



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR. SADI KONUK SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİNDE
NONDİAGNOSTİK TANI İLE NODÜL BOYUTLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Betül ÖNDEŞ DENİZLİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Meral Mert

Uzmanlık Tezi

İSTANBUL-2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR. SADI KONUK SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİNDE
NONDİAGNOSTİK TANI İLE NODÜL BOYUTLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Betül ÖNDEŞ DENİZLİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Meral Mert

Uzmanlık Tezi

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Aktardığı tecrübelerin önemine inandığım değerli hocam Doç. Dr. Sadık Sami Hatipoğlu'na;

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Meral Mert'e;

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Uzm. Dr. Özlem Polat, Uzm. Dr. Fatmagül Kuşku Çabuk, Dr. Medine Şişman ve Dr. Hilal Yönet Arslan başta olmak üzere tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma;

Hekimlik hayatım ve tezim sürecinde yardımını esirgemeyen değerli eşim Uzm. Dr. Erdinç Denizli'ye;

Bugüne gelmemde emek, sevgi ve fedakârlıkları ile hep yanımda olan aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Betül ÖNDEŞ DENİZLİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET-ANAHTAR KELİMELEER	vii
ABSTRACT-KEYWORDS	ix
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.A. Tarihçe	3
II.B. Anatomi	4
II.C. Embriyoloji	5
II.D. Histoloji	6
II.E. Fizyoloji	7
II.F. Tiroid Nodülleri	8
II.G. Tanısal Yöntemler	9
II.G.1. Fizik Muayene	9
II.G.2. Laboratuvar Bulguları	9
II.G.2.a. TSH ve Tiroid Hormon Seviyeleri	9
II.G.2.b. Diğer Laboratuvar Testleri	10
II.G.3. Görüntüleme	10
II.G.3.a. Anatomik Görüntüleme	10
II.G.3.b. Fonksiyonel Görüntüleme	11
II.G.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	12
II.H. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım	12
II.I. Bethesda Raporlama Sistemi	14
III. GEREÇ VE YÖNTEM	18
III.A. Örnek Olgu Rapor Formu	20
III.B. İstatistik	21
IV. BULGULAR	22
V. TARTIŞMA	39
VI. SONUÇ	45
VII. KAYNAKLAR	47
VIII. EKLER	53
IX. ÖZGEÇMİŞ	55

SİMGELER ve KISALTMALAR

¹²³I	İyot-123
¹³¹I	İyot-131
^{99m}Tc	Teknesyum-99m
AACE	The American Association of Clinical Endocrinologists
Anti-Tg	Anti tiroglobulin antikor
Anti-TPO	Antitroid peroksidaz
ATA	American Thyroid Association
BT	Bilgisayarlı tomografi
ER	Endoplazmik retikulum
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
MEN-2	Multipl Endokrin Neoplazi- tip2
mm	Milimetre
MR	Manyetik rezonans
ND	Nondiagnostik
nm	Nanometre
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PTH	Parathormon
sT₃	Serbest Triiodotironin
sT₄	Serbest Tetraiodotironin
T₃	Triiodotironin
T₄	Tiroidin
TBG	Tiroidin bağlayıcı globulin
TBSRTC	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
TİİAB	Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TSHRBab	TSH reseptörü bağlayıcı immunoglobulin
TSHRSab	TSH reseptörü uyarıcı immunoglobulin
USG	Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Açıklama	Sayfa No
Tablo 1	Bethesda Tiroid Sitopatoloji Raporlama Sistemi, malignite riski ve önerilen yaklaşım	15
Tablo 2	Örnek olgu rapor formu	20
Tablo 3	Hastaların yaşlarına göre tanımsal istatistik sonuçları	22
Tablo 4	Nodül boyutunda daha büyük çap değeri için tanımsal istatistik sonuçları	23
Tablo 5	Nodül boyutunda daha küçük çap değeri için tanımsal istatistik sonuçları	24
Tablo 6	Yıllara göre alınmış örneklerin, İİAB sayılarının, nondiagnostik tanılarının, ND oranlarının ve sonuçlarına ulaşılabilen hastaların dağılımı	25
Tablo 7	Nodül boyutları, konumu, biyopsiyi yapan klinik, biyopsinin alındığı yıl, USG özellikleri ve ekojenite özelliklerini içeren dağılım tablosu	26
Tablo 8	TSH düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları	27
Tablo 9	sT ₃ düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları	28
Tablo 10	sT ₄ düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları	28
Tablo 11	Anti-TPO düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları	29
Tablo 12	Anti-Tg düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları	30
Tablo 13	Tekrar biyopsiler ile nihai Bethesda sonuçları dağılımı istatistik sonuçları	31
Tablo 14	Cinsiyet açısından Bethesda sonuçlara yönelik Mann-Whitney-U testi sonuçları	32
Tablo 15	Nihai Bethesda sonucu açısından cinsiyete yönelik Kruskal Wallis testi sonuçları	32
Tablo 16	Klinik açısından Kruskal Wallis Test sonuçları	33
Tablo 17	Sonuç açısından nodül çaplarına yönelik Kruskal Wallis Test sonuçları	34
Tablo 18	Bethesda sonucu ile nodül çapları için Kendall's tau _b ilişki analizi sonuçları	34
Tablo 19	Nihai Bethesda sonucu bilinen hastalarda klinik açısından Kruskal Wallis Test sonuçları	35
Tablo 20	TSH düzeyine göre Kruskal Wallis Test sonuçları	36
Tablo 21	Alınan kaçınıcı biyopsinin nondiagnostik sonuçlandığının nodül çaplarına göre Kruskal Wallis Test sonuçları	37
Tablo 22	sT ₃ düzeyine göre Kruskal Wallis Test sonuçları	37
Tablo 23	Anti-TPO düzeyine göre Kruskal Wallis Test sonuçları	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Açıklama	Sayfa No
Şekil 1	Hastaların yaş dağılım grafiği	22
Şekil 2	Nodül boyutunda daha büyük çap değeri için dağılım grafiği	23
Şekil 3	Nodül boyutunda daha küçük çap değeri için dağılım grafiği	24
Şekil 4	Yapıldığı kliniklere göre biyopsi sayıları dağılım grafiği	25
Şekil 5	TSH düzeyi için dağılım grafiği	27
Şekil 6	sT3 düzeyi için dağılım grafiği	28
Şekil 7	sT4 düzeyi için dağılım grafiği	29
Şekil 8	Anti-TPO düzeyi için dağılım grafiği	29
Şekil 9	Anti-Tg düzeyi için dağılım grafiği	30
Şekil 10	Birden çok biyopsi yapılmış hastalardan nondiagnostik sonuç kaçınıcı biyopsi olduğu istatistiksel dağılım grafiği	31
Şekil 11	Birden çok biyopsi yapılmış hastalardan Bethesda sonucu dağılım grafiği	32

ÖZET

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinde nondiagnostik tanı ile nodül boyutları arasındaki ilişki

Giriş ve Amaç: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinde yapılan sitopatolojik inceleme, nodüler tiroid hastalığının yönetiminde yol gösterici en önemli veridir. Ancak materyal yetersizliği veya alınmış olan örneğin uygunsuzluğu nedeniyle nondiagnostik olarak raporlanan patoloji örnekleri malignite de içerebileceklerinden klinik yaklaşımda bir ikilem oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinde, sitopatolojik incelemede nondiagnostik olarak tanımlanmış olan hastalarda nondiagnostik tanının; nodül boyutu, ultrasonografik özellikler ve laboratuvar değerleriyle ilişkisinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde etik kurul onayı alındıktan sonra, hastane bünyesinde 2012-2016 yıllarında tiroid nodülünden alınan ince iğne aspirasyon biyopsilerinden sitopatolojik sonucu nondiagnostik olarak tanımlanmış 838 hastanın retrospektif kayıtları incelenerek, laboratuvar, ultrasonografi ve patoloji sonuçları değerlendirildi. Bu sonuçları arşivlerden elde edilemeyen hastalar, çalışmanın dışında bırakılarak; 18-85 yaş aralığındaki 520 hastanın tümü çalışmaya dahil edildi. Hastaların nodül boyutları, ultrasonografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları (TSH, sT₄, sT₃, Anti-Tg, Anti-TPO, PTH, kalsitonin) incelendi. Ayrıca biyopsinin hangi klinik tarafından uygulandığı, birden fazla sayıda biyopsi alınmışsa patolojik sonuçları ve aynı nodüle uygulanan biyopsi sayısı incelenerek, gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda nondiagnostik tanı ile nodül boyutları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Nihai patolojik sonucu belirlenmiş hastalarda, sonuçla nodül boyutu arasında da anlamlı ilişkisi bulunmadığı ortaya kondu. Takipte patolojik sonucu malign olduğu belirlenmiş nodüllerin, ultrasonografik incelemelerinin hiçbirinde makrokalsifikasyonun bulunmadığı belirlendi. Biyopsinin yapıldığı klinikler incelendiğinde nodül boyutunda en küçük değerlerin endokrinoloji, en büyük değerlerin ise nükleer tıp kliniğinde olduğu görüldü. sT₃ düzeyinde yükseklik ile aynı nodüle yapılmış olan toplam biyopsi sayısı arasında da anlamlı ilişki saptandı. Diğer ultrasonografik bulgularla ise anlamlı ilişki bulunmadığı belirlendi.

Sonuç: Nondiagnostik tanı almış biyopsilerin, tüm biyopsilere oranı literatür verileri ile uyumlu bulundu. Makrokalsifikasyonun malignite açısından negatif prediktif değeri yüksek olduğu saptandı. Klinikler arasındaki yaklaşım farkının, farklı boyutlardaki nodüllere biyopsi endikasyonuna kararda etkili olabileceğı düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: nodöl boyutu, nondiagnostik, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, ultrasonografik özellikler



ABSTRACT

Relationship between nondiagnostic result and nodule size in thyroid fine needle aspiration biopsies

Introduction & Aim: Cytopathological examination of thyroid fine needle aspiration biopsy is the most important guiding factor in the management of nodular thyroid disease. However, examples of pathology that are reported nondiagnostic due to material inadequacy or the incompatibility of the sample taken, may constitute a dilemma in the clinical approach, as they may involve malignancy. The aim of this study is to investigate the relationship among nondiagnostic result, nodule size, ultrasonographic features and laboratory findings in patients, who had cytopathologic examination of thyroid fine needle aspiration biopsies resulted nondiagnostic.

Material & Methods: After the approval of the ethics committee at Bakırköy Dr Sadi Konuk Education and Research Hospital of Ministry of Health of Republic of Turkey, retrospective records of 838 patients defined as cytopathologic result nondiagnostic from thyroid fine needle aspiration biopsies taken in the hospital between years 2012-2016, laboratory, ultrasonography and pathology results were evaluated. Patients whose results cannot be obtained from the archives are excluded from the study; and all of 520 patients aged 18-85 years were included in the study. Nodule size, ultrasonographical characteristics and laboratory results (TSH, sT₄, sT₃, Anti-Tg, Anti-TPO, PTH, Calcitonin) of the patients were recorded. In addition, if more than one biopsy was taken, the pathologic results and the number of biopsies applied to the same nodule were also included. The relationship among the groups was evaluated statistically.

Results: There was no significant relationship between nondiagnostic result and nodule size in our study. In the final pathologic result, there was no significant relationship between the diagnosis and the size of the nodule. It was determined that no macrocalcifications were found in any of the ultrasonographic examinations of the nodules determined to be pathologically malignant. When the biopsy clinics were evaluated, it was seen that the smallest values in the nodule size were in endocrinology and the greatest values were in the nuclear medicine clinic. There was also a significant relationship between the sT₃ level and the total number of biopsies taken from the same nodule. There was no significant relationship with other ultrasonographic findings.

Conclusion: The ratio of nondiagnostic biopsies to all biopsies was found to be consistent with the literature data. The negative predictive value of macrocalcification in terms of malignancy was found to be high. It was thought that the difference of clinical approach among practitioners might be effective on indications of biopsy of nodules with different sizes.

Keywords: nodule size, nondiagnostic, thyroid fine needle aspiration biopsy, ultrasonographic characteristics



I. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülleri yaygın olup, tiroidin diğer hastalıkları arasında önemli bir yer teşkil etmektedir. Palpasyon ile kadınların %6'sında ve erkeklerin %2'sinde tespit edilir. Günümüzde yüksek çözünürlüklü ultrasonografi sayesinde, tarama yapıldığında tüm yetişkinlerin %50'sinde tiroid nodülü veya nodülleri saptanmaktadır. Çoğunluğu küçük, benign adenomatoid nodüller veya kistler olmasına rağmen tiroid nodüllerinin %5 ila 10'u malign olabilmektedir⁽¹⁾. Tiroid nodülleri, hasta veya doktoru tarafından, herhangi bir şikâyet bulunmaksızın ya da karotid ultrasonografi (USG), servikal vertebral bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme prosedürlerinde tesadüfen fark edilebilir^(1,2).

Tiroid nodülü saptanmış kişilerde yapılan ayrıntılı ultrasonografik inceleme ve laboratuvar bulguları ile noninvaziv olarak nodül hakkında değerli bulgular elde etmek mümkün olmasına rağmen ince iğne aspirasyon biyopsisi, nodülün malignite riskini ortaya koymada vazgeçilmez bir yere sahiptir. Sitopatolojik inceleme sonucu, nodüler tiroid hastalığının yönetiminde yol gösterici en önemli veridir. Ancak materyal yetersizliği veya biyopsi sırasında alınmış olan örneğin uygunsuzluğu nedeniyle nondiagnostik olarak raporlanan patoloji örnekleri klinik yaklaşımda bir ikilem oluşturmaktadır.

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC), ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile elde edilen sitopatolojik değerlendirmedeki nondiagnostik (ND) sonuçların, ideal olarak tüm sonuçların %10'undan az olmasının gerektiğini belirtmektedir⁽³⁾, ancak yine de literatürde, %21'e varan oranda nondiagnostik sonuç elde edildiği, hatta bu nodüllere uygulanan tekrar biyopsilerinde nondiagnostik sonuç elde edilme oranının %50 ila %63 arasında olabildiği rapor edilmiştir⁽⁴⁻⁸⁾. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde nondiagnostik sonuç elde edilmiş olan olguların malignite riski %1-4 olarak belirtilmiş olmasına rağmen, bu konuda da %2'den %51'e varan geniş bir aralıkta malignite riski rapor edilmiştir⁽⁹⁻¹⁵⁾.

Bu çalışmanın amacı, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinde, sitopatolojik incelemede nondiagnostik olarak tanımlanmış olan hastalarda nondiagnostik tanının; nodül boyutu ile

ilişkisinin saptanmasıdır. Bunun yanında nondiagnostik nodüllerin ultrasonografik özellikleri ve laboratuvar değeriyle olan ilişkisinin de ortaya konması amaçlanmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

II.A. Tarihçe

Tiroid bezi, Galen'in (130-210) "De Voce" isimli çalışmasında tanımlanmıştır. Daha sonra Thomas Whorton (1614-1673) tarafından tiroid kartilaja yakınlığından ötürü "tiroid" olarak adlandırılmıştır^(16,17). Tiroid terimi "kalkan şeklinde" anlamındaki Yunanca "Thyreoides" kelimesinden gelmektedir. 16 ve 17. yüzyıllarda tiroidin klasik anatomik tanımlaması yapılmış, ancak bezin işlevi tam anlaşılamamıştır. 19. yüzyılda tiroidin patolojik büyümesi yani guatr tanımlanmış, bu durumun tedavisinde ise iyot açısından zengin bir deniz yosunu kullanılmıştır⁽¹⁸⁾.

Tiroidden sıvı aspirasyonu ilk olarak, bundan binyıl kadar önce Ortaçağ İspanyası'nda, guatrlı hastalardan sıvı örnekleme yapılarak sıvının ve kapsülün özelliklerine göre nodülün koterizasyonunun gerekip gerekmediğini belirlemek için kullanıldığında, tarif edilmiştir⁽¹⁹⁾. Bununla birlikte takip eden 900 yıl içinde, anaplastik tiroid kanseri sitolojik değerlendirme ile tanımlanana kadar, tiroid bezinin aspirasyonu hakkında ayrıntılı dokümantasyon bulunmamaktadır⁽¹⁷⁾.

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi, Amerika Birleşik Devletleri'nde Martin ve Ellis tarafından 1930'da bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Başta İsveç olmak üzere diğer İskandinav ülkelerinde de yaygın olarak 1950'lerde kullanıma girmiştir⁽²¹⁾. Son 20 yıldır da tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır⁽²²⁾.

İİAB ile ilgili terminolojiyi belirtmek için National Cancer Institute (NCI) ev sahipliğinde 2007'de "The NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science conference" isimli toplantı Maryland Bethesda'da yapılmıştır. Bu toplantı sonucunda "The Bethesda Thyroid Atlas Project" ve ardından "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology" (TBSRTC) tanımlanmıştır⁽²³⁾.

II.B. Anatomi

Yunanca'da “kalkan” anlamında “thyreòs”, Almanca'da “kalkan bezi” anlamında “Schilddrüse” şeklinde adlandırılmasına rağmen tiroid, iki lateral lobu birleştiren dar bir isthmus ile karakteristik şekli bir kelebek ya da büyük "H" harfini andırmaktadır. Lateral loblar, 3-4 cm uzunluğunda ve 15-20 mm genişliğindedir. Lobların medialinde larinks ile trakea, lateralinde ise karotis kılıfı ve sternomastoid kaslar bulunur.

Lobların üst kutbu tiroid kıkırdağının seviyesine ulaşırken, alt kutup 5 ile 6. trakeal halkaya ulaşır. İsthmus 12-20 mm uzunluğunda, 20 mm genişliğindedir ve trakea 1 ile 2. halkaları arasında kesişir. Normal bir yetişkinin tiroid bezi yaklaşık 6-7 cm genişliğinde, 3-4 cm uzunluğunda ve ağırlığı da 15 ila 25 g arasındadır. Tiroid genellikle asimetriktir: Sağ lob, sol lobun iki katı olabilir, boyunda sol lobdan daha yukarı veya aşağı doğru uzanabilir. İlginçtir ki dektorkardiyalı hastalarda lobların pozisyonu tersine çevrilir.

İnce bir bağ dokusu kapsül şeklinde tiroidi sarar. Fibröz septalar bazen bu kapsülden ayrılır ve kısmi bir lobülasyon üretmek için parankime nüfuz eder. Bu iç kapsül, pretrakeal fasya ile devam eden bir dış kapsül (tiroidin psödokapsülü olarak da adlandırılır) ile bağlantılıdır.

Damarlar, paratiroid bezler ve rekürren laringeal sinirler iki kapsül arasındaki boşlukta bulunur ve tiroidle sıkı temastadır: Paratiroid bezler, tiroid bezinin arka yüzündedir ve rekürren laringeal sinirler lateral lobların hemen medialindedir.

Tiroid çok damarlı bir organdır; Dört arterle beslenir. Bu arterler arasında sıkça görülen anastomozlar ve bir arteriyoler ağ bezin yüzeyinde bulunur. Kılcal damarlar, interfolliküler bağ dokusunda lokalizedir ve her follikülü çevreleyen sepet şeklinde bir ağ oluştururlar. Kılcal endotel hücreleri, diğer endokrin bezlerinkiler kadar fenestrasyona tabi tutulurlar. Her fenestrasyon yaklaşık 50 nm çapındadır. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ile uyarılma, fenestrasyon artışının sayısını ve yoğunluğunu artırır. Venleri tiroid parankiminden ortaya çıkar ve üç damar grubundan bir pleksus oluştururlar: üst, orta ve alt tiroid damarları.

Lenfatik kapillerlerden zengin bir pleksus tiroid follikülleri çevreler ve interlobüler bağ dokusunda bulunan küçük lenfatik damarlara ulaşır. Bu derin damarlar bir lenfatik yüzey ağı oluşturur ve çeşitli nodül gruplarını drene eder. En üstteki nodül grubu tiroid istmusunun hemen üzerinde bulunur ve 1 ila 5 nodülden oluşan sabit bir gruptur. Bu nodüller Delphian

nodülleri olarak adlandırılır. Bunlarda kanser veya Hashimoto tiroiditi geliştiğinde kolayca hissedilirler.

Tiroidin innervasyonu sempatik, parasempatik ve peptiderjik liflerle sağlanır, ancak beze çok az sayıda lif girer. Hem sempatik hem de parasempatik lifler, folliküller arasındaki doku içerisine girer ve folliküller hücrelere yakın bir ilişki içindedir. Tiroidde tespit edilen düzenleyici peptidler, hem sinir hücresi türevi parafolliküler hücreler hem de intrathyroid peptiderjik sinir lifleri tarafından üretilir. Vazoaktif intestinal peptid, nöropeptid Y, substance P veya galanin gibi bazı nöropeptitler sadece tiroid boyunca dağılmış sinir liflerinde üretilmektedir. Bu nöropeptidlerin parakrin yolla folliküller hücre fonksiyonlarını düzenlediği düşünülmektedir. Tiroid innervasyonu diğer endokrin bezlere göre çok daha zayıftır⁽¹⁷⁾.

II.C. Embriyoloji

Tiroid bezi, başlangıçta, farinks katında orta hat divertikülü olarak bir doku tomurcuğu halinde ortaya çıkar. Bu doku ilkel sindirim sisteminden kaynaklanır ve endodermal orijinli hücrelerden oluşur. Bu bölge erişkin dil tabanının foramen çekumuna karşılık gelir. Bu hücresel yapının ana kısmı, boyuna doğru iner ve biloblu bir organa dönüşür. Bu yapı genellikle 6 haftadan sonra kaybolan tiroglossal kanal haline gelir. Bu iniş yolunun uzak noktası, yetişkin tiroidinde piramidal lob olarak persiste olabilir⁽²⁴⁾.

Gelişimin daha ileri evrelerinde, tiroid bezi hyoid kemiğin ve larinks kıkırdaklarının önünden aşağı inerek, 7. haftada trakeanın önündeki son konumunu kazanır. Bez, kolloid içeren ilk folliküllerin görünür hale geldiği 3. ayın sonunda fonksiyon görmeye başlar. Folliküller hücreler, tiroksin ve triiodotironin kaynağı olarak görev yapan kolloidi üretir. Ultimobrankial cisimden türeyen parafolliküler hücreler veya diğer adıyla C hücrelerinden de kalsitonin salgılanır⁽²⁵⁾.

Kalsitonin üreten C hücreleri, dördüncü faringeal kese kaynaklı olarak ortaya çıkar ve nöral krestten tiroid içine göç eder. Bu hücreler tiroid loblarının lateral ve arka üst üçte ikisine göç ederler ve folliküller arasında dağılırlar. Yetişkinlerde bezin üst ve orta bölgeleriyle, genellikle posterior ve medial yönleriyle sınırlı kalırlar. Bu C hücreleri yetişkin bezinin endodermal kaynaklı olmayan tek bileşendir.

Mikroskopik tiroid follikülleri ilk önce yan lobların gelişimleri sırasında ortaya çıkar. Embriyo yaklaşık 6 cm uzunluğunda olduğunda, bu folliküller kolloid üretmeye başlar.

Üçüncü ayda, folliküller hücrelerde ilk olarak iyot tutulumu izlenir ve tiroid hormonu salgısı başlar.

Temel embriyoloji bilgisi, tiroidin iniş yolu boyunca kalan dokudan kaynaklanan tiroglossal kanal kistleri ve fistülleri de içeren belirli koşulları anlamak için gereklidir. Başka bir anomali de lingual tiroiddir. Tiroid dokusunun normal bir şekilde medyan hattaki yerine inmemesi sonucu oluşur. Ektopik tiroid dokusu aynı zamanda boynun orta bölmesinde de bulunabilir. Az miktarda ektopik doku, normal bir tiroidin alt kutuplarının altında ve bazen ön mediastende bulunabilir⁽²⁴⁾.

II.D. Histoloji

Tiroid bezi, zengin bir kılcıl ağ ile beslenen, folliküller adı verilen, sıkıca paketlenmiş küre şeklinde birimlerden oluşur. Folliküllerin içi, toplam tiroid kütlesinin temel bileşenini oluşturan proteinden yapılmış kolloidle doludur. Tiroid dokusu kesitinde, bir lümeni çevreleyen, tek bir tiroid hücresi tabakasından oluşan, sıkıca paketlenmiş halka şeklindeki yapılar görünür. Folliküllerin çapı tek bir bezde bile önemli ölçüde değişkenlik gösterir, ancak ortalama 200nm civarındadır. Folliküller hücreler, glandüler uyarılma derecesine bağlı olarak yükseklik bakımından farklılık gösterirler. Etkin olduğunda kolumnar yapıda, aktif olmadığında ise küboid halde olurlar. Folliküller hücreleri, çevreleyen kılcıl damarlardan ayıran epitel, glikoproteinler açısından zengin bir bazal membranın üzerinde konumlanmıştır. Her 20 ila 40 follikül, tek bir arter tarafından beslenen bir lobülü oluşturmak için tek bağ dokusundan oluşan septayla sınırlandırılmıştır.

Elektron mikroskopunda, tiroid folliküler epitelinin diğer salgı yapan hücrelerle ortak birçok özelliği vardır ve ancak bazıları da tiroide özgüdür. Folliküler hücrenin tepesinden, kolloid içeriğe doğru birçok mikrovilli uzanır. Hücrenin bu yüzeyinde, iyodinasyon, ekzositoz ve hormon sekresyonunun başlangıç safhası, yani kolloid rezorpsiyonu meydana gelir. Nukleus ayırt edici özelliklere sahip değildir ve sitoplazma, mikrozomlar yüklenmiş geniş bir endoplazmik retikulum (ER) içerir. ER, tiroglobulin prekürsörünü içeren geniş düzensiz tübüllerden oluşan bir ağdan oluşur. Tiroglobulinin karbonhidrat bileşeni hücrede apikal yerleşimdeki Golgi aygıtında bu prekürsöre eklenir. Lizozomlar ve mitokondriyum sitoplazma boyunca dağılmıştır. TSH ile uyarılma, Golgi aparatının genişlemesine, apikal yüzeyde psödopodların oluşumuna ve follikül lümeninden alınan kolloid içeren birçok keseciğin, hücrenin apikal kısmında ortaya çıkmasına neden olur.

Tiroide, bilateral olarak nöral krestten göçen ve kalsitoninin kaynağı olan, parafoliküler hücreler veya C hücreleri bulunmaktadır. Bu hücreler, embriyonik gelişim sırasında son faringeal poş çiftlerinden kaynaklanır, ancak nihayetinde folliküler epitel hücreleri arasında veya tiroid interstisyumunda yerleşirler. Follikül epitelinin hücrelerinden, follikül lümenine asla sınırları bulunmaması ve mitokondriden zengin olmaları ile ayrılırlar. İnsan dilindeki tiroidlerde de tespit edilen C hücreleri, tiroidin ailesel medüller karsinom sendromunda erken dönemde hiperplaziye maruz kalırlar ve bu tümörün hem ailesel hem de sporadik formlarında ortaya çıkmasına neden olurlar⁽²⁶⁾. Lingual tiroidlerde de tespit edilen C hücreleri⁽²⁷⁾, tiroidin ailesel medüller karsinom sendromunda erken hiperplaziye (Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2-MEN2) maruz kalırlar ve bu tümörün hem ailesel hem de sporadik formlarda ortaya çıkmasına neden olurlar⁽²⁶⁾.

II.E. Fizyoloji

Tiroid bezi, her ikisi de enerji kullanımı ve ısı üretimini modüle eden ve büyümeyi kolaylaştıran tiroksin (T_4) ve triiodotironini (T_3) salgılar. Bez, isthmus ile birleştirilen iki yan lobdan oluşur. Yetişkinde bezin ağırlığı 10 ila 20 g arasındadır. Mikroskopik olarak, tiroid, tek bir tabaka tiroid epiteli ile çevrelenmiş kolloid içeren birçok follikülden oluşur. Folliküler hücreler, kolloid olarak depolanan tiroglobulini sentezler. T_4 ve T_3 'ün biyosentezi, tiroglobulin içinde tirozin moleküllerinin iyotlanması ile oluşur.

Diyetle alınan iyot, tiroid hormonlarının sentezi için gereklidir. İyodin, midede iyodide dönüştürüldükten sonra, gastrointestinal sistemden çabucak emilir. Folliküler hücre bazal membranı üzerinden, kan dolaşımından aktif transportundan sonra, iodid tiroid peroksidaz tarafından enzimatik olarak oksitlenir ve bu da tiroglobulin tirozin kalıntılarının iyodinasyonuna aracılık eder. Bu sayede monoiodotirozin ve diiodotirozin oluşturulur. İyodotirozin molekülleri, T_4 (3,5,3',5'-tetraiodotironin) veya T_3 (3,5,3'-triiodotironin) oluşturmak üzere eşleşirler. İyotlandıktan sonra, yeni oluşan T_4 ve T_3 içeren tiroglobulin folliküllerde saklanır. Serum içine serbest T_4 ve T_3 'ün salgılanması, tiroid stimüle eden hormon (TSH) tarafından uyarılması ile tiroglobulinin proteolitik sindiriminden sonra oluşur. Monoiodotirozin ve diiodotirozinin, iyodotirozin deiyodinaz ile deiyodinasyonu iyodini serbest bırakır ve iyodin tiroid iyod havuzuna tekrar girer.

T₄ ve T₃, serum taşıyıcı proteinler tiroksin bağlama globulini (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümine sıkıca bağlıdır. Serbest fraksiyonlar biyolojik açıdan aktif fraksiyonlardır; Toplam T₄'ün yalnızca %0,04'ünü ve toplam T₃'ün %0,4'ünü temsil eder.

Hipotalamik-hipofiz portal sistemi yoluyla hipotalamik tirotropin-salgılatıcı hormon (TRH) ön hipofiz bezi tirotroplarına taşınarak TSH sentezi ve salınmasını uyarır. TSH, tiroglobulinin hidrolizini arttırarak tiroid bezinden iyodür alımını ve iyodinasyonunu arttırır, T₃ ve T₄'ü serbest bırakır ve tiroid hücresi büyümesini uyarır. TSH'nin aşırı sekresyonu, tiroid büyümesi ile sonuçlanır (guatr). Dolaşımdaki T₃, TRH ve TSH salınımı üzerine negatif feedback ile inhibisyon sağlar.

Tiroid hormonları, vücutta çeşitli dokularda oksijen tüketimini ve ısı üretimini arttırarak bazal metabolizma hızını arttırır. Tiroid hormonlarının çeşitli organ sistemleri üzerinde de spesifik etkileri vardır. Kalp hızında, kalp debisinde artış, bağırsak motilitesinde artış, kemik turnoverında ve rezorpsiyonunda artışa yol açar, ayrıca solunum merkezinde normal hipoksik hiperkapnik durumun korunmasını sağlar. Kas proteini turnoverında artış, kas kasılma hızında artış, hepatik glikoneogeneze ve glikojenolizde artış ile bağırsak glikoz emiliminde artışa neden olur. Lipolizde artış, kolesterol sentezi ve döngüsünde artışın yanında, kalp, iskelet kasında, lenfositler ve yağ hücrelerinde β -adrenerjik reseptör sayısında artışı ile alfa-adrenerjik reseptör sayısında azalmaya, katekolamin duyarlılığında artışa, eritrositlerde 2,3-difosfoglisarat miktarındaki artış aracılığıyla, hemoglobinden oksijen ayrışmasını kolaylaştırarak dokulara oksijen sunumunda artışa neden olmaktadır. Bu etkiler, hipertiroidizmde abartılıdır. Hipotiroidizmde ise eksik veya yetersizdir⁽²⁸⁾.

II.F. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri yaygın olup, palpasyon ile kadınların %6'sında ve erkeklerin %2'sinde tespit edilir. Günümüzde yüksek çözünürlüklü ultrasonografi sayesinde, tarama yapıldığında tüm yetişkinlerin %50'sinde tiroid nodülü veya nodülleri saptanmaktadır. Bunların çoğunluğu küçük, iyi huylu adenomatoid nodüller veya kistler olsa da, tiroid nodüllerinin %5 ila 10'u maligndir. Daha seyrek olarak, tiroid nodülleri, hiperfonksiyone olmasına, lokal bası semptomları oluşturmaları veya kozmetik memnuniyetsizliğe neden olması nedeniyle klinik problemler olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁾.

Tiroid nodülleri, herhangi bir şikâyet bulunmadan hasta veya doktoru tarafından fark edilebilir⁽²⁾. Karotid ultrasonografi, servikal vertebral BT veya MR gibi görüntüleme

prosedürlerinde tesadüfen tiroid nodüllerinin saptanması da yaygındır⁽¹⁾. Gerekli görüldüğü durumlarda nodülden ince iğne aspirasyon biyopsisine karar verilebilir.

II.G. Tanısal Yöntemler

II.G.1. Fizik Muayene

Tiroid muayenesi inspeksiyon ile başlar. Tiroidde diffüz veya asimetrik büyüme, trakeal deviasyon, lenfadenopati veya juguler venöz dolgunluk varlığını kontrol etmek için boynun alt ön kısmı dikkatle incelenir. Palpasyon anterior veya posterior yaklaşımla yapılabilir. Anterior palpasyonda, bir elin başparmağı krikoid kıkırdağın altına yerleştirilmesi ile gerçekleştirilebilir. Sol başparmak trakeanın sol tarafına yerleştirilerek kontralateral lobu yerinden oynatılır. Sağ elin parmak uçlarını kullanarak, isthmus seviyesinde sağ sternokleidomastoid kasın medialinde sağ elin parmak pulparları kullanılarak, hasta yutkunma hareketi yaparken tiroid bezinin sağ lobu palpe edilir. Tiroid lobunun boyutu, şekli, konturları, eğer varsa hassasiyeti ve mobilitesine dikkat edilir. Manevra sol lobu incelemek için tekrarlanır.

II.G.2. Laboratuvar Bulguları

II.G.2.a. TSH ve Tiroid Hormon Seviyeleri

Serum TSH düzeyi primer tiroid disfonksiyonunun hassas bir göstergesidir. Subklinik hipotiroidizm ve subklinik tirotoksikoz olarak adlandırılan koşullarda kaldığında bile hastaların tiroid hormonu seviyeleri ile TSH düzeyleri anormal hale gelir. Primer tiroid disfonksiyonu olan çoğu hastada, tek bir TSH düzeyinin ölçülmesi, tiroid durumunun doğru sınıflandırılmasına imkân verir. TSH testinin kısıtlı faydalı olduğu alanlar; TSH aracılı sekonder tiroid işlev bozukluğu, T3 veya TSH'nin biyolojik aktivitesinin azalması, hipotalamik-pitüiter-tiroid ekseninin geçici dengesizliği veya TSH immünoassayini etkileyen analitik problemler olduğunda ortaya çıkar⁽²⁹⁾. Toplum tabanlı bir kohort çalışmasında, yaşlanmanın serbest T4 düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadan serum TSH konsantrasyonlarında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁽³⁰⁾. Bu bulgular, birçok yaşlı bireyde TSH artışının, okkült tiroid hastalığından ziyade yaşla ilişkili TSH düzeyindeki farklılıktan veya TSH biyoaktivitesinde azalmadan kaynaklandığını ortaya koymaktadır.

Serum T 4 ve T 3 düzeylerinin ölçümü anormal bir TSH düzeyinin işaretlerini teyit eder, tiroid işlev bozukluğunun şiddetini tanımlar ve altta yatan nedene dair ipucu verir. Total T4 ve

T3 seviyelerinin ölçümü oldukça faydalı ise de bu hormonların serbest fraksiyonları ve plazma proteinine bağlı geniş fraksiyonları arasında ayırım yapamaz. Sonuç olarak, konjenital veya edinilmiş TBG (ve daha nadir olarak transtiretin ve albümin) seviyesinde değişiklikler serbest T4 ve T3 seviyelerini değil total seviyeleri değiştirebilir. TSH'da uyumsuzluk olmadığı veya bu altta yatan durumlardan birinden şüphelenilmediği takdirde, bu koşullar anormal tiroid fonksiyonu olarak yanlış teşhise neden olabilir. Bağlanmamış T4 ve T3 seviyelerini tahmin etmenin çeşitli yöntemleri vardır. Serbest T4 ve serbest T3 immünoassayler bu amaç için yaygın olarak kullanılmaktadır ve östrojen ilişkili TBG artışı gibi plazma protein seviyelerini değiştiren koşullarda güvenilir sonuçlar vermektedir. Serum equalibrium diyalizinden sonra serbest T4 ölçümü en doğru testtir ancak teknik olarak güçtür ve çok az laboratuvar tarafından yapılabilmektedir⁽²⁹⁾.

II.G.2.b. Diğer Laboratuvar Testleri

Tiroid otoantikör titrelerinin ölçülmesi tiroid disfonksiyonunun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Antitiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve antitiroglobulin (Anti-Tg) antikör titreleri otoimmün tiroidit tanısını teyit edebilir. Graves hastalığının teşhisini doğrulamak için TSH reseptörü bağlayıcı immunoglobulin (TSHRBab) seviyeleri ve TSH reseptörü uyarıcı immunoglobulin (TSHRSab) seviyeleri kullanılabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), subakut tiroidit teşhisinde yardımcı olabilir. Diferansiye tiroid kanseri ve medüller tiroid kanserleri nedeniyle tedavi edilen hastalarda sırasıyla serum tiroglobulin ve kalsitonin düzeyleri tümör belirteci olarak kullanılır⁽²⁹⁾.

II.G.3. Görüntüleme

II.G.3.a. Anatomik Görüntüleme

Çoğu tiroid nodülünün değerlendirilmesinin merkezinde ultrasonografik değerlendirme bulunur. Tüm non-tirotoksik nodüller tanı amaçlı ultrasonografiyle değerlendirilmelidir. Görüntüleme için 7.5 ila 16 MHz aralığında yüksek frekanslı bir prob kullanır. Taşınabilir olması sayesinde radyoloji bölümünün dışında kliniklerde ve ameliyat odalarında da kullanılabilir. Radyologlar, cerrahlar ve endokrinologlar tarafından başarıyla kullanılmaktadır. Ultrasonografik değerlendirmeyi, birçok hekim fizik muayenenin bir uzantısı olarak görür ve genellikle İİAB'ye yardımcı olmak için kullanır.

Ultrasonun diğer görüntüleme yöntemlerine göre avantajları iyonize radyasyon bulunmaması, taşınabilirlik ve maliyet etkinliğidir. Konservatif yaklaşımla takip edilen hastalarda, bir nodülün büyüdüğünü veya şüpheli özelliklere sahip olup olmadığını tekrarlanabilir bir şekilde belirleyebileceğinden son derece yararlıdır⁽³¹⁾.

Ultrasonografi, tiroid bezinin boyutunu, simetrisini, dokusunu, vaskülaritesini ve katı nodüller, basit kistler ve kısmen kistik nodüller gibi yapısal anormalliklerini tanımlayan bir görüntüleme imkânı sunar. Örneğin diffüz heterojenite otoimmün tiroiditi düşündürür. Nodüllerin belirli özellikleri (sayıları, ekojenitesi, kapsül düzenliliği, vaskülarite ve kalsifikasyon paternleri dahil olmak üzere) malignite olasılığı konusunda fikir verir, ancak tiroid kanserini kesin olarak teyit etme veya dışlama ihtimali zayıftır. Çevredeki yapıların görüntülenmesi ile fizik muayene sırasında saptanamayan bir servikal lenfadenopati belirlenebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR)'nin değeri, tiroidin mediastene yayıldığı, trakeal deviasyon, daralma veya substernal uzantılarını tanımlayabilmesine dayanmaktadır. Servikal BT taraması bölgesel lenfadenopatiji tanımlamaya ve lokalize etmeye yardımcı olabilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) metastatik tiroid kanserinin lokalizasyonunda rol oynar⁽²⁹⁾.

II.G.3.b. Fonksiyonel Görüntüleme

Radyonüklid tarama, sodyum-iyodür taşıyıcısı tarafından tiroisitler içine taşınan gama ışıması yapan moleküllerin, tiroid dokusunun bölgesel aktivitesini yansıtan imgeler oluşturabileceği gerçeğinden yararlanmaktadır. Bu amaçla yaygın olarak Teknesyum-99m (^{99m}Tc) ve İyot-123 (¹²³I) kullanılır. ^{99m}Tc pertechnetate, tiroisitler tarafından hızla yakalanır ve enjeksiyondan 20 ila 30 dakika sonra bu molekülleri izleyici kullanan taramalar elde edilebilir. ¹²³I ve ¹³¹I tiroid taramaları, tiroid doku işlevini daha hassas bir şekilde yansıtan görüntüler üretir. Bir nodülün hipofonksiyone (soğuk), hiperfonksiyone (sıcak) veya ektranodüler dokuya eşdeğer şeklinde belirtir. Bununla birlikte, radyonüklid görüntüleme artık çoğu tiroid nodülünün ayırıcı tanısında eskisi kadar önemli bir rol oynamaz. Hem tiroide hem de tüm vücuda daha düşük miktarda radyasyon dozu verdiğinden radyonüklid tarama kararı verildiğinde tercih edilen molekül ¹²³I'tür⁽²⁹⁾.

II.G.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, nodül saptanmış ve normal TSH seviyesi olan hastalardaki malign hastalığı dışlamak veya doğrulamak için en doğru testtir. 1,0-1,5 cm'den büyük çapta, katı nodüller ve kompleks kistlerin çoğu örneklenmelidir. Bir nodülün tek başına palpasyon ile saptanabileceği durumlarda örneklenmesi mümkündür; ancak ultrasonografi, lokalizasyonu güç lezyonların örneklenmesinde daha kesin bir rehberlik sağlamakta ve değerlendirilmesi gereken muhtemel ek nodülleri ortaya koymaktadır⁽¹⁾.

II.H. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında bası semptomları veya komşu dokuların invazyonu, bir nodülün habis olabileceğini düşündürür. Alt ön boyundaki ağrı, trakeal basıya bağlı öksürük veya nefes darlığı, trakea invazyonuna bağlı hemoptizi, rekürren laringeal sinir tutulumuna bağlı disfoni ve özofageal basıya bağlı disfaji veya odinofaji bası semptomlarına örnektir. Belirli bazı semptomlar ve bulgular, altta yatan spesifik durumların irdelenmesine yönlendirir. Bir tiroid nodülü olan ve klasik tirotoksikoz bulguları saptanan bir hastada toksik adenomdan şüphelenilmelidir. Hipotiroidi semptom ve bulguları ile asimetrik tiroid genişlemesi izlenen bir hastada otoimmün tiroiditi düşünülmelidir. Medüller tiroid kanserini metastatik yayılımında hiperkalsitoninemi ile ilişkili olarak kaşıntı, kızarıklık ve diyare oluşturabilir.

Klinik değerlendirme, göğüs ağrısı, dispne, kemik ağrısı ve nörolojik bulgular gibi tiroid kanserinin sıklıkla metastaz yapabileceği alanların bulgularını da içermelidir. Tiroid nodülleri nadiren diğer primer malign neoplazilerin metastazına bağlı olabilir⁽¹⁾. Klinik pratikte preoperatif İİAB ile tanı konmuş tiroid kitlelerinin %5,7-7,5 kadarı metastazdır. Ancak yapılan postmortem taramalarda insidans %1,25-%24,5'a kadar yükselmektedir⁽³²⁾. Tiroide metastaz yapan maligniteler arasında en sık orijin böbrektir (berrak hücreli karsinom başta olmak üzere). Tiroide olan tüm metastazların %50'sini oluşturur. Böbreği; akciğer, meme ve özefagus malign neoplazmları izler. Metastazlar primer kanser ile eş zamanlı olarak da uzun bir latent periyodun ardından da saptanabilir^(33,34).

Çocukluk çağında boyun radyoterapisi hikayesi olan kişilerde tiroid kanserine özel bir yatkınlık öngörülmektedir. Aile hikayesi, medüller veya papiller tiroid kanserlerinde önem taşımaktadır. Ailesel geçiş, medüller tiroid kanserlerinde %50, papiller tiroid kanserlerinde ise %10 oranında görülmektedir. Hiperparatiroidizm ve feokromasitoma gibi Multipl Endokrin

Neoplazi Tip-2 (MEN-2) ile ilişkili klinik problemlerin hastada veya ailesinde bulunması durumunda, medüller tiroid kanseri olasılığı da düşünölmelidir⁽¹⁾.

Bir tiroid nodölünün fizik muayenesinde boyutu, yüzey dokusu, hareket kabiliyeti ve hassasiyeti belirlenmeye çalışılmalıdır. Malign hastalık ihtimali; fiksasyon, aynı taraf bölgesel lenfadenopati veya vokal kord parezisi durumlarında düşünölmelidir. Çoğu zaman bezin multinodüleritesi benign nodüler guatrı yansıtabilir, ancak daha ileri tanısal testleri yapmamak için yeterince güven verici değildir⁽³⁵⁾. Bu durum özellikle multinodüler tiroide bulunan diğerlerinden daha büyük, daha hızlı büyüyen veya daha semptomatik olan dominant bir nodöl için geçerlidir.

Rutin laboratuvar testleri, hipertiroidizm veya hipotiroidi olan hastaları tanımlamak için TSH düzeylerini ölçmeyi içerir. TSH düzeyi düşükse veya çok düşük olduğundan saptanamıyorsa benign otonom fonksiyon gösteren toksik adenom ihtimali açısından radyonöklid tiroid taraması yapılmalıdır. Yüksek TSH düzeyi ile primer hipotiroidi saptanırsa, anti tiroid peroksidaz antikor titreleri hastanın otoimmün tiroidit olup olmadığı hakkında fikir verir. Ultrasonografi, otoimmün tiroidit sonucu oluşmuş asimetrik genişlemeyi nodüle bağılı bir büyümeden ayırt edebilir. Kalsitonin düzeyleri, MEN-2 ya da ailesel medüller tiroid kanseri olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda ölçölmelidir. Serum tiroglobulin ölçümü, benign ve malign tiroid anormalliklerini ayırt etmede yararlı değildir.

Radyoiyodin veya teknesyum perteknetat ile radyonöklid taraması, yalnızca seçilmiş bazı vakalarda yararlıdır. Tiroid nodölü bulunan ve baskılanmış TSH seviyesi olan hastalarda, tarama, nodölün hiperfonksiyone yani “sıcak” olduğunu onaylayabilir; bu durumda biyopsi de genellikle gerekli değildir.

Servikal ultrasonografi, bir kitlenin tiroid içinde olduğunun teyit edilmesine, boyutunun doğru bir şekilde tanımlanmasına, kistik veya solid olarak sınıflandırılmasına yardımcı olur ve ek nodüllerin mevcut olup olmadığını belirler. Ultrasonografide nodüllerdeki ince kalsifikasyonlar, düzensiz nodöl sınırları ve servikal lenfadenopati gibi şüpheli bulgular da ortaya konabilir⁽¹⁾.

Malignite açısından şüphelenilen bir nodüle ait ultrason bulguları arasında mikrokalsifikasyonlar, hipervaskülarite, sınırlarda düzensizlik, çevresel parankime kıyasla hipoekoik olma ve enine görünümde genişliğinden daha uzun bir şekle sahip olması sayılabilir⁽³⁶⁾. Belirli bir tiroid nodölünü malignite şüphesi yüksek, orta, düşük veya çok düşük

olarak sınıflandırmak için sonografik özellikleri kullanılabilir. Solid komponenti bulunmayan, tamamen kistik lezyonlar benign olarak sınıflandırılabilir. Nodülün büyüklüğü ile kombine edildiğinde, tüm bu özellikler, İİAB ile takibe devam kararı almak için kullanılabilir⁽³¹⁾.

II.I. Bethesda Raporlama Sistemi

Tiroid aspirasyonu örneklemesinin sitopatolojik incelemesinin cerrahlar, klinisyenler ve patoloğlar tarafından ortak bir dil ile tanımlanması, hastanın yönetiminde, örneklemenin tiroid hastalığını tanımlamadaki sensitivite ve spesifitesinin artırılması amacıyla tanımlamada bir standardizasyon ihtiyacı doğmuştur.

Bu sorun “Bethesda Tiroid Sitopatoloji Raporlama Sistemi” (TBSRTC) ile 2007’de büyük ölçüde çözülmüştür. TBSRTC, önceki sistemlerle karşılaştırıldığında, nondiagnostik / önemi belirlenemeyen vakaların sayısında belirgin azalmaya ve TİİAB sonuçlarının klinik kullanımda daha yararlı olmasına olanak tanır. Bunun nedeni muhtemelen, yorumlama ve raporlama için daha standart ölçütlerin getirilmesinden kaynaklanmaktadır. TBSRTC, sitopatologlar arasındaki iletişimi geliştirir, benign lezyonlarda gereksiz operasyon sayısını azaltır ve malign lezyonları olan hastalarda ameliyatı zamanında gerçekleştirmeyi ve tiroid kanseri riskini öngörmeyi mümkün kılar. Sadece çeşitli laboratuvarlar arasında değil, aynı zamanda tüm dünyadaki kurumlar arasında da basit ve güvenilir veri alışverişini sağlar⁽³⁷⁾.

Tiroid ince iğne aspirasyonu yapıldıktan sonra elde edilen materyalin sitolojik değerlendirmesine başlamadan önce değerlendirme için yeterli materyalin bulunduğu teyit edilmelidir (Her birinde en az 10 hücrenin olduğu 5-6 tiroisit grubu). Kistik lezyonlarda daha sık olan yetersiz örneklerde biyopsiler tekrar edilmelidir. Ultrasonografik rehberlik biyopsinin verimini artırabilir⁽¹⁾. Örneklenmiş bir nodül, Bethesda Tiroid Sitopatoloji Raporlama Sistemi’ne göre; benign, atipik, folliküler neoplazm, şüpheli malignite veya malign olarak kategorize edilebilir (Tablo-1)⁽³⁸⁾.

Benign nodüller tipik olarak normal görünen kolloid içeren folliküler epitel hücre kümelerini içerir. Saf kolloid kistlerden alınan örneklerde yetersiz miktarda epitel hücresi olabilir. Bu sınıflandırma, ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan biyopsi için oldukça kesin sonuçlar verir. Yalancı negatiflik oranı %3’ün altında olmakla birlikte, cerrahi rezeksiyon gerektirmemektedir. Çoğu vakada, yıllık klinik veya sonografik kontrole dayalı konservatif izlem önerilebilir. İzlem sırasında nodülde büyüme (üç boyuttan ikisinde > %20’lik artış)

Tablo-1: Bethesda Tiroid Sitopatoloji Raporlama Sistemi, malignite riski ve önerilen yaklaşım

SİTOLOJİK TANI	MALİGNİTE RİSKİ	YAKLAŞIM
BETHESDA 1: Nondiagnostik ya da Yetersiz	%1-4	USG eşliğinde İİAB tekrarı
BETHESDA 2: Benign	%0-3	Klinik takip
BETHESDA 3: Önemi Belirlenemeyen Atipi ve ya Önemi Belirlenemeyen Folliküler Lezyon	%20-25	İİAB'yi tekrarla
BETHESDA 4: Folliküler Neoplazi ya da Folliküler Neoplazi Şüphesi	%15-30	Cerrahi lobektomi
BETHESDA 5: Malignite Şüphesi	%60-77	Totale yakın tiroidektomi ya da Cerrahi lobektomi
BETHESDA 6: Malign	%97-99	Totale yakın tiroidektomi

bulunması nodülün tekrar biyopsi ile değerlendirilmesini gerektirir. Sitolojik olarak iyi huylu bir nodül büyümeye devam ederse, bası semptomlarına veya kozmetik şekil bozukluğuna neden olursa cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir⁽¹⁾. Glynn N ve ark tarafından 413 nodülün araştırıldığı çalışmalarında hastaların 258 nodülün (%63) benign olarak değerlendirildiği, bu nodüllerin tekrar biyopsileri veya tiroidektomi sonrası patolojik incelemeleri yapıldığında %7'sinin benign tanıdan farklı bir tanı aldığı, 1 hastanın (%0,8) ise diferansiye papiller karsinom çıktığı belirtilmiştir⁽³⁹⁾. Malign olarak sınıflandırılan sitolojik materyal tipik olarak, atipik nükleer özellikler taşıyan, az miktarda kolloid içeren veya hiç kolloid içermeyen, bol miktarda epiteliyal hücreler içerir. Bu da son derece güvenilir bir bulgudur ve bu lezyonların %98'inde daha sonra yapılan cerrahi rezeksiyonda tiroid kanseri olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, kontrendikasyon bulunmayan hastalarda bilateral tiroidektomi endikasyonu mevcuttur. Benzer atipik nükleer özelliklere sahip daha seyrek miktarda epitel hücreleri içeren numuneler malignite açısından şüpheli olarak sınıflandırılabilir. Bu kategorideki nodüllerin yaklaşık %75'inde tiroid kanserleri izlenmektedir⁽¹⁾.

Beş biyopsiden birinde yeterli, ancak tanısal olarak belirsiz sitolojik materyal elde edilmektedir⁽⁴⁰⁾. Aspirasyon materyalinin yetersiz olduğu örnekler her zaman nondiagnostiktir, ancak bazı teknik açıdan yeterli örnekler de, belirli bir tanının kesin olarak konamadığı nonspesifik özellikler gösterdiğinde, nondiagnostik olarak değerlendirilir. TBSRTC, tercihen tek bir kesitte görülebilen, her birinde en az 10 hücrenin olduğu net olarak seçilebilen 5-6 tiroisit grubu bulunmasını yeterlilik kriteri olarak önermektedir. Nondiagnostik spesimenlerin çoğu sadece makrofaj içeren kist sıvılarından oluşur. Bu kategorideki istisnalar, sitolojik atipi gösteren solid nodüller, inflamasyon gelişmiş solid nodüller ve kolloid nodüllerdir⁽²³⁾. Nondiagnostik ve yetersiz materyal sonuçları vakaların %2-20'sinde ortaya

çıkar, ancak ideal olarak tiroid İİAB sonuçlarının %10'undan daha fazla olmaması gereklidir^(41,42). Bu vakalarda TBSRTC ultrason rehberliğinde biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir⁽²³⁾. Biyopsinin tekrarlanması için ise yaklaşık 3 ay beklenmesi önerilmektedir. İlk biyopsiye bağlı inflamasyon ya da onarımsal süreç nedeniyle hatalı pozitif ihtimalini ortadan kaldırmak için bu süre belirlenmiştir⁽⁴³⁾.

Belirsiz bir nodülün folliküler neoplazm açısından şüpheli olarak sınıflandırılmasına ilişkin spesifik bulgular, muhtemelen papiller kanserin göstergesi olan az miktarda kolloid varlığı veya hiç kolloid bulunmaması ve düşük dereceli nükleer atipik bulunan mikrofolliküllerde bol folliküler hücreler veya Hürthle hücreleri içerir. Az miktarda kolloid varlığı veya hiç kolloid bulunmaması ve düşük dereceli nükleer atipi izlenen folliküler neoplazi benzeri, bol miktarda folliküler hücreler veya Hürthle hücreleri içermesi gibi spesifik bulgular, belirsiz nodüllerde papiller kanser için potansiyel belirteçler olarak tanımlanır. Bu belirsiz nodüllerin çoğunluğu benign folliküler adenom olmasına rağmen, %15-30'u tiroid karsinomlarıdır. Nükleer veya yapısal olarak anormal olarak değerlendirilen özellikler ortaya koyan, ancak malignite veya folliküler neoplazi için açıkça şüpheli olduğunu düşündüren bulgular bulunmayan biyopsi örnekleri önemi belirlenemeyen atipi olarak sınıflandırılmıştır. Bu kategoriye giren nodüllerin %5-25 oranında sınırda malignite barındırdığı tahmin edilmektedir. Tekrarlanan örnekleme, bu olguların %75'inde tedavi veya takibe rehberlik etmek için daha spesifik bir tanı sağlayabilir.

Malignite düşündüren atipik veya şüpheli bir nodülün kesin olarak tanımlanması amacıyla, tiroidin nodül bulunan lobunun veya tüm tiroid bezinin patolojik inceleme için cerrahi olarak çıkarılması gereklidir. Tek taraflı tiroid lobektomisinde, lezyon iyi huylu olduğunda cerrahi komplikasyonların ve postoperatif hipotiroidi insidansının düşük olması avantajı vardır ancak bu patoloji sonucu kanser olduğu kanıtlanan çoğu hastada tamamlayıcı total tiroidektomiye zorunlu kılmaktadır.

Sitolojik olarak belirsiz nodülleri olan hastalarda gerçekleştirilen ameliyat sayısını azaltmak için moleküler tanı testleri mevcuttur (bu nodüllerin yaklaşık %75'inin histopatolojik olarak iyi huylu olduğu kanıtlanmıştır). İki genel strateji vardır: (a) aspire edilen materyalde tiroid maligniteleri ile ilişkili onkojenik mutasyonların taranması ve (b) benign nodülleri tanımlamak için tasarlanmış gen ekspresyon sınıflandırıcı mikrodizilerin taranması.

Tiroid kanseri prevalansı %20 ila 35 arasında olan sitolojik olarak önemi belirlenemeyen nodülü bulunan tipik bir hasta popölasyonu için, negatif prediktif değler; onkojenik tarama için yaklaşık %85, gen ekspresyonu sınıflaması için ise %95 olarak gösterilmiştir. Özellikle multinodüler guatrı olan orta yaş ve üstü kadınlarda malignite klinik özellikleri yoksa, malignite prevalansı %5 veya daha azdır. Bu grupta seri ultrasonografi ile dikkatli gözlem de bir alternatiftir⁽¹⁾.



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (Karar No: 2017-01-02/Tarih: 17.04.2017) alındıktan sonra çalışmayla ilgili kliniklerin kurum onayları alındı. Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde arşiv dosyaları taranması şeklinde 17.04.2017 – 17.10.2017 tarihleri arasında yapıldı.

Araştırma 2012-2016 yıllarında, hastanemiz bünyesinde yapılmış olan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarını içeren arşiv dosyalarının geriye dönük olarak taranması, buradan alınan çeşitli parametrelerin değerlendirilmesi üzerinden yapıldı. Arşiv dosyasında bu yıllarda patolojik inceleme yapılmış olan 12219 hastanın raporları taranarak, hastalar öncelikle tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (10718 adet) ve tiroidektomi materyalleri (1501 hasta) olarak ayrıldı. Ardından 10718 hastalık grubun TİİAB sonuçları incelenerek 838 adet hastanın patoloji raporlarının nondiagnostik olarak değerlendirildiği görüldü. Nondiagnostik olarak değerlendirilen hastaların laboratuvar sonuçları ve ultrasonografi raporları hastane laboratuvar sonuç sistemi arşivlerinden elde edildi. Laboratuvar sonuçları veya ultrasonografi sonuçları arşivlerden elde edilemeyen 318 hasta, planlandığı gibi çalışmanın dışında bırakıldı. TİİAB sonucu nondiagnostik olarak değerlendirilen, laboratuvar ve ultrasonografi sonucuna arşivden ulaşılabilen, 18-85 yaş arasındaki 520 hasta üzerinden çalışma yapıldı.

Bu hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenerek, nodül boyutu ve ultrasonografik özellikleri, serum hormon seviyeleri, eğer alınmışsa bu nodülden yapılmış diğer biyopsiler ile saptanmış olan nihai patoloji tanıları ve biyopsiyi yapan klinik ile ilişkinin saptanması amaçlandı. Hastaların demografik bilgilerine ek olarak ultrasonografik özellikler başlığı altında; nodül boyutu 2 çap uzunluğu ve ultrasondaki nodülün kistik veya soliter olma durumu, kalsifikasyon, sınır düzensizliği ve vaskülarizasyon olup olmaması, halo verip vermemesi, ekojenite özellikleri incelendi. Laboratuvar tahlilleri başlığı altında; serum Tiroid Stimulan Hormonu (TSH), serbest Triiodotironin (sT_3), serbest Tetraiodotironin (sT_4), Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO), Anti-Tiroglobulin (Anti-Tg), Parathormon (PTH), Kalsitonun düzeyleri tarandı.

Serum hormon seviyelerinin değerleri yanında seviyelerin ölçüldüğü zamanda laboratuvar tarafından belirlenmiş olan alt ve üst sınırlara göre değerler düşük / normal / yüksek olarak sınıflandırılarak, buna göre ayrılmış hasta sonuçlarının da nodül boyutu, ultrasonografik özellikleri ve nihai biyopsi sonucu ile ilişkisi incelendi. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda PTH ve Kalsitonin seviyeleri ölçülmemiş olduğundan (PTH seviyesinin sadece 131 hastada, Kalsitonin seviyesinin ise sadece 11 hastada ölçülmüş olduğu görüldü) ve istatistiksel olarak bu hasta sayıları yetersiz olduğundan, PTH ve Kalsitonin değerlerine ait ilişki incelenemedi.



III.A. Örnek Olgu Rapor Formu

Tablo-2: Örnek olgu rapor formu

Hasta kod numarası	Yaş	Cinsiyet	Nodül boyutu 1 (uzunluk)	Nodül boyutu 2 (genişlik)	Nodül lokalizasyonu	Kistik komponent varlığı	Mikrokalsifikasyon varlığı	Makrokalsifikasyon varlığı	Vaskülerite varlığı	Sınırlarda düzensizlik varlığı	Halo varlığı	Hipo / izo / hiper ekojenite	Serum TSH düzeyi	Serum serbest T ₃ düzeyi	Serum serbest T ₄ düzeyi	Serum Anti-TPO düzeyi	Serum Anti-Tg düzeyi	Serum PTH düzeyi	Serum kalsitonin düzeyi	Biyopsinin hangi klinik tarafından yapıldığı	Toplamda yapılan İİAB sayısı	Tekrarlanmış aynı nodülden yapılan biyopsinin sonucu	Farklı nodülden yapılan biyopsinin sonucu
001																							
002																							
003																							
004																							
005																							
006																							
007																							
008																							
009																							
010																							
011																							
012																							
...																							

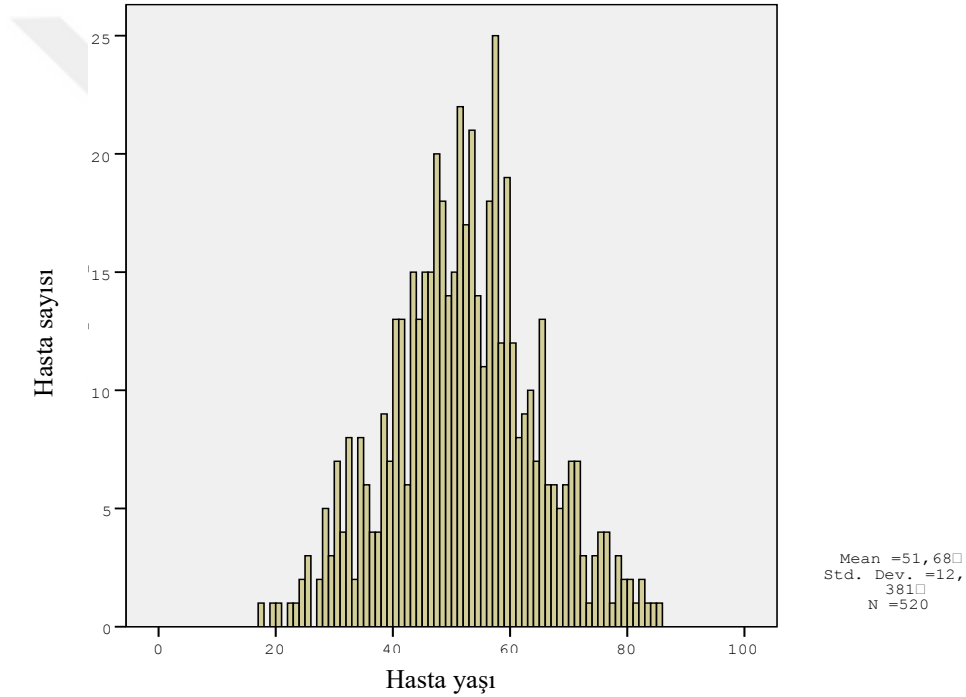
III.B. İstatistik

Çalışmada ele alınan her bir değişken için normallik testleri yapılmış ve Kolmogorov-Smirnov ile Shapiro-Wilk testleri uygulanmıştır. Değişkenlerin $p < 0,05$ olması nedeniyle normal dağılımlı olmadığı saptanmış ve analizlerde parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir. Ele alınan verilerde hem kategorik hem de sürekli veri yapısı bulunmaktadır. İki kategorik verinin ilişkisinin belirlenmesinde ki-kare analizi, iki sürekli veri analizinde Kendall's tau-b ilişki katsayısı kullanılmıştır. Grup farklılıkları analizinde ise 2 grup için Mann-Whitney-U testi, 3 ve üzeri grup için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Tanımsal istatistik olarak normal dağılım sağlanmadığı için sürekli veriler için medyan ve değişim aralığı (min-max) değerleri verilmiştir. Kategorik veriler için frekans (sıklık) dağılım tabloları yorumlanmıştır. Analizler SPSS 22.0 sürümü ile yapılmış, anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

IV. BULGULAR

Araştırmada 2012-2016 yıllarında, hastanemiz bünyesinde yapılmış olan TİİAB sonucu nondiagnostik olarak değerlendirilen, laboratuvar ve ultrasonografi sonucuna arşivden ulaşılabilen, 18-85 yaş arasındaki hastaların tamamı çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterleri karşılayan 520 hasta olduğu saptanmıştır.

Tüm hastaların %85,2'si, (443 kişi) kadın, %14,8'i (77 kişi) erkektir.

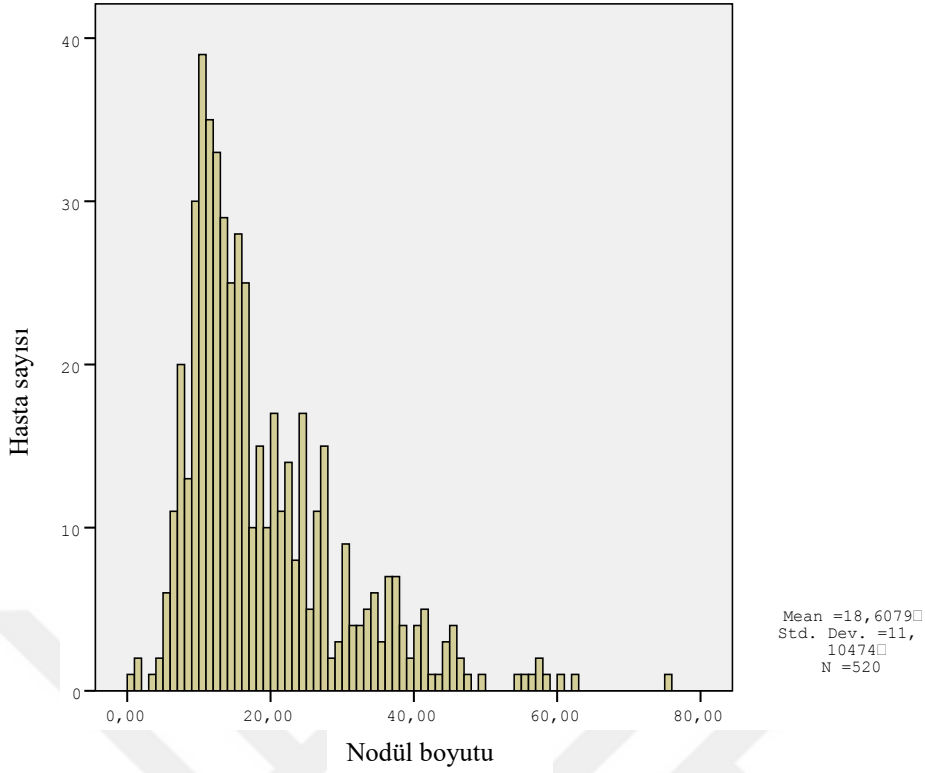


Şekil 1: Hastaların yaş dağılım grafiği

Tablo 1: Hastaların yaşlarına göre tanımsal istatistik sonuçları

Değişkenler	İstatistik	Değer
Yaş	Medyan	52
	Minimum	18
	Maximum	85
	Değişim Aralığı(Range)	67

Yaş dağılım incelendiğinde medyan ortalama 52, minimum yaş 18, maksimum yaş 85'dir. Değişim aralığı (Range)= ($X_{\max}-X_{\min}$) ise, (85-18)=67 olarak belirlenmiştir.

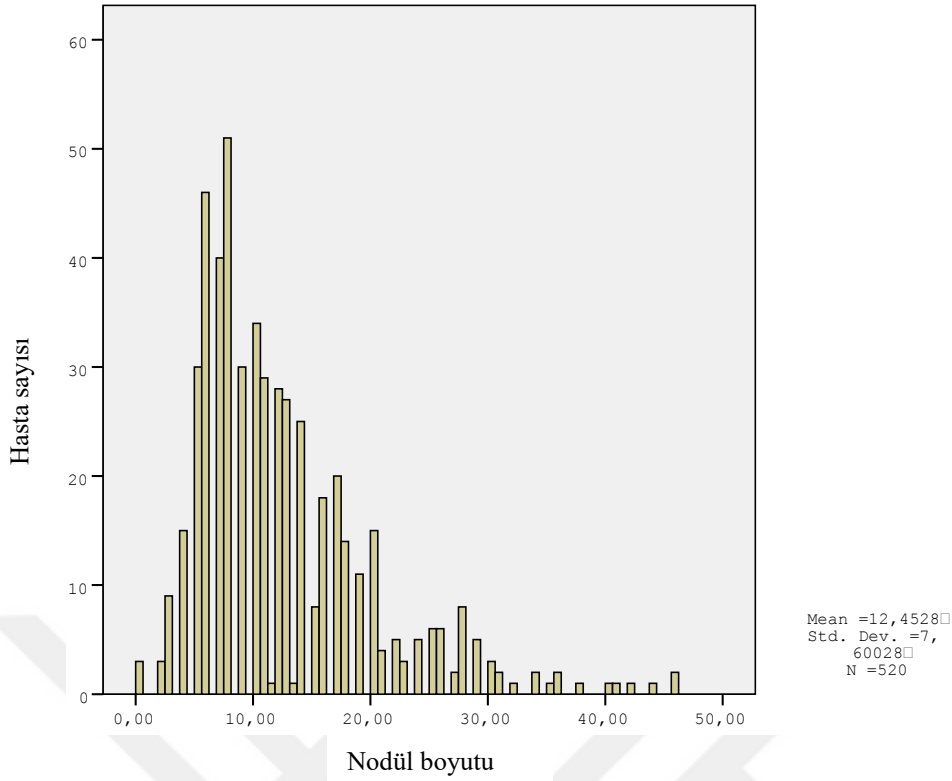


Şekil 2: Nodül boyutunda daha büyük çap değeri için dağılım grafiği

Tablo 4: Nodül boyutunda daha büyük çap değeri için tanımsal istatistik sonuçları

Değişkenler	İstatistik	Değer
Nodül çapı	Medyan	15
	Minimum	1
	Maximum	75
	Değişim Aralığı(Range)	74

Nodül çaplarının 2 boyutlu değerlendirmesinde daha büyük olan 1.çap değeri için medyan ortalama 15mm, minimum değer 1mm, maksimum değer 75mm'dir. Değişim aralığı (Range)= ($X_{\max}-X_{\min}$) ise, $(75-1)=74$ mm olarak belirlenmiştir.



Şekil 3: Nodül boyutunda daha küçük çap değeri için dağılım grafiği

Tablo 5: Nodül boyutunda daha küçük çap değeri için tanımsal istatistik sonuçları

Değişkenler	İstatistik	Değer
Nodül çap2	Medyan	10
	Minimum	1
	Maximum	46
	Değişim Aralığı(Range)	45

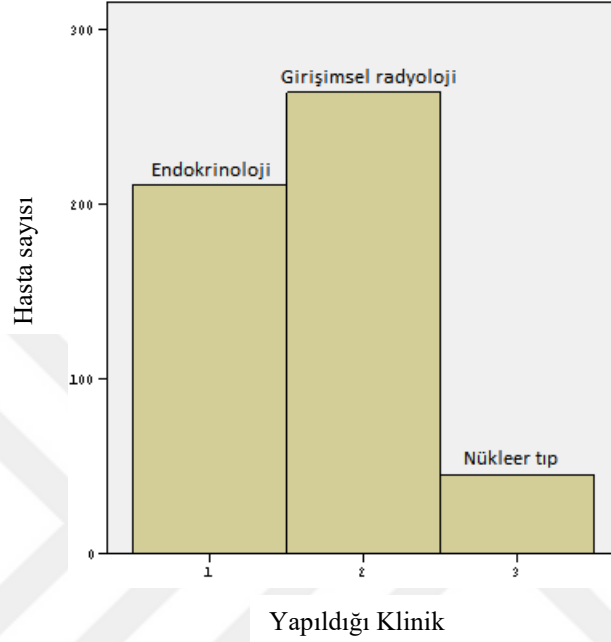
Nodül çaplarının 2 boyutlu değerlendirmesinde daha küçük olan 2.çap değeri için ise medyan ortalama 10mm, minimum değer 1mm, maksimum değer 46mm'dir. Değişim aralığı (Range)= ($X_{max}-X_{min}$) ise, $(46-1)=45$ mm olarak belirlenmiştir.

Hastaların nodül boyutlarından 1. boyut incelendiğinde %16,5 (86 hasta) 1-10mm arasında, %47,9 (249 hasta) 11-20mm arasında, %19,8 (103 hasta) 21-30mm arasında, %9,8 (51 hasta) 31-40mm arasında, %6 (31 hasta) 40mm'den büyük nodüle sahip olduğu görüldü.

Hastaların nodül boyutlarından 2. boyut incelendiğinde ise %43,7 (227 hasta) 1-10mm arasında, %41,5 (216 hasta) 11-20mm arasında, %11,3 (59 hasta) 21-30mm arasında, %2,3 (12 hasta) 31-40mm arasında, %1,2 (6 hasta) 40mm'den büyük olduğu tespit edildi.

Yapılan biyopsilerin %49,2'sinin (256 kişi) sağ lobdan, %47,5'inin (247 kişi) sol lobdan, %3,3'ünün (17 kişi) isthmus bölgesinden yapıldığı tespit edilmiştir.

Biyopsilerin yapıldığı kliniklerin sınıflamasında, %50,8 (264 kişi) ile girişimsel radyoloji kliniğinin ilk sırada, %40,6 (211 kişi) ile endokrinoloji kliniğinin 2. sırada olduğu ve kalan %8,7'nin (45 kişi) nükleer tıp kliniği tarafından alındığı görülmüştür.



Şekil 4: Yapıldığı kliniklere göre biyopsi sayıları dağılım grafiği

Çalışma dahilindeki ND tanı almış sonuçlarına ulaşılabilen 520 hastanın biyopsinin yapıldığı yıllara göre dağılımı incelendiğinde; %16'sının (83 kişi) 2012 yılında, %13,1'inin (68 kişi) 2013 yılında, %46,5'inin (242 kişi) 2014 yılında, %7,7'sinin (40 kişi) 2015 yılında, %16,7'sinin (87 kişi) 2016 yılında biyopsi yapıldığı tespit edilmiştir.

Tablo 6: Yıllara göre alınmış örneklerin, İİAB sayılarının, nondiagnostik tanılarının, ND oranlarının ve sonuçlarına ulaşılabilen hastaların dağılımı

Biyopsinin yapıldığı yıl	İncelenen toplam patoloji preparatı	Tiroidektomi materyali	İİAB	Nondiagnostik	İİAB'nin ND çıkma oranı (% olarak)	USG ve Laboratuvar sonuçları bulunan
2012	1499	193	1306	117	%8,96	83
2013	2545	262	2283	180	%7,88	68
2014	3596	354	3242	340	%10,49	242
2015	2210	325	1885	73	%3,87	40
2016	2369	367	2002	128	%6,39	87
Toplam	12219	1501	10718	838	%7,82	520

Tablo 7: Nodül boyutları, konumu, biyopsiyi yapan klinik, biyopsinin alındığı yıl, USG özellikleri ve ekojenite özelliklerini içeren dağılım tablosu

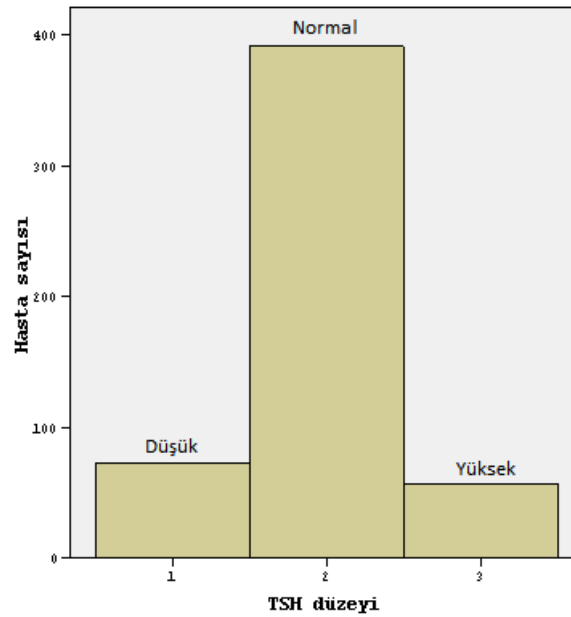
		Hasta sayısı	% oran
Nodül 1. boyut	1-10mm	86	16,5
	11-20mm	249	47,9
	21-30mm	103	19,8
	31-40mm	51	9,8
	>40mm	31	6,0
Nodül 2. boyut	1-10mm	227	43,7
	11-20mm	216	41,5
	21-30mm	59	11,3
	31-40mm	12	2,3
	>40mm	6	1,2
Konum	sağ lob	256	49,2
	sol lob	247	47,5
	isthmus	17	3,3
Klinik	endokrinoloji	211	40,6
	girişimsel radyoloji	264	50,8
	nükleer tıp	45	8,7
Alındığı yıl	2012	83	16
	2013	68	13,1
	2014	242	46,5
	2015	40	7,7
	2016	87	16,7
USG özellikleri	kistik komponent	252	48,5
	mikrokalsifikasyon	82	15,8
	makrokalsifikasyon	55	10,6
	vaskülerite	9	1,7
	sınır düzensizliği	47	9
	halo	133	25,6
Ekojenite özellikleri	hipoekojen	197	37,9
	hipo-izoekojen	131	25,2
	izoekojen	146	28,1
	izo-hiperekojen	16	3,1
	hiperekojen	20	3,8
	miks	10	1,9

Yapılan biyopsilerin ultrasonografik özellikleri kistik komponent varlığı açısından değerlendirildiğinde neredeyse yarı yarıya dağılım olduğu görülmüştür. Hastaların %15,8'inde (82 kişi) mikrokalsifikasyon saptanmıştır. Nodüllerin %10,6'sında (55 kişi) ise makrokalsifikasyon izlenmiştir. Hastaların sadece %1,7'sinde (9 kişi) vaskülerite bulunduğu görülmüş, geri kalan büyük çoğunlukta (%98,3 - 511 kişi) ise saptanmamıştır. Alınmış olan nodüllerin %91'inde (473 kişi) sınırların düzenli olduğu görülmüş olup, %9'unda (47 kişi) sınır düzensizliği dikkati çekmiştir. Nodül çevresinde halo varlığı, tüm hastaların %25,6'sında (133 kişi) izlenmiştir. Ekojenitesine göre nodüllerin %37,9'unun (197 hasta) hipoekojen, %25,2'inin (131 hasta) hipo-izoekojen, %28,1'inin (146 hasta) izoekojen, %3,1'inin (16 hasta) izo-hiperekojen, %3,8'inin (20 hasta) hiperekojen %1,9'unun (10 hasta) ise miks özellikte olduğu görülmüştür.

Tablo 8: TSH düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları

Değişkenler	İstatistik	Değer
TSH	Medyan	1,09
	Minimum	0,01
	Maximum	76,12
	Değişim Aralığı(Range)	76,11

İncelemede serum TSH düzeyi için medyan ortalama 1,09 , minimum değer 0,01 , maksimum değer 76,12 olarak, değişim aralığı (Range)=($X_{max}-X_{min}$) ise, (76,12-0,01)=76,11 olarak belirlenmiştir. Serum TSH düzeyi, hastaların %11'inde (57 hasta) yüksek, %13,8'inde (72 hasta) düşük, büyük çoğunluğunda (%75,2 - 391 hasta) ise normal sınırlarda bulunmuştur.



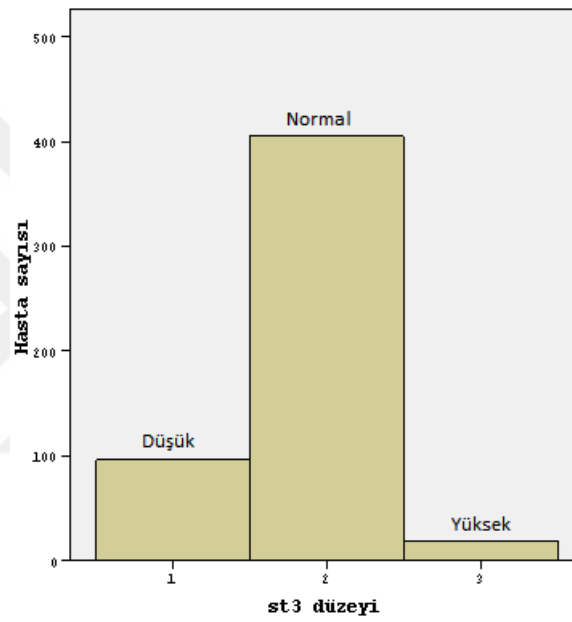
Şekil 5: TSH düzeyi için dağılım grafiği

Tablo 9: sT₃ düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları

Değişkenler	İstatistik	Değer
sT ₃	Medyan	2,91
	Minimum	0,41
	Maximum	6,84
	Değişim Aralığı(Range)	6,43

sT₃ düzeyi için yapılan değerlendirmede medyan ortalama 2,91 , minimum değer 0,41 , maksimum değer 6,84 olarak, değişim aralığı (Range)=(X_{max}-X_{min}) ise, (6,84-0,41)=6,43 olarak belirlenmiştir.

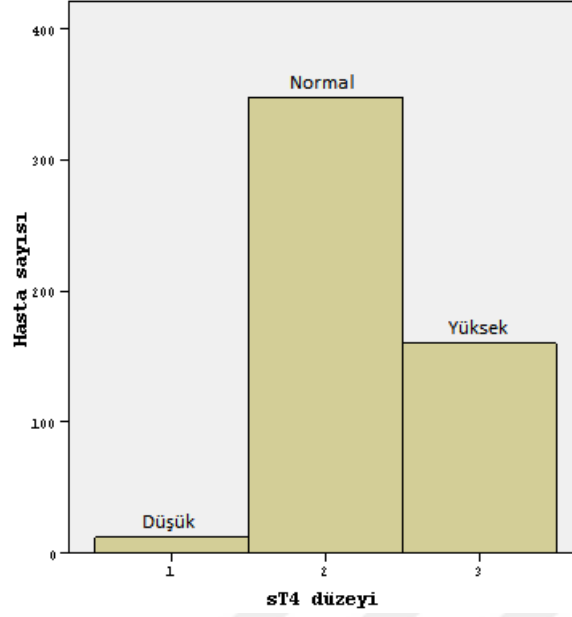
Serum sT₃ düzeyi, hastaların %18,5'inde (96 hasta) yüksek, %3,65'inde (19 hasta) düşük, büyük çoğunluğunda (%77,9 - 405 hasta) ise normal sınırlarda bulunmuştur.

**Şekil 6: sT₃ düzeyi için dağılım grafiği****Tablo 10: sT₄ düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları**

Değişkenler	İstatistik	Değer
sT ₄	Medyan	0,98
	Minimum	0,05
	Maximum	9,03
	Değişim Aralığı(Range)	8,98

sT₄ düzeyi için medyan ortalama 0,98 , minimum değer 0,05 , maksimum değer 9,03'tür. Değişim aralığı (Range)=(X_{max}-X_{min}) ise, (9,03-0,05)=8,98 olarak hesaplanmıştır.

Serum sT₄ düzeyi, hastaların %2,31'inde (12 hasta) yüksek, %30,8'inde (160 hasta) düşük, %66,9'unda ise (348 hasta) normal sınırlarda bulunmuştur.

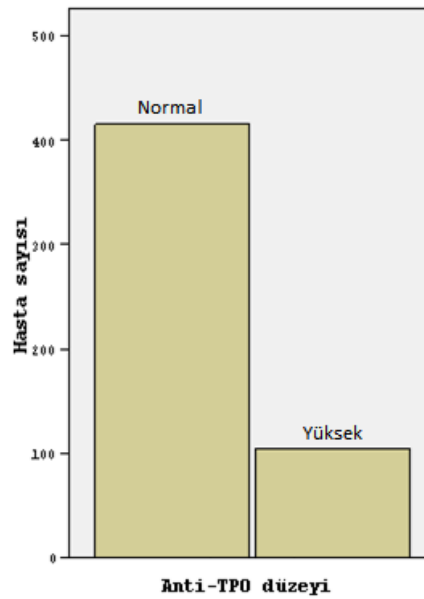


Şekil 7: sT₄ düzeyi için dağılım grafiği

Tablo 11: Anti-TPO düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları

Değişkenler	İstatistik	Değer
Anti-TPO	Medyan	13,23
	Minimum	1,45
	Maximum	3000
	Değişim Aralığı(Range)	2998,55

Serum Anti-TPO düzeyi ölçümlerinde medyan ortalama 13,23 , minimum değer 1,45 , maksimum değer 3000'dir. Değişim aralığı (Range)=($X_{\max}$ - $X_{\min}$) ise, (3000-1,45)=2998,55 olarak hesaplanmıştır. Serum Anti-TPO düzeyi, hastaların %79,81'inde (415 hasta) normal sınırlarda iken, %20,19'unda (105 hasta) yüksek bulunmuştur.

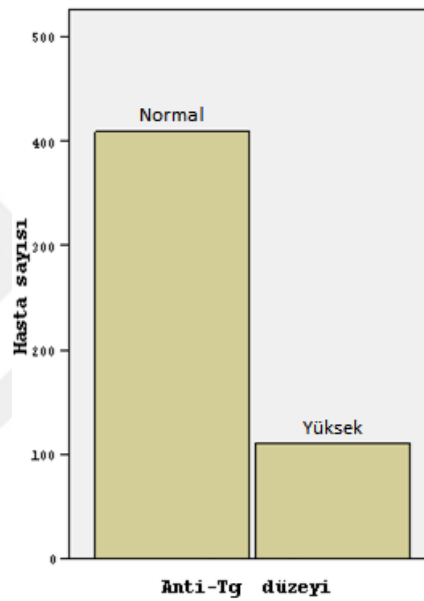


Şekil 8: Anti-TPO düzeyi için dağılım grafiği

Tablo 12: Anti-Tg düzeyi için tanımsal istatistik sonuçları

Değişkenler	İstatistik	Değer
Anti-Tg	Medyan	20
	Minimum	10
	Maximum	3000
	Değişim Aralığı(Range)	2990

Serum Anti-Tg düzeyi için medyan ortalama 20, minimum değer 10, maksimum değer 3000'dür. Değişim aralığı (Range)= ($X_{\max}-X_{\min}$) ise, (3000-10)=2990 olarak belirlenmiştir. Serum Anti-Tg düzeyi, hastaların %79,23'ünde (412 hasta) normal sınırlarda iken, %20,77'sinde (108 hasta) yüksek bulunmuştur.

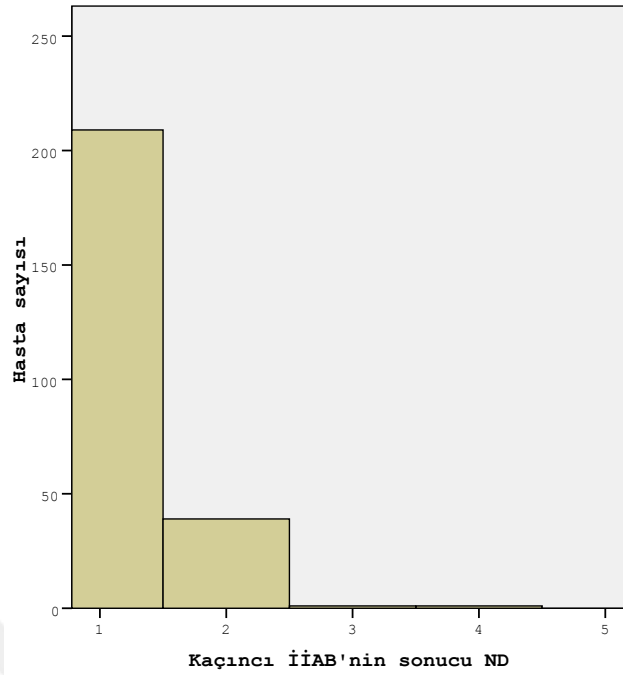


Şekil 9: Anti-Tg düzeyi için dağılım grafiği

520 biyopsinin %31,2'si materyal yetersizliği nedeniyle, geri kalan %68,8'i ise diğer nedenlere bağlı olarak nondiagnostik olarak raporlanmıştır.

Çalışmada ND tanı almış nodüle yapılmış olan toplam İİAB sayısı araştırıldığında, %51,9'ünde (270 kişi) başka bir biyopsi yapılmamış olduğu, %40,8'inde (212 kişi) toplamda 2 kez, %4,8'inde (25 kişi) toplamda 3 kez, %2,3'inde (12 kişi) 4 kez, %2'sinde (1 kişi) toplamda 5 kez biyopsi uygulanmıştır.

270 hastalık başka biyopsisi bulunmayan hastalar dışında kalan 250 kişilik grup kendi içinde incelendiğinde, yapılan biyopsilerden ND çıkan sonucun kaçınıcı İİAB'de elde edildiğine bakılmış, ND sonuçlanan İİAB'nin %40,2'sinin (209 kişi) 1. biyopsisi, %7,5'inin (39 kişi) 2. biyopsisi, %0,2'sinin (1 kişi) 3. biyopsisi, %0,2'sinin (1 kişi) 4. biyopsisi olduğu saptanmıştır.



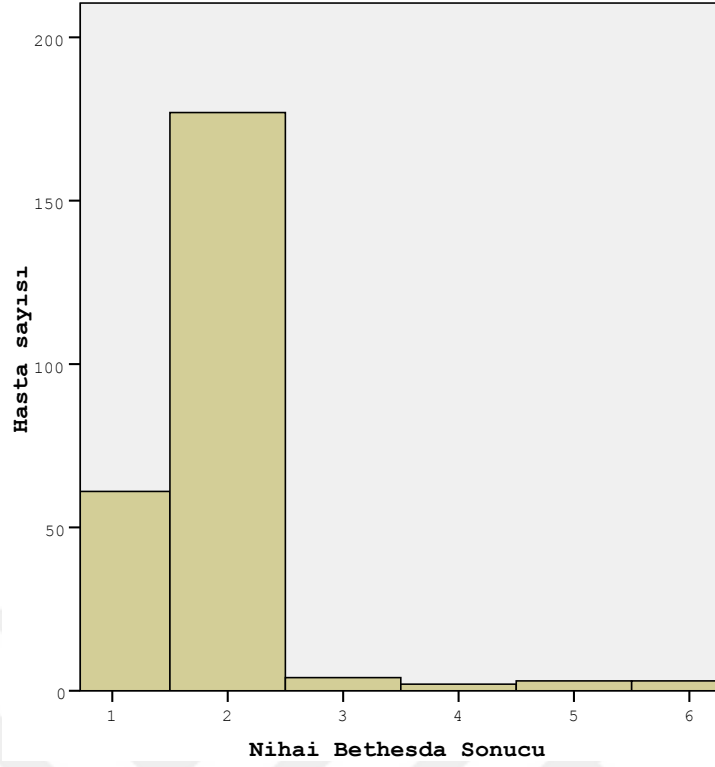
Şekil 10: Birden çok biyopsi yapılmış hastalardan nondiagnostik sonuç kaçınıcı biyopsi olduğu istatistiksel dağılım grafiği

Çalışmada nondiagnostik tanı almış hastalardan 270'ine hastanemizde yapılmış başka biyopsi sonucu bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 13: Tekrar biyopsiler ile nihai Bethesda sonuçları dağılımı istatistik sonuçları

	N	Yüzde
Nondiagnostik olarak tanımlanmış nodüle daha sonra yeni İİAB yapılmamış	270	----
Bethesda 1	61	%24,4
Bethesda 2	177	%70,8
Bethesda 3	4	%1,6
Bethesda 4	2	%0,8
Bethesda 5	3	%1,2
Bethesda 6	3	%1,2
Toplam	250	%100

Tekrar biyopsi yapılmış 250 hastanın %24,4'ü (61 kişi) tekrar nondiagnostik tanı almış, %70,8'i (177 kişi) Bethesda 2, %8'i (4 kişi) Bethesda 3, %4'ü (2 kişi) Bethesda 4, %6'sı (3 kişi) Bethesda 5, %6'sı (3 kişi) Bethesda 6 olarak tanı almıştır.



Şekil 11: Birden çok biyopsi yapılmış hastalardan Bethesda sonucu dağılım grafiği

Tablo 14: Cinsiyet açısından Bethesda sonuçlara yönelik Mann-Whitney-U testi sonuçları

Cinsiyet	N	Ortalama sıra	Mann-Whitney U istatistiği	P
Kadın	443	262,32	9,532	0,162
Erkek	77	250,04		
Toplam	520			

Cinsiyet açısından nihai Bethesda sınıflamasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kadınlar ve erkekler bu sınıflamada anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tablo 15: Nihai Bethesda sonucu açısından cinsiyete yönelik Kruskal Wallis testi sonuçları

	N	Ortalama sıra	Kruskal Wallis istatistiği	P
Başka biyopsisi olmayan	270	265,33	6,902	0,33
Bethesda 1	61	243,31		
Bethesda 2	177	258,72		
Bethesda 3	4	222,00		
Bethesda 4	2	352,00		
Bethesda 5	3	308,67		
Bethesda 6	3	222,00		
Toplam	520	265,33		

Hastalarda Bethesda sınıflamasının cinsiyet değişkeni açısından anlamlı farklılığı yoktur ($p>0,05$). Bu sınıflama sonuçları kadın ve erkekler için anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tablo 16: Klinik açısından Kruskal Wallis Test sonuçları

	Klinik	N	Ortalama sıra	P
Nodül lokalizasyonu	Endokrinoloji	211	270,58	0,128
	Girişimsel radyoloji	264	249,18	
	Nükleer tıp	45	279,68	
Nodül çapı büyük çap	Endokrinoloji	211	249,36	0,001*
	Girişimsel radyoloji	264	255,63	
	Nükleer tıp	45	341,28	
Nodül çapı küçük çap	Endokrinoloji	211	257,41	0,001*
	Girişimsel radyoloji	264	249,31	
	Nükleer tıp	45	340,68	
Kistik komponent varlığı	Endokrinoloji	211	261,42	0,23
	Girişimsel radyoloji	264	254,65	
	Nükleer tıp	45	290,5	
İİAB Sayısı	Endokrinoloji	211	266,6	0,371
	Girişimsel radyoloji	264	259,84	
	Nükleer tıp	45	235,76	
ND nodülün kaçınıcı biyopsi olduğu	Endokrinoloji	211	263,64	0,695
	Girişimsel radyoloji	264	260,65	
	Nükleer tıp	45	244,89	
Nihai Bethesda Sonucu	Endokrinoloji	211	266,95	0,333
	Girişimsel radyoloji	264	262,16	
	Nükleer tıp	45	220,56	
* 0,05 ve 0,01 için anlamlı farklılık				

Anlamlı farklılık elde edilen nodül boyutu çaplarından büyük çap ve küçük çap değerleri için kliniklere göre farkın kaynağı ortalama sıra değerine göre değerlendirilmiştir. Nükleer tıp her iki çap için en büyük değere sahip iken, girişimsel radyoloji ikinci sırada ve en küçük çap endokrinoloji kliniğinde izlenmiştir. Diğer değişkenler için anlamlı farklılık elde edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 17: Sonuç açısından nodül çaplarına yönelik Kruskal Wallis Test sonuçları

	SONUÇ	N	Ortalama sıra	Kruskal Wallis Test	P
Nodül çapı büyük çap	Bethesda 1	61	127,86	4,872	0,432
	Bethesda 2	177	124,05		
	Bethesda 3	4	98,63		
	Bethesda 4	2	223,75		
	Bethesda 5	3	109,33		
	Bethesda 6	3	149,67		
	Toplam	250			
Nodül çapı küçük çap	Bethesda 1	61	128,16	5,793	0,327
	Bethesda 2	177	123,81		
	Bethesda 3	4	106,13		
	Bethesda 4	2	233,25		
	Bethesda 5	3	97,67		
	Bethesda 6	3	152,67		
	Toplam	250			

Bethesda sınıflaması açısından nodül boyutu çaplarından büyük çap ve küçük çap değerleri için anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18: Bethesda sonucu ile nodül çapları için Kendall's tau_b ilişki analizi sonuçları

	Analiz	Sonuç	Karar
Nodül çapı büyük çap	Korelasyon katsayısı (r)	-0.06	Anlamlı ilişki yok
	p	0.913	
	N	250	
Nodül çapı küçük çap	Korelasyon katsayısı (r)	-0.05	Anlamlı ilişki yok
	p	0.925	
	N	250	

250 hastalık nihai Bethesda sonucu belirlenmiş grupta; nodül boyutu çaplarından büyük çap ve küçük çap değerleri ile Bethesda sonucu arasında anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

250 hastalık nihai Bethesda sonucu belirlenmiş bu grupta klinik bazında yapılan incelemede bazı alt başlıklarda anlamlı farklılık elde edilmiştir. Nodül boyutu çaplarından büyük çap ve küçük çap değerleri için kliniklere göre farkın kaynağı ortalama sıra değerine göre değerlendirilmiştir. Nükleer tıp her iki çap için en büyük değere sahip iken, girişimsel radyoloji ikinci sırada ve en küçük çap endokrinoloji kliniğinde bulunmuştur. Aynı nodüle yapılmış olan İİAB sayısında endokrinoloji en yüksek değere sahipken, nükleer tıp en düşük değere sahip olduğu görülmüştür. Hastaların nihai Bethesda sonuçları açısından değerleri

incelendiğinde girişimsel radyoloji daha yüksek Bethesda sonuçlu hasta popülasyonuna sahipken, onu endokrinoloji kliniği izlemekte, Bethesda sonuçlu en düşük hastaların ise nükleer tıp grubunda olduğu görülmüştür. Diğer değişkenler için anlamlı farklılık elde edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 19: Nihai Bethesda sonucu bilinen hastalarda klinik açısından Kruskal Wallis Test sonuçları

	Klinik	N	Ortalama sıra	Kruskal Wallis Test	P
Nodül lokalizasyonu	Endokrinoloji	104	127,94	5.982	0,555
	Girişimsel radyoloji	127	121,82		
	Nükleer tıp	19	136,74		
Nodül çapı büyük çap	Endokrinoloji	104	115,38	9,526	0,015*
	Girişimsel radyoloji	127	127,56		
	Nükleer tıp	19	167,08		
Nodül çapı küçük çap	Endokrinoloji	104	118,43	10,051	0,024*
	Girişimsel radyoloji	127	125		
	Nükleer tıp	19	167,55		
Kistik komponent varlığı	Endokrinoloji	104	123,51	3,782	0,54
	Girişimsel radyoloji	127	124,88		
	Nükleer tıp	19	140,53		
İİAB Sayısı	Endokrinoloji	104	134,19	9,578	0,015*
	Girişimsel radyoloji	127	121,22		
	Nükleer tıp	19	106,5		
ND nodülün kaçınıcı Biyopside olduğu	Endokrinoloji	104	125,47	5,033	0,995
	Girişimsel radyoloji	127	125,66		
	Nükleer tıp	19	124,58		
Nihai Bethesda Sonucu	Endokrinoloji	104	123,21	11,882	0,021*
	Girişimsel radyoloji	127	132,15		
	Nükleer tıp	19	93,63		
* 0,05 ve 0,01 için anlamlı farklılık					

Tablo 20: TSH düzeyine göre Kruskal Wallis Test sonuçları

	TSH düzeyi	N	Ortalama sıra	Kruskal Wallis Test	p
Nodül lokalizasyonu	Düşük	30	139,13	4,198	0,123
	Normal	195	121,16		
	Yüksek	25	143		
Nodül çapı büyük çap	Düşük	30	164,15	10,082	0,006*
	Normal	195	121,23		
	Yüksek	25	112,4		
Nodül çapı küçük çap	Düşük	30	162,23	8,826	0,012*
	Normal	195	120,57		
	Yüksek	25	119,9		
İİAB Sayısı	Düşük	30	115,63	1,894	0,388
	Normal	195	126,29		
	Yüksek	25	131,2		
ND nodülün kaçınıcı Biyopside olduğu	Düşük	30	125,67	0,349	0,84
	Normal	195	124,82		
	Yüksek	25	130,64		
Nihai Bethesda Sonucu	Düşük	30	133,18	2,402	0,301
	Normal	195	126,31		
	Yüksek	25	109,98		
Kistik komponent varlığı	Düşük	30	146,67	6,228	0,032*
	Normal	195	124,87		
	Yüksek	25	105		
* 0,05 ve 0,01 için anlamlı farklılık					

250 hastalık nihai Bethesda sonucu bilinen grupta TSH düzeyleri açısından yapılan araştırmada Nodül boyutu çaplarından büyük çap ve küçük çap değerleri ile kistik komponent varlığında anlamlı farklılık elde edilmiştir. TSH düzeyi düşük olan hastalar her iki çap için en büyük değere sahip iken, TSH seviyesi düşük olan hastalar en küçük çap değerlerine sahip bulunmuştur. TSH seviyesi düşük hastalarda kistik komponent istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık görülmekte iken, TSH düzeyi yüksek olanlarda daha nadir kistik komponent izlenmiştir. Diğer değişkenler için anlamlı farklılık elde edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 21: Alınan kaçıncı biyopsinin nondiagnostik sonuçlandırılmasının nodül çaplarına göre Kruskal Wallis Test sonuçları

	Kaçıncı İİAB ND sonuçlandı	N	Ortalama sıra	Kruskal Wallis Test	p
Nodül çapı büyük çap	1. biyopsi	209	123.97	2,667	0,446
	2. biyopsi	39	132.32		
	3. biyopsi	1	223.50		
	4. biyopsi	1	80.50		
Nodül çapı küçük çap	1. biyopsi	209	124.95	3,685	0,298
	2. biyopsi	39	127.95		
	3. biyopsi	1	232.00		
	4. biyopsi	1	38.50		

250 hastalık nihai Bethesda sonucu bilinen grupta nondiagnostik sonuçlanmış olan biyopsinin kaçıncı biyopsi olduğu ile nodül boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı sonucuna varılmıştır ($p>0,05$).

Tablo 22: sT₃ düzeyine göre Kruskal Wallis Test sonuçları

	sT ₃ düzeyi	N	Ortalama sıra	Kruskal Wallis Test	p
ND nodülün kaçınıcıcı Biyopside olduğu	Düşük	47	129,17	1,866	0,393
	Normal	193	123,74		
	Yüksek	10	142,2		
Nihai Bethesda Sonucu	Düşük	47	121,72	0,689	0,709
	Normal	193	125,77		
	Yüksek	10	138,1		
İİAB Sayısı	Düşük	47	136,6	6,194	0,035*
	Normal	193	121,75		
	Yüksek	10	145,75		
* 0,05 için anlamlı farklılık					

sT₃ düzeyine göre 250 hastalık Bethesda sonucu bilinen popülasyon incelendiğinde, aynı nodüle yapılmış olan ince iğne aspirasyon biyopsisinin en çok sT₃ düzeyi yüksek hastalarda uygulandığı, en az ise normal sT₃ düzeyine sahip hastalarda olduğu görülmüştür. Diğer özelliklerde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 23: Anti-TPO düzeyine göre Kruskal Wallis Test sonuçları

	Anti-TPO düzeyi	N	Ortalama sıra	Kruskal Wallis Test	p
İİAB Sayısı	Normal	207	123,51	4,038	0,126
	Yüksek	43	135,07		
	Total	250			
ND nodülün kaçınıcı Biyopside olduğu	Normal	207	121,87	3,966	0,007*
	Yüksek	43	142,98		
	Total	250			
Nihai Bethesda Sonucu	Normal	207	126,49	4,223	0,765
	Yüksek	43	120,73		
	Total	250			
* 0,05 için anlamlı farklılık					

Anti-TPO düzeyine göre 250 hastalık Bethesda sonucu bilinen hasta grubu incelendiğinde, Anti-TPO değeri yüksek hastaların nondiagnostik tanı almış biyopsi sıralamasının normal gruba göre sıralamada daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arasında diğer özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

V. TARTIŞMA

Tiroidin nodüler hastalığı, sık görülen bir durumdur. USG ile asemptomatik hastaların %35-68'inde tiroid nodülleri saptanmaktadır. Nodül görülme sıklığı yaşla beraber kadınlarda artmaktadır. Tipik olarak benign olmalarına rağmen, tiroid nodülünün malign olabilme ihtimali ($\%3,9 \pm 4,1$) asla unutulmamalıdır. Tiroid nodülünün malignite riskini en kesin ve en uygun maliyetli olarak ortaya koyan yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisidir ancak İİAB'lerin %1-24'ünde nondiagnostik sonuç elde edilmektedir⁽⁴⁴⁾.

Woo SH ve ark⁽⁴⁵⁾ tarafından, 1203 hastalık çalışma gruplarında 84 hastanın (%6,98) ND sitolojik sonucu bulunduğu, bunların tümüne tekrar İİAB uygulandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da 5 yıl sürecinde yapılmış olan toplam 12219 patolojik değerlendirmenin 10718'inin İİAB olduğu, bunların da ortalama %7,82 oranında (838 hasta) ND tanı aldığı görüldü. Literatür verileri ile uyumlu olan bu değerler içinde senelere dağılım incelendiğinde 3242 İİAB'nin yapıldığı ve ND tanı sayısının 340'a ulaştığı, %10,49'luk ND oranı ile 2014 yılı; 1885 İİAB'nin yapıldığı ve sadece 73'ünün %3,87 oran ile ND tanı aldığı 2015 yılına göre belirgin düzeyde yüksektir. 2014 yılında daha fazla sayıda İİAB yapılmış ayrıca ND oranı da daha yüksek saptanmıştır. Çalışmanın yapıldığı hastane eğitim araştırma hastanesi olduğundan ve daha az deneyimli hekimler de hastane bünyesinde görev yapmakta olduğundan seneler arasında belirgin dalgalanmalar izlenebilmektedir.

Woo SH ve ark⁽⁴⁵⁾ 84 hastanın 54'ünde tekrar İİAB yapıldığında yine ND sitolojik sonucu bulunduğu, bunların 51'ine de cerrahi kararı verildiğini rapor etmiştir. Ziemianska K ve ark⁽⁴⁴⁾ tarafından 159 ND nodülün araştırıldığı, tekrarlayan nondiagnostik İİAB sitoloji sonuçlarının incelendiği çalışmalarında %20,8 oranında tekrar ND sonuç elde edildiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ND sonuç alınmış hastalardan tekrarlayan İİAB uygulanmış 250 hastanın 61'inde (%24,4) benzer şekilde ND sonuç elde edilmiştir.

Glynn N ve ark⁽³⁹⁾ tarafından 413 nodülün araştırıldığı çalışmalarında hastaların %89'unun kadın olduğu, hasta yaşlarının medyan değerinin 54 olduğu, nodül çapının medyan değerinin 25 mm olduğu gözlenmiştir. Nondiagnostik nodüllerin incelendiği bizim çalışmamızda da hastaların %85'inin kadın olduğu, hasta yaşlarının medyan değerinin 52 olduğu, nodülün en büyük çaplarının medyan değerinin ise 15 olduğu dikkati çekmektedir. Glynn'in çalışmasında

sadece nondiagnostik sonuçlu nodüllerin değil tüm nodüllerin bulunması, bizim çalışmamızda ise sadece nondiagnostik nodüllerin incelemeye alınmış olması ve 25 mm'ye göre 15 mm'lik medyan değerine sahip olması, daha küçük nodüllere biyopsi yapılmış olmasının muhtemelen nondiagnostik sonuçlarda artışa sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Na Lae Eun ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ ikinci kez yapılan İİAB'de de ND sonuç almış nodüllerle çalışmıştır. Malignite oranları, hasta özellikleri ve USG özellikleri karşılaştırılmıştır. USG kılavuzluğunda yapılan 13193 İİAB'den 1517 nodülün (%11,5) Bethesda sistemine göre ND olarak değerlendirildiğini belirtmişlerdir. Bu nodüllerin 772'sinde (%51) tekrar İİAB yapılarak 477 tanesinde (%61,8) tekrar ND sonuç elde edilmiş. 477 nodülden 180 nodülün takip verilerine ulaşamadığından çalışma dışı bırakılmış ve 297 hasta üzerinden ayrıntılı inceleme yapılmıştır. 297 nodülün 68'i (%23) erkek, 229'u (%77) kadın hastalara ait olup, ortalama yaşı 52, ortalama nodül çapının 9,8 mm olduğu saptanmıştır. Cerrahi rezeksiyon veya tekrarlanan İİAB ile benign veya malign olarak ayrılmıştır. 153 hasta tekrar biyopsi sonuçları ile benign olarak değerlendirilmiş olup, 12 aylık izlemde 7 hastanın nodülünde küçülme izlenmiş, 74 hastanın nodülünde değişiklik gözlenmemiş ve bu yüzden benign olarak değerlendirilmiş, 63 hasta ise cerrahi uygulanmıştır. 297 ND nodülden 44'ü (%14,8) cerrahi rezeksiyonla malign olarak (34 malign, 8 folliküler varyant, 1 kistik varyant, 1 Hürthle hücreli varyant), 253 nodül (%85,2) ise benign olarak değerlendirilmiş. Bizim çalışmamızda da tüm İİAB'lerin %7,8'inde ND sonuç elde edilmiş, bunların tekrar İİAB sonuçlarının da ND çıkma oranı %24,4 olarak gelmişti. Bu ND nodüllerin büyük çap ortalama değeri 18,6mm, medyan değeri de 15mm olarak bulunmuştu. Bunların takibinde sitopatolojik sonuçlarda benign sitoloji oranı %70,8 iken, kontrol İİAB sonuçları Bethesda 3, 4, 5 ve 6 olan hastalar 250 hastanın sırasıyla %1,6 %0,8 %1,2 ve %1,2 olmak üzere toplamda %4,8'ini teşkil etmekteydi. 520 hastanın 270'inde yapılmış olan başka patolojik incelemeye ulaşamamıştır. Hastanemizdeki randevu yoğunluğu nedeniyle bu hastalar başka merkezlerde takip edilmiş ve diğer biyopsilerini yaptırmış olabileceği düşünülmektedir.

Tekrarlayan ND İİAB'ler yüksek nondiagnostik oranları ve malignite oranları; klinik yönetimde cerrahi rezeksiyon, USG ile takip veya İİAB tekrarı kararının verilmesi, klinisyenler ve radyologlar için önemli bir sorundur. ATA ve AACE kılavuzlarına göre solid nodüllerde cerrahi rezeksiyon, kistik nodüllerde izlem veya cerrahi rezeksiyon tavsiye edilmektedir^(46,47). Ancak tüm solid nodüllerin eksizyonu uygun maliyetli olmayacağından ve gereksiz morbidite artışına sebep olacağından birçok çalışma ve kılavuzda belirli USG

özelliklerine sahip nodüllerin tekrar biyopsi yerine USG ile takibini önermektedir. Yoon ve ark⁽⁴⁸⁾ şüpheli USG bulguları bulunmayan, örneğin özellikle tamamen kistik yapıdaki nodüllerin USG ile takibinin daha uygun olduğunu belirtmektedir. Eun ve ark⁽¹⁵⁾ da çalışmalarında %50'den fazla kistik bölümü olan hiçbir tümörün malign sonuçlanmadığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da nodülün benign özellikte olduğunu düşündüren bulgulardan olan makrokalsifikasyon, Bethesda 3, 4, 5, 6 ile sonuçlanan toplam 12 hastamızın hiçbirinde izlenmemiştir.

Woo ve ark⁽⁴⁵⁾ da çalışmalarında tekrarlayan nondiagnostik İİAB'lerinde USG bulgularında hipoekojenite saptanmasının malignite için belirgin risk olarak belirlendiğini belirtmiştir. Kim ve ark⁽⁴⁹⁾ çalışmalarında mikrokalsifikasyon, irregüler veya mikrolobüler nodül sınırları, belirgin hipoekojenite ve genişliğinden daha uzun olma özelliklerinden en az birini barındıran nodülleri pozitif olarak sınıflandırmışlardır. Bu özelliklerden hiçbirini içermeyen nodülleri ise negatif olarak sınıflandırmışlardır. 82 pozitif nodülün 46'sında, 73 negatif nodülün ise sadece 3'ünde malignite saptanmıştır. Buna göre sensitivite %93,8, spesifite %56,1, pozitif prediktif değer %56,1, negatif prediktif değer %95,9 ve doğruluğu %74,8 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda ise USG görüntüsünde genişliğinden uzun olma verisi toplanmış verilerden biri olmadığından bu veri dahil edilmeden diğer özelliklere göre pozitif ve negatif gruplar benzer şekilde gruplandırıldığında 196 pozitif nodülün 9'unda ve 54 negatif nodülün sadece 3'ünde malignite saptandı. Çalışmamızda negatif prediktif değeri benzer şekilde %94 olarak bulunmuştur.

Richards ML ve ark⁽⁶⁾ 241 hastalık İİAB ve sonrasında tiroidektomi olmuş hasta ile yaptıkları çalışmalarında USG'nin ND İİAB ihtimalini azaltmadığı, 3cm'den büyük nodüle sahip hastaların daha fazla ND sonuç aldığı, 51 ND sonuç almış hastanın 21'inde tekrar İİAB yapıldığını bunların da %29'unda tekrar ND sonuç alındığını, 51 hastanın 7'sinde (%14) malign sonuç geldiğini belirtmiştir. Hasta yaşı, cinsiyeti, tiroid fonksiyon test düzeyleri, tiroid boyutu, multipl nodül bulunması veya kesin patolojik sonucun ise İİAB sonucunun ND gelmesi arasında ilişkinin bulunmadığını ortaya koymuştur.

Woo SH ve ark⁽⁴⁵⁾ tarafından 1203 hastalık çalışma grubunda ikinci İİAB'de ND sonuç çıkmış 51 hastanın tiroidektomi sonucunda 36'sının (%70,6) malign nodüle sahip olduğunu, univariate analizde nodül çapı, hipoekojenite ve mikrokalsifikasyonun malignite için önemli riskler olduğu belirlenirken, multivariate analizle sadece hipoekojenitenin bağımsız bir risk faktörü olarak tekrarlayan ND sonuçlu İİAB'lerde bulunduğu dikkat çekmiştir. Bizim

çalışmamızda ise malignite için şüpheli USG bulguları olan mikrokalsifikasyon, nodül sınırlarında düzensizlik ve nodülün hipoekoik veya izohipoekoik özellikte olması tek tek, ikili gruplar halinde ve 3 özelliğin tamamı Bethesda sonuçları ile karşılaştırılmış, anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Aynı şekilde benign nodüllerin karakteristik USG bulguları olan makrokalsifikasyon, nodül sınırlarının düzenli olması ve hiperekoik veya izohiperekoik özellikte olması tek tek, ikili gruplar halinde ve 3 özelliğin birlikte olduğu gruplar oluşturularak Bethesda sonuçları karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda ayrıca Bethesda sonucu ile cinsiyet ve yaş arasında istatistiksel bir anlam bulunmadığı ortaya konmuştur. ND çıkmış ve sonrasında tekrar biyopsi yapılarak nihai Bethesda sonucuna ulaşılabilmiş olan 250 nodül; İİAB'ni yapan klinikler açısından incelendiğinde, ND çıkan biyopsinin hastanın bu nodülünden alınan kaçınıcı biyopsi olduğu, bu nodülün tiroidin hangi bölümünden (sol lob, sağ lob, isthmus gibi) alındığı, bu nodülün kistik komponentinin olup olmadığı istatistiksel olarak incelenmiş, anlamlılık sınırları içinde bir farklılık bulunamamıştır. Ancak klinikler arasındaki farklılıklar özellikle nihai Bethesda sonucu, hastanın ND nodülüne toplam kaç kere İİAB yapıldığı ve ND çıkmış olan nodüllerin boyutları arasında göze çarpmıştır. Endokrinoloji kliniği tarafından alınmış olan ND nodüllerin girişimsel radyoloji ve nükleer tıp kliniklerinden alınanlara göre daha küçük olduğu, en büyük nodüllerdeki ND sonuçlu İİAB'lerin ise nükleer tıp kliniği tarafından yapıldığı dikkati çekmiştir ($p<0,001$). Buna göre endokrinoloji tarafından yapılan biyopsilerde nükleer tıp ve girişimsel radyoloji kliniklerine göre daha küçük nodüllere biyopsi uygulandığı bu yüzden de nodül boyutlarındaki anlamlı farkın ortaya çıktığı akla gelmektedir. Nükleer tıp tarafından yapılan biyopsilerin Bethesda sonuçları incelendiğinde endokrinoloji ve girişimsel radyolojiye göre daha çok benign sonuçlandığı farkedilmiştir. Girişimsel radyoloji tarafından alınmış olan nodüllerde ise daha çok maligniteye rastlanmaktadır. Bu sonuç nükleer tıp tarafından girişim yapılmış nodüllerin daha çok benign natürde olduğunu düşündürmektedir.

İİAB'yi yapan klinikler ile hastanın ND nodülüne toplam kaç kere İİAB yapıldığı arasında da farklılık göze çarpmıştır. En az sayıda İİAB tekrarı nükleer tıp tarafından yapılmış olan biyopsilerde görülmekle birlikte aynı nodüle en fazla sayıda İİAB yapılması endokrinoloji kliniğinde görülmektedir. Bunun nedeni tekrarlayan ND İİAB'lerde cerrahi yerine USG ve İİAB ile klinik takibin endokrinoloji kliniği tarafından daha çok tercih edilmesi, hastanın daha uzun süre klinisyenin takibinde kalması ve bu nedenle daha fazla sayıda İİAB yapılmış olması

olabilir. Nükleer tıpta ise ND sonuçlanmış bu nodüllere uygulanan tekrar biyopsilerinde ND sonuç elde edilme oranının literatürde %50 ila %63'e kadar ulaşabildiği ve ND İİAB'lerde %2'den %51'e varan geniş bir aralıkta malignite riski rapor edilmiş olması nedeniyle daha erken cerrahi rezeksiyon kararına yönelme olabileceği akla gelmektedir.

Çalışmamızda TSH değerleri açısından hastalar düşük, normal ve yüksek olarak 3 gruba ayrıldığında; hastanın ND nodülüne toplam kaç kere İİAB yapıldığı, ND çıkan biyopsinin hastanın bu nodülünden alınan kaçınıcı biyopsi olduğu, elde edilen nihai Bethesda sonucu ve bu nodülün tiroidin hangi bölümünden alındığı incelendiğinde anlamlılık sınırları içinde bir farklılık bulunamamıştır. Ancak TSH değerlerindeki farklılıklar özellikle ND çıkmış nodülün kistik komponent içermesi ($p<0,05$) ve ND çıkmış olan nodüllerin boyutları ($p<0,01$) arasında görülmektedir. Daha büyük olan nodüller daha çok TSH değeri düşük olan hastalarda, daha küçük nodüller ise daha çok TSH değeri yüksek olan hastalarda görülmektedir.

Nodül boyutları ile hastaya yapılan biyopsi sayısını ve ND çıkan sonucun kaçınıcı İİAB olduğunu karşılaştırmalı olarak incelediğimizde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda sT_3 değerleri açısından hastalar düşük, normal ve yüksek olarak 3 gruba ayrıldığında; ND çıkan biyopsinin hastanın bu nodülünden alınan kaçınıcı biyopsisi olduğu ve elde edilen nihai Bethesda sonucu incelendiğinde anlamlılık sınırları içinde bir farklılık bulunamamıştır. Ancak tek farklılık sT_3 değerleri ile hastanın ND nodülüne yapılmış olan toplam İİAB sayısı arasında görülmektedir ($p<0,05$). sT_3 değerlerindeki yükseklikle hastaya uygulanan İİAB sayısının en yüksek değerde olduğu, normal sT_3 değerlerinde ise İİAB sayısının en az olduğu görülmektedir. Tiroid maligniteleri ile hipertiroidizmin birlikteliği nadir görülmesine rağmen, literatürde bu birlikteliği gösteren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır⁽⁵⁰⁻⁵⁵⁾. Bu birlikteliğin daha bilinir hale gelmesi sayesinde, artık hipertiroidizm görülen hastalarda tiroid malignitesi riski nedeniyle daha fazla İİAB yapılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda anti-TPO değerleri açısından hastalar normal ve yüksek olarak 2 gruba ayrılarak bakıldığında; ND çıkan biyopsinin, hastanın bu nodülünden alınan kaçınıcı biyopsisi olduğu ile anti-TPO değeri arasında anlamlı ilişki görülmektedir ($p<0,05$). Bu nodüle yapılan toplam biyopsi sayısı veya elde edilen nihai Bethesda sonucu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Anti-TPO değeri yüksek olan hastalarda ND çıkan biyopsinin, hastanın bu nodülünden alınan daha sonraki biyopsilerinden biri olduğu görülmektedir.

Wong SL ve ark⁽⁵⁶⁾, tiroid antikorlarının (Anti-Tg ve Anti-TPO) tiroid kanseri için bir prediktör olup olmadığını inceledikleri araştırmalarında, tiroid antikorlarının özellikle lenfositik tiroidit için bir prediktör sayılması gerektiğine ($p=0,0001$), tiroid kanseri için doğrudan bir prediktör olmadığına ($p=0,161$), ancak tiroid antikorlarının pozitifliğinin İİAB sonucu benign gelmiş hastalarda malignite riskinde artış ile ilişkili olduğuna ($p=0,027$) dikkat çekmiş, bu nedenle de tiroid nodüllerine yaklaşımda İİAB ile birlikte tiroid antikorlarının da değerlendirilmesini tavsiye etmiştir. Bizim çalışmamızda da Anti-TPO yüksekliği saptanan hastalarda ND elde edilen İİAB sonucunun daha sonraki biyopsilere ait olduğu görülmüş ve tiroid antikorlarının malignite ile direkt ilişkisi saptanamamış olsa da belli alt gruplardaki malignite riskini belirgin düzeyde artırdığından, klinisyeni bu hastalarda İİAB tekrarı ile takipte hastayı daha ayrıntılı incelemeye yöneltmesinden ötürü olduğunu düşündürmektedir.

VI. SONUÇ

2012-2016 yılları arasında hastanemizde yapılmış olan İİAB'lerde ND sonuç almış olan hastalar nodül boyutları açısından geriye dönük olarak değerlendirildiğinde belirgin farklar saptanmamış olup, biyopsi yapan klinikler arasında nodül boyutu açısından anlamlı fark olduğu görülmüştür. Klinikler arasındaki yaklaşım farkının, farklı boyutlardaki nodüllere biyopsi endikasyonuna kararda etkili olabileceği kanısına varılmıştır. Buna göre endokrinoloji tarafından yapılan biyopsilerde nükleer tıp ve girişimsel radyoloji kliniklerine göre daha küçük nodüllere biyopsi uygulandığı bu yüzden de nodül boyutlarındaki anlamlı farkın ortaya çıktığı akla gelmektedir. Diğer klinikler ise muhtemelen hastaların nodüllerinde USG özellikleri ve klinik özellikleri nedeniyle biyopsi yapmadan takip ya da cerrahi rezeksiyon kararı vermiş, bu nedenle de küçük nodüllere İİAB tercih etmemiş olabilir. Nondiagnostik nodüllerde saptanmış olan bu sonuç nükleer tıp tarafından girişim yapılmış nodüllerin daha büyük boyutlarda ve daha çok benign natürde olduğunu düşündürmektedir.

Nondiagnostik tanı almış biyopsilerin, tüm biyopsilere oranı literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmanın yapıldığı hastane eğitim araştırma hastanesi olduğundan ve deneyimi az olan hekimler de hastanemiz bünyesinde görev yapmakta olduğundan yapılmış olan İİAB'lerde ND sonuç ihtimali seneler arasında belirgin dalgalanmalar göstermektedir.

Ultrasonografik değerlendirme sırasında saptanan özelliklerden olan ve literatür bilgisinde de nodülün benign natürde olduğuna dair fikir veren bulgulardan olan makrokalsifikasyonun, bizim çalışmamızda da malignite açısından negatif prediktif değerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

sT₃ değerlerindeki yükseklikle toplamda hastaya uygulanmış İİAB sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır. Tiroid maligniteleri ile hipertiroidizmin birlikteliği nadir görülmesine rağmen, literatürde bu birlikteliği gösteren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Artık hipertiroidizm görülen hastalarda tiroid malignitesi riski nedeniyle daha fazla İİAB yapılmaya başlanması şeklinde yorumlanmıştır.

Nükleer tıp tarafından yapılan biyopsilerin Bethesda sonuçları incelendiğinde endokrinoloji ve girişimsel radyolojiye göre daha çok benign sonuçlandığı farkedilmiştir. Girişimsel radyoloji tarafından alınmış olan nodüllerde ise daha çok maligniteye rastlanmaktadır. USG

özellikleri ve klinik özellikleri nedeniyle muhtemelen benign olduğu düşünülen nodüllerin İİAB yapılmadan klinik ve USG ile takip yoluna gidilmesi, İİAB yapılan hastaların daha yüksek oranda malignite sonucuna sahip olmasına ve bu istatistiksel farkın ortaya çıkmasına neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Tiroid nodülü saptanmış olan hastaların benign / malign ayrımı yapmada kilit role sahip olan ince iğne aspirasyon biyopsisinde nondiagnostik tanı ile nodül boyutları arasında direkt bir ilişki saptanmadığından, hastanın klinik özelliklerinin, ultrasonografi bulguları ve laboratuvar düzeylerinin tümünün birlikte değerlendirilmesinin, klinik izlem, muhtemel tekrar biyopsi veya cerrahi rezeksiyon kararında daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayacağı kanısına varılmıştır.



VII. KAYNAKLAR

1. Goldman-Cecil Medicine Twenty-Fifth Edition, 2016; 226: pp. 1510-1511.
2. Niedziela M. Thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28: pp. 245-277.
3. Cibas ES, Ali SZ. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009;132:658–665.
4. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4924–4927.
5. Baloch Z, Livolsi VA, Jain P, Jain R, Aljada I et al. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. Diagn Cytopathol. 2003;29:203–206.
6. Richards ML, Bohnenblust E, Sirinek K, Bingener J. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsies are no longer a dilemma. Am J Surg. 2008;196:398–402.
7. Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, Samir A, Halpern EF et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. AJR Am J Roentgenol. 2009;193:1175–1179.
8. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Endocr Pract. 1995;1:410–417.
9. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH, Livolsi VA, Gupta PK. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. Thyroid. 1998;8:565–569.
10. Richards ML, Bohnenblust E, Sirinek K, Bingener J. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsies are no longer a dilemma. Am J Surg. 2008;196:398–402.

11. Moon HJ, Kim EK, Yoon JH, Kwak JY. Malignancy risk stratification in thyroid nodules with nondiagnostic results at cytologic examination: combination of thyroid imaging reporting and data system and the Bethesda System. *Radiology*. 2015;274:287–295.
12. MacDonald L, Yazdi HM. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma. *Acta Cytol*. 1996;40:423–428.
13. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260:892–899.
14. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid*. 2001;11:1147–1151.
15. Eun NL, Yoo MR, Gweon HM, Park AY, Kim JA, Youk JH. Thyroid nodules with nondiagnostic results on repeat fine-needle aspiration biopsy: which nodules should be considered for repeat biopsy or surgery rather than follow-up? *Ultrasonography* 2016;35:234-243.
16. Werner S. Historical resumé. In: Ingbar SH, Braverman LE, eds. *The thyroid*. Philadelphia: Lippincott; 1986:3–6.
17. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Seventh edition, 2016, Chapter 73, 1257-1277.
18. *Sabiston Textbook of Surgery*, Twentieth Edition, 2016, Chapter 36, 880-922.
19. *Albucasis: On surgery and instruments: A definitive edition of the arabic text with english translation and commentary*. Los Angeles, CA: University of California Press, 1972.
20. Nguyen GK, Ginsberg J, Crockford PM. Fine-needle aspiration biopsy cytology of the thyroid. Its value and limitations in the diagnosis and management of solitary thyroid nodules, *Pathol Annu* 1991;26(Pt 1):63-9.

21. Piromalli D, Martelli G, Del Prato I, et al. The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules: analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol* 1992;50(4):247-50.
22. Haksever M. Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy and Cytopatolog-Clinician Communication, Review. *Kocatepe Medical Journal* 2014;15(3):349-54.
23. Renuka IV, Saila Bala G, Aparna C, Kumari R, Sumalatha K. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology-Interpretation and Guidelines in Surgical Treatment. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012,64(4):305–311.
24. Philip W. Smith, Laura R. et al. Hanks Sabiston Textbook of Surgery, 2016, Chapter 36, 880-922.
25. Langman's Medikal Embriyoloji, Dokuzuncu Baskı, 2005, sf.375,376.
26. Williams Textbook of Endocrinology, Thirteenth Edition,2016, Chapter 11, 333-368.
27. Vandernoot I, Sartelet H, Abu-Khudir R, et al. Evidence for calcitonin producing cells in human lingual thyroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:951-956.
28. Cecil Essentials of Medicine Türkçesi, beşinci edisyon, 2002, sf. 555,556.
29. Goldman-Cecil Medicine Twenty-Fifth Edition, 2016, 226, 1501-1502.
30. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al: Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: pp. 1554-1562.
31. Philip W. Smith, Laura R. et al. Hanks Sabiston Textbook of Surgery, 2016, Chapter 36, 895-896.
32. Chen H, Nicol TL, and Udelsman R: Clinically significant, isolated metastatic disease to the thyroid gland. *World J Surg* 1999; 23: pp. 177-18.

33. Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, et al: Metastases to the thyroid gland: a report of 43 cases. *Cancer* 1997; 19: pp. 574-578.
34. Cichón S, Anielski R, Konturek A, et al: Metastases to the thyroid gland: seventeen cases operated on a single clinical center. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: pp. 581-587.
35. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, et al: Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23: pp. 449-455.
36. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al: Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: pp. 794-800.
37. Wesola M, Jeleń M. Bethesda System in the evaluation of thyroid nodules: Review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(1):177–182.
38. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-339.
39. Glynn N, Hannon M, Lewis S et. al. Utility of repeat cytological assessment of thyroid nodules initially classified as benign: clinical insights from multidisciplinary care in an Irish tertiary referral centre. *BMC Endocr Disord*. 2016; 16-45.
40. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al: Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012; 367: pp. 705-715.
41. Yang J, Schnadig V, Logrono R et al (2007) Fine needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histological and clinical correlations. *Cancer* 111:306–315.

42. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME (2000) Usefulness of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 90:357–363.
43. Deniwar A, Hammad AY, Ali DB et al. Optimal timing for a repeat fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule following an initial nondiagnostic fine-needle aspiration. *American Journal of Surgery, The*, 2017-02-01, Volume 213, Issue 2, Pages 433-437.
44. Ziemianska K, Kopczynski J, Kowalska A. Repeated nondiagnostic result of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016; 20(6): 491–495.
45. Woo SH, Kim KH, Kim RB. Thyroid nodules with repeat nondiagnostic cytologic results: the role of clinical and ultrasonographic findings. *World J Surg*. 2015 Jul;39(7):1721-7.
46. Gharib H, Papini E, Paschke R et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(5 Suppl):1-50.
47. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009 Nov; 19(11):1167-214.
48. Yoon JH, Moon HJ, Kim EK, Kwak JY. Inadequate cytology in thyroid nodules: should we repeat aspiration or follow-up? *Ann Surg Oncol*. 2011 May; 18(5):1282-9.
49. Kim EK, Park CS, Chung WY et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Mar; 178(3):687-91.

50. Kadia BM, Dimala CA, Bechem NN, Aroke d. Concurrent hyperthyroidism and papillary thyroid cancer: a fortuitous and ambiguous case report from a resource-poor setting. *BMC Res Notes*. 2016; 9: 369.
51. Borges MDF, Mara I, Botelho B, et al. Hyperthyroidism due to papillary thyroid carcinoma associated with ductal breast carcinoma. *Case Rep Clin Med*. 2014;3:479–486.
52. Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature. *Thyroid Res J*. 2013;6:7.
53. Sistla S, John J, Maraju N, Basu D. Hyperfunctioning papillary carcinoma of thyroid: a case report and brief literature review. *Internet J*. 2006;3(2):4.
54. Vaiana R, Cappelli C, Perini P, Pinelli D, Camoni G, Farfaglia R, et al. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Tumori*. 1999;85:247–252.
55. Ruggieri M, Scocchera F, Genderini M, Mascaro A, Luongo B, Paolini A. Hyperthyroidism and concurrent thyroid carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1999;3:265–268.
56. Wong SL, Grodski S, Yeung MJ, Serpell JW. Anti-thyroid antibodies as a predictor of thyroid cancer. *ANZ J Surg* 85 (2015) 849–853.

VIII. EKLER

Etik Kurul Onay Fotokopisi

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinde nondiagnostik tanı ile nodül boyutları arasındaki ilişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/17

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul
	TELEFON	(0212) 414 74 04
	FAKS	(0212) 414 74 04
	E-POSTA	nurten.aydemir@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Meral Mert, Ast.Dr.Betül Öndeş Denizli		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ	Yok		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz Retrospektif Klinik Çalışma		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Etik Kurul Onay Fotokopisi

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinde nondiagnostik tanı ile nodül boyutları arasındaki ilişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/17

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.04.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	14.04.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	YOK			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-01-02		Tarih: 17.04.2017			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Ayşe KAVAK	Dermatoloji	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Meltem Vural	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Gülşay ÖZGÖN	Farmakoloji	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Özkan TÖM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Selim Özdemir	Öğretim Görevlisi	Şükrü Balcı MYO	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

IX. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Betül ÖNDEŞ DENİZLİ

Doğum Tarihi:07.04.1985

Doğum Yeri: Ordu

Yabancı Dil: İngilizce

E-Mail: betulondes@gmail.com

Tarih	Eğitim
1992-1996:	Ordu 19 Eylül İlköğretim Okulu
1997-2000:	Ordu Anadolu Lisesi
2000-2003:	Ordu Fen Lisesi
2003-2009:	Çanakkale 18 Mart Üniversitesi – Tıp Fakültesi
2013-2017:	T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği

Tarih	Görev Yerleri
2009-2009:	İstanbul Güneşli Sağlık Ocağı – Pratisyen Hekimlik
2013-2017:	T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği – Asistan Hekimlik

