

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTEYE VE İNCE İĞNE ASPIRASYON
BİYOPSİ'NİN YANLIŞ NEGATİFLİĞİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER VE ATA 2006
VE BETHESDA SINIFLAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr.İsmail Alper TARIM

Samsun/2014

**T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD NODÜLLERİNDE MALİGNİTEYE VE İNCE İĞNE ASPIRASYON
BİYOPSİ'NİN YANLIŞ NEGATİFLİĞİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER VE ATA 2006
VE BETHESDA SINIFLAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.İsmail Alper TARIM

Danışman: Prof. Dr. Bekir KURU

Samsun/2014

ÖNSÖZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde asistanlık eğitimim süresince bilgisi, hoşgörüsü ve engin deneyimleriyle her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişmeme çok değerli katkılarda bulunan hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan Erzurumlu olmak üzere Prof. Dr. Ali Naki Ulusoy'a, Prof. Dr. Necati Özen'e, Prof. Dr. Cafer Polat'a, Prof. Dr. Bekir Kuru'ya, Doç. Dr. Bülent Güngör'e, Doç. Dr. İlhan Karabıçak'a, Doç. Dr. Ayfer Kamalı Polat'a, Yrd. Doç. Dr. Savaş Yürüker'e, Yrd. Doç. Dr. Kağan Karabulut'a ve Yrd. Doç. Dr. Selçuk Özbacı'ya teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında, bilgilerin istatistiksel analizinden yazımına kadar her aşamada bana destek olan, yol gösteren, öğretici ve yardımcı olan hocam Prof. Dr. Bekir Kuru'ya tekrar teşekkür ederim.

Yoğun çalışma temposu içinde her zaman sevgi ve saygıyla birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerine ve personeline, teşekkür ederim.

Son olarak beni hep destekleyen ve bugünlere gelmeme vesile olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İsmail Alper TARIM

Samsun, 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar VE ŞEKİLLER	v
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tarihçe, Anatomi, Embriyoloji, Fizyoloji.....	2
2.2 Tiroid Nodüllerine Yaklaşım	4
2.2.1 Epidemiyoloji.....	4
2.2.2 Anamnez ve fizik muayene.....	5
2.2.3 Laboratuvar tanı	6
2.2.4 Görüntüleme yöntemleri	6
2.2.5 İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İAB).....	7
2.2.6 Cerrahi tedavi.....	9
3.MATERYAL VE METOD.....	11
4.BULGULAR	14
5.TARTIŞMA.....	34
6.ÇIKARIMLAR	44
7.KAYNAKLAR	45

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Tiroid Sitopatoloji Raporlamada Bethesda Sistemi: Önerilen Tanı Kategorileri

Tablo 2: Yaş-tiroid kanseri ilişkisi

Tablo 3: Cinsiyet- tiroid kanser ilişkisi

Tablo 4: Aile öyküsü-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 5: Radyasyon öyküsü-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 6: Nodül sayısı-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 7: Nodül boyutu-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 8: Nodül boyutu yanlış negatiflik ilişkisi

Tablo 9: Servikal lenfadenopati-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 10: Nodül eko yapısı-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 11: Eko yapısı yanlış negatiflik ilişkisi

Tablo 12: Mikrokalsifikasyon-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 13: Nodül ekojenitesi-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 14: Tiroglobulin-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 15: Tiroid sintigrafi-tiroid kanser ilişkisi

Tablo 16: Tiroid kanserileri ile ilgili bağımsız risk faktörleri lojistik regresyon analizi

Tablo 17: Tiroid maligniteleri için prediktif risk faktörleri

Tablo 18: Cerrahi endikasyonlar

Tablo 19: İnce iğne aspirasyon biyopsi yapılanlar ile yapılmayanlar arasında indeks nodül olan veya olmayan tüm nodüller ve nodül olmayan tüm hastalarda malignite oranları

Tablo 20: İnce iğne aspirasyon biyopsi yapılan hastalar ile yapılmayan hastaların indeks nodülde malignite oranları

Tablo 21: İnce iğne aspirasyon sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Tablo 22: Bethesda'dan önceki sınıflamaya göre İnce iğne aspirasyon sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Tablo 23: İnce iğne aspirasyon sitoloji Bethesda sınıflaması ve histopatoloji sonuçları

Tablo 24: Tüm hastalar, Bethesda sınıflaması öncesi dönem, Bethesda sınıflaması dönemi, gerçek pozitif, Yanlış pozitif, Gerçek negatif, Yanlış negatif değerlerimiz.

Tablo 25: İnce iğne aspirasyon biyopsi (İAB) Bethesda öncesi dönem, Bethesda sistemi ve tüm İAB, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif değer, Negatif prediktif değer, Doğruluk oranları

Tablo 26: ilk ince iğne aspirasyon biyopsi (İAB)-İkinci İAB sonuçları

Tablo 27: Tiroidektomi genişliği

Tablo 28: İnce iğne aspirasyon biyopsi yapılan veya yapılmayan, tiroidektomi yapılan tüm hastaların histopatoloji sonuçları

Tablo 29: Papiller tiroid kanseri alt grupları

Tablo 30: Tiroidektomi yapılan 1414 hasta arasında tiroid kanser odakları

Tablo 31: Tiroidektomi yapılan 1414 hastada komplikasyonlar

Tablo 32: Bethesda'dan önceki dönem ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları, histopatoloji'de kanser sonuçları, literatür ile karşılaştırılması.

Tablo 33: Bethesda Sistemin'de ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarımızın literatür ile karşılaştırılması

Tablo 34: Bethesda Sistemi döneminde histopatolojide kanser sonuçlarımızın literatür ile karşılaştırılması

Şekil 1: Tiroid bezi anatomisi

KISALTMALAR

AACE/AME/ETA Guidelines 2010: American Association of Clinical Endocrinologists/Associazione Medici Endocrinologi/European Thyroid Association

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

AK: Anaplastik Kanser

AME: Associazione Medici Endocrinologi (İtalyan Endokrinologlar Topluluğu)

ATA: American Thyroid Association

ATA 2006: American Thyroid Association Guideline 2006

ATA 2009: American Thyroid Association Guideline 2009

BST: Bilateral Subtotal Tiroidektomi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ETA: European Thyroid Association (Avrupa Tiroid Topluluğu)

FA: Foliküler Adenom

FN: Foliküler Neoplazi

FN/FNŞ: Foliküler Neoplazi ve/veya Foliküler Neoplazi Şüphesi

FK: Foliküler Kanser

GN: Gerçek Negatif

GP: Gerçek Pozitif

İAB: İnce iğne aspirasyon biyopsi

LAP: Lenfadenopati

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

MK: Medüller Kanser

MNG: Multi Nodüler Guatr

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MŞ: Malignite Şüphesi

NCI: National Cancer Institute (A.B.D. Ulusal Kanser Enstitüsü)

ND: Nondiagnostik (tanısal olmayan)

NG: Nodüler Guatr

NPD: Negatif Prediktif Değer

ÖBA: Önemi Bilinmeyen Atipi

ÖBFL: Önemi Bilinmeyen Foliküler Lezyon

ÖBA/FL: Önemi Bilinmeyen Atipi ve/veya Foliküler Lezyon

PPD: Pozitif Prediktif Değer

PTK: PapillerTiroidKanseri

RLS: Rekürren laringeal sinir

TFT: Tiroid Fonksiyon Testleri

Tg: Tiroglobulin

TL: Tiroid Lenfoması

TS: Tiroid Sintigrafisi

TSH: Thyroid stimulating hormone

TRH: Thyrotropin-releasing hormone

T4: Tiroksin

T3: Triiyodotironin

USG: Ultrasound

YN: Yanlış Negatif

YP: Yanlış Pozitif

ÖZET

Giriş: Erişkinde palpe edilebilen tiroid nodüllerinin oranı %3-7 olmasına rağmen son yıllarda hastalıkların tanısında görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile birçok asemptomatik hastada tiroid nodülü saptanmaktadır (1). İnce iğne aspirasyon biyopsinin (İAB) tiroid nodüllerinin malignite açısından değerlendirilmesinde en uygun maliyetli ve en az invazif yöntem olduğu kabul edilmiştir.

Amaç: Tiroid nodüllerinde maligniteye ve İAB yanlış negatifliğine (YN) etki eden faktörleri ve İAB değerlendirmesinde kullanılan The American Thyroid Association Guideline 2006 (ATA 2006) ve Bethesda Sistemi sonuçlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada ocak 2005 ve aralık 2013 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde, tiroidektomi uygulanmış, ardışık 1504 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Erkek cinsiyet, servikal lenfadenopati (LAP) varlığı, solid nodül yapısı, mikrokalsifikasyon, hipoekoik ve soğuk nodül olması malignite için risk faktörleri olduğu bulundu. Ayrıca çok değişkenli analizde, tiroid kanser riski; indeks nodülde mikrokalsifikasyon olması ile 1.7 kat, hipoekoik olması ile 2.6 kat, solid olması ile 1.7 kat ve servikal LAP olması ile 4.6 kat artmaktadır. Dört cm ve daha büyük nodüllerde YN %7, 4cm den küçük nodüllerde ise %3'dür. Bethesda öncesi dönemde YN oranı %3.2, sensitivitesi %91, spesifitesi %60, pozitif prediktif değeri (PPD) %34, negatif prediktif değeri (NPD) ise %97, doğruluk %66 olarak hesaplandı. Bethesda Sisteminde YN oranı %4.9, sensitivitesi %95, spesifitesi %39, PPD %41, NPD %95, doğruluk %57 olarak hesaplandı.

Çıkarım: Erkek cinsiyet, servikal LAP, solid nodül, mikrokalsifikasyon, hipoekoik ve soğuk nodül olması malignite için risk faktörleridir. Nodül boyutu yanlış negatif sonuçlarda önemli bir faktördür. ATA 2006 ve Bethesda sistemi sonuçlarımız birbirine yakındır. Hastanemizin ilgili disiplinlerinin BS konusundaki deneyimi bu çalışmanın sonuçlarının da analizi ile giderek artacaktır.

ABSTRACT

Background: Although the rate of palpable thyroid nodules in adults were 3-7%, thyroid nodules are detected in many asymptomatic patients with more frequent use of imaging techniques in the diagnosis of disease in recent years. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is accepted the most cost effective and the less invasive method for the evaluation of thyroid nodules in terms of malignancy.

Aim: We aimed to investigate the factors which affect malignancy of thyroid nodules and false negativity (FN) of FNAB and the comparison of results from The American Thyroid Association Guideline 2006 (ATA 2006) and Bethesda System which are used in FNAB assessment.

Materials and methods: In this study, 1504 consecutive patients who were performed thyroidectomy, between January 2005 and December 2013 in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital General Surgery Department were examined retrospectively.

Results: Male gender, cervical lymphadenopathy (LAP) presence, solid nodule structure, microcalcifications, hypoechoic and cold nodules presence were found to be associated with malignancy. In addition in the multivariate analysis, the risk of thyroid cancer increases 1.7 times due to microcalcification presence in the index nodule; 2.6 times when nodule is hypoechoic; 1.7 times when nodule is solid and 4.6 times due to cervical LAP presence in the nodule. FN is 7% in nodules greater than or equal to 4cm and is 3% in nodules smaller than 4cm. In the period before Bethesda; the rate of FN was 3.2%, sensitivity was 91%, specificity was 60%, positive predictive value (PPV) was 34%, negative predictive value (NPV) was 97% and accuracy was 66%. In Bethesda System; the rate of FN was 4.9%, sensitivity was 95%, specificity was 39%, PPV was 41%, NPV was 95% and accuracy was 57%.

Conclusion: Male gender, cervical LAP, solid nodule structure, microcalcifications, hypoechoic and cold nodules presence were found to be associated with malignancy. Nodule size is an important factor in false negative results. ATA 2006 and the Bethesda System, our results are close to each other.

The experience of the related disciplines of our hospital will gradually increase also along with the analysis of results of this study.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Erişkinde palpe edilebilen tiroid nodüllerinin oranı %3-7 olmasına rağmen son yıllarda hastalıkların tanısında görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile birçok asemptomatik hastada tiroid nodülü saptanmaktadır (1). Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde temel yaklaşım nodülün benign malign ayırımının yapılması ve uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin (İAB) tiroid nodüllerinin benign malign ayırımında kullanılan en uygun maliyetli ve en az invazif yöntem olduğu kabul edilmektedir (2,3).Tiroid nodüllerinin çoğu benignidir. American Thyroid Association Guideline 2009'da (ATA 2009) tiroid nodüllerinde yaş, cinsiyet, radyasyon öyküsü, aile öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak %5-15 oranında tiroid kanseri olabileceği bildirilmiştir (4).

Tiroid İAB sitopatolojik değerlendirilmesinde, Bethesda sınıflamasından önceki dönemde klinikler arasında farklılıklar mevcuttu ancak günümüzde Bethesda Sınıflaması (BS) tiroid nodüllerinin İAB sitopatolojik değerlendirilmesinde birçok klinik tarafından kabul görmüştür ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmamızdakliniğimizde tiroid cerrahisi uygulanan hastaların İAB değerlendirmesinde kullanılan The American Thyroid Association Guideline 2006 (ATA 2006) ve BS sonuçlarının karşılaştırılması ve tiroid nodüllerinde maligniteye ve İAB yanlış negatifliğine etki eden faktörlerin araştırılmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

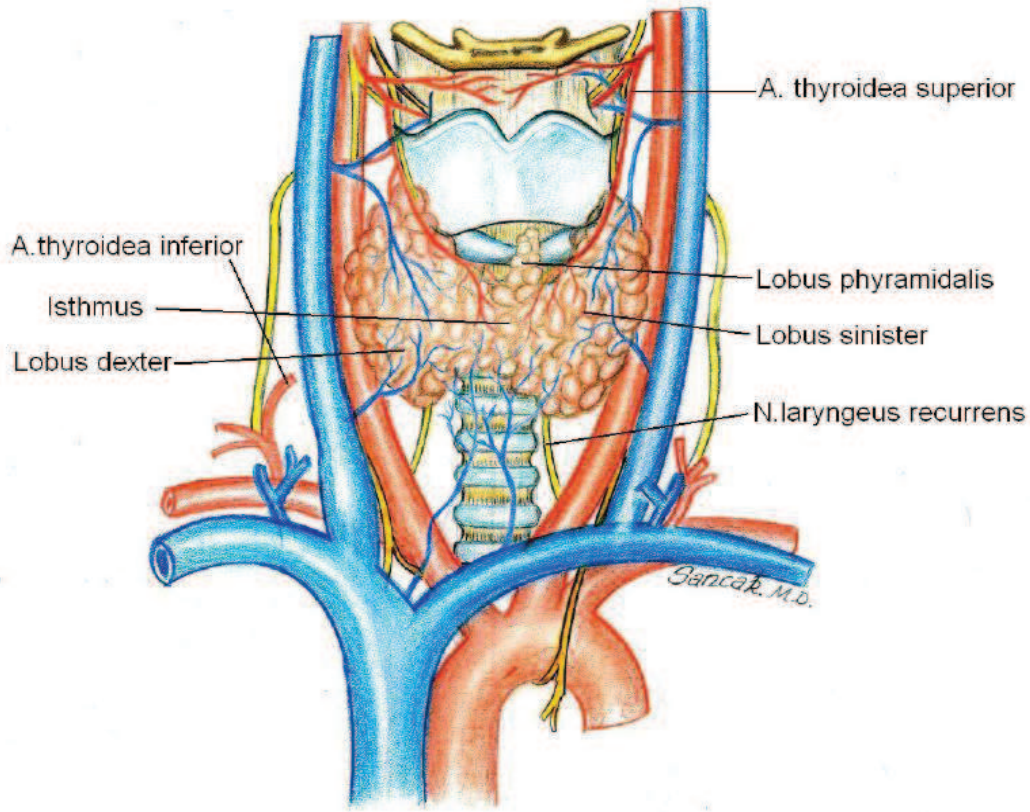
2.1 Tarihçe, Anatomi, Embriyoloji, Fizyoloji

Guatr milat öncesi yıllarda bilinmesine rağmen tiroid bezi ilk defa Rönesans döneminde İtalyanlar tarafından tanımlanmıştır. Ondokuzuncu yüzyılın ilk yarısına kadar tiroidektomiler %40'lara varan mortalite ile yapılmıştır. Ancak 19.yüzyılın ikinci yarısından itibaren Billroth, Kocher ve Halsted çalışmalarını tiroidin vasküler anatomisi üzerinde yoğunlaştırmış ve cerrahi tekniği geliştirmişlerdir. Kocher 1909 yılında, tiroid cerrahisi üzerine çalışmaları için Nobel ödülü almıştır. Bu dönemden sonra hızla artan anatomi bilgisi ve gelişen cerrahi aletler sayesinde tiroidektomi mortalitesi çok azalmış ve çok daha kolay yapılabilir hale gelmiştir (5). Günümüzde tiroid cerrahisi genel cerrahideki modern tekniğin, yöntem ve deneyimin, anestezinin, asepsi ve antisepsinin gelişmesine paralel olarak ilerlemiş ve tiroidektomilerdeki mortalite ve morbidite oranları azalmıştır (6). Tiroidektomi birçok klinikte yapılabilmektedir.

Tiroid bezi, trakea ön tarafında, C5-T1 vertebralar arasında, strapkaslarının arkasında yer alır. Erişkinlerde normal ağırlığı 20-25 gram olmakla beraber, bu vücut ağırlığı ve iyot alımına bağlı olarak değişebilmektedir. Sağ ve sol olmak üzere iki lobtan oluşan tiroid bezi istmus ile birbirine bağlanır ve istmustan yukarı doğru piramidal lop olabilir. Literatürde, insanlarda piramidal lobun, %15 ile %75 arasında bulunabileceğini bildiren yayınlar vardır (7,8). Zuckerkandl tüberküleri tiroid loblarının arka lateral uzantısıdır ve rekürren laringeal sinir (RLS) ile yakın komşulukları vardır (9). Her iki tiroid lobun süperior ve inferior komşuluğunda, posteriorda birer adet olmak üzere genellikle 4 adet paratiroid bezi bulunur.

Tiroid cerrahi kapsülü derin servikal fasyadan oluşan pretrakeal fasyanın uzantısıdır. Pretrakeal fasya tiroid loblarının posteriorunda kalınlaşarak; lobların krikoid kartilaja tutunmasını sağlayan Posterior Süspansör Ligamenti (Berry ligamenti) oluşturur (10).

Tiroid bezini Superior ve İnferior tiroid arterler besler. Nadiren Tiroidea ima denilen üçüncü bir arter bulunur. Superior tiroid arter, eksternal karotis arterin ilk dalı iken İnferior tiroid arter, subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan çıkar. RLSinferior tiroid arterin anteriorundan, posteriorundan ya da dalları arasından geçebilir (11). RLS'ler larinksin krikotiroid kası dışındaki intrinsek kaslarını inerve eder ve hasarlanmasında o taraf vokal kordda paralizi ortaya çıkar. Tiroidektomi esnasında RLS yaralanması olabileceği için rekürren sinirler görülerek korunmalıdır. Literatürde tiroidektomi sırasında %28'lere varan RLS yaralanmaları bildirilmiştir (12,13).



Şekil 1: Tiroidbezi anatomisi (Gray's Anatomy, Williams 1992)(14).

Tiroidin venöz drenajı ise süperior, inferior ve median tiroid venlerle olur. Süperior ve median tiroid ven internal juguler vene; inferior tiroid ven ise brakiosefalik vene açılır. Lenfatik drenajı ise pretrakeal, paratrakeal, prelaryngeal, parasternal ve derin servikal lenf nodlarına olur (14).

Primitif farinks ve nöral krestten köken alan tiroid bezi 1. ve 2. faringeal poşlar arasındaki primitif farinksin tabanından başlayıp, aşağıya doğru bir yol izleyerek gelişmesini tamamlar. Bezin esas gövdesi, primitif farinksin endoderm tabakasının epitelyum hücrelerinden oluşur. Gestasyonun 11-12. haftalarında follikül formasyonu görülür ve iyot konsantrasyonu ile hormon sentezi başlar (15,16).

Tiroid dokusu lümeninde kolloid ve çevresinde tek katlı küboidal-kolunmar epitelyum ile çevrili foliküllerden oluşmaktadır ve en dışta bazal membran bulunur. Folikül hücresine tirozit denir ve triyodotironin (T3), tiroksin (T4) salgılar. Foliküllerin arasında kalsitonin sentezleyen parafoliküler C hücreleri bulunur (17,18).

Tiroid bezi, ana hormonları olan T4 ve T3 salgılayarak tüm dokularda metabolizma hızını etkiler. Bu hormonların artışı metabolizmayı hızlandırır, azalması ise yavaşlatır. T4 ve T3 salgısı ön hipofiz hormonu olan tiroid uyarıcı hormon (thyroid stimulating hormone: TSH) tarafından uyarılır. TSH salgılanması ise T3 ve T4 tarafından doğrudan baskılanır (negatif feedback). Hipotalamustan salınan tirotropin serbestleştirici hormon (thyrotropin releasing hormone: TRH) TSH salgısını uyarır. Tiroid hormonu sentezi için dışarıdan yeterli iyot alınması gerekir. Tiroid hormonu üretimi başta iyot olmak üzere çeşitli fizyolojik, patolojik ve farmakolojik faktörlerin etkisi altındadır (19).

2.2 Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

2.2.1 Epidemiyoloji

Tiroid nodülleri, tiroid bezi içinde palpasyon ve/veya ultrasound (USG) ile saptanan, çevredeki parankimden farklı bir lezyon olarak tanımlanır (4).Yapılan çalışmalarda palpabl tiroid nodülü prevalansının, dünyanın diyetinde yeterli iyot bulunan bölgelerinde yaşayankadınlarda yaklaşık %5, erkeklerde ise %1 olduğu bildirilmiştir (20,21). Ancak insanların %67'sinde ise asemptomatik ve

nonpalpable olduğu halde bir yada daha fazla tiroid nodülüolacabileceği bildirilmektedir (22).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada herhangi bir sebeple hayatını kaybeden 101 kişiye otopsi yapılmış ve vakaların 36'sında (%35.6) papiller tiroid kanseri (PTK)saptandığını bildirilmiştir (23). Ülkemizde yapılan otopsi çalışmasında ise 108 vakanın 36'sında (%33.3) tiroid nodülü, 4 (%3.7) vakada ise PTK saptandığı bildirilmiştir (24). Aynı boyuttaki palpabl olmayan tiroid nodüllerinin palpabl olan nodüller ile aynı oranda malignite riski taşıdığı bildirilmiştir (25).

Son yirmi yıl içerisinde, USG nin yaygınlaşması ve palpabl olmayan tiroid nodüllerinin de saptanmasının artması ile birlikte neredeyse her iki kişiden birinde tiroid nodülü tespit edilmektedir (26). Saptanan nodüllerin değerlendirilmesinde temel yaklaşım nodülün benign malign ayırımının yapılması ve uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesidir. Klinik olarak tanımlanan nodüllerin %95 benign, %5 malign olduğu bildirilmektedir (1). Tiroid kanserleri nispeten seyrek, tüm kanserlerin %1'den daha az olduğu ve kansere bağlı ölümlerin <0,5% nedeni olduğu hesaplanmaktadır (27).

Benign tiroid nodüllerinin en sık nedenleri olarak kolloidal nodül, tiroiditler, basit veya hemorajik kistler, foliküler adenom (FA) sayılabilirken; malign tiroid nodüllerinin en sık sebepleri papiller tiroid kanseri (PTK), Foliküler kanser (FK), Medüller kanser (MK) ve daha nadir olarak Anaplastik kanser (AK), Tiroid Lenfoması (TL)ve Metastatik kanserler olarak bilinmektedir (28).

2.2.2 Anamnez ve fizik muayene

Tiroid nodülü değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenedir. Her hastanın anamnezi alınırken çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu için tüm vücut işınlaması, tiroid kanseri aile öyküsü (MK veya PTK) veya birinci derece akrabalarında tiroid kanser sendrom öyküsü (örn. Cowden Sendromu, Familyal Polipozis, Gardner Sendromu, Multiple Endokrin Neoplazi-MEN vs.), çocukluk veya adölesan çağda iyonize radyasyon etkisi altında kalma sorgulanmalıdır (4). Nefes darlığı, nodülün

hızlı büyümesi, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve öksürük şikayetleri hekimi uyarmalıdır. Anamnezde hipotiroidi veya hipertiroidi hikayesi bulunmasının kişinin tiroid kanseri olma riskini değiştirmedığı düşünülmektedir (29).

Hasta yaşının 20 den küçük 70 den büyük olması, erkek cinsiyet, fizik muayenede anormal servikal lenfadenopati (LAP), vokal kord paralizi varlığı, fiks nodül olması tiroid nodülünde artan malignite riskiyle birlikte (2,28).

2.2.3 Laboratuvar tanı

Tiroid nodülü olan hastaların değerlendirilmesinde serum TSH düzeyi mutlaka çalışılmalıdır. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Associazione Medici Endocrinologi (AME), ve European Thyroid Association (ETA), guideline 2010'da (AACE/AME/ETA Guidelines 2010) TSH seviyesi düşük bulunan hastalarda malignite olasılığında düşük olduğunu bildirilmiştir (2). ATA 2009'da serum TSH düzeyi düşük bulunan hastalara tiroid sintigrafisi yapılarak sıcak, soğuk ve ılık nodül ayrımı yapılması tavsiye edilir. Sıcak nodüllere medikal tedavi uygulanırken soğuk ve ılık nodüllere tanısal USG yapılması tavsiye edilir (4).

Serum tiroglobulin (Tg) seviyesi birçok tiroid hastalığında yükselebilir. Bu yüzden tiroid kanseri için duyarlı ve nonspesifik olduğu bildirilmiştir (30). Serum kalsitonin seviyesinin de rutin olarak her hastada ölçülmesinden ziyade; ailesel Medüller kanser öyküsü veya MEN öyküsü bulunanlarda çalışılması tavsiye edilmektedir (4).

2.2.4 Görüntüleme yöntemleri

Tiroid nodül şüphesinde, nodüler guatrda veya bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve benzeri yöntemlerle insidental olarak bulunan tiroid nodüllerinde tanısal tiroid USG yapılması önerilir (31). USG tiroid lezyonlarını tespit etmek, boyutlarını ölçmek, yapısını belirlemek ve tiroid bezdeki diffüz değişiklikleri değerlendirmek için en hassas tetkiktir (32,33). ATA 2009 USG'nin; gerçekten tiroid nodülü mevcut mudur?, nodülün genişliği nedir?,

nodülün benign yada malign özellikleri var mıdır?, %50'den fazlası kistik midir?, nodül tiroid bezin posterioruna mı yerleşmiştir? sorularına yanıt vermesi gerektiğini savunmuştur (4).

Tiroid sintigrafisi iyot (I^{131}) veya Teknesyum (Tc^{99}) kullanılarak yapılabilir, ancak Tc^{99} tiroid sintigrafisi için daha çok tercih edilen bir maddedir (34). Tiroid sintigrafisine göre soğuk ve indeterminate (ılık) nodüllerde tiroid kanseri riski %3 ile %15 arasında iken, sıcak nodüller klinik olarak malign lezyonlara işaret etmediği düşünülmektedir (35-38). Özellikle son dekatta tiroit USG ve İAB nin artan kullanımı ile TS'nin, nodüllerin karakterizasyonundaki kullanımı belirgin azalmıştır (39).

AACE/AME/ETA Guideline 2010 nodüler tiroid hastalıklarında MRG ve BT'nin rutin olarak kullanılmasını tavsiye etmemiş; bunların ileri durumdaki malign lezyonlarda, çok nadiren tanısal olabileceğini bildirmiştir. MRG ve BT ancak nodüler guatrın substernal uzantısı veya nodülün boyut değerlendirmesinde klinik olarak değeri olabilir (2).

2.2.5 İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İAB)

Tiroid nodülleri sık rastlanan ve klinik olarak tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Palpasyonla muayenede normal olan bezlerin çoğunda USG ile küçük nodüllerin saptanması nodüler guatrınyaygınlık ve önemini gösterir. Klinik pratikte tiroide bir nodül saptandığında en çok korkulan bunun malign olabileceğidir. İAB nin tiroid nodüllerinin malignite açısından değerlendirilmesinde en uygun maliyetli ve en az invazif yöntem olduğu kabul edilmiştir (2,3).

İAB'nin rutin kullanımından önce cerrahi olarak rezeke olan tiroid nodüllerinin kötü huylu olanlarının oranı %14 iken; mevcut İAB yöntemi ile kötü huylu olan nodüllerin oranı %50'yi geçmiş olduğu bildirilmiştir (40,41).İğnenin doğrudan istenilen bölgeye gönderilmesi, major damar sahalarından uzak durulması, biyopsinin santral nekroz alanlarından uzak bölgelerden alınmasını sağlaması nedeniyle son yıllarda USG eşliğinde İAB tercih edilmektedir (42).

Retrospektif çalışmalarda USG eşliğinde yapılan İAB'leri, palpasyonla yapılanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük oranlarda tanısal olmayan (nondiagnostik) ve yanlış negatif (YN) sitolojik sonuçlar bildirilmiştir (43,44).

Mikrokalsifikasyon içeren 1 cm ve üzeri nodüllere; 1cm'den büyük hipoekoik solid nodüllere; şüpheli USG bulguları olan 1,5 cm ve üzeri miks kistik solid nodüllere; ATA 2009'da İAB yapılması tavsiye edilmiştir. Bununla beraber yüksek risk öyküsü olan (aile/tiroid kanser öyküsü, radyoterapi öyküsü vs.)ve şüpheli USG bulguları olan 5mm üzeri nodüllere ve anormal servikal lenf nodu bulunan hastalarda İAB yapılması tavsiye edilmiştir (4).

Sitopatologların İAB tanılarını hekimlere kısa ve öz, belirsizliğe yer vermeden ve klinik yönden işe yarar bir biçimde aktarması önemlidir. Bethesda sınıflaması öncesi, tiroid İAB terminolojisi laboratuvarlar arasında kayda değer farklılıklar göstermekteydi. Bazen karışıklıklar ortaya çıkmakta ve çok sayıdaki enstitüler arasında klinik yönden anlamı olan bilgilerin paylaşımında sorun olmaktaydı. National Cancer Institute (NCI), 2007 yılında Bethesda'da yapılan konferansta ortak bir terminolojinin geliştirilmesi kararlaştırıldı. İlk olarak 1988'de NCI konferansında; servikal sitoloji tanılarının raporlanmasında kullanılmak üzere geliştirilen Bethesda Sistemi örnek oldu. Bu sistemde İAB sonuçları 6 farklı tanısal kategoride toplanmış, olası malignite riskleri ve genel yaklaşım belirtilmiştir (45,46, tablo 1).

İAB ile malign lezyonların yaklaşık üçte birine tanı konulamadığı bundan dolayı hastaların yakın takip edilmesi, klinik olarak malignite şüphesi devam ediyor ise İAB'nin tekrarlanması önerilmiştir (47). İAB'nin yanlış pozitif (YP) ve yanlış negatif sonuçları İAB'nin zayıf noktalarıdır. Bethesda sınıflamasında; İAB sitopatolojik incelemesinde benign olarak raporlanmasına rağmen histopatolojik incelemede malign sonuç ortaya çıkması (Yanlış negatif) oranı en fazla %3 bildirilmiştir. Yine yanlış pozitif oranının %1-3 arası olabileceği bildirilmiştir (45).

2.2.6 Cerrahi tedavi

Tiroid nodüllerinde cerrahi tedavi endikasyonları başta malignite ve şüphesi olmak üzere, kozmezin düzeltilmesi, bası belirtilerinin ortadan kaldırılması, hipertiroidinin tedavisi olarak kabul edilmektedir (48). Cerrahi endikasyon konulan hastada tiroidektomi genişliğine karar verilirken; hastanın yandaş hastalıkları ve tercihi göz önünde bulundurulmalı; en az morbidite ile en uygun cerrahi işlem seçilmelidir.

Tablo 1: Tiroid Sitopatoloji Raporlamada Bethesda Sistemi: önerilen tanı kategorileri (46).

1. Tanısal olmayan yada Yetersiz
Sadece kist sıvısı
Hücre içermeyen örnek
Diğerleri (yoğun kan içeriği, pıhtılaşma artefaktları vs.)
2. Benign
Benign foliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, kolloid nodül vs.)
Lenfositik (Hashimoto) Tiroidit ile uyumlu (klinik bulguların uyumluluğu koşuluyla)
Granulomatöz (Subakut) Tiroidit ile uyumlu
Diğerleri
3. Önemi Belirsiz Atipi yada Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon
4. Foliküler Lezyon yada Foliküler Lezyon Şüphesi
Hurtle Hücreli (Onkositik) tip ise belirtilir
5. Malignite Şüphesi
Papiller Tiroid Kanseri şüphesi
Medüller Kanseri şüphesi
Metastatik Kanseri şüphesi
Lenfoma şüphesi
Diğer
6. Malign
Papiller Tiroid Kanseri
Az Diferansiye Kanseri
Medüller Kanseri
Anaplastik Kanseri
Squamöz Hücreli Kanseri
Metastatik kanser
Non-Hodgkin Lenfoma
Diğer

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya ocak 2005 ve aralık 2013 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde, tiroidektomi uygulanmış, ardışık 1504 hasta retrospektif olarak dosya taranarak ve hastanemiz otomasyon sistemi kullanılarak dahil edilmiştir.

Hastaların demografik bilgileri, ameliyat öncesi yapılan tiroid USG, Tiroid sintigrafisi, tiroid İAB sonuçları, ameliyat bilgileri ve ameliyat piyesi patoloji sonuçları, ameliyat sonrası oluşan komplikasyonlar incelendi. Tiroid kanseri dışında tiroidektomi yapılan diğer baş boyun maligniteleri çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar aile öyküsü, baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü (olan ve olmayan), cinsiyet ve yaş (<65 ve ≥65) olarak ayrıldı. Ameliyat öncesi tiroid fonksiyon testlerine (TFT) bakılarak hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroid olarak üçe ayrıldı. Ameliyat öncesi Tg değerleri çalışılmış olan hastalar, yüksek Tg ve normal Tg olarak ikiye ayrıldı. Palpabl servikal lenf nodu varlığı ve USG'de servikal lenf nodu varlığı incelendi. Ameliyat öncesi bakılan tiroid USG'de tiroid nodülleri; boyut, yapı ve sayı açısından değerlendirildi. Klinik, USG ve İAB ile incelenerek değerlendirilen nodüller indeks (hedef) nodül olarak tanımlandı. İndeks nodülün büyüklüğü ≥40mm ve <40mm olmak üzere iki grupta değerlendirildi. İndeks nodülün iç yapısı solid, kistik ve kistik komponent içeren semisolid (miks) olarak iki grupta değerlendirildi. İndeks nodülün ekojenitesine göre hipoekoik ve diğerleri (İzo/hiper/miks/aneikoik) olarak iki gruba ayrıldı. Nodülün tek ve multinodüler oluşu da iki grupta değerlendirildi. Yine indeks nodülde mikrokalsifikasyon bulunmasına göre ikiye ayrıldı. Tiroid sintigrafi sonuçları incelenerek radyoaktif maddenin tutulumunun artmış olduğu olgular sıcak nodül, azalmış olan olgular soğuk nodül, normal olanlar ise izoaktif (ılık) nodül olarak değerlendirildi. Bütün bu değerler ameliyat patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak tiroid nodüllerinde maligniteye etki eden faktörler incelendi.

Hastaların tümünde İAB'si, USG eşliğinde, cilt temizliğini takiben lokal anestezi yapılmaksızın, 22 G (siyah uç) uçlu 10 cc veya 20 cc lik enjektör ile uygulanmış ve elde edilen yayma preparatlar %95 etil alkol bulunan şalelerin içine konarak fiske edildikten sonra Papanicolau yöntemi ile boyanarak değerlendirilmiştir. İAB indeks nodülden ve USG'de görülen malignensi düşündüren mikrokalsifikasyonlu, hipoekojenik ya da solid nodüllerden yapılmıştı. Her grubu en az 10 hücreden oluşan minimum 6 grup foliküler hücre bulunduran örnekler yeterli kabul edilmiştir. İAB patoloji sonuçları Bethesda sınıflaması ve Bethesda sınıflaması öncesi olarak ikiye ayrıldı. Bethesda sınıflaması öncesi dönemde tiroid nodülleri sitopatolojik olarak benign, malign, malignite şüphesi (MŞ), tanısal olmayan, foliküler neoplazi (FN) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştı (49). Bethesda sınıflamasında ise benign, malign, malignite şüphesi, tanısal olmayan, foliküler neoplazi/foliküler neoplazişüphesi (FN/FNŞ) ve önemi bilinmeyen atipi/foliküler lezyon (ÖBA/FL) olmak üzere 6 gruba ayrılmıştı (45,46).

Patoloji sonuçlarında tiroid foliküler kanser, papiller tiroid kanseri, medüller kanser, anaplastik kanser, lenfoma olguları, malign; nodüler koloidal guatr, hiperplazi, adenom, hurtle hücreli adenom, tiroidit (Hashimoto tiroiditi, De Quervain tiroidit, lenfositik tiroidit vs.), kist şeklindeki raporlar benign kabul edildi. Tiroid kanserinin histopatolojik çapına göre mikrokanser (histopatolojik çapı 10 mm ve daha küçük olan kanser), klinik kanser (histopatolojik çapı 10 mm'den büyük olan kanser) olarak ikiye ayrıldı. İAB yapılan hastalarda indeks nodül dışında bir kanser odağı tespit edildi ise insidental kanser olarak kabul edildi. Tüm hastaların ameliyat piyesi patoloji sonuçları ve İAB sitoloji sonuçları karşılaştırıldı. Preoperatif tiroid İAB'nin postoperatif teşhis üzerindeki sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD), doğruluk (accuracy), yanlışnegatiflik, yanlış pozitiflik değerleri tüm hastalar için ve ayrıca Bethesda sınıflaması ve Bethesda sınıflaması öncesi dönemi için ayrı ayrı incelendi.

İAB nin tanısal bulguları malign, malignite şüphesi, foliküler neoplazi/foliküler neoplazişüphesi, önemi bilinmeyen atipi/foliküler lezyon ile uyumlu iken histolojik

olarak da malignite ile eşleştigi zaman gerçek pozitif (GP) ; İAB tanısal olarak benign bulunduysa ve histolojik olarak da benign olarak eşleştirse gerçek negatif (GN) kabul edildi. İAB tanısal olarak malign, malignite şüphesi, foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi, önemi bilinmeyen atipi/foliküler lezyon ile uyumlu iken histolojik olarak benign bulunduysa yanlış pozitif (YP); İAB benign tanı aldıysa ancak histolojik olarak malign bulunduysa yanlış negatif (YN) kabul edildi (50).

Testinin gücü ve yeterliliği ile ilgili yapılan; sensitivite, spesifite,PPD, NPD, doğruluk değerlerinin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanılmıştır;

$$\text{Sensitivite} = GP / (GP + YN)$$

$$\text{Spesifite} = GN / (GN + YP)$$

$$\text{Pozitif Prediktif Değer} = GP / (GP+YP)$$

$$\text{Negatif Prediktif Değer} = GN / (GN +YN)$$

$$\text{Doğruluk} = (GP+GN) / (GP+GN+YP+YN)$$

Ameliyat sonrası klinik seyir ve laboratuvar değerlerine bakılarak komplikasyonlar (hipokalsemi, vokal kord paralizisi, kanama gelişen hastalar ve trakeostomi açılan hastalar, vs.) incelendi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's exact testi, çok değişkenli analizde Backward Stepwise yöntemi kullanıldı. Çalışmada 0.05'den daha az olan p değerleri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2005 ve Aralık 2013 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde, tiroidektomi uygulanmış, ardışık 1504 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların 90 tanesinin yaş ve cinsiyet bilgileri hariç hiçbir demografik yada laboratuvar, USG, TS, İAB, ameliyat, patoloji bilgisine ulaşılamadı.

Tiroidektomi yapılan 1504 hastanın 1179'i kadın (%78), 325'i erkek (%22) idi. Hastaların ortalama yaşı 48 (14-94) yıl olarak bulundu. 1375 hastanın histopatoloji sonucuna ulaşıldı. Yaşı 65'in altında olan 1196 (%87) hastanın 874'ünün (%73) histopatoloji sonucu benign iken 322'si (%27) malign bulundu. Yaşı 65 ve üstünde olan 179 (%13) hastanın histopatoloji sonuçlarında 127 (%71) benign iken 52'si (%29) malign bulundu. Yaş ile malignite oranı arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.589$, Tablo 2).

Yaş	Sayı(%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
<65	1196 (87)	874 (73)	322 (27)	0.589
≥65	179 (13)	127 (71)	52 (29)	
Toplam	1375 (100)	1001 (73)	374 (27)	

Tablo 2: Yaş-tiroid kanseri ilişkisi

Tiroid kanseri cinsiyet ilişkisini incelediğimizde; hastaların 298'i (%22) erkek, 1077'si (%78) kadın bulundu. Erkeklerin 205'inin (%69) histopatoloji sonucu benign iken 93'ü (%31) malign olarak bulundu. Kadınların ise 796'sı (%74) benign, 281'i (%26) malign olarak bulundu. Erkeklerde malignitenin anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($p=0,047$, tablo 3).

Cinsiyet	Sayı(%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Erkek	298 (22)	205 (69)	93 (31)	0,047
Kadın	1077 (78)	796 (74)	281 (26)	
Toplam	1375 (100)	1001 (73)	374 (27)	

Tablo 3: Cinsiyet-tiroid kanser ilişkisi

Hastaların 10 (%1) tanesinde aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü olanların 5'i (%50) histopatolojik olarak malign iken 5'i (%50) benign bulundu. Aile öyküsü ile malignite oranı arasında anlamlı fark bulunamadı (p= 0.15, tablo 4).

Aile öyküsü	Histopatoloji		Toplam(%)	P değeri
	Benign (%)	Malign(%)		
Yok	939 (73)	355 (27)	1294 (99)	0.15
Var	5(50)	5 (50)	10 (1)	
Toplam	944 (72)	360 (28)	1304 (100)	

Tablo 4: Aile öyküsü-tiroid kanser ilişkisi

Hastaların 13 (%1) tanesinde baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü mevcuttu. Radyasyon öyküsü olanların 7'si (%54) histopatolojik olarak malign iken 6'sı (%46) benign bulundu. Radyasyon öyküsü ile malignite oranı arasında anlamlı olmasada yakın ilişki bulundu (p= 0.055, tablo 5).

Radyasyon öyküsü	Histopatoloji		Toplam(%)	P değeri
	Benign(%)	Malign(%)		
Yok	938 (73)	353 (27)	1291 (99)	0,055
Va	6 (46)	7 (54)	13 (1)	
Toplam	944 (72)	360 (28)	1304 (100)	

Tablo 5: Radyasyon öyküsü-tiroid kanser ilişkisi

Nodül sayısı ile kanser ilişkisini incelediğimizde; 180 (%15) tane tek nodül, 1003 (%85) tanesinin multinodüler olduğu görüldü. Tek nodüllerin 39 (%22) tanesi malign, 141'i (%78) benign iken, multinodüler olanların 174 (%17) tanesi malign, 829'u (%83) benign bulundu. Tek nodül olması ile multinodüler olması arasında anlamlı fark bulunamadı (p= 0.171, tablo 6).

Nodul sayısı	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Tek nodul	180 (15)	141 (78)	39 (22)	0.171
Multinodüler	1003 (85)	829 (83)	174 (17)	
Toplam	1183 (100)	970 (82)	213 (18)	

Tablo 6: Nodül sayısı-tiroid kanser ilişkisi

İndeks nodül boyutu ile tiroid kanser ilişkisi incelendiğinde; 879 (%76) nodülün boyutunun 4cm'den küçük, 274 (%24) nodülün boyutunun 4 cm ve daha büyük olduğu görüldü. 4cm'den küçük nodüllerin 706'sı (%80) benign, 173'ü (%20) malign bulundu. 4cm ve daha büyük nodüllerin ise 233'ü (%85) benign, 41'i (%15) malign bulundu. Nodül boyutu ile malignite oranı arasında anlamlı fark bulunamadı (p= 0.091, tablo 7).

Boyut	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
<4cm	879 (76)	706 (80)	173 (20)	0,091
≥4cm	274 (24)	233 (85)	41 (15)	
Toplam	1153 (100)	939 (81)	214 (19)	

Tablo 7: Nodül boyutu-tiroid kanser ilişkisi

İndeks nodül boyutu ile yanlış negatiflik ilişkisi incelendiğinde; İAB'de 183 (%72) benign sonucun 4cm'den küçük nodül, 70 (%28) benign sonucun ise 4cm ve daha büyük nodül olduğu bulundu. İAB sonucu benign olan, 4cm'den küçük nodüllerden 178'i (%97) benign, 5'i (%3) ise malign histopatolojiye sahipti. İAB sonucu benign olan, 4cm ve daha büyük nodüllerin ise 65'i (%93) benign, 5'i (%7) histopatolojiye sahipti. Nodül boyutu ile yanlış negatif oranı arasında anlamlı fark bulunamadı (p= 0.145, tablo 8).

Nodül boyutu	Sayı (%)	Histopatoloji(%)		P değeri
		GN*	YN**	
< 4 cm	183 (72)	178 (97)	5 (3)	0.145
≥ 4 cm	70 (28)	65 (93)	5 (7)	
Toplam	253 (100)	243 (96)	10 (4)	

Tablo 8: Nodül boyutu yanlış negatiflik ilişkisi

*GN: Gerçek negatif, **YN: Yanlış negatif

Servikal lenfadenopati (LAP) kanser ilişkisini incelediğimizde; 74 (%7) hastada servikal LAP olduğu, 1031 (%93) hastada servikal LAP olmadığı görüldü. Servikal LAP olanların 41'i (%55) malign iken, servikal LAP olmayanların 167'si (%16) malign bulundu. Servikal LAP malignite oranı arasında anlamlı fark bulundu (p<0.01, tablo 9).

Servikal LAP	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Var	74 (7)	33 (45)	41 (55)	<0.01
Yok	1031 (93)	864 (84)	167 (16)	
Toplam	1105 (100)	897 (81)	208 (19)	

Tablo 9: Servikal lenfadenopati (LAP)-tiroid kanser ilişkisi

Nodül eko yapısı kanser ilişkisini incelediğimizde; İndeks nodüllerden; 535 (%50) tanesinin solid nodül, 534 (%50) tanesinin kistik ve miks (solid kistik) nodül olduğu görüldü. Solid nodüllerin 131'i (%25) malign iken, kistik ve miks nodüllerin 72'si (%14) malign bulundu. Solid nodül malignite oranı arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.01$, tablo 10).

Eko yapısı	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Solid	535 (50)	404 (75)	131 (25)	<0.01
Kistik/Miks	534 (50)	462 (86)	72 (14)	
Toplam	1069 (100)	866 (81)	203 (19)	

Tablo 10: Nodül eko yapısı-tiroid kanser ilişkisi

Nodül eko yapısı yanlış negatiflik ilişkisini incelediğimizde; İAB sonucu benign olan 94 (%39) solid nodülde yanlış negatiflik oranı 5 (%5) iken, İAB sonucu benign olan 146 (%61) kistik/miks nodülde yanlış negatiflik oranı 5 (%3.5) bulundu. Nodül eko yapısı ile yanlış negatiflik arasında anlamlı fark bulunamadı ($p= 0.519$, tablo 11).

Eko yapısı	Sayı (%)	Histopatoloji (%)		P değeri
		GN*	YN**	
Solid	94(39)	89(95)	5(5)	0.519
Kistik/Miks	146(61)	141(96.5)	5(3.5)	
Toplam	240	230(96)	10(4)	

Tablo 11: Eko yapısı yanlış negatiflik ilişkisi (*GN: Gerçek negatif, **YN: Yanlış negatif)

Mikrokalsifikasyon kanser ilişkisini incelediğimizde; 254 (%24) nodülde mikrokalsifikasyon olduğu, 803 (%76) nodülde ise mikrokalsifikasyon bulunmadığı görüldü. Mikrokalsifikasyon olan nodüllerin 73'ü (%29) malign iken, mikrokalsifikasyon bulunmayan nodüllerin 126'sı (%16) malign bulundu. Mikrokalsifikasyon olan nodül malignite oranı arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$, tablo 12).

Mikro kalsifikasyon	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Var	254 (24)	181 (71)	73 (29)	<0.01
Yok	803 (76)	677 (84)	126 (16)	
Toplam	1057 (100)	858 (81)	199 (19)	

Tablo 12: Mikrokalsifikasyon-tiroid kanser ilişkisi

Ekojenite kanser ilişkisini incelediğimizde indeks nodülün 352 (%34) hastada hipoekoik olduğu, 671 (%66) hastada ise izo/hiper/miks/aneikoik olduğu görüldü. Hipoekoik nodüllerin 245'i (%70) benign, 107'si (%30) malign bulundu. İzo/hiper/miks/aneikoik nodüllerin ise 586'sı (%87) benign iken 85'i (%13) malign

bulundu. Hipoekoik nodül malignite oranı arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$, tablo 13).

Ekojenite	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Hipoekoik	352 (34)	245 (70)	107 (30)	<0.01
İzo/hiper/miks/aneikoik	671 (66)	586 (87)	85 (13)	
Toplam	1023 (100)	831 (81)	192 (19)	

Tablo 13: Nodül ekojenitesi-tiroid kanser ilişkisi

Tiroglobulin kanser ilişkisini incelediğimizde; 253 (%51) hastanın Tg değeri normal iken 239 (%49) hastanın Tg değeri normalden yüksek bulundu. Tg değeri normal olan hastaların histopatoloji sonuçlarından 176'sı (%70) benign, 77'si (%30) malign bulundu. Tg değeri yüksek olan hastaların histopatoloji sonuçlarından 176'sı (%74) benign, 63'ü (%26) malign bulundu. Tg değeri yüksek olan hastalarda malignite açısından anlamlı fark bulunamadı ($p = 0.317$, tablo 14).

Tiroglobulin	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Normal	253 (51)	176 (70)	77 (30)	0.317
Yüksek	239 (49)	176 (74)	63 (26)	
Toplam	492 (100)	352 (71)	140 (29)	

Tablo 14: Tiroglobulin-tiroid kanser ilişkisi

Tiroid sintigrafisi tiroid kanser ilişkisini incelediğimizde indeks nodülün 310 (%55) hastada soğuk nodül olduğu, 250 (%45) hastada ise sıcak ve/veya ılık nodül olduğu görüldü. Soğuk nodüllerin 264'ü (%85) benign, 46'sı (%15) malign bulundu. Sıcak/ılık nodüllerin ise 228'i (%91) benign iken 22'si (%9) malign

bulundu. Soğuk nodül malignite oranı arasında anlamlı fark bulundu ($p= 0.020$, tablo 15).

Sintigrafi	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Soğuk	310 (55)	264 (85)	46 (15)	0.02
Sıcak/ılık	250 (45)	228 (91)	22 (9)	
Toplam	560 (100)	492 (88)	68 (12)	

Tablo 15: Tiroid sintigrafi-tiroid kanser ilişkisi

Çok değişkenli analiz (Backward Stepwise olasılık oranı) ile tiroid kanseri ile mikrokalsifikasyon, ekojenite, eko yapısı ve servikal LAP ilişkisi incelendi. Tiroid kanser riski; İndeks nodülde mikrokalsifikasyon olması ile 1.7 kat, hipoekoik olması ile 2.6 kat, solid olması ile 1.7 kat ve servikal LAP olması ile 4.6 kat artmaktadır (Tablo 16).

Tiroid kanseri için risk faktörü	Odd oranı (Güven aralığı)	P değeri
Mikrokalsifikasyon Yok Var	1 1.7 (1.18-2.47)	0.004
Ekojenite İzo/hiper/mix/anekoik Hipoekoik	1 2.6 (1.86-3.67)	<0.01
Eko yapısı Kistik/Miks Solid	1 1.7 (1.19-2.37)	0.003
Servikal LAP Yok Var	1 4.6 (2.59-8.08)	<0.01

Tablo 16: Tiroid kanserileri ile ilgili bağımsız risk faktörleri lojistik regresyon analizi

Tiroid kanseri için prediktif risk faktörlerini incelediğimizde; yaş (≥ 65), aile öyküsü, radyasyon öyküsü, nodül sayısı, nodül boyutu ve Tg yüksekliği'nin malignite ile ilişkisi bulunamadı. Erkek cinsiyet, servikal LAP varlığı, solid nodül yapısı, mikrokalsifikasyon, hipoekoik nodül, soğuk nodül olması malignite ile ilişkili bulundu (Tablo 17).

	Sayı (%)	Histopatoloji Benign (%) Malign (%)		P değeri
Yaş <65 ≥ 65	1196 (87) 173 (13)	874 (73) 127 (71)	322 (27) 52 (29)	0.589
Cinsiyet Erkek Kadın	298 (22) 1077 (78)	205 (69) 796 (74)	93 (31) 281 (26)	0.047
Aile öyküsü Yok Var	1294 (99) 10 (1)	939 (73) 5 (50)	355 (27) 5 (50)	0.150
Radyasyon öyküsü Yok Var	1291 (99) 13 (1)	938 (73) 6 (46)	353 (27) 7 (54)	0.055
Boyut <4 cm ≥ 4 cm	879 (76) 274 (24)	706 (80) 233 (85)	173 (20) 41 (15)	0.091
Nodul sayısı Tek nodul Multinoduler	180 (15) 1003 (85)	141 (78) 829 (83)	39 (22) 174 (17)	0.171
Servikal LAP Var Yok	74 (7) 1031 (93)	33 (45) 864 (84)	41 (55) 167 (16)	<0.01
Eko yapısı Solid Kistik/Miks	535 (50) 534 (50)	404 (75) 462 (86)	131 (25) 72 (14)	<0.01
Mikrokalsifikasyon Var Yok	254 (24) 803 (76)	181 (71) 677 (84)	73 (29) 126 (16)	<0.01
Ekojenite Hipoekoik İzo/hiper/miks/aneikoik	352 (34) 671 (66)	245 (70) 586 (87)	107 (30) 85 (13)	<0.01
Tiroglobulin Normal Yüksek	253 (51) 239 (49)	176 (70) 176 (74)	77 (30) 63 (26)	0.317
Sintigrafi Soğuk Sıcak/ılık	310 (55) 250 (45)	264 (85) 228 (91)	46 (15) 22 (9)	0.02

Tablo 17: Tiroid maligniteleri için prediktif risk faktörleri

Çalışmamızda cerrahi endikasyonların; 776 (%57) tanesi malignite şüphesi (MŞ), 40 (%3) tanesi malign, 71 (%5) tanesi bası bulgusu, 285 (%21) tanesi toksik guatr, 134 (%9) tanesi multi nodüler guatr (MNG) ve nodüler guatr (NG) ve 65 (%5) tanesinin ise malignite nedeniyle tamamlayıcı amaçlı olduğu görüldü (Tablo 18).

Klinik Endikasyon	Sayı (%)
Malign	40 (3)
Tamamlayıcı (malignite için)	65 (5)
Malignite şüphesi	776 (57)
Bası bulgusu	71 (5)
Toksik guatr	285 (21)
MNG, NG*	134 (9)
Toplam	1371 (100)

Tablo 18: Cerrahi endikasyonlar

*MNG, NG: Multinodüler guatr, Nodüler guatr

Hastaların 604 (%44) tanesinin İAB'si yok iken 771'inin (%56) en az bir İAB'si mevcuttu. İAB olmayan hastaların 486'sının (%80) histopatoloji sonucu benign, 118'inin (%20) malign bulundu. İAB yapılan hastaların ise 515'inin (%67) histopatoloji sonucu benign, 256'sının (%33) malign bulundu. İAB olan hastalarda malignite oranı anlamlı yüksek bulundu ($p=0.01$, tablo 19).

İAB durumu	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Yok	604 (44)	486 (80)	118 (20)	0.01
Var	771 (56)	515 (67)	256 (33)	
Toplam	1375 (100)	1001 (73)	374 (27)	

Tablo19: İnce iğne aspirasyon biyopsi (İAB) yapılanlar ile yapılmayanlar arasında indeks nodül olan veya olmayan tüm nodüller ve nodül olmayan tüm hastalarda malignite oranları

İAB yapılan ve yapılmayan hastalar indeks nodül patolojisi açısından incelendiğinde ise; İAB'si olmayanların indeks nodül malignite oranı %10 iken İAB yapılan hastaların indeks nodül patolojisi %22 bulundu. Yine İAB olan hastalarda indeks nodül malignite oranı anlamlı yüksek bulundu (p= 0.01, tablo 20).

İAB durumu	Sayı (%)	Histopatoloji		P değeri
		Benign (%)	Malign (%)	
Yok	584(43)	524(90)	60(10)	0.01
Var	771 (57)	602(78)	169(22)	
Toplam	1355(100)	1126 (83)	229(17)	

Tablo 20: İnce iğne aspirasyon biyopsi (İAB) yapılan hastalar ile yapılmayan hastaların **indeks nodül**demalignite oranları

Toplam 771 hastanın ameliyat öncesi İAB'simevcuttu. İAB sitoloji sonuçları; 36'sı (%5) malign, 269'u (%35) benign, 246'ü (%32) malignite şüpheli (MŞ), 62'si (%8) önemi bilinmeyen atipi ve/veya foliküler lezyon, 41'i (%5) foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi (FN/FNŞ), 117'si (%15) tanısal olmayan olarak raporlanmıştı. Tüm İAB'lerin yanlış negatif oranı %3.7, sensitivitesi %93, spesifitesi %52 olarak hesaplandı. PPD değeri %38, NPD değeri %96, doğruluk %62 olarak hesaplandı (Tablo 21,24,25). İAB'si yanlış negatif olanların 2 tanesi mikrokanser idi. Mikrokanserler hesaplama dışı bırakıldığında yanlış negatiflik oranı %3 bulundu.

İnce iğne aspirasyon sitoloji	Sayı (%)	Histopatoloji	
		Benign (%)	Malign (%)
Malign	36 (5)	1 (2.7)	35 (97.3)
Benign	269 (35)	259 (96.3)	10 (3.7)
Malignite şüpheli	246 (32)	160 (65)	86 (35)
ÖBA/FL*	62 (8)	48 (77)	14 (23)
FN/FNŞ**	41 (5)	30 (73)	11 (27)
Tanısal olmayan	117 (15)	107 (91)	10 (9)
Total	771 (100)	605 (78)	166 (22)

Tablo 21: İAB sitoloji ve histopatoloji sonuçları

*ÖBA/FL: Önemi bilinmeyen atipi ve/veya foliküler lezyon, **FN/FNŞ: Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi

Bethesda sınıflaması öncesi dönem sonuçlarına baktığımızda toplam 430 İAB sonucu olduğu görüldü. Bu İAB sonuçları; 15'i (%3.5) malign, 187'si (%43.5) benign, 151'i (%35) MŞ, 13'ü (%3) FN, 64'ü (%15) tanısal olmayan olarak bulundu (Tablo 22). Bethesda sınıflaması öncesi dönemde yanlış negatiflik oranı %3.2, sensitivitesi %91, spesifitesi %60 olarak hesaplandı. Bethesda sınıflaması öncesi dönemde PPD değeri %34 NPD değeri ise %97, doğruluk %66 olarak hesaplandı (Tablo 25).

İnce iğne aspirasyon sitoloji	Sayı (%)	Histopatoloji	
		Benign (%)	Malign (%)
Malign	15 (3.5)	0 (0)	15 (100)
Benign	187 (43.5)	181 (96.8)	6 (3.2)
Malignite şüpheli	151 (35)	107 (71)	44 (29)
Foliküler neoplazi	13 (3)	11 (85)	2 (15)
Tanısal olmayan	64 (15)	60 (94)	4 (6)
Toplam	430 (100)	359 (83)	71 (17)

Tablo 22: Bethesda'dan önceki sınıflamaya göre İAB sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Bethesda sınıflaması sonuçlarına baktığımızda toplam 341 İAB sonucu olduğu görüldü. Bu İAB sonuçları; 21'i (%6) malign, 82'si (%24) benign, 95'i (%28) malignite şüpheli, 62'si (%18) Önemi bilinmeyen atipi ve/veya foliküler lezyon, 28'i (%8) Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi, 53'ü (%16) tanısal olmayan olarak bulundu (Tablo 23). Bethesda sınıflaması döneminde yanlış negatiflik oranı %4.9, sensitivite %95, spesifite %39 olarak hesaplandı. Bethesda sınıflaması döneminde PPD değer %41, NPD değer %95, doğruluk %57 olarak hesaplandı (Tablo 25).

İnce iğne aspirasyon sitoloji	Sayı (%)	Histopatoloji	
		Benign (%)	Malign (%)
Malign	21 (6)	1 (4.7)	20 (95.3)
Benign	82 (24)	78 (95.1)	4 (4.9)
Malignite şüpheli	95 (28)	53 (56)	42 (44)
ÖBA/FL*	62 (18)	48 (77)	14 (23)
FN/FNŞ**	28 (8)	19 (68)	9 (32)
Tanısal olmayan	53 (16)	47 (89)	6 (11)
Toplam	341 (100)	246 (72)	95 (28)

Tablo 23: İnce iğne aspirasyon sitoloji Bethesda sınıflaması ve histopatoloji sonuçları

* ÖBA/FL: Önemi bilinmeyen atipi ve/veya foliküler lezyon, **FN/FNŞ: Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi

	Bethesda sınıflaması öncesi	Bethesda sınıflaması	Toplam
GP	61	85	146
YP	118	121	239
GN	181	78	259
YN	6	4	10

Tablo 24: Tüm hastalar, Bethesda sınıflaması öncesi dönem , Bethesdasınıflaması dönemi, gerçek pozitif (GP), Yanlış pozitif (YP), Gerçek negatif (GN), Yanlış negatif (YN) değerlerimiz.

İAB	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	PPD(%)	NPD(%)	Doğruluk(%)
Bethesda sınıflaması öncesi	91	60	34	97	66
Bethesda sınıflaması	95	39	41	95	57
Tümü	93	52	38	96	62

Tablo 25: İnce iğne aspirasyon biyopsi(İAB) Bethesda sınıflaması öncesi dönem, Bethesda sınıflaması ve tüm İAB, sensitivite, spesifite, Pozitif prediktif değer (PPD), Negatif prediktif değer (NPD), Doğruluk oranları

İlk İAB sonucu tanısal olmayan, benign, ÖBA ve FNŞ olan 137 (%18) hastaya ikinci kez İAB yapılmıştı. Bunların ilk İAB sonuçları 90'ı tanısal olmayan, 32'si benign, 14'ü ÖBA ve 1'i FNŞ idi. İkinci İAB sonuçları ise; 4'ü malign, 36'sı benign, 45'i malignite şüpheli, 10'u FN/FNŞ, 19'i ÖBA ve 23'ü tanısal olmayan olarak bulundu (Tablo 26).

İkinci İAB	İlk İAB				Toplam
	Tanısal olmayan	Benign	ÖBA	FNŞ	
Malign	4	0	0	0	4
Benign	24	11	1	0	36
M.şüpheli	28	9	7	1	45
FN/FNŞ*	6	4	0	0	10
ÖBA**	6	7	6	0	19
Tanısal olmayan	22	1	0	0	23
Toplam	90	32	14	1	137

Tablo 26: İlk İAB-İkinci İAB sonuçları

*FN/FNŞ: Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi, **ÖBA: Önemi bilinmeyen atipi

Hastaların 929'una (%65) total/totale yakın tiroidektomi, 137'sine (%10) lobektomi ile beraber isthmektomi, 97'sine (%7) bilateral subtotal tiroidektomi (BST), 84'üne (%6) Dunhill operasyonu (bir taraf total karşı taraf subtotal tiroidektomi), 167'sine (%12) ise tamamlayıcı ve nüks için total tiroidektomi yapıldığı görüldü. Ayrıca 16 hastaya santral boyun disseksiyonu, 12 hastaya lateral boyun disseksiyonu, 13 hastaya hem santral hem lateral boyun disseksiyonu; tiroidektomiye ek olarak yapılmıştı. 3 hastaya ise daha önce total tiroidektomi yapıldığı için sadece lateral boyun disseksiyonu yapıldığı görüldü. Hastaların 186 tanesi daha önce en az bir kez tiroidektomi uygulanmıştı (Tablo 27).

Tiroidektominin genişliği	Sayı (%)
Total/totale yakın	929 (65)
Lobektomi + istmektomi	137 (10)
Bilateral subtotal tiroidektomi	97 (7)
Dunhill operasyonu	84 (6)
Tamamlayıcı + nüks için total	167 (12)
Toplam	1414 (100)

Tablo 27: Tiroidektomi genişliği

Bilgisine ulaşabilinen 1414 hastanın 173 (%12) tanesinde tiroid bezi retrosternal idi. 173 retrosternal tiroid bezinden 5 (%3) tanesine sternotomi yapılmıştı. Frozen section 394 (%28) hastada intraoperatif olarak çalışılmıştı.

Çalışmadaki İAB yapılan ve yapılmayan ancak tiroidektomi yapılan 1001 (%73) hastanın ameliyat patolojisi benign, 374 (%27) hastanın ameliyat patolojisi malign olarak bulundu (Tablo 28). İAB yapılan 771 hasta arasında histopatolojisi malign olanların sayısı 256 (%33) idi. İAB yapıp tiroidektomi yapılan hastalarda, indeksnodül dışında 88 (%11) tane insidental kanser bulundu. İnsidental kanserlerin 76'sı (%86) mikrokanser iken 12'si (%14) klinik kanser idi. İnsidental kanserlerin 30'u (%34) Bethesda sınıflaması öncesidöneminde rastlanırken 58'i (%66) Bethesda sınıflaması'da idi.

Malign rapor edilenlerin; 321'i (%85) PTK ve alt tipleri, 33'ü (%9) Foliküler kanser ve alt tipleri, 14'ü (%4) Medüller kanser, 3'ü (%1) Anaplastik kanser, 4'ü (%1) Tiroid lenfoması ve Hurtle hücreli karsinom (HHK) olarak bulundu. En sık saptanan malign ameliyat patolojisi PTK idi, bunların; 189'u (%59) PTK Klasik tip, 108 (%34) tanesi PTK Foliküler tip, 8 (%2) tanesi PTK Onkositik tip, 15 tanesi (%5) diğer nadir alt tipler (miks-papiller tip, warthin benzeri tip, diffuz sklerozan tip, vs) olarak raporedilmişti (Tablo 28,29).

Malign patolojiye sahip hastaların 162'si (%46) mikrokanser, 195'i (%54) klinik kanser olarak bulundu. Yanlış negatif İAB sonucu olan 10 hastanın histopatoloji sonucunda 2 tane mikrokanser, 8 tane klinik kanser mevcuttu. Yanlış negatiflik klinik kanserlerde daha fazla idi.

Patolojik tanı		Sayı (%)
Benign		1001 (73)
Malign		374 (27)
Toplam	Malign alt tip	1375 (100)
	Papiller tiroid kanseri	320 (85)
	Foliküler Kanser	33 (9)
	Medüller Kanser	14 (4)
	Anaplastik kanser	3 (1)
	Lenfoma ve diğer	4 (1)
Toplam		374 (100)

Tablo 28: İnce iğne aspirasyon biyopsi yapılan veya yapılmayan, tiroidektomi yapılan tüm hastaların histopatoloji sonuçları

Papiller Tiroid Kanseri	Sayı(%)
Klasik Tip	189 (59)
Foliküler Tip	108 (34)
Onkositik Tip	8 (2)
Diğer alt tipler	15 (5)
Toplam	320 (100)

Tablo29: Papiller tiroid kanseri alt grupları

Hastaların malign odaklarını incelediğimizde; 216'sı (%58) tek odak, 33'ü (%9) aynı lobda iki odak, 23'ü (%6) aynı lobda çoklu odak, 41'i (%11) iki lobda birer odak, 61'i (%16) iki lobda çoklu odak olmak üzere toplam multifokalite 158 (%42) bulundu (Tablo 30).

Odak sayısı	Sayı (%)
Tek odak	216 (58)
Aynı taraf iki odak	33 (9)
İki taraf birer odak	41 (11)
Aynı taraf çoklu odak	23 (6)
İki taraf çoklu odak	61 (16)
Toplam multifokalite	158 (42)
Toplam	374 (100)

Tablo 30: Tiroidektomi yapılan 1414 hasta arasında tiroid kanser odakları

Operasyon komplikasyonları incelendiğimizde; 299'u (%77) geçici hipokalsemi, 37'si (%9) ses kısıklığı, 30'u (%7.5) acil cerrahi gerektiren kanama, 7'si (%2) hematoma, 8'i (%2) ise trakeostomi açılması olarak bulundu. Yara yeri enfeksiyonu, apse, şilöz fistül, trakea yaralanması, özefagus fistülü ve diren kopması nadiren oluşan komplikasyonlar olduğu görüldü (Tablo 31).

Komplikasyonlar	Sayı (%)	Toplam hasta sayısına(1414) oranı(%)
Geçici ve kalıcı hipokalsemi	299 (77)	299 (21)
Ses kısıklığı (İndirekt laringoskopide vokal kord hasarı saptanan)	37 (9)	37 (2.6)
Kanama (cerrahi girişim uygulanan)	30 (7.5)	30 (2)
Hematom	7 (2)	7 (0.5)
Seroma	2 (0.5)	2 (0.1)
Yara yeri enfeksiyonu, apse (3)	8 (2)	8 (0.5)
Trakea yaralanması	1 (0.2)	1 (0.07)
Özefagus fistülü	1 (0.2)	1 (0.07)
Şilöz fistül	2 (0.5)	2 (0.1)
Diren kopması veya çekilememesi	2 (0.5)	2 (0.1)
Toplam	389 (100)	389 (27)
Trakeostomi açılması (Ses kısıklığı olan 37 hasta arasında)	8 (2)	8 (0.5)

Tablo 31: Tiroidektomi yapılan 1414 hastada komplikasyonlar

5.TARTIŞMA

Tiroid nodülü sık rastlanan bir endokrin patolojidir. İnsanların üçte ikisinde asemptomatik ve nonpalpabl, bir veya daha fazla tiroid nodülü olabileceği tahmin edilmektedir (22). Son yıllarda USG'nin yaygınlaşması ile palpabl olmayan tiroid nodüllerinin saptanması artmıştır (26). Tiroid bezinde nodül saptandığında, nodülün benign malign ayrımının yapılması gerekir. Klinik olarak tanımlanan nodüllerin %5 oranında malign olabileceği bildirilmektedir (1). Tiroid kanserlerinin tüm kanserlerin %1'inden daha azını oluşturduğu bilinmektedir (27). İAB tiroid nodüllerinin benign malign ayrımında ve ameliyat endikasyonu konulmasında kullanılan değerli bir yöntemdir.

Kliniğimizde en çok malignite şüphesi (%56) nedeniyle tiroidektomi uygulanmıştı. Bunu sırasıyla toksik guatr (%21), MNG, NG (%9), bası bulgusu (%5), malignite için tamamlayıcı tiroidektomi (%5), malign İAB sitolojisi (%3) gelmekte idi. Cerrahi yöntem olarak en çok total/totale yakın tiroidektomi (%65) uygulanmıştı.

Hastaların 771'inin (%56) İAB'si vardı. İAB olmadan ameliyat edilen hastalarda indeks nodülde %10 tiroid kanseri ile karşılaşılmışken İAB yapılarak opere edilen hastalarda indeks nodülde %22 tiroid kanseri ile karşılaşıldı. İAB yapılanlarda indeks nodülde malignite anlamlı oranda yüksekbulundu ($p= 0.01$). Birçok yayında İAB yapıldıktan sonra ameliyat edilen nodüler guatrli hastalarda malignite eldesinin arttığı bildirilmiştir, bizim sonuçlarımızda bunu desteklemektedir (40,41).

Tüm İAB sonuçlarımız sırasıyla; %35 benign, %32 malignite şüpheli, %15 tanısız olmayan, %8 ÖBA/FL, %5 FN/FNŞ ve %5 malign idi. Kliniğimizde tüm İAB'leri USG eşliğinde uygulanmasına rağmen tanısız olmayan İAB sonuçlarımız düşük değildir. İAB'deÖBA/FL sonuçlarımız literatürde bildirilen (%3-6) orandan biraz yüksektir (40,41,45). Bu bize ÖBA/FL tanısının biraz fazla konulduğunu düşündürmektedir. Benign İAB oranı daliteratürde bildirilenden (%60-70) azdır (45). Bunun nedeni çalışmamızda sadece cerrahi yapılan hastaların bulunması

olabilir. İAB yapılan ancak cerrahi uygulanmayan hastalar çalışmamıza alınmamıştır.

Bizim çalışmamızda, kliniğimizde uygulanan tüm İAB'lerin sensitivitesi %93, spesifitesi %52, PPD'i %38, NPD'i %96, doğruluk ise %62 bulundu. Sensitivite, PPD, NPD literatür ile benzer bulunmuşken spesifite ve doğruluk düşük bulundu (51-56). İAB başarıyla benign tiroid nodüllerini malign nodüllerden ayırır. Çalışmamızda spesifitenin ve doğruluk değerinin düşük olmasının nedeni İAB sonuçlarımızda YP yüksek olmasıydı. Bu sonuçlar ameliyat endikasyon sınırlarının geniş tutulmuş olabileceğini veya İAB sonuçlarının tiroidektomi endikasyonunu artırdığını düşündürmektedir. Sensitivitenin yüksek olmasının nedeni ise İAB sonuçlarımızda YN düşük olmasıyla ilişkilidir. Yanlış negatiflik düşük olduğu için İAB sonucu benign olan hastaları ameliyat etmeyebiliriz ya da klinik şüphemiz varsa total tiroidektomi yerine lobektomi+istektomi tercih edebiliriz. Bizim çalışmamız İAB'nin tiroid malignite riski için cerrahiye aday olan hastaların belirlenmesinde etkin bir araç olduğunu göstermektedir.

Tiroidektomi yapılan hastaların üçte birinde malign histopatoloji sonucu ile karşılaştık. Malign histopatoloji sonuçları içerisinde en sık Papiller tiroid kanseri (%85) görüldü. Daha sonra sırasıyla Foliküler kanser (%9), Medüller kanser (%4), Anaplastik kanser (%1) ve Tiroid Lenfoması (%1) gelmektedir. Histopatoloji sonuçlarımızda kanser dağılımı literatür ile uyumlubulundu(2,4,19).Malign histopatolojiye sahip hastalarımızın çoğunda malignite tek odakta (%58) idi. Multifokalite %42 ve insidental kanser oranımız %11 idi. Mikrokarsinom oranımız da %46 idi.

Tiroidektomi sonrası en çok karşılaştığımız komplikasyon geçici hipokalsemi (%21) idi. Tiroidektomi sonrası kanama nedeniyle acil cerrahiye alınan hasta sayısı 30 (%2), bilateral vokal kord hasarı (laringoskopi ile saptanan) nedeniyle trakeostomi açılan hasta sayısı ise 8(%0.5) idi. Tiroid bezi retrosternal uzanım gösteren 173 (%12) hastanın sadece 5 (%3) tanesine sternotomi yapılmıştı. Erbil ve ark. (56), 170 olguluk serilerinde parsiyel sternotomi oranını %7 olarak bildirirken retrosternal guatrli olgularda servikal insizyona ekolarak tam

veya parsiyel medyan sternotomigerek sinimi değişik serilerde %2-29 arasında bildirilmektedir (57,58,59,60).

Tiroid nodüllerinde maligniteyi öngören klinik, ultrasonografik ve sitolojik kriterler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Biz de çalışmamızda klinik, laboratuvar, tiroid sintigrafisi ve USG bulgularını değerlendirdik ve maligniteye etki eden çeşitli, bağımsız prediktif risk faktörlerini, tek ve çok değişkenli analiz ile değerlendirdik.

Literatürde genel olarak; erkek cinsiyet (61-64), ailede tiroid kanser öyküsü (61,65,66), baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü (66,67), servikal LAP (55,66,68), ileri yaş (55,63,64,69), nodül boyutu (≥ 4 cm) (55,63,70,71), tek nodül (tek nodüle karşı çok nodül) (72,73), hipoekojenite (55,74-76), solid yapı (55,71,74-76), mikrokalsifikasyon (55,71,75,76), yüksek Tg düzeyi (55,77,78), tiroid maligniteleri için prediktif risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Ancak bu faktörlerin maligniteyi öngörme konusundaki değerleri tartışılmaktadır.

Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde yaş (≥ 65), aile öyküsü, radyasyon öyküsü, nodül sayısı, nodül boyutu ve Tg yüksekliği'nin malignite ile ilişkisi bulunamadı. Erkek cinsiyet, servikal LAP varlığı, solid nodül yapısı, mikrokalsifikasyon, hipoekoik nodül, soğuk nodül olması malignite ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde ise mikrokalsifikasyon varlığı, hipoekojenite, solid nodül ve servikal LAP varlığı tiroid kanseri ile ilişkili bağımsız faktörler olarak bulundu.

Kuru ve ark. yaptığı 571 hastalık prospektif çalışmada ≥ 65 yaş tiroid kanseri ile ilişkili bağımsız prediktif faktör olarak bildirilmiştir (55). Bizim çalışmamızda ≥ 65 yaş hastaların malignite ile ilişkisi bulunamadı.

Baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü Rios ve ark.(66) ve Tronko ve ark. (67) tarafından tiroid maligniteleri için prediktif risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü olanlarda malignite oranı yüksek (%27'ye karşı %54, $p=0,055$) olmak ile birlikte anlamlı bir ilişki bulunamadı. Çalışmamızda baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü olan hasta sayısı (13 hasta,%1) az olduğu için anlamlı bir ilişki

bulunamadı. Baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü olan hasta sayımız daha fazla olsaydı malignite oranımız anlamlı olabilirdi.

Boelaert ve ark. yaptığı 1500 hastalık prospektif çalışmada tek (soliter) nodülün yüksek malignite riski ile birlikte olduğu bildirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda tek nodül olan hastaların malignite oranı yüksek (%22 ye karşı %17, $p=0.171$) olmak ile birlikte anlamlı bir ilişki bulunamadı. Castro ve ark. ise yaptığı çalışmada multiple nodülün artmış malignite riski ile birlikte olduğunu bildirmiştir (79).

Çeşitli çalışmalarda yüksek Tg değerleri malignite açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir ancak bizim çalışmamızda yüksek Tg değerleri ile malignite arasında ilişki bulunamadı (55,77,78). Ancak Tg değeri çalışılan (normal veya yüksek) tüm hastalarda kanser oranı (%29) fazladır. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışmadır, Tg kliniğimizde tiroidektomi uygulanan bütün hastalara çalışılmamıştır, Tg değeri seçici olarak çalışılmıştır. Prospektif bir çalışma yapılarak tiroidektomi uygulanan tüm hastalara Tg çalışılırsa daha aydınlatıcı verilere ulaşılabilir.

Luo ve ark. (62), ve Lin ve ark. (64) yapmış oldukları çalışmalarda erkek cinsiyetin tiroid kanseri için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde erkeklerde malignitenin anlamlı olarak daha sık olması bunu desteklemektedir. Bizim sonucumuza aykırı olarak Kuru ve ark. (55), Rios ve ark. (66) ise erkek cinsiyet ile malignite arasında ilişki olmadığını öne sürmüştür.

Literatürde büyük nodüllerin (≥ 4 cm) yüksek malignite riskine eşlik ettiğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızda ≥ 4 cm nodül boyutunun malignite ile ilişkisi bulunamadı (55,70,71,80). Castro ve ark.(79) bizim çalışmamızın tersine küçük nodüllerin artmış malignite riski ile birlikte olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda çok değişkenli analiz ile mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, solid nodül ve servikal LAP olması tiroid kanser riskini artırmaktadır. Bu sonuç günümüzde bildirilen birçok çalışmayı desteklemektedir (55,66,68,71-76).

Bizim çalışmamızdaki bulgulara göre; güncel birçok çalışmaya benzer şekilde, USG'deki mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, solid yapı ve servikal LAP gibi özellikler tiroid nodüllerinde maligniteyi destekler niteliktedir, ancak tek başına USG'nin yüksek sensitivite ve spesifite özelliği olmadığı unutulmamalıdır(76).

Kim ve ark. (80), tiroid sintigrafisinde soğuk nodül olmasının malignite ile ilişkisi olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise çoğu çalışmaya benzer şekilde, soğuk nodülde malignite oranı anlamlı olarak yüksek olarak bulundu (71,81).

İAB'nin yanlış negatif oranı düşüktür. İAB'de sağlıklı sonuç elde edebilmenin ilk şartı ve yanlış negatif tanıyı azaltan durum, yeterli örnekleme yapabilmektir. Cibas ve Ali bir tiroid İAB örneğinin değerlendirme için yeterli olması için her grubu en az 10 hücreden oluşan minimum 6 grup foliküler hücreye ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (45). Klinik bilgi, USG yeterliliği, İAB'nin USG eşliğinde yapılması gibi kriterler örnek yeterliliğini doğrudan etkileyen faktörlerdir. Deneyimli eller tarafından yapılan İAB'nin sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir. Klinisyen, radyolog, patoloğun uzun süredir birlikte çalışan, deneyimli bir ekip olması ve arasında ortak bir dil geliştirilmesi, hem İAB yeterliliğini hem de sitolojik-histolojik uyum oranını olumlu etkiler.

Tee ve ark. (82) İAB'nin tüm tiroid malignitelerinin üçte birini kaçırabileceğini bildirmiştir. İAB sonucu benign olan hastalardan seçili bir alt grup cerrahiye gittiği için bu tüm benign hastaları temsil etmeyebilir ve bu nedenle sensitivite düşük olabilir. İAB'nin tanıya yardımcı olup olmadığı, tüm hastalar opere edilip (altın standart) kesin tanıları konulduğu takdirde hesaplanabilir. Carillo'nun (83) çalışmasında ≥ 4 cm nodüllerde YN sonuçla karşılaşma olasılığının < 4 cm nodüllere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (%20'ye karşı % 5, $p = 0.054$) ve ≥ 4 cm nodüllerde İAB sonucu negatif ise yakın takip edilmesini, nodülün 6 ay içerisinde yeni bir İAB ile değerlendirilmesini, takipte nodül sebat eder veya büyür ise cerrahi uygulanmasını önermiştir. Yine McCoy ve ark. (84) ≥ 4 cm nodülü olan ve İAB yapılan 149 hastada yanlış negatiflik oranını %16 olarak bildirmiştir. McCoy < 4 cm nodüller için yanlış negatiflik oranını belirtmemekle birlikte nodül boyutundan bağımsız olarak yanlış negatif oranlarını %2-4 olarak belirtmiştir. McCoy ≥ 4 cm

nodüllerin daha çok kistik/heterojen yapıda olması nedeniyle yüksek yanlış negatif değerlerin oluştuğunu söylemiştir ve ≥ 4 cm tiroid nodüllerine İAB'den bağımsız olarak tanısal lobektomi önermiştir. Yine Siddiqui ve ark. (85) yanlış negatif tanılarının nedenini, heterojenite nedeniyle bunlardan yeterli derecede İAB alınamaması olarak belirtmiştir. Kuru ve ark. < 4 cm ve ≥ 4 cm nodüllerde yanlış negatif oranını sırasıyla %1.3 ve % 4.3 olarak bildirmiştir. Bunun yanında tüm yanlış negatif vakaların mikrokanser olduğunu; mikrokanserler dışında hiç yanlış negatif İAB sonucunun olmadığını da eklemiştir. Kuru ve ark.'ın çalışmasında İAB sonucu benign olan hastaların % 86'sı ameliyat edildiği için güvenilirliğinin yüksek olduğu belirtilmiştir (50).

Bizim yanlış negatif sonuçlarımızın 8 tanesi papiller tiroid kanseri, 2 tanesi ise foliküler kanser ve 2 tanesi mikrokanser iken 8 tanesi klinik kanserdir. Bize göre yanlış negatiflikte nodül büyüklüğü anlamlı olmasa da önemli bir faktördür. ≥ 4 cm ve daha büyük nodüllerde yanlış negatiflik %7, < 4 cm'den küçük nodüllerde ise %3'dür. Bu sonuçlar Kuru ve ark. ve birçok çalışmayı (50,83,84) desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamızda Kuru ve ark. nın aksine yanlış negatif sonuçların çoğu klinik kanserdir. Bize göre nodül boyutu ≥ 4 cm olan hastalara İAB'den bağımsız olarak tanısal tiroidektomi (çoğunlukla lobektomi) önerilmelidir. Yine çalışmamızda McCoy (84) ve Siddiqui'nin (85) aksine solid nodüllerin yanlış negatiflik oranı ile kistik/miks nodüllerin yanlış negatiflik oranı arasında anlamlı fark bulunamadı (%5'e karşı %3.5, $p = 0.519$).

Bethesda sınıflaması öncesitani kategorileri	İAB sonuçları (%)			Histopatoloji kanser (%)		
	OMÜ	Kuru B. ¹	Literatür ²	OMÜ	Kuru B. ¹	Literatür ²
Malign	3.5	3.5	3-5	100	100	~100
Benign	43	64	65-70	3. 2	2	2-3
Malignite şüpheli	35	7	5-10	29	63	50-72
Foliküler neoplazi	3	16	5-10	15	15	8-25
Tanısal olmayan	15	9.5	10	6	31	20-24

Tablo 32: Bethesda'dan önceki dönem ince iğne aspirasyon biyopsi (İAB) sonuçları, histopatoloji'de kanser sonuçları literatür ile karşılaştırılması.

¹ Kuru B(55,86), ² Literatür (87-92).

Bethesda sınıflaması öncesi dönem İAB sonuçlarımızı literatür ve Kuru B. (55,86) sonuçları ile karşılaştırdığımızda, bizim çalışmamızda İAB benign (%43) kategorisindeki hasta oranının bildirilenlere göre (%65-70) düşük olduğunu ve malignite şüpheli kategorisindeki oranımızın ise bildirilenlere göre yüksek olduğunu gördük. Yine Bethesda sınıflaması öncesi dönemi histopatoloji'de kanser sonuçlarımızı incelediğimizde İAB'si malignite şüpheli olan grubun histopatoloji'de kanser olanların oranı (%29) bildirilenlere göre (%50-72) çok düşük olduğu görüldü. Bize göre benign oranlarımızın düşük, malignite şüpheli oranlarımızın yüksek olmasının iki nedeni olabilir. Öncelikle bizim İAB sonuçlarımız sadece ameliyat olan hastaların İAB sonuçlarını içermektedir. İAB sonucu benign olan hastalardan seçili bir alt grup cerrahiye gittiği için tüm benign hastaları temsil etmeyebilir. İAB yapılan ancak ameliyat olmayan hastaların sayısını bilmemekteyiz ve çalışmamıza katmadık. İkinci neden ise bizim patoloğlarımızın MŞ kategorisini gereğinden fazla kullanmış olabileceğidir. Benign İAB kategorisinde yer alması gereken bir kısım İAB sonucu damalignite şüpheli grubuna dahil edilmiş olabilir.

İAB Bethesda tanı kategorileri	Diğer Bethesda İAB sonuçları (%)						
	OMÜ	Wu 2011	Harvey 2013	Broome 2011	Nayar ve Ivanovic 2009	Özlük 2011	Jo 2010
Malign	6	2.7	3.2	11	5	18	7
Benign	24	39	89	34	64	51	59
Malignite şüpheli	28	2.6	1	10	2	9	2.3
ÖBA/FL*	18	27.2	2.1	29	18	6	3.4
FN/FNŞ**	8	8.4	3.1	12	6	8	9.7
Tanısal olmayan	16	20.1	1.8	-	5	8	18.6

Tablo 33:Bethesda sınıflaması ince iğne aspirasyon biyopsi (İAB) sonuçlarımızın literatür ile karşılaştırılması.

*ÖBA/FL: Önemi belirsiz atipi ve/veya foliküler lezyon, ** FN/FNŞ: Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi

Bethesda sınıflaması dönemi İAB sonuçlarımızı Wu, Harvey, Broome, Nayar ve İvanoviç, Özlük ve Jo'nun verileri ile karşılaştırdık (93-98, tablo 33). Bethesda sınıflaması döneminde Bethesda sınıflaması öncesi dönemine benzer şekilde, İAB'de benign (%24) sonuçlarımızın literatür de bildirilenlere göre (%34-89) daha az olduğu, yine malignite şüpheli (%28) sonuçlarımızın literatürde bildirilenlere göre (%1-10) fazla olduğu görüldü.

İAB Bethesda tanı kategorileri	Histopatolojide kanser oranları (%)							
	OMÜ	Wu 2011	Harvey 2013	Broome 2011	Nayar ve ivanovic 2009	Özlük 2011	Jo 2010	Bethesda
Malign	95.3	100	-	97	97	95	98.1	97-99
Benign	4.9	9.5	-	9	2	10	1.1	0-3
Malignite şüpheli	44	67	81.3	52	53	81	70	60-75
ÖBA/FL*	23	22	19	20	6	36	17	5-15
FN/FNŞ**	32	27	20.5	36	14	66	25.4	15-30
Tanısal olmayan	11	14	-	0	9	25	8.9	1-4

Tablo 34:Bethesda sınıflaması dönemindehistopatolojide kanser sonuçlarımızın literatür ile karşılaştırılması.

*ÖBA/FL: Önemi belirsiz atipi ve/veya foliküler lezyon, ** FN/FNŞ: Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi

Bethesda sınıflaması dönemi histopatolojide kanser sonuçlarımızı Cibas ve Ali'nin Bethesda sınıflaması için bildirdiği malignite risk oranları ve yine Wu, Harvey, Broome, Nayar ve İvanoviç, Özlük ve Jo'nun verileri ile karşılaştırdık (45,93-98, tablo 35). Bizim çalışmamızda Bethesda sınıflaması döneminde İAB sonucu benign olan ve histopatoloji sonucu malign olan (yanlış negatif) hastaların oranı % 4.9'dur. Broome ve Özlük'ün verilerinde yanlış negatif oranı (%9-%10) bildirilmiş ancak Cibas ve Ali yanlış negatiflik oranını %0-3 olarak bildirmiştir. Bizim yanlış negatif oranımız kabul edilebilir sınırlarda idi.

İAB sonucu malignite şüpheli olan hastalarda histopatolojide malign olma oranını Cibas ve Ali %60-75 olarak bildirmiştir. Bu oran diğer çalışmalarda %52-81 bildirilmiş iken bizim çalışmamızda %44 idi. İAB sonucu ÖBA/FL iken histopatoloji sonucu malign olanların oranı, bizim çalışmamızda %23 iken diğer güncel çalışmalarda %6-36 arası değişmekte ve Cibas ve Ali %5-15 malignite risk bildirmiştir.

Bethesda sınıflaması döneminde de benign İAB sonuçlarımızın bildirilenlerden az olmasının nedeni çalışmamızın İAB yapıpı ameliyat edilmeyen hastaları içermemesi olabilir. Çalışmamızda İAB'de malignite şüpheli oranımızın literatürdebildirilenlerden fazla olması ve İAB sonucu malignite şüpheli olduğu halde histopatoloji sonucu malign olanların oranı Cibas ve Ali'nin bildirdiğinden ve diğer çalışmalarda bildirilenlerden daha az olması patoloğlarımızın bir kısım benign İAB sonucunun malignite şüpheli olarak tanımladığı fikrini akla getirmektedir. Yine İAB sonucu ÖBA/FL olan ancak histopatoloji sonucu malign olanların oranının Cibas ve Ali'nin bildirdiği malignite oranından yüksek olması da bir kısım malignite şüpheli olması gereken İAB'nin ÖBA/FL olarak tanımlandığını düşündürmektedir.

Bethesda sınıflaması'nınpatoloğlar tarafından kullanılmaya devam edilmesi ile patoloğların deneyimi artacaktır. Patoloğların tecrübesinin ve Bethesda sınıflaması konusunda bilgisinin artması ile verilerimiz Cibas ve Ali'nin önerdiği değerlere ulaşabilir. Sonuç olarak İAB tiroidin nodüler hastalığını değerlendirmede özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Gerek İAB yapıpı tekniğı gerek patoloğ ve klinisyenin tecrübesi sonucu doğrudan etkiler. Sitolojik inceleme için kurumsal hatta bireysel farklılıklar olabilir. Hata oranının azaltılması klinisyen, radyoloğ, patoloğ arasında ortak bir dil geliştirilmesi ile mümkün olabilir. Sitolojik sonuçların başarısı bilgi, tecrübe, teknik ekipman ve patoloji açısından standart bir terminoloji geliştirilmesi ile ilişkilidir. Bethesda sınıflaması standart bir terminoloji oluşturmak amaçlı geliştirilmiştir ve faydalıdır ancak kliniklerimiz henüz Bethesda sınıflaması konusunda yeterli bilgi ve tecrübesi yoktur. Bizim çalışmamız gibi çalışmalarla her klinik kendi İAB verilerini histopatoloji ile karşılaştırırsa İAB deneyimi gelişecek ve daha kusursuz olacaktır.

6.ÇIKARIMLAR

Çalışmamızda mikrokalsifikasyon varlığı, hipoekojenite, solid nodül ve servikal LAP varlığı tiroid kanseri ile ilişkili bağımsız prediktif faktörler olarak bulundu.

Bizim çalışmamıza göre yanlış negatiflikte nodül büyüklüğü anlamlı olmasa da önemli bir faktördür ve nodül boyutu ≥ 4 cm olan hastalara İAB'den bağımsız olarak tanısal tiroidektomi (çoğunlukla lobektomi) önerilmelidir. Yine çalışmamızda mikrokanser olması ve kistik/miks nodüllerin olmasının yanlış negatifliğe anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı.

Tiroid nodüllerinin malignite açısından değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biyopsi, en uygun maliyetli ve en az invazif yöntem olmasına rağmen, çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, ince iğne aspirasyon biyopsinin, cerrahi endikasyonda çok önemli olduğunu ancak, tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Küçük bir oran da olsa ince iğne aspirasyon biyopsinin yanlış negatif sonuç verebilmesi kanser tanısının atlanmasına yol açabilmektedir. Hata oranının azaltılması klinisyen, radyolog, patolog arasında ortak bir dil geliştirilmesi ile mümkün olabilir. Sitolojik sonuçların başarısı bilgi, deneyim, teknik donanım ve patoloji açısından standart bir terminoloji geliştirilmesi ile ilişkilidir.

Bethesda sınıflaması standart bir terminoloji oluşturmak amaçlı geliştirilmiştir ve faydalı olduğu bilinmektedir.Hastanemizin ilgili disiplinlerinin Bethesda sınıflaması konusundaki deneyimi bu çalışmanın sonuçlarının da analizi ile giderek artacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:187-203
2. 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. *Endocr Pract* 2010;16:468–475.
3. Tandon S, Shahab R, Benton JI, et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2008;30:1246–1252.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
5. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy* 2012;25:19–31
6. Ureles AL, Freedman ZR. Thyroidology - reflections on twentieth century history. in: Faik SA, ed. *Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy*, 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers. Chap: I, 1997: 1-14.
7. Levy HA, Sziklas JJ, Rosenberg RJ, Spencer RP. Incidence of pyramidal lobe on thyroid scans. *Clin Nucl Med* 1982; 7: 560-561.
8. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat* 2007;29:21-27.
9. Costanzo M, Caruso LA, Veroux M, et al. The lobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve. *Ann Ital Chir* 2005;76:337-40.
10. Sasou S, Nakamura S, Kurihara H. Suspensory ligament of Berry: Its relationship to recurrent laryngeal nerve and anatomic examination of 24 autopsies. *Head Neck* 1998;20:695–698.

11. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 849-874.
12. Eltzschig HK, Posner M, Moore FD Jr. The use of readily available equipment in a simple method for intraoperative monitoring of recurrent laryngeal nerve function during thyroid surgery: Initial experience with more than 300 cases. *Arch Surg* 2002; 137: 452-457.
13. Marcus B, Edwards B, Yoo S, Byrne A, Gupta A, Kandrevas J, Bradford C, Chepeha DB, Teknos TN. Recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid and parathyroid surgery: the University of Michigan experience. *Laryngoscope*. 2003 Feb; 113: 356-61.
14. Williams, PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy* 37. edition, Longman Group UK Ltd, 1992; 1459-1463.
15. Mansberger AR Jr. Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 727.
16. Fisher DA, Dussault JH. Thyroid Function in the Fetus. In: *Perinatal thyroid physiology and disease*. New York Kaven press. 1975; 10-1
17. Many MC, Denef JF, Haumont S, et al. Morphological and Functional changes during thyroid hyperplasia and involution in C3H effects of iodine and 3.5.3-triiodothyronine during involution. *Endocrinology* 1985 ; 116: 798.
18. Vassard G, Dumont J. Identification of polysomes synthesizing thyroglobulin. *Eur J Biochem* 1973; 32: 332.
19. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. *Shwartz principles of surgery* 8. edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006; 1452-54.
20. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-493.
21. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR 1968 The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 69: 537-540.
22. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126: 226-231.

23. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. a "normal" finding in Finland. a systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56:531-8.
24. Tanrıover O, Comunoglu N, Eren B, Comunoglu C, Turkmen N, Dogan M, Gundoğmus UN. Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20:308-12.
25. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasoundguided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:989–995.
26. Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771.
27. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000;24:934–941.
28. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007 Sep;36:707-35.
29. Roman SA. Endocrine tumors: evaluation of the thyroid nodule. *Curr Opin Oncol* 2003;15:66-70.
30. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980; 3:283–292.
31. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:696–700.
32. Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers 2000: 71-86.
33. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11:2411-2424.
34. Ramos CD, Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, Assumpcao L, Etchebehere EC, Camargo EE. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate. *Clin Endocrinol* 2000;52:471-7.
35. Campbell JP, Pillsbury HC 3rd. Management of the thyroid nodule. *Head Neck* 1989;11:414-425.

36. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118:282-289.
37. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, Sicurella C, Ippolito O, Russo G, Vigneri R. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991;67:2137-2141.
38. Slowinska-Klencka D, Klencki M, Sporny S, Lewinski A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goitre: Influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results. *Eur J Endocrinol* 2002;146:19-26.
39. Joyce JM, Swihart A. Thyroid: Nuclear medicine update. *Radiol Clin North Am* 2011 May; 49:425-34,
40. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ III, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982;73:381-384.
41. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nosé V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111:508-516.
42. Baskin HJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules and multinodular goiters. *Endocr Pract* 2004;10:242-5.
43. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:15–21.
44. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998; 8:283–289.
45. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658-65.
46. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. New York, NY: Springer. In press.
47. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, Ringel M, Parkerson S, Allo M, Udelsman R. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg* 1998; 227:542-6

48. Lansford CD and Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2006 Apr; 13:89-98.
49. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
50. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:127–132.
51. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111:306-315.
52. Wang CC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, Zeiger MA, Westra WH, Wang Y, Khanafshar E, Fellegara G, Rosai J, Livolsi V, Lanman RB. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid* 2011;21:243-51.
53. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Meta-Analysis. *Acta Cytol* 2012;56:333-339.
54. Rios A, Rodriguez JM, Galindo PJ, Montoya M, Tebar FJ, Sola J, Canteras M, Parrilla P. Utility of fine-needle aspiration for diagnosis of carcinoma associated with multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 2004;61:732-737.
55. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. Predictive index for carcinoma of thyroid nodules and its integration with fine-needle aspiration cytology. *Head Neck* 2009;31:856-66.
56. Erbil Y, Bozbora A, Barbaros U, Özarmağan S, Azezli A, Molvalılar S. Surgical management of substernal goiters: Clinical experience of 170 cases. *Surg Today* 2004;34:732-6.
57. Armour RH. Retrosternal goitre. *Br J Surg* 2000;87:519.
58. Vadasz P, Kotsis L. Surgical aspects of 175 mediastinal goiters. *Eur J Cardiothorac* 1998;14:393-7.
59. Marc E. Management of patients with substernal goiters. *Surg Clin North Am* 1995;75:377-94.

60. Monchik JM, Materazzi G. The necessity for a thoracic approach in thyroid surgery. *Arch Surg* 2000;135:467-72.
61. Hurley DL, Gharib H. Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 527–540.
62. Luo J, McManus C, Chen H, Sippel RS. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? *J Surg Res.* 2012 May 15; 174:207-10.
63. Kim N, Lavertu P. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:17–33.
64. Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005;15:708–717.
65. Hamming JF, Goslings BM, Van Steenis GJ, Claasen HV, Hermans J, Van de Velde CJH. The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990; 150: 113–116.
66. Rios A, Rodriguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Balsalobre MD, Parrilla P. Risk factors for malignancy in multinodular goitres. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:58–62.
67. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Epstein OV, Oliynyk V, Kovalenko A, Likhtarev IA, Kairo I, Peters SB, Livolsi VA. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 1999; 86:149–156.
68. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crinò A, Andreo M, Cesaretti G, de Sanctis L, Messina MF, Segni M, Cicchetti M, Vigone M, Pasquino AM, Spera S, de Luca F, Mussa GC, Bona G. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4644–4648.
69. Torre G, Borgonovo G, Amato A, Arezzo A, Ansaldo G, De Negri A, Ughe` M, Mattioli F. Surgical management of substernal goiter: analysis of 237 patients. *Am Surg* 1995; 61:826—831.
70. Sclabas GM, Staerke GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulos-Sellin R, Lee JE, Evans DB. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg* 2003;186:702–710.

71. Raber W, Kaserer K, Niederle B, Vierhapper H. Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients. *Thyroid* 2000; 10: 709- 712
72. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4295–4301.
73. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R, Piaggi P, Ugolini C, Basolo F, Miccoli P, Pinchera A, Vitti P. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2010;162:763–770.
74. Gulcelik NE, Gulcelik MA, Kuru B. Risk of malignancy in patients with follicular neoplasm: predictive value of clinical and ultrasonographic features. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 Dec;134:1312-15.
75. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100:29–35.
76. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794–800.
77. Delbridge L. Solitary thyroid nodule: current management. *ANZ J Surg* 2006;76:381–386.
78. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol* 2012; 15;105:351-6.
79. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS, Henry MR, Gharib H, Caraballo PJ, Morris JC. Predictors of malignancy in patients with cytologically

suspicious thyroid nodules. *Thyroid* 2011; 21:1191-8. doi: 10.1089/thy.2011.0146. Epub 2011 Oct 18.

80. Kim TH, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Min HS, Won Kim K, Choi YH, Park YJ, Park do J, Kim KH, Youn YK, Cho BY. Tumor size and age predict the risk of malignancy in Hürthle Cell Neoplasm of the thyroid and can therefore guide the extent of initial thyroid surgery. *Thyroid* 2010;20:1229-34.
81. Becker DV, Charkes ND, Hurley JR, McDougall IR, Price DC, Royal HD, Sarkar SD. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Thyroid Scintigraphy 1999.
82. Tee YY, Lowe A, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007;246:714–720
83. Carrillo JF, Frias-Mendivil M, Ochoa-Carrillo FJ, Ibarra M. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid combined with an evaluation of clinical and radiologic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:917–921.
84. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm. *Surgery* 2007; 142:837–844.
85. Siddiqui MA, Griffith KA, Michael CW, Pu RT. Nodule heterogeneity as shown by size differences between the targeted nodule and the tumor in thyroidectomy specimen. *Cancer* 2008;114:27–33.
86. Kuru B. Triaging patients with thyroid nodules for surgery by fine needle aspiration cytology. *Am J Surg* 2008 Jun; 195:881-2.
87. Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol* 2000;23:425-9.
88. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994 Dec;116:1054-60.
89. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 1998;8:377-83.

90. Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-Up. *Cytojournal* 2006; 7: 3-9.
91. Barbaro D, Simi U, Lopane P, Pallini S, Orsini P, Piazza F, Pasquini C, Soriani G. Thyroid nodules with microfollicular findings reported on fine-needle aspiration: invariably surgical treatment? *Endocr Pract* 2001; 7:352-7.
92. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, Van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 1984;101:25-8.
93. Wu HH, Rose C, Elsheikh TM. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagn Cytopathol* 2012; 40:399-403.
94. Harvey AM, Mody DR, Amrikachi M. Thyroid fine-needle aspiration reporting rates and outcomes before and after Bethesda implementation within a combined academic and community hospital system. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1664-8.
95. Broome JT, Solorzano CC. The impact of atypia/follicular lesion of undetermined significance on the rate of malignancy in thyroid fine-needle aspiration: evaluation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Surgery* 2011;150:1234-41.
96. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer* 2009;117:195-202.
97. Ozluk Y, Pehlivan E, Gulluoglu MG, Poyanli A, Salmaslioglu A, Colak N, Kapran Y, Yilmazbayhan D. The use of the Bethesda terminology in thyroid fine-needle aspiration results in a lower rate of surgery for nonmalignant nodules: a report from a reference center in Turkey. *Int J Surg Pathol* 2011;19:761-71.
98. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010 Sep;134:450-6.