



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ PATOLOJİ
RAPORUNDA “ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ(AUS):KATEGORİ 3”
OLARAK DEĞERLENDİRİLEN HASTALARIN TOTAL
TİROİDEKTOMİ SONRASI PATOLOJİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr Derya ATASOY
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2023



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ PATOLOJİ
RAPORUNDA “ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ(AUS):KATEGORİ 3”
OLARAK DEĞERLENDİRİLEN HASTALARIN TOTAL
TİROİDEKTOMİ SONRASI PATOLOJİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr Derya ATASOY

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Doç. Dr. Barış SARIAKÇALI

Danışman Öğretim Üyesi

SİVAS

2023



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

İmza Üye: Doç. Dr. Barış SARIAKÇALI

Üye: Doç. Dr. Ersin TUNCER

Bu tez, tarih ve Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir

...tarih

Prof. Dr. Ahmet ALİM

Tıp Fakültesi Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bizlere teorik ve pratik anlamda katkıları büyük olan hocalarım Prof. Dr. Özlem Saygılı Yöner, Prof. Dr. Mehmet Şencan Prof. Dr. Ferhan Candan Prof. Dr Hilmi Ataseven, Prof. Dr. Yener Koç, Doç. Dr. Erol Çakmak, Doç. Dr. Hatice Terzi, Doç. Dr. Gülhan Duman, Doç. Dr. Engin Atıncaya, Doç. Dr. Asım Gedikli, Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes Yılmaz, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Uçar, Dr. Öğr. Üyesi Şeyma Taştemur ve tez danışmanım Doç. Dr. Barış Sarıakçalı hocama,

Birlikte çalışmaktan her zaman memnuniyet duyduğum, bilgi ve becerilerinden istifade etmeye çalıştığım değerli yandal araştırma görevlisi uzman doktorlarımıza ve çalışma arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, maddi manevi destekleriyle aile olmanın önemini bana yaşayarak gösteren annem Şükran Bekâr, babam Osman Bekar, abim Tevrat Bekar ve ablam Hacer Küçüksolak ve ailelerine,

Beni her konuda destekleyen, yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Halid Atasoy ve her ihtiyacımız olduğunda yardımımıza koşan Atasoy ailesine ve bu süreçte en büyük fedakârlığı yapan, bana güç veren ilham kaynağım sevgili oğlum Kerem Alp Atasoy'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Derya ATASOY

Sivas 2023

ÖZET

TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ PATOLOJİ RAPORUNDA “ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİ(AUS):KATEGORİ 3” OLARAK DEĞERLENDİRİLEN HASTALARIN TOTAL TİROİDEKTOMİ SONRASI PATOLOJİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Derya ATASOY

İç Hastalıkları A.B.D. Sivas, 2023

Amaç: Tiroid nodülü toplumda oldukça yaygın görülen bir endokrin hadisedir. Fizik muayenede palpasyonla tiroid nodül görülme sıklığı ülkemizde %4-7 civarında olmasına rağmen bu oran rastgele yapılan Usg ve diğer görüntüleme yöntemleri (BT, PET CT, MRG) ile %70 civarına çıkmaktadır. Etiyolojisinde en sık nedenin Multinodüler Guatr (MNG) olduğu tiroid nodülleri, özellikle iyot eksikliğinin yoğun olduğu bölgelerde daha yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. Tiroid nodülleri genelde asemptomatiktir ve büyümesi yavaş seyirlidir, uzun yıllar klinik bulgu vermeyebilir. Ancak tiroid nodüllerinin % 7-15 gibi azda olsa maligniteye dönüşme ihtimali vardır. Bu nedenle tiroid nodüllerinin takip ve tedavisi önemlidir.

Tiroid nodülü anamnez, fizik muayene ve ultrasonografi ile değerlendirilir. Ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan en önemli yöntemdir. İİAB değerlendirmeleri 2017 de güncellenen ‘Bethesda Tanı Sınıflaması’na göre yapılmalıdır. Bethesda Tanı Sınıflaması 6 kategoriden oluşmaktadır ve her kategori için atfedilen bir malignite oranı mevcuttur. Çalışmamızın konusu olan kategori 3 : (AUS/ Önemi Belirsiz Atipi) ile ilgili kaynaklarda malignite oranı %10-30 olarak belirtilmesine rağmen, malignite riskinin belirsizliği devam etmektedir. Çalışmamızda İİAB’de AUS(Önemi Belirsiz Atipi) tespit edilip cerrahi işlem yapılan hastalarda cerrahi sonrası patoloji sonuçları karşılaştırılarak malignite oranlarının tespit edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları kliniğine 01.01.2016 - 01.01.2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üzeri kadın ve erkek hastalardan Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalında İİAB sonuçları AUS olarak rapor edilen 567 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

AUS sonrası tiroidektomi yapılmış olan 114 hasta tespit edilip çalışmaya dâhil edildi. Cerrahi sonrası hastaların patoloji sonuçlarının benign ve malign olanları tespit edildi. Yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri, nodüle ait risk faktörleri ve malign sonuçların alt tipleri analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 114 hastadan 93 tanesi (%81,6) kadındı, 21 'i (%18,4) ise erkekti. Çalışmaya alınan kadınların yaş ortalaması 50.81, erkek hastaların yaş ortalaması 48.29 olup araların da belirgin bir yaş farkı yoktu.

AUS olan 114 hastanın 64'ünün cerrahi sonucu malign olup, malignite oranı %56,1 olarak tespit edildi. Nodüle ait özellikler ile malignite arasındaki ilişki incelendiğinde; nodül sınır düzensizliğinin malignite riskini 6,9 kat arttırdığı tespit edildi. Tiroidektomi öncesindeki T4 değerlerinin düşük olması ile benign sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda İİAB sonucu AUS (Önemi Belirsiz Atipi) olup tiroidektomi yapılan vakaların patoloji sonuçları incelendiğinde malignite oranları literatüre göre yüksek tespit edilmiştir. AUS vakalarının malignite potansiyelinin kaynaklarda atfedilenden oldukça yüksektir. Bethesda 3 kategorisi değerlendirilirken malignite olasılığı açısından daha dikkatli olunmalıdır. Hastanın anamnez, fizik muayene, ultrasonografik görüntülemelerine göre takip tedavi seçimi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid Nodülü, Önemi Belirsiz Atipi, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Bethesda

ABSTRACT

EVALUATION OF THE PATHOLOGY RESULTS AFTER TOTAL THYROIDECTOMY OF THE PATIENTS CONSIDERED AS “ATYPY OF Undetermined Significance (AUS): CATEGORY 3” IN THE THYROID FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY PATHOLOGY REPORT

Dr. Derya ATASOY

Department of Internal Medicine, Sivas, 2022

Objective: A Thyroid nodule is a very common endocrine event in society. Although the incidence of thyroid nodules with palpation is around 4-7 % in our country, this rate increases to 70 % with random USG and other imaging methods (CT, PET CT, MRG). Thyroid nodules with multinodular goiter (MNG) are more common in their etiology, especially in areas where iodine deficiency is intense. Thyroid nodules are generally asymptomatic and growth is slow, it may not give clinical findings for many years. However, there is a slight chance of thyroid nodules turning into malignancy, such as 7-15%. Therefore, follow-up and treatment of thyroid nodules are important.

A Thyroid nodule is evaluated by anamnesis, physical examination, and ultrasonography. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy is the most important method used in the diagnosis of thyroid nodules. FNAB evaluations should be made according to the 'Bethesda Diagnostic Classification' updated in 2017. The Bethesda Diagnostic Classification consists of 6 categories and there is an attributed malignancy rate for each category. Although the malignancy rate is reported as 10-30% in the literature regarding category 3 : (AUS/ Atypia of Undeterminate Significance), which is the subject of our study, the uncertainty of the malignancy risk continues. Our study, it was aimed to determine the malignancy rates by comparing the postoperative pathology results in patients with AUS (Atypia of Uncertain Significance) detected in FNAB and undergoing surgical procedures.

Materials and Methods: A total of 567 patients with FNAB results from AUS in Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital Pathology Department were evaluated retrospectively from male and female patients over the age of 18 who

applied to the Endocrinology and Metabolism Diseases Clinic of Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine between 01.01.2016 - 01.01.2022.

114 patients who had undergone thyroidectomy after AUS were identified and included in the study. Post-surgery malign or benign rates were determined. Age, gender, thyroid function tests, risk factors for nodules, and subtypes of malignant outcomes were analyzed.

Results: Of the 114 patients included in the study, 93 (81.6%) were female, and 21 (18.4%) were male. The mean age of the women included in the study was 50.81, and the mean age of the male patients was 48.29, and there was no significant age difference between them.

The surgical outcome of 64 of 114 patients with AUS was malignant, and the malignancy rate was found to be 56.1%. When the relationship between nodule features and malignancy is examined; It was determined that nodule border irregularity increased the malignancy risk 6.9 times. A significant correlation was found between low T4 values before thyroidectomy and benign outcomes.

Conclusion: In our study, the result of FNAB was AUS (Atypia of Uncertain Significance), and when the pathology results of the cases who underwent thyroidectomy were examined, the malignancy rates were found to be higher than in the literature.

The malignant potential of AUS cases is considerably higher than that attributed to the literature. When evaluating the Bethesda 3 category, more attention should be paid to the possibility of malignancy. The choice of follow-up treatment should be made according to the patient's anamnesis, physical examination, and ultrasonographic imaging.

Keywords: Thyroid Nodule, Atypia of Indeterminate, Fine Needle Aspiration Biopsy, Bethesda.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. ANATOMİ.....	4
2.2.1. Troid Bezinin Arterleri.....	5
2.2.2. Troid Bezinin Venleri	5
2.2.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Sistemi-İnervasyonu.....	6
2.2.4. Tiroid Bezinin Önemli Komşulukları	7
2.3. HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ.....	8
2.4. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM.....	9
2.4.1. Tiroid Nodüllerinin Etiyolojisi.....	10
2.4.2. Tiroid Nodüllerinde Malignite Riskini Artıran Nedenler	11
2.4.3. Tiroid Nodülleri Klinik	13
2.4.4. Tiroid Nodülleri Laboratuvar	15
2.4.4.1. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	15
2.4.4.1.1. Serum TSH.....	15
2.4.4.1.2. Serum Serbest ve Total Tiroksin (T4).....	15
2.4.4.1.3. Serum Serbest ve Total (T3)	15
2.4.4.1.4. Tiroglobulin	16
2.4.4.1.5. Kalsitonin	16
2.4.5. Tiroid Nodüllerinde Görüntüleme Yöntemleri	16
2.4.5.1. Tiorid Ultrasound	16
2.4.5.1.1. Nodül Parankim Yapısı	17

2.4.5.1.2. Nodül Boyutu	17
2.4.5.1.3. Nodül Ekojenitesi	18
2.4.5.1.4. Mikro-Makrokalsifikasyonlar	18
2.4.5.1.5. Çevresel Halo	18
2.4.5.1.6. Kenar Yapısı	19
2.4.5.1.7. Nodül Kanlanması.....	19
2.4.5.1.8. Çevre Lenf Nodu Değerlendirmesi	19
2.4.5.2. Tiroid USG Dışı Radyolojik Değerlendirmeler	19
2.4.5.3. Tiroid Sintigrafisi	19
2.4.6. Tiroid Bezi İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	20
2.5. TİROİD BEZİ KANSERLERİ	24
2.5.1. Papiller Tiroid Kanseri (PTK).....	26
2.5.2. Foliküler Tiroid Kanseri (FTK)	27
2.5.3. Medüller Tiroid Karsinomu (MTK).....	28
2.5.4. Anaplastik Tiroid Karsinomu.....	29
2.5.5. Hurtle Hücreli Karsinom.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

FNA	: Fine Neddle Aspiration (İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi)
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TBSRTC	: Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Rapor Sistemi
RLS	: Rekürren Laringeal Sinir
T4	: Levotiroksin
T3	: Triiodotironin
TRH	: Tirotropin Relasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
DIT	: Diiyodotirozin
MIT	: Monoiyodotirozin
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Reoznans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
TMNG	: Toksik Multinodüler Guatr
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
LAP	: Lenfadenopati
ATA	: American Thyroid Association Management
AUS	: Önemi Belirsiz Atipi
FLUS	: Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
ABD	: Ana Bilim Dalı
KPTK	: Klasik Tip Papiller Tiroid Karsinom
FVPTK	: Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Tiroid Bezi Palpasyon Boyutlarına Göre Sınıflaması.....	14
Tablo 2.	Tiroid nodüllerinde benign- malign ayrımında kullanılan kriterler:	17
Tablo 3.	Tiroid nodüllerinin İİAB sonuçlarınının Bethesta sınıflamasına göre kategorize edilmesi risk durumu ve yönetimi	22
Tablo 4.	Tiroid Kanserlerinin Sınıflaması.....	26
Tablo 5.	Cinsiyet ile malignite arasındaki ilişki.....	32
Tablo 6.	Yaş İle Malign Benign Sonuçların Karşılaştırılması:	32
Tablo 7.	Tiroidektomi Yapılan Hastalarda Tanımlayıcı Değişken Analizleri.....	33
Tablo 8.	Aus Nedenli Tiroidektomi Yapılan Hastaların Tiroidektomi Sonrasındaki Malign Benign Oranları Ve Alt Tipleri.....	34
Tablo 9.	Benign-Malign Olanlarda Uygulanan Cerrahi Teknik Seçimlerinin Karşılaştırılması:	35
Tablo 10.	Tiroidektomi Öncesindeki Tsh Değerleri İle Malign - Benign Sonuçlar Arasındaki Bağlantının Değerlendirilmesi:.....	35
Tablo 11.	Tiroidektomi Öncesindeki T4 Değerleri İle Malign - Benign Sonuçlar Arasındaki Bağlantının Değerlendirilmesi:.....	36
Tablo 12.	AUS ile Tiroidektomi Arasındaki Gün Farkı ile Patoloji Sonucu Arasındaki Bağlantı.....	37
Tablo 13.	Benign Malign Sonuçlar İle Nodül Çapları Arasındaki Bağlantı	37
Tablo 14.	Nodüle Ait Özellikler İle Malign- Benign Sonuçlar Arasındaki Bağlantı	38
Tablo 15.	Hastalarda Maligniteyi Etkileyen Faktörlerin Nodüle Ait Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi İle Belirlenmesi.....	38
Tablo 16.	Malign Sonuçların Alt Tipleri İle Tümöre Ait Özellikler Arasındaki Bağlantı:	39

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Tiroid Bez Anatomisi ve Komşulukları..... 5
- Şekil 2.** Tiroid Damar Yapıları Sinirleri 6
- Şekil 3.** Sağ vagus siniri seyri ve dalları..... 7
- Şekil 4.** AUS İle Tiroidektomi Arasındaki Gün Farkı İle Malign Sonuçlar
Arasındaki Bağlantı 36



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid nodülleri günümüzde oldukça sık görülen endokrinolojik bozukluk olup toplumda %4-7 oranında görülmektedir. (1, 2) Tiroid nodülleri yaygın bir klinik problemdir, popülasyonun % 5 inde palpe edilen nodüller bulunmakta, ultrason gibi görüntüleme yöntemleri ile tespit edilme oranı %70 'lere kadar çıkmaktadır ve tiroid nodüllerinin yaş artışı ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır .(2) Tespit edilen tiroid nodüllerinin çoğu iyi huyludur ancak tiroid kanser insidansında da giderek artış olmaktadır. Tiroid kanseri tiroid nodüllerinin %7-15'inde görülür.(2) Tiroid nodülü tespitinin amacı, tiroid kanseri (malign nodüller) olan vakaları belirlemektir. Tiroid kanseri endokrin sistemin en yaygın görülen malignitesidir ve tüm malign tümörlerin %1,1 'ini içerir.(1) Tespit edilen tiroid nodüllerinin ilk etapta değerlendirmesi ultrasonografi ile yapılır. Ultrasonografi gibi değerlendirmesi yapılan nodüllerin boyut, sınır düzeni, nodül yapısı, ekojenitesi, kalsifikasyon ve kanlanması gibi özelliklerine göre malignite açısından risk durumu belirlenir. Ultrasonografi bulgularına göre biyopsi yapılacak nodüller belirlenir her ne kadar ultrasonografi bulguları malignite açısından şüphe oluştursa tanı koydurucu değildir. Ultrasonografi eşliğinde alınan İİAB'nin patolojik değerlendirilmesi sonrasında kesin tanı koyulur.(3, 4)İİAB yapılacak olan nodüller ultrasonografi bulgularına göre seçilir. İİAB preoperatif değerlendirme açısından değerli, maliyeti düşük, uygulaması kolay bir yöntemdir. Tiroid nodülleri tiroid ince iğne aspirasyonu (FNA) sonrası sınırlı sayıda diagnostik kategoriye sahip Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Rapor Sistemi (TBSRTC) standart raporlama sistemiyle sınıflandırılmaktadır.(5)Klinik pratikte kabulünden bu yana Bethesda Sistemi (TBSRTC) tek tip veri paylaşımı sunmakta ve bu sınıflama; tanı kategorileri (6 Kategori) , uygun yöntem ve malignite riskleri yönünde bilgi vermektedir.(5) İİAB yönteminin kullanıma girmesinden önce operasyon sonrası malignite oranı %14 civarında iken, İİAB sonrasındaki operasyonlarda malignite oranlar %50'nin üzerinde tespit edilmiştir.(6)İİAB sonrasında değerlendirilen tiroid nodülleri Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Rapor Sistemi ile kategorize edilir. Bethesda Tiroid Sitopatolojisi Rapor Sisteminde; Kategori 1: Yetersiz, Tanısal olmayan örnek, Kategori 2:Benign, İyi huylu bulgular, Kategori 3:AUS, Önemi Belirsiz Atipi, Kategori 4:Foliküler Neoplazi, Foliküler Neoplazi Şüphesi, Kategori 5:Malignite Şüphesi, Kategori 6:Malign olmak üzere 6 kategori bulunmaktadır. (5) Bethesda

Tiroid Sitopatolojisi Rapor Sisteminde her kategorinin malignite oranları risk çalışmaları ve uzman görüşleriyle belirlenmiştir. Bethesda sınıflamasında kategorilere göre malignite oranlar: Kategori 1'in % 0-5, Kategori 2'nin % 0-3, Kategori 3'ün % 10-30, Kategori 4'ün % 25-40, Kategori 5'in %50-75 ve Kategori 6'nın % 97-99 olabileceği bildirilmiştir.(7) Bethesda sınıflamasında kategori 3:Önemi Belirsiz Atipi (AUS) hücrelerin normal yapısının değişmesi, atipik hücre dönüşümü olmasıdır. Hücre atipik dönüşümü benign ya da malign kriterlerini tam olarak karşılamayıp, normal hücre yapısının bozulmasıdır.(5) Bethesda sınıflaması Kategori 3 'ün görülme sıklığının arttığı bu alanda yapılan son çalışmalarda bildirilmektedir.(8) Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsi sonucu Önemi Belirsiz Atipi (AUS) olarak raporlanan hastaların %10-30 oranında malignite riski bulunmaktadır.(5) Yapılan bazı çalışmalarda aynı zamanda bu sınıfta cerrahi sonrası malignite görülme oranının % 6-48 oranlarında olup daha fazla olduğu belirtilmektedir.(8)

Tez çalışmamızda Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları kliniğine 01.01.2016 - 01.01.2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üzeri kadın ve erkek hastalardan Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi yapılmış ve patoloji sonucu Kategori 3: “Önemi Belirsiz Atipi (AUS)” olarak raporlanan hastalardan total tiroidektomi yapılmış olanlar dâhil edilmiş olup, bu tez çalışmanın amacı tiroid nodül ince iğne aspirasyon biyopsi değerlendirmesinde BETHESDA sınıflaması Kategori 3 Önemi Belirsiz Atipi (AUS) olarak raporlanan hastalardan takiplerinde tiroidektomi yapılmış olanların biyopsi değerlendirmelerini incelemek ve Önemi Belirsiz Atipilerin total tiroidektomi sonrasındaki benign-malign oranlarını ve alt tiplerini değerlendirmektir. Aynı zamanda “Önemi Belirsiz Atipi (AUS)” nedeniyle opere edilen nodüllerin malignite oranını belirleyip yaş, cinsiyet ve nodülün sayısı, nodül yapısı özellikleri, tiroidektomi öncesi TFT(Tiroid fonksiyon testleri)'nin, ilk AUS tarihi ile tiroidektomi tarihi arasında geçen sürenin malignite arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı. Aynı zamanda tiroidektomi sonrası malignite olarak rapor edilenlerin tümör boyutu, yapısı, cerrahi sınır, kapsül varlığı ve kapsül invazyonu, metastaz gibi özellikler değerlendirilerek malign tanılar ve alt tipleri arasındaki oransal bağlantıların tespiti amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Tiroid bezinin tespiti yüzlerce yıl öncesine dayanmaktadır. M.Ö. 4000 li yıllarda Mısır Uygarlığına ait yazıtlarda ve tapınaklardaki şekillerde ayrıntılı resmedilerek gösterilmiştir. M.Ö 2700 lü yıllarda ise Çin tarafından guatr tanımı yapılmıştır. (9, 10)Tiroid bezinin tam anlamıyla resmedilmesi ise Rönesans dönemi ressamı tarafından olmuştur. Leonardo da Vinci Floransa daki anatomi araştırmalar sırasında tiroid bezini resmetmiştir.(11)

İngiliz anatomist Thomas Wharton tarafından 1656 yılında ilk defa tiroid bezi anatomisini Adenographia adlı eserinde tanımlanmıştır. Caleb Hiltier egzofthalmik guatr ilk olarak tanımlamıştır ve 1768 yılında ise tiroid bezinin büyümesi ve çarpıntı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. (9)

18. yüzyılda tiroid bezinin fizyolojisi Bernard Cortais tarafından aydınlatılmıştır.18. yüzyılın ortalarında Aquapendente ise tiroid bezinin büyümesini guatr olarak tanımlamıştır. Yine 18. Yüzyıl ortalarında tiroid bezinden hormon salgılandığı King tarafından açıklanmıştır.

Caleb Hiltier egzofthalmik guatr ilk olarak tanımlamıştır ve 1768 yılında ise tiroid bezinin büyümesi ve çarpıntı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. 1835 ve 1840'ta Robert James Graves ve Carl Adolf von Basedow bağımsız bir çalışma yayınlamışlar ve bu çalışma guatr ile egzofthalmi, çarpıntı, sinirlilik, kilo kaybı, aşırı açlık, hiperaktivite, sıcaklık ve terleme birlikteliğinden bahsetmekteydi. (1,10) 18. yüzyılda her ne kadar tiroid bezinin fizyolojisine yönelik çalışmalar ve tanımlamalar olsada tiroid bezinin fonksiyonları 19. Yüzyılda aydınlatılmıştır. 19. yüzyılda iyod tedavisinin tiroid fonksiyonlarındaki yeri keşfedilmiştir ve büyüme geriliği olanlarda iyot tedavisi vermeye başlanmıştır. Yine kretenizm ile guatr arasındaki ilişkide 19. Yüzyılda ortaya konulmuştur.

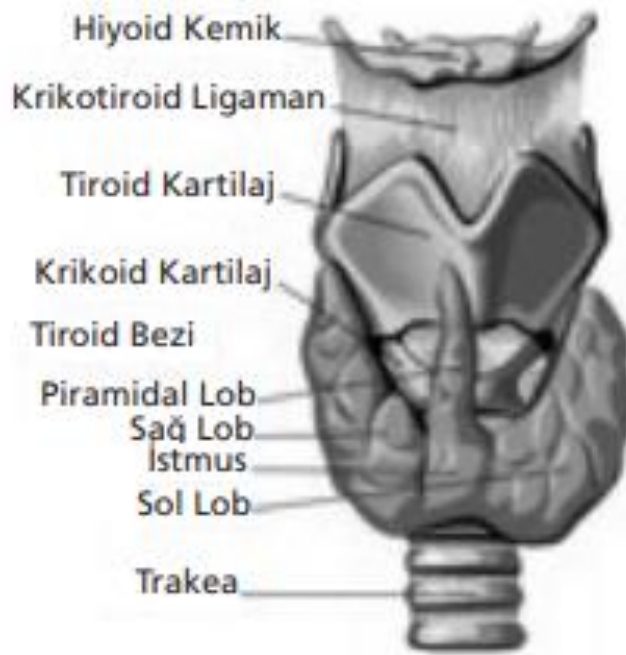
İlk tiroid cerrahisi parsiyel tiroidektomi olarak 1791'de Pierre Joseph Desault tarafından yapılmıştır. İlk başarılı total tiroidektomi ise Guillaume Dupuytren tarafından 1808 yılında gerçekleştirilmiştir. 18. Yüzyıl ve öncesinde tiroid cerrahileri denense de mortal seyretmeleri sebebiyle cerrahlar tiroid cerrahisi çalışmalarından

kaçınmıştır.19. yüzyılda uygun anestezi ve enfeksiyon profilaksileri ile iyileşme oranlarının artması ile tiroid cerrahi uygulamaları artış göstermiştir.(12) Tiroid cerrahisi ile ilgili en önemli isimlerden biri 1909 yılı Nobel Tıp Ödülünü almayı hak eden Theodor Kocher dir. Bez fizyolojisi, fonksiyonları, bezin operasyonları ve operasyon sonrası komplikasyonları ile ilgili birçok çalışması ve birçok başarılı tiroidektomi operasyonu mevcuttur.(10, 13)

Ultrason, bilgisayarlı tomografi gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile tiroid hastalıklarında daha kesin tanımlar konulmaya başlanmış ve fizyoloji, patoloji, radyoloji ve anestezi ile multidisipliner çalışmalarla tiroid cerrahisi gelişmeler kaydedilmiştir. Ameliyatları daha az komplikasyonlu güvenli ve fonksiyonel yapmanın yanı sıra daha kozmetik minimal girişimli teknikler de geliştirilmiştir. (14)

2.2. ANATOMİ

Tiroid bezi vücut ağırlığına ve iyot alımına bağlı değişiklikler olmakla birlikte ortalama 15-20 gr ağırlığında olan endokrin bir bezdir. Tiroid bezi sert kıvamda kahverengi renktedir ve genellikle 1. ve 4. trakeal halkalar arasında konumlanmıştır.(15, 16) Sağ-sol lob ve bu iki lobu birleştiren isthmustan oluşur.%50-80 civarında ise piramidal lob da bulunabilir. Piramidal lob tiroglossal katlantının bir kalıntısıdır ve isthmus üzerinden yukarıya doğru uzanım gösterir.(17)Tiroid bezi strap kaslarının arkasında konumlanır. Arka medialde ise özefagus ve trakea ile sınırlandırılır.(16, 18)Derin servikal fasyadan uzana anterior ve posterior yaprakları ile sarılıdır ve bu yapraklardan oluşan kapsül posteriorda Berry ligamenti olarak uzanım gösterir. Berry ligamenti tiroid bezini posterior krikoid kıkırdağa ve trakeaya bağlar. Tiroid bezinin posterolateral uzantısı ise en arkada ‘Zuckerkanl Tüberküleri’ dir. Zuckerkanl Tüberküleri 4. Farengeal poştan gelişen tiroid kalınlaşmalarıdır ve rekürren laringeal sinir ile komşuluğu bulunmaktadır.(15, 19).Tiroid bezinin posterolateral kenarlarında posterosuperior ve posteroinferiorda paratroid bezleri bulunmaktadır.(18)



Şekil 1. Tiroid Bez Anatomisi ve Komşulukları(20)

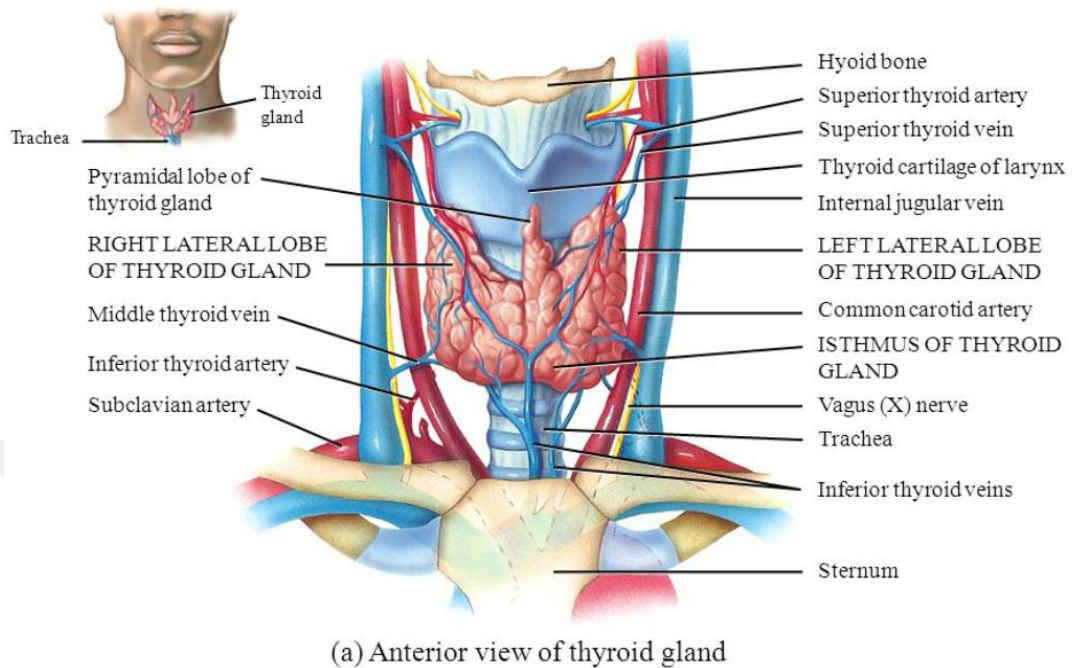
2.2.1. Tiroid Bezinin Arterleri

Tiroid bezinin kanlanması iki majör arter tarafından sağlanır. Bunlardan biri Eksternal karotid arterden köken alan superior tiroid arterdir ve tiroid bezine üst lobun en üstüne yakın bir noktadan posteromedial olarak girer. Diğeri ise subklavian arterin dalı olan tiroservikal turunkustan köken alan inferior tiroid arterdir. İnférieur tiroid arter karotis kılıfının posteriorunda yukarı doğru ilerleyerek tiroid loblarının orta kısmından tiroid beze girer ve rekürren laringeal sinir ile yakın ilişkilidir. Aortadan ya da daha az sıklıkla brakiosefalik turunkustan köken alan tiroidea ima arteri ise trakeayı önden geçerek isthmus seviyesinden beze girer ve inferior tiroid arter eksikliğinde inferior tiroid arterinin görevini yerine getirir.(21-23)

2.2.2. Tiroid Bezinin Venleri

Tiroid bezinin venöz pleksusları superior, median ve inferior tiroid venlerinden oluşur. Bu venler tiroid kapsülünün altında birleşir. Superior tiroid ven internal juguler vene drene olur ve seyri sırasında superior tiroid artere eşlik eder. Median tiroid arteri bezin portero-lateral orta üçte birlik kısmında internal juguler vene drene olur.(24,

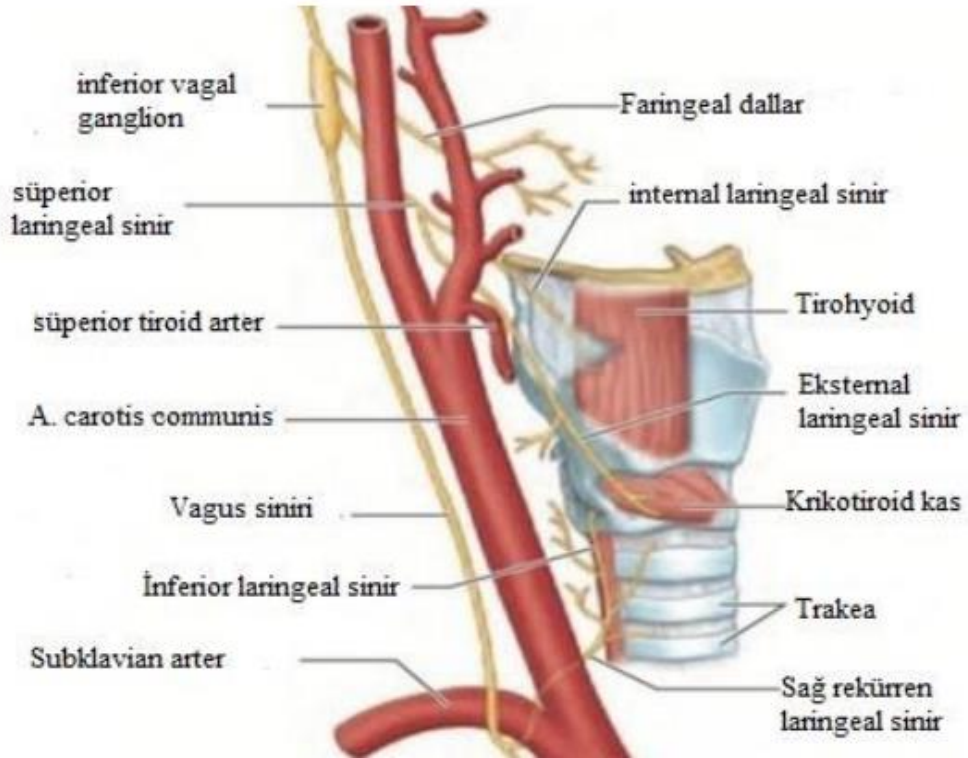
25)İnferior tiroid ven ise birden çok dalı olup bu dallar ortak pleksus yaparak brakiosefalik vene dökülür.(25, 26)



Şekil 2. Tiroid Damar Yapıları Sinirleri

2.2.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Sistemi-İnervasyonu

Tiroid bezinin lenfatik ağı tiroid arter ve venlerinin etrafında seyrederek subkapsüler lenfatik pleksus oluşturur ve bu lenfatik pleksus ile tiroidin drenajı ise prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına sonrasında da servikal lenf nodlarına olur. Delphan nodu ise isthmus üzerinde bulunur ve paratrakeal yerleşimlidir genellikle troidit ve malignitelere palpable olur.(16, 27).Tiroid bezi sempatik ve parasempatik inervasyona sahiptir. Sempatik inervasyon vazomotor etki ile tiroid bezinin perfüzyonunu ayarlayarak glandüler sekresyonu düzenler. Parasempatik inervasyon vagustan köken alır ve superior-inferior laringeal sinire ulaşır ve etki gösterir.(10, 17, 28)



Şekil 3. Sağ vagus siniri seyri ve dalları

2.2.4. Tiroid Bezinin Önemli Komşulukları

Tiroid bezi strep kaslarının arkasında konumlanmaktadır. Tiroid bezinin önünde bulunan strep adı verilen bu kas grubunda: sternohyoid kas, tirohyoid kas ve omohyoid kas bulunur.(17, 19)Tiroid bezinin lateralinde ise sternokleidomastoid kası bulunmaktadır. Tiroid bezinin yakın komşuluğunda larinksin motor ve duysal inervasyonundan sorumlu olan rekürren laringeal sinir de yer alır. RLS aynı zamanda vokal kordlarında motor inervasyonlarını sağlar.(29)Tiroidektomi operasyonlarında yaralanması sonucu vokal kord paralizi ve yutma güçlüğü görülebilir. Superior laringeal sinirin external dalı superior tiroid arter ile yakın komşulukta seyrederek. Bu sinirin superior laringeal artere yakın seyretmesi tiroidektomi operasyonlarında sinir hasarı açısından risk teşkil eder.(10, 16, 17)Tiroid bezlerinin bir diğer önemli komşuluğu da paratiroid bezleriyle. Paratiroid bezleri çoğunlukla 4 adet, sarı-kahverengi renge yaklaşık 35-40 mg ağırlığında endokrin organlardır. Superior paratiroid bezleri RLS'nin posteriorunda, inferior paratiroid bezleri ise RLS'nin

anterioründe yer alır.(21)Tireoidektomi esnasında paratiroid bezleri de yakın komşuluk nedeniyle hasar açısından risk altındadır.

2.3. HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezi 3 gestasyonel haftada barsak sisteminin bir uzantısı olarak gelişen ilk endokrin bezdir. Dördüncü brakial arktan gelişerek 1 ve 2. Faringeal poş arasındaki pirimitif farinks tabanından başlar dil kökünden aşağıya doğru ilerler ve gelişimini tamamlar. Tiroid dokusundan bulunan ve kalsitonin salgılayan parafoliküler c hücreleri ektodermden köken alan tek yapıdır ve dördüncü faringeal poştan köken alır. Gestasyonun 8.haftasında tiroid folikülleri belirginleşir ve gestasyonun 11. Haftasında kolloid üretimine başlar. (30, 31) Tiroid bezi embriyolojik gelişimini tamamladıktan sonra bir kapsül ile çevrelenir. Bu kapsül fibröz yapıdadır ve bez içine yaptığı uzantılarla bez de lobülasyonlar yapar. Bu lobüllerde tiroid bezini yapıtaşısı olan foliküller bulunur. Her bir lobülasyonda yaklaşık 2-40 folikül bulunur. Foliküllerin içi -kolloid ile doludur, etrafında tek sıra kolumnar-kuboidal hücre ile çevrilidir ve en dışta da bu epiteli çevreleyen bazal membran bulunur.(30, 32) Tiroid bezi tiroaminler olarak adlandırılan levotiroksin (T4) ve tiroiodotironin (T3) adında iki hormon salgılar. Bu hormonlar hücre içerisinde, nükleustaki reseptörlerine bağlanır ve protein salgılanmasını regüle ederek bazal metabolizmayı düzenler. Hücre membrandaki enzimlerin fonksiyonlarını ve mitokondiral oksidasyon olaylarını düzenler. Tiroid hormonları beyin sinir sisteminin gelişmesi, çocukluk çağı büyüme gelişme üzerine etkilidir aynı zamanda her yaşta bazal metabolizmanın devam ettirilmesindeki birçok önemli olay için gereklidir.(33, 34)Tiroid hormon sentezi hipotalomo-hipofiz-tiroid ekseninde kontrol edilir, düzenlenir. Tiroid hormon sentezinde hipotalamusun paraventriküler nükleusundan salgılanan Tirotropin relasing hormon (TRH) uyarısı ile ön hipofiz bezinden tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgısı olur ve TSH tiroid bezini uyarak bezde T3 ve T4 salgılatır. Tüm bu sistem dolaşımdaki T3 ve T4 'ün negatif feed back mekanizması kontrolüyle devam ettirilir.(10, 33, 35, 36) T3 ve T4 yapımı için iyod gereklidir. Günlük iyot ihtiyacı 120mikrogramdır ve 80 mikrogramı tiroid hormon sentezi için gereklidir. Tiroid hormon sentezinin ilk basamağı kan yolu ile tiroid bezine gelen iyotun folikül hücre içine alınmasıdır. Tiroid hormon ana proteini olan glikoprotein yapısındaki tiroglobulin apikal membrandan hücre içine alınır burada iyot ile organifiye edilir ve iyotlu tiroziller MIT ve DIT oluşturulur. MIT

ve DIT inaktif formdadır. MIT ve DIT tiroid-peroksidaz enzim katalizörlüğü ile T3 ve T4 oluşturmak üzere birleşir. İki DIT molekül birleşmesiyle T4, bir DIT ile bir MIT molekül birleşmesiyle T3 oluşur. (35-37) Erişkin bireyde günde 80 ng T4, 6 ng T3 salgılanır ve plazmadaki serbest T3 düzeyi T4' ten daha yüksektir. Plazmadaki tiroid hormonlarının serbest formu aktiftir ve T3 hormonu T4'ten daha aktiftir.(38, 39).Periferde deiyonidasyonla T4'ün büyük bir kısmı T3'e çevrilir. Kandaki tiroid hormonlarının taşınımı Tiroid Bağlayıcı Globulin ve Tiroid Bağlayıcı Prealbumin ile sağlanmaktadır. MIT ve DIT gibi iyodotirozinler ve T3, T4 tiroglobuline bağlı olarak kolloidde depo edilir. Bu depo vücudun yaklaşık 3 aylık tiroid hormon rezervini oluşturur. Tiroglobulinin normal kandaki seviyesi çok düşük miktarlardadır.(38)

2.4. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM

Tiroid bezindeki hipertrofi, hiperplazi gibi olaylara bağlı olarak bezin yapısında meydana gelen değişiklikler sonucu yuvarlak, oval, çevre tiroid dokusundan farklı kıvamda ve yapıdaki oluşumlara tiroid nodülü denir. Tiroid nodülü toplumda oldukça yaygın görülen bir endokrin hadisedir.(8, 32, 40) Tiroid nodülü özellikle de iyot eksikliğinin yoğun olduğu bölgelerde daha yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır.(40) İyot eksikliği veya hormon yetersizliği sonucu tiroid bezinde oluşan guatr hastalığı da tiroid bezindeki diffüz ya da nodüler bir büyümedir. Tiroid bezinin normal işlevlerini yerine getirebilmek, tiroid kalabilmek için tiroid hücrelerinde ebat olarak büyüme ve sayıca artış görülmesidir.(41) İyot eksikliği, kanda efektif hormon azalması, guatrojen etkenler, tirotiropin yapım artışı ve bazı immün faktörler ile tiroid bezi uyarılır. Bu uyarılar sonucu bezin hipertrofiye uğraması, tiroid epitelyum hücrelerinin hiperplazisi, hücrelerin küboidal yapıdan yüksek kolumnar yapıya dönüşmesiyle kolloid miktarında azalma, folikül hücre sitoplazmasında daralma olur. Tiroid bezi ötiroidiyi devam ettirmek için hiperemik ve diffüz genişlemiş bir hal alır. Hiperplaziye neden olan uyarıların ortadan kalkmasıyla bezde involüsyon olur. İnvölüsyon tiroid bezinin tümünde eşit oranlarda olursa bez eski normal haline döner. Tiroid bezinde normalin üzerinde bir gerileme, hiperinvölüsyon, olursa diffüz kolloidal guatr oluşur ve hücre sayısı azalır, follikülün büyüklüğü ve kolloid kapsamı artar. Tiroid bezi bu aşamada halen nodüler değildir. Bilinmeyen bazı mekanizmalarla involüsyon bezde yer yer, ara ara lokalize olursa ve aralarında aktif tiroid folikülleri bulunursa bunun sonucunda nodüler kolloidal guatr meydana gelir. Bazende bezde

nedeni bilinmeyen mekanizmalarla değişik tiplerde lokalize hiperplaziler olur, bunun sonucunda hiperplazinin süresi ve derecesine göre değişik özelliklerde adenomatöz hiperplaziler ve nodüller ortaya çıkar.(42)

Tiroid nodüllerinin neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamasa da iyot eksikliği en önemli nedenlerden biridir. Ayrıca diyetle karalahana, şalgam gibi guatrojen besinlerin yer alması, sigara-alkol gibi alışkanlıklar, gebelik sayısının çok olması, stres, çeşitli enfeksiyonlar ve radyasyon maruziyeti nodül oluşumunu tetikleyebilir.

2.4.1. Tiroid Nodüllerinin Etiyolojisi

TİROİDE AİT BENİNG PATOLOJİLER:

- *Multinodüler Guatr(MNG)
- *Kronik Lenfositik Tiroidit
- *Basit/Hemorajik Kist
- *Foliküler Adenom
- *Subakut Tiroidit

TİROİD MALİGNİTELERİ:

- * Tiroid Papiller Karsinom
- *Tiroid Folliküler Karsinom
- * Tiroid Kötü Diferansiye Karsinomları
- *Tiroid Medüller Karsinomu
- * Tİroid Anaplastik Karsinom

DİĞER MALİGNİTELER:

- * Bazı Lenfomalar
- * Sarkomlar
- * Teratom
- * Metastatik Tümörler

Tiroid nodüllerinin etiolojisinde birçok neden yer alsada; multinodüler guatr (MNG) en sık nedendir .(43-45)

İyot yetersizliğinin olmadığı bölgelerde ele gelen palpable tiroid nodülleri erkeklerde yaklaşık %1 kadınlarda ise %5' tir.(46) Rastgele yapılan USG ile popülasyonda tiroid nodül görülme sıklığı %70 'lere kadar çıkmaktadır. (2, 7, 47) İeri yaş kadınlarda tiroid nodül görülme sıklığı artmaktadır. Tiroid nodülleri genellikle asemptomatik seyredir. Farklı gerekçelerle yapılan MR, USG VE PET görüntülemelerde rastlantısal olarak tiroid nodülleri tespit edilebilir. (48) Çoğunlukla asemptomatik seyretmesine rağmen troid nodüllerinden %7-15 malignite gelişme ihtimali vardır ve bu nedenle troid nodülleri ve takibi önemlidir. Rastgele yapılan PET görüntülemesinde saptanan tiroid nodüllerinde %30 civarında malignite olasılığı vardır.(2)

2.4.2. Tiroid Nodüllerinde Malignite Riskini Artıran Nedenler

Öz Geçmiş Kaynaklı Nedenler:

*Erkek cinsiyet

*20 yaş altı, 70 yaş üzeri

*Büyük nodül, hızlı büyüyen nodül

*Çocukluk çağında boyuna radyasyon öyküsü

*Kİ Transplantasyonu için tüm vücut ışınlama

*İyonize radyasyon maruziyeti

*Radyasyon maruziyeti(akne -doğum lekeleri tedavisi,mesleki maruziyet ..)

*Ailede tiroid kanseri öyküsü(1. Derece Akrabalarda)

*Tiroid kanseri sendromu:-Cowden sendromu

-Carney sendromu

-Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2

-Werner sendromu

-Familyal polipozis

Muayene Bulgularından-Tetkiklerden Elde Edilen Nedenler:

* Servikal lenfadenopati

- *Ses kısıklığı
- *Sert nodül
- *Çevre dokuya fikse nodül
- *Tsh normalin üst sınırdan yüksek olması
- *USG'de:4cm den büyük

Hipoekoik

Mikrokalsifikasyonları olan

Düzensiz sınırlı

Yüksekliğinin genişliğinden büyük olması

Şüpheli LAP eşlik etmesi

Tiroid nodülünden malignite gelişme riski yaş, cinsiyet, radyasyon maruziyeti ve demografik özellikler ve yukarıda detaylandırılarak belirtilen birçok nedene bağlı olarak değişir.(2, 45, 49) Tiroid nodüllerinde malignite ihtimali olmasına rağmen nodüllerin çoğu kistik, kolloid nodül, nodüler tiroidit gibi iyi huyludur.(46) Tiroid nodüllerinin takibinde önemli olan tiroid hormonegzisini bozan, boyunda bası semptomlarına neden olan ve malignite riski taşıyan nodüllerin doğru yönetimi ve uygun tedavisinin verilmesidir. Multinodüler guatr semptomatik olabilir ve bası semptomlarına neden olabilir ve semptomların giderilmesi için cerrahi endikasyonu olabilir. USG ve İİAB takip ve cerrahi endikasyonu açısından yol göstericidir.(50) Tiroid nodülleri tek ya da çoklu sayıda olabilir her iki durumda da malignite oranları benzerdir. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi ile orantılı olarak tiroid nodül sıklığı, multinodülaritesi değişir.(51, 52) Tek tiroid nodülü olan hastaya USG görüntüleme yapılıncaya birden çok nodül saptanabilir. (53)

Tiroid nodülleri solid, kistik miks ya da süngerimsi yapıda olabilir. Tiroid nodüllerini değerlendirirken fonksiyone ya da non-fonksiyone, basıya neden olup semptomlar ve malignite riski açısından değerlendirilmelidir. Tiroid nodüllerinin değerlendirirken anamnez, fizik muayene, Tsh, USG görüntüleme Tiroid İİAB ve gerekli durumlarda Tiroid sintigrafisi gibi tetkik ve yöntemler kullanılabilir

2.4.3. Tiroid Nodülleri Klinik

Tiroid nodülleri genellikle ağrısız olup, semptom vermezler rastlantısal olarak farklı nedenle yapılan yada check-up olarak yapılan bir görüntüleme yöntemi ile tespit edilirler. Tiroid nodül muayenesi öncesi dikkatli bir anamnez alınması şarttır. Hasta değerlendirilirken;

Özgeçmiş:

*Yaş

*Cinsiyet

*Ailede tiroid kanser öyküsü

*Radyasyon maruziyeti, radyoterapi

*Metabolik sendromlar, ek hastalıklar

*Alkol-sigara tüketimi

*Yutma güçlüğü

*Ses kısıklığı

*Nefes darlığı

*Ağrı

*Ele gelen lezyon varsa büyüme hızı

Tiroid nodülü olan hastalarda fizik muayene ile birlikte öykü, özgeçmiş özellikleri ve semptomlar muhakkak sorgulanmalıdır.(7, 47) Tiroid nodülleri genelde semptom vermez ve ağrısızdır. Tiroid nodülünün aniden hızlıca büyümesi ve nodül içine kanama durumlarında ağrı olabilir. Aniden hızlı büyüme gösteren ve ağrılı olan tiroid nodülleri malignite göstergesi olabilir fakat bu durumun subakut tiroidit ile de ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Tiroiditlerde genellikle sert, bir yada iki taraflı ağrılı hassas bir tablo görülür ve ateş de eşlik edebilir.(54) Tiroid nodülünün aniden genişlemesi ve ağrı gelişimi nodül içi kanamayı da düşündürülebilir. Tiroid nodülleri asemptomatik olmakla birlikte tiroidin büyümesi ile globus (boğazda yumru hissi, yabancı cisim hissi), yutma güçlüğü, ağrılı yutma, nefes darlığı gibi semptomlar gözlemlenebilir. Ses kısıklığı ile birlikte olduğunda kitlesel bası etkisi, tiroid kanserlerinde

laringeal sinir infiltrasyonları düşünülebilir.(2, 47) Tiroid nodülünde semptomların varlığı nodülün yeri ve boyutu ile ilişkilidir. Globus hissi genellikle trakeaya yakın olan ve nodül boyutunun 3cm'yi geçtiği durumlarda görülür.(55)

Tiroid bezinin fizik muayenesini büyük ölçüde inspeksiyon ve palpasyon oluşturmaktadır. Boyun inspeksiyon ve palpasyon ile nodülün lokasyonu, boyutu, kıvamı, fiksasyonu ve eşlik eden servikal lenfadenopati olup olmadığı tespit edilir (2) Tiroid muayenesi ön tarftan yapılır ve bezin ön tarafı ve isthmustaki lezyonlar daha iyi tespit edilir. Tiroid nodüllerin boyutu küçük olduğunda, nodül bezin arka tarafında olduğunda yada tiroid bezi ile aynı kıvamda olduğunda palpasyonla fark edilmeyebilir, muayene normal olabilir.(56) Hızlı büyüyen, kıvamı sert, keçeleşmiş, çevre dokuya fikse tiroid nodüllerinin hızlı bir şekilde ileri tetkiklerle değerlendirilmeleri gerekir.(57)

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı sınıflamada tiroid bezin palpasyonla büyüme derecesinin belirlenmesinde aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır.

Tablo 1. Tiroid Bezi Palpasyon Boyutlarına Göre Sınıflaması

Evre 0	Nonpalpable; inspeksiyon ve palpasyonla normal tiroid bezi
Evre 1a	Palpable; ancak baş tam ekstansiyonunda bile görülemeyen tiroid
Evre 1b	Palpable ve baş ekstansiyon pozisyonundayken görülebilen tiroid
Evre 2	Baş normal pozisyondayken de görülebilecek büyüklükte tiroid
Evre 3	Uzaktan mesafeden fark edilebilen tiroid

Tiroid hastalıklarının tanısı için anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra non invaziv: tiroid fonksiyon testleri ve görüntüleme yöntemlerinden tiroid USG, tiroid bezi sintigrafisi, bazı durumlarda bilgisayarlı boyun BT ve MR görüntüleme ve invaziv olarak da İİAB yapılabilmektedir.

2.4.4. Tiroid Nodülleri Laboratuvar

2.4.4.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid fonksiyon bozulup tetkiklere yansımaları toplumda yaklaşık %5 civarında görülürken bu oran yaşla birlikte artış gösterir. Tiroid hormonları ve doku konsantrasyonları tiroid fonksiyonlarının en değerli ve direkt göstergesidir. Tiroid fonksiyon testlerinde serbest hormon düzeyleri daha güvenilirdir.(58)

2.4.4.1.1. Serum TSH

Hipotalomo-hipofizer aksın normal fonksiyonlarını yerine getirmesi ile hipotalamustan salgılanan TRH uyarısı ile ön hipofizden TSH salgınır. TSH salgınımı dolaşımdaki serbest tiroid hormonları olan T4-T3'ün negatif feedback etkisi ile kontrol edilir. Kandaki T4 düzeyi arttığında TSH baskılanır, T4 düşüklüğü görüldüğünde ise TSH düzeyi artar(10, 33, 59)Tiroid nodülü olan tüm hastalarda serum TSH seviyesine bakılmalıdır.(8)Tiroid nodülü olan hastalarda TSH seviyeleri genellikle normal gözlenmektedir. TSH seviyesi düşük baskılanmış olması durumunda multinodüler guatr, hiperfonksiyone bir nodül düşünülebilir ve bu durumda T4 ve T3 düzeylerine bakılması gerekir.(56) Hiperfonksiyone nodül görülme sıklığı %5 civarındadır.(60) Nadiren de olsa MNG hastalarında Graves hastalığı görülebilir.(8) Hiperfonksiyone, hipofonksiyone nodül ayırımında sintigrafik görüntülemeler yapılarak tiroid nodülünün aktivitesi tayin edilebilir.(61) Serum TSH(tirotropin) düzeyi normalden yüksek ise bezin hipofonksiyone olduğu düşünülebilir ve T4 düzeyi ve ototantikarolar bakılarak Hashimoto troiditi açısından değerlendirilebilir.(56, 59, 62).

2.4.4.1.2. Serum Serbest ve Total Tiroksin (T4)

Total T4 düzeyi tiroid fonksiyonlarını ölçmede yetersiz kalmakla birlikte serbest T4 düzeyinin ise tiroid hastalıklarında tanısal güvenilirliği %90-100'e kadar çıkmaktadır. Total T4 düzeyi T4 bağlanma anomalilerini ortaya koymakta yol gösterici olabilir. Serbest T4 düzeyi hipofiz bezi üzerindeki negatif feedback etkisini oluşturur.(58, 59)

2.4.4.1.3. Serum Serbest ve Total (T3)

Serbest T3 ve Tiroid bağlayıcı globulin (TBG) ' e bağlı formda total T3 olmak üzere iki ayrı formu vardır. Serbest T3 TBG düzeyinden etkilenmez.T3 düzeyi tiroid

dışı bazı nedenlerle de değişebileceğinden tiroid replasman tedavilerinin takibinde kullanılması güvenilir değildir.(58, 59)

2.4.4.1.4. Tiroglobulin

Tiroglobulin düzeyi tiroid malignitelerinin yanısıra Tiroidit, MNG gibi iyi huylu tiroid hastalıklarında da yükselebilir bu nedenle tiroid nodüllerinde rutin tiroglobulin ölçümü önerilmemektedir.(8) Çok yüksek düzeydeki tiroglobulin seviyesi malignite habercisi olabilse de bu test tiroid kanser tanısı koymada özgül değildir. (63)

2.4.4.1.5. Kalsitonin

Medüller tiroid kanserinin bir belirteci olan kalsitonin parafoliküler c hücrelerinden salgılanır.Tiroid nodüllerinde rutin bakılması yönünde net bir klavuz önerisi yoktur.(8) Her ne kadar kalsitonin testinin tanısız performans özgüllük ve maliyet etkinliği yetersiz olsada (64) serum kalsitonin seviyesinin 100 pg/mL'nin üzerinde olması medüller tiroid kanseri tanı olasılığını güçlendirir.(65) Medüller tiroid kanserinin yanı sıra nöroendokrin tümörler, hiperkalsemi, kronik otoimmün tiroiditler, kronik böbrek hastalıkları ve bazı ilaçların kullanımı gibi durumlarda da kalsitonin değeri yüksek bulunabilir.(66)

2.4.5. Tiroid Nodüllerinde Görüntüleme Yöntemleri

2.4.5.1. Tiroid Ultrasound

Ultrasonografi tiroid nodüllerinde kanser riskinin belirlenmesinde ve İİAB gerekliliğinin tayininde ilk sırada yer alır. Ultrasound raporu tiroid bezinin boyutu, nodülün lokasyonu boyutu ve parnakim yapısı hakkında bilgi vermelidir ve çevresel lenf bezlerinin, paratiroid bezlerinin değerlendirilmesini de içermelidir.(67) Ultrasound görüntüleme bazılarında bazı bulgular benign karakterde bazıları ise malignite göstergesidir. Tiroid nodüllerinde tespit edilen düzensiz kenar, yüksekliği eninden büyük olması, hipoekojen özellik, solid karakterde olması ve mikrokalsifikasyonlar malignite açısından şüpheli bulgulardır.(68, 69)Tiroid nodülünün pür kistik olması, %50den fazla spongioform komponent olması düzenli bir haloya sahip olması benign karakterde özelliklerdir.(64)

Tablo 2. Tiroid nodüllerinde benign- malign ayırımında kullanılan kriterler:

Özellik	Benign	Malign
Nodülün sınırı	Düzenli	Düzensiz
Nodülün ekosu	Hiperekojen	Hipoekojen
Yüzeyel Halo	Düzenli –ince	Halo yok ya da kesintili
Kanlanması	Tip1 Vaskülarite yok-Tip 2 Periferel Vaskülarite	Tip 3 Nodül içi kanlanma olması
Nodülün şekli	Yükseklik enine eşit ya da eninden kısa	Yükseklik eninden fazla
Kalsifikasyon	Kenar bütünlüğü korunmuş, kesintisiz Yumurta Kabuğu Kalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon %80-90
Nodülün içeriği	Kolloidal	Solid
Etraf Doku İnvazyonu	Mevcut değil	Mevcut
Servikal LAP	Mevcut değil	Mevcut

2.4.5.1.1. Nodül Parankim Yapısı

Tiroid nodül yapısı pür kistik, solid, solid-kistik karışım olarak farklı değerlendirilir. Nodül yapısının tamamı sıvı ise pür kistik, %10 dan az oranda sıvı içerik varsa solid nodül, %10-90 arasında sıvı varsa solid –kistik nodül olarak tanımlanır.(45) Pür kistik olanların iyi huylu olma oranları çok yüksektir(70, 71). Pür kistik nodüllerin malignite oranları %2 ‘in altında iken solid nodüllerde malignite oranı %24.1-%34.7 lere kadar çıkmaktadır.(70, 72)

2.4.5.1.2. Nodül Boyutu

Tiroid nodüllerini değerlendirirken ön-arka çap, trnasvers ve longitudinal çap ölçüleri yazılmalıdır. Tiroid nodül boyutu arttıkça malignite oranı da artmaktadır, yapılan bir çalışmada 4 cm üzerindeki nodüllerin troidektomi sonrası malignite oranları%23.8 olarak kaydedilmiş.(73) Aynı zamanda nodül boyutu 3-4 cm üzerinde malignite oranları %7.2-%24 olarak bildirildiği kaynaklarda vardır.(74)ATA 2015 de önerilerine göre 1-1,5 cm ve üzerindeki nodüller İİAB ile malignite şüphesi yönünde ek tetkik edilmeleri gerekmektedir.(8) Her ne kadar birçok çalışma nodül boyutu arttıkça malignite oranının arttığını gösterecek şekilde nodül boyutu malignite habercisi

değildir, şüpheli USG bulguları varlığında küçük bir nodül ile büyük bir nodülün malign hücre barındırma oranı benzerdir.(8) Nodülün takibi sırasındaki boyut artışı malignite açısından daha önemlidir.(75)

2.4.5.1.3. Nodül Ekojenitesi

Tiroid nodül parankiminin çevre tiroid dokusuna göre eko farkı, parlaklık farkının tiroid dokusundan daha zayıf –yüksek ve eşit olmasına göre hipo, hiper ve izo ekoik olarak değerlendirilir. Anekoik olan nodüllerin eko yansıması olmayıp pür kistik yapıdadırlar. Pür kistik olan nodüller iyi huylu olma eğiliminde iken (45) , hipoekojen olan nodüller daha malign olma eğilimindedir.(76)

2.4.5.1.4. Mikro-Makrokalsifikasyonlar

Mikrokalsifikasyonlar usg de gölgelenmesi olmaya genellikle 1mm den daha küçük kalsifik nokta şeklindeki hiperekoik alanlardır. Mikrokalsifikasyon malignite ihtimalinin çok güçlü olduğunu belirten bir USG göstergesidir.(77, 78) Makrokalsifikasyonlar ise 1mm üzerindekihiperekoik kalsifik alanlardır, kaba olan kalsifikasyonlar usg dalgalarının ilerlemesini engelleyerek ekustik gölgelenme oluşturabilir.(45) Özellikle dev büyük ve düzensiz olan maksokalsifiye alanlar tiroid bezinin fibrozisi, dejenerasyona uğraması ve nekroze olması sonrasında oluşabilir. Makrikalsifikasyonların ince ve düzenli olduğu zaman genellikle benign nodüllerde gözlensede genel olarak makrokalsifikasyonların malign ya da benign bir özellik olduğu yönünden kesin bir ayrım yoktur. Makrokalsifikasyonlar benign ve malign nodüllerde bulunabilir.(79) Kaba kalsifikasyonlar nodül etrafında yoğunlaştığı zaman ultrasonda yumurta kabuğu görünümü oluşur. Yumurta kabuğu görünümü düzenli ve kesintisiz şekiliyle genellikle benign nodüllerde izlenir.(45)

2.4.5.1.5. Çevresel Halo

Halo nodül etrafında hipoekoik yada eko vermeyen ince bir çizgilenmedir. İnce ve düzenli olması benign bir bulgudur.(64) Düzensiz, kesintili yapıda olduğunda ise daha çok malign nodüllere eşlik eder.(80)

2.4.5.1.6. Kenar Yapısı

Düzenli sınırlı, tiroid parankiminden sınırları net şekilde ayırt edilen nodüller benign karakterdedir. Tiroid parankimden çok net ayırt edilemeyen, etraf dokuya invaze, düzensiz kesintili sınırlı nodüller malign karakterdedir. (68, 81)

2.4.5.1.7. Nodül Kanlanması

Nodül kanlanması 3 tipe ayrılır. tip1 kanlanma olmaması, tip2 periferik kanlanma olması tip3 ise merkezi kanlanmanın olmasıdır. Tip1 ve tip 2 genellikle benign karakterdeki nodüllerde görülmekte olmasa malign nodüllerinde bir kısmında görüldüğü çalışmalar mevcuttur. (82) Genellikle tip 3 kanlanma tarzı ise malign karakterde nodüllerde görülmektedir. (45)

2.4.5.1.8. Çevre Lenf Nodu Değerlendirmesi

Tiroid usg de tiroid bezi, tiroid nodülleri yanı sıra boyundaki lenf bezleri de değerlendirilmelidir. Lenf bezleri oval şekilde, hilusu mevcut, normal boyutta ve hiler kanlanma gösterdiğinde normal olarak değerlendirilir. Bazen ilk bulgunun şüpheli bir lenf nodu olduğu, lenf nodu metastazı ile tiroid kanser tanısı konulabilir. Şüpheli lenf nodu varlığında örneklem yapılması biopsi alınması önerilir. (45)

2.4.5.2. Tiroid USG Dışı Radyolojik Değerlendirmeler

Tiroid bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmektedir. Bilgisayarlı tomografi konjenital tiroid anomalilerinin tespitinde ve retrosternal uzanımlı nodülü olan hastalarda tercih edilebilir ve BT ve MRG tiroid malignite ve şüphesi olan hastalarda çevre doku invazyonunu tespitinde kullanılır. Ayrıca MR görüntüleme tiroid kanserlerinde lenf nodu değerlendirilmesinde ve tirotoksikozda da kullanılabilir. (83, 84)

2.4.5.3. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi tiroid bezinin hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi verir. Tiroid sintigrafisi tirotoksikoz vakalarında çok değerlidir. Normal fonksiyondaki bir tiroid bezi sintigrafisinde radyoaktif izotop her yere homojen dağılırken nodül durumunda her yer eşit tutulmaz, çevre dokuyla aynı miktarda radyoaktif iyot tutulumu varsa ılık nodül, daha az tutulum varsa soğuk nodül, çevre tiroid dokusundan daha fazla bir tutulum varsa sıcak nodül olarak değerlendirilir. Tüm

nodül değerlendrimelerinden sıklıkla soğuk nodül görülür ve soğuk nodüllerin malignite oranları daha yüksektir.(85)

2.4.6. Tiroid Bezi İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

1970 li yıllarda sonra daha yaygın olarak kullanılmaya başlanılan, ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan en önemli yöntemdir ve tiroid bezi hastalıklarında sitolojik tanı imkânı sağlar. Usg eşliğinde yapılan İİAB işeminin duyarlılığı ve güvenilirliği deneyimli hekim ve doğru teknikler ile oldukça yükselmektedir.(56) İİAB uygulamasının yaygınlaşması sonrası tiroid kanser tanısı artmakla birlikte malignite nedenli tiroid operasyon oranı azalmıştır.(86-88)Tiroid bezi İİAB yanlış negatiflik oranı kesin olarak bilinmesede %5 ten az olduğu düşünülmektedir.(89)

ATA klavuzuna göre tiroid nodüllerinde İİAB endike olduğu durumlar:

- A) Yüksek seviyede şüpheli ultrasonografik veriler ve en geniş çapı >1 cm nodüller (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)
- B) B) Orta seviyede şüpheli ultrasonografik veriler ve en geniş çapı >1 cm nodüller (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)
- C) Düşük seviyede şüpheli ultrasonografik veriler ve en geniş çapı >1.5 cm nodüller (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt)
- D) ok düşük düzeyde şüpheli ultrasonografik veriler ve >2 cm nodül (Zayıf öneri, orta düzey kanıt).

İİAB gerekli olmadığı durumlar:

- E) Yukarıdaki kriterleri taşımayan nodüller (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)
- F) Saf kistik nodüller (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)(3)

USG verilerine göre yüksek riskli olan nodüller: Düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyonlar içeren, boyu eninden yüksek olan, evre dokuya invaze, tiroid dışına uzanım gösteren solid hipoekoik ya da hipekoik-solid komponenti olan pariyel kistik nodüllerdir. USG verilerine göre bu yüksek riskli özellikleri taşıyan nodüllerin malignite şüphesi %70-90 civarındadır.

USG verilerine göre orta riskli olan nodüller: Mikrokalsifikasyon içermeyen, boyu eninden yüksek olmayan ve tiroid dışına taşmamış olan düzgün sınırlı solid hipoekoik nodüllerdir. USG verilerine göre bu orta riskli özellikleri taşıyan nodüllerin malignite şüphesi %10-20 civarındadır.

USG verilerine göre düşük riskli olan nodüller: Mikrokalsifikasyon içermeyen, boyu eninden yüksek olmayan ve tiroid dışına taşmamış olan düzgün sınırlı izoekoik/hiperekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren parsiyel kistik nodüllerdir. USG verilerine göre bu düşük riskli özellikleri taşıyan nodüllerin malignite şüphesi %5-10 civarındadır.

USG verilerine göre çok düşük riskli olan nodüller: Diğer daha yüksek riskli guruplarda bulunmayan spongiform ve kısmen kistik nodüllerdir. USG verilerine göre bu çok düşük riskli özellikleri taşıyan nodüllerin malignite şüphesi %3 civarındadır.

USG verilerine göre çok düşük riskli olan nodüller: Solid komponent içermeyen pür kistik nodüllerdir. Usg verilerine göre bu tip özellikleri taşıyan nodüllerin malignite oranı %1 civarındadır. (7, 90)

Tiroid bezi sitoloji raporları yeterince detaylı anlaşılır dilde olmalıdır. ATA klavuz önerisine göre tiroid bezi İİAB sonuçları 2017 de güncellenen ‘Bethesta Tanı Sınıflamasına ‘ göre yapılmalıdır.(5, 90) Bethesta sınıflamasında 6 farklı kategori bulunur ve her kategorinin malignite riski çalışmalar ve uzman görüşleriyle belirlenmiştir.(87, 91)

Bethesta Kategorileri:

Kategori 1: Yetersiz, Tanısal olmayan örnek

Kategori 2: Benign, İyi huylu bulgular

Kategori 3: AUS, Önemi Belirsiz Atipi

Kategori 4: Foliküler Neoplazi, Foliküler Neoplazi Şüphesi

Kategori 5: Malignite Şüphesi

Kategori 6: Malign

Tablo 3. Tiroid nodüllerinin İİAB sonuçlarınının Bethesda sınıflamasına göre kategorize edilmesi risk durumu ve yönetimi

Kategori	Açıklama	Malignite riski	Yönetimi
Kategori 1	Yetersiz-Tanısal olmayan	0-5	USG kullanılarak İİAB tekrarı
Kategori 2	Benign	0-3	Klinik+USG ile takip
Kategori 3	Önemi Belirsiz Atipi	10-30	İiab Tekrarı, moleküler test ya da lobektomi
Kategori 4	Foliküler Neoplazi Şüphesi	25-40	Moleküler test, lobektomi
Kategori 5	Malignite Şüphesi	50-75	Totale yakın tiroidektomi ya da lobektomi
Kategori 6	Malignite	97-99	Totale yakın tiroidektomi

Kategori 1: Yetersiz, tanısal olmayan sitoloji

İnceleme için gönderilen materyalde tamamına yakını kist sıvısı olması, neredeyse hiç hücre düşmemesi ve kan hücresinin gizleyecek artefaktların olması gibi durumlarda, nitel ve nicel verileri karşılamayan durumlarda kategori 1 olarak rapor edilir. (7) Alınan örneği yeterli kabul edebilmek için düzgün boyanması, doğru saklanması, en az 10 hücre içeren 6 grup bulunması gibi şartları sağlamalıdır(92). Kategori 1 Usg eşliğinde tekrar İİAB alınması tekrar değerlendirilmesi önerilir. Biyopsi sonrası tiroid bezinde gelişebilecek değişikliklerin yanlış değerlendirmelere sebep olmaması için tekrar biyopsi 3 ay sonrası için önerilir.(93)Yüksek USG şüphesi olan nodüllerde biopsi biraz daha erkene alınabilir. Alınan örenekte kistik içeriğin %50 'den az olduğu tiroid nodüllerinde %60-80 civarında bir tanısal sitoloji raporlanabilmektedir. (94)

Kategori 2:Benign

Tiroid nodül incelemelerinde %60-70 civarında benign(kategori 2) tanısı raporlanmaktadır.(6) Tiroid nodüllerinde İİAB yararı Benign olarak yapılan değerlendirmelerle gereksiz tiroid cerrahi sayısının azalmasıdır. Adenomatoid nodül, kolloid nodül gibi benign foliküler nodüller, kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi), subakut (granülomatoz) tiroidit gibi tanılar kategori 2'de yer almaktadır. Kategori 2 olarak rapor edilen hastaları malignite oranı %0-3 civarındadır.(95) yanlış negatiflik ya da malignite riski nedeni kategori 2 olarak raporlanan vakalar

Ultrasonografi ve klinik takibe alınmalıdır(96), bu hastalar 6/18 aylık aralıklarla muayene edilerek değerlendirilmeli ve usg yapılmalıdır.(4) Bu nodüllerin takibi esnasında şüpheli Usg bulgusu olması ya da hızlı büyüme (en az iki çapta %20 ve üzeri artış olması yada nodül hacminin %50'den fazla artması gibi) olması durumunda hastaya tekrar İİAB önerilir. İİAB'si iki kez üst üste benign olarak raporlanmış ise nodülün ultrason takibi daha uzun aralıklarla yapılabilir.(8)

Kategori 3:Önemi Belirsiz Atipi(AUS)/ Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon(FLUS)

Bu kategori malignite şüphesi olarak adlandırılmayan ama yapısal ve nükleer atipiler içeren durumlarda rapor edilmektedir. İİAB değerlendirmelerinde sınırlı kullanımı önerilmiş olmasına rağmen Bethesda tanı siteminde %1-27 civarında raporlamada kullanılmıştır. (97) Fokal nükleer atipiler, baskın Hurtle hücreleri, hiposellüler zeminde mikrofoliküler patern kategori 3'te yer almaktadır. (7) İİAB sonrası kategori 3 olarak rapor edilen hastaların yaklaşık % 10-30 oranında malignite riski taşıdığı çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır. (98, 99) Kategori 3 için malignite oranı kurumlar arasında farklılık göstermekle birlikte bazı çalışmalara ve kaynaklar kategori 3 malignite oranı %5-15 olarak da değerlendirmiştir.(91, 100, 101).Mevcut atipiye göre malignite oranı değişmekte olup, yapısal atipiye oranla sitolojik atipilerin malignite oranları daha yüksektir.(102) Kati malignite riskini belirlemek oldukça güçtür çünkü bu ancak opere olmuş hastaların sitopatolojik çalışmaları ile ortaya konulabilir.(103, 104) 2015 ATA klavuzunda AUS/FLUS olarak raporlanan tiroid nodülleri takibe alınmaksızın İİAB tekrarı, moleküler testler ya da şüpheli usg-klinik bulguları olan nodüllerde lobektomi önerilmektedir.(7, 8) Tekrar edilen İİAB ile kesin tanı kesinleşebilmekte birlikte sonucun tekrar Kategori 3 veya üzerinde bir kategori gelmesi durumunda hastaya cerrahi önerilir.

Kategori 4: Folliküler Neoplazi/Folliküler Neoplazi Şüphesi

Bu kategori de sitolojik incelemed çoğunlukla üst üste yığılmış foliküler ve mikrofoliküler hücreler yer almaktadır (7), papiller karsinom özelliği taşımayan değişmiş morfolojide foliküler hücreler ve ya da çoğunluğu onkositik hücrelere benze hücrelerden yer oluşmaktadır.(105) Kategori 4'ün malignite oranı çeşitli kaynaklarda %35-40 olarak belirtilmiş olup(99, 106, 107). Bu yüksek malignite riski nedeniyle de

cerrahi yaklaşımı hak ettiği düşünülmektedir. (108) Foliküler adenoim ve foliküler karsinom ayırımında İİAB yetersiz olup kesin patolojik tanı ancak cerrahi ile rapor edilebilmektedir. İİİAB'de Kategori 4 olarak raporlanan nodüllerde malignite riski moleküler testler yapılarak da değerlendirilebilir. Moleküler test yapma imkânı yoksa ya da sonuç vermemişse lobektomi önerilir.(8)

Kategori 5:Malignite Şüphesi

Bu grup; Papiller tiroid karsinomu için şüpheli, Medüller tiroid karsinomu için şüpheli, Metastatik karsinom için şüpheli ve Lenfoma şüpheli sitoloji sonuçlarını içermektedir ve yüksek risk kategorisinde yer almaktadır. Kategori 4 malignite riski %50-75'dir.(7) Yüksek malignite riski nedeniyle Kategori 4 olarak rapor edilen nodüllere yaklaşım totale yakın /total tiroidektomidir kesin malignite tanısı ancak cerrahi sonucu ile rapor edilebilmektedir.(8)

Kategori 5: Malign

Kategori 5 olarak rapor edilen biyopsi sayısı tüm İİAB lerin yaklaşık %3-7 'si kadardır.(8, 98) Malign kategorisinde; Papiller tiroid karsinomu, Kötü diferansiye karsinom, Medüller tiroid karsinomu, Anaplastik karsinom, Skuamöz hücre karsinoma, Miks özleğe sahip karsinomlar yer almaktadır.(7)Kategori 5 olarak rapor edilen nodülün malignite oranı %97-99 arasındadır. Metastatik Tümörler ve Non-Hodking lenfoma dışı tiroid bezine ait olan malign sitoloji raporlamasında önerilen yaklaşım total tiroidektomidir.

2.5. TİROİD BEZİ KANSERLERİ

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin %2.1'lik kısmını oluşturup, endokrinolojik kanserler arasında ilk sırada yer alır.(109)Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat fazla görülür. Kanser ölünlerinin %0.4 ü tiroid kanserlerine bağlıdır.(110)

Tiroid Kanserlerinin etiyolojisi-etkili faktörler:

- *iyonize radyasyon
- *diyetle iyot eksşkliği, endemik bölgede yaşama
- *Guatrojenler (Kimyasal madde, çeşitli dietler)
- *Yaş (genç yaşta insidansı daha yüksek)

*Cinsiyet(Kadınlarda daha sık)

*Aile öyküsü

*Obezite

*Multiparite

*Alkolizm

*Alta yatan tiroid hastalığı olması(Kolloidal Nodüler Guatr, Graves Hastalığı, Hashimoto Troiditi gibi)

*İrk(Yahuddilerde daha sık)

*Coğrafi bölge(volkanik bölgelerde daha sık)

*Meme kanseri öyküsü olan, Paratiroid adenomu, Gardner ve Cowden sendromları ile tiroid kanser birlikteliği görülür.

Tiroid kanserlerinde klinik ve prognoz yaş, tümör alt tipi, astaya ait faktörlere göre değişmekle birlikte genellikle iyi diferansiye tiroid kanserleri uzun süredir var olan, yavaş ilerleyen, asemptomatik bir seyre sahiptir. Papiller ve Foliküler kanserlerin %70'i, Medüller tiroid kanserlerinin %50'si semptom vermez.

Tablo 4. Tiroid Kanserlerinin Sınıflaması

Papiller Tiroid Karsinomu	Papiller Karsinom
	Papiller Tiroid Karsinomu, foliküler varyant
	Papiller Tiroid Karsinomu, enkapsüle varyant
	Papiller Mikrokarsinoma
	Papiller Tiroid Karsinomu, kolumnar hücreli varyant
Foliküler Tiroid karsinomu, (Başka türlü sınıflanmayan)	Papiller tiroid karsinomu, onkositik varyant
	Foliküler Tiroid Karsinomu, minimal invaziv
	Foliküler Tiroid Karsinomu, kapsüllü anjioinvaziv
Foliküler Tiroid Karsinomu, yaygın invaziv	
Hürtle (Onkositik) Hücreli Tümörler	
Az Diferansiye Tiroid Karsinomu	
Anaplastik Tiroid Karsinomu	
Skvamöz Hücreli Karsinoma	
Medüller Tiroid Karsinomu	
Mikst Medüller ve Foliküler Tiroid Karsinomu	
Mukoepidermoid Karsinomu	
Eozinofili Gösteren Sklerozan Tiroid Karsinomu	
Musinöz Karsinoma	
Ektopik Timoma	
Timüs Benzeri Diferansiyasyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör	
İntratiroid Timik Karsinoma	

Papiller, foliküler ve az diferansiye tiroid kanserleri tiroidin diferansiye kanserleridir, tiroid folikül hücrelerinden gelişirler ve tiroid kanserlerinin 80-90'ını oluştururlar.(45)Tiroid kanserlerinden; papiler tiroid kanseri en sık görülen tiptir, ikinci olarak ise foliküler tiroid karsinomu en sık görülmektedir.(111)

2.5.1. Papiller Tiroid Kanseri (PTK)

Tiroid folikül hücrelerinden gelişen Papiller Tiroid Kanserleri diferansiye kanserlerin %90'ını oluşturur. Tüm tiroid kanserlerinin ise %75 ini oluşturur. Sıklıkla 30-40 yaşlarında genç popülasyonda görülür. Yavaş gelişir ve yavaş seyrelidir, uzun dönem lokalize kalabilir prognozu genellikle iyidir. 45 yaş altında sağkalım %100 e yakınken 45 yaş üzerindeki sağkalım %90 üzerindedir.(112-114) Tiroid folikül hücrelerinden köken alan papiller tiroid kanserinin mikroskopik görünümünde büyük veziküllerin arasında düzensiz nükleus yapıları yer alır ve % 40-50 oranında ise

tabakalar şeklinde kalsifikasyondan oluşan ‘Psammoma cisimciği’ bulunur. Psammoma cisimciği Papiller Tiroid Kanseri için patognomiktir.(113) Papiller tiroid kanseri yayılım ve metastazlarını lenfatik yolla yapar ve bu nedenle hastalarda mikroskopik veya klinik, ele gelen lenf nodu olabilir cerrahi öncesi tüm boyun usg yapılması önerilir.(8) Operasyon öncesi şüpheli lenf nodu tespit edilen hastaların %20 sinde cerrahi yaklaşım şekli değişmektedir.(115) Papiller tiroid kanserinin birçok alt tipi bulunmaktadır, İİAB ile alt tip tayini yapılması pek mümkün olmasa da cerrahi sonrası tespiti mümkündür. Papiller tiroid kanserinin histopatolojik; folliküler varyant, enkapsüle varyant, onkositik, yüksek silendirik hücreli, kolumnar hücreli, “hobnail” hücreli, insüler, solid, berrak hücreli, non invaziv, kapsüllü anjioinvaziv, diffüz sklerozan tip olmak üzere birçok alt tipi mevcuttur.(3) Papiller tiroid kanserleri tümör boyut ve yayılımına göre; okkült, intratroidal, ekstratroidal şeklinde sınıflandırılırlar. tümör çapı 1cm altında olanlar okkült papiller karsinom kabul edilir, aynı zamanda da mikrokarsinom olarak adlandırılırlar, görülme sıklığı %2-36 kadardır ve mortalite oranları oldukça azdır.(113) Papiller tiroid kanserlerinde klinik sessiz seyredebileceği gibi nodül yerleşim yeri ve boyutuna göre klinik bulgular değişebilir; ele gelen şişlik, servikal lenfadenopati, ses kısıklığı, nefeste daralma gibi bası bulguları yanı sıra uzak metastazlara ait klinik bulgular da gözlemlenebilir. Papiller tiroid kanseri en sık servikal lenf nodlarına metastaz yapar nadir olarak da akciğer ve kemiğe uzak metastaz yapar.(116) Papiller tiroid kanserinin tedavi yaklaşımı çoğunlukla total tiroidektomi yönündedir, seçilmiş vakalarda nodül tarafında lobektomi ve isthmusektomi şeklinde yaklaşımlarda vardır.(117)

2.5.2.Foliküler Tiroid Kanseri (FTK)

Tüm tiroid kanserlerinin %5-10 kadarını oluşturur tanısı İİAB ile konulması zordur, tiroidektomi sonrası histo-patolojik değerlendirme ile tanı konulur. Tiroid folikül hücrelerinden köken alır. Patolojik tanısı; normal foliküle benzer ancak tek tip folikül hücrelerinin sayıca artması kalabalıklaşıp yığın şeklinde üst üste binmesi, koloidin azalması ile karakterli mikrofoliküllerin gözlenmesi ile konulur.(91) İİAB sonucu foliküler neoplazm olan hastaların sonuçları foliküler adenom ve foliküler karsinom olabilir. İİAB sonucu foliküler neoplazm olan vakaların %20’lik kısmı foliküler karsinomdur(118) Ayrımı damar ve kapsül invazyonunun gösterilmesi ile yapılır bu nedenle de tümör dokusunun kapsülü ile birlikte çevre tiroid dokusu ile

ilişği gösterilerek cerrahi ile tamamen çıkarılması gerekir. İyi diferansiye bir tiroid kanseridir yavaş seyirli ve asemptomatik olabilir.(8) Foliküler tiroid kanseri sıklıkla kadınlarda görülür erkek görülme oranı daha azdır, İleri yaşta ortaya çıkar; 50'li yaşlardan sonra, genellikle yavaş seyirlidir. Endemik guatr olan bölgelerde sıklıkla görülür. Uzun süreli guatr zemininde hızlı ve ani şekilde büyüyen solid bir nodülle kendini gösterir.(8)%5-20 uzak metastaz görülür, kan yolu ile metastaz yapar sıklıkla akciğer, karaciğer, beyin ve kemiğe uzak metastaz yapar.(119, 120)foliküler tiroid kanserlerinin minimal invaziv, kapsüllü anjioinvaziv, yaygın invaziv alt tipleri vardır. Minimal invaziv foliküler kanserlerde mortalite %5 civarındayken, tiroid dışı ve damar invazyon derecesinin arttığı yaygın invaziv formda mortalite artar ,%5-30 civarındadır.(8) Foliküler tiroid karsinomunun tedavisi cerrahidir. Genellikle total tiroidektomi tercih edilir. Seçilmiş vakarlarda; 30 yaşından genç, tümör çapı 1 cm altında olan ve yalnızca minimal kapsül invazyonu bulunan hastalarda minimal cerrahi, lezyonun bulunduğu tarafa lobektomi ve istmusektomi yapılabilir. Bu grubun dışında kalanlara total ve totale yakın tiroidektomi önerilir. Uzak metastazı olan hastalara mutlak yaklaşım total tiroidektomidir.(121)

2.5.3. Medüller Tiroid Karsinomu (MTK)

Medüller tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturur. Tiroid Parafoliküler C hücrelerinden köken alan nöroendokrin bir tümördür ve ailesel yatkınlık 4 'te bir oranında görülebilir. RET protoonkogenin mutasyonu ile gelişir ve MTK MEN 2 A, MEN2B ile birliktelik gösterebilir. (122) Medüller tiroid karsinomunun kliniği boyunda ele gelen kitle, şişlik, sıklıkla ağrı olur invazyona bağlı disfaji, nefes darlığı, ses kısıklığı olabilir ayrıca kalsitonin salgısına bağlı daire, somatosatatin e bağlı flushin ve uzak metastazlara ait klinik bulgularda gözlenebilir. Lenfatik yolla önce santral lenf nodlarına sonrasında tümörle aynı taraf ve sonra karşı taraf lenf nodlarına metastaz yapabilir. İleri evre MTK kan yolu ile de metastaz yapabilir.(3) Parafoliküler C hücreleri TSH'dan etkilenmez ve tiroid hormonu salgılamaz,(113) kalsitonin salgırlar Medüller Tiroid Kanseri tanısında ve takibinde kalsitonin değerlidir. MTK tanısı İİAB ile konulabilir aynı zamanda serum kalsitonin, kalsiyum, CEA değerlerine ve RET mutasyonuna da bakılması gerekir. Medüller tiroid karsinomunun asıl tedavisi cerrahidir, parafolikler c hücreleri RAİ tutmaz bu nedenle tek tedavi yöntemi cerrahidir.(118) Cerrahi müdahale öncesi MTK'nın

MEN2A,MEN2B ile birlikteliği araştırılır. Eğer feokromasitoma eşlik ediyorsa öncelikli adrenal bez cerrahisi düşünülür.(123)MEN 2B ile birlikte görülen MTK daha kötü prognoza sahip olmakla birlikte, Medüller Tiroid Kanserlerinde 10 yıllık sağkalım evreye göre değişmektedir. CEA seviyelerinin yüksek seyretmesi metastazik hastalık lehine yorumlanır. Kalsitonin değerleri nüks ve metastaz takibinde değerlidir.(113)

2.5.4.Anoplastik Tiroid Karsinomu

Tiroid kanserleri içinde en agresif olan tiptir ve yaklaşık tüm tiroid kanserlerinin %1-3'ü kadardır. Anoplastik tiroid karsinomu indiferansiye tiroid kanseridir. Anoplastik tiroid bezi kanserinin küçük hücreli, iğsi hücreli ve dev hücreli tipleri vardır. (124) (122-124) Çok hızlı büyüyerek çevre dokuya invazyon yapar ve genellikle servikal lenfadenopati eşlik eder. Çok agresif seyreder, ortalama sağkalım 6 ay kadardır. Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde ve 60'lı yaşlardan sonra görülür. Klinik olarak hızlı büyüyen kitle ele gelen kitle ve bası bulduları trakeaya bası ses kısıklığı nefes darlığı eşlik edebilir.(124, 125)

2.5.5. Hurtle Hücreli Karsinom

Dünya Sağlık Örgütü tarafından önceleri Foliküler Tiroid Kanserinin bir alt tipi olarak değerlendirilen Hurtle Hücreli Karsinom son klinik vemoleküler çalışmalar sonrasında farklı bir tümör tipi olarak kabul edilmiştir.(126)Hurtle Hücreli Karsinomların histopatolojik yapısı; foliküler hücre orijinli olup poligonal şekilli, asidofilik granüler sitoplazmalı, hiperkromatik nukleuslu ve bol mitokondrili hücrelerden oluşur. Foliküler tiroid kanserlerinden vasküler ve kapsüler invazyon yapmaları, bilateral ve multifokal olmaları, RAI uptake'in düşük olması, uzak organ metastaz eğiliminin daha fazla olmasıyla ayrılır.(122) Hurtle Hücreli Karsinom Hurtle Hücreli Karsinom (HHK) tüm diferansiye tiroid karsinomlarının %5'inden azını oluşturmaktadır ve diferansiye tiroid kanserlerine göre metastaz eğilimi daha çok olup, daha agresif seyreder. (20) Beş yıllık sağkalım oranları %91 ve 10 yıllık sağkalım oranları %76 civarındadır.(127) Çoğunlukla Servikal lenfadenopatinin eşlik ettiği, hızlı büyüyen sert bir kitle şeklinde klinik verir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kliniğine 01.01.2016 - 01.01.2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üzeri kadın ve erkek hastalardan Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi yapılmış ve Cumhuriyet Üniversite Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalında patoloji sonuçları değerlendirilip “Önemi Belirsiz Atipi (AUS)” olarak raporlanan hastalardan total tiroidektomi yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi.

2016- 2021 yılları arasında yapılan İnce İğne Aspirasyon Biyopsi sonuçları değerlendirildi ve patoloji sonucu Önemi Belirsiz Atipi (AUS) olan sayıda hasta geriye dönük olarak araştırılarak Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) sonucunda Kategori 3: “Önemi Belirsiz Atipi (AUS) olarak rapor edilen ve sonrasında tiroidektomi olan 114 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tiroidektomi öncesindeki tiroid USG’lerinde nodülün tek ya da multinodüler oluşu, nodüllerin en büyüğünün boyutu ve karakterleri, sınır düzeni, kalsifikasyon durumu 1. biyopsi sonuçları ve yapıldı ise 2. biyopsi sonuçları, operasyon öncesi tiroid fonksiyon testleri, cerrahinin lobektomi ya da total olup olmadığı biyopsi ve cerrahi arasında geçen süre kaydedildi. Patoloji sonucu malign olan hastalarda tümörün cinsi, boyutu, tümör kapsülünün oluşu, parankim infiltrasyonu, tümörün kapsülü aşma durumu, cerrahi sınır pozitifliği, vasküler, lenfatik, perinöral invazyon varlığı kaydedildi.

Çalışmamızda tiroid nodül ince iğne aspirasyon biyopsi değerlendirmesinde BETHESDA sınıflaması Kategori 3 Önemi Belirsiz Atipi (AUS) olarak raporlanan hastalardan takiplerinde tiroidektomi yapılmış olanların tiroidektomi sonrası biyopsi sonuçları incelendi. Önemi Belirsiz Atipilerin total tiroidektomi sonrasındaki benign-malign oranlarını ve alt tiplerini değerlendirildi. Aynı zamanda “Önemi Belirsiz Atipi (AUS)” nedeniyle opere edilen nodüllerin malignite oranını belirleyip yaş, cinsiyet ve nodülün sayısı, nodül yapısı özellikleri, tiroidektomi öncesi TFT (Tiroid fonksiyon testleri)’nin, ilk AUS tarihi ile tiroidektomi tarihi arasında geçen sürenin malignite arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı. Aynı zamanda tiroidektomi sonrası malignite olarak rapor edilen hastaların tümör boyutu, tümör yapısı, cerrahi sınır, kapsül varlığı ve kapsül invazyonu, metastaz gibi özellikler değerlendirilerek malign tanılar ve alt tipleri arasındaki oransal bağlantıları değerlendirildi. Çalışma için Sivas

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 13.01.2022 tarihi, 2022/01-22 numarası ile onay alındı.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler SPSS IBM (VER:22) Paket programına girilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerden ölçüm elde edilen sürekli değişkenler için aritmetik ortalama standart sapma ortanca min ve maks değerleri verilmiştir. Sayımla elde edilen değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Normallik varsayımı Kolmogrov-Smirrow ve Shapiro Wilk testine göre bakılmıştır. Normallik varsayımını sağlamayan değişkenler için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizlerinde Pearson ki-kare ve Monte Carlo ki-kare testleri kullanılmıştır. Malign olan sonuçlarda risk faktörlerinin belirlenmesinde Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. $P < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Cumhuriyet Üniversite Hastanesi Endokrinoloji ABD’nda değerlendirilmiş 2016-2021 yıllarında İİAB sonucu AUS olarak raporlanan 567 hasta değerlendirilmiş olup AUS sonrası tiroidektomi yapılmış olan 114 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 114 hastadan 93 tanesi kadındı (n:93 %81,6) 21 ‘i ise erkekti (n:21 %18,4). Kadın hastaları 42/93 %54,8 ‘i, erkek hastaların ise 8/21 %61,9’u malign olarak tespit edildi ve malignite ile cinsiyet arasındaki bağlantı istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi($p>0.005$).

Tablo 5. Cinsiyet ile malignite arasındaki ilişki

CİNSİYET	BENİNG n%	MALİGN n%	TOTAL
ERKEK	8 (%38,1)	13 (%61,9)	21 (%100)
KADIN	42 (%45,2)	51 (%54,8)	93 (%100)

$P=0.556$ $X^2=0.347$

Çalışmaya alınan kadınların yaş ortalaması $50.81\pm 16,043$, erkek hastaların yaş ortalaması $48.29\pm 11,793$ olup araların da belirgin bir yaş farkı yoktu. Mevcut popülasyonda en düşük yaş 18, en yüksek yaş 80 yaş ortalaması ise 48.75 ‘di. Ortalama yaş patoloji sonucu malign olanlarda ($49,20\pm 13,25$), sonucu benign olanlarda ise $48,18\pm 11,92$ olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalamaları benign ve malign gruplar arasında benzerdi ve yaşın etkisi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 6. Yaş İle Malign Benign Sonuçların Karşılaştırılması:

MALİGN-BENİNG	n	$\bar{X}\pm S.S$	t	p
MALİGN	64	$49,20\pm 13,25$	0,427	0,670
BENİNG	50	$48,18\pm 11,92$		

Tiroidektomi öncesi USG’nodüller değerlendirildiğin 114 hastanın 48 hasta izoekoik, 40 hasta hipoekoik, 4 hasta hiperekoik, 22 hastada ise nodül yapısı heterojen (hipo-hiperekoik alanlar mevcuttu ve 77 hastada multiple nodül varken 37 hastada ise tek nodül izlendi.

Cerrahi işlem yapılan hastalardan 91 tanesinde total tiroidektomi 15 hastada sol lobektomi 8 hastaya ise sağ lobektomi işlemi uygulandı. Hastaların işlem öncesi Tsh ve T4 testleri değerlendirildiğinde Tsh değerleri 76 (%68,5) hastada normal

aralıkta, 24 (%21,6) hastada yüksek, 11 (%9,9) hastada ise düşük olarak değerlendirildi.

Tablo 7. Tiroidektomi Yapılan Hastalarda Tanımlayıcı Değişken Analizleri

CİNSİYET	ERKEK	n:21 (%18,4)
	KADIN	n:93 (%81,6)
T4 DEĞERİ	NORMAL	n:99 (%89,2)
	YÜKSEK	n:1 (%0,9)
	DÜŞÜK	n:11 (%9,9)
TSH DEĞERİ	NORMAL	n:76 (%68,5)
	YÜKSEK	n:24 (%21,6)
	DÜŞÜK	n:11 (%9,9)
PATOLOJİ SONUCU	MALİGN	n:64 (%56,1)
	BENİNG	n:50 (%43,9)
	TOTAL TİROİDEKTOMİ	n:91 (%79,8)
CERRAHİ İŞLEM ŞEKLİ	SAĞ LOBEKTOMİ	n:8 (%7,0)
	SOL LOBEKTOMİ	n:15 (%13,2)
NODÜL LOKALİZASYONU	SAĞ LOB	n:33 (%28,9)
	SOL LOB	n:37 (%32,5)
	SAĞ VE SOL LOB	n:43 (%37,7)
NODÜL YAPISI	İSTHMUS	n:1 (%0,9)
	HİPOEKOİK	n:40 (%35,1)
	İZOEKOİK	n:48 (%42,1)
	HİPEREKOİK	n:4 (%3,5)
	HETEROJEN	n:22 (%19,3)
NODÜL SINIRI	DÜZENLİ	n:97 (%85,1)
	DÜZENSİZ	n:17 (%14,9)
NODÜL SAYISI	TEK	n:37 (%32,5)
	MULTİPLE	n:77 (%67,5)
	YOK	n:78 (%68,4)
KALSİFİKASYON	MİKROKALSİFİKASYON	n:25 (%21,99)
	MAKROKALSİFİKASYON	n:6 (%5,39)
	MİKRO-MAKROKALSİFİKASYON	n:3 (%2,6)
	YUMURTA KABUĞU	n:2 (%1,8)

Değerlendirdiğimiz bu hasta gurubundaki 114 hastadan 64'ü malign (n:64 %56,1), 50 hasta ise benign olarak değerlendirildi. Bu hastaların patoloji sonuçları alt tipleri ile incelendiğinde 34 hasta Nodüler kolloidal hiperplazi (n:34 %31,29), 7 hasta Hashimoto Tiroiditi (n:7 %6,4), 5 hasta Foliküler Hiperplazi (n:5 %4,6), toplamda 57 hasta Tiroid Papiller Karsinomu ve alt tipleri olarak tespit edilmiştir (n:57 %52,3).Yalnızca 1 vaka Medüller Tiroid Karsinomu 1 vaka da Hurtle Hücreli

Karsinom olarak tespit edilmiştir. Tüm malign sonuçlar arasında 64 vakadan 57'si (%89'u) Tiroid Papiller Karsinom ve alt tipleri olarak tespit edilmiştir.

Tablo 8. Aus Nedenli Tiroidektomi Yapılan Hastaların Tiroidektomi Sonrasındaki Malign Benign Oranları Ve Alt Tipleri

	MALİGN	BENİNG	TOTAL
Nodüler koloidal hiperplazi	0(%0)	34(%100)	(n:34 %31,29)
Tiroid papiller karsinom	27(%100)	0(%0)	(n:27 %24,8)
Tiroid papiller karsinom klasik tip	9(%100)	0(%0)	(n:9 %8,3)
Hashimoto tiroiditi	0(%0)	7(%100)	(n:7 %6,4)
foliküler hiperplazi	0(%0)	5(%100)	(n:5 %4,6)
foliküler adenom	0(%0)	4(%100)	(n:4 %3,7)
Tiroid papiller karsinom foliküler varyant	9(%100)	0(%0)	(n:9 %8,3)
Tiroid papiller karsinom belirtilmemiş tip	12(%100)	0(%0)	(n:12 %10,9)
medüller karsinom	1(%100)	0(%0)	(n:1 %0,9)
Hurtle hürel karsinom	1(%100)	0(%0)	(n:1 %0,9)

Hastalardan 91'i total tiroidektomi (n: 91 %79,8), 15'i sol lobektomi (n: 15 %13,2), 8'i sağ lobektomi (n: 8 %7,0) işlemi yapılmış ve tiroidektomi sonrası patoloji sonuçlarının 64' ü malign (n:64%56,1), 5 50'si benign (n:50 %43,9) olarak tespit edilmiştir.

Cerrahi şekli ile benign ve malign sonuçlar arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Total tiroidektomi yöntemi ile cerrahi işlem yapılan hastaların %60,4'ü malign %39,6'sı benign'dir. Sağ lobektomi işlemi yapılan hastaların %50'si malign, %50'si benign'dir. Sol lobektomi yapılan hastaların %33,3'ü malign, %66,7'i benign olarak tespit edilmiştir.

Tablo 9. Benign-Malign Olanlarda Uygulanan Cerrahi Teknik Seçimlerinin Karşılaştırılması:

CERRAHİ ŞEKLİ	MALİGN n %	BENİNG n %	TOTAL n %
TOTAL	55 (60,4)	36 (39,6)	91 (100)
TİROİDEKTOMİ			
SAĞ LOBEKTOMİ	4 (50)	4 (50)	8 (100)
SOL LOBEKTOMİ	5 (33,3)	10 (66,7)	15 (100)
TOTAL	64 (56,1)	50 (43,9)	114 (100)

p=0,134 X²=3,974

Tiroidektomi sonrası patoloji sonuçları benign ve malign olanların operasyon öncesindeki tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde; Tsh değeri normal olanlarda %46,1 benign, %53,9 ise maligndi. Tsh değerleri yüksek olanda ise %29,2 benign, %70,8 maligndi. Tsh değerleri düşük olanlarda ise %54,5 benign, %45,5 malign olarak tespit edilmiş olup benign ve malign vakalar ile Tsh değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı ilişki bulunmamıştır(p<0,05).

Tablo 10. Tiroidektomi Öncesindeki Tsh Değerleri İle Malign - Benign Sonuçlar Arasındaki Bağlantının Değerlendirilmesi:

		BENİGN	MALİGN	TOPLAM	p
TSH	NORMAL	35 (46,1)	41(53,9)	76	
	YÜKSEK	7(29,2)	17(70,8)	24	0,252
	DÜŞÜK	6(54,5)	5(45,5)	11	

p=0,252 X²=2,755

T4 ile benign ve malign durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p<0,05).T4 normal olan hastaların %38,4 benign , %61,6 malign olarak tespit edilmiştir.

Yalnızca 1 vakada T4 değerimiz yüksek olarak bulunmuştur.T4 yüksek olan vakanın patolojik sonucu benign olarak izlenmiştir.

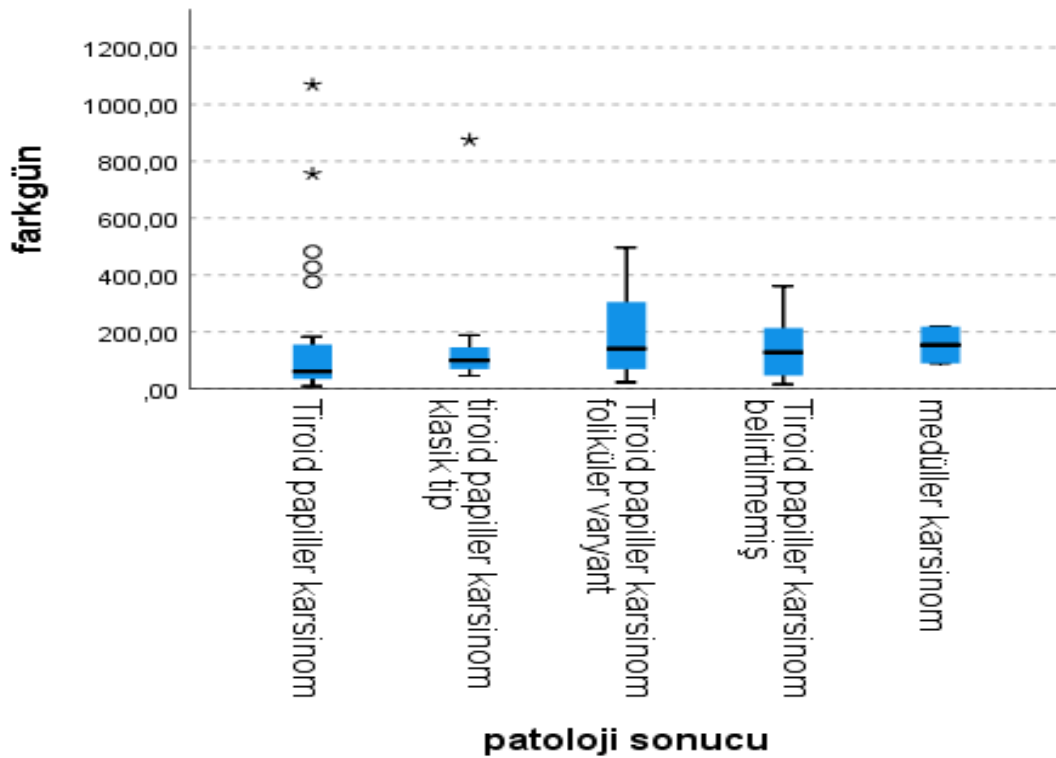
T4 değeri düşük olanlarda ise benign sonuç durumu %81,8, malign sonuç durumu%18,2 dir. İstatistiksel farklılık T4 değeri düşük olanlardan kaynaklanmaktadır.

Tablo 11. Tiroidektomi Öncesindeki T4 Değerleri İle Malign - Benign Sonuçlar Arasındaki Bağlantının Değerlendirilmesi:

		MALİGN	BENİNG	TOTAL	P
		n %	n %		
T4	Normal	61 (61,6)	38 (38,4)	99	0,005*
	Yüksek	0 (0)	1 (100)	1	
	Düşük	2(18,2)	9 (81,8)	11	

P=0,005* $\chi^2= 8,934$ p<0,05* monte carlo ki-kare

İİAB sonrası ilk AUS saptanan hastaların, tiroidektomi zamanına kadar olan süre, fark hesaplanarak fark günün patoloji sonucunda benign-malign sonuçlar üzerine olan etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.005). Malign hastalar için ortanca değer 191,5 iken benign hastalarda aradaki gün sayısı 197,61’di arada anlamlı bir fark izlenmedi.



Şekil 4. AUS İle Tiroidektomi Arasındaki Gün Farkı İle Malign Sonuçlar Arasındaki Bağlantı

Tablo 12. AUS ile Tiroidektomi Arasındaki Gün Farkı ile Patoloji Sonucu Arasındaki Bağlantı

Mann-Whitney Test

PATOLOJİ SONUÇ	n	ORTANCA(MİN-MAKS.)	p
MALİGN	64	191,5 (9-1841)	0,236
BENİNG	50	197,61 (4-197,61)	

Tiroidektomi sonrası patoloji sonuçları incelendiğinde; malign ve benign patoloji sonuçların operasyon öncesi ultrasonografide ki nodül çapları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Malign patoloji sonuçlarındaki nodül çapının ortanca değeri 17,5, benign sonuçlardaki nodül çapının ortanca değeri ise 22mm olarak tespit edilmiştir.

Tablo 13. Benign Malign Sonuçlar İle Nodül Çapları Arasındaki Bağlantı

Mann-Whitney Test

PATOLOJİ SONUCU	n	ORTANCA(MİN-MAKS.)	P
MALİGN	64	17,5(4-43)	0,064
BENİNG	50	22,0(8-45)	
TOTAL	114	19,5(4-45)	

Çalışmaya alınan 114 hastanın tiroidektomi öncesi usg verilerine göre nodüle ait diğer değişkenler ile malign benign sonuçlar arasındaki ilişki incelendiğinde hipoekoik yapıda nodülü olan 40 adet hastanın 24(%60,0)'ü, izoekoik yapıda nodülü olan 48 hastanın 27(%56,3)ü malign olarak tespit edilmiştir ve nodül yapısının malignite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmiştir ($P<0.005$).77 hastada ise multiple nodül bulunmaktaydı ve bunların 43 tanesi (%55,8) malign olarak izlendi, tek nodüle sahip olan 37 hastanın ise 21 (%56,8) tanesi malign olarak izlendi sonuç olarak istatistiksel olarak nodül sayısı ile malignite arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur ($p>0.005$). Çalışma grubundaki 97 hasta nodülünde 97 hastada mikrokalsifikasyon izlenmiş olup mikrokalsifikasyon içerenlerden 16 (%64,0)'ü malign, kalsifikasyon içermeyen 78 hastanın 41(%52,6)'sı malign olarak tespit edilmiştir ve nodüle ait kalsifikasyon durumunun malignite üzerine etkisi de istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur($p>0.005$)

Tablo 14. Nodüle Ait Özellikler İle Malign- Benign Sonuçlar Arasındaki Bağlantı

Nodül özellik	Değişken	Malign Sonuç n %	Bening Sonuç n %	Total	p	X ²
Nodül yapısı	Hipoekoik	2 4 (60,0)	16(40,0)	40(100)	0.144	5.440
	İzoekoik	27(56,3)	21(43,8)	48(100)		
	Hiperekoik	4(100)	0(0)	4(100)		
	Heterojen	9(40,9)	13(59,1)	22(100)		
Nodül sınırı	Düzenli	49(50,5)	48(49,5)	97(100)	0,004 *	8.358
	Düzensiz	15(88,2)	2(11,8)	17(100)		
Nodül sayısı	Tek	21 (56,8)	16(43,2)	37(100)	0.927	0.008
	Multiple	43(55,8)	34(44,2)	77(100)		
Kalsifikasyon	Yok	41(52,6)	37(47,4)	78(100)	0.526	1.283
	Mikrokalsifikasyon	16(64,0)	9(36,0)	97(100)		
	Mikro ve makrokalsifikasyon	7(%63,6)	4(%36,4)	11(100)		

Nodüle ait sınır düzeni değerlendirildiğinde ise 97 hastanın nodül düzenli sınırlı olup 49(%50,5)'i malign, düzensiz sınırlı nodüle sahip 17 hastanın ise 15(%88,2)'si malign olarak tespit edilmiş olup istatistiksel anlamda fark buradan kaynaklanmaktadır ve nodül sınır düzeni ile malignite arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur(p<0.005).

Tablo 15. Hastalarda Maligniteyi Etkileyen Faktörlerin Nodüle Ait Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi İle Belirlenmesi

	B	S.H	Wald	p	OR	95% GA OR(β)	
						alt	üst
Nodul lokalizasyonu			2,024	,364			
Nodul lokalizasyonu(1)	-,150	,562	,071	,790	,861	,286	2,592
Nodul lokalizasyonu(2)	-,734	,575	1,630	,202	,480	,156	1,481
Nodul yapısı	-,166	,194	,735	,391	,847	,579	1,238
Nodul sınırı(1)	1,902	,804	5,603	,018*	6,699	1,387	32,360
Nodul sayısı(1)	,079	,492	,026	,872	1,083	,412	2,842
Nodul boyut	-,019	,021	,837	,360	,981	,942	1,022
Yenikasifikasyon			,852	,653			
Yenikasifikasyon(1)	,473	,541	,763	,382	1,605	,556	4,635
Yenikasifikasyon(2)	,340	,736	,213	,644	1,405	,332	5,948
Constant	,787	,634	1,542	,214	2,196		

İİAB önemi belirsiz atipi olup sonrasında tiroidektomi olan hasta gurubumuzda patoloji sonuçlarından malign olanlarda nodüle ait risk faktörlerini belirlemek için nodül ile ilgili değişken özelliklere bakıldığında düzensiz sınırlı olan nodüller, düzenli sınırlı olanlara göre 6,699 kat daha fazla risk faktörü oluşturduğu bulunmuştur. Bu risk

faktörü önemlidir. Çalışmada değerlendirilen diğer değişkenler arasında herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır.

Tablo 16. Malign Sonuçların Alt Tipleri İle Tümöre Ait Özellikler Arasındaki

Bağlantı:

PATOLOJİ SONUCU		Tiroid papiller karsinom	Tiroid papiller karsinom klasik tip	Tiroid papiller karsinom foliküler varyant	Tiroid papiller karsinom belirtilmemiş N(%)	Papiller dışı karsinom	P	X ²
Cerrahi sınır invazyonu	Yok	23(%85,2)	8(%88,9)	7 (%77,8)	8(72,7)	2(%100)	0.872	1,697
	Var	4(%14,8)	1(%11,1)	2(22,2)	3(27,3)	0(%0)		
Tümör Kapsülü	Yok	11(%40,7)	2 % 22,2	6(%66,7)	5(%41,7)	1(%50)	0.551	3.751
	Var	16(%57,3)	7 %77,8	3(%33,3)	7(%58,3)	1(%50)		
Tiroid Kapsül İnvazyonu	Yok	23(%85,2)	6(%66,7)	7(%77,8)	8(%66,7)	2(%100)	0.553	2.945
	Var	4(%14,8)	3(%33,3)	2(%22,4)	4(%33,4)	0(%0)		
Metastaz	Yok	25(%92,6)	8(%88,9)	9(%100)	11(%91,7)	2(%100)	1.000	1.130
	Var	2(%7,4)	1(%11,1)	0(%0)	1(%8,3)	0(%0)		

Çalışmaya dâhil edilen 114 hastanın 64'ünde ait malign sonuç mevcut olup bu malign sonuçlarda tümör dokusunda tanımlayıcı özellikler incelenmiş olup malignite üzerindeki etkileri ve alt tiplerindeki görülme sıklıkları değerlendirilmiştir. Cerrahi sınır invazyonu ile malign patoloji sonuçlarının alt tipleri arasında oransal olarak anlamlı bir fark olmayıp istatistiksel olarak önemsiz kabul edilmiştir (p=0.872).Tiroid kapsül invazyonu (p=0.553),tümörün kapsül içermesi(p=0.551), metastaz varlığı (p=1.000) ile malignite alt tipleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamda önemli bulunmamıştır(p<0.005).

5.TARTIŞMA

Tiroid de nodül ülkemizde yaygın görülen endokrinolojik bir hadisedir.(128) Fizik muayene ile nodül tespiti erkeklerde %1 kadınlarda ise % 5'tir.(40) Palpasyonla fizik muayenede ve guatr şeklinde tiroid nodül görülme sıklığı ülkemizde %4-7 civarında olmasına rağmen bu oran rastgele yapılan yüksek çözünürlüklü Usg ve görüntüleme yöntemleri (BT, PET CT, MRG) ile %70 civarına çıkmaktadır.(2, 7, 47) Otopsi sonuçlarında ise tiroid nodül görülme sıklığı yaklaşık %50'dir.(129) Kadın cinsiyet, yaş artışı ve vücut kitle indeksi artışı ile tiroid nodül sıklığı artmaktadır.(51, 52, 130) Erkeklerle oranla kadınlarda yaklaşık 3-4 kat daha fazla tiroid nodülü görülmektedir. Çalışmamıza dâhil edilen 114 hastamızdan 93 tanesi kadın olup tüm vakaların %81,6 erkek hasta sayısı ise 21 (%18,4)'tü kadın hasta sayısı erkek hasta sayısının yaklaşık 4,4 katı olup literatür ile uyumlu olduğunu belirtmek isteriz.

Çalışmamıza alınan vakalardan erkek hastaların ortalama yaşı 48.29 kadın hastaların ortalama yaşı 50,81'di.Yaş ile malignite arasında bağlantı araştırıldığında malign olanlarda yaş ortalaması 49,20, benign olanlarda ise yaş ortalaması 48,18 olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalamaları benign ve malign gruplar arasında benzerdi ve yaşın etkisi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p=0.670).Gülyaşar ve arkadaşlarının Tokat ilinde yaptığı benzer bir çalışmada da yaş ortalamaları mevcut çalışmamıza yakın olup yaş ile malignite arasında istatistiksel anlamlı bir bağlantı tespit edilmemiştir.(131) Daha önce mevcut olan Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yaş ile malignite arasındaki ilişki değerlendirdiklerinde bizim çalışmamıza paralel sonuçlar elde etmişlerdir.(132) Hasta popülasyonunu 75 yaş altı ve üzeri olarak 2 gruba ayırarak malignite gelişimini değerlendiren Suh YJ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise iki grup arasında malignite gelişimi açısından istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır.(133) Bizim çalışmamıza benzer şekilde Seo ve arkadaşlarının (134) ve Hong ve arkadaşlarının (135) AUS/FLUS nodüllerinde malignite görülme riskinin yaş ile ilişkili olmadığı belirtmişlerdir.

Çalışmamızda Önemi Belirsiz Atipi (AUS) sonrasında tiroidektomi olmuş 114 hasta incelenmiş ve 64 (%56,1) vakada malignite tespit edilmiştir. Çalışmada toplamda 93 (%81,6) kadın, 21 (% 18,4) erkek hasta mevcuttu. Kadın hastaların 51/93 (%54,8) malign, erkek hastaların 13/21 (%61,9)'u maligndi. Her iki cinsiyet malignite

açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0.556$).

Tiroid kanserlerinde erkek cinsiyetin bir risk faktörü olması ve tiroid nodülü olan erkeklerde malignitenin daha sık olduğunu gösteren yayınlar olmasına rağmen literatürde birçok çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak tiroid nodüllerinde malignite görülmesi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.(134-137) Suh YJ ve arkadaşları tarafından Önemi Belirsiz Atipi(AUS) sonrası opere edilen 637 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada cinsiyet ile malignite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamışlardır. (133) Antalya’da M. Ölçüm ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise malign hastalarda erkek hasta oranı (%35,9) benign hastalara göre (%14) istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.($p=0,002$). (138)

Yine Karadeniz bölgesinde yapılan 35 hastadan oluşan bir çalışmada (139) ve Tokat ve civarını içeren 147 hastadan oluşan bir çalışmada ise (131) cinsiyet ve malignite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tiroid nodülleri genellikle asemptomatik olarak seyreder ve yavaş ilerleyip uzun yıllar klinik bulgu vermeyebilir. Azda olsa tiroid nodüllerinin maligniteye dönüşme ihtimali vardır. Tiroid nodüllerinin toplumda yaygın olmasına rağmen tiroid kanserlerinin görülme sıklıkları azdır, %1 civarındadır ve tiroid nodüllerinin büyük bir kısmı benign olarak izlenmektedir. Tiroid nodüllerinin malignite dönüşme ihtimali ise %7-15 civarındadır.(2)Bu nedenle tiroid nodüllerinin tanısı ve takibi önemlidir. Tiroid nodülü tespit edildiğinde önemli olan nodülün malign – benign ayrımının yapılabilmesi ve cerrahiye önerilecek hastaların doğru tespit edilmesi, gereksiz operasyonların önlenmesidir. Bu nedenle nodül tespiti ve takibinde risk faktörlerinin belirlenmesi için anamnez, fizik muayene ve ultrasonografik görüntüleme değerlidir. Anamnezde yaş, cinsiyet, radyasyon hikayesi, aile hikayesi nodüllere ait klinik belirtiler ve ultrasonografik bulguları (nodül boyutu, nodül yapısı, nodül sınır düzeni, nodülün kalsifikasyon içerme durumu) malign ve benign karakter değerlendirilmesinde yardımcı olur.(68, 69)

USG verilerine göre yüksek riskli olan nodüller: Düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyonlar içeren, boyu eninden yüksek olan, çevre dokuya invaze, tiroid dışına uzanım gösteren, solid hipoekoik ya da hipekoik-solid komponenti olan pariyel

kistik nodüllerdir.(7, 8, 140, 141) Bizim çalışmamızda toplamda 114 hastanın 64'ü malign olup malign ve benign vakalar ile nodüle ait özellikler arasında lojistik regresyon analizi yapıldığında; nodül lokalizasyonu ($p=0.218$), nodül çapı ($p=0,064$), nodül yapısı ($p=0.44$), nodül sayısı ($p=0.927$), nodül kalsifikasyon durumu ($p=0.526$) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı.

Bizim çalışmamızda tiroidektomi öncesi Usg verileri incelendiğinde nodül lokalizasyonu 33 vakada (%28,9) sağ lobda, 37 vakada (%32,5) sol lobda, 43 vaka (%37,7) ise hem sağ hem sol lobta olmak üzere multiple sayıdaydı, yalnızca tek bir vakada nodül isthmusta yerleşmişti.

Malign nodüllerin çoğu hipoekojen yapıdadır. Bazen benign nodüllerde de hipoekojenite olabileceği bazı kaynaklarda belirtilmekte ama genellikle izo ve hiperekojen nodüller benign karakterlidir. Levine ve ark.'nın yaptığı çalışmada, malignitelerde hipoekoik nodül görülme sıklığı %62 olarak tespit edilmiştir.(142) Solbiati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 132 olguya Usg eşliğinde İİAB yapılmış, 14 olgu malign olarak saptanmış ve hiçbirinin hiperekoik olmadığı bildirilmiştir.(143) Kayseride M. Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada malign nodüllerin % 54' ü hipoekoik, %21,8' i izoekoik, %2,7' si hiperekoik olarak saptanmıştır.(144) Çalışmamızda hipoekoik nodüllerin 24/40 (%60,0) 'ı malign, izoekoik nodüllerin 27/48 (%56,3)'ü malign, hiperekoik nodüller ise malign nodüllerin %6 sını kapsamaktaydı ve hiperekoik nodüllerin 4 (%100) hepsi malign olarak tespit edildi, bizim çalışmamızdan önceki çalışmalarla paralel olmayan bir sonuç elde edildi. Hipoekojen nodüllerin daima malign olmadığı benign de olabileceği gibi, hiperekojen nodüllerde de malignite gözlenebileceği tespit edildi.

Çalışmamızda 114 hastadan 97'sinde mikrokalsifikasyon tespit edilmiş olup mikrokalsifikasyon tespit edilen nodüllerin %64'ü malign olarak izlenmiştir. Mikrokalsifikasyon ve ekojenite literatürde birçok çalışmada malignite ilişkili görülse de bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. $p<0.005$). Papini ve arkadaşları, düzensiz sınırlı ve mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik nodüllerde malignite olasılığının artmış olduğunu tespit etmişlerdir.(145)

Bizim çalışmamızda her ne kadar nodül yapısı ve kalsifikasyon ile malignite birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmese de; nodülün sınır düzeni ile

malignite arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir($p=0,004^*$) ve literatür ile uyumlu gelmiştir. Nodül sınırı düzensiz olanlarda malignite oranları daha yüksek gözlenmiştir. Ryu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise malignite açısından daha fazla risk faktörüne sahip nodüllerin malignite oranlarının daha yüksek olduğu ve belirtilen risk faktörü sayısı arttıkça malignite oranlarında artış meydana geldiğini tespit edilmiştir. (137) Ancak bazı kaynaklarda ise bu risk faktörlerinin malignite riskini arttırmadığını belirtmektedirler.(146, 147)

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastalarda nodül boyutları incelendiğinde malign nodüllerde nodül çapı 17,5(4-43), benign nodüllerde ise nodül çapı 22,0(8-45) olarak tespit edildi ve malignite ile nodül boyutu arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi. Çuhacı ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma (148) ve Teixeira ve arkadaşlarının (149) yaptıkları çalışmalarda İİAB sonucu AUS (kategori:3) gelen nodülün boyutu ile malignite arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nodül boyutu ile malignite arasında bir ilişki yoktu. Aynı zamanda Huang ve arkadaşları yaptığı çalışmada 1 cm'den küçük nodüllerde de artmış malignite riskini istatistiksel olarak anlamlı kabul etmişleridir.(150). Tiroid nodül boyutu arttıkça malignite oranı da arttığını gösteren kaynaklarda mevcuttur; yapılan bir çalışmada 4 cm üzerindeki nodüllerin tiroidektomi sonrasında malignite oranları %23,8 olarak kaydedilmiştir.(56) Aynı zamanda nodül boyutu 3-4 cm üzerinde olanlarda malignite oranlarının %7,2-%24 olarak bildirildiği yayınlarda vardır. (151)

Ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kriterlerin yönlendirilmesiyle daha doğru ve güvenilir bir sonuç için, benign-malign ayrımında en önemli yöntem yaygın olarak kullanılan İİAB'dir.(33) Martin ve Ellis tarafından tanımlanan İİAB'si tiroid nodüllerinin incelenmesinde giderek artan oranda kullanılmakta olup, İİAB sonucuna göre hastada takip ya da cerrahi seçimi yapılmaktadır. Usg eşliğinde yapılan İİAB güvenilirlik ve duyarlılığı da hekim deneyimi ile oldukça artar. İİAB yaygınlaşması sonrasında tiroid operasyon oranları azalmış olup, cerrahi sonrası malignite oranları ise artmıştır.(87, 88, 152) Hawkins yaptığı çalışmada İİAB'nin tüm tiroid hastalıklarında uygulanan cerrahi işlem oranını %61'den %14'e düşürdüğünü, preoperatif tiroid karsinomu teşhisinin ise %8,3'ten %37,3'e çıkardığını tespit etmiştir. Yine Griffin'e göre İİAB'si sayesinde tüm tiroid hastalıklarında uygulanan ameliyat

oranı %48'den %24'e düşerken ve yıllık operasyon öncesi tiroid karsinomu teşhis oranı ise %24'den %56'ya yükselmiştir.(153)

İİAB sonuçları; standardizasyonu, cerrahi karar verirken daha kesin yol göstermesi ve multi-disipliner açıdan fikir birliği oluşturması amaçlı ATA kılavuz önerisine göre tiroid bezi 2017'de güncellenen 'Bethesda Tanı Sınıflamasına ' göre değerlendirilmelidir. Bethesda sınıflamasında 6 kategori mevcuttur ve sınıflamanın mantığı malignitenin klinik insidansına dayanır. Kategori 1 malignite oranı %0-5 iken kategori 5'te bu oran %50-75'lere yükselmektedir.(87, 90) Bununla beraber Kategori 3:AUS için böyle net bir oran vermek mümkün olmayabilir. Kategori 3: foliküler neoplazi ve malignite şüphesi olarak adlandırılmayan ama yapısal ve nükleer atipiler içeren durumlarda rapor edilmektedir. AUS İİAB vakaların yaklaşık %7 sinde raporlanmaktadır ve AUS nodülleri genellikle endişe verici fizik muayene veya ultrasonografi bulguları varsa ya da tekrarlayan anormal İİAB ve moleküler test sonucu varsa opere edilmektedir, bu durumlar dışında genellikle takip edilir. AUS nodüllerinde operasyon oranları düşük olduğu için de yalnızca histolojik takibe dayalı malignite risk tahmini, seçim yanlılığından dolayı malignite riskini olduğundan fazla gösterebilmektedir.(5) AUS (kategori:3) 'ün sınıflamadan kaldırılmasının ise İİAB sonrası yalancı pozitiflik ve negatiflik oranlarını arttırdığı Shi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.(104)

Mevcut çalışmamızda İİAB sonucu AUS gelen 567 hasta taranmış ve bunlardan 114 tanesinin tiroid cerrahisi olduğu izlenmiştir. Tiroid cerrahisi olan 114 hastanın patoloji sonuçları incelendiğinde 64 sonucun malign olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda operasyon sonrası malignite oranı %56,1'dir. İİAB sonucu AUS gelen hastaların cerrahi sonucu malignite oranları Vander Laan ve arkadaşlar tarafından yapılan çalışmada %46 bulunmuş (103), Nagarkatti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise bu oran %16(129), E. Gülyaşar'ın çalışmasında ise bu oran %34 olarak izlenmiştir.(131) Yine Literatürde yer alan AUS/FLUS nodüllerinin cerrahi sonrası malignite oranlarının değerlendirildiği çalışmalardan, Seagrove-Guffey ve arkadaşları %33, Layfield ve arkadaşları %28,3, Chen ve arkadaşları %19, Broome ve arkadaşları bu oranı %16,5 olarak saptamışlardır (154-157). Bizim çalışmamızda ise malignite oranı %56,1 olarak bulunmuştur. Bazı yayınlar, Kategori 3 (AUS)'a ait malignite oranını %10-30 olarak

belirlenmektedirler.(98, 99, 154, 155) Önemi belirsiz atipi sonrası malignite oranlarında bu değişikliğin kaynağının örnek alım şekli, sitolojik değerlendirme ve önemi belirsiz atipi sonrası cerrahi yönlendirme sıklıkları olduğu düşünülmektedir. İİAB ve cerrahi gibi işlemlerim 3 basamak hastanelerde yapılması ve sevk yoğunluğu nedeniyle yanlış seçimlerin olması ve ultrasonografi ve görüntüleme yöntemlerinde yüksek riskli görülen hastaların cerrahi yönlendirilmeleri ve İİAB sonucu önemi belirsiz atipi olan hastaların cerrahi oranlarının düşük olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.(156, 157)

Çalışma grubumuzdaki 114 hastadan malign olan 64 hastanın patoloji sonucu alt tipleri incelendiğinde malign vakaların %89'u (57 hasta) Tiroid Papiller Karsinomu ve alt tipleri olarak tespit edilmiştir. E. Gülyaşar ve arkadaşları tarafından Tokat'ta yapılan benzer bir çalışmada da en sık tespit edilen malign vakaların (46/50, %92)' si Papiller karsinom olarak tespit edilmiştir. (131) Yapılan farklı birçok çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde en sık saptanan malignite Papiller Karsinom olduğu bulunmuştur.(86, 105, 106, 107, 108) Elboğa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da en sık tiroid malignitesi çalışmamıza benzer şekilde Tiroid Papiller Karsinom olarak bulunmuştur. (158) Çalışmamızda Tiroid papiller karsinomu alt tipleri değerlendirildiğinde en sık görülen klasik tiroid papiller karsinom 36/57 (%57), ikinci sıklıkla ise Foliküler Varyant Tiroid Papiller Karsinomu 9/57 (%15) olarak tespit edildi. Karaçavuş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Papiller Tiroid Kanselerinin %78,7 KPTK (Klasik Tip Papiller Tiroid Karsinomu), 2. sıklıkta %13,3 ile FVPTK (Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu), tespit edilmiştir.(159) S. Biricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PTK olgularının %55,5' i (273 kişi) KVPTK, %28,0' ı (138 kişi) FVPTK olarak tespit edilmiştir.(160) Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (144) Shi ve arkadaşları 6282 Papiller Tiroid Kanselerini retrospektif olarak incelediği bir çalışmada, KPTK (Klasik Tip Papiller Tiroid Karsinomu) %74,8, FVPTK (Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu) %17,9, TCPTK (Tall Cell Papiller Tiroid Karsinomu) %3,8, diğer varyant tipler %3,4 olarak tespit etmişlerdir. (161) Bizim çalışmamızda Tiroid Papiller karsinom ve alt tiplerinin görülmesi sıklığı açısından literatür ile benzerlik göstermektedir.

Malign sonuçların alt tipleri ile tümör yapısında ait değişmezler arasındaki bağlantı incelendiğinde ise tümör cerrahi sınır invazyonu ($p=0.872$), tümör metastazı ($p=1.000$), tümör kapsül durumu ($p=0.551$) ve tümör tiroid kapsül invazyonu (0.553) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tiroid karsinomları sıklıkla yakın lenf nodlarına komşuluk yolu ile metastazlar yaparlar, uzak metastazlar ise sıklıkla akciğer ve kemiğedir. (8, 45) Bizim çalışmamızda 64 malign vakanın alt tipleri ile metastaz arasındaki ilişkiye değerlendirildiğinde; tiroid papiller karsinom klasik tipinde 3/36 (%8) metastaz izlendi, Tiroid Papiller Karsinom Foliküler Varyant da ise 0/9 hiç metastaz gözlenmedi. Tüm papiller tiroid karsinomlarının lenf nodu metastaz oranı ise %7 olarak tespit edildi. Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise PTK olgularında %31 (76/245) oranında, FTK olgularında %4,5 (1/22) oranında lenf nodu metastazı saptanmıştır. (144) Çalışmamızdaki metastazlar, yakın metastaz lenf nodu metastazı olarak ele alınmıştır.

Çalışmamızda İİAB' de AUS tespit edilen hastalarda tek nodül olan hastalar ve multi nodüler olan hastaların malignite arasındaki ilişki incelendi. 114 hastadan 77 (%67,5)'i multi nodüler, 37(% 32,5)'i ise tek nodül olarak tespit edildi. Tek ve multi nodüler guatr ile malignite arasındaki ilişki araştırıldığında multi nodülerlerde malignite oranı 15(%88,2), tekli nodül olanlarda malignite oranı 49 (%50,5)'di, Multinodüler olan vakalar oransal olarak daha yüksek malignite eğilimi göstermiş olsa da aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.927$). Mumcuoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise multi nodüler guatr olgularındaki malignite oranını %7,14 olarak bildirilmiştir .(162) Gandolfi ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada ise bu oran %13,7 olarak verilmiştir.(163) Bizim çalışmamızdaki malignite oranları örnek çalışmalardan yüksek bulunmuştur. Bu oransal farklılıktan da anlaşılacağı üzere AUS sonucu ile maligniteler arasında hatırı sayılır bir ilişki mevcuttur. Yine bizim hasta profilimize benzer İİAB sonucu AUS olan bir hasta grubunda yapılan çalışmada nodülün tek yada çoklu sayıda olması ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p:0.051$). S Türkyılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada nodül sayısı ile malignite arasındaki bağ önemsiz kabul edilmiştir ($p:552$).

Çalışmamızdaki hasta grubunda operasyon öncesi tiroid fonksiyon testlerinin Tsh ve T4 ile malignite arasındaki ilişkisi değerlendirildiğinde operasyon öncesi Tsh değerleri ile malignite arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($P=0,252$). T4 değerleri ile malign ve benign vakalarda ise statiksel anlamlı bir fark tespit edilmiş olup ($p=0.004$), bu fark T4 düşük olan hastaların benign olma eğiliminde olmalarından kaynaklanmaktadır. Literatüre bakıldığında ise Tsh değerleri ile çalışmamızda da olduğu gibi malignite arasında ilişki bulunamamıştır ve aynı zamanda çalışmamızda T4 değerleri istatistiksel anlamlı fark yaratmasına rağmen literatürde, T4 değerleriyle malignite arasında istatistiksel bir fark bulunduğu dair veri yoktur.(148, 164)

Çalışmamızda toplamda 114 hastadan 91'i total tiroidektomi, 8 hastaya sol lobektomi, 15 hastaya ise sağ lobektomi işlemi yapıldı. Total tiroidektomi yapılan hastaların 55/91 (%60,4)'ü malign olarak tespit edildi. Cerrahi işlem şekli ile malignite arasındaki ilişki benign vakalarda total tiroidektomi oranlarını azaltabilme açısından değerlendirildi. Malignite ile cerrahi şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,134$). Cerrahi işlem seçiminde sağ ya da sol lobektomi ile başlayan işlemlerde frozen sonucuna göre tamamlayıcı işlemler yapıp total tiroidektomiye dönüştürüldüğünden dolayı istatistiksel olarak anlamlılık saptanmaması da beklenen sonuçlar arasındaydı.

Mevcut çalışmamızda ilk İİAB sonrası ilk AUS(Kategori:3) patoloji sonucu ile tiroidektomi arasında geçen süre değerlendirilmiş ve malignite ile arasında anlamlı bir bağ olup olmadığı araştırılmıştır. AUS ile tiroidektomi arasındaki gün sayısı artışı ile malignite arasında bağ olması halinde AUS takip aralıklarının kısaltılması veya cerrahi işleme yönlendirme sıklığının artırılması ya da süresinin kısaltılması gibi çıkarımlar hedeflendi. Malign olan 64 vakada 191,5 (9-1841) benign 50 vakada 197,61 (4-197,61)olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,236$).Literatüre bakıldığının 1.AUS sonrası tiroidektomi yapılan ve 2.AUS sonrası tiroidektomi yapılan vakaların malignite oranları kıyaslanmış anlamlı bir sonuç bulunamamıştır(131), AUS ile tiroidektomi arasında geçen sürenin malignite ile ilişkisine yönelik bir veriye ise rastlanmamıştır.

6. SONUÇLAR

Tiroid nodülü toplumda oldukça yaygın görülen bir durumdur

Fizik muayenede palpasyonla tiroid nodül görülme sıklığı ülkemizde %4-7 civarında olmasına rağmen bu oran rastgele yapılan Usg ve diğer görüntüleme yöntemleri (BT, PET CT, MRG) ile %70'lere çıkmaktadır.

Tiroid nodülleri genellikle asemptomatik olarak seyreder ve yavaş ilerleyip uzun yıllar klinik bulgu vermeyebilir.

Tiroid nodüllerinin büyük bir kısmı benign olarak izlenmektedir, azda olsa tiroid nodüllerinin maligniteye dönüşme ihtimali vardır. Tiroid nodüllerinin malignite dönüşme ihtimali ise %7-15 civarındadır ve bu nedenle tiroid nodüllerin takip ve yaklaşımı önemlidir.

Tiroid nodüllerine yaklaşımda öncelikle. Anamnezde yaş, cinsiyet, radyasyon hikâyesi, aile hikayesi nodüllere ait klinik belirtiler sorgulanmalıdır.

Ultrasonografide nodüle ait bulgular (nodül boyutu, nodül yapısı, nodül sınır düzeni, nodülün kalsifikasyon içerme durumu) malign ve benign karakter değerlendirilmesinde yardımcı olur.

USG verilerine göre yüksek riskli olan nodüller: Düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyonlar içeren, boyu eninden yüksek olan, çevre dokuya invaze, tiroid dışına uzanım gösteren, solid hipoekoik ya da hipekoik-solid komponenti olan parsiyel kistik nodüllerdir. Nodül sınır düzensizliğinin malignite oranını artırdığı çalışmamızda ortaya koyulmuş olup yaklaşık 6,9 kat malignite riskini artırmaktadır.

Ultrasonografik ve sintigrafik olarak belirlenen kriterlerin yönlendirilmesiyle daha doğru ve güvenilir bir sonuç için, benign-malign ayrımında yaygın olarak kullanılan en önemli yöntem İİAB'dir.

İİAB sonuçları; standardizasyonu, cerrahi karar verirken daha kesin yol göstermesi ve multi-disipliner açıdan fikir birliği oluşturması amaçlı 'Bethesda Tanı Sınıflamasına' göre değerlendirilmelidir.

Bethesda Tanı Sınıflamasında 6 Kategori'den oluşmaktadır ve her kategori için atfedilen bir malignite oranı mevcuttur.

Kategori 3(AUS/Önemi Belirsiz Atipi): Malignite oranı kaynaklarda %10-30 arasında belirtilmekle birlikte bizim çalışmamızda da olduğu gibi birçok çalışmada Önemi belirsiz atipilerin malignite oranları daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçta

Tiroid nodülü bulunan bütün vakaların tespit edilememesi, tiroid nodülü olup histopatolojik tanısı olmayan hasta sayısının çok olması, Önemi Belirsiz Atipi sonrası cerrahi işlem uygulanmış hasta sayısının az olmasından dolayı Önemi Belirsiz Atipilerin gerçek malignite oranları tespit edilememektedir.

Mevcut çalışmamızda Önemi Belirsiz Atipilerin Malignite oranlarının literatürden çok daha yüksek olduğu ve takipte tekrarlayan İİAB sürelerinin kısa tutulması, şüpheli ve yetersiz görülen sitopatolojik incelemeler ve nodüle ait riskli yüksek bulgularda cerrahi işlem süresinin olabilecek en kısa zamana planlanması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız göstermektedir ki Önemi Belirsiz Atipilerin malignite potansiyeli oldukça yüksektir ve 2. İİAB ve/veya cerrahi kararı geciktirilmemeli ertelenmemelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Jiang C, Chang J, Chen X, Zhang H, Xu M. Independent risk factors and feasibility of ultrasound diagnosis of ultrasound-guided non-cytologically diagnostic thyroid nodules. *Gland surgery*. 2021;10(9):2724-33.
2. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *The Medical journal of Australia*. 2018;209(2):92-8.
3. Tedavi TEvMDTHTv, Kılavuzu. Tiroid Kanseri ve Diğer Tümörleri. 2020:163-214.
4. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clinics in laboratory medicine*. 1993;13(3):699-709.
5. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(11):1341-6.
6. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *American journal of clinical pathology*. 2009;132(5):658-65.
7. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *Jama*. 2018;319(9):914-24.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133.
9. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A Review on the History of 'Thyroid Surgery'. *The Indian journal of surgery*. 2016;78(1):32-6.
10. Sadler GP CO. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shries GT, Spencer FC(ed) *Principles of Surgery 7th ed* 1999:1661-87.
11. L. DV. Leonard on the Human Body :Courier corporation. 2013.

12. Becker WF. Presidential address: Pioneers in thyroid surgery. *Annals of surgery*. 1977;185(5):493-504.
13. T. K. Ueber Kropfextirpation und Ihre Folgen. *Arch Klin Chir* 1883:254-335.
14. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *The British journal of surgery*. 1996;83(6):875.
15. Shean P MM. Thyroid Tubercule of Zuckerkandl:importance in thyroid surgery 2011:2335-7.
16. Skandalakis JE SP, Skandalakis LJ. Anatomy of the Thyroid Gland. In *Surgical Anatomy and Technique*. Springer -Verlag. 1995:11-97.
17. O. K. Glandula Thyroidea Sistematik Anatomi. 2000.
18. F. D. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea .Anatomy. 1990:497-50.
19. Costanzo M, Caruso LA, Veroux M, Messina DC, Marziani A, Cannizzaro MA. [The lobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve]. *Annali italiani di chirurgia*. 2005;76(4):337-40; discussion 40-1.
20. Adaş G AM, Özülker F, Akçakaya A. Tiroid Kanseri. *Okmeydanı Tıp Dergisi*; 28 2012:28:6-34.
21. FR. M. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North AM* 2003;44:1443-58.
22. Rossi P, Tracht DG, Ruzicka FF. Thyroid angiography--techniques, anatomy and indications. *The British journal of radiology*. 1971;44(528):911-26.
23. Skandalakis JE CGNISJ. *Surgical Anatomy*, vol 1. Paschalidis Medical, Athens,. 2000.
24. Dionigi G, Congiu T, Rovera F, Boni L. The middle thyroid vein: anatomical and surgical aspects. *World journal of surgery*. 2010;34(3):514-20.
25. Keith LM AF. *Neck in Clinically Oriented Anatomy* 4 th ed .Toronto. 2000:8:1030-1.
26. Belli AM, Ingram CE, Heron CW, Husband JE. The appearance of the inferior thyroid veins on computed tomography. *The British journal of radiology*. 1988;61(722):125-7.

27. Proceedings of the anatomical society of great britain and ireland. Journal of anatomy. 1998;192(Pt 3):447-69.
28. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
29. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. The Surgical clinics of North America. 2004;84(3):849-74.
30. Andersen DK BF. .Schwart's principles of surgery:McGraw-Hill,Medical Pub.Division 2010.
31. Toprak M. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi TKBBV, Baş Boyun , Serisi. CJTATMSEK, . 2011:7.
32. Mansberger AR, Jr., Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. The Surgical clinics of North America. 1993;73(4):727-46.
33. ZV. K. Tiroid Fiziyojisi ve Fonksiyon Testleri: İn:Sayek İ. Temel Cerrahi2. 1996:15;1523.
34. De Lange F. Iodine Nutrition and Congenital Hypothyroidism.Fisher DA GD. Research in Congenital Hypotroidim .1989 173-85.
35. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. Nature genetics. 1999;21(4):440-3.
36. Hall JE GA, Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13 edition W B Saunders Co; . 2011:148-56.
37. A(ed) İATFİ. Tiroid Fiziyojisi.İşgör A(ed)Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi 200:69-122.
38. physiology. CGTom. Seven edition ,W.B. Saunders Company . 1986.
39. Sehimmel M UE, et al Thyroid and Peripheral Production of Thyroid Hormones.Ann Intern Med 1997;87;760.

40. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Annals of internal medicine*. 1968;69(3):537-40.
41. Klonoff DC, Greenspan FS. The thyroid nodule. *Advances in internal medicine*. 1982;27:101-26.
42. The thyroid nodule. *Annals of internal medicine*. 1982;96(2):221-32.
43. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(4):449-55.
44. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The American journal of medicine*. 1992;93(4):363-9.
45. Temd THTvTK. Troid nodülleri. 2021:126-55.
46. Walsh JP. Managing thyroid disease in general practice. *The Medical journal of Australia*. 2016;205(4):179-84.
47. Burman KD, Wartofsky L. Clinical Practice. Thyroid Nodules. *The New England journal of medicine*. 2015;373(24):2347-56.
48. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *European thyroid journal*. 2014;3(3):154-63.
49. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(2):329-49.
50. UlusoyBJTAoOTOA. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım. 53(4). 2015:173-82.
51. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(12):4434-40.
52. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *European journal of clinical investigation*. 2009;39(8):699-706.

53. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Archives of internal medicine*. 1995;155(22):2418-23.
54. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9297):1965-6.
55. Nam IC, Choi H, Kim ES, Mo EY, Park YH, Sun DI. Characteristics of thyroid nodules causing globus symptoms. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2015;272(5):1181-8.
56. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules-2016 Update. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(5):622-39.
57. Schwetschenau E, Kelley DJ. The adult neck mass. *American family physician*. 2002;66(5):831-8.
58. YSİa. Tiroid Fonksiyon Testleri. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 2000:139-52.
59. Arthur C. Guyton MD. *Tiroidin Metabolik Hormonları*. 2001:858-65.
60. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(2):229-38, vii.
61. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World journal of surgery*. 2000;24(8):934-41.
62. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(11):4295-301.

63. Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2015;47(4):247-52.
64. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2009;5(1):35-44.
65. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):450-5.
66. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2001;11(1):73-80.
67. AIUM practice guideline for the performance of a thyroid and parathyroid ultrasound examination. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2013;32(7):1319-29.
68. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(5):538-50.
69. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27(3):847-60; discussion 61-5.
70. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008;247(3):762-70.

71. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(1):207-13.
72. Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kim JK, Choi YJ, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(4):562-72.
73. Kulstad R. Do All Thyroid Nodules >4 cm need to be removed? An evaluation of thyroid fine-needle aspiration biopsy in large thyroid nodules. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(7):791-8.
74. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. The false-negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbeck's archives of surgery*. 2010;395(2):127-32.
75. Ha SM, Kim JK, Baek JH. Detection of Malignancy Among Suspicious Thyroid Nodules <1 cm on Ultrasound with Various Thyroid Image Reporting and Data Systems. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(10):1307-15.
76. Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1996;24(3):129-33.
77. Screatton NJ, Berman LH, Grant JW. US-guided core-needle biopsy of the thyroid gland. *Radiology*. 2003;226(3):827-32.
78. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology*. 2012;262(3):1002-13.
79. Park YJ, Kim JA, Son EJ, Youk JH, Kim EK, Kwak JY, et al. Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy. *Yonsei medical journal*. 2014;55(2):339-44.
80. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification

- of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European thyroid journal*. 2017;6(5):225-37.
81. Pemayun TG. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta medica Indonesiana*. 2016;48(3):247-57.
 82. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB, Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(10):1083-90.
 83. Akan H. Baş ve Boyun Radyolojisi.nobel tıp kitapevi.Ankara. 2008:2-360.
 84. Tunçbilek A. İA. Direkt radyografi, Bilgisayarlı Tomografi,Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi,Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000:169-75.
 85. Noyek A.M FDM, Witterick I.J, Kirsh J.C. Diagnostic İmaging of the Thyroid Gland .Falk SH .Thyroid Dİsease.Second Edition .Lippincott Raven Philadelphia 1997:135-43.
 86. Rojeski MT GH. Nodüler Thyroid Disease.Evaluation and Managment .N Engl J Med 1985;313:428-36.
 87. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007;111(6):508-16.
 88. Powsner SM, Costa J, Homer RJ. Clinicians are from Mars and pathologists are from Venus. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(7):1040-6.
 89. Raab SS, Grzybicki DM, Sudilovsky D, Balassanian R, Janosky JE, Vrbin CM. Effectiveness of Toyota process redesign in reducing thyroid gland fine-needle aspiration error. *American journal of clinical pathology*. 2006;126(4):585-92.
 90. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):13-6.

91. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(11):1159-65.
92. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2003;9(2):128-36.
93. Layfield LJ, Abrams J, Cochand-Priollet B, Evans D, Gharib H, Greenspan F, et al. Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology*. 2008;36(6):442-8.
94. Choi YS, Hong SW, Kwak JY, Moon HJ, Kim EK. Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(7):2304-9.
95. Medici M, Liu X, Kwong N, Angell TE, Marqusee E, Kim MI, et al. Long-versus short-interval follow-up of cytologically benign thyroid nodules: a prospective cohort study. *BMC medicine*. 2016;14:11.
96. Sarkis LM, Norlen O, Aniss A, Watson N, Delbridge LW, Sidhu SB, et al. The Australian experience with the Bethesda classification system for thyroid fine needle aspiration biopsies. *Pathology*. 2014;46(7):592-5.
97. Bongiovanni M, Crippa S, Baloch Z, Piana S, Spitale A, Pagni F, et al. Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. *Cancer cytopathology*. 2012;120(2):117-25.
98. 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(5):306-15.
99. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*. 2012;56(4):333-9.

100. Cochand-Priollet B, Vielh P, Royer B, Belleannée G, Collet JF, Goubin-Versini I, et al. [Thyroid cytopathology: Bethesda System 2010]. *Annales de pathologie*. 2012;32(3):177-83.
101. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *CytoJournal*. 2008;5:6.
102. Hong SH, Lee H, Cho MS, Lee JE, Sung YA, Hong YS. Malignancy Risk and Related Factors of Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance in Thyroid Fine Needle Aspiration. *International journal of endocrinology*. 2018;2018:4521984.
103. VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated fna be the preferred initial approach? *American journal of clinical pathology*. 2011;135(5):770-5.
104. Shi Y, Ding X, Klein M, Sugrue C, Matano S, Edelman M, et al. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category? *Cancer*. 2009;117(5):298-304.
105. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology*. 2008;36(6):425-37.
106. Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, Brunelli C, Cianfrini F, Damiani D, et al. A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? *Cancer cytopathology*. 2015;123(12):713-22.
107. Ustun B, Chhieng D, Van Dyke A, Carling T, Holt E, Udelsman R, et al. Risk stratification in follicular neoplasm: a cytological assessment using the modified Bethesda classification. *Cancer cytopathology*. 2014;122(7):536-45.
108. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, 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. *Journal of endocrinological investigation*. 2010;33(5 Suppl):51-6.
109. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology*. 2016;12(11):646-53.
110. Hurng Song-Wu J YM, Clark OH, İn:İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000;8:367-81.
111. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. *The New England journal of medicine*. 2020;382(13):1194-6.
112. Özarmağan S. EY, Ünalp HJİEB. Tiroid ve Paratiroid cerrahisi atlası. 2010.
113. G. Ü. Papiller Tiroid Kanseri İn: Ünal G. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000:336-48.
114. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2004;10(6):497-501.
115. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *European journal of radiology*. 1998;29(1):4-10.
116. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10061):2783-95.
117. Başkan S KS. Papiller Tiroit Karsinomu, İn: İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 2000; 8: 383-9. 2000: 8: 383-9.
118. Y. E. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi Teknikler Atlası. . 2017.
119. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *The oncologist*. 2011;16(5):585-93.
120. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1995;24(4):761-801.

121. S. A. Foliküler Tiroit Karsinomları, İn: İşgör A. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 200: 8: 391-6.
122. Brunicaardi F AD, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J. Schwartz's principles of surgery, 10e: McGraw-hill; . 2014.
123. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(6):567-610.
124. David G. Gardner DS. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Kanserleri, Temel ve Klinik Endokrinoloji LANGE 2019:223-39.
125. Kumar V. AAK, Fausto N. . Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier Saunders 2005; 11781180 2005:11781180.
126. Lloyd RV OR, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
127. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2018;16(12):1429-40.
128. Rifat SF, Ruffin MTt. Management of thyroid nodules. *American family physician*. 1994;50(4):785-90.
129. Nagarkatti SS, Faquin WC, Lubitz CC, Garcia DM, Barbesino G, Ross DS, et al. Management of thyroid nodules with atypical cytology on fine-needle aspiration biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(1):60-5.
130. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *The New England journal of medicine*. 1993;328(8):553-9.
131. Emrah Gülyaşar FK. Önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon tanisi ile opere Edilen tirod nodüllerinde malignite oran. 2021:1-45.
132. Lee KH, Shin JH, Oh YL, Hahn SY. Atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspiration cytology: prediction of malignancy by US and comparison of methods for further management. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(7):2326-31.

133. Liu X, Medici M, Kwong N, Angell TE, Marqusee E, Kim MI, et al. Bethesda Categorization of Thyroid Nodule Cytology and Prediction of Thyroid Cancer Type and Prognosis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(2):256-61.
134. Lee SW, Lee HJ, Kim HJ, Lee J, Park JY, Kim SH, et al. Combined categorical reporting systems of US and cytology findings for thyroid nodules: guidance on repeat fine-needle aspiration cytology. *Radiology*. 2013;266(3):956-63.
135. Eszlinger M, Ullmann M, Ruschenburg I, Böhme K, Görke F, Franzius C, et al. Low Malignancy Rates in Fine-Needle Aspiration Cytologies in a Primary Care Setting in Germany. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(11):1385-92.
136. Iskandar ME, Bonomo G, Avadhani V, Persky M, Lucido D, Wang B, et al. Evidence for overestimation of the prevalence of malignancy in indeterminate thyroid nodules classified as Bethesda category III. *Surgery*. 2015;157(3):510-7.
137. Ryu YJ, Jung YS, Yoon HC, Hwang MJ, Shin SH, Cho JS, et al. Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: surgical outcome and risk factors for malignancy. *Annals of surgical treatment and research*. 2014;86(3):109-14.
138. Mehmet Ölçüm BD. Tiroid nodül ince iğne aspirasyon biyopsi (iiab) Sonucu önemi belirsiz atipi (aus) ve önemi Belirsiz foliküler lezyon(flus) olan Hastalarda nötrofil/lenfosit oraninin Malignite ile ilişkisi. 2022:1-40.
139. Marin F, Murillo R, Diego C, Jodar E, Acevedo A. The impact of repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules categorized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: A single center experience. *Diagnostic cytopathology*. 2021;49(3):412-7.
140. Krishnamurthy S, Bedi DG, Caraway NP. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid bed. *Cancer*. 2001;93(3):199-205.
141. Adeniran AJ, Hui P, Chhieng DC, Prasad ML, Schofield K, Theoharis C. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration specimens enhances the

- predictability of malignancy in thyroid follicular lesions of undetermined significance. *Acta cytologica*. 2011;55(6):570-5.
142. Levine RA. Something old and something new: a brief history of thyroid ultrasound technology. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2004;10(3):227-33.
143. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology*. 1985;155(1):187-91.
144. Muhammed Aydemir YŞ. Kayseri şehir hastanesine başvuran diferansiye tiroid kanserlerinin Karakteristik özellikleri prognostik Faktörler ve progresyonu. 2020:1-72.
145. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5):1941-6.
146. Sahin M, Gursoy A, Tutuncu NB, Guvener DN. Prevalence and prediction of malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Clinical endocrinology*. 2006;65(4):514-8.
147. Miller B, Burkey S, Lindberg G, Snyder WH, 3rd, Nwariaku FE. Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules. *American journal of surgery*. 2004;188(5):459-62.
148. Chandra S, Chandra H, Bisht SS. Malignancy rate in thyroid nodules categorized as atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance - An institutional experience. *Journal of cytology*. 2017;34(3):144-8.
149. Teixeira GV, Chikota H, Teixeira T, Manfro G, Pai SI, Tufano RP. Incidence of malignancy in thyroid nodules determined to be follicular lesions of undetermined significance on fine-needle aspiration. *World journal of surgery*. 2012;36(1):69-74.

150. Huang J, Shi H, Song M, Liang J, Zhang Z, Chen X, et al. Surgical Outcome and Malignant Risk Factors in Patients With Thyroid Nodule Classified as Bethesda Category III. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:686849.
151. Bestepe N, Ozdemir D, Tam AA, Dellal FD, Kilicarslan A, Parlak O, et al. Malignancy risk and false-negative rate of fine needle aspiration cytology in thyroid nodules ≥ 4.0 cm. *Surgery*. 2016;160(2):405-12.
152. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *The New England journal of medicine*. 1985;313(7):428-36.
153. Göktay AY İE, Canda Ş. . Palpe Edilemeyen Tiroid Nodüllerinde US Kılavuzluğunda İİAB: 5 Yıllık Deneyim Sonuçları. *TRD* 1999;:34: 5-9
154. Bongiovanni M, Piana S, Spitale A, Valli R, Carlinfante G, Gardini G. Comparison of the diagnostic accuracy of thyroid fine-needle aspiration in follicular-patterned lesions using a 5-tiered and a 6-tiered diagnostic system: a double-blind study of 140 cases with histological confirmation. *Diagnostic cytopathology*. 2014;42(9):744-50.
155. 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. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137(11):1664-8.
156. 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(6):1234-41.
157. Ventura M, Melo M, Fernandes G, Carrilho F. Risk Of Malignancy In Thyroid Cytology: The Impact Of The Reclassification Of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP). *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2019;25(7):642-7.
158. Elboğa U, Doğan, N., Kalender, E., Çelen, Y. Z., Yılmaz, M., Demir, H. D., ... , & Karaoğlan H. Kliniğimizde radyoaktif iyot tedavisi alan diferansiye tiroid karsinomlu hastaların demografik analizi. *Gaziantep Medical Journal*.18(1), 27-

30.

159. A Seyhan Karaçavuş KÇ, Sevinç Şahin , Mesut Sipahi , Ahmet Bal , Ergin Arslan , Selda Seçkin , Murat Süher Bozok Tıp Dergisi Yozgat Bölgesinde Diferansiye Tiroid Kanseri Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri 2014:26-30.
160. Y. S, T. U. D. , Ö. S. eÇ. Sağlanan Hastalarda, Uzun Dönem Takipte, Nüksü
161. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. International journal of cancer. 2015;136(5):E359-86.
162. Diğerleri MSAv. Multinodüler Guatr Olgularında Kansere Görülme Sıklığı: Çağdaş Cerrahi Dergisi,. 2003; 17 (2): 72.
163. Pradhan GB, Shrestha R, Shrestha S, Neupane J, Bhattachan CL. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: prospective study. Nepal Medical College journal : NMCJ. 2011;13(3):169-71.
164. Kaya C, Bozkurt E, Türkyılmaz Mut D, Mihmanli M, Uludağ M. Which Factors Are Associated With Malignancy In Thyroid Nodules Classified As Bethesda Category 3 (Aus/Flus) And How Do They Influence The Patient's Management? Acta endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005). 2019;15(4):491-6.