



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON**  
**BİYOPSİSİNDE LOKALİZASYONA BAĞLI**  
**PREOPERATİF VE POSTOPERATİF**  
**HİSTOPATOLOJİK DİSKORDANS**

**Dr. Nezih ZENGİN**

**( TIPTA UZMANLIK TEZİ )**

**BURSA/2025**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON**  
**BİYOPSİSİNDE LOKALİZASYONA BAĞLI**  
**PREOPERATİF VE POSTOPERATİF**  
**HİSTOPATOLOJİK DİSKORDANS**

**Dr. Nezh ZENGİN**

**Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Uğur DUMAN**

**( TIPTA UZMANLIK TEZİ )**

**BURSA/2025**

## TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım süresince eğitimime büyük katkıları olan her zaman örnek alacağım saygıdeğer hocalarıma,

Cerrahi bilgi ve tecrübelerini benden hiçbir zaman esirgemeyen birlikte çalışmaktan gurur duyduğum uzman abi ve ablalarıma,

Zorlu asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Cerrahi asistanlığım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim ameliyathane, endoskopi, servis ve yoğun bakım hemşireleri, tıbbi sekreter ve personellerine,

Beni yetiştiren, maddi ve manevi destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme,

Bu zorlu sürecin her anında varlığıyla bana destek olan, her türlü zorluğu birlikte aştığımız sevgili eşime ve oğluma teşekkür ederim.

**Dr. Nezih ZENGİN**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİ
KISALTMALAR DİZİNİ .....	İİİ
TABLolar DİZİNİ.....	İV
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	Vİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TİROİD BEZİ EMRİYOLOJİSİ .....	3
2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ .....	3
2.3. TİROİD NODÜLLERİNDE TANISAL YÖNTEMLER.....	5
2.3.1. Laboratuvar .....	7
2.3.2. Ultrasonografi .....	8
2.3.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi .....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA .....	28
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR.....	37

## KISALTMALAR DİZİNİ

**AACE:** American Association of Clinical Endocrinologists

**ACR TI-RADS:** American College of Radiology Thyroid Imaging, Reporting, and Data System

**ASA:** American Society Of Anesthesiologists

**ATA:** American Thyroid Association

**AUS/FLUS:** Atypia of Undetermined Significance / Follicular Lesion of Undetermined Significance

**BYİEAH:** Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**EU TIRADS:** European Thyroid Imaging, Reporting, and Data System

**FN/HHK:** Follicular Neoplasm / Hurthle Hücreli Karsinom

**K-TIRADS:** Korean Thyroid Imaging, Reporting, and Data System

**MPB-TT:** Multinodüler Papiller Benign Tiroid Tümörü

**MTK:** Medüller Tiroid Karsinomu

**NIFTP:** Non-Invasive Follicular Tumour with Papillary-like nuclear features

**PTK:** Papiller Tiroid Kanseri

**SBÜ:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi

**ST3:** Serbest triiodotrionin

**ST4:** Serbest tiroksin

**T-İİAB:** Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

**TSH:** Tiroid Stimulan Hormon

**USG:** Ultrasonografi

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid nodülü yerleşimine göre malignite riskini değerlendiren çok değişkenli analiz, beş ultrasonografik sınıflandırma sistemine göre yüksek risk tahmini için analiz edilmiştir.	2
Tablo 2. Tiroid Nodülünde Malignite Potansiyeli Riskini Arttıran Özellikler	6
Tablo 3. Sitolojik Olarak Benign veya Sitolojik Değerlendirme Gerekmeyen Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Takibi	10
Tablo 4. Tiroid Sitolojisinde Bethesda Kategorilerine Göre Malignite Riski ve Klinik Yaklaşım:2010 ve 2018 Karşılaştırılması	13
Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri	16
Tablo 6. Hastaların Preoperatif Klinik, Laboratuvar ve USG verileri	17
Tablo 7. Hastaların Preoperatif T-İİAB verileri ve Takip süreleri	18
Tablo 8. Hastaların Postoperatif Histopatolojik Değerlendirmesi	19
Tablo 9. Preoperatif BETHESDA Sınıflamasına göre Preoperatif T-İİAB Lokalizasyonları	20
Tablo 10. Postoperatif Histopatolojik Tanıların Lokalizasyonları	21
Tablo 11. Preoperatif T-İİAB ve Postoperatif Histopatoloji Lokalizasyonu Aynı Olan Hastalarda BETHESDA Sınıflamasına Göre Postoperatif Histopatoloji Sonuçları	22
Tablo 12. Preoperatif T-İİAB Benign ve Postoperatif Histopatolojik Malign Lezyonların Lokalizasyonları ve Takip Süreleri	23
Tablo 13. Preoperatif T-İİABde Malign Kuşku ve Postoperatif Histopatolojide Benign Lezyonların Lokalizasyonları ve Takip Süreleri	24
Tablo 14. Preoperatif T-İİAB ve Postoperatif Histopatoloji Lokalizasyonu Farklı Olan Hastalarda Preoperatif BETHESDA Sınıflamasına Göre Postoperatif Histopatoloji Sonuçları	25
Tablo 15. Histopatoloji Sonucu Malign Çıkan Hastaların Preoperatif BETHESDA Sınıflamasına Göre Takip Süreleri	25
Tablo 16. Histopatoloji Sonucu Malign Çıkan Hastaların Preoperatif BETHESDA Sınıflamasına Göre Biyopsi Seans Sayıları	26
Tablo 17. BETHESDA Sınıflaması Skoru İle Malignite Kestirimi İçin ROC Eğrisi Analizi	27

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid bezi ve çevre yapıların anatomisi; A: anterior B: transvers kesit	4
Şekil 2. Tiroid nodülü saptanması durumunda yaklaşım	7
Şekil 3. Histopatoloji Sonucuna Göre Lezyonların Dağılım Bölgeleri (%)	21
Şekil 4. Preoperatif T-İİAB ve Postoperatif Histopatoloji Lokalizasyonu Aynı Olan Hastalarda BETHESDA Sınıflamasına Göre Postoperatif Histopatoloji Sonuçlarının Dağılımı (%)	22
Şekil 5. BETHESDA Sınıflaması Skoru İle Malignite Kestirimi İçin ROC Eğrisi	26

## ÖZET

### TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİNDE LOKALİZASYONA BAĞLI PREOPERATİF VE POSTOPERATİF HİSTOPATOLOJİK DİSKORDANS

**Amaç:** Tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarının postoperatif histopatolojik sonuçlarla aynı olup olmadığı ve bu uyumsuzluğa lokalizasyonun etki edip etmediği araştırılacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SBÜ BYİEAH) Genel Cerrahi kliniğinde Mayıs 2019 - Mayıs 2024 yılları arasında güncel ATA kılavuzuna göre tiroid nodülü tanısı ile total tiroidektomi ameliyatı uygulanan 454 hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 238 vaka retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif ultrasonografik olarak nodül boyutu, lokalizasyon, ACR TI-RADS değerleri; ince iğne aspirasyon biyopsi sıklık, lokalizasyon, BETHESDA sınıflaması sonuçları ve ameliyata kadar geçen süre ile postoperatif piyes patolojisindeki lokalizasyonlar analize dahil edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 238 vaka değerlendirildiğinde BETHESDA sınıflaması kategorisi malignite kuşkulu olan hastaların yaklaşık yarısı (n=26, (%48,1)) benign bulunurken BETHESDA sınıflaması kategorisi benign bulunan hastaların yaklaşık yedide biri (n=14, (%14,3)) malign bulunmuştur. Preoperatif tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (T-İİAB) benign ve postoperatif histopatolojisi malign tespit edilen hastaların lezyon lokalizasyonları ve takip süreleri incelendiğinde en fazla vaka sağ üst polde tespit edilmiştir (4 hasta, 28,6%). Takip sürelerine bakıldığında, hastaların büyük bir kısmı (9 hasta, 64,3%) 0-2 ay arasında takip edilmiştir. Preoperatif T-İİABde malign kuşkulu ve postoperatif histopatolojide benign tespit edilen hastaların lezyon lokalizasyonları incelendiğinde en fazla vaka sağ alt ve sağ orta pollerde görülmüştür.

**Sonuç:** Bu çalışmada elde edilen sonuçlar preoperatif ve postoperatif histopatolojik uyumsuzlukta lokalizasyonun etkili olduğunu düşündürmektedir. Preoperatif değerlendirmelerdeki standardizasyonun sağlanması ile planlanacak çok merkezli, prospektif randomize çalışmalar ile bu sonuçların desteklenmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler :** ACR TI-RADS, tiroid nodülü, BETHESDA sınıflaması, lokalizasyon, histopatoloji, biyopsi



## ABSTRACT

### LOCALISATION RELATED PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE HISTOPATHOLOGICAL DISCORDANCE IN THYROID FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY

**Aim:** To investigate whether the results of fine needle aspiration biopsy in thyroid nodules are consistent with postoperative histopathological findings and whether localization affects this inconsistency.

**Materials and Methods:** A total of 238 cases from 454 patients who underwent total thyroidectomy for thyroid nodule diagnosis between May 2019 and May 2024 at the General Surgery Clinic of Bursa Specialised Training and Research Hospital (SBÜ BYİEAH) were retrospectively analysed. The demographic characteristics of the patients, preoperative ultrasonographic nodule size, localization, ACR TI-RADS values, fine needle aspiration biopsy frequency, localization, BETHESDA results, and the time elapsed until surgery, as well as the localization of postoperative pathological findings, were included in the analysis.

**Results:** When the 238 cases included in the study were evaluated, approximately half (n=26, 48.1%) of the patients classified as suspicious for malignancy according to the Bethesda classification were found to be benign, while approximately one-seventh (n=14, 14.3%) of the patients classified as benign according to the Bethesda classification were found to be malignant. When the lesion localisations and follow-up periods of patients with preoperative thyroid fine needle aspiration biopsy (T-FNAB) results benign and postoperative histopathology results malignant were examined, the majority of cases were detected in the right upper lobe (4 patients, 28.6%). When follow-up periods were examined, the majority of patients (9 patients, 64.3%) were followed up for 0-2 months. When the lesion localisations of patients with preoperative T-FNA suspected of malignancy and postoperative histopathology diagnosed as benign were examined, the majority of cases were observed in the right lower and right middle lobes.

**Conclusion:** The results of this study suggest that localisation plays a significant role in preoperative and postoperative histopathological discrepancies. Standardisation of preoperative evaluations and the conduct of multicentre, prospective, randomised studies are essential to validate these findings.

**Keywords:** ACR TI-RADS, thyroid nodule, Bethesda classification, localization, histopathology, biopsy



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri, cerrahlar için yaygın bir sorun olduğu kadar patologlar için de tanısal bir zorluk teşkil etmektedir. Klinik uygulamada ultrasonografi (USG) kullanımının artması sonucu tiroid nodülleri genel popülasyonun %65'inde görülmektedir ve yaklaşık %4,0 ila %6,5'i maligndir (1–4).

USG, tiroid nodüllerinin kanser riski açısından değerlendirilmesi ve ardından tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (T-İİAB) kararı vermek için birincil araçtır (5–7). Tanısal bir USG raporu, arka plandaki tiroid parankiminin tanımını, nodülün yerini, boyutunu, sonografik özelliklerini ve servikal lenf düğümlerinin incelenmesini içermelidir (8,9).

Mikrokalsifikasyonlar, hipoekojenite, düzensiz sınırlar veya infiltratif kenarlar gibi nodüllerin çeşitli sonografik özelliklerinin tümü daha yüksek malignite riski ile ilişkilidir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) 2018 Yıllık Bilimsel ve Klinik Kongresi'nde sunulan bir posterde tiroidin üst ve alt polündeki yerleşim ile ilişkili olarak malignite riski incelenmiştir. Tiroid bezinin üst polünde yer alan nodüllerin alt poldekilere göre daha yüksek malignite riski taşıyabileceğini göstermiştir (10).

2018'de yapılan tek merkezli prospektif bir çalışmada tiroid lobunun longitudinal olarak nodül yerleşimi ile malignite riski araştırılmıştır. Tiroid malignitesi orta lobda daha sık görülmüştür. Amerika, Avrupa, Kore sınıflandırma sistemine göre yüksek risk sınıflandırması dikkate alınarak yapılan çok değişkenli analizlerde de doğrulanmıştır. Tüm sistemlere göre yüksek risk sınıflandırması yapıldıktan sonra, orta lob nodüllerinde malignite olasılığının arttığı doğrulanmıştır (11) (Tablo 1).

T-İİAB, doğruluğu yüksek bir tanı yöntemi olarak kabul edilmekle birlikte, preoperatif ve postoperatif histopatolojik sonuçların birbirleriyle uyumlu olup

olmadığı, yani bu yöntemle elde edilen bulguların cerrahi spesimenlerle ne derece uyumlu olduğu tartışmalı bir konu olmuştur.

Sınıflandırma	ACR TI-RADS	AACE	ATA	EU TI-RADS	K TI-RADS
Üst pol OR(%95 CI)	6.92 (1.02-46.90)	5.80 (0.91-37.03)	5.88 (0.91– 38.12)	6.01 (0.94– 38.59)	4.81 (0.75– 30.79)
P değeri	0.047	0.063	0.063	0.059	0.097
Orta pol OR(%95 CI)	7.70 (1.47– 40.38)	10.12 (2.00– 51.16)	9.26 (1.81– 47.44)	10.06 (1.99– 50.86)	7.55 (1.45– 39.31)
P değeri	0.016	0.005	0.008	0.005	0.016
Yüksek risk sınıflaması OR(%95 CI)	9.19 (2.45– 34.52)	3.14 (0.92– 10.74)	5.54 (1.50– 20.46)	3.29 (0.96– 11.31)	7.41 (1.95– 28.12)
P değeri	0.001	0.068	0.01	0.059	0.003

**Tablo 1. Tiroid nodülü yerleşimine göre malignite riskini değerlendiren çok değişkenli analiz, beş ultrasonografik sınıflandırma sistemine göre yüksek risk tahmini için analiz edilmiştir(11).**

T-İİAB, malignite açısından şüpheli nodüllerin erken saptanmasına olanak tanıyarak zamanında cerrahi müdahale imkânı sağlamakta ve aynı zamanda gereksiz operasyonların önüne geçmektedir. Ancak, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açabilen bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Sitolojik ve histopatolojik sonuçlar arasındaki uyumsuzluk oranı %10 ile %30 arasında değişmekte olup, bu oranlar farklı sağlık kuruluşları arasında değişkenlik gösterebilmektedir (12,13).

Bu çalışmanın amacı, T-İİAB'nin preoperatif ve postoperatif histopatolojik verifikasyon açısından uyumsuzluğun lokalizasyona bağlı olup olmadığını incelemektir. Tiroid dokusunun farklı bölümlerinden (üst, alt, orta loblar ve isthmus) alınan biyopsilerin, cerrahi sonrası histopatolojik sonuçlarla ne derece uyumlu olduğu incelenecektir. Ayrıca, tiroid biyopsisinin lokalizasyonun, malignite tespiti üzerinde etkisi olup olmadığı ve bu yöntemle elde edilen bulguların cerrahi sonuçlarla olan uyumluluğunu araştırmak amaçlanmıştır.

Sonuç olarak, T-İİAB uygulamasının güvenilirliğini artırmak ve lokalizasyona bağlı potansiyel hataları azaltmak amacıyla yeni öneriler geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD BEZİ EMRİYOLOJİSİ

Tiroid bezinin oluşumu için ön barsak endoderm hücrelerinden türeyen tiroid prekürsör hücrelerinin özelleşmesi gereklidir. Embriyonik gelişim sırasında, endodermde birinci faringeal kıvrımın ventral kısmındaki hücreler tiroid kök hücresine dönüşmeye başlar. Yaklaşık olarak 20. günde bu hücrelerin çoğalmasıyla bir tomurcuk oluşumunu başlatır. 24-28. günler arasında bu tomurcuk, farinksin üst kısmından aşağıya doğru uzayarak ampul şeklini alır. Aşağıya doğru inerken sap kısmı incelik ve burada tiroglossal duktus oluşur.

Tiroid bezi, gestasyonun ikinci veya üçüncü haftalarında üç yapıdan gelişir: iki lateral ve bir medyan taslak. Medyan taslak, farinksin tabanında, kaudal yönde büyüyen medyan duktus benzeri bir invaginasyonla gelişir. Tiroglossal duktus olarak bilinen bu yapı, tabanında tiroid bezini barındırır ve tiroid bezi, aşağıya doğru göç ederek yedinci hafta sonunda ön boynu doldurur. Median ve lateral taslakların birleşmesi ise tiroid bezinin üst lateral kısmında gerçekleşir (14–16).

Tiroidin histolojik olarak diferansiyasyonu, prekolloid, kolloid ve follikül evreleri olarak üç aşamaya ayrılır. Onuncu haftadan önceki prekolloid evrede, tiroisitler birbirinden ayrı olup sitoplazmalarında çok az miktarda kolloid bulunur. Onuncu ve on birinci haftalar arasında tiroisitler birbirine yaklaşır ve kolloid miktarı artar. On birinci haftadan itibaren ise folliküler evre başlar ve burada tiroid follikülleri, içlerinde kolloid bulunan yapılar olarak gelişir.

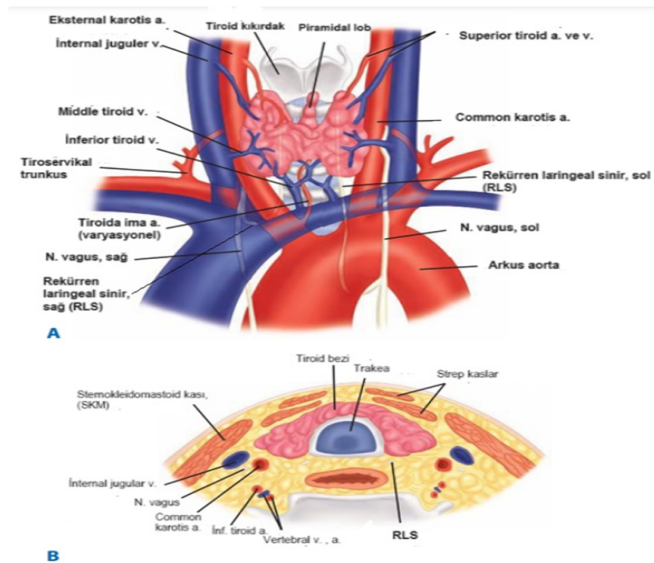
### 2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi, boynun ön kısmında, larinksin alt kısmı ile trakeanın üst kısmı arasında, sternohyoid ve sternotiroid kaslarının arkasında, beşinci servikal ve birinci torakal vertebra seviyesinde yer alan, kırmızımsı kahverengi renkte ve yumuşak-orta sert kıvamda olan bir endokrin organdır. Normal bir yetişkinin tiroid bezinin ağırlığı 10-30 gram arasında değişir. Kadınlarda erkeklerden daha ağır olduğu gözlemlenen bu bezin ağırlığı, menstrüasyon ve gebelik gibi durumlarla fizyolojik olarak artar.

Her bir lobun boyutları yaklaşık olarak 45 x 18 x 15 mm (uzunluk x genişlik x derinlik) olup, tiroid bezi, sağ ve sol lobların birbirine bağlandığı isthmusla birleşir. Popülasyonun yaklaşık yarısında, isthmusun üst kısmında, tiroglossal duktus kalıntısı olan bir piramidal lob bulunur. Embriyolojik, anatomik ve histolojik olarak tiroid dokusunun, gerçek bir fibröz kapsüle sahip olmadığı belirtilmektedir (17). Tiroid bezinin dış yüzeyi, derin servikal fasyanın bir uzantısı olarak gelişen, tam olarak oluşmamış bir fibroadipoz bağ dokusu ile çevrilidir. Bu bağ dokusu, tiroidin psödokapsülü olarak adlandırılır. Tiroid bezi, zengin bir kapiller ağ ile beslenir ve kanlanması, başlıca inferior ve superior tiroid arterleri tarafından sağlanır (14–16).

Inferior tiroid arter, subklavyen arterden çıkan trunkus tiroservikalisin bir dalıdır. Süperior tiroid arter ise karotis eksternal arterin bir dalıdır. Superior tiroid arter, tiroid bezinin üst ve ön kısımlarını beslerken, inferior tiroid arter bezin arka ve alt bölümlerini kanlandırır. Popülasyonun yaklaşık %10'unda, tiroid bezinin ön kısımlarını ve isthmusu besleyen, brakliyosefalik arterden çıkan bir tiroid ima arter bulunur. Tiroid bezi, sürrenal bezden sonra en fazla kanlanan organ olup, dakikada yaklaşık 4-6 ml/gr kanlanır.

Tiroid bezinin venöz drenajı, superior, orta ve inferior tiroid venleri tarafından sağlanır ve bu venler, tiroid kapsülündeki venöz pleksusla bağlantı kurar. Superior ve orta tiroid venleri, internal juguler vene dökülürken, inferior tiroid veni brakliyosefalik vene akar (18,19) (Şekil 1).



Şekil 1. Tiroid bezi ve çevre yapıların anatomisi; A: anterior B: transvers kesit (19)

### 2.3. TİROİD NODÜLLERİNDE TANISAL YÖNTEMLER

Tiroid nodülü, tiroid bezindeki bir veya birkaç bölgesel yapısal değişiklik sonucu aşırı büyüyen, genellikle yuvarlak ya da oval şekilli ve çevresindeki dokuya göre kıvam açısından farklı olan oluşumlardır. Bu nodüller genellikle elipsoid formda olur ve tiroid bezinde tek (soliter) ya da birden fazla (multipl) olabilir. Çoğu zaman tesadüfen fark edilir ve genellikle herhangi bir semptoma neden olmaz.

Günümüzde, tiroid nodülleri genellikle hekimlerin rutin fizik muayenelerinde, hastaların boynundaki şişliği fark edip hekime başvurması sonucu ya da hastaların, nodül olup olmadığını öğrenmek amacıyla yaptırıldıkları tiroid USG ile tespit edilmektedir. Palpasyon ile genellikle 1 cm'den büyük nodüller tespit edilebilir. Klinik olarak fark edilemeyen ve yalnızca görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen tiroid nodüllerinin sağlıklı bireylerde %68 oranında bulunduğu bildirilmiştir (20).

Genel popülasyonda, palpasyon ve USG ile tespit edilen nodül sıklığı yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bir araştırmada, palpasyonla tek bir nodül bulunan kişilerin yarısında, USG ile birden fazla nodül olduğu saptanmıştır (21). Bu nedenle, palpasyonla tek bir nodül tespit edilse bile, USG ile birden fazla nodül bulunabileceğinden, nodül taramaları için ultrasonografik yöntemlerin kullanılması daha uygun olacaktır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, nodül sıklığının palpasyon, USG ve otopsi verilerine göre değişkenlik gösterdiği gözlemlenmiştir. İyot yeterliliği olan bölgelerde, palpasyonla tiroid nodülü saptanma oranı kadınlarda %6, erkeklerde ise yaklaşık %1,5 civarındadır (22). Diğer yandan, rastgele seçilen bireylerde yapılan tiroid USG incelemelerinde, kişilerin %19-67'sinde tiroid nodülü olduğu belirlenmiştir. Otopsi verilerine göre ise, vakaların %37-57'sinde tiroid nodüllerine rastlanmış ve bu nodüllerin yaklaşık yarısının 2 mm'den büyük olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de, iyot eksikliği bilinen bir bölgede yapılan bir çalışmada, 20 yaş ve üzeri erişkinlerde tiroid nodülü prevalansı %26,5 olarak bulunmuştur. Yaş grubu analizine göre, en düşük oran 20-29 yaş grubunda (%12,5) saptanmış, ancak yaşla birlikte nodüllerin görülme sıklığı artarak, 70 yaş ve üzeri grupta en yüksek seviyeye (%38,4) ulaşmıştır (23).

Boyun bölgesine yapılan BT ve MR taramaları üzerine yapılan bir çalışmada, tesadüfen tespit edilen tiroid nodüllerinin prevalansının %16 olduğu bildirilmiştir (24).

Nodüller zamanla kendiliğinden küçülebileceği gibi, boyutları aynı kalabilir ya da büyüebilir. Nodül boyutuyla malignite oranı arasında bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Nodül büyümesi genellikle hızlı olmaz ve yıllık artışın 1-3 mm civarında olması beklenir. Bu nedenle, hızlı büyüyen nodüller, malignite açısından daha dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Nodül boyutu arttıkça malignite olasılığı da artmakla birlikte, küçük nodüller de ihmal edilmemeli ve takibin sürdürülmesi gerekmektedir. Küçük nodüller, USG ile malignite göstergeleri taşıyorsa, biyopsi için dikkatlice değerlendirilmelidir.

Cerrahi müdahale gerektirmeyen serilerde, tüm tiroid nodüllerinin %4-6.5'inin tiroid kanseri oluşturduğu bulunmuştur (25,26). Bu nedenlerden dolayı tiroid nodülü tespit edildikten sonra tanıdaki başlıca amaç, malignite olasılığını ekarte etmektir.

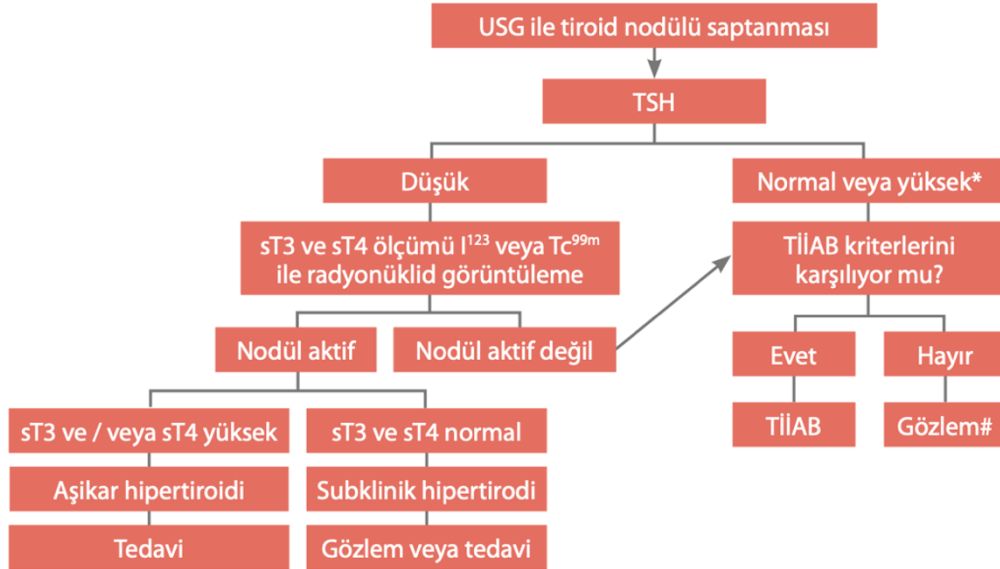
Tiroid nodülleri için malignite potansiyelini arttıran bazı risk faktörleri mevcuttur (Tablo 2).

Çocuklar
30 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük erişkinler
Erkek cinsiyet
Baş ve boyun bölgesine radyoterapi öyküsü
Ailede medüller tiroid karsinomu, multipl endokrin neoplazi tip 2 veya papiller tiroid karsinomu öyküsü
Nodülün hızlı büyümesi
Palpasyonla sert ve fikse nodül varlığı
Boyunda lenfadenopati varlığı
Kalıcı disfoni, disfaji veya dispne

**Tablo 2. Tiroid Nodülünde Malignite Potansiyeli Riskini Arttıran Özellikler (27)**

### 2.3.1. Laboratuvar

Fizik muayene ile tiroid fonksiyon bozukluklarını tespit etmek zor olabileceğinden, nodül tespit edilen hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin rutin olarak yapılması önemlidir. Laboratuvar testleri yapılırken klinik beklentiler dikkate alınmalı ve hastalık tanısına ulaşmak için gereksiz testlerden kaçınılmalıdır. Sadece gerekli testlerin istenmesi, daha akılcı bir yaklaşım olacaktır. Bu doğrultuda bazı algoritmalar geliştirilmiştir. Klinisyenler, tiroid nodülü olan hastaları değerlendirirken bu algoritmalara uygun hareket etmelidir (Şekil 2).



**Şekil 2. Tiroid nodülü saptanması durumunda yaklaşım (27)**

\*TSH değeri referans aralığından yüksek olan hastalar hipotiroidizm açısından değerlendirilmelidir.  
#T-İİAB kriterlerini karşılamayan hasta periyodik USG açısından takip edilmelidir. Değerlendirme nodülün USG özelliklerine göre 6-24 ay aralıklarla yapılmalıdır.

### 2.3.2. Ultrasonografi

Tiroid bezi, cilt yüzeyine yakın olduğu için hem tiroid parankimi hem de tiroid nodülleri, USG ile yüksek çözünürlükte incelenebilir. Tiroid USG, nodüllerin tespiti, takibi, malignite riskinin değerlendirilmesi ve T-İİAB gerekliliğinin belirlenmesinde en yaygın ve tercih edilen yöntemdir.

Diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip, iyonize radyasyon yaymaz, ulaşımı kolay ve maliyet açısından daha uygun bir yöntemdir.

Tiroid USG ile nodüllerin boyutu, yapısı, ekojenitesi, mikro ve makrokalsifikasyonları, kenarları, periferik halo varlığı, kanlanma gibi birçok özelliği değerlendirilebilir. Benign ve malign tiroid nodüllerinin cerrahi öncesi ayırımında altın standart olan T-İİAB'de yine USG ile yapılmaktadır. Tiroid USG'de optimal çözünürlük için yüksek frekanslı lineer prob tercih edilmelidir (28). Bu frekanslarla 2-3 mm boyutlarındaki nodüller tespit edilebilir. Boyun yapısı uzun olan hastalarda görüntüleme daha kolay yapılabilirken, kısa boyunlu hastalarda optimal görüntü kalitesine ulaşmak zor olabilir. Boynu kalın ve kısa olan hastalarda veya büyük boyutlu ya da intratorasik uzanımı olan tiroid bezine sahip hastalarda daha düşük frekanslı prob kullanılması gerekebilir. Görüntüleme, hasta sırtüstü yatar pozisyonda ve boynu hiperekstansiyona alarak yapılır. Sağ ve sol loblar ile isthmus hem transvers hem de longitudinal ekseninde görüntülenmelidir. Transvers ekseninde tiroid loblarının üst, orta ve alt polleri, longitudinal ekseninde ise medial, orta ve lateral bölgeleri ayrı ayrı değerlendirilir. Her bir tiroid lobunun anteroposterior, transvers ve longitudinal boyutları ile isthmusun transvers kesitteki kalınlığı belirlenmelidir (28). Nodül tespit edildiğinde, boyutları (anteroposterior, transvers ve longitudinal), yerleşimi ve özellikleri de kaydedilmelidir. Tanımlanan nodüllerin, basit bir çizimle şematik olarak gösterilmesi, sonraki USG takiplerinde faydalı olacaktır. Normalde görünmeyen ancak bazı durumlarda hipertrofiye uğrayarak görülebilen, isthmusdan başlayıp hyoid kemiğe doğru uzanan piramidal lobun değerlendirilebilmesi için isthmusun üst kısmı da görüntülenmelidir.

Tiroid bezinin çevresindeki yumuşak dokularda patoloji (lenfadenopati, paratiroid bezi, tromboze ven, karotis intima-media kalınlaşması vb.) tespit edilirse, bunlar da ayrıca not edilmelidir. İlk başlarda tiroid bezinde yalnızca tek bir nodül bulunmasının, artmış malignite riski ile ilişkilendirildiği düşünülse de sonraki çalışmalarda soliter ve birden fazla nodülü bulunan hastalarda malignite riski arasında benzer bir ilişki gözlemlenmiştir (29,30).

Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde, birçok tiroid kanserli hastada birden fazla tiroid nodülünün var olabileceği anlaşılmıştır. Birden fazla nodülü bulunan hastalarda, bazen en büyük nodül benign olabilirken, daha küçük bir nodülde malignite bulunabilir. Bu nedenle her bir nodülün malignite riski ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Tiroid nodüllerinin bazı USG özelliklerinin malignite ile ilişkilendirildiği, bazılarının ise benign yapıyı işaret ettiği bilinmektedir. Ancak, tek başına hiçbir USG bulgusunun tanısal olmadığı, bunun yerine hastanın klinik bulguları, USG özelliklerinin tümü ve gerekli durumlarda genetik testlerin birlikte değerlendirilmesi gerektiği açıkça ortadadır. Tiroid nodüllerinin USG özellikleri ve klinik karar destekleme süreçlerindeki katkıları aşağıda detaylı olarak ele alınmıştır.

Tiroid USG raporlarında malignite riski sınıflandırması ile tiroid lezyonlarının USG özelliklerine göre ayrıntılı tanımlanması, kanser riskini tahmin etmenin en güvenilir yöntemlerinden biridir. Nodüllerde malignite açısından belirleyici özellikler şunlardır; Ekojenite, mikrokalsifikasyonlar, düzensiz veya infiltratif kenar, içerik (solid veya kistik), şekil (transvers görüntüde uzunluğunun genişliğinden fazla olması), boyut.

Tiroid nodüllerindeki malignite olasılığını değerlendirebilmek ve biyopsi yapılacak nodülleri seçebilmek amacıyla çeşitli risk sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, 2009 yılında tanımlanan Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (TI-RADS) olup, bu sistemde 6 farklı kategori bulunmaktadır.

TI-RADS 1 normal tiroid, TI-RADS 2 benign nodüller, TI-RADS 3 muhtemel benign nodüller, TI-RADS 4 şüpheli nodüller, TI-RADS 5 muhtemel malign nodüller, TI-RADS 6 malign nodüller. TI-RADS 2 nodüller benign iken; 3, 4 ve 5'te malignite oranı sırası ile %3,4, %14 ve %87'dir. 2011 ve 2013 yıllarında kullanımı daha kolay olan daha basit formlara modifiye edilmiştir. Daha sonra geliştirilen sistemlerden en çok kullanılanları şunlardır: ATA sonografi sistemi, AACE, ACR TI-RADS, EU TI-RADS ve K TI-RADS.

### ACR TI-RADS

KOMPOZİSYON		EKOJENİTE		ŞEKİL		KENAR		EKOJENİK ODAK	
Puan		Puan		Puan		Puan		Puan	
Kistik	0	Anekoik	0	Yükseklüğünden daha geniş	0	Pürüzsüz	0	Ekojenite yok veya büyük artefakt	0
Süngerimsi	0	Hiperekoik veya izoekoik	1			Kötü tanımlı Lobüle veya düzensiz	2	Makrokalsifikasyon Periferik kalsifikasyon	2
Kistik-Solid	1	Hipoekoik	2	Genişliğinden daha uzun	3	Tiroid dışına uzanmış	3	Noktasal ekojenik alan	3
Solid	2	Çok hipoeoik	3						

TI-RADS düzeyini belirlemek için tüm kategorilerden puanlar eklenir

0 Puan	2 Puan	3 Puan	4-6 Puan	7 Puan veya üstü
TR1	TR2	TR3	TR4	TR5
BENİGN	ŞÜPHELİ DEĞİL	HAFİF ŞÜPHE	ORTA ŞÜPHE	YÜKSEK ŞÜPHE
İİAB gereksiz	İİAB gereksiz	≥2,5cm İİAB	≥ 1,5 cm İİAB	≥1cm İİAB
		≥1,5cmtakip	≥1 cm takip	≥0,5cm takip

Tablo 3. Sitolojik Olarak Benign veya Sitolojik Değerlendirme Gerekmeyen Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Takibi

[www.http://tiradscalculator.com](http://tiradscalculator.com)

Sitolojik olarak benign olarak değerlendirilen nodüllerde, düşük bir oranda da olsa malignite riski bulunmaktadır. Bu durum, "yanlış negatiflik" olarak adlandırılır ve sitolojisi benign olan nodüllerin %1-4'ünde görülebilir (31). Bu hastalarda, gözden kaçan malignitelerin tespit edilmesinde USG değerlendirmesi büyük önem taşır. T-İİAB sonucu benign olan hastalarda, USG takibinin ne sıklıkla yapılması ve ne kadar süreyle devam ettirilmesi gerektiği konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak genellikle, nodülün USG özelliklerine dayanarak takip sıklığı belirlenmektedir (31-33).

ATA kılavuzu, USG ile yüksek riskli patern gösteren tiroid nodüllerinde sitoloji benign olduğu takdirde, 12 ayda bir sitolojik inceleme yapılmasını gereksiz görmemiştir, ancak 6-12 ayda bir USG ile değerlendirme yapılması önerilmektedir. Sitolojisi benign veya sitolojik inceleme yapılmasına gerek duyulmamış, USG olarak düşük veya orta risk grubundaki nodüller için ise 12-24 ayda bir USG değerlendirmesi yapılması tavsiye edilmektedir. Çok düşük riskli nodüllerde, yararları kanıtlanmamış olsa da 24 aydan daha uzun aralıklarla USG ile görüntüleme yapılabileceği belirtilmiştir (31). Bir nodül, iki kez sitolojik olarak benign olarak değerlendirilmişse, USG takibinden çıkartılabilir. Bu yaklaşım, çeşitli kuruluşlar tarafından da onaylanmaktadır (34).

Ancak, eğer nodül USG olarak yüksek risk kategorisindeyse, sitoloji benign olsa bile USG tekrarı hemen ya da en geç 3 ay içinde yapılmalıdır. Tekrarlanan USG’de, boyut artışı yanı sıra nodülün görünümü değerlendirilip, risk sınıflandırması yapılmalıdır. Eğer nodülde belirgin bir boyut artışı tespit edilirse veya risk kategorisi değişirse, T-İİAB tekrarlanmalıdır. Eğer nodülün boyutu ve özellikleri stabil kalıyorsa, klinik ve sonografik takip süreleri uzatılarak 3-5 yıl arasında bir süreyle takip edilebilir (35).

### **2.3.3. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**

Tiroid nodüllerinden örnek almak için, sitolojik ya da histolojik inceleme için çeşitli teknikler uygulanabilir. En yaygın kullanılan teknik T-İİAB’dir. Bu yöntem doku örneklerini almak için basit, ucuz ve güvenilir bir işlemdir. Genellikle hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken, boyun hiperekstansiyonda yapılır. İşlem sırasında, hastanın yutkunmaması ve konuşmaması gerektiği hatırlatılır. Lokal anestezi kullanılarak veya kullanılmadan, genellikle 25 gauge iğne ile biyopsi yapılır. Biyopsi yapılacak bölgenin cilt yüzeyi alkolle temizlendikten sonra, USG eşliğinde hedef nodül belirlenir. USG probuna paralel veya hafif bir açıyla iğne, cilt yüzeyine batırılır ve iğne shaftı ekrandan izlenerek nodüle yönlendirilir. İğne ucunun görüntüsü net bir şekilde görünür ve ilerletilerek nodül içerisine girilir. Nodül içinde 4-5 kez iğne geçişi sağlanarak, gerekirse 10 ml’lik bir şırınga ile aspirasyon işlemi yapılır. Solid nodüller üzerinde aspirasyon yapılması, daha fazla hücre elde edilmesini sağlar. Elde edilen

aspirat sıvısı, hızlı bir şekilde mikroskop lamalarına yayılır. Her nodüle, büyüklüğüne bağlı olarak bir ya da birkaç kez giriş yapılır ve işlem tekrarlanır. Deneyimli bir hekim tarafından yapıldığında, solid nodüllerden %90-97 oranında yeterli örnekleme elde edilebilir.

T-İİAB raporlarının klinisyene açık, anlaşılır ve klinik açıdan faydalı bir terminolojiyle iletilmesi büyük önem taşımaktadır (36). Günümüzde, tiroid sitolojisi raporlama sürecinde dünya çapında yaygın olarak BETHESDA sınıflaması kullanılmaktadır. 2007 yılında Bethesda'da yapılan bir toplantı ile bu sistemin terminolojisi ve morfolojik kriterleri belirlenmiş ve ilk kitap yayımlanmıştır (37,38). Zamanla, bu sınıflamanın kullanımı ile elde edilen veriler değerlendirilmiş ve 2016 yılında Japonya'da düzenlenen bir sempozyumda, sitopatologlar ve endokrinologlar bir araya gelerek sınıflama üzerinde tekrar inceleme yapmıştır (36). Bu sempozyum sonucunda yapılan düzenlemelerle, 2018 yılında sistemin ikinci baskısı yayımlanmıştır (Tablo 4) (39). Sistemde, toplamda 6 farklı kategori belirlenmiş ve her bir kategori belirli bir kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir. Her kategori, kanıta dayalı klinik yaklaşımlarla desteklenmiştir (40).

Özellikle 2007 sonrası yapılan çalışmalarda, T-İİAB'lerini içeren geniş vaka serileri ve meta-analizlerin sonuçları dikkate alındığında, ikinci baskıda "ara" kategorilerde malignite risklerinde bazı değişiklikler gözlemlenmiştir. Son dönemde tanımlanan "papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv folliküler tümör (NIFTP)" olarak adlandırılan tiroid neoplazisi, malignite riski değişimlerinin sebeplerinden biridir. Eğer sitolojik değerlendirmede PTK nükleer özelliklerinden bazılarını taşıyan folliküler paternli bir lezyon tespit edilirse ve NIFTP olasılığı ortaya çıkarsa, nihai sitoloji tanısı IV, V veya VI kategorilerinden biri (Folliküler neoplazi şüphesi, Malignite şüphesi veya Malign) olduğunda, histopatolojik değerlendirme sonucunda bu olasılığın da raporda belirtilmesi önerilmektedir (Tablo 4) (39).

	Tamsal Kategori	Malignite riski		Klinik Yaklaşım	
		2010	2018	2010	2018
1	Nondiagnostik	-	5-10	İİAB tekrarı (US eşliğinde)	İİAB tekrarı (US eşliğinde)
2	Benign	0-3	0-3	Klinik izlem	Klinik ve USG ile takip
3	Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon	5-15	10-30	İİAB tekrarı	İİAB tekrarı, moleküler test veya lobektomi
4	Folliküler Neoplazm veya Folliküler Neoplazm Şüphesi	15-30	25-40	Lobektomi	Moleküler test, lobektomi
5	Malignite Şüphesi	60-75	50-75	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi
6	Malign	97-99	97-99	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi

**Tablo 4. Tiroid Sitolojisinde Bethesda Kategorilerine Göre Malignite Riski ve Klinik Yaklaşım:2010 ve 2018 Karşılaştırılması (39)**

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde dikkatli bir öykü, fizik muayene, USG ile görüntüleme ve laboratuvar testleri büyük önem taşımaktadır. Tiroid nodüllerinin çoğu benign olsa da nodül tespit edilen hastalarda ana hedef, tiroid kanseri olasılığını ortadan kaldırmaktır. Bu nedenle, uygun özelliklere sahip nodüllere T-İİAB yapılması gereklidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun onayı (Karar No: 2024-TBEK 2024/05-06) ile retrospektif bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmada, Mayıs 2019 - Mayıs 2024 tarihleri arasında güncel ATA kılavuzu kullanılarak total tiroidektomi endikasyonu ile ameliyat olan 454 hasta incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 238 hasta belirlendi. Bu hastalar; 18 yaş ve üzeri, SBÜ BYİEAH Polikliniğine tiroid nodülü ve/ya guatr öyküsü ile başvuran ve tetkikleri sonucu cerrahi endikasyonu olan hastalar, preoperatif T-İİAB ve tiroid USG'si SBÜ BYİEAH radyoloji departmanı tarafından yapılanlar, preoperatif T-İİAB ve postoperatif patolojik değerlendirmenin SBÜ BYİEAH patoloji departmanı tarafından yapılanlar olarak seçildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; demografik verileri, preoperatif ASA skorları, geçirilmiş baş-boyun cerrahi öyküsü ,bası semptomları, preoperatif tiroid fonksiyon testleri , preoperatif USG bulguları ACR TI-RADS skorlama sistemine göre nodül boyutu ve nodül lokalizasyonları, T-İİAB lokalizasyonları ve sitolojik sonuçların BETHESDA sınıflandırması, T-İİAB seans sayısı ve ameliyata kadar takip süreleri, postoperatif histopatolojik sonuçları ve lokalizasyonları, malign histopatolojik sonuçların lokal yayılımları kaydedildi.

Preoperatif değerlendirme sürecinde; SBÜ BYİEAH'da USG kaydı bulunmayan hastalar, USG incelemesinde planjuan guatr veya eşlik eden paratiroid adenom saptanan olgular, klinik olarak nüks tiroid hastalığı bulunan hastalar ile inflamatuvar tiroid patolojileri (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, subakut tiroidit vb.) olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Peroperatif dönemde tamamlayıcı tiroidektomi yapılan hastalar ile tiroidektomiye ek cerrahi girişim (lenf nodu diseksiyonu, trakea ya da vasküler yapılara onarım gerektiren müdahaleler) uygulanan olgular da çalışmaya dahil edilmemiştir. Postoperatif dönemde ise histopatolojik incelemenin üst düzey bir merkeze yönlendirilmesi gereken hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ACR TI-RADS skorlama sistemine göre lokalizasyon durumları (sağ üst, sağ orta, sağ alt, isthmus, sol üst, sol orta, sol alt) belirtilen T-İİAB sonuçları BETHESDA sınıflamasına göre kategorize edildi. Postoperatif histopatolojik sonuçların baskın patolojinin durumuna göre lokalizasyonları (sağ üst, sağ orta, sağ alt, isthmus, sol üst, sol orta, sol alt) belirlendi.

Çalışmada kategorik veriler sayı ve yüzde ile, numerik veriler ise ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher testi kullanılmış olup büyük tablolar için Monte Carlo yöntemi 1.000.000 simülasyon sayısı ile kullanılmıştır. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testi ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Malignite kestiriminde eşik değerlerin belirlenmesi için ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Post hoc analizler için p değerinde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Analizler IBM SPSS 23 istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde, kadınların oranı %82,8 (n=197) ve erkeklerin oranı %17,2 (n=41) olarak belirlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 50,0 yıl olup, minimum 23,0 ve maksimum 76,0 yıl olarak saptanmıştır (Tablo 5).

**Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri**

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	197 (82,8)
	Erkek	41 (17,2)
		Ortanca (minimum-maksimum)
Yaş		50,0 (23,0-76,0)

Hastaların preoperatif klinik, laboratuvar ve USG verileri incelendiğinde, ASA skorları açısından ASA-1 %23,9 (n=57), ASA-2 %69,7 (n=166), ASA-3 %5,0 (n=12) ve ASA-4 %1,3 (n=3) oranında tespit edilmiştir. Geçirilmiş baş-boyun cerrahisi %2,9 (n=7), bası semptomu ise %24,4 (n=58) oranında görülmüştür. Preoperatif ortalama TSH 1,04 (0,010-19,00), ortalama serbest T4 1,04 (0,28-2,44) ve ortalama serbest T3 3,01 (1,03-12,87) olarak belirlenmiştir. Preoperatif USG incelemesinde ACR TIRADS kategorileri arasında TIRADS-2 %7,6 (n=18), TIRADS-3 %37,0 (n=88), TIRADS-4 %47,1 (n=112) ve TIRADS-5 %8,4 (n=20) oranında dağılım göstermiştir (Tablo 6).

Nodül boyutlarının dağılımı incelendiğinde 5-9 mm %3,8 (n=9), 10-14 mm %7,1 (n=17), 15-19 mm %11,3 (n=27), 20-24 mm %13,4 (n=32) ve 25 mm ve üzeri %64,3 (n=153) oranında saptanmıştır. Lokalizasyon dağılımları incelendiğinde ise isthmus %13,9 (n=33), sağ alt %20,6 (n=49), sağ orta %16,8 (n=40), sağ üst %13,9 (n=33), sol alt %13,0 (n=31), sol orta %16,8 (n=40) ve sol üst %5,0 (n=12) oranında izlenmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6. Hastaların Preoperatif Klinik, Laboratuvar ve USG verileri**

		n (%)
Preoperatif ASA skoru	1	57 (23,9)
	2	166 (69,7)
	3	12 (5,0)
	4	3 (1,3)
Preoperatif Geçirilmiş baş-boyun cerrahisi	Var	7 (2,9)
	Yok	231 (97,1)
Preoperatif Bası semptomu	Var	58 (24,4)
	Yok	180 (75,6)
Preoperatif ACR-TIRADS	2	18 (7,6)
	3	88 (37,0)
	4	112 (47,1)
	5	20 (8,4)
	5-9	9 (3,8)
Preoperatif Nodül boyut (mm)	10-14	17 (7,1)
	15-19	27 (11,3)
	20-24	32 (13,4)
	25 üstü	153 (64,3)
	Preoperatif USG Lokalizasyon	İsthmus
Sağ alt		49 (20,6)
Sağ orta		40 (16,8)
Sağ üst		33 (13,9)
Sol alt		31 (13,0)
Sol orta		40 (16,8)
Sol üst		12 (5,0)
		Ortanca (Minimum-Maksimum)
Preoperatif TSH		1,04 (0,010-19,00)
Preoperatif serbest T4		1,04 (0,28-2,44)
Preoperatif serbest T3		3,01 (1,03-12,87)

Hastaların preoperatif T-İİAB verileri ve takip sürelerinde, seans sayısına göre dağılımında 1 seans %71,0 (n=169), 2 seans %24,4 (n=58), 3 seans %2,9 (n=7) ve 4 seans %1,7 (n=4) oranında gözlenmiştir. Preoperatif T-İİAB lokalizasyonlarının dağılımında isthmus %13,9 (n=33), sağ alt %20,6 (n=49), sağ orta %16,8 (n=40), sağ üst %13,9 (n=33), sol alt %13,0 (n=31), sol orta %16,8 (n=40) ve sol üst %5,0 (n=12) oranında saptanmıştır. BETHESDA sınıflamasına göre sonuçların dağılımları incelendiğinde ise tanısal olmayan %5,5 (n=13), benign %46,2 (n=110), AUS/FLUS %12,6 (n=30), FN/HHN şüphesi %2,5 (n=6), malignite kuşkulu %26,5 (n=63) ve malignite %6,7 (n=16) oranında görülmüştür. Preoperatif T-İİAB ile ameliyat arasındaki takip süresi incelendiğinde, 0-3 ay %68,1 (n=162), 4-6 ay %15,5 (n=37), 7-9 ay %3,8 (n=9) ve 10-12 ay %12,2 (n=29) oranında tespit edilmiştir (Tablo 7).

**Tablo 7. Hastaların Preoperatif T-İİAB verileri ve Takip süreleri**

		n (%)
Preoperatif T-İİAB Seans sayısı	1	169 (71,0)
	2	58 (24,4)
	3	7 (2,9)
	4	4 (1,7)
Preoperatif T-İİAB Lokalizasyon	İsthmus	33 (13,9)
	Sağ alt	49 (20,6)
	Sağ orta	40 (16,8)
	Sağ üst	33 (13,9)
	Sol alt	31 (13,0)
	Sol orta	40 (16,8)
	Sol üst	12 (5,0)
Preoperatif BETHESDA Sınıflaması	1-Tanısal olmayan	13 (5,5)
	2-Benign	110 (46,2)
	3-AUS/FLUS	30 (12,6)
	4-FN/HHN şüphesi	6 (2,5)
	5-Malignite kuşkulu	63 (26,5)
	6-Malignite	16 (6,7)
Preoperatif Biyopsi- Ameliyat Süresi(ay)	0-3	162 (68,1)
	4-6	37 (15,5)
	7-9	9 (3,8)
	10-12	29 (12,2)

Hastaların postoperatif histopatolojik değerlendirmesinde, lokalizasyon dağılım oranları isthmus %10,9 (n=26), sağ alt %19,7 (n=47), sağ orta %19,7 (n=47), sağ üst %15,1 (n=36), sol alt %11,8 (n=28), sol orta %17,2 (n=41) ve sol üst %5,5 (n=13) şeklinde saptanmıştır (Tablo 8).

**Tablo 8. Hastaların Postoperatif Histopatolojik Değerlendirmesi**

		n (%)
Postoperatif Histopatoloji Lokalizasyon	İsthmus	26 (10,9)
	Sağ alt	47 (19,7)
	Sağ orta	47 (19,7)
	Sağ üst	36 (15,1)
	Sol alt	28 (11,8)
	Sol orta	41 (17,2)
	Sol üst	13 (5,5)
Postoperatif Histopatoloji Tanı	Benign	144 (60,5)
	Malign şüpheli (toplam)	17 (7,1)
	MPB-TT	5 (29,4)
	NIFTP	12 (70,6)
	Diferansiye malign (toplam)	75 (31,5)
	Enkapsüle foliküler karsinom	3 (4,0)
	Hurtle hücreli karsinom	1 (1,3)
	PTK-Diffüz sklerozan varyant	1 (1,3)
	PTK-Foliküler varyant	19 (25,3)
	PTK-Hurtle varyant	3 (4,0)
	PTK-Klasik varyant	38 (50,7)
	PTK-Mikrokarsinom	7 (9,3)
	PTK-Onkositik varyant	3 (4,0)
	İndiferansiye malign (toplam)	2 (,8)
MTK	2 (100,0)	
Postoperatif	Unifokal	72 (30,3)
Malign Histopatoloji	Multifokal	24 (10,1)
Yayılm	Yok	142 (59,7)

Postoperatif histopatolojik tanılarında benign lezyonlar %60,5 (n=144), malign şüpheli lezyonlar %7,1 (n=17) olup, bu grupta MPB-TT %29,4 (n=5) ve NIFTP %70,6 (n=12) olarak belirlenmiştir. Diferansiye malign tümörler %31,5 (n=75) oranında olup, bunların içinde enkapsüle foliküler karsinom %4,0 (n=3), Hurtle hücreli karsinom %1,3 (n=1), PTK diffüz sklerozan varyant %1,3 (n=1), PTK foliküler varyant %25,3 (n=19), PTK Hurtle varyant %4,0 (n=3), PTK klasik varyant %50,7 (n=38), PTK mikrokarsinom %9,3 (n=7) ve PTK onkositik varyant %4,0 (n=3) olarak tespit edilmiştir. İndiferansiye malign tümörler %0,8 (n=2) oranında olup, tümü MTK olarak sınıflandırılmıştır. Malign histopatolojilerin yayılımında unifokal lezyonlar %30,3 (n=72), multifokal lezyonlar %10,1 (n=24) ve yayılım olmayanlar %59,7 (n=142) oranında tespit edilmiştir (Tablo 8).

Preoperatif BETHESDA sınıflamasına göre preoperatif T-İİAB lokalizasyonlarının dağılımı incelendiğinde incelenen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 9).

**Tablo 9. Preoperatif BETHESDA Sınıflamasına göre Preoperatif T-İİAB Lokalizasyonları**

	Preoperatif T-İİAB Lokalizasyonu							P
	İsthmus	Sağ alt	Sağ orta	Sağ üst	Sol alt	Sol orta	Sol üst	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Tanısız olmayan	1 (7,7)	3 (23,1)	1 (7,7)	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)	0 (0)	0,639 <sup>f</sup>
Benign	21 (19,1)	25 (22,7)	16 (14,5)	11 (10,0)	12 (10,9)	16 (14,5)	9 (8,2)	
AUS/FLUS	2 (6,7)	5 (16,7)	6 (20,0)	4 (13,3)	6 (20,0)	5 (16,7)	2 (6,7)	
FN/HHK şüphesi	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	
Malignite kuşkulu	5 (7,9)	12 (19,0)	13 (20,6)	11 (17,5)	10 (15,9)	11 (17,5)	1 (1,6)	
Malignite	4 (25,0)	2 (12,5)	4 (25,0)	3 (18,8)	1 (6,3)	2 (12,5)	0 (0)	

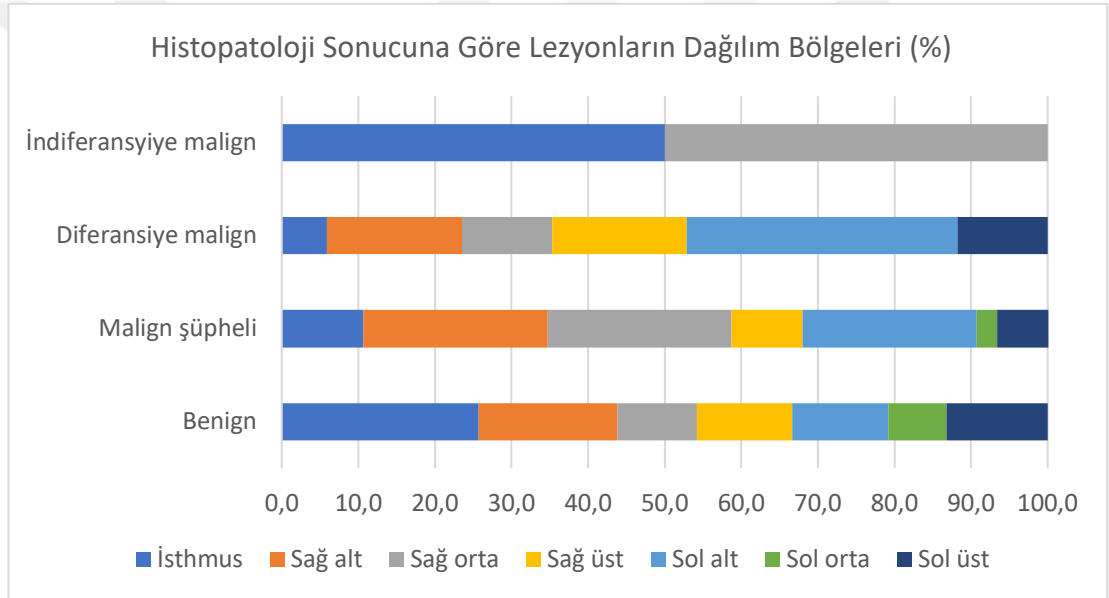
<sup>f</sup> Fisher testi

Postoperatif histopatolojik tanıların lokalizasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0,008). Post hoc analiz sonuçlarına göre anlamlılığın benign tanıli hastalar ile diferansiye malign tanıli hastaların karşılaştırılmasından geldiği görülmüştür. Benign hastalarda isthmus ve sol orta pol tutulumları daha yüksek oranda gözlenirken diferansiye malign hastalarda sağ üst ve sol alt pol tutulumlarının oranı daha yüksek görülmüştür (Tablo 10).

**Tablo 10. Postoperatif Histopatolojik Tanların Lokalizasyonları**

	Postoperatif Histopatoloji Lokalizasyonu							p
	İsthmus	Sağ alt	Sağ orta	Sağ üst	Sol alt	Sol orta	Sol üst	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Benign	37 (25,7)	26 (18,1)	15 (10,4)	18 (12,5)	18 (12,5)	11 (7,6)	19 (13,2)	
Malign şüpheli	8 (10,7)	18 (24,0)	18 (24,0)	7 (9,3)	17 (22,7)	2 (2,7)	5 (6,7)	
Diferansiye malign	1 (5,9)	3 (17,6)	2 (11,8)	3 (17,6)	6 (35,3)	0 (0,0)	2 (11,8)	<b>0,008<sup>f</sup></b>
İndiferansiye malign	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

<sup>f</sup> Fisher testi



**Şekil 3. Histopatoloji Sonucuna Göre Lezyonların Dağılım Bölgeleri (%)**

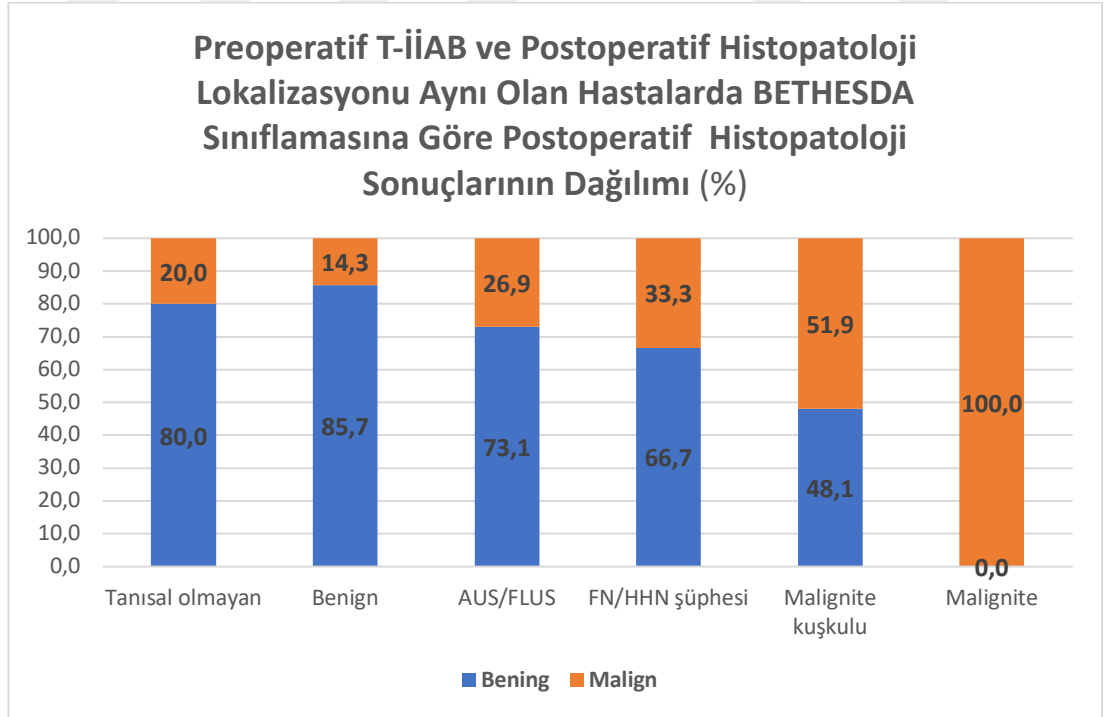
Preoperatif T-İİAB ve postoperatif histopatoloji lokalizasyonu aynı olan hastalarda BETHESDA sınıflamasına göre postoperatif histopatoloji sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Post hoc analiz sonuçlarına göre BETHESDA sınıflaması kategorisi malign olan hastaların histopatolojik olarak malign tespit edilme oranı diğer tüm gruplara göre daha yüksek BETHESDA sınıflaması kategorisi malign kuşkulu olan hastaların histopatolojik olarak malign tespit edilme oranı benign ve AUS/FLUS gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 11).

BETHESDA sınıflaması kategorisi malignite kuşkulu olan hastaların yaklaşık yarısı (n=26, (%48,1)) benign bulunurken BETHESDA sınıflaması kategorisi benign bulunan hastaların yaklaşık yedide biri (n=14, (%14,3)) malign bulunmuştur (Tablo 11).

**Tablo 11. Preoperatif T-İİAB ve Postoperatif Histopatoloji Lokalizasyonu Aynı Olan Hastalarda BETHESDA Sınıflamasına Göre Postoperatif Histopatoloji Sonuçları**

		Postoperatif Histopatoloji		p
		Benign n (%)	Malign n (%)	
Preoperatif T-İİAB BETHESDA Sınıflaması	Tanısal olmayan	8 (80,0)	2 (20,0)	<b>&lt;0,001<sup>f</sup></b>
	Benign	84 (85,7)	14 (14,3)	
	AUS/FLUS	19 (73,1)	7 (26,9)	
	FN/HHN şüphesi	4 (66,7)	2 (33,3)	
	Malignite kuşkulu	26 (48,1)	28 (51,9)	
	Malignite	0 (0)	13 (100,0)	

<sup>f</sup> Fisher testi



**Şekil 4. Preoperatif T-İİAB ve Postoperatif Histopatoloji Lokalizasyonu Aynı Olan Hastalarda BETHESDA Sınıflamasına Göre Postoperatif Histopatoloji Sonuçlarının Dağılımı (%)**

Preoperatif T-İİABde benign ve postoperatif histopatolojide malign tespit edilen hastaların lezyon lokalizasyonları ve takip süreleri incelendiğinde en fazla vaka sağ üst polde tespit edilmiştir (4 hasta, %28,6). Diğer lokalizasyonlar arasında sol alt ve sol orta pollerinde 3'er hasta (%21,4) yer alırken, isthmus ve sağ orta pollerinde ise her biri 2 hasta (%14,3) bulunmuştur. Sağ alt ve sol üst pollerinde ise preoperatif T-İİAB yapılmamıştır (0 hasta, 0%). Takip sürelerine bakıldığında, hastaların büyük bir kısmı (9 hasta, %64,3) 0-2 ay arasında takip edilmiştir. Takip süresi 3-5 ay olan hastaların sayısı ise yalnızca 1 hasta (%7,1) ile sınırlıdır. 6-8 ay takip süresi olan hasta bulunmazken, 9-12 ay aralığında 4 hasta (%28,6) takip edilmiştir. 10 hastada (%71,4) tek seans, 4 hastada (%28,6) birden çok seans biyopsi işlemi yapılmıştır (Tablo 12).

**Tablo 12. Preoperatif T-İİAB Benign ve Postoperatif Histopatolojik Malign Lezyonların Lokalizasyonları ve Takip Süreleri**

	n (%)	
Lokalizasyon	İsthmus	2 (14,3)
	Sağ alt	0 (,0)
	Sağ orta	2 (14,3)
	Sağ üst	4 (28,6)
	Sol alt	3 (21,4)
	Sol orta	3 (21,4)
	Sol üst	0 (,0)
	Takip(ay)	0-2
3-5		1 (7,1)
6-8		0 (,0)
9-12		4 (28,6)
T-İİAB (seans)	Tek	10 (71,4)
	Birden fazla	4 (28,6)

Preoperatif T-İİAB de malign kuşkulu ve postoperatif histopatolojide benign tespit edilen hastaların lezyon lokalizasyonları ve takip süreleri incelendiğinde en fazla vaka sağ alt ve sağ orta pollerinde görülmüştür. Sağ alt ve sağ orta pollerinde her biri

7 hasta (%26,9) tespit edilmiştir. Sol alt polünde 5 hasta (%19,2) bulunurken, İsthmus ve sağ üst pollerinde her biri 2 hasta (%7,7) yer almıştır. Sol orta polünde ise 3 hasta (%11,5) preoperatif biyopsi yapılmıştır. Sol üst polünde ise preoperatif biyopsi tespit edilmemiştir (0 hasta, %0) (Tablo 13).

Takip sürelerine bakıldığında, hastaların çoğunluğu (19 hasta, %73,1) 0-2 ay arasında takip edilmiştir. 3-5 ay arasında takip edilen hasta sayısı 4 (%15,4) iken, 6-8 ay arasında takip edilen hasta sayısı 2 (%7,7) olmuştur. 9-12 ay arasında takip edilen hasta sayısı ise 1 (%3,8) olarak belirlenmiştir (Tablo 13).

**Tablo 13. Preoperatif T-İİABde Malign Kuşku ve Postoperatif Histopatolojide Benign Lezyonların Lokalizasyonları ve Takip Süreleri**

		n (%)
Lokalizasyon	İsthmus	2 (7,7)
	Sağ alt	7 (26,9)
	Sağ orta	7 (26,9)
	Sağ üst	2 (7,7)
	Sol alt	5 (19,2)
	Sol orta	3 (11,5)
	Sol üst	0 (,0)
	Takip(ay)	0-2
3-5		4 (15,4)
6-8		2 (7,7)
9-12		1 (3,8)

Preoperatif T-İİAB ve postoperatif histopatoloji lokalizasyonu farklı olan hastalarda preoperatif BETHESDA sınıflamasına göre postoperatif histopatoloji sonuçları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte BETHESDA sınıflamasına göre benign hastaların %91,7'si malign tespit edilmiştir (Tablo 14).

**Tablo 14. Preoperatif T-İİAB ve Postoperatif Histopatoloji Lokalizasyonu Farklı Olan Hastalarda Preoperatif BETHESDA Sınıflamasına Göre Postoperatif Histopatoloji Sonuçları**

		Postoperatif Histopatoloji		p
		Benign	Malign	
		n (%)	n (%)	
Preoperatif T-İİAB (BETHESDA Sınıflaması)	Tanısal olmayan	1 (33,3)	2 (66,7)	0,361 <sup>f</sup>
	Benign	1 (8,3)	11 (91,7)	
	AUS/FLUS	1 (25,0)	3 (75,0)	
	FN/HHN şüphesi	0 (,0)	0 (,0)	
	Malignite kuşkulu	0 (,0)	9 (100,0)	
	Malignite	0 (,0)	3 (100,0)	

<sup>f</sup> Fisher testi

Histopatoloji sonucu malign çıkan hastaların preoperatif BETHESDA sınıflamasına göre takip süreleri ve biyopsi seans sayıları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamakla birlikte benign ya da tanısal olmayan hastalarda 6 aydan uzun süreli takip ve birden fazla sayıda biyopsi seansı durumları malign ve malignite kuşkulu hastalara göre oransal olarak daha yüksek gözlemlenmiştir (Tablo 15 ve Tablo 16).

**Tablo 15. Histopatoloji Sonucu Malign Çıkan Hastaların Preoperatif BETHESDA Sınıflamasına Göre Takip Süreleri**

		0-5 ay	6-12 ay	p
		n (%)	n (%)	
Preoperatif T-İİAB (BETHESDA Sınıflaması)	Tanısal olmayan	3 (75,0)	1 (25,0)	0,155 <sup>f</sup>
	Benign	21 (84,0)	4 (16,0)	
	AUS/FLUS	10 (100,0)	0 (,0)	
	FN/HHN şüphesi	2 (100,0)	0 (,0)	
	Malignite kuşkulu	36 (97,3)	1 (2,7)	
	Malignite	16 (100,0)	0 (,0)	

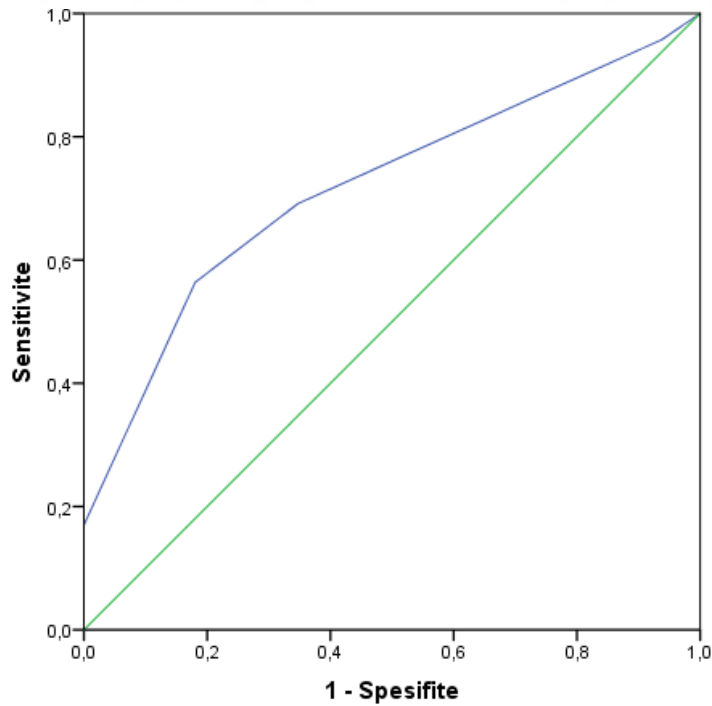
<sup>f</sup> Fisher testi

**Tablo 16. Histopatoloji Sonucu Malign Çıkan Hastaların Preoperatif BETHESDA Sınıflamasına Göre Biyopsi Seans Sayıları**

		Tek seans	Birden fazla seans	p
		n (%)	n (%)	
Preoperatif T-İİAB (BETHESDA Sınıflaması)	Tanısal olmayan	2 (50,0)	2 (50,0)	0,105 <sup>f</sup>
	Benign	19 (76,0)	6 (24,0)	
	AUS/FLUS	5 (50,0)	5 (50,0)	
	FN/HHN şüphesi	2 (100,0)	0 (0)	
	Malignite kuşkulu	29 (78,4)	8 (21,6)	
	Malignite	15 (93,8)	1 (6,3)	

<sup>f</sup> Fisher testi

BETHESDA sınıflamasından yola çıkarak malignite kestiriminde kullanılmak üzere eşik değer belirlemek için yapılan çalışmalarda >4 değeri istatistiksel olarak en ideal eşik değeri bulunmuştur. Belirtilen değer için Sensitivite (SEN) değeri 56,38, Spesifite (SPE) değeri 81,94, Pozitif Prediktif Değer (+PV) 67,1 ve Negatif Prediktif Değer (-PV) 74,2 bulunmuş olup diğer değerlere ait sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 17 ve Şekil 5).



**Şekil 5. BETHESDA Sınıflaması Skoru İle Malignite Kestirimi İçin ROC Eğrisi**

**Tablo 17. BETHESDA Sınıflaması Skoru İle Malignite Kestirimi İçin ROC Eğrisi Analizi**

Değişken	EAA (%95GA)	p	Eşik değer	SEN	SPE	+PV	-PV
BETHESDA Skoru	0,719 (0,657- 0,775)	<0,001	≥1	100,00	0,00	39,5	
			>1	95,74	6,25	40,0	69,2
			>2	69,15	65,28	56,5	76,4
			>3	58,51	79,17	64,7	74,5
			>4*	<b>56,38</b>	<b>81,94</b>	<b>67,1</b>	<b>74,2</b>
			>5	17,02	100,00	100,0	64,9
			>6	0,00	100,00	0,00	60,5

EAA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, SEN: Sensitivite, SPE: Spesifite, PV: Prediktif Değer,

\*Koyu renkli alana ait değerler Youden index e göre en ideal eşik değerlerdir.

## 5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri en çok poliklinik başvurusu olan takip ve tedavisinde birçok protokolün bulunduğu tiroid lezyonlarıdır. Bu lezyonların yönetiminde klinisyen, radyolog ve patologdan oluşan multidisipliner bir yaklaşım söz konusudur. Her ne kadar klinisyenin nihai kararı belirtmesi gerekse de bu kararın temel yapıtaşını deneyimli radyolog ve patologların oluşturduğu yadsınamaz bir gerçektir.

Poliklinik başvurusunda klinisyenin palpabl veya şüpheli klinik bulgulara dayanarak tetkik amaçlı istemiş olduğu ultrasonografinin raporlanması ve bu raporlamanın sonucunda biyopsi gerekip gerekmediği konusunda birçok kılavuz yol gösterici olmuştur. Klinik pratikte klinisyenin bu kılavuzların yönlendirmesi ile verdiği karar bazen klinik uyumsuzluklara, yetersiz veya gereksiz takip ve tedavilere neden olmaktadır.

T-İİAB'nin özellikle yetersiz örnek oranının nispeten yüksek olması, tekrar test gerektirmesi ve bazı durumlarda benign ve malign lezyonları ayırt edememesi gibi dezavantajları vardır (41–43). Konservatif tedaviye karşı ameliyat kararı büyük ölçüde T-İİAB sonuçlarından etkilendiğinden, tutarlı bir raporlama sürecine ve T-İİAB'nin tanısal faydasının titizlikle değerlendirilmesine ihtiyaç vardır (44,45).

Bu çalışma, tiroid bezi nodüllerindeki preoperatif sitopatolojik sonuçlar ile postoperatif histopatolojik sonuçlar arasındaki uyumsuzluğun, nodülün lokalizasyonundan kaynaklanabileceği hipotezine dayanmaktadır. Çalışma, tek merkezli, retrospektif analiz şeklinde tasarlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen vakaların analizinde, tiroid nodüllerinin kadınlarda daha sık görüldüğü (kadın/erkek oranı 4,8:1) ve ortalama görülme yaşı 50 olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürle paralellik göstermektedir; çünkü tiroid hastalıkları özellikle kadınlarda daha yaygındır ve hastalığın sıklığı genellikle 40-60 yaş arasındaki bireylerde artmaktadır (46). Tüm katılımcıların ortalama tiroid fonksiyon testleri ötiroid formda izlenmiş olup, bu da nodüllerin genellikle fonksiyonel olarak inaktif olduğunu göstermektedir.

Nodüllerin preoperatif USG değerlendirmesinde, ACR TI-RADS 3 ve ACR TI-RADS 4 kategorilerinin çoğunluğu oluşturduğu bulunmuştur. Benzer bir çalışma, ACR TI-RADS 3 ve ACR TI-RADS 4'ün malignite açısından düşük ve orta risk gruplarını temsil ettiğini belirtmiştir (47).

İncelenen tüm nodüllerin %64'ünden fazlasının boyutunun 25 mm'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Literatürde, nodül boyutunun malignite riskiyle ilişkisi konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle, 30 mm ve üzerindeki nodüllerin malignite riskinin arttığı bildirilmiştir. Örneğin, 2019 yılında yapılan bir çalışmada, 30 mm ve üzerindeki nodüllerde malignite oranının daha yüksek olduğu ve T-İİAB güvenilirliğinin azaldığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, 2024 yılında gerçekleştirilen bir başka çalışmada, 27 mm'den küçük nodüllerin malignite riskinin daha yüksek olduğu ve bu boyuttaki nodüllerde T-İİAB'nin duyarlılığının daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular, nodül boyutunun malignite riskini değerlendirmede tek başına yeterli olmayabileceğini ve diğer klinik ve sonografik özelliklerin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (48).

Tiroid nodüllerinin lokalizasyonu ve boyutu ACR TI-RADS skorlama sisteminin bir parçası değildir. Son çalışmalar tiroid nodüllerinin yerleşiminin artmış malignite riski ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (49). Bu çalışmada nodüllerin lokalizasyonuna bakıldığında, çoğunluğunun lobar eşit yerleşimli olduğu, yalnızca %13'ünün isthmusda yer aldığı gözlemlenmiştir. Tiroid nodüllerinin lokalizasyonu üzerine yapılan çalışmalarda Pastorello ve arkadaşlarının tiroid malignitelerinin sadece %10'unun isthmusda gelişmesine rağmen, malignite oranının isthmus nodüllerinde en yüksek olduğunu göstermiştir (49).

Çalışma süresince hastaların %68'inin 3 aydan fazla takip edilmediği ve %71'inin yalnızca 1 seans T-İİAB yapılmasının ardından ameliyat edildiği rapor edilmiştir. Bu durum, tek seanslık T-İİAB'nin tanısal olarak yeterli olduğu durumlarla uyumludur.

Preoperatif sitopatolojik sonuçların BETHESDA sınıflamasına göre dağılımında, tanısal olmayan ve malign sonuçların toplamda %14,2'lik bir dilime sahip olduğu görülmüştür. Şüpheli grup (AUS/FLUS, FN/HHN şüphesi) ve benign grup ise neredeyse eşit bir dağılım göstermektedir.

Çalışmamızda, lokalizasyona bağlı postoperatif histopatolojik analizlerde; isthmus yerleşimli nodüllerin histopatolojik sonuçları, diğer lokalizasyonlardan farklı olarak %10,9'luk bir oranda malignite göstermiştir. Literatürde, tiroid nodüllerinin lokalizasyonunun malignite riskini etkilediği belirtilmektedir. Özellikle, isthmus bölgesindeki nodüllerin malignite riskinin arttığı bildirilmiştir.

Ageeli ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada, isthmus yerleşimli nodüllerin malignite riskinin sağ ve sol loblarda bulunanlara göre dört kat daha fazla olduğu bulunmuştur(50). Bu bulgular, isthmus yerleşimli nodüllerin değerlendirilmesinde dikkatli olunması gerektiğini ve klinik yönetim stratejilerinin bu lokalizasyona göre şekillendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Tiroid USG'de T-İİAB önerilen nodüllerin lokalizasyona bağlı dağılımları incelendiğinde, istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Jasim ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada T-İİAB yapılan nodüllerin lokalizasyon dağılımı incelendiğinde orta ve üst polde malignite riskinin arttığı ve alt pollerde malignite insidansının daha nadir olduğu benzer çalışmalardaki raporlarla birçok açıdan uyumludur. Üst polde artmış risk için önerilen mekanizmalar arasında reaktif oksijen türlerinin birikimi ve alt polde daha doğrudan venöz drenajının aksine üst pollerin venöz drenajının kıvrımlı rotası nedeniyle kanseri teşvik eden mutasyonların indüksiyonu yer almaktadır çünkü inferior tiroid venler doğrudan manibriumun hemen posteriorunda bulunan subklavyen veya brakioyosefalik venlere drene olmaktadır (51) .

Bu çalışmada daha önce benzer bir çalışma örneği bulunmayan postoperatif histopatolojik tanıların lokalizasyon dağılımlarını değerlendirdik. Tiroid nodülü nedeniyle uygun endikasyonlarla total tiroidektomi uygulanan hastalarda, tiroidektomi materyalindeki histopatolojik tanıların lokalizasyona bağlı dağılımları incelendiğinde, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p: 0,008). Özellikle benign ve diferansiye malign hastaların karşılaştırılmasında anlamlılık bulunması, nodül lokalizasyonunun histopatolojik tanı üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Benign histopatolojik sonuçların, özellikle isthmus ve orta pollerde daha yüksek oranda bulunduğu, diferansiye malign tanıların ise genellikle üst veya alt pollerde daha ağırlıklı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar, tiroidin anatomik yapısındaki farklılıkların maligniteye ve benign hastalıkların histopatolojik sonuçlarına etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Benign tiroid hiperplastik nodülleri tipik olarak bal peteği düzeninde küçük, yuvarlak, koyu çekirdekli foliküler epitelyal hücreler gösterir hiperplastik nodüllerde oluklar, oval şekil, kromatin berraklaşması ve üst üste binme gibi PTK ile karıştırılabilecek fokal nükleer atipi bildirilmiştir, bu da tanıda zorluklara yol açmaktadır (52). Papiller hiperplazili benign tiroid nodüllerinin sadece sitolojide değil, aynı zamanda klasik PTK'yi taklit ederek cerrahi patolojide de tanısal bir zorluk oluşturabileceğini belirtmek gerekir (53).

Marc ve arkadaşları T-İİAB'de PTK'nın seyrek nükleer özelliklerine sahip papiller yapılar veya başka türlü benign görünen foliküler komponent ile karışık özellikler ortaya çıktığında papiller hiperplazili benign tiroid nodüllerinin düşünülmesi gerektiğinin altını çizmiştir (54). Diğer araştırmacılar nükleer örtüşme ve kalabalıklaşmanın benign tiroid hiperplazisi örneklerinde nadir bir bulgu olduğunu ve bol miktarda gevşek veya sulu kolloid varlığının sitopatologlar tarafından aşırı teşhisleri önleyebileceğini vurgulamışlardır (55,56).

Önceki çalışmalar, tiroiditin PTK'nin yanlış pozitif tanısında en yaygın faktörlerden biri olduğunu göstermiştir (57,58). Kronik lenfositik tiroiditte PTK ile saf tiroidit arasındaki morfolojik özelliklerin ciddi şekilde örtüşmesinin sitopatolog için bir zorluk oluşturabileceğine ve deneyimli bir sitopatoloğun bile bu iki oluşum arasındaki tanı konusunda kararsız kalabileceğini düşündürmektedir.

T-İİAB'nin klinik değerinin çoğunu, benign tiroid nodüllerinin güvenilir bir şekilde tanımlanmasını sağlama yeteneğinden ve cerrahların T-İİAB'yi ameliyat kararını verme sürecini yönlendirmek için güvenilir bir test olarak kullanmalarını sağlayan düşük yanlış negatif oranından aldığı iyi bilinmektedir; bu nedenle, yanlış negatif oranı ne kadar düşükse, T-İİAB o kadar değerli olacaktır.

Çoğu çalışma tarafından bildirilen tiroid nodülleri için yanlış negatif T-İİAB oranları %5'ten azdır (59). Bununla birlikte, diğer çalışma serilerinde daha yüksek oranlar (%7,5 ila 21 arasında değişen) da yayınlanmıştır (60,61). Bazı çalışmalarda, T-İİAB ile yanlış negatif tanının en yaygın nedeni, adenomatöz guatr ortamında örneklenmemiş bir mikrokarsinom varlığıdır (62). Özellikle, büyük nodüllü tiroidler nodül içinde mikrokarsinomlar barındırabilir; ayrıca, bir nodül belirli bir boyutta, tüm

nodülü tam olarak örnekleme zor olabilir (63) ve daha büyük nodüller için artmış yanlış negatif oran bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir (64,65).

Çalışmalar, multinodüler guatrli hastalarda genel popülasyona kıyasla yüksek malignite insidansını (66) ve çoklu nodül varlığının tüm tiroidin değerlendirilmesini engelleyebileceğini göstermiştir (67). Bu nedenle, taranan nodül içindeki veya farklı nodüller arasındaki heterojenite nedeniyle yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir, bu nedenle heterojenite nedeniyle yanlış negatif bulgu riskini azaltmak için büyük bir nodülün çeşitli bölümlerinde veya farklı nodüllerden birden fazla örnekleme yapılmalıdır.

Çalışmamızdaki bulgulara göre, aynı lokalizasyondan elde edilen sitopatolojik ve histopatolojik sonuçlar arasında yapılan karşılaştırmalar, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Bu anlamlılık, özellikle sitopatolojik malign şüpheli ve malign tanılarının histopatolojik olarak çoğunlukla malign sonuçlanmasından kaynaklanmaktadır. Ancak bu analizde gözlemlenen sitopatolojik olarak malignite kuşkulu olan tanılarının yaklaşık %48'inin histopatolojik olarak benign olduğu saptanırken, aynı analizde benign olarak tanı konulan lezyonların ise %14,3'ünde postoperatif histopatolojik tanının malign olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızın temel hipotezini oluşturan bu patolojik uyumsuzluk dikkat çekicidir.

Preoperatif malignite kuşkulu ancak postoperatif patolojide benign olarak saptanan lezyonların lokalizasyonu incelendiğinde, bu lezyonların çoğunlukla sağ lobda (%34,6) ve orta pol ile alt pollerde bulunduğu saptanmıştır. Bu durum lokalizasyonun patolojik uyumsuzluğa etkili olabileceğini göstermektedir.

Literatürde lokalizasyonun yanlış negatiflik üzerinde etkili olabileceği ile ilgili benzer çalışma bulunmamakla birlikte benign olarak rapor edilen nodüllerin bazılarının postoperatif histopatolojik olarak malign olmasının olası bir nedeni, sitopatolojik değerlendirmelerdeki örnekleme hataları veya yanlışlıkla benign olarak değerlendirilmiş malign nodüller olabilir (68).

Preoperatif T-İİAB sonucu ile postoperatif histopatolojik tanılar arasında uyumsuzluğu bulunan hastalar, preoperatif ve postoperatif farklı lokalizasyonlarda olanlar olarak incelendiğinde, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, benign olan lezyonların %91,7'sinin histopatolojik olarak malign olarak sonuçlandığı gözlemlenmiştir. Bu yüksek oran çalışmadaki kategorizasyon sonucu yeterli vaka hacmine ulaşamamasından kaynaklanmış olduğunu düşündürmektedir. Literatürde, BETHESDA sınıflaması 2 kategorisindeki nodüllerin nadiren malign olabileceği bildirilmiştir, ancak bu durum genellikle küçük, izole vakalarla sınırlıdır. Ancak bazı çalışmalarda bu oranların beklenenden yüksek olduğu da gözlemlenmiştir. Örneğin, Güney Hindistan'da yapılan bir çalışmada, BETHESDA sınıflaması 2 kategorisindeki nodüllerin %8,5'inin malign olduğu bildirilmiştir (69).

Preoperatif benign ancak postoperatif malign olarak sonuçlanan lezyonların lokalizasyonları, takip süreleri ve takip süresi içinde yapılan biyopsi seansları incelendiğinde, T-İİAB sonucu benign olarak tespit edilen lezyonların en fazla isthmus (%45,5) ve orta lobda (%18,2) yerleştiği saptanmıştır. Postoperatif histopatolojik olarak malign sonuçlanan hastalarda ise çoğunluğun orta loblarda (%81,9) olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, tiroidin orta lobundaki nodüllerin daha agresif malignitelerle sonuçlanma eğiliminde olabileceğini düşündürmektedir.

Takip süreleri ve biyopsi seans sayıları göz önünde bulundurulduğunda, çoğunluğun 2 ay takip süresiyle (%81,8) ve tek seans biyopsi ile (%81,8) ameliyat edildiği görülmektedir. Bu durum, kısa takip sürelerinin ve tek seans biyopsinin, tiroid nodüllerinin maligniteye dönüşümünü tespit etmede yeterli olabileceğini gösteriyor olabilir. Ancak, bazı çalışmalarda, kısa takip süreleri ve tek seans biyopsilerin yeterli tanı doğruluğu sağlamadığı, ek biyopsi seanslarının gerekebileceği belirtilmiştir. Özellikle daha karmaşık ve agresif malignitelerin yer aldığı vakalarda, birden fazla biyopsi seansı önerilmektedir (70).

Tiroid bezindeki lokalizasyon; hücrel farklılıkları ve malignite riskini etkileyebilir. Kısa takip süreleri ve tek seans biyopsi, maligniteyi tespit etme konusunda zaman zaman yeterli olmayabilir. Bu yüzden, özellikle riskli hastalarda daha uzun süreli takip ve birden fazla biyopsi gerekebilir (71).

Lokalizasyonun etkisinden bağımsız olarak, tüm hastalarda postoperatif histopatolojik incelemede malign olarak tespit edilen nodüllerin, preoperatif sitopatolojik dağılımlarına göre malign lezyonların ameliyat olana kadarki takip sürelerini değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, preoperatif benign olarak tanı konulan lezyonların %16'sının altı aydan daha uzun süre takip edildiği görülmüştür. Literatür, preoperatif benign olarak değerlendirilen ancak postoperatif malign sonuçlanan nodüllerin takip sürelerinin, genellikle kısa olduğu ve bu durumun biyopsi örnekleme hataları veya yanlış negatif sonuçlarla ilişkili olabileceğini belirtmektedir (72). Bunun yanı sıra, benign nodüllerin uzun süreli takibi, özellikle yüksek riskli hastalarda, daha dikkatli izlem gereksinimini ortaya koyar.

Preoperatif malign lezyonlarda, sitopatolojik değerlendirme için yapılan T-İİAB örnekleme oranı, %21,6 oranında birden fazla seansta yapılmıştır. Literatürde, özellikle malignite şüphesi olan nodüller için birden fazla biyopsi yapılmasının gerektiği vurgulanmıştır. Bazı çalışmalarda, malignite şüphesi yüksek olan nodüllerin, tek bir biyopsi ile doğru şekilde teşhis edilememesi nedeniyle, birden fazla biyopsi seansına ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (73). Ayrıca, biyopsi sayısının artırılması, özellikle papiller karsinom gibi fokal ve heterojen malignitelerin tespiti açısından önemli bir strateji olarak kabul edilmektedir (74).

Bu analizde kullanılan ROC eğrisinin elde ettiği sonuçlar, sensitivite ile spesifite arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Histopatolojik malignite kestiriminde en ideal eşik değeri >4 olarak bulunmuştur. Bu eşik değeri için, Sensitivite (doğru pozitif oranı) %56,38 olarak bulunmuşken, spesifite (doğru negatif oranı) %81,94 olarak daha yüksek bir değere sahiptir. Bu sonuçlar, yüksek spesifiteyi koruyarak yanlış pozitif oranlarının düşük tutulduğunu, ancak aynı zamanda bazı malign vakaların (düşük sensitivite nedeniyle) gözden kaçabileceğini göstermektedir. Literatürde de özellikle düşük sensitiviteye sahip testlerin, bazı malign nodüllerin gözden kaçmasına yol açabileceği bildirilmiştir.(75) Bu, sitopatolojik değerlendirmede belirli bir eşik değerinin (örneğin, >4) maligniteyi yeterince hassas bir şekilde tahmin etmemesine neden olabilir.

Çalışmamızda elde edilen pozitif prediktif değer %67,1 ve negatif prediktif değer %74,2 olarak bulunmuştur. Bu, pozitif sonuçlanan biyopsilerin %67,1'inin gerçekten malign olduğunu, negatif sonuçlananların ise %74,2 oranında benign olduğunu göstermektedir. Bu tür bir PPV ve NPV oranı, sitopatolojik testlerin malignite kestiriminde, özellikle düşük riskli hastalarda oldukça güvenilir olduğunu ancak bazı olgularda dikkatli izlem gerektirebileceğini düşündürmektedir. Birçok çalışmada, PPV ve NPV değerleri, biyopsi örneklerinin kalitesine ve alınan örnek sayısına bağlı olarak değişiklik gösterebilir (76). Bu, bazı malignitelerin yanlış negatif olarak rapor edilmesine ve benign nodüllerin yanlış pozitif sonuçlar vermesine neden olabilir.

Bethesda sınıflaması kullanılarak yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) analizinde, eğri altında kalan alanın %95 güven aralığına sahip olduğu bulunmuştur. Eğri altında kalan alan, testin genel doğruluğunu ve hastaların malign veya benign olma durumlarını ayırt etme gücünü yansıtan önemli bir ölçüttür. Bu çalışmada, eğri altında kalan alan değerinin yüksek bir güven aralığına sahip olması, Bethesda sınıflamasının malignite tanısını koymada yüksek doğrulukla çalıştığını göstermektedir. Eğri altında kalan alan değeri, 1'e yaklaştıkça testin güvenilirliği artar, bu da testin neredeyse mükemmel bir doğrulukla çalıştığı anlamına gelir. Ancak, eğri altında kalan alanın %95 güven aralığına sahip olması, bazı istatistiksel belirsizliklerin hala mevcut olduğunu ve testin mükemmel olmadığına dair ipuçları verir. Özellikle malignite riski düşük olan vakalarda, testin %100 doğruluğa sahip olmadığı ve bazı düşük riskli malign vakaların gözden kaçabileceği belirtilmiştir. Bethesda sınıflamasına dayalı ROC analizi, tiroid nodüllerinin malignite riskini doğru şekilde sınıflandırmak için güçlü bir araçtır. Ancak, düşük malignite riski taşıyan hastalarda bu analiz tek başına yeterli olmayabilir, ek izlem ve biyopsi seansları gerekebilir. Bu nedenle, test sonuçları yorumlanırken, testin sınırlamaları göz önünde bulundurularak klinik kararlar alınmalıdır (77).

Çalışmamızda, >4 olan eşik değeri, sitopatolojik incelemelerde malignite kestirimini daha doğru hale getiren bir sınır olarak belirlenmiştir. Literatürde de farklı eşik değerlerinin kullanılması, testin doğruluğunu önemli ölçüde etkileyebilir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışma, tiroid nodüllerinin preoperatif sitopatolojik ve postoperatif histopatolojik sonuçlarının lokalizasyonlarına göre nasıl farklılıklar gösterdiğini incelemeyi amaçlamaktadır. Elde edilen bulgular, preoperatif aşamada benign olarak değerlendirilen tiroid nodüllerinin, postoperatif histopatolojik inceleme sonucunda malign olarak tanı aldığı, özellikle sağ üst polde yoğunlaşan vakalarda önemli bir uyumsuzluk ortaya koymaktadır. Diğer taraftan, preoperatif dönemde malignite şüpheli olarak değerlendirilen nodüllerin postoperatif histopatolojik sonuçlarda benign olarak sonuçlandığı vakaların çoğunluğunun sağ lobda yer aldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, tiroid nodüllerinin lokalizasyonunun preoperatif tanı ile postoperatif sonuçlar arasındaki uyumsuzluğu etkileyen önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bulguları, özellikle tiroid kanseri tanısında kullanılan BETHESDA sınıflandırmasının klinik ve patolojik uyum açısından ne kadar etkili olduğunu ve postoperatif yönetimin güvenliğini nasıl etkilediğini de desteklemektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, tiroid nodül lokalizasyonunun, preoperatif radyolojik ve sitopatolojik değerlendirmelerin postoperatif histopatolojik sonuçlar üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. Tiroid nodüllerinin lokalizasyonuna bağlı olarak, preoperatif dönemde yapılan değerlendirmelerin, postoperatif histopatolojik bulgularla uyumsuzluk gösterme olasılığının arttığı durumlar dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, tiroid nodüllerinin yerleşim yerinin patolojik uyumsuzluk üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve preoperatif değerlendirmelerin postoperatif sonuçlarla olan ilişkisini net bir şekilde ortaya koymaktadır. Ancak, bu bulguların daha geniş çaplı veri setleriyle doğrulanması ve ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca, lokalizasyonun etkisinin yanı sıra, diğer preoperatif faktörlerin de postoperatif sonuçlarla ilişkisi daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmalıdır. Bu tür çalışmalar, tiroid kanseri tanısının daha güvenilir ve etkili bir şekilde konulmasına katkıda bulunacak ve klinik pratiğe önemli bilgiler sunacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens. The Royal College of Pathologists. 2017
2. Singh Ospina N, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment. *BMJ*. 2020 Jan 7; 16670.
3. Cancer Registration Statistics, England 2019.
4. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016; 2:17.
5. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):914–24.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133.
7. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules-2016 Update Appendix. *Endocrine Practice*. 2016 May; 22:1–60.
8. AIUM Practice Guideline for the Performance of a Thyroid and Parathyroid Ultrasound Examination. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013 Jul;32(7):1319–29.
9. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225–37.
10. Zhang F, Oluwo O, Castillo FB, Gangula P, Castillo M, Farag F, et al. Thyroid Nodule Location on Ultrasonography as a Predictor of Malignancy. *Endocrine Practice*. 2019 Feb;25(2):131–7.
11. Ramundo V, Lamartina L, Falcone R, Ciotti L, Lomonaco C, Biffoni M, et al. Is thyroid nodule location associated with malignancy risk? *Ultrasonography*. 2019 Jul 1;38(3):231–5.
12. Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, Hirschowitz S. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of “follicular lesion of undetermined significance”: A five-year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol*. 2009 Oct 16;37(10):710–4.
13. Shi Y, Ding X, Klein M, Sugrue C, Matano S, Edelman M, et al. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance. *Cancer Cytopathol*. 2009 Oct 25;117(5):298–304.
14. Rosai J. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology 9. edition (Eds. Rosai and Ackerman) Elsevier Inc 2004;515.
15. Mills SE, Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology 4. Edition. (Eds. Mills SE) Lipincott Williams & Wilkins 2004;557. .
16. Burkitt HG, Young B, Heath JW, Wheater’s Functional Histology, 3rd ed. (Eds. Barbara Young, John W. Heath), Churchill Livingstone 1993;309. .

17. Mete O, Rotstein L, Asa SL, Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension. *Ann Surg Oncol* 2010.
18. Imada M, Kurosumi M, Fujita H, Three-dimensional imaging of blood vessels in thyroids from normal and levothyroxine sodium-treated rats. *Arch Histol Jpn* 49:359–67, 1986.
19. Gurluler E. The use of Zuckerkandl’s tubercle as an anatomical landmark in identifying recurrent laryngeal nerve and superior parathyroid gland during total thyroidectomy: a prospective single-surgeon study. *Front Surg.* 2023;10.
20. Guth S, Theune U, Aberle J et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39(8):699-706.
21. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1995;155
22. 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(3):537-40.
23. Kocak M, Erem C, Deger O et al. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a former iodine-deficient area of Turkey. *Endocrine.* 2014; 47(1):290-8.
24. Yousem DM, Huang T, Loevner LA et al. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *American journal of neuroradiology.* 1997;18(8):1423-8.
25. Lin JD, Chao TC, Huang BY et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid.* 2005;15(7):708- 17.
26. Kwong N, Medici M, Angell TE et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4434-40.
27. TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • Baskı: Mayıs 2023.
28. AIUM practice guideline for the performance of ultrasound examinations of the head and neck. *J Ultrasound Med* 2014; 33:366-82.
29. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3411-7.
30. Dirikoç A, Fakı S, Başer H, et al. Thyroid malignancy risk in different clinical thyroid diseases. *Turk J Med Sci* 2017;47(5):1509-19.
31. 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):1-133.
32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 4. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019
33. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 Update *Endocr Pract* 2016;22(5)

34. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2016; 17:370-95.
35. Discordance between what we report and what receives work-up. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205:1281-7.
36. Cibas E, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11): 1341-6.
37. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008; 5:6.
38. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36(6):425- 37.
39. Ali S, Cibas E 2018. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Second edition. Springer, New York, NY.
40. Ali S, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Second edition. Springer, New York, NY. 2010. P. 1-5.
41. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard BA G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul 3;81(s1):1–122.
42. Bajaj Y, De M, Thompson A. Fine needle aspiration cytology in diagnosis and management of thyroid disease. *J Laryngol Otol*. 2006 Jun 10;120(6):467–9.
43. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Bellotti M, Lomuscio G. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. *Cytopathology*. 2006 Oct 8;17(5):245–50.
44. Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, et al. A Prospective Assessment Defining the Limitations of Thyroid Nodule Pathologic Evaluation. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 3;159(5):325–32.
45. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001–2007: An institutional experience of 1,945 cases. *Diagn Cytopathol*. 2012 May
46. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008 Jun 13;36(6):425–37.
47. Sakajiri RK, Rahal A, Francisco MJ, Queiroz MRG de, Garcia RG, Martins LAL, et al. Ultrasound classification of thyroid nodules: does size matter? *einstein (São Paulo)*. 2022 May 6;20.
48. Avcı MA, Akgün C, Gün M, Tamam S, Türk M. The Effect of Thyroid Nodule Size and Characteristics on the Accuracy of Fine-Needle Aspiration Biopsy and the Risk of Malignancy. *Hitit Medical Journal*. 2024 Oct 14;6(3):321–30.

49. Pastorello R, Valerio E, Lobo A, Maia A, Saieg M. Do thyroid nodules that arise in the isthmus have a higher risk of malignancy? *Cancer Cytopathol.* 2020 Aug 25;128(8):520–2.
50. Ageeli RS, Mossery RA, Othathi RJ, Khawaji EA, Tarshi MM, Khormi GJ, et al. The Importance of the Thyroid Nodule Location in Determining the Risk of Malignancy: A Retrospective Study. *Cureus.* 2022 Sep 21
51. Jasim S, Baranski TJ, Teefey SA, Middleton WD. Investigating the Effect of Thyroid Nodule Location on the Risk of Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2020 Mar 1;30(3):401–7.
52. Baloch ZW, LiVolsi VA. Current role and value of fine-needle aspiration in nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;28(4)
53. Mahajan A, Lin X, Nayar R. Thyroid Bethesda reporting category, ‘suspicious for papillary thyroid carcinoma’, pitfalls and clues to optimize the use of this category. *Cytopathology.* 2013 Apr 22;24(2):85–91.
54. Puztaszeri MP, Krane JF, Cibas ES, Daniels G, Faquin WC. FNAB of benign thyroid nodules with papillary hyperplasia: A cytological and histological evaluation. *Cancer Cytopathol.* 2014 Sep 2;122(9):666–77.
55. Faquin WC. The Thyroid Gland: Recurring Problems in Histologic and Cytologic Evaluation. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Apr 1;132(4):622–32.
56. Faser CR, Marley EF, Oertel YC. Papillary tissue fragments as a diagnostic pitfall in fine-needle aspirations of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 1997 May;16(5):454–9.
57. Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP. Fine Needle Aspiration of the Thyroid: A Cytohistologic Correlation and Study of Discrepant Cases. *Thyroid.* 2004 Jan;14(1):35–41.
58. Junik R, Juraniec O, Pypkowski J, Krymer A, Marszałek A. A difficult diagnosis: a case report of combined Riedel’s disease and fibrosing Hashimoto’s thyroiditis. *Endokrynol Pol.* 2011;62(4):351–6.
59. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Meta-Analysis. *Acta Cytol.* 2012;56(4):333–9.
60. Bohacek L, Milas M, Mitchell J, Siperstein A, Berber E. Diagnostic Accuracy of Surgeon-Performed Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jan 2;19(1):45–51.
61. Richmond BK, Judhan R, Chong B, Ubert A, AbuRahma Z, Mangano W, et al. False-negative results with the Bethesda System of reporting thyroid cytopathology: predictors of malignancy in thyroid nodules classified as benign by cytopathologic evaluation. *Am Surg.* 2014 Aug;80(8):811–6.
62. Mekel M, Gilshtein H, Al-Kurd A, Bishara B, Krausz MM, Freund HR, et al. Negative Fine-Needle Aspiration in Patients with Goiter: Should We Doubt It? *World J Surg.* 2016 Jan 29;40(1):124–8.
63. Yu XM, Patel PN, Chen H, Sippel RS. False-negative fine-needle aspiration of thyroid nodules cannot be attributed to sampling error alone. *The American Journal of Surgery.* 2012 Mar;203(3):331–4.
64. Campbell MJ, Seib CD, Candell L, Gosnell JE, Duh Q, Clark OH, et al. The Underestimated Risk of Cancer in Patients with Multinodular Goiters After a Benign Fine Needle Aspiration. *World J Surg.* 2015 Mar 2;39(3):695–700.

65. Smith JJ, Chen X, Schneider DF, Broome JT, Sippel RS, Chen H, et al. Cancer after Thyroidectomy: A Multi-Institutional Experience with 1,523 Patients. *J Am Coll Surg*. 2013 Apr;216(4):571–7.
66. Luo J, McManus C, Chen H, Sippel RS. Are There Predictors of Malignancy in Patients with Multinodular Goiter? *Journal of Surgical Research*. 2012 May;174(2):207–10.
67. Ríos A, Rodríguez JM, Galindo PJ, Montoya M, Tebar FJ, Sola J, et al. Utility of fine-needle aspiration for diagnosis of carcinoma associated with multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Dec 3;61(6):732–7.
68. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1159–65.
69. Tirupati S, Puthenveetil P, Lakkundi S, Gaddam A, Sarathi V. High Malignancy Risk and Its Predictors in South Indian Patients With Bethesda II Thyroid Nodules. *Cureus*. 2024 Feb;16(2):e54923.
70. Doubi A, Alrayes NS, Alqubaisi AK, Al-Dhahri SF. The value of repeating fine-needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Saudi Med*. 2021;41(1):36–42.
71. Nou E, Kwong N, Alexander LK, Cibas ES, Marqusee E, Alexander EK. Determination of the Optimal Time Interval for Repeat Evaluation After a Benign Thyroid Nodule Aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb 1;99(2):510–6.
72. Bongers PJ, Kluijfhout WP, Devon K, Rotstein LE, Vriens MR, Urbach DR, et al. Long-term Risk of Thyroid Cancer After Initially Negative Thyroid Biopsy Results. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Jun 1;145(6):579
73. Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, Strutyńska-Karpińska M, Domosławski P, Sutkowski K, et al. Fine-Needle Aspiration Biopsy as a Preoperative Procedure in Patients with Malignancy in Solitary and Multiple Thyroid Nodules. *PLoS One*. 2016 Jan 19;11(1):e0146883.
74. Stanek-Widera A, Biskup-Frużyńska M, Zembala-Nożyńska E, Śnietura M, Lange D. The diagnosis of cancer in thyroid fine needle aspiration biopsy. Surgery, repeat biopsy or specimen consultation? *Polish Journal of Pathology*. 2016; 1:19–23.
75. Tan H, Li Z, Li N, Qian J, Fan F, Zhong H, et al. Thyroid imaging reporting and data system combined with Bethesda classification in qualitative thyroid nodule diagnosis. *Medicine*. 2019 Dec;98(50):e18320.
76. Han Y, Zhao BW, Li SY, Lyu JG, Shou JD, Xu HS, et al. [Diagnostic values of BRAF(V600E) mutation analysis and Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in thyroid nodules with TIRADS 4 and 5]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017 Sep 7;52(9):686–91.
77. Saw AK, Kerketta ZH, Rani K, Murari K, Srivastava K, Kumar A, et al. Evaluation of the Efficacy of Thyroid Imaging Reporting and Data Systems Classification in Risk Stratification and in the Management of Thyroid Swelling by Comparing It With Fine-Needle Aspiration Cytology and Histopathological Examination. *Cureus*. 2024 May;16(5):e59949.