal lenf nodları	Tamamı ^c	Öneri A
Nodülde mikrokalsifikasyon varlığı	≥ 1 cm	Öneri B
Solid nodül		
VE hipoekoik	>1 cm	Öneri B
VE izo – hiperekoik	≥1-1.5 cm	Öneri C
Mikst kistik-solid nodül		
Herhangi bir şüpheli sonografik bulgu VARLIĞI ^b	≥1.5-2.0 cm	Öneri B
Herhangi bir şüpheli sonografik bulgu YOKLUĞU	≥2.0 cm	Öneri C
Süngerimsi nodül	≥2.0 cm ^d	Öneri C
Tamamen kistik nodül	İİAB gereksiz ^e	Öneri E

Bir tiroid nodülünde bazı sonografik özelliklerin bulunması durumunda kanser olasılığı daha yüksektir. Bunlar; normal tiroid parankimine göre nodülün hipoekojen olması, nodül içi vaskülarite artışı, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyonların varlığı, halo yokluğu ve nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olmasıdır. Malignite için spesifik olmakla birlikte sensitif olmayan şüpheli servikal lenfadenopati dışında, hiçbir sonografik bulgu tek başına veya birlikte tüm malign nodülleri saptamaya yeterli değildir. Ancak bazı

özellikler ve bunların kombinasyonu malignite için yüksek prediktif değer taşımaktadır. Ayrıca papiller ve folliküler tiroid kanserinin sonografik görüntüsü de birbirinden farklıdır. PTK genellikle solid veya predominant solid ve hipoeoik olup, sıklıkla infiltratif düzensiz sınırlı ve artmış nodüler vaskülariteye sahiptir [56].

Kolloidden ayırt etmek güç olsa da, eğer varsa, mikrokalsifikasyonlar PTK için oldukça spesifiktir. Folliküler tiroid kanseri ise tam tersine izo veya hiperekoik olup, kalın ve düzensiz bir halo içerirken, mikrokalsifikasyon içermez. 2 cm.nin altındaki folliküler kanserlerde metastaz yoktur veya çok nadirdir. Bazı sonografik görünümde de benign nodüller için ileri derecede tanı koydurucu olabilir. Tamamen kistik bir nodül nadir görülmesine rağmen (tüm nodüllerin <%2'si) çok büyük ihtimalle benignidir. Buna ek olarak nodül hacminin yarısından fazlasının multipl mikrokistik içerikle dolu olması şeklinde tanımlanan, süngerimsi görünüm %99.7 oranında benign tiroid nodülünü işaret eder. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bu görünüme sahip 360 nodülden sadece 1 tanesinde malignite saptanmış olup[57], başka bir çalışmada ise süngerimsi görünümün malignite için %98.5 oranında negatif prediktif faktör oluşturduğu bildirilmiştir[58]. Gelişmekte olan ve gelecek vaat eden sonografik bir teknik olan elastografinin ise prospektif çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır [59].

Bir santimetreden küçük nodüller için rutin İİAB incelemesi gereksizdir. Ancak mikrokalsifikasyonlar içeren solid hipoeoik nodülün varlığı yüksek ihtimalle PTK düşündürür. Çoğu mikropapiller karsinom tesadüfen saptansa da, özellikle 5 mm.nin üzerindeki boyutlardaki lezyonlar klinik olarak anlamlı olabilir [60]. Bu tür nodüllerin beraberinde klinik veya görüntüleme ile saptanmış anormal lenf nodları vardır [61, 62]. Bu nedenle, 1 santimetreden küçük şüpheli bir nodül görüntülendiğine, lateral boyun ve santral boyun lenf nodları da sonografik olarak incelenmelidir. Anormal bir lenf nodunun saptanması durumunda İİAB ile değerlendirilmesi gerekir. Bunların dışında, 1 cm.den küçük nodüllerde İİAB düşünülmesi için malignite açısından yüksek risk taşıması gereklidir. Bu riskler;

1. Ailede PTK öyküsü [63],
2. Çocukluk çağında eksternal radyasyona maruz kalma[64],
3. Çocukluk veya adolesan dönemde iyonize radyasyona maruz kalma [65],
4. Tiroid kanseri nedeniyle hemitiroidektomi öyküsü ve
5. FEG-PET pozitif tiroid nodülleri.

Mikst solid-kistik nodüller ve özellikle %50'den fazla kistik komponenti olan nodüllerde İİAB değerlendirmesi genellikle solid komponente (özellikle de vasküler komponent) yönelik olarak yapılır. Bu yolla özellikle semptomatik hastalarda kist drenajı da sağlanabilir. İİAB, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. Palpe edilemeyen, kistik veya tiroid posteriorunda bulunan nodüller için US eşliğinde İİAB önerilir.

1.3.3. İİAB örneklerinin sitopatolojik olarak yorumlama prensipleri nelerdir?

Nondiagnostik sitoloji: Nondiagnostik biyopsiler daha önce belirlenmiş spesifik sitolojik yeterlilik kriterlerini taşımayan biyopsilerdir (bir nodülden en az iki aspiratta elde edilen ve her birinde 10–15 hücre bulunan en az 6 folliküler hücre grubu). Sitolojik olarak tanı konamayan ilk denemeden sonra US eşliğinde yapılan ikinci denemede başarı ihtimali solid nodüllerde %75, kistik nodüllerde ise %50'dir. Bu nedenle, bazı biyopsilerin US eşliğinde tekrarlanması gerekebilmektedir ve özellikle biyopsi alınır alınmaz hasta başında yapılacak sitolojik değerlendirmeler, başarı oranını artıracaktır. Buna rağmen nodüllerin %7 kadarında tekrarlanan biyopsilerle tanı konulamaz ve cerrahi esnasında malign oldukları saptanabilir.

Tanı konamayan ilk sitolojik tetkikten sonra nodüle US eşliğinde İİAB tekrarı yapılmalıdır. Tekrarlayan aspiratlarda tanı konamayan kısmi kistik içeriğe sahip nodüllerin yakın takibi veya cerrahi eksizyon gerekir. Tanı konamayan nodül solid ise cerrahi kuvvetle düşünülmelidir. Eğer sitolojik tetkikin sonucu PTK için tanısal veya şüpheli ise, cerrahi tavsiye edilir [56].

İndeterminate sitoloji (önemi belirlenemeyen folliküler lezyon, foliküler veya Hürthle hücreli neoplazm, atipi): “Folliküler neoplazm” veya “Hürthle hücreli

neoplazm” olarak rapor edilen belirsiz sitoloji, İİAB örneklerinin %15-30’unda bulunur ve %20–30 malignite riski taşır. Her ne kadar prediktif değeri hala düşükse de; erkek cinsiyet, nodül boyutu (>4 cm) ve ileri yaş gibi bazı klinik belirtiler ile atipinin varlığı gibi sitolojik belirtiler, bu tür hastalarda malignite tanısını güçlendirebilir. Galektin 3, sitokeratin, BRAF gibi bazı moleküler belirteçler de belirsiz nodüllerin malignite açısından tanısal doğruluğunu artırmak için değerlendirilebilir. Yakın geçmişte yapılan geniş prospektif araştırmalar BRAF, ras, RET/PTC gibi genetik belirteçler ve Galektin 3 gibi protein belirteçlerin belirsiz tiroid nodüllerinin preoperatif tanısal doğruluğunu artırdığını göstermektedir. Bu belirteçlerin bir kısmı laboratuarlarda genel kullanıma girmekle birlikte henüz yaygın bir klinik kullanım alanı bulabilmiş değildirler. Gelecekte bu moleküler belirteçlerin bazılarının kombine kullanımı İİAB ile belirsiz sitolojik özellikler gösteren hastaların tanı ve tedavisinde daha etkin hale geleceği muhtemeldir.

Son zamanlarda, malign nodülleri belirsiz olanlardan ayırmak amacıyla 18FDG-PET taraması kullanılmıştır. 18FDG-PET malignitede göreceli olarak yüksek sensitiviteye ve düşük spesifiteye sahip olup, bu konudaki çalışmaların sonuçları arasında büyük farklar bulunmaktadır.

İİAB ile belirsiz sitoloji saptanan hastalarsa BRAF, RAS, RET = PTC, Pax8-PPAR γ veya Galektin-3 gibi moleküler belirteçlerin kullanımı düşünülebilir. Bu kılavuz belirsiz tiroid nodüllerinin tanı doğruluğunu artırmak için 18FDG-PET’in rutin klinik kullanımı konusunda olumlu veya olumsuz bir öneride bulunmamaktadır.

Sitoloji foliküler neoplazm olarak rapor edildiğinde, eğer daha önce yapılmamışsa ve serum TSH değerleri de normal-düşük arasında ise, I¹²³ tiroid taraması düşünülebilir. Eğer sonuç otonom bir nodül ile uyumlu değilse lobektomi veya total tiroidektomi düşünülmelidir.

Eğer sitoloji “şüpheli papiller karsinom” veya “Hürthle hücreli kanser” olarak rapor edilirse, radyonüklid taramaya gerek yoktur ve lezyonun büyüklüğü ile diğer risk faktörlerine bağlı olarak lobektomi veya total tiroidektomi önerilir.

Benign Sitoloji: Eğer nodül sitolojisi benign ise, ileri tanısal araştırma veya tedavi rutin olarak gerekli değildir.

Multinodüler tiroid bezi veya multinodüler guatrlar malignite açısından nasıl değerlendirilmelidir?

Multipl tiroid nodülü olan hastalar da soliter nodülü olan hastalar kadar malignite riskine sahiptir [66, 67]. Malignite riski nodül sayısından bağımsız olarak her hastada aynı olmasına rağmen, soliter nodüllerin nonsoliter nodüllerden daha fazla malignite riskine sahip ($p<0.001$) olduğunu bildiren büyük bir çalışma da bulunmaktadır [68]. Nodülleri tanımlamak için US yapılmalıdır. Ancak sadece “en büyük” veya “dominant” nodüle aspirasyon yapılırsa, bir tiroid kanseri atlanabilir [67]. Serum TSH’sının düşük veya düşük-normal aralığında bulunan hastalarda radyonüklid inceleme düşünülmelidir. Bu inceleme sonrasında hipofonksiyonel olduğu saptanan hastalara ise İİAB uygulanmalıdır.

1 cm.den büyük boyutlu iki veya daha fazla tiroid nodülü varlığında, tercihen şüpheli sonografik görünümlü olan nodül aspire edilmelidir. Eğer nodüllerde şüpheli sonografik görünüm yoksa ve ultrasonda birbirine benzer birleşmekte olan nodüller varsa malignite olasılığı düşüktür ve sadece en büyük nodülün aspire edilmesi, diğerlerinin ise seri US takibi uygundur.

Serum TSH konsantrasyonunun düşük-normal veya düşük seviyede olması otonom nodül(ler)in varlığını düşündürür. Bu durumda ^{99m}Tc perteknetat veya I^{123} taraması yapılmalı ve 1–1.5 cm.den büyük tüm nodüllerin fonksiyonunu saptamak için US ile karşılaştırılmalıdır. İzofonksiyonel veya nonfonksiyonel nodüller arasından ultrasonografik olarak şüpheli özellikler gösterenlere İİAB yapılmalıdır.

1.3.4. Tiroid nodülleri olan hastaların en iyi uzun süreli takip yöntemi hangisidir?

Benign olarak rapor edilen tiroid nodülleri, özellikle de 4 cm.nin üzerinde iseler, düşük de olsa göz ardı edilemeyecek bir oranda (%5) yanlış negatiflik

ihtimali nedeniyle takip gerektirirler [54, 69]. Benign nodüllerin boyutlarında azalma olabilirse de, sıklıkla yavaş bir artış söz konusudur [70]. Sitolojik olarak benign ve 2 cm.den büyük tiroid nodüllerinin 38 ay boyunca ultrasonografik olarak izlendiği bir çalışmada, benign ve malign nodüllerin büyüme oranları arasında bir fark saptanmamıştır[71].

Nodül büyümesinin kendisi malignite açısından patognomonik olmamakla birlikte biyopsi tekrarı için bir endikasyondur. Mikst solid-kistik nodüllerde biyopsi tekrarına solid komponentteki büyümeye bakılarak karar verilmelidir. Benign sitoloji olarak rapor edilen nodüllerdeki yanlış negatiflik oranları palpasyonla yapılan İİAB'de %1–3 iken [53, 72, 73], US eşliğinde yapılanlarda %0.6 civarındadır[53]. Fizik muayene ile nodülün boyutunun doğru olarak tahmin edilmesi USG ile yapılan kontrollere göre daha düşük ihtimal olduğundan [74], klinik olarak belirgin değişikliklerin USG ile yapılan seri kontrollerle takibi daha uygun olacaktır. Nodül büyümesi tanımı veya biyopsi tekrarı için eşik değeri konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı gruplar bu sınır için nodül hacmindeki %15'lik artışı önerirken, diğerleri nodül boyutundaki ortalama değişikliğin ölçülmesini önermektedir[70, 75]. Kabul edilebilir bir büyüme tanımı; iki veya üç boyuttaki minimum 2 mm.lik artışla birlikte nodül boyutundaki %20 artıştır. Bu da Brauer ve arkadaşları tarafından saptanan ve minimal belirgin reproduktif değişiklik olan %50'lik nodül hacim artışına denk gelmektedir [76]. Bu yazarlar; nodül hacmindeki en az %49 ve daha fazlası değişikliklerin “nodülün küçülmesi veya büyümesi” olarak tanımlanabileceğini ve gelecekte %50'nin altındaki hacim değişikliklerinin belirgin değişiklik olarak tanımlanmayacağını öne sürmektedirler. Birçok çalışmada eşik değeri olarak kullanılan nodülün %50'den fazla küçülmesi veya büyümesinin uygun ve güvenli olduğu ve bu olgulardaki malign tümörlerde biyopsi tekrarları sonucu gelişen yanlış negatiflik oranlarının düşük olduğu görülmektedir [77, 78].

İlk İİAB'de benign olarak değerlendirilen tiroid nodülleri 6–18 ay seri US incelemeleri ile takip edilmelidir. Eğer nodül boyutu stabil ise (yani, hiçbir nodülün hacminde %50'den fazla bir değişiklik varsa veya solid nodüllerin ya da mikst solid-kistik nodüllerin solid komponentinin en az iki boyutunda %20'den

fazla büyüme varsa) bir sonraki klinik muayene veya US ile takip aralığı daha uzun olabilir (örneğin 3–5 yılda bir) [56].

Eğer nodülde palpasyonla veya sonografik olarak büyüme söz konusu ise (nodülün hacminde %50'den fazla bir değişiklik yoksa veya mikst solid-kistik nodüllerin solid komponentinde ya da solid nodülde 2 mm.lik artışla birlikte en az iki boyutunda %20'den fazla büyüme yoksa) tercihen US eşliğinde İİAB tekrarı uygulanmalıdır [56].

Sitolojik olarak benign olarak saptanan kistik nodüller hastaların %60–90'ında beklendiği üzere nüks açısından (tekrar sıvı dolması) takip edilmelidirler [79, 80]. Böyle tekrarlayan semptomatik kistik sıvı dolumu olan hastalarda hemitroidotomi şeklindeki cerrahi veya kist içine perkütan etanol enjeksiyonu (PEE) uygun bir yaklaşım olabilir. Yapılan 4 çalışmada PEE'nin başarı oranı %75–85 olarak saptanırken basit kist boşaltımı veya salin enjeksiyonunda bu oran %7–38 olarak bildirilmiştir. Bu oranlara en az iki PEE'den sonra ulaşılmıştır. İşlemin komplikasyonları arasında hafif veya orta derecede lokal ağrı, flushing, baş dönmesi ve disfoni sayılabilir. Kozmetik kaygılar ve bası semptomlarının varlığı durumunda tekrarlayan benign sitolojiye sahip kistik nodüllerin cerrahi olarak çıkarılması veya PEE düşünülmelidir[79-82].

Benign tiroid nodüllerinde medikal tedavinin rolü nedir?

Birden fazla randomize kontrollü çalışmadan ve üç meta-analizden elde edilen sonuçlar, serum TSH seviyesini subnormal seviyede baskılayan tiroid hormon tedavisinin, özellikle iyottan fakir diyetle beslenen bölgelerde, nodül boyutunu azaltmada ve yeni nodül oluşumunu engellemede kullanılabileceğini göstermektedir[83-85]. Yeterince iyot alınabilen bölgelerdeki veriler kısıtlı olup, geniş çalışmalarda levotiroksin (LT4) ile TSH baskılanması sonucunda tiroid nodüllerinin sadece %17-25'inde %50'den fazla küçülme görülmüştür. Yeterince iyot alınabilen bölgelerde benign tiroid nodülleri rutin supresyon tedavisi önerilmez.

Tekrarlayan biyopsilerde benign olarak saptanan nodüller büyümeye devam ediyorsa, semptomlar ve klinik kaygıya dayalı olarak sürekli izlem veya

cerrahi müdahale düşünülmelidir. Bu hasta grubu için LT4 kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur [56].

1.3.5. Sitolojik Raporlama:

İİAB sitoloji raporlarında patoloğların kullandığı tek bir sınıflama sistemi yoktur. İİAB'nin uygulamaya girmesinden bu yana değişik merkezlerin raporlarında birçok sınıflama sistemi kullanılmıştır. Bu sınıflama sistemlerinde terminoloji de değişmektedir. Bu sınıflama sistemleri arasında verilerin doğruluğunu karşılaştırmak son derece güçtür. Ayrıca sınıflama sistemine bağlı olarak işlemin duyarlılık ve özgüllük oranlarında geniş değişim aralıkları gözlenmektedir [86]. Buna ek olarak klinisyenlerle patoloğların sitopatoloji raporlarını ve tanısal terminolojiyi algılamaları arasında da önemli fark olduğu saptanmıştır [87]. Tüm bunlara bağlı olarak bir kurumun raporlama sistemini bilen klinisyenin başka bir kurumdan gelen raporu yorumlaması zor olmaktadır. Son zamanlarda birçok kurumda birkaç klavuzun önerilerine göre raporlama sistemleri kullanılmaktadır. Fakat bu raporlama sistemleri arasında da bazı farklılıklar bulunmaktadır. En sık kullanılan bu sistemler Tablo-4 içerisinde özetlenmiştir. Bu sınıflama sistemlerinden ATA [56] İİAB sonuçlarını 4 kategoriye, AACE/AME/ ETA [37], British-thyroid Association [88] ve Papanicolaou Society of Cytopathology [89] 5 kategoriye, Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute; NCI) [90]'nın düzenlediği Bethesda toplantısında yayınlanan Bethesda sistemi (Tablo-5) ise 6 kategoriye ayırmaktadır. Farklı sayıda kategori içeren bu klavuzlardaki birbiri ile aynı veya birbirine yakın olan kategoriler Tablo-4'de aynı satırda verilmiştir.

İİAB raporlarında bu sınıflama sistemlerinin ve terminolojinin farklılığını ortadan kaldırmak ve ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile 2008 yılında Bethesda'da bir konferans düzenlenmiştir. Bu konferanstaki tartışma ve sonuçlar Bethesda sistemi olarak klavuz şeklinde yayınlanmıştır. Bu özellikle laboratuvar ve hastalara uygun olarak düzenlenebilecek şekilde esnek çerçeveye oturtulan bir çalışma olarak tasarlanmıştır[91]. Klavuzun yayınlanmasından sonra da İİAB değerlendirmelerinde kullanımı giderek artmıştır. Son yıllarda yapılan değerlendirmelerde; Bethesda raporlama sistemi öncesi ayırımı yapılamayan

(indeterminate; belirsiz) grupta yer alan sonuçlar Bethesda sistemi ile tekrar incelendiğinde preparatların %28-47 oranında benign kategoride yer aldığı rapor edilmiştir [92, 93]. Richmand ve ark. [93] daha önce raporlanan İİAS preparatlarını tekrar inceleyip, Bethesda raporlama sistemine göre raporlamışlar ve benign olarak rapor edilen örneklerin son patolojisinde malignite saptanması açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmacılar İİAS’de Bethesda sisteminin uygulanması ile tiroid malignitelerinde aynı tanısal uygunluk oranı korunarak, ayırım yapılamayan kategorideki hasta sayılarını azaltılıp, buna bağlı tiroidektomi sayısının azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Tablo 4 Kılavuzların önerdiği İİAB sonuçları raporlama sistemleri

Kategori	PSC 1997	ATA 2006	BTA 2007	AACE-AME 2010	NCI (Bethesda) 2008
I	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek	Yetersiz örnek
II	Benign	Benign	Benign	Benign	Benign
III	Atipik Hücreler	Kuşkulu Neoplazi Kuşkulu Malign	Kuşkulu FL Kuşkulu FN	Foliküler Lezyon Foliküler Neoplazi	Foliküler Lezyon
IV	-	-	-	-	Foliküler Neoplazi
V	Kuşkulu Malign	-	Kuşkulu Malign	Kuşkulu Malign	Kuşkulu Malign
VI	Malign	Malign	Malign	Malign	Malign
FL: Foliküler Lezyon, FN: Foliküler Neoplazi, PSC:Papanicolaou Society of Cytopathology, ATA: American Thyroid Association, BTA: British Thyroid Association, AACE-AME: American Association of Clinical Endocrinologist/Associazione Medici Endocrinologi, NCI: National Cancer Institute					

Tablo 5 Bethesda sistemi tanısal kategorileri

Kategori	Tanı	Özellik
I	Yetersiz Örneklem/ Undiagnostik	Sınırlı sayıda hücre Foliküler hücre olmaması Yalnızca kist sıvısı içeriği Kötü fiksasyon, koruma Kan, pıhtı artefaktları
II	Benign	Nodüler Guatr Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto) Granülatöz Tiroidit (Subakut) Hiperplastik/adenomatoid nodül Kolloid nodül
III	Önemi Belirsiz Atipi Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon	-
IV	Foliküler Neoplazi Foliküler Neoplazi Kuşkusu	Foliküler Adenom/Kanser Hurthle hücreli Adenom/ Kanser
V	Malignite için Kuşkulu	Papiller kanser için kuşkulu Medüller kanser için kuşkulu Metastatik kanser için kuşkulu Lenfoma için kuşkulu Diğer
VI	Malign	Papiller tiroid kanseri Medüller tiroid kanseri Kötü Diferansiye kanser Anaplastik kanser Squamöz hücreli kanser Miks yapıda kanser Non-Hodgkin lenfoma Diğer

1.3.6. İnce iğne aspirasyon sitoloji sonuçlarına göre tedavi ve izlem seçenekleri

Bu bölümde İİAB raporlarının klinik olarak değerlendirilmesinde ve kategorilerde uygulanabilecek tedavi alternatifleri açısından son zamanlarda daha fazla kullanım alanı bulan Bethesda sistemindeki kategoriler dikkate alındı. Bunun nedeni de ATA'nın 4 kategorilik klavuzunda folliküler neoplazi ile kanser şüphesi aynı kategori içinde sınıflanmış olmasıdır [56]. Çünkü bu sınıftaki lezyonların kanser oranları birbirinden oldukça farklıdır. Buna bağlı olarak AACE-AME/ ETA klavuzunda folliküler lezyon/neoplazi ve kanser şüphesi ayrı kategorilere ayrılmıştır. Ayrıca folliküler lezyon/neoplazi kategorisini folliküler lezyon ile neoplazi arasında net sitolojik kriterler olmadığı için ayrılmasının uygun olmadığı belirtilmiştir [37]. Bethesda sınıflamasında ise folliküler lezyon ve folliküler neoplazide kanser oranları farklı olduğu için, bunlar da ayrı

kategorilere ayrılmıştır [90, 91]. Bethesda sisteminde bazı kategorilerde tek isim üzerinde görüş birliği sağlanamadığı için 2 isim birlikte kullanılmıştır. Bu sistemde 6 kategorideki tanısal olasılıklar Tablo-5’de, kategorilere göre kanser riskleri ve genel tedavi yaklaşımları, Tablo-6’da, İİAB tekrar endikasyonları ise Tablo-7’de özetlenmiştir.

Tablo 6 Bethesda sisteminde malignite riski ve tedavi önerileri

Tanısal Kategori		Malignite Riski (%)	Yaklaşım Önerileri
I	Yetersiz örnekleme		US-İİAB Tekrarı
II	Benign	0-3	Klinik Takip
III	Önemi Belirsiz Atipi/foliküler lezyon	5-15	İİAB Tekrarı
IV	Foliküler neoplazi/kuşkusu	20-30	Cerrahi (lobektomi)
V	Malignite için kuşkulu	60-75	Cerrahi
VI	Malign	100	Cerrahi

Tablo 7 İİAB tekrarı endikasyonları

İlk İİAB’de yetersiz örnekleme
Büyüyen nodüller
Rekürren kistik nodüller
İzlenen nodüller >4 cm
İzlenen benign nodüller
Baskılama tedavisi ile küçülmeyen nodüller

1.3.7. Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon Kategorisi

Bethesda sınıflamasına göre, foliküler kaynaklı lezyonlarda tespit edilen malignite oranları birbirinden farklı olduğu için bu kategori 2 alt kategoriye ayrılmıştır [7, 8]. AACE-AME/ ETA klavuzunda ise foliküler lezyon ile

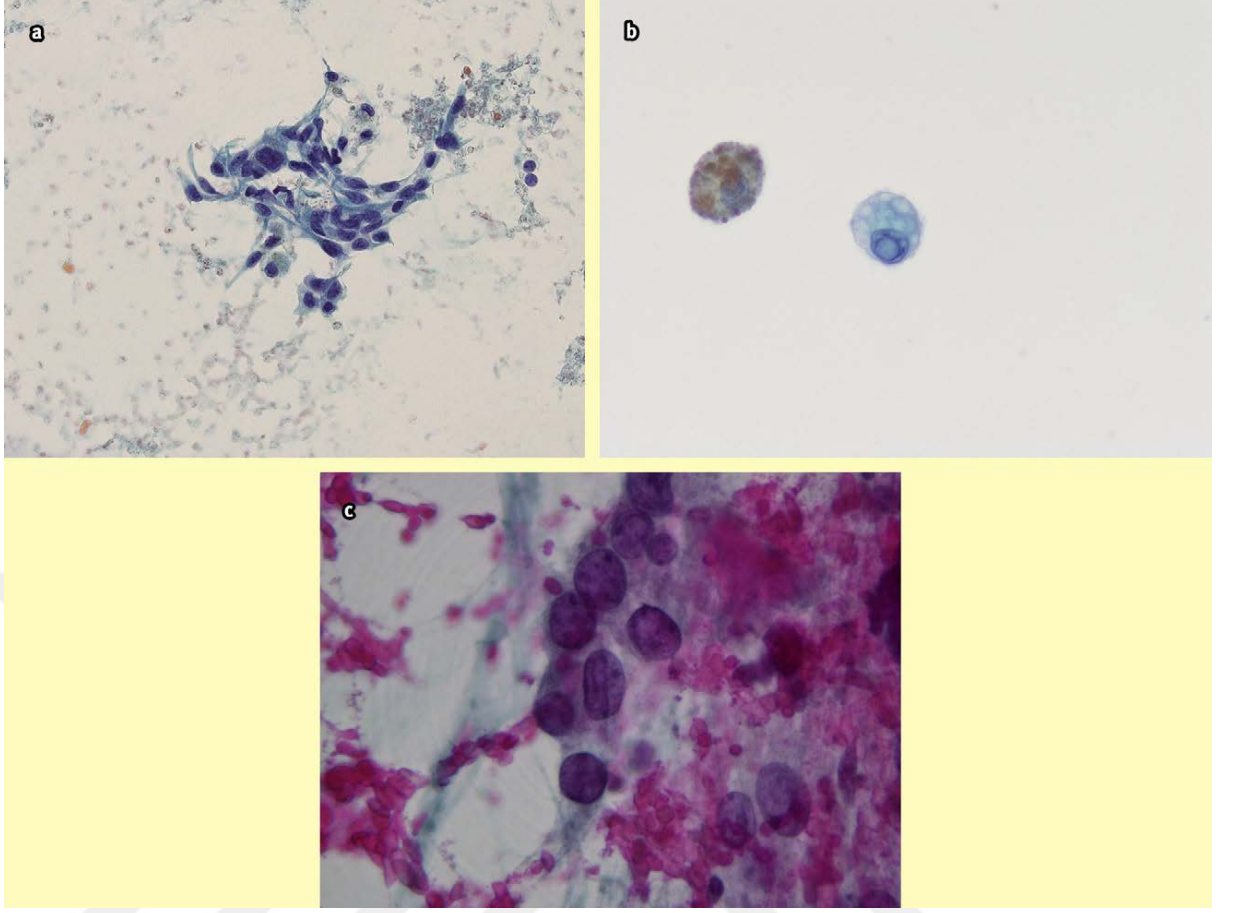
folliküler neoplaziyi ayıracak net sitolojik kriterler olmaması ve daha kompleks olması nedeni ile özel tiroid merkezleri dışında bu ayrımın yaygın olarak uygulanamayacağı belirtilmektedir [37]. Bethesda sınıflamasında folliküler kaynaklı lezyonların bir alt grubu olarak kabul edilen önemi belirsiz folliküler lezyonlar (Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion; AUFL) için çeşitli yayınlarda farklı isimlerin kullanıldığı görülür ve terminoloji konusunda ortak görüş yoktur. Bunlar; atipik folliküler lezyon, hücrel folliküler lezyon, önemi belirsiz atipik hücreler, atipi/sınır kategorisi, önemi belirsiz atipi, neoplazi için belirsiz, atipik hücrel lezyon olarak sıralanabilir [3, 5-8]. Gerek tanım farklılıklarına bağlı gerekse bu kategorideki tüm olguların ameliyat edilmemiş olması nedeniyle bu lezyonlarda saptanan malignite oranları da değişmektedir. Genel olarak bakıldığında çeşitli serilerde bu kategorideki lezyonlarda malignite saptanma oranlarının %5-15 arasında değiştiği görülür [3, 94-96]. 2007 yılında yayınlanan iki büyük serinin birinde [5] atipik hücrel lezyon olarak geçen bu tanının oranları %3 ve %6 olarak belirlenmiştir [5, 6]. Bu yazarlar kategorinin sınırlandırılması için gerekli çabanın gösterilip, oranın %7'yi geçmemesi gerektiğini ileri sürmektedirler. Genel olarak bakıldığında bu kategori benign kategoriye göre daha yüksek malignite riskine sahiptir [5].

Bu kategorinin spesifikliğı ve pozitif prediktif değeri düşük olduğu için uygulanacak izlem ve tedavi seçenekleri de tartışmalıdır. Bu kategori ile ilgili; İİAB ve US tekrarı ve/veya sintigrafik çalışmalar önerilmektedir [7, 8]. Bunlardan ilk değerlendirilmesi gereken İİAB tekrarıdır.

İİAB tekrarı yapılan olguların sadece %20-30'unda AUFL tanısı yeniden konmaktadır [3, 6, 97]. Bu bağlamda olguların yaklaşık %60-80'i diğer tanısıl bir kategoriye yer değiştirebilmekte ve bunların yaklaşık %50'si ise benign tanı olarak izlenmektedir [3, 6]. Faquin ve Baloch [97] bu kategorideki hastalardan cerrahi uygulananlarda, İİAB tekrarı yapılanlarda %27, İİAB tekrarı yapılmayanlarda ise %15 malignite saptamışlardır. Bu çalışmalar AUFL tanısı alan olgularda İİAB tekrarının önemli olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca likit bazlı sitoloji ve ilgili konuda değinilmiş olan immunohistokimyasal çalışmaların tanısıl doğruluğı arttırabileceğı de bildirilmektedir [8, 37, 98].

AUFL kategorisindeki hastalarda diğerk yaklaşıım şekli tekrar US yapılmasıdır ve bu yöntem bu kategorideki hastaların cerrahiye verilmesi ya da tekrar İİAB yapılarak izlenmesi konusunda yardımcı olabilir. US’de malignite için kuşku kriterlerden birden fazlasının saptanması durumunda cerrahi girişim ön planda düşünölebilir. Ayrıca klinik olarak kanser için yüksek risk faktörlerinin varlığında da cerrahi düşünölmelidir [37, 56]. Bunların dışında kalan hastalar izleme alınarak 3-6 ay sonra İİAB’nin tekrarlanması uygundur. İİAB tekrarında AUFL veya folliköler neoplazi saptanırsa cerrahi girişim ön plana çıkarılmalıdır [7, 8].

AUFL’de üçüncü yaklaşım şekli özellikle TSH’si düşük veya normalin alt sınırında olan hastalarda I¹²³ sintigrafisi yapılmasıdır. Eğer nodöl hiperaktif ise klinik olarak izlenebilir ve 3-6 ay sonra İİAB tekrarlanır. Eğer nodöl soğuk ise cerrahi düşünölmelidir [8]. Eğer hasta cerrahi için uygun değilse tekrarlanan US ile yakın klinik izleme alınabilir.



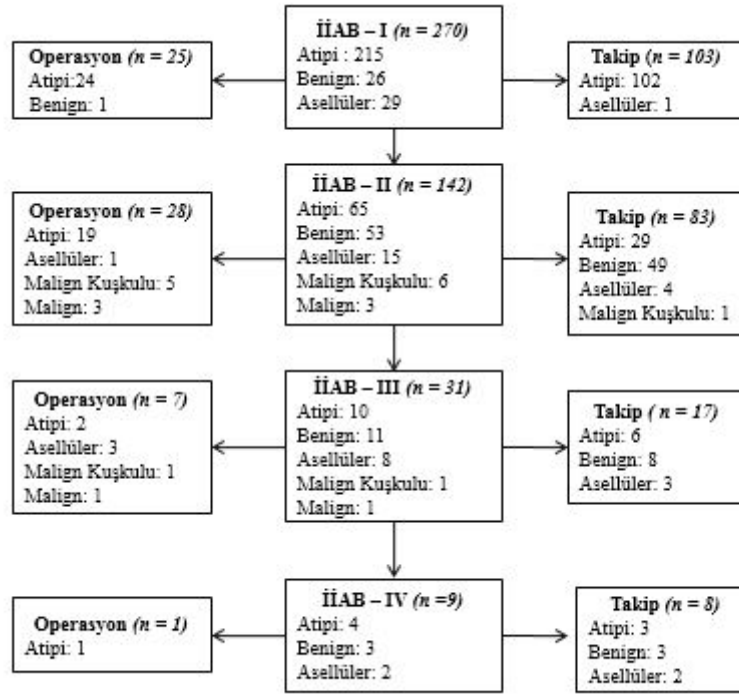
Şekil 4 İİAB sitolojisinde atipi görünüşleri

2. HASTALAR VE METOD

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları veya Girişimsel Radyoloji kliniklerinde malignite şüphesi endikasyonu ile Ocak 2010 ile Temmuz 2016 tarihleri arasında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılan 3371 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yapılan ilk İİAB veya 3-6 ay süre ile tekrar uygulanan İİAB sonuçlarına istinaden Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Radyoloji ve Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dallarının katılımı ile gerçekleştirilen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tiroid Konseyinde değerlendirilerek İİAB sitolojisi “önemi belirsiz atipi” olan ve tiroidektomi operasyonu kararı alınan 61 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik verileri, yapılan İİAB sonuçları, ek hastalık varlığı verileri çalışma sürecinde kullanılan hastane bilgi yönetim sistemleri aracılığı ile toplandı. Yapılan çalışmaya dair etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak İİAB’de önemli belirsiz atipi sonucunu takiben tiroid lobektomi veya total tiroidektomi operasyonu yapılması olarak belirlendi. Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak çıkartılan operasyon materyallerinin patolojik olarak incelenmesi belirlendi.

Çalışmada, belirlenen süreç içerisinde İİAB yapılan 3371 hasta, retrospektif olarak incelendi ve bunların içerisinde atipi sonucu gelen 270 hasta belirlendi. Yapılan ilk İİAB neticesinde hastaların 25 tanesi ameliyata alınırken, 103 tanesi rutin Endokrin Poliklinik kontrolü ile takip edildi ve 142 tanesine ise 2-6 ay süre sonra ikinci İİAB yapıldı. İkinci İİAB sonucuna göre hastaların 28’i ameliyat edildi. 83 hasta takip edilirken, 31 hastaya ise üçüncü İİAB uygulandı. Üçüncü İİAB neticesinde hastaların 7’si opere edildi. 17 hasta takibe alınırken, hastaların 9’unda dördüncü bir İİAB gereksinimi duyularak tekrar biyopsi alındı. Dördüncü İİAB yapılan hastalardan sadece 1 tanesi ameliyata alınırken geri kalan 8 tanesinde medikal takipte kaldığı görüldü. Çalışmanın akış şeması Şekil-1 içerisinde verilmiştir.

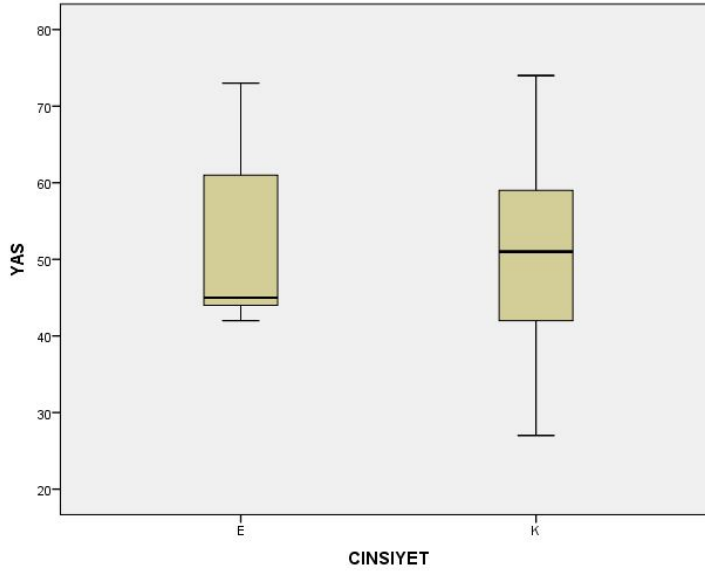


Şekil 5 Çalışma akış şeması.

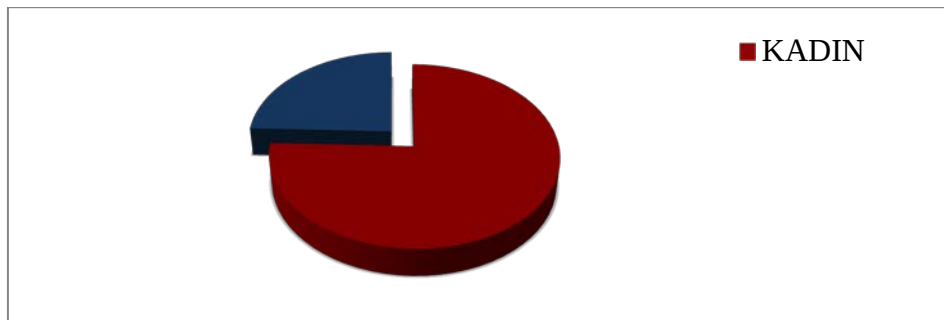
Hastalara ait verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS v20 (IBM) programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler, ortalama, standart sapma, ki kare testi, bağımsız örnekler arasındaki fark testi ve sensitivite, spesifite analizleri ile değerlendirildi. Elde edilen veriler %95 güvenilirlik aralığına göre incelenip, 0,05’den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

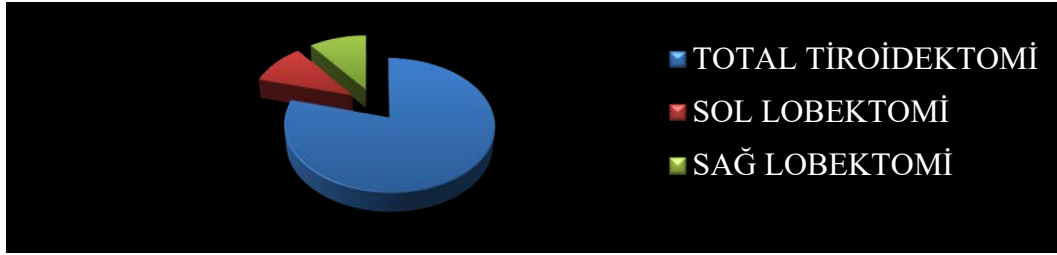
Çalışmaya dahil edilen hastaların %24,6'sı (n=15) erkek, %75,4'ü (n=46) kadın olup kadın:erkek oranı yaklaşık olarak 3:1 olarak görüldü. Tüm çalışma grubunda yaş ortalaması $50,9 \pm 11,69$ (min:27, max:74) olduğu görüldü. Yaş ortalamaları cinsiyetlere bağlı olarak değerlendirildiğinde erkekler için $52,07 \pm 11,27$ kadınlar için $50,50 \pm 11,92$ olduğu görüldü (Şekil-5). Yapılan değerlendirmede cinsiyetler arasında yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,887$).



Şekil 6 Kadın ve erkekler arasında yaş dağılımları



Şekil 7 Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımları



Şekil 8 Operasyon türlerinin dağılımları.

Çalışma sürecinde opere edilen hastalar, uygulanan operasyon prosedürlerinin dağılımları açısından incelendiğinde, %77'sine (n=47) total tiroidektomi, %11,5'una (n=7) sol tiroid lobektomi ve %11,5'una (n=7) da sağ tiroid lobektomi operasyonu uygulandığı görüldü (**Şekil 7**). Sağ veya sol lobektomi nihai patolojilerinde saptanan malignite oranları ile total tiroidektomi ameliyatı nihai patolojilerinde saptanan malignite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülemedi (p=0,197).

Çalışma sürecinde tiroid malignitesi şüphesi ile İİAB yapılan 3371 hasta içerisinde 270 hastada atipi saptandı ve çalışmamızda “ÖBA” görülme oranı %8 olarak bulundu.

Hastalardan yapılan İİAB sitolojilerinden elde edilen sonuçlar ile operasyon materyallerinden çalışılan patoloji sonuçlarının çapraz olarak değerlendirilmesi **Tablo-8** içerisinde verilmiştir. Bu tabloya istinaden birinci İİAB sitolojisi ÖBA olarak bildirilen 28 hastanın ikinci İİAB sitolojileri; 15 hastada ikinci kez ÖBA, 1 hastada benign, 3 hastada aselüler, 6 hastada malign kuşkulu ve 3 hastada da malign olarak bildirilmiş. İki kez üst üste ÖBA sitolojisi olan 15 hastanın nihai patolojisinde; %80'inin benign (n=12) ve %20'sinin (n=3) malign olarak bildirildiği görülmüştür.

Sağ tarafa lateralize tiroid nodülüne yönelik birinci İİAB sitolojisi ÖBA ve ikinci İİAB sitolojisi benign olarak bildirilen 1 hastaya total tiroidektomi ameliyatı uygulanmış ve ameliyat materyalinden yapılan nihai patoloji incelemesi sonucu malign olarak bildirilmiştir. Birinci İİAB sitolojisi atipi, ikinci İİAB

sitolojisi malign kuşkulu olarak belirtilen 6 hastanın ameliyat materyallerine ait nihai patolojik incelemede, %20'sinde (n=1) benign, %80'inde (n=5) malign sonuç bildirilmiştir. Birinci İİAB sitolojisi atipi, ikinci İİAB sitolojisi malign olarak bildirilen 3 hastanın ameliyat materyallerine ait nihai patolojik incelemede, hastaların %66,7'sinde (n=2) benign, %33,3'ünde (n=1) malign sonuç bildirilmiştir. Nodüler tiroid patolojisi nedeni ile İİAB yapılan ve sonrasında ameliyata alınan hastaların operasyon materyallerinin patolojik incelemesi ise %29'5 (n=18) malign %70'5 benign olarak bildirilmiştir.

		PATOLOJİ SONUCU				
İİAB – I	İİAB – II	BENİGN		MALİGN		TOPLAM
		N	%	N	%	N
ATİPİ	ATİPİ	12	80,0	3	20,0	15
	BENİGN	0	0,0	1	100,0	1
	ASELLÜLER	2	50,0	1	50,0	3
	MALİGN KUŞKULU	1	20,0	5	80,0	6
	MALİGN	2	66,7	1	33,3	3
BENİGN	ATİPİ	3	100,0	0	0,0	3
	BENİGN	0	0,0	0	0,0	0
	ASELLÜLER	0	0,0	0	0,0	0
	MALİGN KUŞKULU	0	0,0	0	0,0	0
	MALİGN	0	0,0	0	0,0	0
ASELLÜLER	ATİPİ	4	100,0	0	0,0	4
	BENİGN	0	0,0	0	0,0	0
	ASELLÜLER	1	100,0	0	0,0	1
	MALİGN KUŞKULU	0	0,0	0	0,0	0
	MALİGN	0	0,0	0	0,0	0

Tablo 8 İİAB sonuçları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Hastalara yapılan ilk İİAB sitolojisinin özgüllük, duyarlılık, pozitif tanısal değer ve negatif tanısal değer açısından yapılan değerlendirmelerinde, duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %5 olduğu gözlemlendi. Bu sonuca istinaden ilk İİAB ile

malignite vakalarının %100'ü yakalanabilirken, gerçekte benign etiyolojiye sahip olguların ise sadece %5'ini benign olarak nitelendirilebildiği görüldü. Yapılan birinci İİAB'ın pozitif tanısal değeri %30, negatif tanısal değeri ise %100 olarak görüldü. Bu veriler ışığında yapılan ilk İİAB sitolojisi sonucu “önemi belirsiz atipi” olarak verilen hastaların %30'unun nihai patolojide malignite olarak bildirildiği, benign dediği hastaların ise %100'ünün nihai patolojide benign olarak bildirildiği izlendi.

Birinci İİAB sitolojisi ÖBA şeklinde bildirilen hastalara yapılan ikinci İİAB'nin malignite açısından duyarlılığı %75, özgüllüğü ise %0 olarak görüldü. Birinci İİAB sonucunda atipi gelen hastaların ameliyat materyallerinin patolojik incelemesi neticesinde %38,8 (n=7) oranda malign, %61,2 (n=18) oranda ise benign olarak bildirildiği, ikinci kez yapılan İİAB sonucunda ameliyat edilen hastaların ameliyat materyallerinin patolojik incelemesi neticesinde %44 oranda malign, %56 oranda ise benign sonuç bildirildiği görülmüştür. Yapılan istatistiksel değerlendirmede patolojik inceleme sonucu elde edilen malignite neticelerine yönelik olarak birinci İİAB sonrası operasyon ile ikinci İİAB sonrası operasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenemedi. (p=0,830).

Çalışmaya dahil edilen hastalar 50 yaş limitine göre ≥ 50 yaş ve <50 yaş olarak iki gruba ayrılarak kendi aralarında ameliyat materyalinin patolojik incelemesi (nihai patolojisi) baz alınarak tiroid malignitesi ortaya çıkma durumuna göre değerlendirildiğinde, <50 yaş grubunda malignite görülme oranı %38 (n=8), ≥ 50 yaş grubunda malignite görülme oranı ise %45 (n=10) olarak görülmüş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,786).

Tablo 9 Birinci ve ikinci İİAB hastalarında nihai patoloji ile tanısal karşılaştırma.

Nihai Patoloji İİAB	Malign	Benign
İİAB₁		
Atipi	7	16
Benign	0	1
İİAB₂		
Atipi	3	0
Benign	0	0

4. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri yetişkin kişilerde %4-7 arasında görülebilen, oldukça yaygın bir patolojidir[2]. Tiroid nodüllerinin taranmasında ultrasonografi kullanılması ile insidansı %60 seviyelerinin üzerine çıkmıştır. Tiroid nodüllerinin dikkatli bir muayene ile %4-7 oranla farkedilebileceği klinik olarak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [14, 28, 99]. Klinik muayene esnasında farkedilen tiroid nodüllerinin oranı 60 yaşın üzerinde %5, çocukluk ve adölesan döneminde ise %1,5 düzeyinde olduğu bilinmekte olup [100], Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise bu oranın %2,8 düzeylerinin üzerinde olduğu bildirilmiştir [101]. Çeşitli ülkelerde yapılan otopsi serilerinde tiroid nodülü farkedilme oranı %35-50 düzeylerinden daha yüksek olmakla beraber, muayenede normal olarak saptanan tiroid bezlerinde de ultrasonografik inceleme ile palpasyonla saptanamayacak kadar küçük nodüllerin de gösterilebilir olması, nodüler tiroid patolojilerinin prevalansını değiştirmiştir[102-104].

Tiroid maligniteleri, benign tiroid patolojilerine nazaran daha nadir olarak görülmekle beraber, total tiroid malignitelerinin %1’inden daha azı nodüler tiroid patolojilerinden oluşmakta ve tüm tiroid nodüllerinin ancak %5 kadarı nihai patolojide malign olarak bildirilmektedir [31, 105]. Tiroid bezinde tespit edilen nodüllere yaklaşımdaki ana amaç, gereksiz cerrahi girişimleri önlemek ve İİAB sonucuna istinaden uygulanacak cerrahi yöntemin belirlenmesi amacıyla benign ve malign ayrımının yapılabilmesidir. Bu bağlamda anamnez, cinsiyet, yaş, aile hikayesi, radyasyon maruziyeti öyküsü gibi veriler nodülün değerlendirilmesinde hekime yardımcı olabilse de hiçbirisi kesin olarak tanı koydurucu niteliğe sahip değildir[106]. Malign ve benign tiroid nodüllerinde ayırım için ultrasonografik veya sintigrafik değerlendirmede elde edilen bulgular açısından keskin bir sınır bulunmamaktadır. Fakat burada belirlenen nodüllerden alınan örneklerin sitolojik inceleme açısından ucuz ve güvenilir bir yöntem olan İİAB ile elde edilen sonuçların tanısal olarak kullanılması daha kesin bulgular sağlayabilmektedir [95, 107, 108]. İİAB ile yapılan sitolojik incelemede benign ve aşıkarn malign lezyonların tanısında problem yaşanmamakla beraber, alınan örnekten yapılan değerlendirmeler neoplastik bir oluşumu tam manası ile dışlayamadığı zamanlarda tanısal anlamda zorluklar yaşanabilmektedir[95].

İİAB ile alınan örneklerde yeterli hücresel elemanın bulunduğu durumlarda bile total olarak vakaların %4-15'inde "önemi belirsiz atipi" sonucu bildirilebildiği literatürde belirtilmiştir[109]. Bu belirsiz sonuç durumlarında radyolojik bulgular ve sitopatolojik olarak incelemesi yapılan bazı hücresel belirteçlerin tiroid nodüllerindeki malign-benign ayrımının yapılabilmesinde tanısız olarak yardımcı olabileceği öne sürülmektedir[94]. Tiroid patolojilerinde benign-malign ayrımının yapılmasında kullanılan Bethesda sistemi, benign, şüpheli malign ve malignite tanısı koyulamayan grupları da tanımlamaktadır. Literatürde, Bethesda sistemi ile bildirilen "önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon" kategorilerinde %5-15 arasında değişen bir malignite riski olduğu gösterilmektedir[110].

Hasta serilerinde İİAB sonucunda atipi görülme oranı %3-10 arasında belirtilmiş olmakla beraber, yapılan hasta serilerinde %3-18 arası düzeyler de kabul edilebilir olarak yorumlanmaktadır[31, 105, 111, 112]. Bethesda sistemine göre "ÖBA/önemi belirsiz foliküler lezyon" görülme oranı %7 düzeyinin altında olması önerilmekle birlikte, işlemin yapıldığı merkeze bağlı olarak oldukça heterojen bir dağılım da gözlemlenebilmektedir [27, 113]. Bizim çalışmamızda da bu oran literatür ile uyumlu şekilde %8 olarak görülmüştür. ÖBA oranlarının literatürde belirtilen oranlara yakın olarak bulunmasının, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın bu konudaki tecrübesini yansıtmakta olduğu kanaatindeyiz.

2009-2014 yılları arasında yapılan 51 yayının 145,920 İİAB sitolojisinin değerlendirilmesi ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında İİAB sitoloji sonucu ÖBA olarak bildirilen hastaların tiroidektomi materyallerinin değerlendirilmesi ile verilen nihai patoloji sonuçlarında malignite görülme oranı %23-31 arasında olarak saptamış olup, bu sayıların, işlemin ve değerlendirmenin yapıldığı merkeze bağlı olarak değişiklik göstermesinden dolayı oldukça heterojen dağılım gösterdiğinin üzerinde durulmuştur [114]. Literatürde yer alan diğer çalışmalarda İİAB sitolojisi ÖBA olarak belirtilen hastaların nihai patoloji sonuçlarında malignite görülme oranlarının %6-48 arasında değişiklik gösterebildiği de

belirtilmiştir [113, 115-118]. Bizim çalışmamızda bu oranı literatür ile uyumlu şekilde %29,5 olarak bulduk.

Literatürde yer alan farklı hasta serilerinde tek İİAB veya tekrarlayan İİAB'lere dayalı olarak ameliyat edilen hastalarda gözlenen malignite oranlarına dair olarak oldukça çelişkili bilgiler mevcuttur[110, 116, 117, 119-121]. Shrestha ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, ilk İİAB sitolojisi ÖBA olarak bildirilen hastaların klinik risk faktörleri ile birlikte değerlendirilerek ameliyat edilmesinin ardından, nihai patolojisinde malignite bildirilme oranını %26, tekrarlayan İİAB sitolojisinde de ÖBA görülmesinin ardından ameliyat edilen hastalarda ise nihai patolojide malignite bildirilme oranını %15 olarak belirtmiş, malignite saptanması açısından tekrarlayan İİAB sitolojisi ile ilk İİAB sitolojisi sonrasında ameliyat edilmesine yönelik anlamlı bir fark bulamamışlar fakat, tekrarlayan İİAB sitolojisinin gereksiz ameliyatlardan kaçınmak için yararlı olabileceğini vurgulamışlardır[113]. Yapılan bir diğer çalışmada ise, ilk İİAB sitoloji sonucunun tanı açısından yeterli olamaması ve tekrar İİAB yapılması gerekliliği durumunun %9,9-47,8 düzeyleri arasında değişiklik gösterdiği belirtilmiştir [122]. Aynı çalışmada ilk İİAB sitolojisi neticesinde ameliyat edilen hastaların nihai patoloji sonuçlarında malignite bildirilme oranı %42,1, tekrarlayan İİAB sitolojisi sonuçlarına göre ameliyat edilen hastaların nihai patoloji sonuçlarında malignite bildirilme oranı ise %35,5 olarak saptanmıştır[122].

Hastalarda gereksiz ameliyatlara önüne geçilmesi ve malignite tespitinde isabetliliğin artırılabilmesi için tekrarlayan İİAB sitolojilerinin yapılmasının önerildiği yayınlar ile beraber kaç kez tekrarlayan İİAB sitolojisinin yapılması gerektiğine dair de birbiri ile çelişen nitelikte kanaatler mevcuttur. Fakat tekrarlayan İİAB yapılmasını öneren yayınlardaki ortak görüş ile beraber bizim vardığımız görüş, iki veya daha fazla İİAB yapılması ile birlikte hastanın klinik durumu ve radyolojik bulgularının kombine olarak ele alınarak ameliyat veya takip kararının alınması yönündedir [26, 115, 119-121].

Seo ve arkadaşları, tiroid nodüllerinin malignite riskinin değerlendirilmesine yönelik yapmış oldukları bir çalışmada, yaş (≥ 45), kadın cinsiyet, nodülün maksimum çapının 1,5 cm'den küçük olması, ikiden fazla

ultrasonografik ölçütün varlığı ve iki veya daha fazla İİAB sitolojisinde ÖBA sonucu bildirilmesi parametrelerine tek yönlü analizini yapmışlar ve neticesinde iki veya daha fazla sayıda tekrarlayan İİAB sitolojisinde ÖBA neticesi bildirilmesinin malingite tespit ihtimalini arttırdığını göstermişlerdir (Odds oranı: 14,84 %95 Güven Aralığı 3,04-72,53; $p<0,001$) [26].

Yaptığımız çalışmamızda birinci İİAB sonrası ve tekrarlayan İİAB sonrasındaki malignite oranlarını sırasıyla %38 ve %44 olarak gördük. Yüzdesel oranlar arasındaki gözlenen farka rağmen birinci biyopsi ile tekrarlayan biyopsi sonrası operasyona alınan hastalar arasında malignite görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülemedi ($p=0,83$). Vanderlaan ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, tekrarlayan İİAB sitolojisinin ardından ameliyat edilen hastaların %48,4'ünün nihai patolojilerinde benign sonuç alındığı bildirilmiştir [116]. 7089 hasta ile yapılan bir seride ise tek İİAB sitolojisi ile ameliyat edilen hastalarda İİAB sitolojisi sonucu ÖBA olarak belirtilen hastaların, %75,5'inin ameliyat materyaline istinaden verilen nihai patolojilerinin benign karakterde olduğu gösterilmiştir [123]. Çalışmada tekrarlayan İİAB sonrasında bile %56 düzeyinde benign patoloji ile opere edilen hasta var olduğunu gördük.

Çalışmamızda tiroid nodüllerinde malignite görülme riskinin istatistiksel olarak yaş ile beraber anlamlı artış ortaya koymadığını saptadık. Literatürde de bizim bulgularımızla benzer şekilde, tiroid nodüllerinde malignite gelişimi üzerine yaşın etkili olmadığını belirten yayınlar mevcuttur. Kwang ve arkadaşları, ilk İİAB sitolojisi ÖBA olarak belirtilen hastaların malignite risklerinin belirlenmesine yönelik olarak yapılan çok yönlü analiz neticesinde yaşın malignite riskini etkileyen bir faktör olmadığını belirtmişlerdir [124]. Seo ve arkadaşlarının benzer amaç ile yapmış oldukları çalışmada da uygulanan tek yönlü analiz neticesinde var olan nodülün malign olma potansiyeli üzerinde 45 yaş üzerinde olmanın etkisi olmadığı gösterilmiştir[26]

5. SONUÇLAR

- Çalışma grubunda kadın:erkek oranı 3:1 olarak görüldü.
- Erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı yaş farkı görülmedi.
- Çalışmamızda ÖBA görülme oranı %8 olarak saptandı
- Sağ veya sol lobektomi yapılan hastalar ile total tiroidektomi yapılan hastalar arasında ameliyat materyallerine yönelik malign nihai patoloji açısından fark görülmedi($p=0,197$).
- Yapılan ilk İİAB sitolojisinin, duyarlılığı %100, özgüllüğü %5 pozitif tanısal değeri %30, negatif tanısal değeri %100, tekrarlayan ikinci İİAB sitolojisinin duyarlılığı %75, özgüllüğü %0 olarak görüldü.
- Birinci İİAB sonucu ameliyat edilen hastalar ile iki kez İİAB yapılarak ameliyat edilen hastaların nihai patolojilerinde malignite saptanması açısından fark görülemedi($p=0,830$)
- Hastalarda var olan tiroid nodülünün malign olma riski ile 50 yaşından büyük veya küçük olmak arasında ilişki olmadığı saptandı ($0,786$)

6. ÖZET

Tiroid nodülleri genel popülasyonda %3-7 sıklığında görülmektedir. Tiroid nodülü olan hastalarda İİAB önemli bir tanı aracıdır. İİAB sonuçları için birçok raporlama sistemi mevcuttur ve bunlardan en yaygın kullanılanı Bethesda raporlama sistemidir. Bu retrospektif çalışmanın amacı; tiroid nodülü nedeniyle İİAB uygulanan hastalardaki önemi belirsiz atipi tanı oranlarını tespit etme, bu hastaların daha sonra uygulanan İİAB sonuçlarını değerlendirme, operasyon kararı verilen hastalardaki operasyon tipini, malignite oranlarını belirleme ve literatürle karşılaştırmaktır.

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları veya Girişimsel Radyoloji kliniklerinde benign veya malign tiroid hastalığı endikasyonu ile Ocak 2010 ile Temmuz 2016 tarihleri arasında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılan 3371 hasta retrospektif olarak değerlendirildi ve tiroid lobektomi veya total tiroidektomi operasyonu kararı alınan 61 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada İİAB sonucunda atipi görülme oranı %8 bulundu. İİAB sonuçlarının nihai patoloji sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi sonucunda ilk İİAB'ın duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %5 olduğu gözlemlendi ve yapılan birinci İİAB'ın pozitif tanısal değeri %30, negatif tanısal değeri ise %100 olarak görüldü. Birinci İİAB sonucu atipi olarak gelen hastalara yapılan ikinci İİAB'nin malignite açısından duyarlılığı %75, özgüllüğü ise %0 olarak görüldü. Yapılan değerlendirmede patolojik inceleme sonucu elde edilen malignite neticelerine yönelik olarak birinci İİAB sonrası operasyon ile ikinci İİAB sonrası operasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenemedi.

Yapılan hasta serilerinde İİAB sonucunda atipi görülme oranı %3-10 arasında belirtilmiş olmakla beraber bizim çalışmamızda da bu oran literatür ile uyumlu şekilde %8 olarak görülmüştür. Hastaların tiroidektomi materyallerinin patolojik incelemesinde malignite görülme oranı literatürde %22-35 arasında belirtilmiş olup yaptığımız çalışmamızda bu oranı literatür ile uyumlu şekilde %29'5 olarak bulduk. İlk İİAB sonucu operasyon ile tekrarlayan ikinci İİAB sonucu operasyon sonrasında malignite görülme oranları açısından literatürde çelişkili bilgiler mevcut olmakla beraber, daha geniş vaka serileri içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. ABSTRACT

Thyroid nodules has %3-7 frequency in general population. FNA biopsy is an important diagnostic tool for patients with thyroid nodules. There are many reporting systems for FNA biopsy and Beshesda system is the most common one. The aim of this retrospective study, detect the atipia with undetermined significance rates in the patients who performed FNA biopsy and evaluate the concomittant biopsy results of this patients and evaluate the types of operation and malignancy rates in the patients who were candidate and performed surgical operation.

In this study 3371 patients who was performed thyroid FNAB between 2010 January and 2016 July in Akdeniz University Hospital evaluated retrospectively and 61 patients who was performed total thyroidectomy or thyroid lobectomy was enrolled the study.

Atipia with undetermined significance frequency has been found as 8%. When FNAB and final pathology results evaluate together and first FNAB's sensitivity is found as 100% and spesivity is %5. The first FNAB positive predictive value is 30%, negative predictive value is 100%. The second FNAB's which perfomed the patients who first FNAB's results was AUS, sensitivity is found as 75% and spesivity is 0%. There were no statistically differences between first and second FNABs results for malignancy in this study.

The frequency of atipia with undetermined significance in patient series on the literature is between 3-10% and in our study we found this rate as 8%. The malignancy rates according to final pathology reports are between 22-35% and we found this rate as 29,5%. However there were contradictory datas about the malignancy rates and significance for operation after first FNAB and operation after second FNAB, new studies with larger patients series is necessary about this topic.

8. KAYNAKÇA

1. Tunbridge, W.M., Evered, D. C., Hall, R. ve ark. *The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey*. Clin Endocrinol (Oxf), 1977. **7**(6): 481-93.
2. Ezzat, S., Sarti, D. A. Cain, D. R.ve ark., *Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography*. Arch Intern Med, 1994. **154**(16): 1838-40.
3. Nayar, R. ve M. Ivanovic, *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.
4. Renshaw, A.A., *Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves*. Am J Clin Pathol, 2001. **116**(4): 477-82.
5. Yang, J., Schnadig, V., Logrono, R. ve ark., *Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations*. Cancer, 2007. **111**(5): 306-15.
6. Yassa, L., Cibas, E., S. Benson, C. B. ve ark., *Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation*. Cancer, 2007. **111**(6): 508-16.
7. Layfield, L.J. Abrams, J., Cochand-Priollet, B. ve ark., *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**(6): 442-8.
8. Layfield, L.J. Cibas, E.S., Gharib, H. ve ark., *Thyroid aspiration cytology: current status*. CA Cancer J Clin, 2009. **59**(2): 99-110.
9. Prades, J.M., Querat, C., Dumollard, J. M. ve ark., *Thyroid nodule surgery: predictive diagnostic value of fine-needle aspiration cytology and frozen section*. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2013. **130**(4): 195-9.

10. Sadler GP., C.O., Van Heerden JA., Farley DR., *Thyroid and Parathyroid, Principles of Surgery*, S. Schwartz, Editor. 1999, Mc Graw Hill: New York: 1661-1713.
11. Delbridge L., *Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique*. ANZ J Surg, 2003. **73**(9):761-8.
12. Swain CT., *The Heritage of the Thyroid*. 1996, Lippincott-Raven: New York.:2-5.
13. Vellar I.D., *Thomas Peel Dunhill: pioneer thyroid surgeon*. Aust N Z J Surg, 1999. **69**(5): 375-87.
14. Bender O., Yoney E., Capar H., *Total tiroidektomi deneyimlerimiz*. Endokrin Diyalog, 2004. **1**: 15-18.
15. Moore KL., *The Neck, Clinically Oriented Anatomy*, Moore KL., Editor. 1992, Williams & Wilkins: Baltimore. 783-852. .
16. İşgör A., *Anatomi, Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*, İşgör A., Editor. 2000, Avrupa Tıp: İstanbul. 515-540.
17. Skandalakis J E, Carlson GW., Colbom GL. , *Neck*, in *Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery*, Skandalakis JE, Editor. 2004, Paschalidis Medical Publications. 1-116. .
18. Hunt PS, Poole M., Reeve TS. , *A reappraisal of the surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands*. . BrJ Surg, 1968. : 55: 63.
19. Allan FD., *An accessory or superficial inferior thyroid artery in a full term infant*. Anat Rec 1952: 112: 539.
20. Boger M.S. ve Perrier N.D., *Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism*. Surg Clin North Am, 2004. **84**(3): 849-74.
21. Skandalakis J.E., Droulias, C., Harlaftis, N. ve ark., *The recurrent laryngeal nerve*. Am Surg, 1976. **42**(9): 629-34.
22. Nemiroff P.M. ve Katz A.D., *Extralaryngeal divisions of the recurrent laryngeal nerve. Surgical and clinical significance*. Am J Surg, 1982. **144**(4): 466-9.
23. Reed AF., *The relations of the inferior laryngeal nerve to the inferior tiroid artery*. Anat Rec, 1943;; 85:17.

24. Avisse C., Marcus, C., Delattre, J. F. ve ark., *Right nonrecurrent inferior laryngeal nerve and arteria lusoria: the diagnostic and therapeutic implications of an anatomic anomaly. Review of 17 cases.* Surg Radiol Anat, 1998. **20**(3): 227-32.
25. Sanders G., Uyeda R.Y., ve Karlan M.S., *Nonrecurrent inferior laryngeal nerves and their association with a recurrent branch.* Am J Surg, 1983. **146**(4): 501-3.
26. Seo J.W., Jang, A.L., Suh S. H. ve ark., *Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration - risk factors for malignancy.* Clin Otolaryngol, 2016.
27. Haugen B.R., Alexander, E. K., Bible, K. C. ve ark., *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): 1-133.
28. Tan G.H. ve H. Gharib, *Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging.* Ann Intern Med, 1997. **126**(3): 226-31.
29. Guth S., Theune, U., Aberle, J. ve ark., *Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination.* Eur J Clin Invest, 2009. **39**(8): 699-706.
30. Mandel S.J., *A 64-year-old woman with a thyroid nodule.* JAMA, 2004. **292**(21): 2632-42.
31. Hegedus L., *Clinical practice. The thyroid nodule.* N Engl J Med, 2004. **351**(17): 1764-71.
32. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. ve ark., *Cancer statistics, 2014.* CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): 9-29.
33. Davies L. ve H.G. Welch, *Current thyroid cancer trends in the United States.* JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. **140**(4): 317-22.
34. Brito J.P., Yarur, A. J., Prokop, L. J. ve ark., *Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis.* Thyroid, 2013. **23**(4): 449-55.

35. Krohn K., Fuhrer, D., Bayer, Y.ve ark., *Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter*. Endocr Rev, 2005. **26**(4): 504-24.
36. Thomas G.A., Williams D., ve Williams E.D., *The clonal origin of thyroid nodules and adenomas*. Am J Pathol, 1989. **134**(1): 141-7.
37. Gharib H., Papini, E., Valcavi, R. ve ark., *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. **12**(1): 63-102.
38. Chen W., Parsons, M., Torigian, D. A. ve ark., *Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging*. Nucl Med Commun, 2009. **30**(3): 240-4.
39. Kim B.H., Na M.A., Kim, I. J. ve ark., *Risk stratification and prediction of cancer of focal thyroid fluorodeoxyglucose uptake during cancer evaluation*. Ann Nucl Med, 2010. **24**(10): 721-8.
40. Shetty S.K., Maher M.M., Hahn P.F. ve ark., *Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(5): 1349-56.
41. Lee E.K., Chung, K. W., Min H.S. ve ark., *Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules*. J Korean Med Sci, 2012. **27**(9): 1014-8.
42. Suh I., Vriens M.R., Guerrero M.A. ve ark., *Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid*. Am J Surg, 2010. **200**(1): 41-6.
43. Repplinger D., Bargren A., Zhang Y.W. ve ark., *Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?* J Surg Res, 2008. **150**(1): 49-52.
44. Chambon G., Aloviseti C., Idoux-Louche C. ve ark., *The use of preoperative routine measurement of basal serum thyrocalcitonin in candidates for thyroidectomy due to nodular thyroid disorders: results*

- from 2733 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(1): 75-81.
45. Costante G., Meringolo D., Durante C. ve ark., *Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(2): 450-5.
 46. Niccoli, P., Wion-Barbot N., CAron P. ve ark., *Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(2): 338-41.
 47. Hahm J.R., Lee M.S., Min Y.K. ve ark., *Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases*. *Thyroid*, 2001. **11**(1): 73-80.
 48. Elisei R., Bottici V., Luchetti F. ve ark., *Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(1): 163-8.
 49. Karga H., Giagourta I., Papaioannou, G. ve ark., *Changes in risk factors and Tumor Node Metastasis stage of sporadic medullary thyroid carcinoma over 41 years, before and after the routine measurements of serum calcitonin*. *Metabolism*, 2011. **60**(5): 604-8.
 50. Colombo C., Verga U., Mian C. ve ark., *Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(3): 905-13.
 51. Cheung K., Roman S.A., Wang T.S. ve ark., *Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(6): 2173-80.
 52. Gagel RF, Hoff A.O., Cote GE, *Medullary thyroid carcinoma, Werner and Ingbar's The Thyroid.*, Braverman L., Utiger R., Editor. 2005, Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. 967–988.

53. Danese D., Sciacchitano S., Farsetti A. ve ark., *Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. *Thyroid*, 1998. **8**(1): 15-21.
54. Carmeci C., Jeffrey R.B., McDougall I.R. ve ark., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses*. *Thyroid*, 1998. **8**(4): 283-9.
55. Alexander E.K., Heering J.P., Benson C.B. ve ark., *Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(11): 4924-7.
56. Cooper DS, Doherty GM., Haugen BR, *American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforces Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancers, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2009(19): 1167-1214.
57. Moon W.J., Jung, S. L., Lee J.H. ve ark., *Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study*. *Radiology*, 2008. **247**(3): 762-70.
58. Bonavita J.A., Mayo J., Babb J., ve ark., *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.
59. Rago T., Santini F., Scutari M. ve ark., *Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(8): 2917-22.
60. Noguchi S., Yamashita, H., Uchino, S. ve ark., *Papillary microcarcinoma*. *World J Surg*, 2008. **32**(5): 747-53.
61. Ito Y., Tomoda, C., Uruno T. ve ark., *Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid*. *World J Surg*, 2004. **28**(5): 498-501.
62. Wada N., Duh, Q. Y., Sugino, K. ve ark., *Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection*. *Ann Surg*, 2003. **237**(3): 399-407.

63. Hemminki K., Eng C. ve Chen B., *Familial risks for nonmedullary thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): 5747-53.
64. Schneider A.B., Ron E., Lubin J. ve ark., *Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(2): 362-9.
65. Shibata Y., Yamashita S. Masyakin V.B. ve ark., *15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer*. Lancet, 2001. **358**(9297): 1965-6.
66. Marqusee E., Benson C.B. Frates M.C. ve ark., *Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease*. Ann Intern Med, 2000. **133**(9): 696-700.
67. Papini E., Guglielmi R., Bianchini, A. ve ark., *Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): 1941-6.
68. Frates M.C., Benson, C.B., Doubilet, P.M. ve ark., *Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(9): 3411-7.
69. Ylagan L.R., T. Farkas, and L.P. Dehner, *Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases*. Thyroid, 2004. **14**(1): 35-41.
70. 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.
71. Asanuma K., Kobayashi S., Shingu K.ve ark., *The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules*. Eur J Surg, 2001. **167**(2): 102-5.
72. Orlandi A., Puscar, A., Capriata, E. ve ark., *Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up*. Thyroid, 2005. **15**(3): 274-8.
73. Erdogan M.F., Kamel, N., Aras, D. ve ark., *Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease*. Thyroid, 1998. **8**(12): 1087-90.

74. Tan G.H., Gharib H., ve Reading C.C., *Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography*. Arch Intern Med, 1995. **155**(22): 2418-23.
75. Papini E., Petrucci L., Guglielmi, R. ve ark., *Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(3): 780-3.
76. Brauer V.F., Eder, P., Miehle, K. ve ark., *Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes*. Thyroid, 2005. **15**(10): 1169-75.
77. Oertel Y.C., Miyahara-Felipe, L., Mendoza, M. G. ve ark., *Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs*. Thyroid, 2007. **17**(11): 1061-6.
78. Brander A.E., Viikinkoski, V.P. Nickels, J. I. ve ark., *Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up*. Radiology, 2000. **215**(3): 801-6.
79. Valcavi R. ve A. Frasoldati, *Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules*. Endocr Pract, 2004. **10**(3): 269-75.
80. Bennedbaek F.N. ve L. Hegedus, *Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): 5773-7.
81. Verde G., Papini E., Pacella C.M. ve ark., *Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **41**(6): 719-24.
82. Antonelli A., Campatelli, A., Di Vito, A. ve ark., *Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts*. Clin Investig, 1994. **72**(12): 971-4.
83. Castro M.R., Caraballo P.J., ve Morris J.C., *Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(9): 4154-9.

84. Wemeau J.L., Caron, P., Schvartz, C. ve ark., *Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): 4928-34.
85. Zelmanovitz F., Genro S., ve Gross J.L., *Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): 3881-5.
86. Wang H.H., *Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal*. Diagn Cytopathol, 2006. **34**(1): 67-76.
87. Redman R., Yoder B.J., and Massoll N.A., *Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists*. Thyroid, 2006. **16**(10): 1003-8.
88. Watkinson J.C. ve British Thyroid A., *The British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer in adults*. Nucl Med Commun, 2004. **25**(9): 897-900.
89. *Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice*. Diagn Cytopathol, 1996. **15**(1): 84-9.
90. Baloch Z.W., LiVolsi, V.A., Asa, S.L.ve ark., *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**(6): 425-37.
91. Baloch Z.W., Cibas, E. S., Clark, D.P. ve ark., *The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation*. Cytojournal, 2008. **5**: 6.

92. Song J.Y., Chu Y.C., Kim L. ve ark., *Reclassifying formerly indeterminate thyroid FNAs using the Bethesda system reduces the number of inconclusive cases*. Acta Cytol, 2012. **56**(2): 122-9.
93. Richmond B.K., O'Brien B. A., Mangano W. ve ark., *The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the surgical treatment of thyroid nodules*. Am Surg, 2012. **78**(6): 706-10.
94. Teixeira G.V., Chikota, H. Teixeira, T. ve ark., *Incidence of malignancy in thyroid nodules determined to be follicular lesions of undetermined significance on fine-needle aspiration*. World J Surg, 2012. **36**(1): 69-74.
95. Jo V.Y., Stelow, E. B., Dustin, S. M. ve ark., *Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Am J Clin Pathol, 2010. **134**(3): 450-6.
96. Williams M.D., ve ark., *Clinical significance of distinguishing between follicular lesion and follicular neoplasm in thyroid fine-needle aspiration biopsy*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(11): 3146-53.
97. Faquin W.C. ve Baloch Z.W., *Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: Diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations*. Diagn Cytopathol, 2010. **38**(10): 731-9.
98. Hashimoto K., Suliburk, J.W., Staerke, G. A. ve ark., *Immunocytochemical analysis for differential diagnosis of thyroid lesions using liquid-based cytology*. Nagoya J Med Sci, 2011. **73**(1-2): 15-24.
99. Castro M.R. ve Gharib H., *Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer*. Postgrad Med, 2000. **107**(1): 113-6, 119-20, 123-4.
100. Franco L., Simonetta L.V., B., Alberto. T, ve ark. *Usefull of 99m Tc-pertechnetate Scintigraphy and Fine-needle Aspiration Cytology in Patients with Solitary Thyroid Nodules and Thyroid Cancer*. Anticancer Res, 2004(4): 2531-4.
101. Erdoğan G., *Tiroid glandının neoplastik hastalıkları*. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. , 1990(10): 427-42.

102. Kabalak T, *Tiroid*, in *Endokrinoloji el kitabı*, Kabalak T., Editor. 2001, Güven ve Nobel Tıp Kitabevileri,: İzmir. 356-359.
103. Wang C. ve Crapo L.M., *The epidemiology of thyroid disease and implications for screening*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1997. **26**(1): 189-218.
104. Alfonso A., Christoudias G. Amaruddin Q. ve ark., *Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease*. Am J Surg, 1981. **142**(3): 350-4.
105. Lin J.D., Chao T. C., Huang B. Y.ve ark., *Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology*. Thyroid, 2005. **15**(7): 708-17.
106. Tambouret R., Szyfelbein W.M., Pitman M.B., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid*. Cancer, 1999. **87**(5): 299-305.
107. Mazzaferri, E.L., *Management of a solitary thyroid nodule*. N Engl J Med, 1993. **328**(8): 553-9.
108. Kaynaroglu V., *Tiroid ve paratiroid, Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım, Temel Cerrahi.*, Sayek İ., Editor. 1996, Güneş Kitabevi,: Ankara. 176-192.
109. Bonzanini M., Amadori, P., Morelli, L.ve ark., *Subclassification of the "grey zone" of thyroid cytology; a retrospective descriptive study with clinical, cytological, and histological correlation*. J Thyroid Res, 2011. **2011**: 251-680.
110. Wong L.Q., LiVolsi V.A., ve Baloch Z.W., *Diagnosis of atypia/follicular lesion of undetermined significance: An institutional experience*. Cytojournal, 2014. **11**: 23.
111. Rosario P.W., *Thyroid nodules with atypia or follicular lesions of undetermined significance (Bethesda Category III): importance of ultrasonography and cytological subcategory*. Thyroid, 2014. **24**(7): 1115-20.
112. Nassar A., Reynolds, J. P., Kerr, S.E. ve ark., *Survey of cytopathologists and cytotechnologists for the clinical impact of the use of atypia or follicular lesion of undetermined significance*. Cytojournal, 2015. **12**: 14.

113. Shrestha R.T. ve Hennessey J.V., *Cytologic subclassification of atypia of undetermined significance may predict thyroid nodules more likely to be malignant at surgery*. Diagn Cytopathol, 2016. **44**(6): 492-8.
114. Straccia P., Rossi E. D., Bizzarro T.ve ark., *A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated?* Cancer Cytopathol, 2015. **123**(12): 713-22.
115. Ohori N.P. ve K.E. Schoedel, *Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations*. Acta Cytol, 2011. **55**(6): 492-8.
116. VanderLaan P.A., Marqusee E., and Krane J.F., *Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach?* Am J Clin Pathol, 2011. **135**(5): 770-5.
117. Ho A.S., Sarti E. E. Jain K. S.ve ark., *Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS)*. Thyroid, 2014. **24**(5): 832-9.
118. Mathur A., Najafian A. Schneider E.B.ve ark., *Malignancy risk and reproducibility associated with atypia of undetermined significance on thyroid cytology*. Surgery, 2014. **156**(6): 1471-6; 1476.
119. Gocun P.U., Karakus, E., Bulutay, P. ve ark., *What is the malignancy risk for atypia of undetermined significance? Three years' experience at a university hospital in Turkey*. Cancer Cytopathol, 2014. **122**(8): 604-10.
120. Nagarkatti S.S., Faquin W. C., Lubitz, C. C.ve ark., *Management of thyroid nodules with atypical cytology on fine-needle aspiration biopsy*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(1): 60-5.
121. Gweon H.M., Son, E. J., Youk, J. H.ve ark., *Thyroid nodules with Bethesda system III cytology: can ultrasonography guide the next step?* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(9): 3083-8.

122. Yeon J.S., Baek, J. H., Lim, H. K. ve ark., *Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core-needle biopsy*. Radiology, 2013. **268**(1): 274-80.
123. Renshaw A.A., *Does a repeated benign aspirate change the risk of malignancy after an initial atypical thyroid fine-needle aspiration?* Am J Clin Pathol, 2010. **134**(5): 788-92.
124. Lee K.H., Shin, J.H., Oh Y. L. ve ark., *Atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspiration cytology: prediction of malignancy by US and comparison of methods for further management*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(7): 2326-31.

