



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TIRADS (TYROİD IMAGE REPORTING AND DATA SYSTEM)
SKORLAMASININ POSTOPERATİF PATOLOJİ BULGULARI
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Şuanur KAPUCUOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIRADS (TYROİD IMAGE REPORTİNG AND DATA SYSTEM)
SKORLAMASININ POSTOPERATİF PATOLOJİ BULGULARI
İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şuanur KAPUCUOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sibel SERİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitim hayatım boyunca bilgi birikimi, tecrübesi ve öğreticiliğiyle üzerimde büyük emekleri olan değerli hocam Prof. Dr. Sema BASAT başta olmak üzere;

Asistanlığımın ilk yıllarından itibaren birçok defa birlikte çalışma fırsatı bulduğum, kendini sürekli geliştirmesi ve akademik başarılarıyla bana örnek olan, tez çalışmam boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, her türlü sorunda sabırla çözüm üreten değerli tez danışmanım, ablam, hocam Doç. Dr. Sibel SERİN'e;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübeleri ile üzerimde emekleri olan tüm uzman abla ve abilerime;

Asistanlık sürecinin zorluklarını göğüslememi sağlayan, her zorlukta maddi manevi destek veren, haklarını ödeyemeyeceğim, başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, tüm eğitim hayatım boyunca daima yanımda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve benimle hep gurur duyan anne ve babama; her zaman destekçilerim olan ve bana hep inanan ablama ve kardeşime;

Asistanlığımın en başından beri her düştüğümde beni kaldıran, bana yol gösteren ve daima yanımda olan en büyük destekçim, yol arkadaşım olan eşime;

Sonsuz teşekkür ederim.

Şuanur KAPUCUOĞLU

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	V
TABLolar	VII
ŞEKİLLER.....	VIII
ÖZET.....	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.TARİHÇE.....	3
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.3. ANATOMİ.....	4
2.3.1. Kan Dolaşımı.....	6
2.3.2. Lenfatik Damarları.....	7
2.3.3. Sinirleri.....	7
2.4. FİZYOLOJİ.....	8
2.5.HORMONAL PATOLOJİLER.....	10
2.5.1. Hipotiroidizm.....	10
2.5.2. Hipertiroidizm	11
2.6.TİROİDİTLER.....	12
2.7.GUATR.....	12

2.8. TİROİD NODÜLLERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE HİSTOPATOGENEZİ.....	13
2.9. TİROİDİN BENİGN NODÜLER HASTALIKLARI.....	14
2.9.1. Adenomlar.....	14
2.9.2. Hiperplastik Nodüller	14
2.9.3. Kistler	14
2.10. TİROİDİN MALİGN HASTALIKLARI.....	15
2.10.1. Papiller Karsinom.....	15
2.10.2. Folliküler Karsinom.....	17
2.10.3. Hurthle Hücreli Karsinom.....	17
2.10.4. Medüller Karsinom.....	18
2.10.5. Anaplastik Karsinom (Andiferansiye Tiroid Kanseri).....	19
2.10.6. Tiroid Lenfoması	19
2.11. TİROİD HASTALIKLARINDA TANISAL YÖNTEMLER.....	20
2.11.1. Biyokimyasal Tetkikler.....	20
2.11.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	21
2.11.2.1. Ultrasonografi.....	21
2.11.2.1.1. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ‘Thyroid Imaging Reporting And Data System’ (TIRADS) skorlaması.....	24
2.11.2.2. Sintigrafi, Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	26
2.11.2.3 Pozitron Emisyon Tomografisi.....	27
2.11.3. Histopatolojik İncelemeler.....	27
2.11.3.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	27
2.11.3.2. Tiroglobulin Washout (Yıkama).....	31

2.11.3.3. Kalsitonin Washout (Yıkama).....	31
2.12. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52



KISALTMALAR

18FDG-PET	: 18-Fluorodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi
ACR	: American College of Radiology
ACTH	: Adreno-Kortikotropin
ATA	: American Thyroid Association
AUS	: Önemi Belirsiz Atipi
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data Systems
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsino-Embriojenik Antijen
DIT	: Diyodotirozin
FLUS	: Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon
FTK	: Foliküler Tiroid Kanseri
Hcg	: İnsan Koryonik Gonadotropini
I	: İyot
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
Kt	: Kalsitonin
K-TIRADS	: Korean Thyroid Imaging and Data System
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
MIT	: Monoiyodotirozin
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTK	: Medüller Tiroid Kanseri
NCI	: Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
RAI	: Radyoaktif İyot
RLS	: Rekürren Laringeal Sinir
ROC	: Reciever Operating Characteristic
Rt3	: Reverse Triiyodotirozin
SLS	: Süperior Laringeal Sinir
St3	: Serbest T3
St4	: Serbest T4
T3	: Triiyodotirozin
T4	: Tetraiyyodotironin
Tc99m	: Teknesyum-99m Pernektat
Tg	: Tioglobulin
TIRADS	: Thyroid Imaging Reporting and Data Systems
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRAb	: Tiroid Stimule Edici Hormon Reseptör Antikor
TRH	: Tirotropin Releasing Hormonu
TSH	: Tiroid Stimülatör Hormon
US	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

Tablo 1: ACR-TIRADS Sistemi

Tablo 2: EU-TIRADS Sistemi

Tablo 3: ATA (American Thyroid Association) kılavuzuna göre İİAB endikasyonları

Tablo 4: Çeşitli profesyonel toplulukların önerdiği İİAB endikasyonları (92).

Tablo 5: Bethesda Sınıflaması (2017)- Sitolojik tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Önerileri

Tablo 6: Cinsiyet Dağılımı

Tablo 7: Yaş ve nodül büyüklüğü dağılımı

Tablo 8: Klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

Tablo 9: Ultrasonografik özellikler ile ilgili tanımlayıcı istatistikler

Tablo 10: Histopatolojik sonuçlara ait tanımlayıcı istatistikler-1

Tablo 11: Histopatolojik sonuçlara ait tanımlayıcı istatistikler-2

Tablo 12: Klinik özelliklerin histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması-1

Tablo 13: Klinik özelliklerin histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması-2

Tablo 14: Ultrasonografik bulguların histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması

Tablo 15: ACR TIRADS skoru ve puanının dağılımı

Tablo 16: ACR TIRADS skorun histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması

Tablo 17: ACR TIRADS puanının histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması

Tablo 18: ACR TIRADS'ın maligniteyi öngörmedeki tanısal performansı

ŞEKİLLER

Şekil-1: Tiroid bezin anterior ve posterior görünüşü

Şekil-2: Tiroid bezi komşulukları (Transvers kesiti)

Şekil-3: Servikal lenf bezleri

Şekil-4: Sağ N. vagus ve Laringeal dalları

Şekil-5: Tiroid sol lob orta kısımda medial konturunda mikrokalsifikasyon odakları izlenen (oklar) hipoekoik solid nodül

Şekil-6: Tiroid sağ lob orta kısım-istmus bileşkesinde mikrolobülasyon ve spikülasyon içeren solid nodül

Şekil-7: Shearwave elastografide tiroid sol lobda hipoekoik solid ve nodülün çevre parankime göre yaklaşık 3 kat daha sert olduğu gösterilmiş

Şekil-8: Hipoekoik Solid Nodül

Şekil-9: Hipoekoik, Sınırları Düzensiz Nodül

Şekil-10: ACR TIRADS'ın maligniteyi öngörmedeki tanısal performansına yönelik ROC analizine ait grafik

ÖZET

TIRADS (Tyroid Image Reporting And Data System) Skorlamasının Postoperatif Patoloji Bulguları İle Karşılaştırılması

Amaç: Çalışmamızdaki amacımız; preoperatif ultrasonografi (US) verilerine göre elde edilen ACR TIRADS skorlamasının, postoperatif patoloji bulguları ile karşılaştırılması ve ACR TIRADS skorlamasının özgüllüğünü ve duyarlılığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, kesitsel, tek merkezli olarak tasarlanmıştır. 2016-2022 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tiroid nodülü nedeni ile tiroidektomi operasyonu yapılan, verilerine ulaşabildiğimiz 120 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. US verilerinden nodül sayısı, boyutu, kompozisyonu, ekojenitesi, ekojenik odağı, marjı, transvers ve AP çapa göre biçimi, şüpheli servikal lenf nodu olup olmadığı ve nodülün vaskülarizasyon durumu kaydedildi. ACR TIRADS için gerekli parametreler ile ACR TIRADS puan ve skorları hesaplandı. Cerrahi sonrası histopatolojik tanımlar incelenerek hastalar benign ve malign olarak iki gruba ayrıldı. ACR TIRADS puan ve skorunun histopatolojik sonuçlara göre dağılımı incelendi. ACR TIRADS skorlamasının maligniteyi öngörmedeki tanınal değeri araştırıldı.

Bulgular: 120 hastanın %71,7'si kadındı, ortalama yaş $49,47 \pm 12,51$ 'di. Nodüllerin ortalama çapı $29,64 \pm 19,48$ mm idi. ACR TIRADS skorunun postoperatif patoloji bulgularıyla ilişkisi değerlendirildiğinde TR-2 grubunun %9,1'i, TR-3 grubunun %37,5'i, TR-4 grubunun %36,2'si, TR-5 grubundaki hastaların ise %74,1'i malign tanı aldı ($p:0,001$). ACR TIRADS puanının histopatolojik sonuçlarla ilişkisi değerlendirildiğinde ACR TIRADS puanı arttıkça malign tanı konma oranının arttığı saptandı ($p: 0,000$). Maligniteyi öngörmeye ACR TIRADS'ın başarısı %70 (% 95GA: 0,609-0,800) olarak tespit edildi ($p<0,001$). %80,3 duyarlılık ve %63,8 seçicilik ile en uygun kesim noktası TR-4 olarak belirlendi. US bulgularından periferik vaskülarizasyon içeren nodüllerin %64,7'si malign tanı aldı ($p: 0,018$).

Sonuç: ACR TIRADS, maligniteyi ayırt etmede başarılı bir yöntemdir. Diğer US bulguları ile desteklenmesi başarısını artırabilir, bu konuda çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid nodülleri, TIRADS, Malignite, Ultrasonografi

ABSTRACT

Comparison of TIRADS (Thyroid Image Reporting And Data System) Scoring with Postoperative Pathology Findings

Aim: Our aim in our study is; to compare the ACR TIRADS scoring obtained according to preoperative ultrasonography (US) data with postoperative pathology findings and to evaluate the specificity and sensitivity of ACR TIRADS scoring.

Materials and Method: Our study was designed as a retrospective, cross-sectional, single-center study. 120 patients who underwent thyroidectomy due to thyroid nodule at Umraniye Training and Research Hospital between 2016 and 2022, and whose data we could access, were included in the study. From the US data, the number of nodules, size, composition, echogenicity, echogenic focus, margin, shape according to transverse and AP diameter, whether there was a suspicious cervical lymph node, and the vascularization status of the nodule were recorded. ACR TIRADS points and scores were calculated with required parameters for ACR TIRADS. The results of the postoperative histopathological examination were split into two categories: benign and malign. The distribution of ACR TIRADS score and score according to histopathological results was examined. The diagnostic value of ACR TIRADS scoring in predicting malignancy was investigated.

Results: The mean age of the 120 patients was $49,47 \pm 12,51$ and 71,7% of them were female. The mean diameter of the nodules was $29,64 \pm 19,48$ mm. When the ACR TIRADS score and postoperative pathology findings were compared, TR-2 had a 9,1% malignant diagnosis rate, TR-3 had a 37,5 percent malignant diagnosis rate, TR-4 had a 36,2 percent malignant diagnosis rate, and TR-5 had a 74,1 percent malignant diagnosis rate ($p:0,001$). It was determined that as the ACR TIRADS score increased, the rate of malignant diagnosis increased ($p: 0,000$). The success of ACR TIRADS in predicting malignancy was found to be 70% (95%CI: 0,609-0,800) ($p<0,001$). TR-4 was determined to be the best suitable cut-off point with selectivity, with a sensitivity of 80,3 percent and a specificity of 63,8 percent. According to US findings, 64,7% of the nodules containing peripheral vascularization were diagnosed as malignant ($p: 0,018$).

Conclusion: ACR TIRADS is a successful method in distinguishing malignancy. Supporting it with other US findings may increase its success, multicenter studies are needed on this subject.

Keywords: TIRADS, Thyroid Nodules, Malignancy, Ultrasonography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri; erişkinlerin %20-70'inde görülür ve yaşla birlikte insidansı artar (1,2). Hastaların %68 kadarı ultrasonografi (US) ile tespit edilebilmektedir (3). Son yıllarda US kullanımının yaygınlaşması ve teknolojiadaki gelişmelerle tiroid nodüllerinin saptanma oranı önemli oranda artmıştır (4). Yapılan çalışmalarda son yıllarda tiroid kanseri insidansında tüm dünyada artış olduğu gösterilmiştir (1,5). Bunun tanı yöntemlerindeki gelişmeye bağlı olabileceği savunulmaktadır (5).

Tiroid nodüllerinde en önemli amaç malignitenin ekartasyonudur ve nodüllerin değerlendirilmesinde ilk basamak görüntüleme yöntemi US'dir. US'nin maligniteyi öngörmedeki özgüllük ve duyarlılığını artırmak için pek çok risk sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir ancak hala belli bir standardizasyon sağlanamamış ve rutin kullanımları yaygınlaşmamıştır.

Tiroid malignitelerini öngörmeye en önemli tanı yöntemlerinden biri ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)dir, ancak klinik olarak önemsiz nodüllerin tespit edilmesindeki artıştan dolayı girişimsel ve cerrahi işlemlerde gereksiz artış gözlemlenmektedir (6). Tiroid nodüllerinde US bulgularına dayanan risk sınıflandırma sistemi oluşturmadaki en önemli amaçlardan biri gereksiz biyopsileri önlemektir. Bu nedenle US bulgularına dayanan iyi bir risk sınıflama sistemine ihtiyaç vardır (7).

Breast Imaging Reporting and Data Systems (BIRADS) skorlaması US'ye dayalı risk sınıflandırma sistemlerinin ilkidir ve meme lezyonlarını değerlendirmede kullanılmıştır. Bu sistemi örnek alan Horvath ve arkadaşları, tiroid nodülleri için Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) skora sistemini yayınladılar (8). 2015 yılında American College of Radiology (ACR) tiroid nodüllerinin ultrasonografik değerlendirmesinde birtakım standart terimler önerdi (9). 2017 yılında bu terimler geliştirilerek nodülün kompozisyonu, ekojenitesi, biçimi, marjini, ekojenik odağı ile ilgili kriterlere göre skorlamanın yapıldığı ACR TIRADS risk sınıflama sistemi yayınlandı (7). ACR TIRADS puan bazlı bir skorlama sistemidir. Her skor sonucuna göre ayrı bir yönetim önermektedir. Bu

şekilde gereksiz İİAB'lerin önüne geçmektedir (10). Tüm bu sebepler ACR TIRADS'ı risk sınıflama sistemlerinde ön plana çıkarmıştır.

Çalışmamızdaki amacımız preoperatif US bulguları ile ACR TIRADS sınıflamasını belirleyerek, bu sonuçlarla postoperatif patoloji bulgularını karşılaştırarak ACR TIRADS skorlamasının özgüllüğünü ve duyarlılığını değerlendirmektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Thyreoides yunancada kalkan anlamına gelmektedir ve tiroid ismi buradan köken alır (11). Tiroid bezi anatomisi ilk olarak İngiliz anatomi uzmanı Thomas Wharton tarafından 1656'da Adenographia adlı kitabında tanımlanmıştır (12). Ancak o dönemde işlevi açıklanamamıştır (11). 19. yy'da guatr tiroidin patolojik büyümesi olarak tanımlanmıştır (11). İlk başarılı parsiyel tiroidektomi operasyonu 1791'de Pierre Joseph Dessault tarafından, ilk başarılı total tiroidektomi operasyonu 1808'de Guillaume Dupuytren tarafından gerçekleştirilmiştir (13). Tiroid bezinde büyüme ve çarpıntıyı ilk olarak 1835'te Robert J. Graves tarif etti. Adolph von Basedow ise 19. yy. ortalarında üç hastada egzoftalmus, çarpıntı ve tiroid bezinde büyümeyi tarifledi (13). Tiroid bezi fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi alanındaki çalışmaları 1909'da Kocher'e Nobel Ödülü'nü getirdi (11,12). İlk modern İİAB Söderström tarafından 1960'lardan sonra tanımlanmış ve klinik uygulama 1970'lerden itibaren başlamıştır (14). İlk endoskopik tiroidektomi Huscher ve arkadaşları tarafından 1997 yılında bildirildi (15).

2.2. EMBRİYOLOJİ

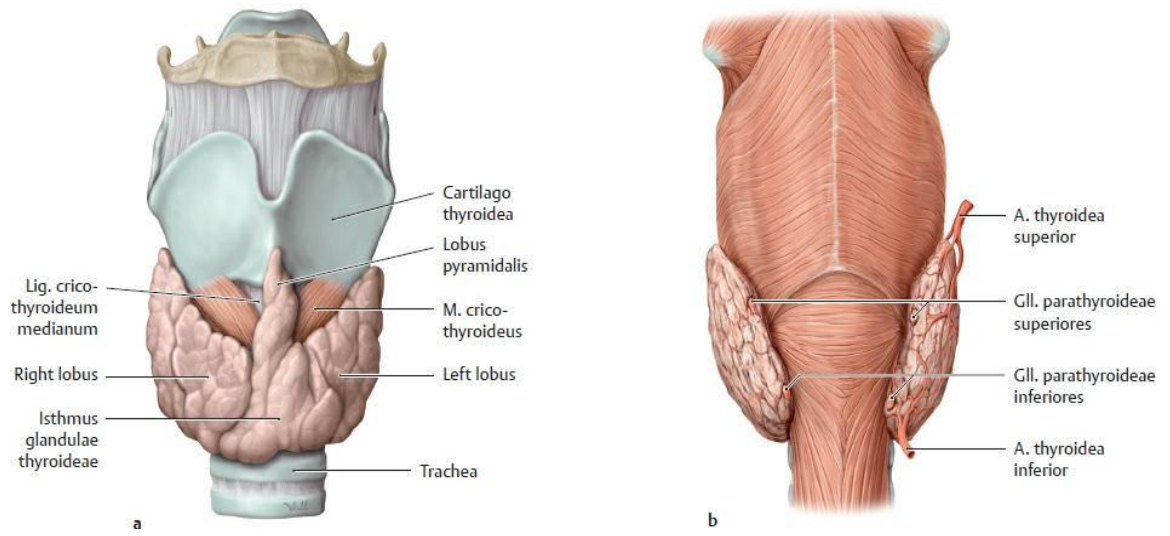
Embriyolojik dönemde gelişmeye başlayan ilk endokrin bez tiroid bezidir. Gestasyonun 3.haftasında foregutun dışa doğru cepleşmesiyle gelişmeye başlar (12). Foramen caecum seviyesinde farenks tabanını döşeyen endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile median tiroid divertikülü oluşumu başlar (16). 3. ayın sonunda median tiroid divertikülü, tiroglossal kanal ile kaudele hareket ederek trakea önündeki normal lokalizasyonuna yerleşir. Normal lokalizasyonuna yerleşemez ise lingual yerleşimli tiroid bezi oluşur. Tiroglossal kanal 6. haftadan sonra emilir, distal kısmı yetişkinlerde piramidal lob olarak kalabilir (11). Tiroglossal kalıntılardan en sık karşılaşılan tiroglossal kisttir (12).

Tiroid foliküler hücreleri median tiroid tomurcuğu meydana getiren epitel hücrelerinden, parafoliküler veya C hücreleri ise lateral tomurcuğu meydana getiren nöroektodermal hücrelerden gelişir (12).

On dördüncü haftadan itibaren tiroid stimülatör hormon (TSH), 18. haftadan itibaren ise tetraiyodotironin (T4) fetal serumda saptanabilir. Gebeliğin 12-16. haftaları arasında hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının oluşumu gerçekleşir. Maternal TSH plasentayı geçebilir ve fetal tiroid bezinin gelişimine katkı sağlayabilir (17).

2.3. ANATOMİ

Tiroid bezi boynun ön- alt tarafına yerleşmiş, yaklaşık 25 gram ağırlığında, damarlanması fazla, kıvamı sert bir organdır. Tiroid bezinin ağırlığı yaşa, cinsiyete, vücut ağırlığına, coğrafi duruma ve iyot alımına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (18). C5-T1 vertebral seviyeler arasına, 2. ve 3. trakeal halkalar seviyesine yerleşmiştir. Tiroid bezinde iki lob (sağ ve sol) ve bu iki lobu birleştiren isthmus parçası mevcuttur. Yaklaşık %50 oranında görülen piramidal lob ise isthmus üzerinden yukarı doğru uzanır (19). (Şekil 1) Tiroid bezi larinks ve trakeanın ön-dış kısmında yerleşmiştir. M. sternohyoideus ve m. sternothyroideus tiroid bezininin dış yüzeyini örter. Sağ ve sol lobun uzunlukları yaklaşık 5 cm, genişlikleri yaklaşık 3 cm, anteroposterior genişliği ise 2 cm'dir (20).

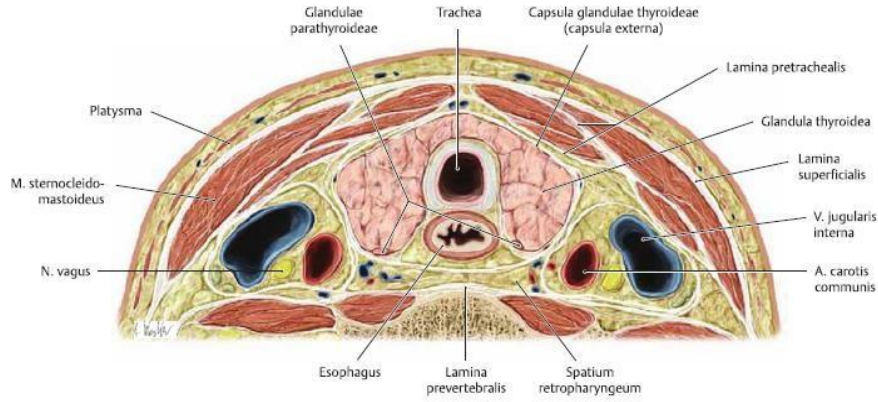


Şekil-1. Tiroid bezin anterior ve posterior görünüşü (19)

Tiroid bezi, iki taraflı ve ortada septası olan ince, konnektif bir doku kapsülü ile sıkıca çevrilidir. Tiroid bezinin gerçek kapsülü budur ve bu kapsül çevre yapılara sıkıca bağlıdır (21). Bunun yanında pretrakeal fasyadan meydana gelen tiroid bezinin yalancı kapsülü de mevcuttur. Tiroid bezinin damarları ve paratiroid bezleri bu kapsüllerin arasına yerleşmiştir. Tiroidektomide disseksiyon bu iki kapsül arasında yapılır (22). Tiroid bezinin lobülleri gerçek kapsülün tiroid dokusu içerisine fibröz bantlarla uzanması sonucu oluşur (23).

Derin servikal pretrakeal fasya posteriora uzanarak posteromedial suspansuar (Berry) ligamentini oluşturur. Tiroid bezi berry ligamanı ile laringotrakeal komplekse sıkıca bağlanır. Bu sayede yutkunma esnasında tiroid bezinin hareket etmesini sağlar. Bu ligaman rekürren laringeal sinire yakın yerleşimdedir ve cerrahi sırasında rekürren laringeal sinir en çok bu bölgeden hasara uğramaktadır (24).

Tiroid bezinin anterolateralinde omohyoid, sternohyoid, sternothyroid ve sternokleidomastoid kasları; postreolateralinde karotis kılıfı içinde vagus siniri, carotis cominis arteri ve jugularis interna veni; posteromedialinde ise trakea, özofagus, farinks ve larinks bulunmaktadır (Şekil-2) (19).



Şekil-2. Tiroid bezi komşulukları (Transvers kesiti) (19)

2.3.1. Kan Dolaşımı

Tiroid bezi damarsal yönden zengin olup en çok kanlanan organlar arasında yer alır (21).

İki ana arteri a.thyroidea superior ve a.thyroidea inferior'dur, a.thyroidea ima ise ender olarak görülen ve bezin beslenmesine yardımcı olan trakea ön yüzünde seyreden üçüncü arterdir.

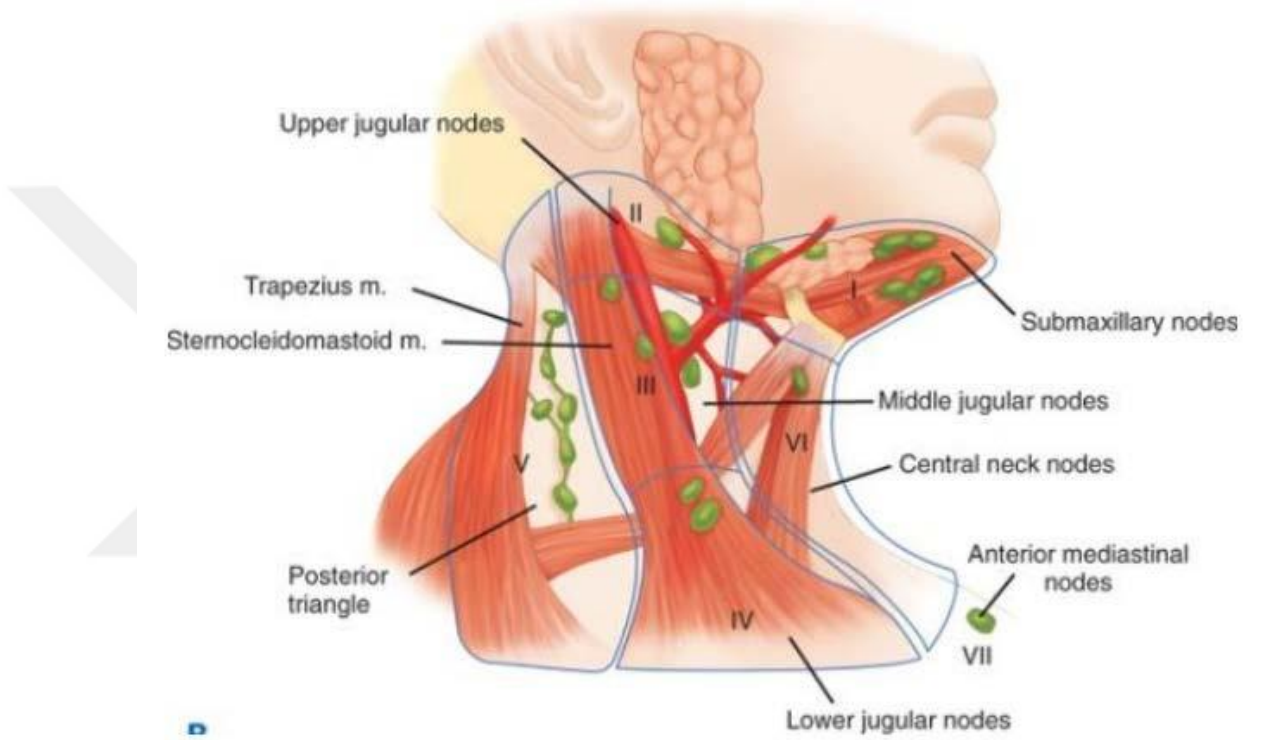
A.thyroidea superior; eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Tiroid bezine üst pol seviyesinden girer. Seyri sırasında nervus laringeus superiora yakın komşuluktadır. Ön dalları tiroid bezinin ön tarafını, arka dallar ise tiroid bezinin arka ve medial tarafını ve paratiroid bezlerinin üst bölümünü besler (21).

A.thyroidea inferior; subklavian arterin ilk dalı olan tiroservikal trunkustan çıkar. Seyri sırasında rekürren laringeal sinir ile komşuluk eder. Karotis kılıfının posteriorundan yukarı ve içe doğru uzanarak tiroid bezinin arka kısmında pretrakeal fasyayı delip alt ve üst dallara ayrılır. Superior dalı tiroid bezinin alt bölümünü, inferior dalı ise paratiroid bezleri besler (21).

Tiroid bezi karmaşık bir venöz sisteme sahiptir. Bezin içinde ve yüzeyinde venöz pleksus vardır. V. thyroidea superior ve v. thyroidea mediyı v.jugularis interna drene eder. V. thyroidea inferior'lar ise brakiosefalik venlere drene olur (21).

2.3.2. Lenfatik Damarları

Tiroid bezi lenftik açıdan zengindir. Boyunda yedi lenf nodu bölgesi bulunur (Şekil 3). Tiroid bezinin lenfatik ağı bu bölgelerden drene olur. Tiroid lenfatik sistemi arada başka nod olmadan direkt olarak torasik duktusa drene olabilir (25). Delphian Nodu istmusun üzerinde ve trakeanın önünde bulunur, malignite ya da tiroidit lehine bir bulgudur (21).



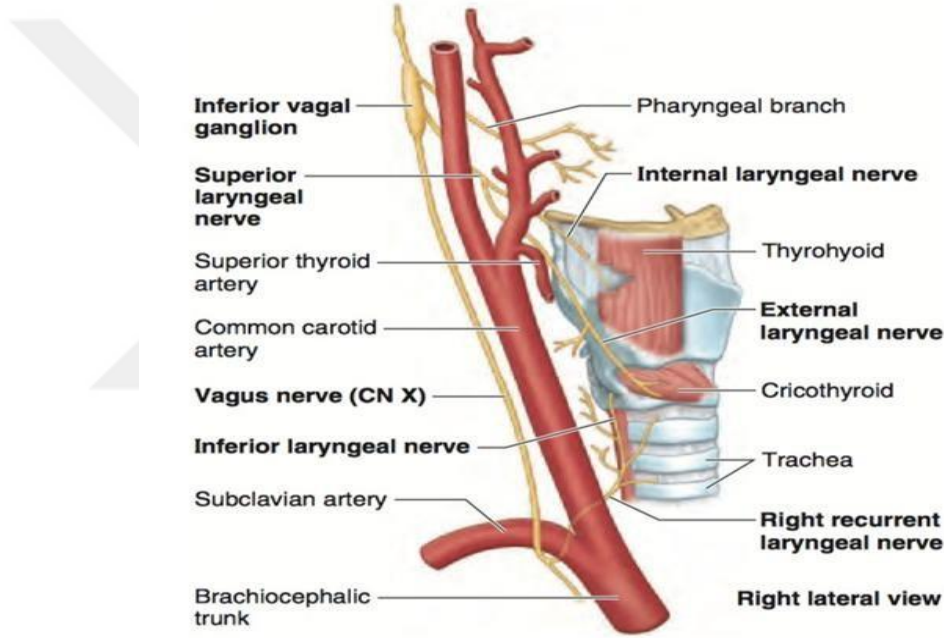
Şekil-3. Servikal lenf bezleri (26).

2.3.3. Sinirleri

Tiroid bezinin uyarılması sempatik ve parasempatik sinir lifleri ile olur. Parasempatik lifler, N. vagusun süperior ve inferior laringeal sinir dalları ile tiroid bezine girer (27). N. laryngeus inferior, vagustan ayrılır ve yukarı yöne doğru ilerleyerek larinkse girer. Bu ters yönlü seyri nedeni ile rekürren laringeal sinir (RLS) adı verilmiştir (28). Sol rekkürren sinir trakeoözefageal oluktan yukarı doğru ilerler, tiroid bezinin posteromedialine gelerek trakea ve özofagusu, larenks'in m. cricothyroideus dışındaki tüm intrinsik kaslarını innerve eder (20). Sağ rekürren sinir ise sağ a. subclavianın inferiorundan dönüş yapar. RLS motor ve duysal lifler içerir.

RLS, glottisi açık tutarak havanın trakeaya geçmesini sağlar. Tek taraflı paralize olduğunda yutma güçlüğü, seste kısılma gibi semptomlar ortaya çıkar ayrıca aspirasyon riski oluşturur. İki taraflı paralize olduğunda solunum sıkıntısı oluşur.

Süperior laringeal sinir (SLS), inferior vagal gangliondan dallanarak a. carotisin medialinden aşağı doğru iner ve bifurkasyon düzeyinde, hiyoid kemik seviyesinde internal larinks dalı (duyusal ve otonomik) ve eksternal larinks dalı (motor) olmak üzere iki dala ayrılır (21). İnternal dal epiglot ve larinksin duyusunu sağlarken eksternal dal m. cricothyroideus ve m. cricopharyngeusun motor innervasyonunu sağlar ve vokal kordları gererek ses oluşumunu sağlar (27).



Şekil-4. Sağ N. vagus ve Laringeal dalları (25)

2.4. FİZYOLOJİ

Tiroid bezi tiroid hormonu üretir ve salgılar. Tiroid hormonu fetal dönemden itibaren büyüme, gelişmeden ve özellikle metabolizmanın düzenlenmesinden sorumludur. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksı tiroid hormon sentezini kontrol etmektedir. Hipotalamustan Tirotropin Releasing Hormonu (TRH) salgılanır ve bu hormon ön hipofizden Tiroid Stimule edici Hormon (TSH) sentezinin

gerçekleşmesini sağlar. TSH sirkadiyen ritim ile salınır. TSH düzeyi gece maksimum düzeydedir, sabaha doğru azalır ve öğlen minimum düzeyde görülür (29).

TSH'nin görevleri arasında; tiroositlerin gelişimini sağlama, tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımı, tiroglobulin proteolizisi, iyodun tutulması ve organifikasyonu, iyodotirozinlerin yapımı, triiyodotirozin(T3)-tetraiyodotirozin(T4) hormonlarının yapım ve salınması bulunur. TSH bu görevleri tiroosit membranındaki reseptörüne bağlanarak yapar (29,30).

Kanda T3 ve T4 hormonları arttığında hipofizden TSH salınımını baskılanır. Buna negatif feed-back olarak adlandırılır.

İyot(I) hücre dışı sıvıdan tiroositlere ve tiroid foliküllerine taşınır ve oksidasyona uğradıktan sonra folikül hücrelerindeki Tiroglobulin (Tg) ile bağlanır. Tiroid Peroksidaz (TPO) enzimi sayesinde bir iyotun Tg'ne bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyotun Tg'ne bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) meydana gelir. İki adet DIT molekülünün bir araya gelmesi tetraiyodotirozin (Tiroksin) (T4), bir adet MIT ve bir adet DIT molekülünün bir araya gelmesi Triiyodotirozin (T3) veya Reverse Triiyodotirozin (rT3) oluşturur. TSH tiroid hormonlarının folikül içinde Tg'ne bağlanarak sistemik dolaşıma salınmasını sağlar (12,31).

Albümin, prealbümin ve tiroid bağlayıcı globülin gibi proteinler tiroid hormonlarının hedef organlara taşınmasından sorumludur. Serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) aktif formdaki serbest tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonları ancak on binde iki gibi düşük bir oranda bu formlarda bulunur. T3 plazmada T4'ten daha düşük seviyede bulunur ancak dokulara geçişi daha kolaydır bu nedenle T4'e göre daha aktif bir formdur. T4 bir haftada yarı ömrüne ulaşırken, T3 için bu süre bir gündür (12).

Tiroid hormonları genel olarak metabolizmayı hızlandırıcı etkiye sahiptir. Kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki gösterir. Gastrointestinal sistemde hareketliliği ve barsaklardan glukoz emilimini artırır. Glukoneogenez, glikojenoliz ve lipoliz üzerine pozitif etkisi mevcuttur (12).

Besinler ile alınan iyot mide ve ince bağırsaklardan emildikten sonra kana geçer ve tiroid folikülüne aktif transportu gerçekleşir. Vücuttaki iyotun yüzde yüze yakını tiroid bezinde depolanmaktadır (12). İyot eksikliğinde tiroid bezi kanlanmasını artırır ve bu TSH'den bağımsız olarak gerçekleşir (31).

T4'ün hepsi tiroid bezinde üretilirken, T3'ün yüzde yirmi gibi kısmı tiroid bezinde üretilir. T3'ün yaklaşık yüzde sekseni ve rT3, 5'deiodinaz enzimi ile periferik organlarda T4'ten oluşturulur (12).

Tiroid bezi otoregülasyon yeteneğine sahiptir. İyot alımı azaldığında T3 yerine T4 üretir bu sayede hormon etkinliğini artırır. İyot fazla alındığında ise hormon sentezi ve salınımını durdurur. İyot alımı çok fazla olursa ilk olarak organifikasyonda artış gözlenirken sonrasında baskılanma gerçekleşir. Bu olaya Wolff-Chaikoff etkisi denir (12).

Tiroid bezinde bulunan parafoliküler C hücreleri kalsitonin hormonunu üretir. Kalsitonin (Kt) kalsiyumun kemik dokuda yıkılmasını ve plazmaya geçişini önler ve plazma kalsiyum seviyesi düşer. Plazma kalsiyum seviyesi artışı Kt salgılanmasını uyarır. Medüller Tiroid Karsinomu parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır ve Kt seviyeleri yüksek görülür (12).

2.5.HORMONAL PATOLOJİLER

2.5.1. Hipotiroidizm

Hipotiroidi tiroid hormonun eksik sentezlenmesi veya periferik dokuda dirence bağlı ortaya çıkar. Etiyolojide gelişmemiş ülkelerde iyot alım yetersizliği; gelişmiş ülkelerde ise Hashimoto tiroiditi, radyoaktif iyot tedavisi, tiroid cerrahisi bulunur (11). Primer hipotiroidide serum T3 ve T4 değerleri düşerken, TSH değeri ise artar; sekonder hipotiroidide ise TSH da düşük saptanır. Yorgunluk, kilo artışı, soğuk intolerasyonu, kabızlık, menoraji, ciltte kuruma, saç dökülmesi başlıca hipotiroidi semptomları arasında sayılabilir. Hipotiroidi ciddi boyutta ise kaşların dış

kısımlarında dökülme, dilde büyüme, konuşmada yavaşlama ve mental gerileme semptomları gelişir. Üreme fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. Kardiyovasküler sistemin etkilenmesiyle kalp hızında yavaşlama, kalpte büyüme, perikardial ve pulmoner efüzyon ortaya çıkabilir. Miksödem gelişen hastalarda cilt altı dokuda glikozaminoglikan birikimi nedeniyle karakteristik yüz bulguları oluşur (12).

2.5.2. Hipertiroidizm

Serum T4 ve T3 yüksektir, TSH ise altta yatan sebebe bağlı yüksek veya düşük olarak görülebilir. Etiyolojide bazı tiroiditlerin akut evresi, Graves' Hastalığı (Diffüz Toksik Guatr), Toksik Multinoduler Guatr, toksik adenom, tiroid fırtınası ve nadir olarak görülen TSH salgılayan hipofiz adenomu ve insan koryonik gonadotropini (hCG) salgılayan koryokarsinom bulunur (12).

Graves' Hastalığı (Diffüz Toksik Guatr) otoimmün bir hastalıktır, 40-60 yaşları arasında ve daha sık olarak kadınlarda görülür. Tirotoksikoz ile karakterizedir ve ısı hassasiyeti, terleme, iştah kaybı olmaksızın kilo kaybı, sinirlilik, ciltte yumuşama ve nemlenme, barsak hareketliliğinde artış ve diare gibi hipertiroidi semptomlarıyla kendini gösterir. Kardiyovasküler sistemin etkilenmesiyle özellikle yaşlı popülasyonda atrial fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği gibi kliniklere yol açabilir. Graves hastalığında oftalmopati, pretibial miksödem, jinekomasti, çomak parmak gibi ekstratiroidal bulgular görülebilir. Oftalmopati otoantikorlar nedeni ile oluşur, hormonal durum düzelse bile oftalmopati gerilemez. Graves hastalığı Tip 1 Diabetes Mellitus, Addison Hastalığı, Pernisiyöz Anemi ve Miyastenia Gravis gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Graves Hastalığında, tiroid bezinde diffüz büyüme ve vaskülarizasyonda belirgin artış görülür. Serum T4 ve T3 seviyeleri yüksek veya normalken TSH seviyeleri düşüktür. Tiroid bezinde artmış iyot tutulumu görülmesi tanıda yardımcıdır. Hastaların %90'ında Tiroid stimule edici hormon reseptör antikor (TRAb) pozitifdir ve Graves hastalığı için tanısaldır. Anti-Tg ve anti-TPO antikorlarının pozitifliği de saptanabilir ancak için tanısıl değildir (12).

Toksik Multinoduler Guatr ileri yaşıta görülür. Hastalarda var olan nodüller otonomi kazanarak hipertiroidi kliniğine neden olur, bu kliniğin oluşması uzun sürer. Tiroid dışı bulgular oluşmaz. Serum TSH düşük, T4 ve T3 yüksektir. Radyoaktif iyot (RAI) tutulumu artmıştır (12).

Toksik adenomda fonksiyon gösteren bir nodül bulunur. Daha çok gençlerde görülür. Hipertiroidi semptomlarıyla kendini gösterir. Sintigrafide tek nodül sıcak olarak görülür. Bezinin diğer kısımlarında baskılanma söz konusudur (12).

2.6.TİROİDİTLER

Tiroid bezinin inflamasyonu ile karakterize patolojilerdir. Etiyolojide farklı sebepler bulunur. Tiroiditler semptomların başlangıcına, etiyolojiye ve klinik duruma göre sınıflandırılır. Ağrı durumuna göre ağrılı veya ağrısız; başlangıcına göre akut, subakut veya kronik olarak ayrılır. Etiyolojide ise otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi, postpartum tiroidit veya ağrısız tiroidit), viral enfeksiyonlar (ağrılı subakut tiroidit ya da süpüratif tiroidit), bazı ilaçlar (amiodaron, lityum, interferonlar vb.) ve fibrozis (Riedel tiroiditi) yer alır. Akut süpüratif tiroidit (pyojenik tiroidit) akut tiroidit grubunda yer alırken; subakut granüloamatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi) ve subakut lenfositik tiroidit (sessiz tiroidit) subakut tiroiditler arasında yer alır. Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto Tiroiditi) ve İnvaziv fibröz tiroidit (Riedel Tiroiditi) ise kronik tiroiditlerdir (12).

2.7.GUATR

Tiroid bezinin yetişkin erkeklerde 15 ml'nin, yetişkin kadınlarda ise 10 ml'nin üzerinde olmasına guatr denir (32). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) palpasyon durumuna göre guatrı; palpasyon ve gözlemlle guatr yok (0), palpasyonla fark edilebilen guatr (1), guatr yalnız palpasyonla fark edilebiliyor (1A), guatr boyun ekstansiyonda gözle de görülebiliyor (1B), boyun normal pozisyonda iken görülebiliyor (2), uzaktan görülen belirgin guatr (3) şeklinde derecelendirmiştir (33). Guatr endemik veya non-endemik olarak görülebilir. Eskiden endemik guatrın en sık

sebebi beslenme ile yetersiz iyot alımı idi. İyot alımı fazla olduğunda ise tiroid hormon sentezi azalmasına bağlı olarak non-endemik guatr gelişebilmektedir (11,12,33). Guatr; nodüler (toksik, nontoksik, soliter veya multipl) veya diffüz olabilir. Toksik olmaması halinde çoğunlukla semptom vermez. Solunum ve yutma güçlüğü şeklinde basıya bağlı semptomlar oluşabilir. TSH seviyeleri genellikle normaldir, T4 seviyeleri normal ya da hafif düşük görülebilir. Radyoaktif iyot sintigrafisinde sıcak ve soğuk alanlar tespit edilir, buna yamalı görünüm adı verilir. Multinodüler guatr %5-10 ihtimalle malign olabilir (12).

2.8.TİROİD NODÜLLERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE HİSTOPATOGENEZİ

İyot yetersizliği olmayan toplumlarda palpasyon ile tespit edilen nodül prevelansı kadınlarda %5, erkeklerde %1'dir (34). US ile saptanma prevelansı ise %19-68 seviyelerindedir (3,35). Yaş arttıkça görülme sıklığı artar (36,37). Tiroid nodüllerinin %1,6-12'sinde malignite saptanmaktadır (38). Boyun bölgesine radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda %20-30 oranında palpable tiroid hastalığına rastlanmaktadır (39).

Tiroid hücrelerinin bir kısmının büyümesi halinde tiroid nodülleri oluşur (40). Tümör nodülleri genellikle soliter olarak görülür, daha homojen yapıdadırlar ve çevre dokulara daha çok baskı yaparlar (41). Tiroid hücrelerine benzerlik gösteren, hormon sentezleyebilen nodüller sıcak veya toksik nodül olarak adlandırılırken, epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösteren nodüllere ise soğuk nodül denir (42,43). Guatr oluşumundaki risk faktörleri tiroid nodül oluşumu için de benzer şekildedir. Bu risk faktörleri; iyot eksikliği, lahana, karnabahar, turp gibi guatrojen besinler, sigara, alkol, artmış insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), oral kontraseptif kullanımı ve statin grubu ilaçlardır (44-48).

2.9. TİROİDİN BENİGN NODÜLER HASTALIKLARI

2.9.1. Adenomlar

Folikül epitel hücrelerinden köken alırlar. Soliterdir veya multinodüler olarak görülebilirler. Yavaş seyirli dirler ve genellikle semptom vermezler. Adenomlar; kolloid (makrofoliküler), fetal (mikrofoliküler), embriyonel (trabeküler) ve hurthle hücreli (oksifilik), atipik, papilla içeren adenomlar olarak ayrılırlar (49,50). En sık görülen kolloid tiptir. Kolloid tipin histolojik yapısı tiroid bezine benzerken, diğer tiplerin histolojik yapısı foliküler karsinoma benzer. Damar ya da kapsül invazyonu olup olmamasına göre ayırıcı tanı yapılır (51). Tanı İİAB ile kesin olarak konulamaz, kesin tanı için tiroidektomi şarttır. Foliküler adenomlar, çevre parankime bası yaparlar, fibröz bir kapsülleri vardır, kistik, hemorajik ve kalsifik dejeneratif değişiklikler barındırabilirler ve sintigrafide soğuk nodül olarak tespit edilirler (52).

2.9.2. Hiperplastik Nodüller

Nodüler hiperplazi, adenomatoid nodül ve kolloidal nodül olarak üçe ayrılır. Kistik içeriği fazla olanlar çoğunlukla internal septasyon veya mural nodül içerir. Kuyruklu yıldız benzeri küçük parlak hiperekojeniteler kolloid içeriğine işaret eder. Nodüller izoekoik, hipoekoik ya da hiperekoik olarak görülebilirler, nodül içinde vaskülarizasyon saptanmaz. Görülmesi halinde malignite şüphesi doğar (53,54).

2.9.3. Kistler

Tiroidektomi patolojisinde saptanan tiroid nodüllerinin %15-37'sini kistik nodüller oluşturur (55,56) Gerçek kistler %4 oranında görülürken, tiroid kistlerinin %95'i psödokisttir ve tiroidin hiperplastik nodülleri, adenomları veya karsinomlarının dejenerasyona uğramasıyla oluşur (57,58).

2.10. TİROİDİN MALİGN HASTALIKLARI

Tiroid bezi maligniteleri endokrin sistem malignitelerinin %94'ünü oluşturur ve bu sistemde en sık görülen malignitelerdir. Endokrin sistemde maligniteye bağlı ölümlerin üçte ikisi tiroid malignitelerinden kaynaklanır (59). Tüm kansere bağlı ölümlerin %1'ini oluşturur (60). Yıllık genel ölümlerin bir milyonda altısından sorumludur (12). Ortalama 45 ile 50 yaşlarında tanı alır, yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Kadınlarda erkeklere göre 3-4 kat daha fazla görülür, ancak erkeklerde tiroid karsinomlarının mortalitesi daha fazladır (60). 2006 yılında yapılan bir çalışmada 1973-2002 yılları arasında tiroid kanseri tanısının 2,4 kat arttığı tespit edilmiştir (61). 1975-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise son 34 yılda 2,9 kat arttığını saptamıştır (62). Son yıllarda tiroid kanseri görülme sıklığındaki bu artış, US ve İİAB'nin kullanımının gelişmesine bağlanmıştır (62,63).

Tüm tiroid kanserlerinin 90'ı diferansiye kanserlerdir. Primer tiroid kanserlerinden papiller kanser %75-80, folliküler kanser %5-15, medüller kanser %3-5, hurtle hücreli kanser %3 ve anaplastik karsinom, %1-2 oranında görülür. Folikül epitelinden papiller, folliküler ve anaplastik karsinomlar gelişirken, parafoliküler hücrelerden ise medüller karsinom gelişir (42). Metastatik tümörler nadir görülür ve mezenkimden köken alır. Papiller ve foliküler kanserler ise iyi differansiye kanserleridir (64).

Ses kısıklığı, boğaz ağrısı, disfaji, boyunda şişlik veya asimetri bulunması, tiroid kanseri için risk faktörü olan erken yaşta radyasyona maruz kalma, familial adenomatöz polipozis sendromu, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu gibi patolojilerin olması ve birinci dereceden akrabalarında tiroid kanseri tanısı bulunması US ile tarama gerektirir (65). Birinci derece akrabalarında tiroid kanseri bulunanlarda tiroid kanseri görülme sıklığının 4-10 kat arttığı gösterilmiştir (66).

2.10.1. Papiller Karsinom

En sık görülen tiroid kanseri tipidir, tiroid epitelinden köken alan malign tümörlerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. 30-40 yaşlar arasında ve kadınlarda

daha sık görülür. Baş ve boyun bölgesine iyonize radyasyon maruziyeti öyküsü olanlarda görülme ihtimali artar.

Papiller Tiroid Karsinomu (PTK) prognozu en iyi olan tiroid malignitesidir ve on yıllık sağkalım %95'in üzerindedir (11).

Tümör çoğunlukla çevre dokuya invazyon yapmaz. Metastaz %95 oranında lenfatik yol ile olur. Tanı anında uzak metastaz çok nadir görülür. Uzak metastaz sıklıkla akciğer, kemik, karaciğer ve beyine olur, çocuklarda yetişkinlere oranla daha sık görülür (12).

Hastalar genellikle ötiroiddir. Başvuru şikayeti çoğunlukla boyunda yavaş büyüyen ağrısız kitledir. Yutma güçlüğü, nefes darlığı, disfoni şikayetlerinin olması lokal ilerlemiş hastalığı akla getirir. Servikal lenfadenopati ve uzak metastaz hastalığın ilk bulgusu olabilir. US'de solid ve hipoekoik bir nodül şeklinde görülür, vaskülaritesi çoktur ve sınırları düzensizdir (2). İİAB tanıda altın standarttır (67,68).

Papiller karsinom soliter, multifokal, multisentrik ve infiltratif karekterte olabilir. WHO tarafından yapılan sınıflamada çapı 1 cm veya daha az olan PTK'ye mikropapiller tiroid karsinomu (papiller mikrokarsinom) denir ve prognozu çok iyidir. Beş yıllık sağkalım %99,8'dir olarak saptanmıştır, uzak metastaz ve mortalite oranı %1' in altında görülmüştür (69). Follikuler varyant en sık görülen ve prognozu en iyi olan tipidir, ayrıca onkositik, berrak hücreli, diffüz sklerozan, tall-cell (uzun hücreli), insuler, solid, kolumnar hücreli gibi ondan fazla varyantı tespit edilmiştir, ancak bu alt tipler kötü progresyona sahiptir (2,70).

PTK gelişiminde rol oynayan birçok tümör süpresor gen ve onkogen bildirilmiştir. Bunlardan en önemlileri RET proto-onkogeni ve BRAF mutasyonudur. BRAF mutasyonunun tümörün agresif karakterde olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71,72).

2.10.2. Folliküler Karsinom

Tiroid kanserlerinin %5-10'u folliküler karsinomdur. Kadınlarda erkeklere göre üç kat fazla görülür (51). İyot eksikliği olan bölgelerde görülme olasılığı daha çoktur. Daha çok ileri yaşlarda karşımıza çıkar (12,67,68).

US'de genellikle izo-hiperekojen bir nodül şeklinde görülür ve düzensiz bir haloya sahiptir, mikrokalsifikasyon bulunmaz (2). Foliküler tiroid kanseri (FTK); kapsül, vasküler ve çevre doku invazyonunun gösterilmesi ile tanı alır. İİAB'nin tanıdaki yeri daha sınırlıdır çünkü adenom ve karsinom ayrımı güçtür (12). Tiroidektomi materyalinin patolojik sonucu ile tanı konulur (68).

FTK minimal veya yaygın invazive olmasına göre alt gruplara ayrılır. Minimal invaziv tipin prognozu daha iyidir ve yalnızca birkaç noktada kapsül invazyonu görülür. Yaygın invaziv tip ise kötü prognozludur, çepeçevre bir kapsül invazyonunun yanı sıra vasküler invazyon da yapar (73,74). Lenf bezi metastazı sık görülmez, metastaz çoğunlukla hematojen yolla ve daha çok kemik ve karaciğere olur (52).

FTK, PTK'ye göre daha geç belirti verir, bu nedenle mortalite hızı daha yüksektir (75,76). Kötü prognostik faktörler arasında; 50 yaştan büyük olmak, 4 cm'den büyük tümör, yüksek grade, damar invazyonu, tiroid dışına invazyon ve tanı anında uzak metastaz olması bulunur (77). Mortalite on yılda %15; yirmi yılda %30 oranındadır (77).

Foliküler kanserlerde RAS onkogenindeki nokta mutasyon ve PAX8 geninin rol oynadığı gösterilmiştir ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (71).

2.10.3. Hurthle Hücreli Karsinom

WHO hurthle hücreli karsinomu FTK'nin bir alt tipi olarak kabul eder. Tiroid malignitelerinin içerisinde %3'ünü oluşturur. Damar ve kapsül invazyonu yapmaları sebebi ile İİAB ile tanı konulması zordur. Genellikle multifokal ve bilateral (yaklaşık %30) olarak görülür, %5 oranında radyoaktif iyotu tutmaz ve hem

bölgesel lenf nodu hem de uzak metastaz yapar. Bu özellikleri ile FTK'den ayrılır. FTK'den daha kötü prognoza sahiptir. Mortalite on yılda yaklaşık %20'dir (12).

2.10.4. Medüller Karsinom

Medüller tiroid kanseri (MTK) tiroidin bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken alır. Tiroid malignitelerinin %1-2'si MTK'dir (78). Çoğunlukla parafoliküler C hücrelerinin yerleşim yeri olan superiolateral bölgede saptanır (12). Yüksek Kt seviyeleri görülmesi ile karakterizedir. 50-60 yaşları arasında görülür. Herediter tipi daha erken yaşta görülür. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık rastlanır.

Sporadik ve herediter tipleri vardır. Sporadik tipi %70-75 oranına görülürken, herediter tipi %25-30 oranında görülür. Hem herediter hem de sporadik tiplerde çeşitli RET mutasyonları saptanmıştır (12,32). Herediter tip MEN2A, MEN2B ve Familial MTK şeklinde görülmektedir (12).

Genellikle ağrı, boyunda ele gelen kitle ve boyunda lenfadenopati ile belirti verir. Disfoni, yutma güçlüğü ve nefes darlığı gibi semptomlar çevresel invazyon ile ilişkilidir. Hematojen yolla metastazlar olabilir; karaciğer, akciğer ve kemikte görülür. Lenf nodu yoluyla yayılım ise daha çok multifokal vakalarda olur (79).

MTK sporadik vakalarda sıklıkla tek taraflı görülürken, herediter olgularda çift taraflı ve multifokal olarak görülür. Bu nedenle multifokal tümör ve aile öyküsü olması durumunda feokromasitoma tetkik edilmelidir (12).

MTK bir nöroendokrin tümördür, Kt'nin yanında karsino-embriojenik antijen (CEA), serotonin, histamin ve nadiren adreno-kortikotropin (ACTH) salgılayabilir. Kt ve CEA, MTK için önemli tümör belirteçlerindendir (12).

US' de spesifik bir bulgu yoktur. Nodüller hipoekojen ve solid olarak görülür, bazen kısmi kalsifikasyon içerebilir. Sintigrafide tutulum gözlenmez ve soğuk nodül olarak tespit edilir. En anlamlı tanı yöntemi İİAB'dir.

MTK prognozu evreye göre değişir. On yıllık sağ kalım yaklaşık %80'dir. Lenf nodu metastazı olan olgularda bu oran %45'e kadar düşer. Birliktelik gösterdiği

ailesel sendromlar da prognoz üzerinde etkilidir. Ailesel MTK'nin prognozu daha iyi; MEN2A ve sporadik MTK daha kötü prognoz sahipken, MEN2B ise en kötü prognoza sahiptir. MEN2B'de on yıllık sağ kalım oranı %35'tir (12).

2.10.5. Anaplastik Karsinom (Andiferansiye Tiroid Kanseri)

Anaplastik karsinom çoğunlukla kadınlarda ve 70-80 yaşlarında görülür. Tiroid malignitelerinin %1 gibi çok küçük bir kısmını oluşturur. Hızlı ilerler ve çevre dokulara invaze olur. Çoğunlukla diferansiye tiroid karsinomlarının transforme olması sonucu oluşur (80).

Olguların çoğunda çevre dokulara invazyon olmasının sonucu olarak ağrı, disfoni, yutma güçlüğü ve nefes darlığı gibi semptomlar görülür. Sert, büyük ve çevre dokularla birleşmiş bir tümör olarak görülür. Tanı anında çoğunlukla lenf nodu metastazı yapmıştır. Uzak metastaz en sık akciğerde saptanır (81). İİAB'de dev ve çok çekirdekli hücreler görülür. Anaplastik karsinomun prognozu oldukça kötüdür ve ortalama sağ kalım altı ay civarındadır (12).

Anaplastik karsinomda P53 tümör süpresör gende bozukluk saptanmıştır (71).

2.10.6. Tiroid Lenfoması

Genellikle non-hodgkin B hücreli lenfoma olarak görülür, primer tiroid lenfoması tiroid lenfomalarının %1'ini oluşturur. Kadınlarda üç kat daha sık görülür ve ileri yaş hastalığıdır (12,82). Lenfoma tanılı olgularda sıklıkla Hashimoto Tiroiditi tespit edilir. Anaplastik karsinom benzeri semptomlarla karşımıza çıkar. Fakat anaplastik karsinomda görülen ağrı semptomu lenfomada genellikle görülmez. US tanıda yol göstericidir. US'de tiroid dokusunda psödokist ve hipoekoik alanlar saptanır. Ancak tanı İİAB ile konur. Lenfomanın prognozu değişkendir. 5 yıllık sağ kalım oranı %50'dir ancak ekstratiroidal bir yayılım olmuşsa bu oran azalır (12).

2.11. TİROİD HASTALIKLARINDA TANISAL YÖNTEMLER

2.11.1. Biyokimyasal Tetkikler

Tiroid fonksiyon testleri klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. TSH düzeyinin tespiti ötiroidide yeterlidir. TSH hipofizde üretilir ve serbest T4 düzeyine göre ayarlanır (12). Tiroid bezinde hormon sentezini gösteren test total T4'tür. Tiroid hormonun periferik dokularda dönüşümünü gösteren test ise T3'tür. TRH düzeyi ise hipofiz bezinin TSH salgılama fonksiyonunu gösterir (12).

Hipertiroidi ya da tirotoksikozda serum TSH düşük, sT4 ve sT3 değerleri yüksektir. TSH düşük, sT4 ve sT3 normal ise buna subklinik hipertiroidi denir. TSH düzeyinin düşük saptandığı diğer durumlar; psikiyatrik hastalıklar ve buna bağlı ilaç kullanımı, gebelik, steroid kullanımı, hipofizer yetmezlik şeklinde sıralanabilir (32). Primer hipotiroidide TSH yüksekliğine karşılık serbest T4 düşük olarak saptanırken; sekonder hipotiroidide ise serbest T4 düşük saptanır, TSH ise normal veya düşüktür. TSH'nin yüksek ancak serbest T3 ve serbest T4'ün normal olduğu durum ise subklinik hipotiroidi olarak adlandırılır (32). TSH sirkadiyen ritim ile salgılanır sabah erken saatlerde en yüksek değerindedir. Bu sebeple kontrol tetkikleri aynı saatlerde yapılmalıdır.

Anti-TPO otoimmün hastalıklarla ilişkilidir; Graves hastalığı, postpartum tiroidit ve Hashimoto tiroiditinde yüksek tespit edilebilir. Otoimmün tiroid hastalıklarında yükselen bir diğer antikor ise Anti-Tg'dir ancak otoimmün hastalık tanısından çok malignite takibinde Tg ile birlikte kullanılır. Graves hastalığının tanısında TRAb pozitifliği anlam taşır. Kt ve CEA seviyeleri, medüller karsinom tanısında değerlidir (12).

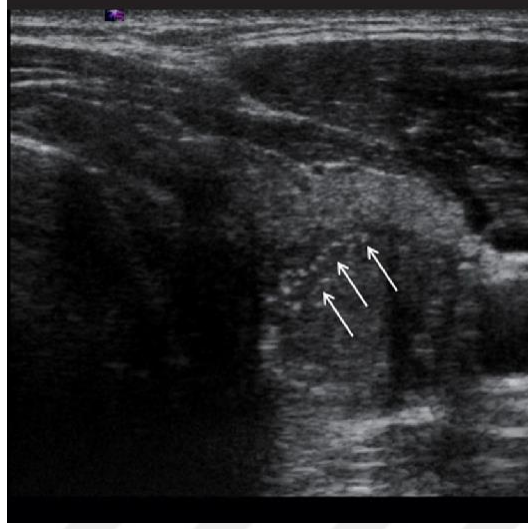
2.11.2. Görüntüleme Yöntemleri

2.11.2.1. Ultrasonografi:

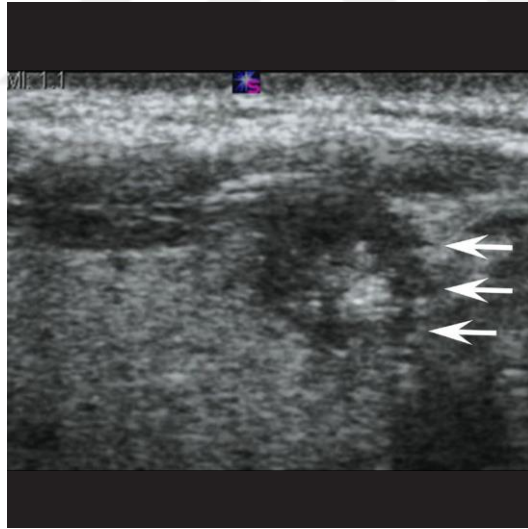
Tiroid nodüllerinin saptanmasında en değerli ve ilk tercih edilen yöntemdir. Son dönemlerde US uygulanabilirliğinin kolaylaşması ve teknolojik gelişmeler tiroid nodül tanılarında artışa neden olmuştur (4). US ile tiroid parankim yapısı, nodül veya servikal lenf nodu varlığı değerlendirilebilir. Şüpheli nodül takibi, nodülün yeri, boyutu ve özelliklerini saptamada kullanılır (11). US cihazlarının taşınabilir ve kolay uygulanabilir olması, maliyet etkin olması, radyasyon olmaması avantajıdır, dezavantajı ise klinisyen bağımlı olmasıdır. Ek olarak İİAB'nin etkin bir şekilde uygulanmasına da olanak tanımaktadır (11).

Benign ve malign nodülleri ayırmada tek başına kullanılabilecek güvenilir bir sonografik bulgu yoktur (51). Yapılan çalışmalarda malign ve benign nodüllerin ayırımında US'nin sensitivitesinin %63-94, spesifitesinin ise %61-95 arasında olduğu tespit edilmiştir (51). Bazı sonografik bulgular malign nodüllerde daha çok görülür. Bunlar; mikrokalsifikasyon (Psammoma cisimcikleri), nodül sınırlarının düzensiz veya lobüle olması, ön-arka çapın transvers çaptan uzun olması, hipoekoik olması gibi bulgulardır. Boyun ön kaslarına invazyon, servikal lenf nodu varlığı, nodül içi vaskülarizasyon varlığı ve halonun olmaması da malignite kriterleri arasında yer alır. Tiroid nodül büyüklüğü ile malignite arasında doğrudan ilişki bulunamamıştır. Ancak var olan nodülün büyümesi şüpheli bir bulgudur. Nodülde boyutundaki şüpheli büyüme, nodül boyutunda %50 artış ve iki düzlemde en az 2 mm artış olarak tanımlanır. Nodülün ekojenitesi tiroid dokusundan daha fazlaysa hiperekoik nodül, daha azsa hipoekoik nodül, birbirine eşit ise izoekoik nodül denir (32,70,83). Tiroid nodüllerinde benign sonografik bulgular ise; saf kistik olması, hiperekoik olması, sınırlarının düzgün olması, transvers çapın ön-arka çaptan uzun olması, nodül içi vaskülarizasyon olmaması, halosunun olması, yumurta kabuğu kalsifikasyon içermesi, patolojik lenf nodunun eşlik etmemesi şeklinde sıralanabilir (32).

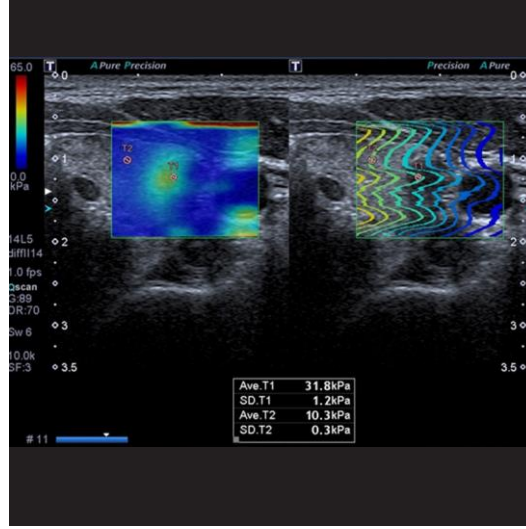
Son dönemlerde doku sertliğini ölçmede kullanılan Ultrasound Elastografi cihaz yaygınlaşmaktadır ve malignite değerlendirilmesinde yer almaktadır (84).



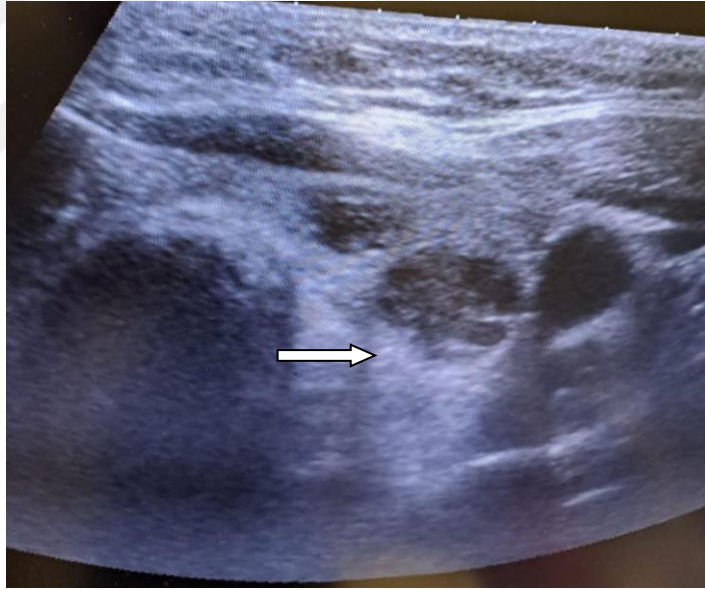
Şekil 5. Tiroid sol lob orta kısımda medial konturunda mikrokalsifikasyon odakları izlenen (oklar) hipoekoik solid nodül (85).



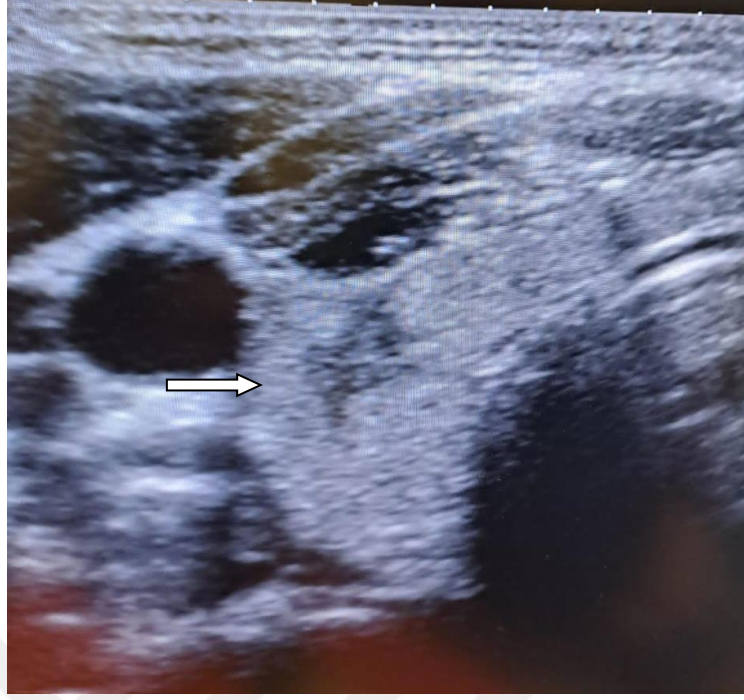
Şekil 6. Tiroid sağ lob orta kısım-istmus bileşkesinde mikrolobülasyon ve spikülasyon içeren solid nodül (85).



Şekil 7. Shearwave elastografide tiroid sol lobda hipoekoik solid ve nodülün çevre parankime göre yaklaşık 3 kat daha sert olduğu gösterilmiş (85).



Şekil 8. Hipoekoik Solid Nodül.



Şekil 9. Hipoekoik, Sınırları Düzensiz Nodül.

2.11.2.1.1.Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ‘Thyroid Imaging Reporting And Data System’ (TIRADS) skoruması:

Horwath ve arkadaşları US’nin benign ve malign tiroid nodüllerini ayırmadaki duyarlılık ve özgüllüğünü artırmayı amaçladılar. Bu amaçla memedeki kitlelerde kullanılan BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) skoruması sistemini örnek alarak TIRADS skoruması sistemini geliştirdiler (8). Jin Kwak ve arkadaşları ise bu skoruması sistemini daha kullanışlı olması için 2011 yılında düzenlediler. Buna göre; solid komponent, hipoekojenite, belirgin hipoekojenite, mikrolobüle veya düzensiz kenarlar, ön-arka çapın transvers çaptan uzun olması şüpheli US bulguları olarak tanımlandı (86). Zhang ve arkadaşları ise 2016’da diğer skorumalara dayanarak solidite ve ekojeniteye odaklı K-TIRADS (Korean Thyroid Imaging and Data System) skoruması sistemini geliştirdi (87,88). 2015 yılında American College of Radiology (ACR) tiroid nodüllerinin US bulguları için standart tanımlamalar sundu (9). 2017 yılında ise ACR TIRADS skoru oluşturuldu. Bu skoruması sistemi; nodülün kompozisyonu, ekojenitesi, ön-arka ve transvers çapa göre durumu, sınırları, ekojenik odağına göre puanlamalara

dayanmaktaydı (7). Toplam puana göre nodüller; benign (TR1, 0 puan), şüpheli olmayan (TR2, 2 puan), düşük derecede şüpheli (TR3, 3 puan), orta derecede şüpheli (TR4, 4–6 puan), yüksek şüpheli (TR5, ≥ 7 puan) şeklinde beş grupta toplandı. ACR TIRADS skorlamasının diğer skorlama sistemlerine göre gereksiz biyopsileri %19-49,5 arasında azalttığı gösterilmiştir. Bu skorlama sistemi tüm tiroid nodülleri için net bir yönetim sunmaktadır (10). Bu skorlamanın ardından Avrupa Tiroid Derneği 2017’de EU-TIRADS skorlama sistemini geliştirdi (83). Ancak yapılan çalışmalarda bu iki skorlama sisteminin malignite riskini değerlendirmedeki başarısının benzer düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 1. ACR-TIRADS Sistemi (7).

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

Tablo 2. EU-TIRADS sistemi (83).

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

2.11.2.2. Sintigrafi, Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans

Görüntüleme:

Sintigrafi tiroidin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodülü 10 mm'den büyükse ve TSH baskılıysa Teknesyum-99m pernektat (Tc99m) veya İyot-123 (I123), İyot-131 (I131) gibi radyonüklid ajanlarla uygulanır (11). Tc99m yarı ömrü kısa olması, az radyasyon yayması, hücre içine hızlı alınması sebebiyle daha çok tercih edilir (11). I 123 ise aynı şekilde az radyasyon yayar ve yarı ömrü kısadır. I 131'in ise yarı ömrü uzundur ve çok radyasyon yayar ancak maligniteyi uzak metastazı değerlendirmede tercih edilir. Soğuk nodüllerde RAI tutulumu düşüktür, sıcak nodüllerde ise tutulumun

çoktur. Soğuk nodüller sıcak nodüllere göre malignite açısından çok daha risklidir (12).

Komplike olmayan nodüllerde Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin (MR) tanı koymada US'ye ek bir avantajı yoktur. İleri evre tiroid malignitelerinde, şüpheli servikal lenf nodu tanısında veya tiroidektomize hasta takibinde nüks şüphesi olduğunda BT veya MR kullanımının yeri vardır. Büyük, fikse veya sternum altında guatr vakalarının tanısında yardımcıdır (11). Kontrastlı BT, RAI tedavisi alması düşünülen hastalarda kullanılmamalıdır. Kontrastlı BT çekildiyse RAI tedavisi için birkaç ay beklenmelidir (12). BT'nin avantajı hızlı ve ucuz olmasıdır. Yumuşak dokuyu göstermede ise MR üstündür (89).

2.11.2.3 Pozitron Emisyon Tomografisi:

Nüks ve metastatik tiroid malignitelerinin saptanmasında, kötü differansiye tiroid malignitelerinde evrelemede 18-fluorodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (18FDG-PET) kullanılabilir (26). Yanlış pozitif sonuçlar verebilir bu nedenle sitolojik ya da histolojik olarak doğrulanması gerekir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile beraber kullanılması doğru tanıya ulaşmada fayda sağlar (90).

2.11.3. Histopatolojik İncelemeler

2.11.3.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi:

Tiroid bezi kitle ve nodüllerinin değerlendirilmesinde en önemli tanı yöntemidir. İİAB girişimsel bir tanı yöntemidir ve US yardımı ile uygulanabildiği gibi kitle palpe edilebiliyorsa yardımıyla da uygulanabilir (11). İİAB uygulanırken hasta supin pozisyonunda ve boyun ekstansiyonda olmalıdır. Muayenede palpe edilemeyen, posterior yerleşimli, kistik veya multiple nodüllerde US yardımı ile uygulanması gerekmektedir (12). US yardımı ile uygulanan İİAB'lerde, palpasyon yardımı ile uygulanan İİAB'lere göre daha doğru sonuçların elde edildiği

gösterilmiştir (91). Nodüller İİAB sonuçlarına göre sonraki adımı belirlemek üzere sınıflandırılır. Genellikle 10 mm'den küçük, fonksiyonel tiroid nodüllerine İİAB yapılması gerekmez (70). Ancak bazı durumlarda nodül 1 cm'den küçük olsa bile İİAB yapılmalıdır. Bu durumlar; US'de hipoekojenite, nodül içi damarlanma, düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyon varlığı, halo yokluğu ve nodülün ön-arka çapının transvers çapından uzun olması, anormal servikal lenf nodu olması gibi şüpheli bulguların olması, ailede tiroid malignitesi öyküsü olması, iyonize radyasyona maruziyet olması, önceden tiroid kanseri geçirmiş olma, FDG-PET incelemede tutulum saptanan nodül olması şeklinde sıralanabilir (60).

Tablo 3. ATA (American Thyroid Association) kılavuzuna göre İİAB endikasyonları (2).

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

Not: Nodülün maksimum çapı dikkate alınmaktadır.

Tablo 4. Çeşitli profesyonel toplulukların önerdiği İİAB endikasyonları (92).

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

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

Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), İİAB terimlerini 2009 yılında oluşturdukları Bethesda Sınıflaması ile netleştirmeyi hedeflemiştir. Bu sınıflama 2017 yılında yeniden düzenlenmiştir. İİAB'de %2-20 arasında nondiagnostik olarak sonuçlanır. Bu durumda US altında İİAB tekrarı gerekir (12). İİAB %60-70 oranında benign olarak sonuçlanır. İİAB'lerin %3-6 kadarı “Önemi Belirsiz Atipi (AUS)” veya “Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (FLUS)” olarak sonuçlanır. AUS/FLUS şeklinde sonuçlanan vakalarda İİAB tekrarı, moleküler test yapılması, gereklilik halinde tiroidektomi düşünülmesi gibi yaklaşımlar mevcuttur (12,93,94). İİAB’de folliküler karsinomun dışlanamadığı lezyonlar folliküler neoplazi şüphesi olarak tanımlanır. Bu hastalara lobektomi uygulanması önerilir. Yapılan çalışmalarda tiroidektomi yapılan bu vakaların %15-35 oranında malignite tanısı aldığı gösterilmiştir (12). İİAB ile malignite tanısı net değilse bu lezyonlar “malignite şüphesi” olarak sınıflandırılır, bu hastalara cerrahi işlem uygulanması önerilmektedir. Malignite şüphesi olarak

sınıflandırılan hastaların tiroidektomi sonuçları %45-60 oranında malign olmaktadır (12). İİAB net olarak sonuçlanan olgulara tiroidektomi uygulanması önerilmektedir. Bu olguların tiroidektomi sonuçları ise %94-99 arasında malign olarak bulunmuştur (12,94).

Tablo.5. Bethesda Sınıflaması(2017)-Sitolojik tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Önerileri (94).

BETHESDA SINIFLAMASI (2017)				
	Kategori	Malignite riski (%) <i>(NIPFT-P≠CA)</i>	Malignite riski (%) <i>(NIPFT-P=CA)</i>	Tedavi
Bethesda 1	Yetersiz materyal	5-10	5-10	İİAB tekrarı (US eşliğinde)
Bethesda 2	Benign	0-3	0-3	İzlem
Bethesda 3	Önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon	6-18	~10-30	İİAB tekrarı, Moleküler test veya lobektomi
Bethesda 4	Foliküler, Hurthle hücreli neoplazi veya şüphesi	10-40	25-40	Moleküler test, Lobektomi
Bethesda 5	Malignite açısından şüpheli	45-60	50-75	Lobektomi ve Total/totale yakın tiroidektomi
Bethesda 6	Malignite	94-96	97-99	Lobektomi ve Total/totale yakın tiroidektomi
<i>NIFTP:noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features</i> <i>CA:Carcinoma</i>				

İİAB ile tiroid nodülleri sitolojik olarak değerlendirilir, kapsül ve vasküler tutulumu değerlendirmede yetersizdir. Bu nedenle foliküler karsinom gibi vasküler ve kapsül tutulumunun olduğu kanserlerin tanısında anlamlı olmayabilir (11). İİAB AUS-FLUS veya foliküler neoplazi şüphesi olarak sonuçlanan vakalarda Core iğne biyopsisi önerilir (93). İİAB benign olarak raporlanan hastalar yanlış negatiflik

şüphesi göz önünde bulundurularak 6-18 ay arasında US kontrolüne çağırılmalıdır (11). Kontrol US'de değişiklik saptanmazsa bir dahaki US kontrolü 3-5 yıl sonra olmalıdır. US kontrolünde nodül boyutunda %50 artış ya da iki düzlemde ölçülen çapta %20'den fazla olursa İİAB tekrarı önerilmektedir (11).

2.11.3.2. Tiroglobulin Washout (Yıkama):

Lenf bezleri ve tiroid komşuluğundaki lezyonların değerlendirilmesinde İİAB yetersiz kalabilir. Tg Washout, metastaz bulgularını saptamada İİAB'ye göre daha güvenilirdir (32,95). Tg Washout yıkama sıvısında yüksek Tg değeri saptanması örnek alınan dokunun Tg ürettiğini gösterir. Total tiroidektomide sonuçlar daha güvenilir olmaktadır (32).

2.11.3.3. Kalsitonin Washout (Yıkama):

MTK tanısında serum Kt ölçümü ve İİAB kullanılır. İİAB'nin tanıda yetersiz olduğu durumlarda Kt washout tekniği kullanılabilir. Kt washout, İİAB ile beraber kullanıldığında MTK tanısını koymadaki başarısı artmaktadır. Serum Kt düzeyi yüksek olan ve MTK açısından şüpheli olgularda Kt washout yapılması önerilmektedir (32,70).

2.12. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Tiroid nodülünün ilk belirtisi sıklıkla ağrısız ele gelen kitledir. Anamnez ve fizik muayenenin ardından hasta risk faktörleri açısından detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu risk faktörleri; erkek cinsiyet, 20 yaş altında veya 60 yaşın üzerinde olmak, baş-boyun bölgesine radyoterapi maruziyeti, ailede veya kendinde tiroid malignite öyküsü, nodülün hızlı büyümesi, yutma güçlüğü, disfoni, nefes darlığı gibi bası semptomlarının olması şeklinde sıralanabilir. 4 cm'den büyük nodül olması, cilde veya yumuşak dokuya fiske olması, nodülün sert olması, eşlik eden ele

gelen lenfadenopati olması ve vokal kord paralizisi ise malignite düşündürülen fizik muayene bulgularıdır (96).

Lokal basıyı düşündürülen şikayetlerin varlığında tiroid malignite sıklığının %0-10 arasında olduğu gösterilmiştir. Nodüle bağlı bası semptomlarının kısa sürede ortaya çıkması ya da nodülde hızlı bir boyut artışı gözlenmesi ön planda lenfoma veya anaplastik tiroid karsinomunu düşündürür (97). Palpasyonla saptanamayıp US'de tespit edilen nodüllerle palpe edilebilenler arasında malignite riski açısından anlamlı fark yoktur (60). Biyokimyasal testlerde hormon düzeyleri genellikle normal saptanır ancak çok hızlı büyüyen anaplastik karsinomda tirotoksikoz saptanabilir (98). Tiroglobulin seviyesi folliküler epitelden kaynaklanan malignitelerde yüksek saptanırken, anaplastik ve medüller karsinomlarda normal veya düşüktür. MTK olgularında %75 oranında serum Kt seviyesi artmıştır (99). İİAB tiroid nodüllerinin tanısında en değerli tanı yöntemidir. İİAB'de benign ve malign olarak raporlanan vakalarda tedavi ve takip açısından net öneriler bulunmaktadır ancak nondiagnostik veya şüpheli olarak raporlanan durumlarda net öneriler bulunmamaktadır. ATA tarafından İİAB sonuçlarına göre tiroidektomi endikasyonları şöyle belirlenmiştir: İİAB benign olarak sonuçlanmışsa 6 ay sonra US kontrolü yapılmalıdır. Kontrol US'de boyutta ve karakterinde değişiklik yoksa takip aralıkları uzatılmalı varsa İİAB tekrarı yapılmalıdır. Non-diagnostik olarak sonuçlanan İİAB, US eşliğinde tekrarlanmalıdır. Kistik komponente sahip nodüller tekrarlayan biyopsilere rağmen tanı alamayabilir. Bu noktada yakın takip veya tiroidektomi şeklinde iki tercih vardır. İİAB ile tanı alamayan solid nodüllere tiroidektomi önerilir. İİAB şüpheli olarak raporlandığında tanı folliküler neoplazi ise tiroid sintigrafisi önerilir. Sintigrafi nonfonksiyone nodül olarak sonuçlanırsa tiroidektomi önerilmektedir. Sintigrafi fonksiyone nodül olarak sonuçlanırsa yakın takip veya tiroidektomi şeklinde iki tercih vardır. İİAB papiller tiroid karsinomu için şüpheli veya hurtle hücreli neoplazi şeklinde sonuçlandıysa tiroidektomi uygulanmalıdır. İİAB'nin malign olarak raporlanması halinde tiroidektomi yapılması şarttır (90).

Tiroid nodüllerinde lokal bası semptomlarının veya inflamatuvar semptomların olması, nodülün hiperfonksiyone olması veya malignite şüphesi olması halinde tiroidektomi endikasyonu vardır (60)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif, kesitsel, tek merkezli olarak tasarlanmıştır. 2016-2022 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tiroid nodülü nedeni ile tiroidektomi operasyonu yapılan, verilerine ulaşabildiğimiz hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi medulla sisteminden alınmıştır. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 26.01.2023 tarihli, 0.01/06 nolu etik kurul onayı alınmış ve çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu kurallarına uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri tiroid nodülü nedeni takipli preoperatif US incelemesi yapılmış hastalar dahil edilmiştir.

Olguların dışlanma kriterleri:

- Tiroid nodülü nedeniyle daha önce geçirilmiş operasyon öyküsü olan,
- Nüks nedeniyle opere edilen,
- Tamamlama tiroidektomisi olan,
- Preoperatif US dış merkezde yapılan,
- Eşlik eden paratiroid hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Dahil edilme ve dışlama kriterleri sonrası 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, başvuru anındaki hormonal durumları, anti-TPO sonuçları ve tiroid US bulgularına göre, nodül sayısı, boyutu, kompozisyonu, ekojenitesi, ekojenik odağı, marjı, transvers ve AP çapa göre biçimi, metastaz açısından şüpheli servikal lenf nodu olup olmadığı ve nodülün vaskülarizasyon durumu kaydedildi. US verilerine göre ACR TIRADS puan ve skorları hesaplandı. Multiple nodüllü hastalarda baskın nodülün özellikleri esas alındı. Baskın nodül, benzer özellikli multiple nodüller arasında en büyük veya malignite açısından en

şüpheli nodül olarak tanımlandı. Cerrahi sonrası histopatolojik tanımlar değerlendirildi. Son olarak hastalar benign ve malign olarak iki gruba ayrıldı. Bening ve malign grupların alt grupları kaydedildi.

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

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, standart sapma, medyan, IQR, frekans, oran) kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren iki grup karşılaştırması için Independent t testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Ki- Kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov-Smirnov testi ile test edildi. TI-RADS değişkeni için uygun kesim noktalarını belirlemek için Reciever Operating Characteristic (ROC) Analizi yapıldı. Anlamlılık bütün değerler için; $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 120 hastanın %71,7'si (n:86) kadın, %28,3'ü (n:34) erkek cinsiyetti. Ortalama yaş $49,47 \pm 12,51$ olarak hesaplandı. Nodüllerin ortalama çapı $29,64 \pm 19,48$ mm'dir. (Tablo 6, Tablo 7)

Tablo 6. Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kadın	86	71,7
Erkek	34	28,3
Toplam	120	100

Tablo 7. Yaş ve nodül büyüklüğü dağılımı

Muayene yaşı	Ort	Ss.
	49,47	12,51
Nodül/Baskın nodül boyutu	Ort	Ss.
	29,64	19,48

Hastaların %89'u başvuru sırasında ötiroidi, %24'ü hipertiroidi ve %7'si hipotiroidi tablosundaydı. Anti-TPO verilerine hastaların %54,17'sinde ulaşamadı. Anti-TPO değeri hastaların 34,16'sında negatif, %11,67'sinde pozitif olarak saptandı. Hastaların %80'inde multiple, %20'sinde ise tek nodül vardı. (Tablo 8)

Tablo 8. Klinik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

		n	%
Başvurudaki Hormonal Durum	Hipertiroidi	24	20,0
	Hipotiroidi	7	5,8
	Ötiroidi	89	74,2
Anti-TPO	Sonuç yok	65	54,17
	Negatif	41	34,16
	Pozitif	14	11,67
Nodül sayısı	Tek	24	20,0
	Multiple	96	80,0

Tüm kohortta ultrasonografik değerlendirmede nodül kompozisyonunda solid/tama yakın solid %61,7 (n:70) idi. Nodüllerin %35'i (n:42) hipoekoik, %62,5'i (n:75) izoekoik ekojenitede saptandı. Hiperekoik ekojenite nodüllerin %2,5'inde (n:3) saptanırken, anekoik ve ileri derece hipoekoik ekojenitede nodül yoktu. AP çapı transvers çapından büyük (taller than wide) biçim özelliğine sahip nodüller tüm nodüllerin %34,2'sini (n:41) oluşturuyordu. Nodüllerin %80,8'i (n:97) düz marjinli olup, %65,8'inde (n:79) ekojenik odak saptanmadı. Metastaz ačiusından şüpheli servikal lenf nodu tespit edilenlerin oranı %11,7 (n:14) idi. Nodüllerin %14,2'sinde(n: 17) periferik, %5'inde (n:6) intranodüler, %2,5'inde (n:3) hem periferik, hem intranodüler vaskülarizasyon saptanırken, %78,3'ünde (n:94) vaskülarizsyon saptanmadı. (Tablo 9)

Tablo 9. Ultrasonografik özellikler ile ilgili tanımlayıcı istatistikler

		n	%
Nodül kompozisyonu	Kistik/Tama yakın kistik	1	0,8
	Mix solid+kistik	45	37,5
	Solid/Tama yakın solid	74	61,7
Ekojenite	Hiperekoik	3	2,5
	İzoekoik	75	62,5
	Hipoekoik	42	35,0
Biçim	Transvers>AP	79	65,8
	AP>Transvers	41	34,2
Marjin	Düz	97	80,8
	Silik	9	7,5
	Lobüle/İrregüler	7	5,8
	Ekstratiroidal Yayılım	7	5,8
Ekojenik odak	Yok	79	65,8
	Makrokalsifikasyon	15	12,5
	Periferal Kalsifikasyon	2	1,7
	Punktat ekojenik odak	24	20,0
		n	%
Şüpheli lenf nodu	Yok	106	88,3
	Var	14	11,7
Vaskülarizasyon	Yok	94	78,3
	İntranodüler	6	5,0
	İntranodüler + periferik	3	2,5
	Periferik	17	14,2

Ameliyat sonrası histopatolojik değerlendirmede hastaların %57,5'i (n:69) benign, %42,5'i (n:51) malign tanı aldı. Benign patolojilerin %36,23'ü (n:25) Multinodüler Kolloidal Adenomatöz Hiperplazi olarak raporlandı. Malign patolojilerin ise %47'si (n:24) Papiller Mikrokarsinom'du. (Tablo 10, Tablo 11)

Tablo 10. Histopatolojik sonuçlara ait tanımlayıcı istatistikler-1

BENİGN	n	%
Multinodüler Kolloidal Adenomatöz Hiperplazi (Benign)	25	36,23
Multinodüler Kolloidal Hiperplazi (Benign)	9	13,04
Diffüz Nodüler Kolloidal Hiperplazi (Benign)	3	4,34
Adenomatoid Kolloidal Nodül (Benign)	2	2,9
Foliküler Adenom (Benign)	8	11,6
Adenomatoid Nodül (Benign)	2	2,9
Nodüler Hiperplazi (Benign)	8	11,6
Hurtle Hücreli Adenom (Benign)	2	2,9
Kolloidal Hiperplazi (Benign)	9	13,04
Kronik Lenfositik Tiroidit (Benign)	1	1,45
Total	69	100,0

Tablo 11. Histopatolojik sonuçlara ait tanımlayıcı istatistikler-2

MALİGN	n	%
Papiller Mikrokarsinom(malign)	24	47,0
PTK (malign)	16	31,3
MTK (malign)	1	2,0
Papiller Adenokarsinom(malign)	6	11,7
FTK (malign)	2	4,0
Onkositik Karsinom(malign)	1	2,0
İnsüler Karsinom(malign)	1	2,0
Total	51	100,0

(PTK: Papiller tiroid karsinomu, MTK: Medüller tiroid karsinomu, FTK: Folliküler tiroid karsinomu)

Cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. Anti-TPO değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Başlangıçtaki hormonal durum ile operasyon sonundaki

histopatolojik sonuçlar değerlendirildiğinde; hipertiroidi olan hastaların %79,2'si benign olarak sonuçlandı (p:0,049) (Tablo 12).

Tablo 12. Klinik özelliklerin histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması-1

Cinsiyet	Benign	Malign	P
Kadın	47	39	0,413
	54,7%	45,3%	
Erkek	22	12	
	64,7%	35,3%	
Başvurudaki Hormonal Durum	Benign	Malign	P
Hipertiroidi	19	5	0,049*
	79,2%	20,8%	
Hipotiroidi	3	4	
	42,9%	57,1%	
Ötiroidi	47	42	
	52,8%	47,2%	
Anti-TPO	Benign	Malign	P
Sonuç Yok	37	28	0,402
	56,9%	43,1%	
Negatif	26	15	
	63,4%	36,6%	
Pozitif	6	8	
	42,9%	57,1%	
-ki kare test Değerler sayı(yüzde) olarak verilmiştir. *p<0,05. (Anti-TPO: Tiroid Peroksidaz Antikoru)			

Benign hastalık tanısı alanların yaş ortalaması (50,7±12,05), malign hastalara göre (47,7±13,0) daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,196). Nodül boyutu, benign hastalarda ortalama 35,7±21,4 mm, malign hastalarda ise 21,3±12,3 olarak saptandı (p:0,000) (Tablo 13)

Tablo 13. Klinik özelliklerin histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması-2

	Patoloji sonucu	n	Ort.	Std. Sapma	p
Muayane yaşı	Benign	69	50,7	12,05	0,196
	Malign	51	47,7	13,0	
Nodül/Baskın nodül boyutu	Benign	69	35,7	21,4	0,000*
	Malign	51	21,3	12,3	

-Independent Samples Test Not: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

*p<0,05.

Ultrasonografik bulgular, histopatolojik sonuçlara göre kıyaslandığında; tek nodüllerde malignite görülme oranı daha fazla idi ancak, nodül sayısında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (p:0,250). Şüpheli lenf nodu olan hastalarda malignite görülme oranı daha fazla saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,092), malign olanların %88'i PTK idi. İntranodüler ve intranodüler+periferik vaskülarizasyon bulunan nodüllerin tamamı benign idi. Nodülde periferik vaskülarizasyon olanlarda malignite oranı %64,7 olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,018). Periferik vaskülarizasyon olan malign nodüllerin %72'sinin sitolojisi PTK olarak sonuçlandı. Nodül kompozisyonunda, malign nodüllerin %84,3'ünde solid/tama yakın solid kompozisyon vardı (p:0,000). Ekojenitede gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. AP çapın transersvers çaptan uzun olduğu nodüllerin %58,5'inde malignite saptandı (p:0,012). Marjin özellikleri arasında istatistiksel fark yoktu. Ekojenik odak değerlendirildiğinde de gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 14)

Tablo 14. Ultrasonografik bulguların histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması.

Şüpheli Lenf Nodu	Benign	Malign	P
Yok	64	42	0,092
	60,4%	39,6%	
Var	5	9	
	35,7%	64,3%	

Nodül Sayısı	Benign	Malign	P
Tek	11	13	0,250
	45,8%	54,2%	
Multiple	58	38	
	60,4%	39,6%	
Vaskülarizasyon	Benign	Malign	P
Yok	54	40	0,018*
	57,4%	42,6%	
İntranodüler	6	0	
	100,0%	0,0%	
	3	0	
	100,0%	0,0%	
	6	11	
	35,3%	64,7%	
Nodül Kompozisyonu	Benign	Malign	P
Kistik/Tama Yakın Kistik	1	0	0,000*
	100,0%	0,0%	
Mix Solid+Kistik	37	8	
	82,2%	17,8%	
Solid/Tama Yakın Solid	31	43	
	41,9%	58,1%	
Ekojenite	Benign	Malign	P
Hipoekoik	18	24	0,059
	42,9%	57,1%	
İzoekoik	49	26	
	65,3%	34,7%	
Hiperekoik	2	1	
	66,7%	33,3%	

Biçim	Benign	Malign	P
AP>Transvers	17	24	0,012*
	41,5%	58,5%	
Transvers>AP	52	27	
	65,8%	34,2%	
Marjin	Benign	Malign	P
Düz	58	39	0,501
	59,8%	40,2%	
Lobüle/İrregüler	4	3	
	57,1%	42,9%	
Ekstratiroidal Yayılım	4	3	
	57,1%	42,9%	
Silik	3	6	
	33,3%	66,7%	
Ekojenik Odak	Benign	Malign	P
Yok	45	34	0,095
	57,0%	43,0%	
Punktat Ekojenik Odak	12	12	
	50,0%	50,0%	
Makrokalsifikasyon	12	3	
	80,0%	20,0%	
Periferal Kalsifikasyon	0	2	
	0,0%	100,0%	
-ki kare test *p<0,05			

US özelliklerine göre hesaplanan ACR TIRADS puan ortalaması 5,04±2,17 olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinin ACR TIRADS skoru TR-1 olarak sonuçlanmadı. Hastaların %48,3'ünün (n:58) ACR TIRADS skoru TR-4 idi (Tablo 15)

Tablo 15. ACR TIRADS skoru ve puanının dağılımı

		n	%
TIRADS Skoru	TR-2	11	9,2
	TR-3	24	20,0
	TR-4	58	48,3
	TR-5	27	22,5
TIRADS Puanı	Ort	5,04	Ss.
			2,17

ACR TIRADS skorunun postoperatif histopatolojik sonuçlarla ilişkisi değerlendirildiğinde TR-2 grubunun %9,1'i, TR-3 grubunun %37,5'i, TR-4 grubunun %36,2'si, TR-5 grubundaki hastaların ise %74,1'i malign tanı aldı (p:0,001). (Tablo 16)

Tablo 16. ACR TIRADS skorun histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması.

TIRADS Skoru	Benign	Malign	P
TR-2	10	1	0,001*
	90,9%	9,1%	
TR-3	15	9	
	62,5%	37,5%	
TR-4	37	21	
	63,8%	36,2%	
TR-5	7	20	
	25,9%	74,1%	
-ki kare test *p<0,05			

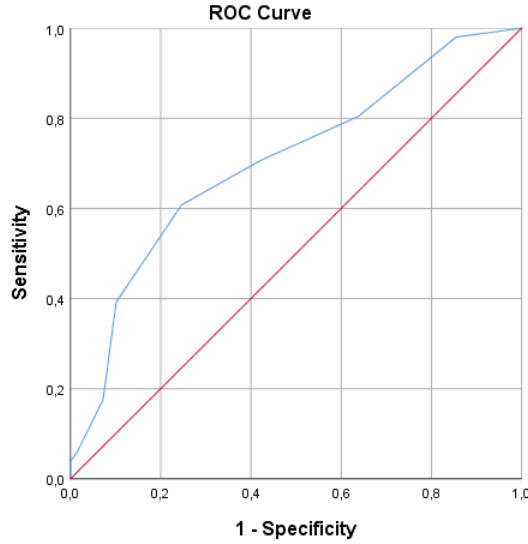
ACR TIRADS puanının histopatolojik sonuçlarla ilişkisi değerlendirildiğinde ACR TIRADS puanı arttıkça malign tanı konma oranının arttığı tespit edildi (p: 0,000) (Tablo 17).

Tablo 17. ACR TIRADS puanının histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması.

	Patoloji sonucu	n	Ort.	Std. Sapma	p
TIRADS Puanı	Benign	69	4,39	1,84	0,000*
	Malign	51	5,92	2,28	

-Independent Samples Test *p<0,05

Maligniteyi öngörmeye ROC eğrisi altında kalan alan değeri TIRADS için 0,704 (% 95GA: 0,609-0,800) olarak elde edilmiştir (p<0,001). Bir başka ifade ile TIRADS, maligniteyi %70 başarı ile ayırt edebilmektedir. %80,3 duyarlılık ve %63,8 seçicilik ile en uygun kesim noktası 4 olarak belirlenebilir. (Tablo 18) (Şekil 10).



Şekil 10. ACR TIRADS'ın maligniteyi öngörmeye yönelik tanısal performansına yönelik ROC analizine ait grafik.

Tablo 18. ACR TIRADS'ın maligniteyi öngörmeye yönelik tanısal performansı.

Değişken	Eğri altında kalan alan (%95 GA)	p	Kesim noktası	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
TI-RADS	0,704 (0,609-0,800)	<0,001*	4	80,3	63,8

-Roc curve *p<0,05.

5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri; erişkinlerin %20-70'inde görülür ve yaşla birlikte insidansı artar (1,2). Nodüllerin %5-7'si palpasyon ile, %68 kadarı US ile tespit edilebilmektedir (3). Son yıllarda US uygulanabilirliği ve teknolojiadaki gelişmelerle tiroid nodüllerinin saptanma oranı önemli oranda artmıştır (4). Yapılan çalışmalarda son yıllarda tiroid kanseri insidansında tüm dünyada artış olduğu gösterilmiştir (1,5) Tiroid nodülü saptanan hastada ekarte edilmesi gereken en önemli tanı tiroid malignitesidir. Çalışmamızda benign hastalık tanısı alanların yaş ortalaması ($50,7 \pm 12,05$), malign hastalara göre ($47,7 \pm 13,0$) daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,196$).

Tiroid nodülü kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Çalışmamızdaki hastaların %71,7'si ($n:86$) kadındı. Tiroid malignitesi kadınlarda erkeklere göre 3-4 kat daha fazla görülür (60). Çalışmamızda malign nodüller kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 3 kat fazla saptandı.

Tek nodül veya multinodüller olgularda malignite gelişme riski benzerdir (32). Bouhabel ve arkadaşlarının 657 hastayla yaptığı bir retrospektif çalışmada tek nodül ile multinodüler vakalar arasında malignite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (100). Literatürdeki bazı çalışmalarda ise tek nodüllerin malignite oranının multinodüler vakalara göre daha fazla olduğunu saptanmıştır (101). Bizim çalışmamızda da soliter nodüllerin malignite oranı daha fazla idi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Boyutu 1 cm'nin altındaki insidental tiroid nodüllerinin çoğunlukla benign olduğu düşünülmektedir. Buna göre, ATA'da İİAB için tiroid çapları belirlenmiştir (2). Ancak tiroid nodül büyüklüğü ile malignite ilişkisi incelendiğinde, literatürde farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. 2006 yılında yapılan bir çalışmada 1973-2002 yılları arasında tiroid kanseri tanısının 2,4 kat arttığı ve bu artışa sebep olan tiroid nodüllerinin %49'unun çapının 1 cm'nin altında olduğu tespit edilmiştir (61). Bildik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise çapı 3 cm ve daha büyük olan nodüllerin malignite oranı %14,9 saptanırken; çapı 1 cm olan nodüllerin malignite oranı %15,9

olarak bulunmuştur (102). Benzer şekilde, başka bir çalışmada çapı 1 cm'nin altında olan nodüllerde malignite oranı daha yüksek tespit edilmiştir (103). Moon ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise malign nodüllerin boyutları benign nodüllere kıyasla daha küçük tespit edilmiş, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (104). Bizim çalışmamızda nodül boyutu, benign hastalarda ortalama 35,7 mm, malign hastalarda ise 21,3 mm idi. Malign hastalarda nodüllerin daha küçük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,000$). Bunun sebebi multinodüler guatr nedeni ile opere edilen hastaların da çalışmamıza dahil edilmiş olması olabilir.

Tiroid nodüllerinin saptanmasında ve özelliklerinin belirlenmesinde en değerli ve ilk tercih edilen yöntem US'dir (4). US ile tiroid parankim yapısı, nodül veya servikal lenf nodu varlığı değerlendirilebilir (11). Benign ve malign nodülleri ayırmada tek başına kullanılabilecek güvenilir bir sonografik bulgu yoktur (51). Malign nodüllerde daha çok görülen bulgular; mikrokalsifikasyon (Psammoma cisimcikleri), nodül sınırlarının düzensiz veya lobüle olması, ön-arka çapın transvers çaptan uzun olması, hipoekoik olması gibi bulgulardır. Boyun ön kaslarına invazyon, servikal lenf nodu varlığı, nodül içi vaskülarizasyon varlığı ve halonun olmaması da malignite kriterleri arasında yer alır. Tiroid nodüllerinde benign sonografik bulgular ise; saf kistik olması, hiperekoik olması, sınırlarının düzgün olması, transvers çapın ön-arka çaptan uzun olması, nodül içi vaskülarizasyon olmaması, halosunun olması, yumurta kabuğu kalsifikasyon içermesi, patolojik lenf nodunun eşlik etmemesi gibi bulgulardır (32). Bizim çalışmamızda şüpheli lenf nodu olan hastalarda malignite görülme oranı daha fazla saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0,092$).

Tiroid nodül vaskülarizasyonu ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda intranodüler vaskülarizasyon bulunan nodüllerin malignite oranı, periferik veya periferik+intranodüler vaskülarizasyon bulunan nodüllere göre daha yüksek bulunmuştur (105). Literatürde intranodüler vaskülarizasyonun maligniteyi artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (32). Ancak yeni çalışmaların yapılmasıyla birlikte, vaskülarizasyon ile malignite arasında net bir ilişkinin olmadığı anlaşılmıştır (106,107). Nodül vaskülarizasyonu ile ACR-TIRADS skorlamasının karşılaştırıldığı

bir çalışmada ACR TIRADS skoru ile vaskülarizasyon arasında anlamlı ilişki bulunamamış olup, vaskülarizasyon bulgusunun ACR TIRADS skora sisteminin maligniteyi saptama yeteneğini iyileştirmede yararlı olmayacağı sonucuna ulaşılmıştır (108). Daha önce yapılan çalışmalarda vaskülarizasyon malignite ile ilişkili bulunsa da gri mod US bulgularının (hipoekojenite, AP çapta artış, irregüler kenar) malignite ile ilişkisi daha fazladır. Vaskülarizasyon, benign malign ayrımında güvenli bir bulgu değildir. Bu nedenle güncel US risk sınıflama sistemlerinde malignite riskini değerlendirmede kullanılmamaktadır. Bizim çalışmamızda intranodüler ve periferik+intranodüler vaskülarizasyon bulunan nodüllerin hiçbirinin sitolojisi malign olarak sonuçlanmadı. Periferik vaskülarizasyon olanlarda ise malignite oranı %64,7 bulundu, istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,018).

ACR TIRADS ile nodüllerin US ile tespit edilen kompozisyon, ekojenite, AP ve transvers çapa göre biçim, sınırlar ve ekojenik odak özelliklerine dayalı skora yapılmaktadır. ACR TIRADS skorası ile malignite riski tanımlanmakla birlikte nodülün yönetimi ile ilgili önerilerde bulunmaktadır (7). US'nin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmayı amaçlamaktadır (7). Birçok kurum farklı TIRADS skorlamaları yayınlamıştır. Çalışmamızda puan esaslı bir sınıflandırma olması, bu sayede tüm tiroid nodüllerinin sınıflandırılabilmesi nedeniyle ACR TIRADS skorlamasını kullandık (10).

Tiroid nodülünün kompozisyonu; kistik veya tama yakın kistik, spongioform, mix (solid+kistik), solid veya tama yakın solid olarak değerlendirilir (7) ACR TIRADS skorlamasına göre sırayla 0, 0, 1 ve 2 puan verilir. Kistik ve spongioform nodüller çoğunlukla benignidir (109,110). 2009 yılında yapılan bir çalışmada solid kompozisyon malign nodüllerin hepsinde görülürken, benign nodüllerin ise %70'inde saptanmış ve solid kompozisyon malignite için anlamlı bulunmamıştır (111). Çalışmamızda spongioform natürde nodül yoktu. Kistik veya tama yakın kistik nodülü olan yalnızca 1 hasta vardı ve histopatoloji sonucu benigni. Mix solid-kistik komponentteki nodüllerin %82,2'si benign, solid veya tama yakın solid olarak değerlendirilen nodüllerin ise %58,1'i malign nodüldü. Kompozisyonun tüm alt grupları birlikte değerlendirildiğinde benign ve malign nodül ayrımında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p: 0,000).

Nodülün tiroid dokusuna göre ekojenitesi anekoik, izoekoik, hiperekoik, hipoeikoik, ileri derecede hipoeikoik olarak gruplandırılır. ACR TIRADS skorlamasına göre sırasıyla 0, 1, 1, 2, 3 puan verilir. Nodülün ekojenitesi tiroid dokusundan daha fazlaysa hiperekoik nodül, daha azsa hipoeikoik nodül, birbirine eşit ise izoekoik nodül denir (32,70). Yapılan çalışmalarda ileri derecede hipoeikojenitenin maligniteyi öngörmeye düşük özgüllük ve yüksek duyarlılığı olduğu, hipoeikojenitenin ise daha yüksek özgüllük ve daha düşük duyarlılığı olduğu gösterilmiştir (105,109,112). Bizim çalışmamızda ise anekoik ve ileri derecede hipoeikoik ekojenitede nodül yoktu. Ekojenitede hiperekoik, izoekoik, hipoeikoik gruplar arası istatistiksel fark saptanmadı.

Nodül sınırları düz, silik sınırlı, lobüle veya irregüler sınırlı, ekstratiroidal yayılım şeklinde gruplandırılır. ACR TIRADS skorlamasına göre sırasıyla 0, 0, 2, 3 puan verilir. Benign nodüllerde sınırların düz olma oranı malign nodüllere göre daha fazladır, ancak yapılan çalışmalarda malign nodüllerin de %33-93'ünde düz sınır görülmüştür (112, 113). Lobüle veya irregüler sınırları olan nodüllerde malignite oranı yüksektir (114). Yapılan bir çalışmada irregüler sınır olmasının maligniteyi öngörmeye pozitif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur (115). Tiroid dışına yayılım olması sıklıkla invaziv kansere işaret eder (116). Marjin özellikleriyle ilgili net tanımlar olmaması, US'yi yapan klinisyene göre değişkenlik göstermesi nedeniyle duyarlılığı ve özgüllüğü hala tartışma konusudur (112). Çalışmamızda nodül marjı alt grupları arasında benign malign ayrımında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bunun nedeni US'nin klinisyen bazlı subjektif bir görüntüleme yöntemi olması nedeni ile marjin tanımlarının net ve doğru yapılamamış olması olabilir.

Nodül ekojenik odakları; kuyruklu yıldız artefaktı (veya ekojenik odak yokluğu), makrokalsifikasyon, periferik kalsifikasyon ve punktat ekojenik odak şeklinde gruplandırılır. ACR TIRADS skorlamasına göre sırasıyla 0, 1, 2 ve 3 puan verilir. Punktat ekojenik odak literatürde; posterior akustik veya artefakt yapmayan 1mm'den küçük mikrokalsifikasyonlar olarak tanımlanmıştır (86). Posterior akustik gölgelenme yapacak kadar büyük olan ekojenik odaklara ise makrokalsifikasyon denir. Periferik kalsifikasyonlar nodülün sınırına yerleşirler ve sıklıkla merkezdeki özellikleri gölgelerler. Periferik kalsifikasyon ve makrokalsifikasyon için

tanımlamalar ve malignite riski hakkındaki görüşler net değildir (117,118). Nodül içinde farklı ekojenik odak türleri olduğunda, en yüksek olana puan verme konusu ACR TIRADS için tartışmalıdır. Bu konuda daha fazla araştırma ve yeniden gözden geçirme gereklidir. Bizim çalışmamızda da ekojenik odak alt türleri arasında benign malign ayrımında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Nodül biçimi transvers çapın ön-arka çaptan uzun olması ve ön-arka çapın transvers çaptan büyük olması şeklinde iki grupta incelenir (9). ACR TIRADS skorlamasına göre sırasıyla 0 ve 3 puan verilir. Malignite için sensitivitesi düşük ancak spesifitesi yüksek bir bulgudur (7). Bir meta analizde Brito ve arkadaşları maligniteyi öngörmeye en değerli US bulgusu olduğunu göstermiştir (119). Çalışmamızda AP çapın transvers çaptan uzun olduğu nodüllerin %58,5'inde malignite saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,012).

ACR TIRADS skorunun postoperatif histopatolojik bulgularla karşılaştırılarak maligniteyi öngörmedeki yeteneğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. ACR TIRADS komitesinin çalışmasında malignite oranı TR-1 ve TR-2'de <% 2, TR-3'te % 5, TR-4'te % 5-20, TR-5'te >% 20 olarak bulunmuştur (7) 2019 yılında yapılan bir çalışmada malignite oranı TR-1'de %0, TR-2'de %11,5, TR-3'te %10,1, TR-4'te %40 ve TR-5'te %90 olarak bulunmuştur. ACR TIRADS skorunun duyarlılık ve özgüllüğünün de %70'in üzerinde olduğu saptanmıştır (120). 2019 yılında Gao ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif çalışmada ACR TIRADS kategorilerinde malignite oranı TR-1'de %0, TR-2'de %1,3, TR-3'te %9,1, TR-4'te %52,5 ve TR-5'te %88,8 olarak saptanmıştır, ayrıca duyarlılık, pozitif ve negatif prediktif değerler %80'in üzerinde bulunmuştur (121). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ACR-TIRADS, 54 malign nodülün 47'sini tanımladı ve 368 benign nodülün 264'ünü tanımladı ve %73,6 tanısal sonuç verdi (122). Yapılan çalışmalar doğrultusunda ACR TIRADS skorunun maligniteyi öngörmeye başarılı bir skorum sistemi olduğu görülmektedir, ancak literatürde sayısal olarak sonuçlar farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda ACR TIRADS skorunun postoperatif histopatolojik sonuçlarla ilişkisi değerlendirildiğinde malignite oranı TR-2'de %9,1, TR-3'te %37,5, TR-4'te %36,2, TR-5'te ise %74,1 olarak saptandı (p:0,001). ACR TIRADS puanının histopatolojik sonuçlarla ilişkisi değerlendirildiğinde ACR

TIRADS puanı arttıkça malign tanı konma oranının arttığı tespit edildi (p: 0,000). Maligniteyi öngörmede ROC eğrisi altında kalan alan değeri TIRADS için 0,704 (% 95GA: 0,609-0,800) olarak elde edildi (p<0,001). Sonuç olarak çalışmamıza göre ACR TIRADS, maligniteyi %70 başarı ile ayırt edebilmektedir. %80,3 duyarlılık ve %63,8 seçicilik ile en uygun kesim noktası TR-4 olarak belirlenebilir.

Çalışmamızı sınırlandıran faktörler:

- Tek merkezli olması,
- Retrospektif gözleme dayanması,
- US'nin klinisyen bazlı bir görüntüleme yöntemi olması,
- Çalışmanın malignite sıklığının nispeten daha yüksek olduğu 3. basamak merkezde yapılması,
- Tiroid nodüllerinin patolojisinin aydınlatılması için sadece tiroidektomi yapılmış hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması ve diğer hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ACR TIRADS, maligniteyi %70 başarı ile ayırt edebilmektedir. %80,3 duyarlılık %63,8 seçicilik değeri ile tiroid nodüllerinin benign malign ayrımında etkin bir risk sınıflama sistemidir. Ekojenik odaklar için önerilen puanlar ve tanımlamalar hakkında daha çok veriye ve çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürdeki diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda nodülde periferik vaskülarizasyon varlığı ile malignite arasında anlamlı ilişki vardır. TIRADS skorlaması alt gruplarına vaskülarizasyon puanlaması eklenmesi konusunda daha fazla araştırma gerekmektedir.

TIRADS skorlaması ile tiroid nodülleri için standart bir yaklaşım geliştirmek klinik yönetim ve takibi kolaylaştıracak ve gereksiz girişimsel işlemlerin önüne geçecektir. Ancak tüm bunlar için daha çok prospektif, randomize ve çok merkezli çalışma gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(5 suppl):1-50
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133
3. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(8). doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
4. Davies L, Morris LGT, Haymart M, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Disease State Clinical Review: The Increasing Incidence Of Thyroid Cancer. *Endocr Pract*. 2015;21(6). doi:10.4158/EP14466.DSCR
5. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Meta-analysis of Thyroid Imaging Reporting and Data System in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. *Head Neck*. 2016;38:309-315
6. Sun GH, Demonner S, Davis MM. Epidemiological and economic trends in inpatient and outpatient thyroidectomy in the United States, 1996-2006. *Thyroid*. 2013;23(6). doi:10.1089/thy.2012.0218
7. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-595. doi:10.1016/j.jacr.2017.01.046
8. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-51
9. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol* 2015; 12(12 Pt A):1272–1279
10. Hoang JK, Middleton WD, Tessler FN. Update on ACR TI-RADS: Successes, challenges, and future directions, from the AJR special series on radiology reporting and data systems., *American Journal of Roentgenology*, 2021; 216.3:570-578

11. Townsend CM, Sabiston DC, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery : The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Philadelphia: Elsevier; 2017.
12. Schwartz SI, Brunickardi FC, Andersen DK, et al. Schwartz's Principles of Surgery.; 2014.
13. Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland. Hormones (Athens). 2004;3(4):268-271.
14. SÖDERSTRÖM N. Puncture of Goiters for Aspiration Biopsy: A Preliminary Report. Acta Med Scand. 1952;144(3). doi:10.1111/j.0954-6820.1952.tb15690.x
15. Hüscher CS, Chiodini S, Napolitano C, Recher A. Endoscopic right thyroid lobectomy. Surg Endosc. 1997;11:877.
16. Navdeep Ricky S, Aru P, Alan T R. Embryology of the Thyroid and Parathyroids. Otolaryngol Facial Plast Surg. 2019;1-6.
17. Fisher DA, Dussauelt JH. Thyroid Function in the Fetus. In: Perinatal Thyroid Physiology and Disease. New York Kaven press. 1975;10-1
18. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. Health Phys 1985; 49:1097
19. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U, Voll MM, Wesker K. Thieme Atlas of Anatomy. Head, Neck and Neuroanatomy Vol. 3 Vol. 3.; 2014.
20. Gray H, Standring S. Gray's Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice. [Edinburgh]: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008.
21. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, Skandalakis PN. Surgical Anatomy and Technique.; 2009. doi:10.1007/978-0-387-09515-8
22. Keith LM, Arthur FD, Neck in Clinically Oriented Anatomy 4th ed. Toronto 2000; 8: 1030-1
23. Erbil Y. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi Teknikler Atlası. (Erbil Y, ed.); 2017.
24. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World J Surg. 2000;24(8):891-897. doi:10.1007/s002680010173
25. Rohen's Color Atlas of Anatomy + Moore's Clinically Oriented Anatomy, 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
26. Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. 2014, Chapter 38, pp 1523-1525

27. İşgor A. Anatomi. In: İşgör A, Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı,Avrupa Tıp, İstanbul 2000, pp: 515-540
28. Zada B, Anwar K, Malik SA, Niamatullah, Hkan N, Salam F. Anatomical relationship between recurrent and inferior thyroid artery in thyroidectomy patients. J Ayub Med Coll Abbottabad 2014;26:380-3
29. Kaynaroglu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. In: Temel Cerrahi. ; 2004
30. Bouknight AL. Thyroid physiology and thyroid function testing. Otolaryngol Clin North Am. 2003;36(1):9-15. doi:10.1016/S0030-6665(02)00128-7
31. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. Mol Cell Endocrinol. 2017;458:6-15. doi:10.1016/j.mce.2017.01.038
32. Erdoğan MF. Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 4th ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.
33. Adnan İşgör. Multinodüler Guatr. In: İşgör A., ed. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000:233-238.
34. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15- year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 1968; 69: 537-40.
35. Tan, G.H. and H. Gharib, Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997; 126: 226-31.
36. Hegedus L, Clinical practice. The thyroid nodule, New Engl. J. Med. 2004;351 (17) 1764–1771
37. Vanderpump MP, The epidemiology of thyroid disease, Br. Med. Bull. 2001; 99 (1) 39–51
38. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study, JAMA Intern. Med. 2013 173 (19), 1788–1795
39. Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow doppler sonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcima. Horm Res. 2006; 66: 249-256
40. Stephen JM, Douglas CB. Thyroid disease. In: Stephen JM, Gary DH (eds), Pathophysiology Of Disease An Introduction To Clinical Medicine (6th ed) McGraw-Hill Press, United States 2010, pp: 556-78

41. Block MA: Fine Needle Aspiration and Lesions Of The Thyroid Int. Adv Surg Oncol 1982; 5: 1
42. Greenspan FS: The problem of the nodular goitre. Med Clin N Am 1991;1:195-209
43. Clark HO: Endocrine Surgery Of The Thyroid and Parathyroid Glands. The CV Mosby Company Missouri 1985
44. Knudsen, N, Bulow, I, Laurberg, P, et al. Association of tobacco smoking with goiter in a lowiodine-intake area. Arch Intern Med 2002;162:439
45. Valeix P, Faure P, Bertrais S, et al. Effects of light to moderate alcohol consumption on thyroid volume and thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;68:988-62
46. Volzke H, Friedrich N, Schipf S, et al. Association between serum insulinlike growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4039
47. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, et al. Low goitre prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3712 women. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:71
48. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68:16
49. Livolsi V. The thyroid and parathyroid. In: Sternberg SS, ed. Diagnostic surgical pathology. 2nd ed. New York: Raven Pres, 1994: 523-560
50. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med. 1993; 328: 553-559
51. Solbiati L, Charboneau JW, Osti V, James EM, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack MC, Wilson SR, Charboneau JW, editors. Diagnostic Ultrasound. 3rd ed. Missouri:Elsevier Mosby 2005;735-70
52. Abbas AK, Maitra A. The Endocrine System. In: Abbas AK, Fausta N, Kumar V, eds. Robbins and Catron Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005
53. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach. Ultrasound Q. 2005;21:157-165
54. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules. J Ultrasound Med. 2003;22:127-131
55. Khiyami A, McHenry CR, Slusarczyk SJ. Recommendations for management of cystic thyroid disease. Surgery 1999; 126: 1167-1172

56. Salabè GB. Physiopathology of thyroid cysts in euthyroid nodular goitre. *Thyroidol Clin Exp*. 1991; 2: 125-128
57. DelosSantos E, Keyhani-Rofafgha S. Cystic thyroid nodules. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 1422- 1427
58. Salabè GB. Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomed Pharmacother*. 2001; 55: 39-53
59. Garcia M, Jemal A, Ward E, Center M, Hao Y, Siegel R, et al. Global cancer facts & figures 2007. Atlanta, GA: American cancer society. 2007;1(3):52
60. Smith PW, Hanks LR, Salomone LJ, Hanks JB. Thyroid in: Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice 20th edition. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Elsevier inc. Philadelphia, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Gülçiçek MA, Güven E. Kısım VIII Bölüm 36 pp:880-922, 2017
61. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-7
62. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 317-22
63. Mosso L, Campusano C, González H, Domínguez JM, Salman P, Suazo V, Solar A, Cerda J. From macro to micro throid carcinoma: records of a clinical hospital from 1991 to 2010. *Rev Med Chil*. 2013;442-8
64. Çevikbaş U. Endokrin Sistem. içinde: Güllüoğlu M, Mete Ö. editör V Kumar . Abbas KA, Fausto N, Mitchell RN. Robbins Temel Patoloji. 8. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2013. s766 788.).
65. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317: 1882-7.
66. Galanti MR, Ekbom A, Grimelius L, Yuen J, et al. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 75: 451-6.
67. Malloy KM, Cunnane MF. Pathology and Cytologic Features of Thyroid Neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008;17(1):57-70. doi:10.1016/j.soc.2007.10.012
68. Suliburk J, Delbridge L. Surgical Management of Well-Differentiated Thyroid Cancer: State of the Art. *Surg Clin North Am*. 2009;89(5):1171-1191. doi:10.1016/j.suc.2009.06.013

69. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):E276-85. doi:10.1210/jc.2013-2503
70. Jung CK, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):E276-85. doi:10.1210/jc.2013-2503
71. Legakis I, Syrigos K. Recent advances in molecular diagnosis of thyroid cancer. *J Thyroid Res*. 2011;2011. doi:10.4061/2011/384213
72. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell*. 2004;6(4). doi:10.1016/j.ccr.2004.09.022
73. Kovacevic O, Skurla MS. Sonographic diagnosis of thyroid nodules: correlation with the results of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound*. 2007; 35: 63-67
74. Altun H, Hamaloğlu E. Diferansiye tiroid kanserleri. In: Sayek İ, ed. *Temel Cerrahi*. 3rd ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 1605
75. Akçay A. Endokrinoloji. içinde: Biberoglu K. *Harrisons Principles Of Internal Medicine*. 5.baskı , İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2013:s2229-2232
76. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal in: Schwartz SI, ed. *Principles of Surgery*, 10th ed. New York: F.C.Brunicaardi - Hill Book Comp. Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. Chap: 38, pp:1521-56, 2016
77. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition*, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. Chapter 38, pp 1540-1544 2014
78. Wells SAJ, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335
79. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg*. 2007;31(10):1960-1965. doi:10.1007/s00268-007-9185-1
80. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res*. 2009;69(11):4885-4893. doi:10.1158/0008- 5472.CAN-09-0727

81. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol.* 1985;83(2):135-158. doi:10.1093/ajcp/83.2.135
82. Schlumberger M-J, Filetti S, Hay ID. Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia. In: S. M, Keneth S. P, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed. ; 2011:440-475. doi:10.1016/b978-1-4377-0324-5.00014-6
83. Russ G, Bonnema J, Faik M, Durante C. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults : The EU-TIRADS. 2017;13:225-237. doi:10.1159/000478927
84. Aydogan BI, Unluturk U, Ates FSO, Erdogan MF. Sonographic Follow-Up Of Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma; A Comparison Of The Ultrasound Elastography, Power Doppler Ultrasound, And Bmode Ultrasound Features In Detecting Malignant Lymph Nodes. *Endocr Pract.* June 2019. doi:10.4158/EP-2018-0567
85. Salmashoğlu A, Bulakçı M. Tiroid Kanserlerinde Tarama, Tanı, İzlem. *Trd Sem* 2018; 6: 483-495.
86. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology.* 2011;26:892-899
87. Zhang J, Liu BJ, Xu HX, et al. Prospective validation of an ultrasound-based thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) on 3980 thyroid nodules. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:5911-5917
88. Ha EJ, Moon WJ, Na DG, et al. A Multicenter Prospective Validation Study for the Korean Thyroid Imaging Reporting and Data System in Patients with Thyroid Nodules. *Korean J Radiol.* 2016;17:811-821
89. Wippold FJ 2nd. Head and neck imaging: the role of CT and MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(3):453-465. doi:10.1002/jmri.20838
90. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines or patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer 2009 ;19(11):1167-214
91. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fineneedle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid.* 1998;8(4):283-289. doi:10.1089/thy.1998.8.283

92. 1. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference, 29.02.2008: The Final Draft of the Review and Conclusions Document, <http://thyroidfna.cancer.gov/pages/conclusions>. Eriřim 15.03.2012
93. Kim YH, Kwon HJ, Kim E-K, Kwak JY, Moon HJ, Yoon JH. Applying Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy for Diagnosis of Thyroid Masses: Preliminary Results From a Single Institution. *J Ultrasound Med*. 2015;34(10):1801-1808. doi:10.7863/ultra.15.14.12028
94. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-1346. doi:10.1089/thy.2017.0500
95. Salmaslioglu A, Erbil Y, Citlak G, et al. Diagnostic value of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy for detecting metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg*. 2011;396(1):77-81. doi:10.1007/s00423-010-0723-1
96. Namou K, Lavertu P. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:17-33
97. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid neoplasia. In: Degroot LJ, Jameson JL DeGroot Jameson *Endocrinology* (5th ed) Saunders Elsevier Press, Philadelphia 2006, pp:2147-2180
98. Christopher DL, Theodoros NT. Evaluation of the Thyroid Nodule. *Cancer Control* 2006; 13(2): 89-98
99. Kaynaroglu ZV, Konan A. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. Sayek İ, Temel Cerrahi, 4. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2013; bölüm: 168, s: 1877 – 81
100. Bouhabel S, et al. "Are solitary thyroid nodules more likely to be malignant?." *Journal of Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 2012;41.2
101. Lumachi F, et al. "Usefulness of 99mTc-pertechnetate scintigraphy and fine-needle aspiration cytology in patients with solitary thyroid nodules and thyroid cancer." *Anticancer research* 2004;24.4 :2531-2534
102. Ahn SS, Kim EK, Kang DR, Lim SK, Kwak JY, Kim MJ. Biopsy of thyroid nodules: comparison of three sets of guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1):31-7.
103. Zafon C, Obiols G, Baena JA, Castellví J, Dalama B, Mesa J. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas then to papillary thyroid cancers of larger size. *J Thyroid Res* 2012;2012:530721.
104. Moon HJ, Kim E-K, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification in Thyroid Nodules with Benign Results on Cytology: Combination of Thyroid Imaging Reporting and Data System and Bethesda System. *Annals of Surgical Oncology* 2014;21:1898-903.

105. E-Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and colorDoppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6
106. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:2917-22.
107. Algin O, Algin E, Gokalp G ve ark. Role of duplex power Doppler ultrasound in differentiation between malignant and benign thyroid nodules. *Korean Journal of Radiology* 2010;11:594-602.
108. Maddaloni et al. Usefulness of Color Doppler Ultrasonography in the Risk Stratification of Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J* 2021;10:339–344. DOI: 10.1159/000509325
109. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol*, 2009;193(1):207– 13
110. Virmani V, Hammond I. Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. *AJR Am J Roentgenol* ,2011;196(4):891–5
111. Hongdomnern G, Phuttharak W, Somboonporn C. Diagnostic performance of grayscale versus combined gray-scale with colour doppler ultrasonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009; 10: 759-764
112. Moon, WJ, Jung SL, Lee JH. et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation–multicenter retrospective study. *Radiology*, 2008; 247, 762–770
113. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, et al. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22:1083-90
114. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fineneedle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-91
115. Chng CL, Kurzawinski TR, Beale T. Value of sonographic features in predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm on cytology. *Clinical endocrinology*,2015; 83(5), 711-716
116. Hoang JK, Lee WK, Lee M, et al. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007; 27:847-60
117. Malhi H, Beland MD, Cen SY, et al. Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203: 1310–1316

118. Yoon DY, Lee JW, Chang SK, et al. Peripheral calcification in thyroid nodules: ultrasonographic features and prediction of malignancy. *J Ultrasound Med.* 2007;26:1349– 1355
119. Brito JP, Gionfriddo, MR., Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014; 99, 1253–1263
120. Ahmadi S, et al. A direct comparison of the ATA and TI-RADS ultrasound scoring systems. *Endocrine Practice*, 2019;25.5:413-422
121. Gao, L, Xi X, et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK-TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine*, 2019; 64(1), 90-96
122. Çolakoğlu B, Alış D. Single-center validation study of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System in a Turkish adult population. *Tr-ENT* 2019;29(3):126-133.