



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MULTİNODÜLER GUATRIN ENDEMİK OLDUĞU ÜLKEMİZDE TI-RADS
KLASİFİKASYONLARININ GÜVENİRLİLİĞİ

Dr. Nebi ACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

MULTİNODÜLER GUATRIN ENDEMİK OLDUĞU ÜLKEMİZDE Tİ-RADS
KLASİFİKASYONLARININ GÜVENİRLİLİĞİ

Dr. Nebi ACAR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Sabri ÖZDEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecinde beni yönlendirip desteğini sürekli hissettiğim, bilgi ve birikimiyle hep yanımda olan hocam Doç.Dr Sabri ÖZDEN'e;

Eğitim hayatım boyunca her şeyi onlardan öğrenip uyguladığım, bize güzel bir aile ortamı sunan ve beni daha iyi bir insan yapan tüm abilerim, ablalarım ve hocalarıma;

Birlikte yoğun mesai harcayıp beraber yorulup beraber eğlendiğimiz birçok güzel anı paylaştığım asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde desteklerini her zaman hissettiğim oğulları olmaktan gurur duyduğum annem ve babama, her zaman bana inanan biricik güzel kardeşime;

Her türlü zor zamanımda beni anlayan, tüm zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, sevgisini ve güvenini hep hissettiren canımdan öte sevgili eşim Saadet'e;

Hayatımı daha da anlamlandıran, neşe kaynağım canımdan öte oğlum Furkan'a;

Teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2. HİSTOLOJİ	3
2.3. FİZYOLOJİ.....	3
2.4. ANATOMİ	4
2.5 TİROİD NODÜLLERİ.....	6
2.5.1. Tiroid Nodülü Oluşum Mekanizması.....	6
2.5.2. Tiroid Nodüllerinde Epidemiyoloji Ve Patogenez	7
2.6.TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ	7
2.7. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM VE İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ ENDİKASYONLARI	8
2.8. TİROİD İİAB SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	10
2.8.1. Bethesda I: Tanısal Olamayan.....	11
2.8.2. Bethesda II: Benign Sitoloji	11
2.8.3. Bethesda III: Önemi Belirsiz Atipi (AUS), Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon(FLUS)	11
2.8.4. Bethesda IV: Folliküler neoplazi, folliküler neoplazi şüphesi	11
2.8.5. Bethesda V: Malignite Şüphesi	12
2.8.6. Bethesda VI: Malign Sitoloji	12
2.9. TİROİD NODÜLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ‘THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM’ (TIRADS) SKORLAMASI	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİ TOPLAMA.....	16
3.2.ULTRASONOGRAFİK İNCELEME.....	16

3.3.BİYOPSİ.....	16
3.4.CERRAHİ TEDAVİ	17
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ	17
3.BULGULAR.....	18
3.1.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	18
3.2.UYUM ANALİZİ	22
3.3. MNG OLMA DURUMUNA GÖRE ÖZELLİKLER.....	23
3.4.PATOLOJİ SONUCUNA GÖRE ÖZELLİKLER.....	26
3.5. ROC ANALİZLERİ.....	30
3.6.LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ	35
4.TARTIŞMA.....	38
5.SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

TİİAB: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

MNG: Multi Nodüler Guatr

USG: Ultrasonografi

TI-RADS: Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi

EU-TIRADS: European Thyroid Imaging Reporting and Data System

ACR-TIRADS: The American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System

KWAK-TIRADS: Kwak Thyroid Imaging Reporting and Data System

T4: Tetraiyodotironin

T3: Triiyodotironin

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

ATA: American Thyroid Association

AP: Anterior Posterior

NCI: Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

ETA: European Thyroid Association

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. ACR TIRADS, EU TIRADS VE KWAK TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansına yönelik ROC eğrisi.



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid Nodüllerinin Sonografik Özelliklerine Göre Benign olma ve Malignite Kriterleri

Tablo 2. Tiroid nodüllerinin sonografik ve klinik özellikleri ve İİAB önerileri

Tablo 3. Bethesta Sınıflaması

Tablo 4. TIRADS Sınıflama Sistemleri

Tablo 5. ATA Sınıflandırması

Tablo 6. ACR-TIRADS Sistemi

Tablo 7. Cinsiyete Göre Dağılım ve Yaş, Nodül ve Tümör Boyutu

Tablo 8. Klinik Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 9. ACR TIRADS Skoru Sınıflandırması, Avrupa Tiroid Derneği EU-TIRADS Skoru Sınıflandırması, Kwak'ın TIRADS Skoru Sınıflandırması

Tablo 10. Tiroid nodüllerinin biyopsi ve patoloji sınıflandırması

Tablo 11. Biyopsi-Patoloji Uyum Analizi

Tablo 12. Mng ve Soliter Gruplarda Yaş, Nodül ve Tümör Boyutu ve Cinsiyet Dağılımı

Tablo 13. Mng ve Soliter Gruplarında Klinik Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 14. Mng ve Soliter Gruplarında Klinik Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve ACR TIRADS, EU TIRADS, KWAK TIRADS Skoru Sınıflandırması

Tablo 15. Patoloji Sonucuna Göre Cinsiyet, Yaş, Nodül ve Tümör Boyutu

Tablo 16. Patoloji Sonucuna Göre Klinik Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Tablo 17. Patoloji Sonucu Benign ve Malign Olan Gruplarda ACR TIRADS Skoru Sınıflandırması

Tablo 18. Patoloji Sonucu Benign ve Malign Olan Gruplarda Avrupa Tiroid Derneği EU-TIRADS Skoru Sınıflandırması

Tablo 19. Patoloji Sonucu Benign ve Malign Olan Gruplarda Kwak'ın TIRADS Skoru Sınıflandırması

Tablo 20. TIRADS'ların maligniteyi tahminlemedeki tanısal performansı.

Tablo 21. Kompozisyon Alt Türüne Göre ACR TIRADS, EU TIRADS VE KWAK TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansı

Tablo 22. Nodül Şekline Göre ACR TIRADS, EU TIRADS VE KWAK TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansı

Tablo 23. Nodül Kenarına Göre ACR TIRADS, EU TIRADS VE KWAK TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansı

Tablo 24. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Tablo 25. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

ÖZET

MULTİNODÜLER GUATRIN ENDEMİK OLDUĞU ÜLKEMİZDE TI-RADS KLASİFİKASYONLARININ GÜVENİRLİLİĞİ

Amaç: Ülkemiz gibi endemik olan multinodüler guatrli bölgelerde, ileri sürülmüş olan TI-RADS skorlamlama sistemlerinin güvenirliliğini ve kendi aralarındaki farkları kıyaslama ve ülkemizde kullanılabilecek en uygun, güvenilir TI-RADS skorlamasını bulmak.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak yürütülen bu çalışma Ağustos 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde yapılmıştır. Çalışmaya 18-80 yaş arası, en az bir tiroid nodülü nedeniyle preoperatif USG inceleme ve İİAB sonrası ameliyat edilmesi planlanan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara 15 yıllık tecrübeye sahip tek bir klinik radyolog tarafından tiroid USG'si yapılmış ve her üç TIRADS sistemine göre de tüm nodüllerin ayrı ayrı klasifikasyonu yapılarak kayıt altına alınmıştır. Yine tüm hastalarda; her üç TIRADS sistemine göre belirlenen en yüksek riskli 1 ya da daha fazla nodülden İİAB yapılmıştır. Daha sonra TİİAB sonucuna göre belirlenen cerrahi yonteme göre hastalar deneyimli tek bir endokrin cerrahi tarafından opere edilmiştir. TİİAB sonucu benign olan ancak bası semptomları nedeniyle opere edilen hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Biyopsisi olmayan, çeşitli nedenlerle opere edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dahil edilme ve dışlama kriterleri sonrası 141 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: 141 hastanın %83'ü kadın (n=117), %17'si ise (n=24) erkek ve yaş ortalaması 47.53±13.17'dur. 141 hastanın %10'u (n=14) soliter ve %90'ı (n=127) multi nodülerdi. Patoloji sonuçlarına göre %54'sinin (n=76) benign, %46'sının (n=65) malign olduğu elde edilmiştir. ACR-TIRADS; % 75, EU-TIRADS %70,5 ile en düşük ve Kwak-TIRADS %76,7 ise en yüksek oranda maligniteyi doğru gösterdi.

Sonuç: Çalışmamızda; her üç TIRADS sınıflandırmasında da maligniteyi ön görmede benzer oranlar elde edildi. Multinodüler hastalığı olan hastaların yüksek olduğu hasta grubumuzda; literatürden daha düşük oranlarda seçicilik ve spesifite oranları elde ettik. Bu durum multiple nodülleri olan daha büyük hasta gruplarında TIRADS sınıflamaları için validasyon çalışmaları yapılması gerektiğinin düşündürmektedir. Çalışmamızda malignite öngörmede; daha yüksek seçicilik ve klinik uygulanabilirlik açısından mng'li hastalarda en uygun sınıflama sisteminin ACR-TIRADS olduğu kanısına vardık.

Anahtar kelimeler: TIRADS, Tiroid Nodülleri, Ultrasonografi

ABSTRACT

The Reliability of TI-RADS Classifications in our Country where Multinodular Goiter is Endemic

Aim: The aim of this study is to compare the reliability and differences among advanced TI-RADS scoring systems in regions with endemic multinodular goiter, such as our country, in order to identify the most suitable and reliable TI-RADS scoring system that may be used in our country.

Materials and Methods: This prospective study was conducted in the General Surgery Clinic of Konya City Hospital between August 2021 and December 2022. The study included patients aged 18-80 years who were scheduled for preoperative ultrasound examination and fine-needle aspiration biopsy (FNAB) followed by surgery due to at least one thyroid nodule. All patients included in the study underwent thyroid ultrasonography performed by a single clinical radiologist with 15 years of experience. The classification of all nodules was recorded separately according to all three TIRADS systems. Once again, all patients received treatment for one or more nodules that were identified as having the highest risk according to each of the three TIRADS methods. The patients were thereafter subjected to surgical intervention by a solitary, proficient endocrine surgeon in accordance with the surgical approach established based on the results of TIRADS. The study also included patients who underwent surgery for mass-related pressure symptoms but ultimately experienced a benign outcome. Patients who have not undergone a biopsy and are unable to have surgery for various reasons have been excluded from the study. Following the application of certain inclusion and exclusion criteria, a total of 141 patients were determined to be eligible and subsequently enrolled in the study.

Results: The average age of the 141 patients was 47.53 ± 13.17 years. 10% (n = 14) of the 141 patients had a single nodule, while 90% (n = 127) had multiple nodules. 54% (n=76) of the lesions were benign, while 46% (N=65) were malignant, as determined by a pathologist. The EU-TIRADS, ACR-TIRADS, and Kwak-TIRADS systems have been shown to effectively predict malignancy rates of 70.5%, 75%, and 76.7%, respectively.

Conclusion: In this investigation, comparable rates of malignancy prediction were observed across all three TIRADS classifications. Within our cohort of individuals exhibiting elevated levels of multinodular disease, we have observed selectivity and specificity rates that are comparatively lower than those reported in existing literature. This implies that it is necessary to conduct validation studies using TIRADS classifications in bigger cohorts of individuals with multiple nodules. Our research has demonstrated that the ACR-TIRADS classification method is the most suitable for categorizing patients with MNG, as it offers greater selectivity and clinical feasibility in predicting the presence of malignancy.

Keywords: TIRADS, Thyroid Nodules, Ultrasonograph

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodülleri son derece yaygındır ve yüksek çözünürlüklü ultrasonda erişkinlerde %68'e varan bir prevalansta bildirilmiştir.(1) Şu anda, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), bir nodülün kötü huylu olup olmadığını veya kesin bir tanıya ulaşmak için ameliyat gerektirip gerektirmediğini belirlemek için en etkili ve pratik testtir.(2)

Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle, tiroid nodüllerini tespit etme şansı önemli ölçüde artmıştır. Bu nedenle tiroid kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Palpabl tiroid nodülü olan hastaların ultrason muayenesinde ek nodül bulma oranı %20-57'dir.(3)

Tiroid nodüllerini sınıflandırmak için ameliyat öncesi iyi bir değerlendirme, gereksiz ameliyatlardan ve buna bağlı sorunlardan kaçınmak için önemlidir. Malignite şüphesi, belirsiz sitopatoloji ve yüksek riskli nodül varlığı, büyük nodüller (esas olarak bası semptomları olan) ve seçilmiş tirotoksikoz vakalarında cerrahi yaklaşım endikedir.(4)

Bununla birlikte, nodüllerin çoğu iyi huyludur. Hatta kötü huylu nodüllerin özellikle 1 cm'den küçük olanları, sıklıkla yavaş veya agresif olmayan davranış sergilerler.(5-7)

Bu nedenle, tespit edilen tüm nodüller için TİİAB ve/veya ameliyat gerekmez. Güney Kore'de asemptomatik hastalarda tiroid sonografi taramasında rapor edilen papiller tiroid kanseri insidansındaki hızlı artışa rağmen, mortalite son derece düşük kalmıştır.(8)

Bu nedenle, hangi nodüllerin TİİAB'ni gerektirdiğini belirlemek için güvenilir, invaziv olmayan bir yönteme ihtiyaç duyulmaktadır. 2015 yılında, The American College of Radiology (ACR) tarafından toplanan komiteler, rastlantısal tiroid nodüllerine bir yaklaşım sunan ve ultrason raporlaması için standart terminoloji öneren teknik incelemeler yayınladı.(9-10) İncelemenin amacı, klinik açıdan önemli malignitelerin çoğunu tespit etmek ve aynı zamanda iyi huylu nodüller üzerinde yapılan biyopsi sayısını azaltmaktır.

Ultrasonografi (USG) tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın ve ilk basamak görüntüleme yöntemidir. USG'nin maligniteyi öngörmedeki sensitivite ve spesifitesini arttırmak için bir çok sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Sınıflandırma sistemlerinin rutin kullanımları hala yaygın değil ve henüz belli bir standardizasyon sağlanamamıştır. Standardizasyonu sağlamak için literatürde hala devam eden karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur.

Çeşitli profesyonel topluluklar ve araştırmacı grupları, ultrason özelliklerine dayalı olarak TİİAB önermede rehberlik edecek yöntemler önermiştir.(11-12) Bu sistemlerden bazıları , meme görüntülemeye yaygın olarak BI-RADS® modeline göre modellendikleri için TI-RADS (Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi) olarak adlandırıldı. Bu sınıflandırmalarda tiroid nodüllerinin ultrasonografik değerlendirmesinde bazı standart terimler önerildi. Nodülün kompozisyonu, ekojenitesi, şekli, marjı, ekojenik odağı ile ilgili özelliklerine göre puanlamaların yapıldığı ACR-TIRADS, EU-TIRADS ve modelleri geliştirildi.(13)

TIRADS skorlamaları puan bazlı sınıflamadır. Her bir nodül için net bir yönetim önermektedir. Ve gereksiz biyopsileri azalttığına dair birçok yayın mevcuttur.(14)

Bu çalışmanın amacı; ülkemiz gibi endemik olan multinodüler guatrılı bölgelerde, ileri sürülmüş olan bu TI-RADS skorlaması sistemlerinin güvenilirliğini ve kendi aralarındaki farkları kıyaslama ve ülkemizde kullanılabilecek en uygun, güvenilir TI-RADS skorlamasını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Tiroid, dilin tabanına yakın birinci ve ikinci faringeal keseler arasından kaynaklanır. Gebeliğin üçüncü haftasında, yaklaşık 20-24. günlerde, primitif farenksin endodermal hücreleri çoğalarak tiroid divertikülü oluşturur. Gebeliğin beşinci haftasından başlayarak, tiroid divertikülü orta hat boyunca kaudal olarak hyoid kemik ve laringeal kıkırdağa anteriordan geçerek göç eder. Göç sırasında tiroid, tiroglossal kanal yoluyla dile bağlı kalır. Erken inişte, tiroid içi boştur, ancak daha sonra göç sırasında katılarak tiroidin foliküler elemanlarını oluşturur. Tiroidin sağ ve sol loblara bölünmesi gebeliğin beşinci haftasında gerçekleşir.

Ayrıca beşinci haftada, ultimobranşiyal cisimler dördüncü/beşinci faringeal keselerden çıkar. Ultimobranşiyal cisimcikler nihayetinde kalsiyum homeostazında önemli bir rol oynayan parafoliküler C-hücrelerine farklılaşır. Geleneksel olarak, parafoliküler C-hücrelerinin nöral krest hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür, ancak son çalışmalar, bunların endodermden kaynaklandığını öne sürerek buna itiraz etmiştir. Ultimobranşiyal cisimler gelişen tiroidin superior dorsolateral yönü ile birleşerek Zuckerkandl tüberkülünü oluşturur. Parafoliküler C-hücreleri daha sonra tiroide yayılır, ancak genellikle tiroidin süperolateral yönleriyle sınırlı kalırken, tiroidin alt üçte birlik kısmı çoğunlukla C-hücrelerinden yoksun kalır. Tam gelişmiş C-hücreleri, osteoklast fonksiyonunu inhibe ederek serum kalsiyumunu azaltan kalsitonin salgılar. (15)

2.2. HİSTOLOJİ

Embriyolojik gelişimi tamamlandıktan sonra tiroidin etrafı fibröz kapsül tarafından sarılır. Fibröz kapsülden bez içine septasyonlar ile lobüller oluşur. Lobüller tiroid bezinin temeli olan folliküllerden gelişir, herbir lobülde 2-40 adet follikül bulunur. Folliküller, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan meydana gelir. Follikül hücreleri tiroisit olarak adlandırılır. Tiroid follikülünde üç tip hücre vardır. Bunlar hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkisi olan normal follikül hücresi, oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkisi olmayan ancak bazal membranla ilişkisi olan parafoliküler hücrelerdir.(16)

2.3. FİZYOLOJİ

Tiroid hormonu metabolizmayı, büyümeyi ve diğer birçok vücut fonksiyonunu kontrol etmesiyle iyi bilinir. Tiroid bezi, ön hipofiz bezi ve hipotalamus, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini adı verilen kendi kendini düzenleyen bir devre içerir. Tiroid bezi tarafından üretilen ana hormonlar tiroksin veya tetraiyodotironin (T4) ve triiyodotironindir (T3). Hipotalamustan tirotropin salgılayan hormon (TRH), ön

hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve T4, uygun geri bildirim mekanizmasını ve homeostazı sürdürmek için senkronize bir uyum içinde çalışır. Yetersiz çalışan tiroid bezinin neden olduğu hipotiroidizm tipik olarak bradikardi, soğuğa tahammülsüzlük, kabızlık, yorgunluk ve kilo alımı olarak kendini gösterir. Tersine, artan tiroid bezi fonksiyonunun neden olduğu hipertiroidizm, kilo kaybı, ısı intoleransı, ishal,

Tiroid hormonu, kalp, CNS, otonom sinir sistemi, kemik, GI ve metabolizma dahil olmak üzere vücuttaki hemen hemen her organ sistemini etkiler. Genel olarak, tiroid hormonu intranükleer reseptörüne bağlandığında, metabolik hızı ve termojenezi arttırmak için genleri aktive eder. Artan metabolik hız, artan oksijen ve enerji tüketimini içerir.

Tiroid hormonlarının katekolaminler üzerinde izin verici bir etkisi vardır. Kalp atış hızını, atım hacmini, kalp debisini ve kontraktiliteyi artırmak için beta reseptörlerinin ifadesini artırır.

Tiroid hormonları solunum merkezlerini uyarır ve artan perfüzyon nedeniyle artan oksijenasyona yol açar.

Tiroid hormonları, tip II kas liflerinin gelişiminin artmasına neden olur. Bunlar, hızlı ve güçlü kasılmalar yapabilen hızlı kasılan kas lifleridir.

Tiroid hormonu bazal metabolizma hızını artırır. Farklı dokularda Na^+/K^+ ATPaz gen ekspresyonunu artırarak oksijen tüketiminin, solunum hızının ve vücut sıcaklığının artmasına neden olur. Metabolik duruma bağlı olarak lipolizi veya lipid sentezini indükleyebilir. Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasını ve protein anabolizmasını uyarır. Tiroid hormonları da yüksek dozlarda protein katabolizmasını indükleyebilir. Tiroid hormonları kan glukoz seviyesini değiştirmezler, fakat artmış glukoz reabsorpsiyonuna, glukoneogeneze, glikojen sentezine ve glukoz oksidasyonuna neden olabilirler.

Çocuklarda tiroid hormonları, kemik büyümesini uyarmak için büyüme hormonu ile sinerjik olarak hareket eder. Kondrositleri, osteoblastları ve osteoklastları indükler. Tiroid hormonu ayrıca aksonal büyüme ve miyelin kılıfının oluşumu ile beyin olgunlaşmasına yardımcı olur.(17)

2.4. ANATOMİ

Tiroid bezi, ikinci ve üçüncü trakeal halkalarda üst trakeanın orta hattını geçen isthmus ile birbirine bağlanan iki loba bölünmüştür. Tiroid bezi anatomik pozisyonunda sternotiroid ve sternohyoid kasların arkasında yer alır ve krikoid kıkırdak ve trakeal halkaları sarar. Tipik olarak C5-T1 vertebral seviyelerine karşılık gelen, laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunur. Tiroid, yanal asıcı bağ veya Berry bağı olarak adlandırılan bir bağ dokusu konsolidasyonu yoluyla trakeaya bağlanır. Bu bağ, tiroid loblarının her birini trakeaya bağlar. Tiroid bezi, özofagus, farinks ve trakea ile birlikte, pretrakeal fasya ile bağlanan boynun visseral bölmesinde bulunur.

“Normal” tiroid bezi, iyi işaretlenmiş merkezi yerleşimli bir isthmus ile simetrik olan yanal loblara sahiptir. Tiroid bezi tipik olarak her lobun en arka kısmında Zuckerkandl tüberkülü olarak anılan piramidal bir uzantı içerir. Bu genel özelliklerine rağmen tiroid bezinin birçok morfolojik varyasyona sahip olduğu bilinmektedir. Tiroid bezinin konumu ve çeşitli yapılarla olan yakın ilişkisi, klinik önemi olan birkaç cerrahi hususu beraberinde getirir.(18)

Tiroid bezi son derece zengin bir kan kaynağına sahiptir ve böbrekten altı kat daha fazla damarlı olduğu ve beyinden nispeten üç ila dört kat daha fazla damarlı olduğu tahmin edilmektedir. Superior ve inferior tiroid arterlerinden kan alır. Bu eşleştirilmiş damarlar, bezin üst ve alt tarafını besler. Superior tiroid arter, tiroid kıkırdağının superior boynuzu seviyesinin yakınında ortaya çıktığı için eksternal karotid arterin ilk dalıdır. Üstün tiroid arteri daha sonra öne, aşağıya ve sternotiroid kasın arkasındaki orta hatta doğru tiroid bezinin lobunun üst kutbuna doğru hareket eder. Bu noktadan itibaren superior tiroid arteri dallanır. Bir dallanma noktası, tiroid bezinin dorsal yüzünden aşağı doğru uzanır. Diğer yüzeysel dal, sternotiroid kas ve tirohiyoid kaslar boyunca uzanır ve sternohiyoid kasların yanı sıra bu kaslara da dallar sağlar. Yüzeysel dal aşağı doğru devam ederek krikotiroid dalı verir ve kısıtağı, yan lobların iç taraflarını ve varsa piramidal lobu besler.(19)

Tiroservikal gövde, subklavian arterin anterosuperior yüzeyinden doğar ve biri inferior tiroid arter olmak üzere üç dala yol açar. Inferior tiroid arter, anterior skalen kasın iç sınırında tiroservikal gövdeden dallanır ve medial olarak tiroid bezine ilerler. Arter, tiroid bezinin lateral lobunun arka yüzeyine, dış sınırın üst üçte ikisi ve alt üçte birinin birleştiği seviyede ulaşır. Inferior tiroid arterin en büyük dalı çıkan servikal dalıdır ve bu dalı inferior tiroid arterin kendisiyle karıştırmamak önemlidir.(20)

Nüfusun %10'unda tiroid ima arteri olarak bilinen ek bir arter vardır. Bu arter, brakioyosefalik gövde, aortik ark, sağ ortak karotid, subklavyan, perikardiyakofrenik arter, tiroservikal gövde, transvers skapular veya iç torasik arter dahil olmak üzere değişken bir orijine sahiptir. Tiroid ima en yaygın olarak brakioyosefalik gövdeden kaynaklanır ve isthmus ve anterior tiroid bezini besler.

Tiroid bezi, üst, orta ve alt tiroid damarları yoluyla boşaltılır. Orta ve üstün tiroid damarları kıvrımlı bir yol izler ve sonunda boynun her iki tarafındaki iç juguler vene akar. Inferior tiroid veninin drenajı, manubriumun hemen arkasında yer alan subklavyen veya brakioyosefalik venlere girebilir.

Tiroid bezinin lenfatik drenajı alt derin servikal, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal düğümleri içerir. Özellikle paratrakeal ve alt derin servikal düğümler, isthmus ve inferior lateral loblardan lenfatik drenaj alır. Tiroid bezinin üst kısımları, üst pretrakeal ve servikal düğümlere boşalır.

Otonom sinir sistemi öncelikle tiroid bezini innerve eder. Vagus siniri ana parasempatik lifleri sağlarken, sempatik lifler sempatik gövdenin alt, orta ve üst ganglionlarından kaynaklanır. Bu sinirler hormonal üretim veya salgılamının kontrolünde bir rol oynamaz, ancak çoğunlukla damar sistemini etkiler. (20)

Boyun ve tiroid cerrahi anatomisi tartışılırken birkaç kas dikkate alınmalıdır.

- **Platisma:** Boyun diseksiyonu sırasında karşılaşılan ilk kas, yüzeysel servikal fasya ile çevrilidir. Boynun ön kısmında yer alır ve deltoid kemiğin yüzeysel fasyasından klavikula üzerinden uzanır ve üstte mandibulaya ve yüzün yüzeysel fasyasına ulaşır.
- **Sternokleidomastoid:** Bu kas, boynun arka üçgeninin ön kısmını oluşturur. Kas, mastoidten klavikula ve sternuma oblik olarak uzanır. Sternokleidomastoid, tiroid bezine göre anterolateral olarak bulunur.
- **Digastrik kas:** Bu kas, mandibular tüberkülden uzanır, derinden ve hyoidin altından geçer ve mastoid ucuna bağlanmak için tekrar yukarı döner.
- **Infrahyoid kaslar:** Bunlara “kayış kasları” da denir. Tiroid bezinin anterolateral yüzeyinde bulunan dört eşleştirilmiş kası içerirler. Kayış kasları, yutma sırasında gırtlığın büyük bir hareketine neden olur ve ayrıca seslendirme sırasında gırtlığın konumunu ayarlar.
- **Omohyoid kas:** Omohyoid kas, sternocleidomastoid'in derinlerinde bulunur. Hyoid kemikten klavikulanın lateral yüzüne kadar uzanır.
- **Sternohyoid kas:** Bu kas, geri kalan askı kaslarının ve tiroid bezinin önünde yer alır. Sternohyoid kas, hyoid kemiğindeki superior bağlantısından sternumun aşağısına doğru uzanır.
- **Sternotiroid kas:** Bu kas, tiroid kıkırdağın eğik çizgisinden sternuma kadar uzanır. Bu kas tiroid bezinin ön yüzeyi ile temas eder.
- **Tirohiyoid kas:** Tirohiyoid kas, tiroid kıkırdağın eğik çizgisinden üstte hyoid kemiğe uzanır.
- **İnferior faringeal konstriktör:** Bu kas, tiroid kıkırdağın oblik hattındaki anterior bağlantısından ve krikoid kıkırdağın lateral yüzünden faringeal rafe'ye kadar uzanır. Bu kas medial olarak tiroid bezinin lateral lobunun superior kutbuna temas eder.

2.5 TİROİD NODÜLLERİ

2.5.1. Tiroid Nodülü Oluşum Mekanizması

Guatr; genellikle iyot eksikliği veya hormonogenez kusuru sonucu ortaya çıkan hormon yetersizliği, guatrojen ajanlar, tiotropin yapımının artması gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Basit toksik olmayan guatrlarda patolojik olarak hiperplazi, kolloid birikimi ve nodülleşme safhaları görülür.(21) Fizyolojik ve patolojik uyarılara bağlı gelişen epitelyal hiperplazi ve hipertrofi mevcuttur. Bu aşamada daha çok tiroid hormonu yapmak için bez, hiperemik ve diffüz olarak gelişmiş bir hal alır. Bu durumda nodülleşme henüz oluşmamıştır. Hiperplazi etiyolojisi ortadan kalktığında veya hastaya farmakolojik iyot verildiği zaman tiroid bezinde involüsyon görülür. Eğer bezde normalin ötesinde bir gerileme ortaya çıkarsa (hiperinvolüsyon) diffüz kolloidal guatr meydana gelir.(22) Endemik guatr alanlarında iyot yetmezliğine bağlı olarak az

şiddette ve aralıklı TSH stimülasyonu ile sıklıkla involüsyonel, hiperinvolüsyonel ve dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar. Adenomatöz guatrın ileri dönemlerde oluşturduğu nodülasyon klinik ve makroskopik olarak neoplazmalara büyük benzerlikler gösterir. Tümör nodülleri genellikle soliterdir, histolojik olarak daha homojendirler ve çevre dokulara daha fazla baskı uygularlar.(23) Nodül hücreleri tiroid hücrelerine çok benzerlik gösterirlerse, iyot transportu için yeterli kapasitesi varsa, hormon sentezleme yeteneği mevcutsa, sıcak veya toksik nodül oluşur. Eğer epitel hücreleri zayıf fonksiyon gösterirse soğuk nodül oluşur. Tiroid nodülü ve guatr gelişimi ile ilişkili önemli faktörler; iyot eksikliği, guatrojen besinler (lahana, karnabahar, turp vb.), sigara³³ , alkol³⁴ , artmış insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ³⁵ , oral kontraseptif kullanımı³⁶ ve statin grubu ilaçlardır.(24)

2.5.2. Tiroid Nodüllerinde Epidemiyoloji Ve Patogenez

Prevalans, tarama yöntemine ve değerlendirilen popülasyona bağlıdır. Tiroid nodülü riski, artan yaş, kadın cinsiyet, demir eksikliği ve tiroid radyasyon öyküsü ile daha yüksektir.(25) Hematopoietik kök hücre transplantasyonundan sonra uzun süre sağ kalanlar, 3.26 rölatif riskle sekonder tiroid karsinomu için daha yüksek risk altındadır.(26) Tiroid nodülleri son derece yaygındır ve yüksek çözünürlüklü ultrasonda erişkinlerde %68'e varan bir prevalansta bildirilmiştir. (27)

Erişkin popülasyonda, tek başına fizik muayene ile tiroid nodüllerinin %5 ila %7'lik bir prevalansını gösterebilir. Ultrason, aynı popülasyonda otopsi bulgularıyla ilişkili olarak %20 ila %76'lık bir yaygınlık göstermektedir.(28)

Tiroid nodülleri kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 4 kat daha sık görülür ve iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerde yaşayan bireylerde daha da sık görülür.(29) 20 yıllık bir sürveyans çalışması, nodüllerin sıklığını erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %0,8 ve %5,3 olarak bildirmiştir.(30) Ancak erkeklerde kanser oranı kadınlara göre iki kat daha fazladır (%8'e karşı %4).(31)

Ülkemizde tiroid nodülü prevalansı %24.9 (%13.22-41.97) olarak bildirilmiştir.(32)

2.6.TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Tiroidin Radyolojik değerlendirmesinde ilk basamak ultrasonografidir. Tiroid nodüllerini karakterize etmek ve malignite için bir risk öngörmek için ultrasonografik değerlendirmede nodülün üç boyutlu ölçüleri, ekojenitesi, kompozisyonu (solid, kistik, karışık), şekli, kenar düzeni, kalsifikasyon varlığı ve tüm servikal lenf nodları rapor edilmelidir. Malignite ile uyumlu olan bulgular hipoekojenite, infiltratif, düzensiz veya lobule kontürlü kenarlar, intranodüler mikrokalsifikasyonlar ve uzunluğun genişliğinden fazla olmasıdır (Tablo-1). Güncel kılavuzlara US özelliklere

göre risk faktörleri, kategorizasyonları ve risk faktörlerine göre biyopsi endikasyonları Tablo-4'te özetlenmiştir.

Tablo 1. Tiroid Nodüllerinin Sonografik Özelliklerine Göre Benign olma ve Malignite Kriterleri

Malignite kriterleri	Benign olma kriterleri
Hipoekoik veya belirgin hipoeikoik olması	Saf kistik nodül
- Mikrokalsifikasyon - Kesikli lineer kenar kalsifikasyonları	Hiperekoik olması
Düzensiz sınırlar	Halosu ve düzenli sınırları olması
Yükseklik>genişlik (genişliğinden uzun)	Süngerimsi nodül
Artmış nodül içi kanlanma (Tip III)	Bozulmamış yumurta kabuğu kalsifikasyonu
Boyun önü kasların invazyonu	Kanlanma olmaması ya da periferik olması
Halo olmaması ya da halonun yer yer kesilmesi	Nodül boyutlarında belirgin küçülme
Patolojik servikal lenf nodları olması	Multipl iç içe geçmiş nodüller
	Normal reaktif lenf nodları

2.7. TİROİD NODÜLLERİNE YAKLAŞIM VE İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ ENDİKASYONLARI

Bir tiroid nodülü için tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) gerçekleştirmenin birincil amacı, malign tiroid nodülünü teşhis etmek ve/veya dışlamaktır. Ultrason eşliğinde İİA, tiroid nodüllerinin yönetimini yönlendirmede zorunludur ve tiroid malignitelerinin hızlı tanı ve tedavisine olanak tanır. Ek olarak, iyi huylu tiroid nodüllerinin tanımlanması gereksiz ameliyatlardan kaçınmaya yardımcı olur ve tedaviyi yönlendirmeye ve tedavi maliyetini düşürmeye yardımcı olur.(33)

Papiller tiroid kanseri insidansı giderek artmaktadır.(34) Papiller ve foliküler kanserler diferansiye maligniteler olarak kabul edilir ve total veya parsiyel tiroidektomi ile tedavi edilir.(35) Özellikle papiller tiroid kanserinin saptanması, nispeten iyi prognozu ve %2 gibi düşük bir oranda bildirilen ölüm oranı nedeniyle önemlidir.(36) Tedavi, cerrahi rezeksiyon veya radyoaktif iyot verilmesini içerir. Bununla birlikte, undiferansiye tiroid karsinomu olan anaplastik tiroid karsinomu; aşırı derecede agresiftir ve 6. ve 7. dekatlarda ortaya çıkar. Klinik olarak, anaplastik tiroid karsinomu genellikle agresif tümör genişlemesi ve büyümesi ile sonuçlanır ve bu da servikal hava yolu gibi bitişik yapılar üzerindeki kitle etkisinden kaynaklanan bası semptomlarına yol açar. 5 yıllık sağ kalım oranı %5 civarındadır.(37) Bir diğer undiferansiye tiroid karsinomu olan medüller tiroid

karsinomunda ise; tiroidin parafoliküler hücrelerinden köken alır. Primer tiroid malignitelerinin yaklaşık % 3-5'ini oluşturur. (38) Familial ve sporadik olmak üzere iki tipi vardır. Sporadik tip daha sık görülür (% 80). Familial tip daha az sıklıkla görülür; MEN2A, MEN2B sendromları ile birlikte familial medüller tiroid karsinomu şeklinde otozomal dominant geçişlidir. MTK tanısı alan hastalarda eşlik eden MEN sendromlarının araştırılması gerekir. Bölgesel lenf nodlarını sıklıkla tutar ve hematojen yayılımla kemik ve karaciğere metastaz yapabilir. Uzak metastaz oluşturma insidansı yüksektir. Kalsitonin değeri, tanı ve takipte önemli bir yer tutar.(39)

Tiroid nodüllerinde TİİAB kararı hastanın öyküsü, klinik bulguları, USG özellikleri ve boyut gibi faktörler birlikte değerlendirilerek verilmelidir.(40)

Tiroid nodülü saptanan hastalarda en önemli sorun kime veya hangi nodüllere TİİAB yapılmasına karar vermektir. Bunun için American Thyroid Association (ATA) klavuzuna göre bir yaklaşımda bulunulmalıdır.

ATA 2015 kılavuzunda 5 sonografik patern vardır; benign özellikte olan nodüller (pür kistik), çok düşük riskli olan nodüller (Süngerimsi nodüller, şüpheli özellikleri olmayan kısmi kistik nodüller), düşük riskli olan nodüller (hiperekoik solid düzenli sınırları olan nodüller, izoekoik solid düzenli sınırları olan nodüller, ekzantrik solid alanı olan kısmi kistik nodüller), orta riskli olan nodüller (hipoekoik solid düzenli sınırları olan nodüller), yüksek riskli olan nodüller (mikrokalsifikasyon, hipoekoik nodül, düzensiz sınır, hipoekoik olup yüksekliği genişliğinden büyük olan nodüller, ekstratiroidal uzanım gösteren nodüller, kesintili çevresel kalsifikasyonu olup yumuşak dokuya yayılım yapmış nodüller, boyunda şüpheli lenf nodlarının varlığı) . (41) (Tablo 5)

ATA klavuzunun algoritmasına göre tiroide solid nodül bulunması halinde hipoekojenite gösteriyorsa 1 cm ve üzerine biyopsi gereklidir. Nodüde mikrokalsifikasyon varlığında ise aynı şekilde 1 cm ve üzeri boyuttakilere biyopsi yapmak gereklidir. Miks kistik ve solid nodül varlığında ise şüpheli sonografik bulgular eşlik ediyorsa 1.5 cm ve üzerine, şüpheli bulgular eşlik etmiyor ise 2 cm ve üzerine biyopsi yapmak gerekmektedir. İleri derecede malignite potansiyeli taşıdığından klinikte sadece 1 cm.den büyük nodüller değerlendirilmelidir. (Tablo 2)

Genelde çapı 1 cm'den küçük nodüller ileri değerlendirme gerektirmez. Fakat aşağıdaki özellikleri taşıyan nodüller 1 cm'den küçük olsa bile İİAB yapılmalıdır;

- USG'de şüpheli özellikleri olan nodüller (hipoekojenite, nodül içi vaskülarite artışı, düzensiz infiltratif sınırlar, mikrokalsifikasyon varlığı, halo yokluğu ve nodülün anterior posterior (AP) boyutunun transvers boyutundan daha fazla olması, metastaz açısından şüpheli servikal lenf nodu)
- Ailede tiroid kanseri öyküsü
- İyonize radyasyon maruziyeti öyküsü
- Bireysel tiroid kanseri öyküsü olan hastalarda bulunan nodüller
- FDG-PET incelemede tutulum saptanan nodüller (42)

Nodülün takipler sırasında büyümesi malignite açısından patognomonik bir bulgu değildir ancak biyopsi tekrarı için endikasyon oluşturabilir. Aynı şekilde solid ve kistik içerdiği olan mix nodüllerde solid alanın büyümesi de tekrarlayan biyopsi gerektirir. Benign nodüllerin takibinde nodül hacminde % 50'den fazla değişiklik yoksa ya da solid/solid-kistik nodüllerin solid komponentinin en az iki boyutunda % 20'den fazla büyüme yoksa takipleri 3-5 yıllık aralıklarla yapılabilir.

Tablo.2 Tiroid nodüllerinin sonografik ve klinik özellikleri ve İİAB önerileri

Nodülün sonografik veya klinik özellikleri	TİİAB için önerilen Nodül eşiği
Yüksek risk öyküsü	
Sonografik olarak şüpheli nodül	> 5 mm
Sonografik olarak şüpheli olmayan nodül	> 5 mm
Anormal Servikal Lenf nodları	Tamamı
Mikrokalsifikasyon varlığı	≥ 1 cm
Solid nodül	
Ve Hipoekoik	>1 cm
Ve izo-hiperekoik	≥1-1.5 cm
Mikst kistik-solid nodül	
Herhangi bir şüpheli sonografik bulgu VARLIĞI	≥1.5-2.0 cm
Herhangi bir şüpheli sonografik bulgu YOKLUĞU	≥2.0 cm
Süngerimsi nodül	≥2.0 cm
Tamamen kistik nodül	TİİAB gereksiz

2.8. TİROİD İİAB SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tiroid İİAB sonuçlarının standardizasyonu sağlamak amacı için birçok sınıflandırma şeması önerilmiştir. Günümüzde en yaygın kullanılan sınıflama 6 kategoriden oluşan Amerika Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI)'nin düzenlediği Bethesda sistemidir. 2008 yılında Bethesda tiroid sitopatolojisi sınıflandırma sistemi olarak, tiroid İİAB'lerinin yorumlanması için standart bir terminolojinin kullanıldığı atlas ve kılavuz yayınlandı.(43) 2016 güncellemesi ile Bethesda sistemi her tiroid İİAB raporunun 6 tanı kategorisinden biri ile raporlanmasına dayanmaktadır.(44) (Tablo 3)

Tablo 3. Bethesda Sınıflaması

1	Tanısal olmayan/yetersiz
2	Benign
3	Önemi belirsiz atipi, önemi belirsiz foliküler lezyon(AUS/FLUS)

4	Foliküler neoplazi şüphesi veya Foliküler neoplazi, Hürtle hücre neoplazi açısından şüpheli
5	Malignite şüphesi
6	Malignite

2.8.1. Bethesda I: Tanısal Olamayan

Yeterli hücrenin olmaması, kalın yayma ya da kan hücrelerinin fazla olmasına bağlı yeterli değerlendirme yapılamayan biyopsilerin dahil edildiği gruptur. Tanısal olmayan sonuçlarda işlem, yapılmamış olarak kabul edilir. Bu durumda biyopsi tekrarlanmalıdır. USG eşliğinde tekrarlandığında başarı oranı % 75'tir. Tekrarlayan biyopsilere rağmen tanı konulamayan nodüllere yakın takip ya da cerrahi önerilir. Ayrıca sitoloji sonucu nondiagnostik raporlanan hastalarda malignite açısından klinik şüphe yüksekse cerrahi önerilebilir.(45)

2.8.2. Bethesda II: Benign Sitoloji

İİAB sonuçlarında % 60 ile % 70'inde benign sitoloji saptanır. Bu tanı grubu içinde bulunan patolojiler en sık görülen kolloidal nodül olmak üzere, makrofoliküler adenoma, lenfositik tiroidit, granümatöz tiroidit ve benign kisttir. Yanlış negatiflik oranı % 3 olduğu için benign nodüllere takip önerilir.(46) Takip 6-18 aylık aralıklarla fizik muayene ve USG ile yapılmalıdır. Nodülde anlamlı büyüme olursa veya şüpheli sonografik değişiklik gelişirse İİAB tekrarlanmalıdır. 4 cm'den büyük benign nodüllerde yanlış negatiflik oranı % 5'tir. Bu nedenle yakın takip veya cerrahi gerektirirler. Benign kistik nodüllerde kist aspirasyonu sonrası nüks gelişmesi halinde cerrahi veya kist içine perkütan etanol enjeksiyonu gibi tedavi seçenekleri uygulanabilir.(47)

2.8.3. Bethesda III: Önemi Belirsiz Atipi (AUS), Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon(FLUS)

AUS/FLUS sonucuna, biyopsilerin % 3- 10'unda rastlanır. Bu gruba dahil olan nodüllerin % 5-15'i maligndir.(48) İİAB tekrarı ya da klinik, radyolojik bulgulara göre cerrahi tedavi ihtiyacı olabilir. İİAB tekrarı yapılan olgularda yeniden AUS/FLUS saptanma oranı % 20-30'dur. Olguların % 60- 80'i başka tanı almaktadır ve bunların yarısından fazlası benignidir. (49)

2.8.4. Bethesda IV: Folliküler Neoplazi, Folliküler Neoplazi Şüphesi

Malignite riski düşük veya intermediate grup olarak adlandırılırlar. % 15-30'u maligndir. Folliküler kanser olabilecek nodülleri tanımlamayı amaçlar. Papiller özellik

taşımayan folliküler özellikli lezyonlar/neoplaziler, hürthle hücreli lezyonlar/neoplazileri içerir. Bu grupta hürthle hücreli lezyonlarda ve nodül çapı 3 cm'den büyük olanlarda cerrahi sonrası histopatolojik incelemede malignite saptanma oranı daha yüksektir.(49)

2.8.5. Bethesda V: Malignite Şüphesi

Özellikle PTK olmak üzere tiroid kanserlerinin birçoğuna İİAB ile kesin tanı konulabilir. Özellikle folliküler varyant olmak üzere PTK'lerin bazılarında nükleer değişiklikler yaygın değildir veya bazı varyantları benign folliküler nodüllerden ayırmak zor olabilir. Ayrıca PTK'un sadece 1 veya 2 tipik özelliği gözleniyorsa ya da örnek hücresel yönden seyrek ise kesin bir malignite tanısı konamaz. Benzer durumlar, MTK ve lenfoma gibi diğer tiroid malignitelerinde de geçerlidir. İİAB sonucu bu kategoriye giren nodüllerin % 60-75'i maligndir.(48)

2.8.6. Bethesda VI: Malign Sitoloji

Tiroid İİAB'nde malignite tanısı, nodülün sitolojik özellikleri maligniteyi karşılama açısından yeterli ve kesin olduğunda kullanılır. Tiroid İİAB'lerinin % 3-7'si maligndir ve bunların çoğu PTK'dir. İİAB'de malign olarak raporların % 97-99'u histopatolojik inceleme sonrası da malignite tanısı almaktadır.(48)

2.9. TİROİD NODÜLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE 'THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM' (TIRADS) SKORLAMASI

Tiroid nodülleri genel popülasyonda çok yaygındır ve görüntüleme tekniklerinin artmasıyla daha fazla tiroid nodülü tespit edilmektedir(50) . Klinik muayene ile ultrasonografik muayene karşılaştırıldığında, ultrason (US) ile saptanan çapı >1 cm olan nodüllerin %46'sının fizik tiroid muayenesinde saptanmadığı saptanmıştır(51) . Bu nedenle, günümüzde tiroid nodülü olan hastalarda ultrason (US) birincil tanı yöntemidir. Ancak tiroid nodüllerinin tanısında ultrasonografinin uygulanması ile aşırı tanı ve aşırı tedavi oluşmakta, bu da cerrahi operasyonlarda ve olası komplikasyonlarda artışa ve ayrıca tiroid replasman tedavisinin tedavisi için finansal maliyetlere yol açmaktadır.

Tiroid kanseri prevalansının tek nodülü olan hastalarda ve çoklu nodülü olan hastalarda benzer olduğu gösterilmiştir. Çoklu nodül bulunan bezlerde Amerikan Tiroid Birliği'nin (ATA) önerisi >10 mm olan ve şüpheli özellikler taşıyan nodüllerden biyopsi alınmasıdır.

Tiroid nodüllerinin etyolojisi; iyot eksikliği (endemik), hormonal hastalıklar (doğuştan aile formları) ve bazı ilaçlar nedeniyle zayıf iyot emilimini içerir. (51) Bu bağlamda klinik zorluk, klinik olarak anlamlı malign tiroid nodüllerini ayırt etmek ve böylece iyi huylu tiroid nodülleri için ameliyat gerektirecek ve uzun süreli gözlem

gerektirecek hastaları belirlemektir. Bu nedenle ultrasonun temel amacı malign nodülleri benign nodüllerden ayırt etmektir.(52-54)

Son on yılda, birkaç profesyonel topluluk ve araştırma grubu, ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB) olan ihtiyacı değerlendirmek için Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (TIRADS) gibi tiroid nodüllerinin ultrasonografik özelliklerinin standart bir değerlendirmesini sağlamak için kılavuzlar uygulamıştır.(55)

Başlangıçta, 2009'da Horvath ve arkadaşları tarafından Kore'de geliştirilen ve 2016 da revize edilen Kwak-TIRADS tiroid malignite risk sınıflama sistemini tanıttı.(56) Solid komponent, hipoekojenite, belirgin hipoekojenite, mikrobüle veya düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyon ve boyun genişlikten uzun olması Kwak'ın TIRADS skorlamasında şüpheli ultrasonografi bulguları olarak kabul edildi.(57)

Bireysel lezyonun bir TIRADS kategorisine ait olup olmadığı, katı yapı, düşük veya çok düşük ekojenite, düzensiz veya mikrobüler sınırlar, mikrokalsifikasyonlar ve dikey şekil dahil olmak üzere şüpheli özelliklerin sayısına göre belirlendi (TIRADS 3 = şüpheli özellik yok; TIRADS 4a) = 1 şüpheli özellik; TIRADS 4b = 2 şüpheli özellik; TIRADS 4c = 3 veya 4 şüpheli özellik; TIRADS 5= 5 şüpheli özellik). (57) (Tablo 4)

Tablo 4. TIRADS Sınıflama Sistemleri

Puanlama Sistemi ve Kategori	Şüpheli Nodül Endikasyonu	Bx	Malignite Yüzdeleri
ACR-TIRADS			
2	Şüpheli değil	Bx endikasyonu yok	%3
3	Hafif şüpheli	$\geq 2,5$ cm ise İİAB	%14
4	Orta derece şüpheli	$\geq 1,5$ cm ise İİAB	%45
5	Son derece şüpheli	≥ 1 cm ise İİAB	%89,6
EU-TIRADS			
2	➤ Benign	Bx endikasyonu yok	%0
3	Düşük riskli	≥ 2 cm ise İİAB	%2-4
4	Orta riskli	$\geq 1,5$ cm ise İİAB	%6-17
5	Yüksek riskli	≥ 1 cm ise İİAB	%26-87
Kwak-TIRADS			
2	Benign	Bx endikasyonu yok	%0,1
3	Şüpheli bulgu yok	≥ 2 cm ise İİAB	%1,7
4A	1 şüpheli US bulgusu	$\geq 1,5$ cm ise İİAB	%3,3
4B	2 şüpheli US bulgusu	$\geq 1,5$ cm ise İİAB	%9,2
4C	3 veya 4 şüpheli US bulgusu	≥ 1 cm ise İİAB	%44,4-72,4
5	5 şüpheli US bulgusu [#]	≥ 1 cm ise İİAB	%87,5

[#] Yüksek Malignite Şüphesini Gösteren US Bulguları: Solid nodül, hipoekojenite veya belirgin hipoekojenite, mikrobüle veya düzensiz kenar, mikrokalsifikasyon, şekli genişliğinden daha uzun(taller-than-wide shape)

Tablo 5. ATA Sınıflandırması

		Malignite Yüzdeleri
Kriterleri karşılamıyor	Benign	<%1
Çok düşük şüpheli	Süngeimsi veya kısmen kistik nodül	<%3
Düşük şüpheli	Hiperekojen, izoekojen solid veya kısmen kistik nodül	%5-10
Orta şüpheli	Hipoekojen, düzgün kenarlı solid nodüller	%10-20
Yüksek şüpheli	Solid hipoekojen nodül veya kısmen kistik bir veya daha fazla şüpheli US özelliği olan solid hipoekojen nodül*	%70-90

* düzensiz kenar, mikrokalsifikasyon, şekli genişliğinden daha uzun(taller-than-wide shape), hipoekoik yumuşak doku komponenti ile bozulmuş rim kalsifikasyonu, ekstratiroidal yayılım.

2017 yılında European Thyroid Association (ETA) nın belirlediği tirads sistemi olan EU-TIRADS sisteminde ise; Kategori 2; kuşkulu sonografik bulgu içermeyen, kategori 3; izo ya da hiperekoik nodüller, kategori 4 hipoekoik nodüller olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir kuşkulu sonografik bulgu varlığında ise nodülün ekojenitesine bakılmaksızın nodül kategori 5 olarak değerlendirilmektedir.(58) (Tablo 4)

Yine 2017 yılında American College of Radiology (ACR) tarafından belirlenen ACR-TI-RADS sisteminde ise; tiroid nodüllerinin USG raporları nodülün kompozisyonu, ekojenitesi, AP ve transvers çapa göre şekli, marjı, ekojenik odağı ile ilgili özelliklerine göre puanlamaların yapılarak skor belirlenmektedir. (59) (Tablo 4,6)

Tablo 6. ACR-TIRADS Sistemi

KOMPOZİSYON	EKOJENİTE	ŞEKİL	MARJİN	EKOJENİK ODAK
- Kistik/ tama yakın kistik - 0 puan - Spongiform- 0 puan - Mikst solid-kistik-1 puan - Solid/tama yakın solid- 2 puan	- Anekoik – 0 puan - Hiperekoik/izoeoik-1 puan - Hipoekoik-2 puan - Belirgin Hipoekoik – 3 puan	- Transvers çap >AP çap – 0 puan - AP çap > Transvers çap – 3 puan	- Düzgün – 0 puan - Silik Sınırlı – 0 puan - Lobüle ya da düzensiz – 2 puan - Tiroid dışına uzanım – 3 puan	- Yok/kuyruklu yıldız artefaktı - 0 puan - Makrokalsifikasyon – 1puan - Periferal rim kalsifikasyon – 2 puan - Punktat Ekojenik odak – 3 puan
Tüm kategorilerden gelen puanlar toplanır				
0 puan	2 puan	3 puan	4-6 puan	7 puan ve üzeri
TR1	TR2	TR3	TR4	TR5
- Benign - İİAB'ye gerek yok	- Şüpheli olmayan - İİAB'ye gerek yok	- Düşük derecede şüpheli >=2,5 cm ise İİAB >=1,5 cm ise takip	- Orta derecede şüpheli >=1,5 cm ise İİAB >=1 cm ise takip	>=1 cm ise İİAB >=0,5 cm ise takip

Tiroid nodülleri için şüpheli US bulguları ile risk derecelendirme sistemi önerilmiş ve kullanılmıştır, ancak henüz tek bir sistem üzerinde fikir birliğine varılamamıştır. Yapılan çalışmalar her üç skrolamanın maligniteyi öngörmeye kabul edilebilir ve benzer performansa sahip olduğunu bildirmektedir. Ancak her bir skrolama sistemi farklı coğrafi bölgelerde oluşturulduğu için yapılan çalışmalarda nodüllerin soliter yada multi nodüler olup olmadığı fazla göz önünde bulundurulmamıştır. Bizim çalışmamızda Türkiye gibi multinodüler tiroid nodülü endemik olan bölgelerde, geliştirilen TI-RADS sınıflamalarının başarısının gösterilmesi ve birbirleri ile olan karşılaştırılmasının yapılması amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİ TOPLAMA

Prospektif olarak yürütülen bu çalışma, KTO Karatay Üniversitesi Etik Kurulunun 13/07/2021 tarihli ve 2021/009 nolu kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra Ağustos 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde yapılmıştır. Bu prospektif çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çalışmaya 18-80 yaş arası, en az bir tiroid nodülü nedeniyle preoperatif USG inceleme ve İİAB sonrası ameliyat edilmesi planlanan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara 15 yıllık tecrübeye sahip tek bir klinik radyolog tarafından tiroid USG'si yapılmış ve her üç TIRADS sistemine göre de tüm nodüllerin ayrı ayrı klasifikasyonu yapılarak kayıt altına alınmıştır. Yine tüm hastalarda; her üç Ti-rads sistemine göre belirlenen en yüksek riskli 1 ya da daha fazla nodülden İİAB yapılmıştır. Daha sonra İİAB sonucuna göre belirlenen cerrahi yöntemine göre hastalar deneyimli tek bir endokrin cerrahı tarafından opere edilmiştir. İİAB sonucu benign olan ancak bazı semptomları nedeniyle opere edilen hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Biyopsisi olmayan, çeşitli nedenlerle opere edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dahil edilme ve dışlama kriterleri sonrası 141 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2.ULTRASONOGRAFİK İNCELEME

Yalnızca bir radyoloji uzmanı tarafından tiroid nodülünün lokalizasyonu, nodül sayısı, dağılımı ve metastaz açısından şüpheli servikal lenf nodu olup olmadığı, nodül çapı, kompozisyonu, ekojenitesi, marjı, ekojenik odak varlığı ve tipi, transvers ve AP çapa göre şekli prospektif olarak kaydedildi. Sonografik özelliklere göre ACR-TIRADS, Kwak-TIRADS ve EU-TIRADS skorları yine aynı klinisyen tarafından hesaplandı. Multiple nodüllü hastalarda İİAB yapılan dominant nodülün özellikleri esas alındı. Dominant nodül, benzer özellikli multiple nodüller arasında en büyük veya malignite açısından en şüpheli nodül olarak tanımlandı. USG'de Canon Aplio-500 model cihaz kullanıldı. Malignite şüpheli ya da malign olan nodüllerde ek olarak boyun usg de yapılarak lateral boyun bölgelerinde lenfadenopati (LAP) taranmış, uygun görülen hastalarda tg yıkama yapılmıştır.

3.3.BİYOPSİ

USG eşliğinde ve 24-27 gauge iğne kullanılarak yapıldı. Aspirasyon sonrası materyal lamlara yayılarak Giemsa ile boyanarak kurutma yöntemi ile fiks edildi. Ayrıca May Grünwald boyası ile boyandı ve alkol ile fiks edildi. Lamlar ışık mikroskobu altında incelendi. En az 6 follikül grubu ve her grupta en az 10 hücre görülebilmesi yeterlilik kriteri olarak kabul edildi. İİAB sonuçları Bethesda sınıflamasına uygun şekilde 6 gruba ayrıldı(I, II, III, IV, V, VI). Tekrarlayan biyopsi

ihtiyacı olan hastalarda operasyondan önce yapılan son ya da en yüksek bethesda skoruna sahip TİİAB sonucu çalışmaya dahil edildi.

3.4.CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavi kararı ve uygulanacak cerrahi prosedür; semptom, fizik muayene, nodüllerin ultrasonografik özellikleri ve sitopatolojik inceleme sonuçlarına göre belirlendi. İiab sonucuna göre belirlenen cerrahi yönetime göre hastalar deneyimli tek bir endokrin cerrahi tarafından opere edilmiştir. Operasyon sırasında tüm hastalarda nöro monitörizasyon kullanılmıştır. TİİAB sonucu malign olan ve en şüpheli nodülü 1 cm üzerinde olan hastalarda rutin olarak santral lenf nodü diseksiyonu da gerçekleştirilmiştir. Lateral lenfadenopatilerden yapılan ve tiroglobulin yıkama sonucu pozitif olan hastalara ise fonksiyonel boyun diseksiyonu da yapılmıştır.

Cerrahi sonrası histopatolojik tanımlar değerlendirildi. Son olarak hastalar benign ve malign olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmada öncelikle tüm kohorta ait demografik ve klinik veriler, TİİAB sonuçları, nodüllerin ultrasonografik özellikleri, cerrahiye ait özellikler ve histopatolojik inceleme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri incelendi. Sonrasında histopatolojik sonuçlara göre benign ve malign olarak iki gruba ayrılan hastaların demografik, klinik ve ultrasonografik verileri karşılaştırıldı. ACR-TIRADS, K-TIRADS ve EU-TIRADS skorunun preoperatif sitopatolojik sonuçlara göre ve postoperatif histopatolojik sonuçlara göre dağılımı incelendi. ACR-TIRADS, K-TIRADS ve EU-TIRADS skorlamasının maligniteyi öngörmedeki tanısal değerlerinin yanında tiroid nodüllerinin multinodüler olması ya da soliter olması skorlarmaların güvenilirlikleri araştırıldı.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Sayısal değişkenler için ortalama ve standard sapma, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde istatistikleri verildi. Sayısal değişkenlerin analizinde Mann Whitney testi, kategorik değişkenlerin analizinde Ki kare, Fisher exact ve Mc Nemar testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin uyumlarını bulmak için Cohen's Kappa istatistiğinden faydalanıldı. ACR, EU ve KWAK'ın tanılayıcı güçlerini bulmak için ROC analizi yapıldı. AUC, Sens, Spes, PPV ve NPV istatistikleri hesaplandı. Ayrıca maligniteyi tahmin etmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı .Analizlerde R 4.2.2 (R Core Team,2022) programı kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

3.1.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Tablo 7-9’da tanımlayıcı istatistikler sunulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 141 hastanın %83’ü kadın (n=117), %17’si ise (n=24) erkektir. Çalışma kapsamındaki 141 hastanın yaş ortalaması 47.53 ± 13.17 ’dur. Nodüllerin ortalama çapı 25.58 ± 16.34 mm’dir. Tüm kohortta yer alan tümör boyutlarının ortalaması 14.35 ± 13.06 mm’dir. (Tablo 7)

Tablo 7. *Cinsiyete Göre Dağılım ve Yaş, Nodül ve Tümör Boyutu*

Cinsiyet	n (%)
Kadın	117 (83%)
Erkek	24 (17%)
Toplam	141
Değişken	Ortalama±Std.Sapma
Yaş	47.53 ± 13.17
Nodül Boyutu (Çap)	25.58 ± 16.34
Tümör Boyutu	14.35 ± 13.06

Tüm hastaların ultrasonografik değerlendirmede nodül kompozisyonunda solid nodüller %65 (n=92), mix nodüller %21 (n=29) ve kistik nodüller %14 (n=20)’dir. Nodüllerin %45’i (n=63) hiper veya izoekoik, %45’ü ise (n=63) hipoeikoik olarak saptanmıştır.

Tiroid nodüllerinin değerlendirildiği ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarının %50’inde (n=71) benign, %17’sinde (n=24) malign şüpheli, %17’sinde (n=24) malign, %13’ünde (n=19) aus ve %2,1’ünde (n=3) foliküler neoplasm-hurtle elde edilmiştir.

Tümör nodüllerinin %10’i (n=14) soliter ve %90’u (n=127) multi nodüldür. (Tablo 8)

Tablo 8. Klinik Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

<i>Nodüllerin Özellikleri</i>	n (%)
Kompozisyon	
Kistik	20 (14%)
Mix	29 (21%)
Solid	92 (65%)
Ekojenite	
Anekoik	4 (2.8%)
Hiper veya Izoekoik	63 (45%)
Hipoekoik	63 (45%)
Baskın Hipoekoik	11 (7.8%)
Lenf_Met	
Normal	138 (98%)
Met	3 (2%)
Multinodüler Guatr-Soliter Nodül	
Soliter	14(%10)
Multinodüler	127(%90)
Şekil	
Genişliği fazla	66 (47%)
Uzunluğu fazla	75 (53%)
Kenar	
Düzgün	66 (47%)
Lobüle veya Düzensiz	75 (53%)
Kalsifikasyon	
Yok	53 (38%)
Makrokalsifikasyon	11 (7.8%)
Periferal Kalsifikasyon	15 (11%)
Mikrokalsifikasyon	62 (44%)

Tiroid nodüllerinin değerlendirildiği patoloji sonuçlarına göre %54'sinin (n=76) benign, %43'ünün (n=61) papiller tiroid karsinomu, %1,3'ünün (n=2) hurtle

hc, %0,7'sinin (n=1) onkositik adenoma ve %0,7'sinin (n=1) foliküler karsinom olduğu elde edilmiştir.

Tiroid nodüllerinin şekilleri incelendiğinde ise %53'sinin (n=75) uzun, %47'ünün (n=66) geniş yapıda olduğu, kenarlarının %53'sinin (n=75) lobule veya düzensiz, %47'inin (n=66) ise düzgün yapıda olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 10)

Tüm tiroid nodüllerinin %44'ünde (n=62) mikrokalsifikasyon, %11'unda (n=15) periferik kalsifikasyon ve %7,8'inde (n=11) makrokalsifikasyon saptanmıştır.

Metastaz açısından lenf nodu saptananların oranı %2'dir (n=3).

Nodülün kompozisyonu, ekojenitesi, şekli, marjı, ekojenik odağı ile ilgili özelliklerine göre puanlamaların yapıldığı ACR-TIRADS skorlamasında hesaplanan puanlara göre; %48'sinin (n=68) yüksek şüpheli (5), %35'sinin (n=49) orta derecede şüpheli (4), %13'sinin (n=18) düşük derecede şüpheli (3), %2,8'ünün (n=4) şüpheli olmayan (2) ve %1,4'ünün (n=2) benign (1) yapıda olduğu gözlemlenmiştir.

Avrupa Tiroid Derneği EU-TIRADS skorlama sistemine göre nodüllerin %62'ı (n=87) yüksek riskli (5), %23'ü (n=32) orta riskli (4), %12'i (n=17) düşük riskli (3) ve %3,5'u (n=5) benign (2) yapıdadır.

Kwak'ın tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan TIRADS sınıflandırmasına göre nodüllerin %13'ü (n=19) TR 5, %37'ü (n=52) TR 4c, %21'i (n=29) TR 4b, %13'ü (n=18) TR 4a, %13'ü (n=18) TR 3 ve %3,5'i (n=5) TR 2 yapıdadır. (Tablo 9)

Tablo 9. ACR TIRADS Skoru Sınıflandırması, Avrupa Tiroid Derneği EU-TIRADS Skoru Sınıflandırması, Kwak'ın TIRADS Skoru Sınıflandırması

TR	Acr n=141(%100)	Eu n=141	Kwak n=141
1	2 (1.4%)	-	-
2	4 (2.8%)	5 (3.5%)	5 (3.5%)
3	18 (13%)	17 (12%)	18 (13%)
4	49 (35%)	32 (23%)	4a-18 (13%) 4b-29 (21%) 4c-52 (37%)
5	68 (48%)	87 (62%)	19 (13%)

Tablo 10. Tiroid nodüllerinin biyopsi ve patoloji sınıflandırması

			Patoloji						Total
			Benign N %	NIFTP	PTK	Hurtle Hc	Onkositik adenom	Foliküler Karsinom	
Biyopsi	Benign		60 %81,1	3 %4,1	9 %12,2	2 %2,7	0 %0	0 %0	74 %100
	AUS		12 %60	1 %5	7 %35	0 %0	0 %0	0 %0	20 %100
	Foliküler neoplazm- hurtle		2 %40	2 %40	0 %0	0 %0	0 %0	1 %20	5 %100
	Malign şüpheli		2 %6,7	6 %20	21 %70	0 %0	1 %3,3	0 %0	30 %100
	Malign		0 %0	0 %0	24 %100	0 %0	0 %0	0 %0	24 %100
Total			76 %49,7	12 %7,8	61 %39,9	2 %1,3	1 %0,7	1 %0,7	153 %100

3.2.UYUM ANALİZİ

Biyopsi sonuçlarına göre toplam 141 hastanın %50'si (n=71) tiroid nodülleri benign olarak bulunmuşken, son patoloji sonuçlarına göre benign çıkan bu hastalardan %87'si (n=62) benign, %13'ü (n=9) ise malign olarak elde edilmiştir. Yine biyopsi sonuçlarına göre malign olduğu tespit edilen 70 hastanın %75'i (n=53) son patoloji sonuçlarına göre de malign olarak tespit edilmiştir. Biyopsi ve patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$). Uyum analizi sonuçlarına göre ise, tiroid nodüllerinin benign ve malign olarak sınıflandırılmasında biyopsi ve patoloji sonuçları arasındaki uyumun iyi olduğu tespit edilmiştir (kappa=0,631). (Tablo 11)

Tablo 11. Biyopsi-Patoloji Uyum Analizi

Değişken	PATOLOJİ		Kappa	p ²
	Benign, N = 79 ¹	Malign, N = 62 ¹		
biyopsi			0.631	0.2
Benign	62 (78%)	9 (15%)		
Malign	17 (22%)	53 (85%)		

¹n (%)

²McNemar's Chi-squared test with continuity correction

3.3. MNG OLMA DURUMUNA GÖRE ÖZELLİKLER

Tablo 12-14'te tiroid nodülleri multinodüler guatr (mng) ve soliter (tek nodül) sınıflandırılan tüm hastalara ilişkin tanımlayıcı istatistikler sunulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 141 hastanın nodülleri incelendiğinde %90'ı (n=127) mng ve %10'u (n=14) soliter'dir. Tiroid nodülleri mng olan hastaların %83'ü (n=105) kadın, %17'si (n=22) erkektir. Tiroid nodülleri soliter olan kişilerin ise %86'sı (n=12) kadın, %14'ü ise (n=2) erkektir. Tiroid nodülleri mng ve soliter olarak sınıflandırılan gruplarda cinsiyet açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Bir diğer ifade ile her iki grupta kadın ve erkeklerin dağılımı benzerdir.

Tablo 12. Mng ve Soliter Gruplarda Yaş, Nodül ve Tümör Boyutu ve Cinsiyet Dağılımı

	Mng(n=127)	Soliter(n=14)	P
	Ortalama±Std.Sapma	Ortalama±Std.Sapma	
Yaş	48.76±12.73	36.36±12.13	<0.001
Nodül Boyutu (Çap)	25.31±15.81	27.96±21.09	>0.86
Tümör Boyutu	13.82±13.12	17.30±12.96	0.46
Cinsiyet	n (%)	n (%)	
Kadın	105 (83%)	12 (86%)	>0,99
Erkek	22 (17%)	2 (14%)	>0,99

Tiroid nodülleri mng olarak sınıflandırılan hastaların ortalama yaşı 48.76±12.73 iken, soliter olarak sınıflandırılan hastaların yaşı 36.36±12.13'tür. Mng ve soliter gruplarında hastaların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Tiroid nodülleri mng olan grupta hastalara ait nodüllerin ortalama çapı 25.31±15.81 mm iken soliter grupta 27.96±21.09 mm'dir. Gruplar arasındaki ortalama nodül boyutları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Tümör boyutları incelendiğinde ise mng grubunda 13.82±13.12 mm, soliter

grubunda ise 17.30 ± 12.96 mm'dir ve gruplar arasındaki ortalama tümör boyutları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Mng grubundaki hastaların nodül kompozisyonunda solid nodül %65 (n=82) iken, soliter grupta solid nodül oranı %71 (n=10)'dir. Mng ve soliter gruplarındaki hastaların nodül kompozisyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Mng grubundaki hastaların nodüllerinin %45'sinin (n=57) hiper veya izoekoik, %44'ünün ise (n=56) hipoeoik olduğu saptanmıştır. Soliter grubundaki hastaların ise %50'si (n=7) hipoeoik, %43'i (n=6) hiper veya izoekoik olarak saptanmıştır. Mng ve soliter gruplarındaki hastaların ekojenite sınıflandırmaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Mng grubundaki hastaların biyopsi sonuçlarına göre hastaların %51'i (n=65) benign, %49'u (n=62) malign yapıdadır. Soliter gruptaki hastaların biyopsi sonuçlarına göre ise hastaların %57'i (n=8) malign %43'i ise (n=6) benigdir. Mng ve soliter gruplarındaki hastaların biyopsi sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Mng grubundaki hastaların patoloji sonuçlarına göre hastaların %57'ü (n=73) benign %43'si (n=54) malign yapıdadır. Soliter gruptaki hastaların patoloji sonuçlarına göre ise hastaların %57'si (n=8) malign %43'ü ise (n=6) benigdir. Mng ve soliter gruplarındaki hastaların patoloji sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p > 0,05$).

Tablo 13. Mng ve Soliter Gruplarında Klinik Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

	Mng(n=127)	Soliter(n=14)	p
	n (%)	n (%)	
Kompozisyon			
Kistik	18 (14%)	2 (14%)	0.92
Mix	27 (21%)	2 (14%)	
Solid	82 (65%)	10 (71%)	
Ekojenite			
Anekoik	3 (2.4%)	1 (7.1%)	0.43
Hiper veya İzoeoik	57 (45%)	6 (43%)	
Hipoeoik	56 (44%)	7 (50%)	
Baskın Hipoeoik	11 (8.7%)	0 (0%)	

Biyopsi			
Benign	65 (51%)	6 (43%)	0.55
Malign	62 (49%)	8 (57%)	
Patoloji			
Benign	73 (57%)	6 (43%)	0.30
Malign	54 (43%)	8 (57%)	

Tiroid nodüllerinin şekilleri incelendiğinde ise nodüllerin mng grupta %55'i (n=70), soliter grupta ise %36'sı (n=5) uzun yapıdadır. Gruplarda şekil yönüyle fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Nodül kenarları yönüyle mng gruplarda %55'i (n=69) lobüle veya düzensiz, %45'i (n=58) düzgün yapıdadır. Soliter gruplarda nodül kenarlarının %57'si (n=8) düzgün, %43'ü (n=6) lobüle veya düzensiz yapıdadır. Gruplarda nodül kenarları yönüyle farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>0,05$).

Mng grupta hastaların %36'sında (n=46) soliter grupta ise hastaların %50'sinde (n=7) tiroid nodülünde kalsifikasyon gelişimi görünmemektedir. Mng grupta tiroid nodüllerinin %44'ünde (n=56) mikrokalsifikasyon tespit edilmişken bu oran soliter grupta %43 (n=6) olarak belirlenmiştir. Gruplarda kalsifikasyon yönüyle farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Mng grupta metastaz açısından lenf nodu saptananların oranı %2,4'tür (n=3).

Mng ve soliter gruplarda her üç TIRADS sınıflandırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 14. Mng ve Soliter Gruplarında Klinik Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve ACR TIRADS, EU TIRADS, KWAK TIRADS Skoru Sınıflandırması

	Mng(n=127)	Soliter(n=14)	p
	n (%)	n (%)	
Şekil			
Geniş	57 (45%)	9 (64%)	0.17
Uzun	70 (55%)	5 (36%)	
Kenar			
Düzgün	58 (45%)	8 (57%)	0.62
Lobüle veya Düzensiz	69 (55%)	6 (43%)	
Kalsifikasyon			
Yok	46 (36%)	7 (50%)	0.71

Makrokalsifikasyon	11 (8.7%)	0 (0%)	
Periferal Kalsifikasyon	14 (11%)	1 (7.1%)	
Mikrokalsifikasyon	56 (44%)	6 (43%)	
Lenf_Met			
Normal	124 (98%)	14 (100%)	>0.99
Met	3 (2.4%)	0 (0%)	

TR	Acr		Eu		Kwak	
	Mng(n=1 27)	Soliter(n= 14)	Mng(n=1 27)	Soliter(n= 14)	Mng(n=1 27)	Soliter(n= 14)
1	2 (1.6%)	0 (0%)				
2	4 (3.1%)	0 (0%)	5 (3.9%)	0 (0%)	5 (3.9%)	0 (0%)
3	16 (13%)	2 (14%)	15 (12%)	2 (14%)	16 (13%)	2 (14%)
4	45 (35%)	4 (29%)	30 (24%)	2 (14%)	4a-15 (12%) 4b-28 (22%) 4c-46 (36%)	4a-3 (21%) 4b-1 (7.1%) 4c-6 (43%)
5	60 (47%)	8 (57%)	77 (61%)	10 (71%)	17 (13%)	2 (14%)
P değ eri	0.89		0.82		0.71	

3.4.PATOLOJİ SONUCUNA GÖRE ÖZELLİKLER

Tablo 15-16’da patoloji sonucu benign ve malign olarak sınıflandırılan tüm hastalara ilişkin tanımlayıcı istatistikler sunulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 141 hastanın yaklaşık yarısının patoloji sonucu benign (n=79) olarak tespit edilmiş olup, benign hastaların %84’ü (n=66) kadın, %16’sı (n=13) erkektir. Patoloji sonucu malign olan 62 hastanın ise %82’si (n=51) kadın, %18’i (n=11) erkektir. Patoloji sonucu benign ve malign olan kişilerin cinsiyeti arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Bir diğer ifade ile benign ve malign gruplarda kadın ve erkeklerin dağılımı benzerdir.

Çalışma kapsamındaki patoloji sonucu benign olan hastaların ortalama yaşı 48.18 ± 12.61 iken, malign olan hastaların yaşı 46.71 ± 13.91 'dir. Patoloji sonucu benign ve malign hastaların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Patoloji sonucu benign olan hastalara ait nodüllerin ortalama çapı 31.90 ± 16.80 mm iken malign olan hastalara ait nodüllerin ortalama çapı 17.52 ± 11.57 mm'dir. Benign ve malign gruplarda yer alan hastaların ortalama nodül boyutları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Patoloji sonucu malign hastaların tümör boyutlarının ortalaması ise 13.19 ± 12.21 mm'dir.

Tablo 15. Patoloji Sonucuna Göre Cinsiyet, Yaş, Nodül ve Tümör Boyutu

Cinsiyet	Benign(n=79) n (%)	Malign(n=62) n (%)	p
Kadın	66 (84%)	51 (82%)	0,8
Erkek	13 (16%)	11 (18%)	
	Benign(n=79) Ortalama $\pm$ Std.Sapma	Malign(n=62) Ortalama $\pm$ Std.Sapma	p
Yaş	48.18 ± 12.61	46.71 ± 13.91	0.6
Nodül Boyutu (Çap)	31.90 ± 16.80	17.52 ± 11.57	<0.001
Tümör Boyutu	-	13.19 ± 12.21	

Patoloji sonucu benign olan hastaların nodül kompozisyonunda solid %54 (n=43) iken, malign hastalarda %79 (n=49) olarak elde edilmiştir. Benign ve malign hastaların nodül kompozisyon dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Malign grupta nodül kompozisyonunda solid oranının benign gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Patoloji sonucu benign olan hastaların nodüllerinin %62'si (n=49) hiper veya izoekoik, %29'u ise (n=23) hipoekoik olarak saptanmıştır. Malign hastaların ekojenitesinde ise %65'i (n=40) hipoekoik, %23'ü (n=14) hiper veya izoekoik saptanmıştır. Malign grupta hipoekojenitenin daha yüksek olduğu görülmektedir. Benign ve malign hastaların ekojenite sınıflandırmaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Tiroid nodüllerinin şekilleri incelendiğinde ise nodüllerin benign grupta %63'ü (n=50), malign grupta ise %40'ı (n=25) geniş yapıdadır. Gruplarda şekil yönüyle fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Nodül kenarları yönüyle benign sonuçlarda %62'i (n=49) düzgün, malign sonuçlarda ise %73'i (n=45) lobüle veya düzensiz yapıdadır. Gruplarda nodül kenarları yönüyle farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Benign grupta hastaların %48'sinin (n=38) malign grupta ise hastaların %24'sinin (n=15) tiroid nodülünde kalsifikasyon gelişimi görünmemektedir. Benign grupta tiroid nodüllerinin %27'sinde (n=21) mikrokalsifikasyon tespit edilmişken bu oran malign grupta %66 (n=41) olarak belirlenmiştir. Gruplarda kalsifikasyon yönüyle farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Malign grupta lenf nodu metastazı saptananların oranı %4,8'dir (n=3).

Tablo 16. Patoloji Sonucuna Göre Klinik Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Değişken	Benign(n=79) n (%)	Malign(n=62) n (%)	p
Kompozisyon			
Kistik	18 (23%)	2 (3.2%)	<0,001
Mix	18 (23%)	11 (18%)	
Solid	43 (54%)	49 (79%)	
Ekojenite			
Anekoik	4 (5.1%)	0 (0%)	<0,001
Hiper veya İzoeoik	49 (62%)	14 (23%)	
Hipoekoik	23 (29%)	40 (65%)	
Baskın Hipoekoik	3 (3.8%)	8 (13%)	
Değişken	Benign(n=79) n (%)	Malign(n=62) n (%)	p
Şekil			
Uzunluğu Fazla	29 (37%)	37 (60%)	0,007
Genişliği Fazla	50 (63%)	25 (40%)	
Kenar			
Düzgün	49 (62%)	17 (27%)	<0.001
Lobüle veya Düzensiz	30 (38%)	45 (73%)	
Kalsifikasyon			
Yok	38 (48%)	15 (24%)	<0,001

Makrokalsifikasyon	9 (11%)	2 (3.2%)	
Periferal Kalsifikasyon	11 (14%)	4 (6.5%)	
Mikrokalsifikasyon	21 (27%)	41 (66%)	
Lenf_Met			
Normal	79 (100%)	59 (95%)	0,083
Met	0 (0%)	3 (4.8%)	

ACR TIRADS sınıflandırmasına göre patoloji sonucu malign olan hastalarda nodüllerin benign grupta yer alan hastalara göre daha yüksek riskli (TI-RADS 5) sınıflandırıldığı görülmektedir. (Tablo 17)

Tablo 17. Patoloji Sonucu Benign ve Malign Olan Gruplarda ACR TIRADS Skoru Sınıflandırması

Acr	Benign(n=79) n (%)	Malign(n=62) n (%)	p
1	2 (2.5%)	0 (0%)	<0,001
2	4 (5.1%)	0 (0%)	
3	15 (19%)	3 (4.8%)	
4	36 (46%)	13 (21%)	
5	22 (28%)	46 (74%)	

Avrupa Tiroid Derneği EU-TIRADS skora göre de patoloji sonucu malign olan hastalarda nodüllerin benign grupta yer alan hastalara göre daha yüksek riskli (TI-RADS 5) sınıflandırıldığı görülmektedir. (Tablo 18)

Tablo 18. Patoloji Sonucu Benign ve Malign Olan Gruplarda Avrupa Tiroid Derneği EU-TIRADS Skoru Sınıflandırması

Eu	Benign(n=79) n (%)	Malign(n=62) n (%)	p
2	5 (6.3%)	0 (0%)	<0,001
3	14 (18%)	3 (4.8%)	
4	25 (32%)	7 (11%)	
5	35 (44%)	52 (84%)	

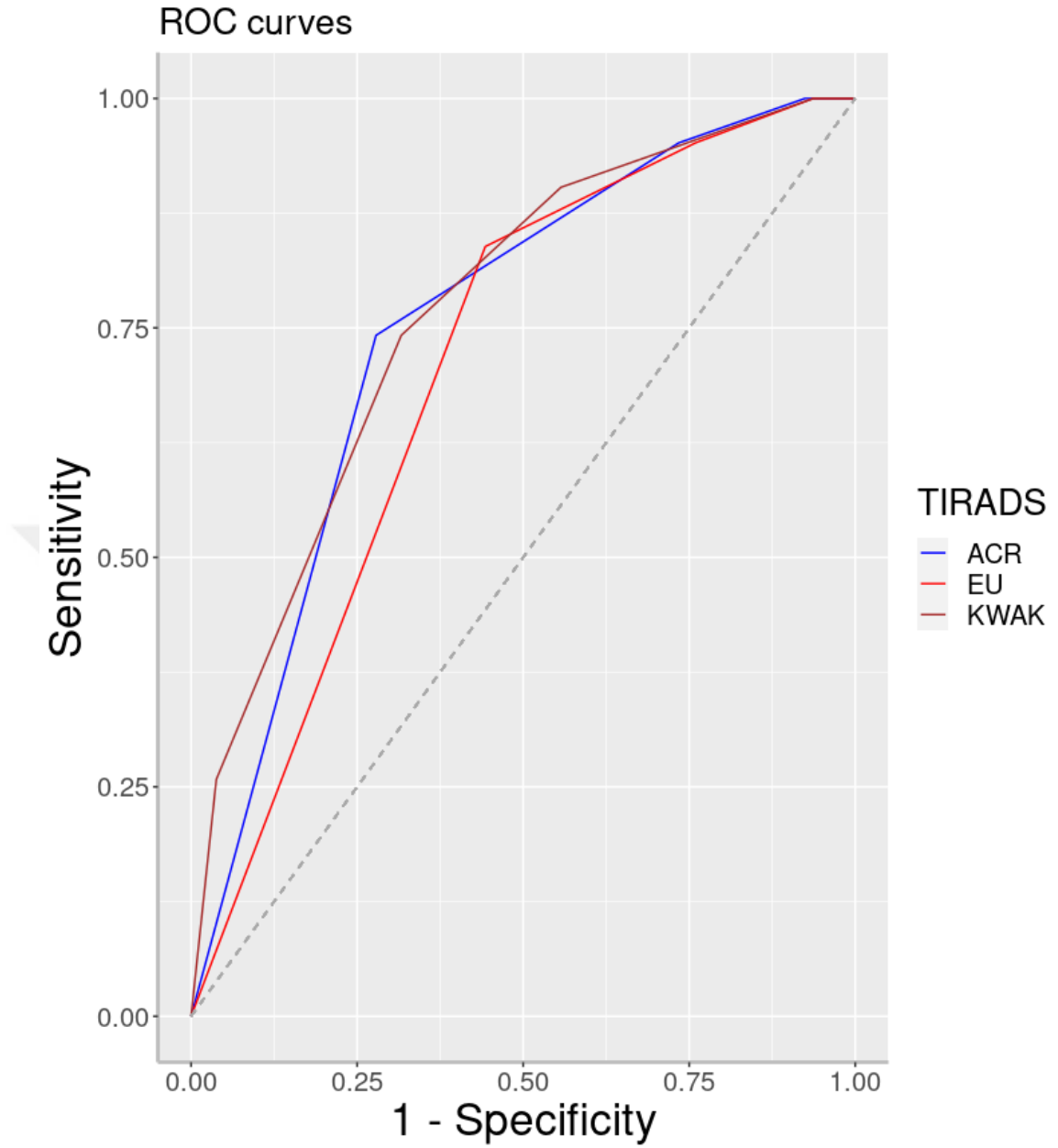
Benign ve malign gruplarda Kwak'ın tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan sınıflandırması aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Malign grupta sonuçların daha yüksek riskli (TI-RADS 4c ve 5) olduğu görülmektedir. (Tablo 19)

Tablo 19. Patoloji Sonucu Benign ve Malign Olan Gruplarda Kwak'ın TIRADS Skoru Sınıflandırması

Kwak	Benign(n=79) n (%)	Malign(n=62) n (%)	p
2	5 (6.3%)	0 (0%)	<0,001
3	15 (19%)	3 (4.8%)	
4a	15 (19%)	3 (4.8%)	
4b	19 (24%)	10 (21.6%)	
4c	22 (28%)	30 (48%)	
5	3 (3.8%)	16 (26%)	

3.5. ROC ANALİZLERİ

ACR TIRADS, EU TIRADS VE KWAK TIRADS sınıflandırmalarının tiroid nodüllerine ilişkin maligniteyi tahminlemedeki tanısal performansına yönelik ROC analizi sonuçları aşağıda verilmiştir.



Şekil 1. ACR TIRADS, EU TIRADS VE KWAK TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansına yönelik ROC eğrisi.

Maligniteyi öngörmeye ROC eğrisi altında kalan alan değeri ACR TIRADS için 0,75 elde edilmiş olup %95 güven aralığı ile (0.672-0.819) arasındadır. Buna göre ACR TIRADS sınıflandırması maligniteyi %75 başarı ile ayırt edebilmektedir. %74,2 duyarlılık ve %72,2 seçicilik ile en uygun kesim noktası değeri 5'tir. Bir diğer ifade ile ACR TIRADS değeri 5 ve üzeri olanlar malign olarak kabul ettiğimiz tanının duyarlılığı %74,2, seçiciliği ise %72,2 olarak elde edilmiştir. (Tablo 20)

Maligniteyi öngörmeye EU TIRADS için ROC eğrisi altında kalan alan değeri 0,705 olarak elde edilmiş olup %95 güven aralığı ile (0.643-0.774) arasındadır. Buna göre EU TIRADS sınıflandırması maligniteyi %70,5 başarı ile ayırt edebilmektedir. %83,9 duyarlılık ve %55,7 seçicilik ile en uygun kesim noktası değeri 5'tir. Bir diğer ifade ile EU TIRADS değeri 5 ve üzeri olanlar malign olarak kabul ettiğimiz tanının duyarlılığı %83,9, seçiciliği ise %55,7 olarak elde edilmiştir. (Tablo 20)

Maligniteyi öngörmeye ROC eğrisi altında kalan alan değeri KWAK TIRADS için 0.767 olarak elde edilmiş olup %95 güven aralığı ile (0.69-0.84) arasındadır. Buna göre KWAK TIRADS sınıflandırması maligniteyi %76,7 başarı ile ayırt edebilmektedir. %74,2 duyarlılık ve %68,4 seçicilik ile en uygun kesim noktası değeri 4c'dir. Bir diğer ifade ile KWAK TIRADS değeri 4c ve üzeri olanlar malign olarak kabul ettiğimiz tanının duyarlılığı %74,2 seçiciliği ise %68,4 olarak elde edilmiştir. (Tablo 20)

Tablo 20. TIRADS'ların maligniteyi tahminlemedeki tanılal performansı.

Tahmin edici	Optimal Kesim Noktası	Yönü	AUC (Eğri Altında Kalan Alan)	Duyarlılık	Seçicilik
ACR	5	>=	0.75(0.672-0.819)	%74.2	%72.2
EU	5	>=	0.705 (0.643-0.774)	%83.9	%55.7
KWAK	4c	>=	0.76 (0.69-0.84)	%74,2	%68.4

Aşağıdaki Tablo 21'de, kompozisyon türüne göre ACR TIRADS, EU TIRADS ve KWAK TIRADS sınıflandırmalarının tahminleme güçleri hesaplanmıştır. ACR TIRADS sınıflandırması değişkeni kistik kompozisyonlarda optimal kesim noktası 3 ve AUC 0,50 olarak elde edilmiştir. Aynı değişken için mix (AUC=0,64) ve solid (AUC=0,73) gruplarda optimal kesim noktası 5'tir. Benzer şekilde EU TIRADS

sınıflandırma değişkeninin de optimal kesim noktası kistik gruplarda 3 (AUC=0,44), mix ve solid gruplarda 5 (AUC=0,67 ve 0,65) olarak elde edilmiştir. KWAK TIRADS sınıflandırma değişkeninin de optimal kesim noktası kistik gruplarda 2 (AUC=0,44), mix ve solid gruplarda sırasıyla 4b ve 4c (AUC=0,69 ve 0,74) olarak elde edilmiştir.

Tablo 21. Kompozisyon Alt Türüne Göre ACR TIRADS, EU TIRADS VE KWAK TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansı

Alt Grup Kompozisyon	Tahmin edici	Optimal Kesim Noktası	Yönü	AUC (Eğri Altında Kalan Alan)	Duyarlılık	Seçicilik
Kistik	ACR	3	>=	0,50	%100	%33,3
Kistik	EU	3	>=	0,44	%100	%27,8
Kistik	KWAK	2	>=	0,44	%100	%27,8
Mix	ACR	5	>=	0,64	%45,5	%77,8
Mix	EU	5	>=	0,67	%72,7	%61,1
Mix	KWAK	4b	>=	0,69	%81,2	%55,6
Solid	ACR	5	>=	0,73	%83,7	%60,5
Solid	EU	5	>=	0,65	%89,8	%39,5
Solid	KWAK	4c	>=	0,74	%83,7	%53,5

Aşağıdaki Tablo 22’de, nodül şekline göre ACR TIRADS, EU TIRADS ve KWAK TIRADS sınıflandırmalarının tahminleme güçleri hesaplanmıştır. ACR TIRADS sınıflandırması değişkeni nodül şekli uzun olanlarda optimal kesim noktası 5, geniş olanlarda ise 4 olarak elde edilmiştir (AUC=0,70 ve AUC=0,73). EU TIRADS sınıflandırma değişkeninin de optimal kesim noktası nodül hem geniş hem de uzun grupta 5’tir (AUC=0,62 ve AUC=0,72). KWAK TIRADS sınıflandırma değişkeninin ise optimal kesim noktası nodül şekli uzun olanlarda 4c, geniş olanlarda ise 4b olarak elde edilmiştir ((AUC=0,78 ve AUC=0,70).

Tablo 22. Nodül Şekline Göre ACR TIRADS, EU TIRADS VE KWAK TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansı

Alt Grup Nodül Şekli	Tahmin edici	Optimal Kesim Noktası	Yönü	AUC (Eğri Altında Kalan Alan)	Duyarlılık	Seçicilik
Uzun	ACR	5	>=	0,709	%94,6	%48,3
Uzun	EU	5	>=	0,62	%97,3	%27,6
Uzun	KWAK	4c	>=	0,78	%94,6	%51,7
Geniş	ACR	4	>=	0,73	%92,0	%40,0
Geniş	EU	5	>=	0,72	%64,0	%72,0
Geniş	KWAK	4b	>=	0,70	%80,0	%54,0

Aşağıdaki Tablo 23'de, nodül kenarına göre ACR TIRADS, EU TIRADS ve KWAK TIRADS sınıflandırmalarının tahminleme güçleri hesaplanmıştır. ACR TIRADS sınıflandırması değişkeni nodül kenarı düzgün olanlarda optimal kesim noktası 4, lobüle veya düzensiz olanlarda ise 5 olarak elde edilmiştir (AUC=0,62 ve AUC=0,77). EU TIRADS sınıflandırma değişkeninin de optimal kesim noktası nodül kenarı düzgün olanlarda 5, lobüle veya düzensiz olanlarda ise 5 olarak elde edilmiştir (AUC=0,60 ve AUC=0,74). KWAK TIRADS sınıflandırma değişkeninin ise optimal kesim noktası nodül kenarı düzgün olanlarda 4b, lobüle veya düzensiz olanlarda ise 4c olarak elde edilmiştir ((AUC=0,61 ve AUC=0,80).

Tablo 23. Nodül Kenarına Göre ACR TIRADS, EU TIRADS VE KWAK TIRADS'ın maligniteyi ön görmedeki tanısal performansı

Alt Grup Nodül Kenarı	Tahmin edici	Optimal Kesim Noktası	Yönü	AUC (Eğri Altında Kalan Alan)	Duyarlılık	Seçicilik
Düzgün	ACR	4	>=	0,62	%82,4	%36,7
Düzgün	EU	5	>=	0,60	%58,8	%57,1
Düzgün	KWAK	4b	>=	0,61	%76,5	%46,9
Lobüle veya Düzensiz	ACR	5	>=	0,77	%88,9	%65,5

Lobüle veya Düzensiz	EU	5	$\geq$	0,74	%93,3	%52,2
Lobüle veya Düzensiz	KWAK	4c	$\geq$	0,80	%88,9	%62,1

3.6.LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Lojistik regresyon analiziyle malignite ile ilişkili (risk faktörü) olduğu düşünülen değişkenler değerlendirilmiştir. Sonuçların malign-benign olma durumları dikkate alındığında hastaların demografik ve klinik özelliklerinin maligniteye etkisini belirlemek için yapılan tekli lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde; nodül çapının malignite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Nodül çapı 1 bir mm arttığında malign olma oddsu %7 düşmektedir.

Mix kompozisyonadaki nodüllerde kistik nodüllere kıyasla malignite oddsu 5,5 kat arttığı gözlemlenmiştir. Diğer taraftan solid kompozisyonadaki nodüllerde kistik kompozisyonadaki nodüllere kıyasla malignite oddsu 10,3 kat arttığı görülmektedir. Dolayısıyla kompozisyon malignite ile ilişkili bağımsız bir değişken olarak belirlenmiştir ($p<0,001$).

Baskın hipoeokonik ekojenitedeki nodüllerde anekoik nodüllere kıyasla malignite oddsu 41,7 kat arttığı görülmektedir. Ekojenite de malignite ile ilişkili bir bağımsız değişkendir. ($p<0,001$).

Nodül şekli ile malignite ilişkili bulunmazken, nodül kenarlarının maligniteyi etkileyen bir bağımsız değişken olduğu görülmektedir ($p<0,001$). Nodül kenarları dikkate alındığında lobüle veya düzensiz yapıdaki nodüllerin düzgün yapıdakilere kıyasla malignite oddsu 4,23 kat fazladır.

Ayrıca analiz sonuçlarına göre mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde, kalsifikasyon içermeyen nodüllere kıyasla malignite oddsunun 4,95 kat arttığı gözlenmiş olup; mikrokalsifikasyon malignite ile ilişkili bağımsız değişken olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). (Tablo 24)

Tablo 24. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	OR¹	95% CI¹	p
Yaş	0.99	0.97, 1.02	0.51
Cinsiyet			0.84
Kadın	—	—	
Erkek	1.10	0.45, 2.65	
Çap	0.93	0.90, 0.95	<0,001
Kompozisyon			<0,001
Kistik	—	—	
Mix	5.50	1.25, 38.9	
Solid	10.3	2.75, 66.9	
Ekojenite			<0.001
Anekoik	—	—	
Hiper veya İzoeikoik	4,471,817	0.00, NA	
Hipoekoik	27,219,757	0.00, NA	
Baskın Hipoekoik	41,736,961	0.00, NA	
Şekil			0.006
Geniş	—	—	
Uzun	0.39	0.20, 0.77	
Kenar			<0.001
Düzgün	—	—	
Lobüle veya Düzensiz	4.23	2.09, 8.87	
Kalsifikasyon			<0.001
Yok	—	—	
Makrokalsifikasyon	0.56	0.08, 2.52	

Değişken	OR ¹	95% CI ¹	p
Periferal Kalsifikasyon	0.92	0.23, 3.19	
Mikrokalsifikasyon	4.95	2.27, 11.2	
Mng_Soliter			0,30
Mng	—	—	
Soliter	1.80	0.59, 5.76	

Çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle malignite ile ilişkili olduğu düşünülen değişkenler değerlendirilmiştir. Sonuçların malign-benign olma durumları dikkate alındığında hastaların demografik ve klinik özelliklerinin maligniteye etkisini belirlemek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde; nodül kenarı ve nodül çapı malignite ile ilişkili bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir. Odds oranları ve güven aralıkları Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo 25. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	OR ¹	95% CI ¹	p
Yaş	0.98	0.95, 1.01	0.3
Cinsiyet			0.2
Kadın	—	—	
Erkek	2.35	0.68, 8.72	
Çap	0.94	0.91, 0.97	<0.001
Kompozisyon			0.13
Kistik	—	—	
Mix	5.82	1.05, 48.2	
Solid	3.64	0.76, 27.0	
Sekil			0.5

Değişken	OR ¹	95% CI ¹	p
Geniş	—	—	
Uzun	0.72	0.29, 1.77	
Kenar			0.010
Düzgün	—	—	
Lobüle veya Düzensiz	3.19	1.32, 7.96	
Kalsifikasyon			0.3
Yok	—	—	
Makrokalsifikasyon	1.19	0.12, 8.56	
Periferal Kalsifikasyon	0.53	0.09, 2.46	
Mikrokalsifikasyon	2.07	0.74, 5.78	
Mng_Soliter			0.3
Mng	—	—	
Soliter	2.46	0.53, 12.6	
¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval			

4.TARTIŞMA

Tiroid nodülleri, klinik pratikte fizik muayene sırasında veya çeşitli görüntüleme prosedürleri sırasında tesadüfen keşfedilen yaygın antitelerdir. Öncelikle malign potansiyelleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler. Bu nedenle, ilk değerlendirme her zaman malignite düşündüren özelliklere odaklanan bir öykü ve fizik muayeneyi içermelidir. Serum tirotropin (TSH) ve tiroid ultrasonografisi (US), sırasıyla tiroid nodülünün işlevselliği ve malignite açısından şüpheli özelliklerin varlığı hakkında önemli bilgiler sağladığı için tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. (60)

Nodüller genel bir fizik muayene sırasında palpasyonla veya ultrason (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmaları veya 18FDG-PET taraması gibi tıbbi değerlendirmeler için yapılan radyografik çalışmalarla keşfedilebilirler. Tiroid nodülleri yaygındır ve prevalansları

büyük ölçüde tanımlama yöntemine bağlıdır. Yalnızca palpasyonla tahmin edilen prevalans %4 ila %7,3,4 arasında değişirken USG tekniklerinin kullanımıyla yetişkin popülasyonun %20 ila %76'sında nodüller saptar.(61-63)

Tiroid nodülleri en çok kadınlarda ve yaşlı popülasyonlarda görülür. Tiroid nodülü değerlendirmesinin amacı, hangi nodüllerin malign olduğunu veya cerrahi müdahale gerektirdiğini belirlemektir. Tiroid nodülleri birkaç nedenden dolayı klinik olarak önemlidir. Tiroid disfonksiyonuna ve nadiren bası semptomlarına neden olabilirler, ancak tiroid kanserini dışlama ihtiyacı nedeniyle birincil derecede önemlidirler. Biyopsi ile değerlendirilen tiroid nodüllerinde bildirilen malignite prevalansı %4.0 ila %6.5 arasında değişmektedir ve büyük ölçüde nodül boyutundan bağımsızdır.(64-65) Buna rağmen, ameliyat sırasında tesadüfen bulunan papiller mikrokarsinomlar (1 cm'den küçük) çok daha yaygındır (% 36'ya kadar), ancak tanı ve sağkalım yararı olup olmadığı tartışmalıdır. (66)

Tiroid nodülünün malignite riskini belirlemek ve İİAB için hasta seçmek için çeşitli TIRADS sistemleri (ACR, EU-TIRADS, KWAK-TIRADS, American Thyroid Association vb.) kullanılmaktadır. Tüm sistemler, hipoekojenisite, mikrokalsifikasyonlar, şekil oranları (AP > LL), kötü tanımlanmış ve düzensiz sınır gibi tiroid nodülü malignite özellikleri değerlendirmesine dayanmaktadır. Bu sistemler için, yüksek duyarlılık ve düşük özgüllük ile tanısal doğruluk benzerdir.

Tiroid nodülü olan hastalarda ultrason ve sitolojik inceleme ile malignite risklerinin sınıflandırılmasına ilişkin dünya çapında çalışmalar yapılmıştır. Kwak ve ark , tiroid değerlendirmesi sırasında kullanılacak beş ultrason kriterini kullanarak tiroid nodüllerinin retrospektif analizi yoluyla bir TIRADS skoru önermişlerdir. Bu çalışma, TIRADS 2 için %0, TIRADS 3 için %1,7, TIRADS 4 için %3,3-72,4 ve TIRADS 5 için %87,5 oranında bir malignite riskinin beklendiğini açıklamaktadır.(57)

Tiroid nodüllerinin sınıflandırılması güncel literatürde halen tartışmalıdır. Çeşitli sınıflandırma sistemleri ve kılavuzları mevcuttur ve bunların çoğu ulusal sağlık politikalarını ve yerel deneyimleri temsil etmektedir. Bu kılavuzlar iyi huylu/kötü huylu nodül ayrımı ve İİAB önerisi açısından oldukça benzer görünse de; önemli farklılıklar gösterir. Ayrıca, bu farklılıklar hasta yönetimini, takip sıklığını, İİAB iş yükünü, hasta kaygısını ve ayrıca tiroid nodülü malignitesinin eksik/fazla teşhis edilmesinin ekonomik yükünü etkileyebilir. Bu nedenle çalışmamızda; en sık kullanılan tiroid nodül sınıflandırma sistemleri arasında en yüksek doğruluk oranına sahip mevcut kılavuzu bulmayı amaçladık; Kwak-TIRADS, EU-TIRADS ve ACR-TIRADS.

Bu amacın dışında ayrıca yapılan sınıflandırmalarda coğrafi sınırlar esas alındığında ülkemizdeki nodüllerin çoğunlukla multi nodüler olması baz alınarak ülkemizdeki başarıları da kıyaslanmıştır.

Çalışmamızda total tiroidektomi yaptığımız çoğu hastamız kadındı. Literatürde erkek hastalarda tiroid nodülünün malignite olma ihtimali kadın hastalara göre daha yüksektir. Ancak Shen ve arkçalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da

nodüllerin malignite oranları arasında kadın ile erkek hastalar arasında anlamlı fark yoktu.(67)

Tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülür. (68) Çalışmamızda tiroid kanserinin kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık 4,55 kat fazla saptandı.

Yaşın ilerlemesiyle birlikte tiroidin nodüler hastalığının artması korele olarak kabul edilir. Çalışma kapsamındaki 141 hastanın yaş ortalaması 47.53 ± 13.17 'dur. Mng'ı olan hastaların ortalama yaşı 48.76 idi. Toplamda 14 hastada soliter nodül mevcuttu, soliter nodülü olan hastaların ortalama yaşı 36.36 olarak belirlendi. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Soliter nodülü olan hasta sayımızın az olması nedeniyle yaş ortalaması düşük saptanmış olabilir. Çalışma kapsamındaki patoloji sonucu benign ve malign hastaların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan büyük çalışmalarda tiroidin nodüler hastalığının görülme yaşı 47.4 ile çalışmamız ile oldukça benzerdir. (69)

Nodül boyutunun maligniteyi ön görüp görmediği konusu tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda Patoloji sonucu benign olan hastalara ait nodüllerin ortalama çapı 31.90 ± 16.80 mm iken malign olan hastalara ait nodüllerin ortalama çapı 17.52 ± 11.57 mm'dir. Benign ve malign gruplarda yer alan hastaların ortalama nodül boyutları arasındaki fark hem tek değişkenli hemde çok değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlıdır. Literatürdeki bazı çalışmalar artan nodül boyutuyla malignite riskinin ilişkili olduğunu bildirmiştir. (70) Kamran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 2cm üzerindeki nodüllerde malignite riskinin arttığını, fakat 2cm üzerindeki daha büyük boyutlarda malignite riskinin değişmeyeceğini göstermiştir. (71) Brito ve arkadaşları yayınladıkları meta analizde ise nodül boyutunun tiroid kanserinde anlamlı bir değerinin olmadığını göstermiştir. Bu durumun tüm sitolojik ve histopatolojik alt gruplarda geçerli olduğunu bildirilmiştir. (72)

Frates ve ark. Yayınladığı çalışmada da benzer şekilde malign ve benign nodüllerin en uzun çapları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.(73) Çalışmamızda ise nodül boyut artışı ile nodülün benign olma ihtimali ilişkili bulunmuştur. Bu durumun nodül boyut artışı ile TİİAB doğruluğu arasında ters bir ilişki olduğunu gösteriyor olabilir.

Çalışmamızda patoloji sonucu benign olan hastaların nodül kompozisyonunda solid %54 (n=43) iken, malign hastalarda %79 (n=49) olarak elde edilmiştir. Malign grupta nodül kompozisyonunda solid oranının benign gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca nodül kompozisyonu benign ve malign nodül ayırımında malignite ile ilişkili bağımsız bir değişken olarak belirlenmiştir.

Literatürde yapılan bir çok çalışmada bir nodülün solid olması malignite için bağımsız bir belirleyicidir.(74) Çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir.

Çalışmamızda malign grupta hipoekojenitenin daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca ekojenite malignite ile ilişkili bağımsız bir değişken olarak belirlenmiştir.

Literatürde hipoekojenitenin malignite için bir gösterge olduğu ve malignite için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. (75)

Moon ve ark.'ın çalışmasında hipoekojenitenin istatistiksel analizinde tüm belirgin hipoekojen nodüller de bu gruba dahil edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda hipoekojenite ve belirgin hipoekojenite ayrı ayrı ele alınmıştır. Çalışmamızdaki veriler benzer şekilde hesaplandığında hipoekojenitenin duyarlılığı %78 olmakta ve bu değer literatür ile uyumlu bulunmaktadır.(76)

Çalışmamızdaki gruplarda nodül şekil yönüyle fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Frates ve ark. çalışmasına benzer şekilde malign ve benign nodüllerin en uzun çapları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.(73) Ancak bizim çalışmamızın aksine TIRADS'ta boyun enden uzun olduğu nodül şekli (taller than wider shape) AP çapın transvers çaptan büyük olması şeklinde tanımlanır ve malignitenin duyarlılığı düşük fakat spesifitesi oldukça yüksek bir göstergesi olarak kabul edilir. (77)

Brito ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde de tüm ultrasonografik özellikler içinde boyun enden uzun olması maligniteyi öngörmeye en yüksek tanısal doğruluk oranına sahip olduğu gösterildi.(72) . Hasta grubumuzun %90'ının mng lı hastalardan oluşması, bu nedenle tiroid uzun ekseninde nodüllerin üst üste yerleşiminden dolayı; nodüllerin uzun eksenine doğru büyümemesinin bu durumda etken olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda; nodül kenarları yönüyle benign sonuçlarda %62'i ($n=49$) düzgün, malign sonuçlarda ise %73'i ($n=45$) lobüle veya düzensiz yapıdadır. Gruplarda nodül kenarları yönüyle farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Ayrıca çalışmamızda hem tek değişkenli, hem de çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde; malignite ile ilişkili bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir. Literatürde yapılan bir çok çalışmada düzgün kenarlı nodüllerin malignite riskini arttırmadığı bildirilmiştir.(78) Ancak düzensiz sınırlar malignite için bağımsız bir belirleyicidir.(74)

Bazı çalışmalarda ise irregüler marjinin maligniteyi öngörmeye pozitif prediktif değeri % 100 olarak saptanmıştır.(79). Çalışmamızda da literatür ile paralel şekilde kenar düzensizliği malignite için önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda; Benign grupta hastaların %48'sinin ($n=38$) malign grupta ise hastaların %24'sinin ($n=15$) tiroid nodülünde kalsifikasyon gelişimi görünmemektedir. Benign grupta tiroid nodüllerinin %27'sinde ($n=21$) mikrokalsifikasyon tespit edilmişken bu oran malign grupta %66 ($n=41$) olarak belirlenmiştir. Gruplarda kalsifikasyon yönüyle farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Lojistik regresyon analizinde de tek değişkenli analizde malignite için bağımsız bir değişken olarak karşımıza çıkmıştır. Çalışmamızla uyumlu olarak literatürde; nodülün mikrokalsifikasyon içermesi, tiroid nodül boyutundan bağımsız olarak malignitenin belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. (80-81)

Çalışmamızda ve soliter/multi nodül olma durumu malignite ile ilişkisiz bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir.

Literatürde multipl tiroid nodülü olan hastalar da soliter nodülü olan hastalar kadar malign olma potansiyeli taşır. Malignite riski nodül sayısından bağımsız olarak her hastada aynı olmasına rağmen, soliter nodüllerin nonsoliter nodüllerden daha fazla malignite riskine sahip ($p<0.001$) olduğunu bildiren büyük bir çalışma da bulunmaktadır. Sadece “en büyük” veya “dominant” nodüle biyopsi yapılırsa, tiroid kanseri atlanabilir. Serum TSH’sının düşük veya düşük-normal aralığında olan hastalarda sintigrafi ile inceleme düşünülmelidir. Bu inceleme ile hipofonksiyonel olan nodüllere ise İİAB uygulanmalıdır.(82)

Literatürde soliter nodüllerde malignite görülme oranının multinodüler olgulara göre daha fazla olduğunu belirten çalışmalar vardır.(83) Bouhabel ve arkadaşlarının 657 hastayla yaptığı retrospektif çalışmada ise soliter nodül ile multinodüler hastalarda malignite açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. (84) Ajarma ve arkadaşlarının yaptığı 600 hastalık retrospektif çalışmada univaryant analizde soliter nodüllerde multinodüler hastalığa göre malignite daha fazla tespit edilmiştir (% 41,1 vs % 29,2). Yaş ve preoperatif değişkenlerin dahil edildiği multivaryant analizde ise farklılık saptanmamıştır. (85)

Çalışmamızda; soliter yada multinodüler guatrın malignite yönünden ilişkisiz çıkması çalıştığımız hasta grubunun %90 oranında mng li hasta grubu olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aksine yapılan büyük çalışmalarda soliter nodüllerin ağırlıkta olduğu görülmektedir. (86) Bu durum endemik bölgelerdeki yaklaşımın daha farklı olabileceği fikrini akla getirmektedir.

Çalışmamızda Bakılan TIRADS sınıflandırmalarındaki maligniteyi öngörmedeki sonuçlar klavuzların önerdiği aralıklara uygun fakat yapılan büyük çalışmalardaki duyarlılık ve seçiciliğe göre düşük kalmaktadır. Bunun nedeni olarak çalışmamızdaki nodüllerin çoğunluğunun mng’li hastalardan oluşması olarak düşünülebilir. Bize bunu düşündüren ise büyük çalışmalardaki hastaların tiroid nodüllerinin çoğunluğunu soliter (tek) nodüllü hastalardan oluşmasıdır. (87)

Çalışmamızda tüm TIRADS’lar da görülen yüksek duyarlılık yanında düşük seçicilik değerlerini gözlemledik. Bu da malign hastaları saptamada yüksek başarının yanında benign hastaları saptamada yetersiz kaldığını bize düşündürmektedir. Literatürde özellikle TIRADS 5 te daha yüksek duyarlılık ve seçiciliğin elde edildiği çalışmalar mevcuttur. (91). Bu durumun; çok değişken logistik regresyon analizinde TIRADS sınıflamasının ana komponentlerinin büyük kısmının bağımsız değişkenler olarak karşımıza çıkmamasından da yola çıkarak; özellikle hasta grubumuzda % 90’a varan oranda multiple nodüler hastalığı olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda her 3 TIRADS klasifikasyonu maligniteyi tahmin etmede benzer oranlar gösterdi. ROC analizine göre; ACR-TIRADS; % 75, EU-TIRADS %70,5 ile en düşük ve Kwak-TIRADS %76,7 ise en yüksek oranda maligniteyi doğru gösterdi ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kwak-TIRADS en yüksek başarı oranına sahipken bu başarıyı TIRADS 4C ve üstündeki nodüllerde elde ettiğini görmekteyiz. Bu durum da; TIRADS 5 ile 4C arasında pek fark olmadığı yorumuna götürebilir.

EU-TIRADS'ın başarısının nispeten diğerlerine göre düşük olmasında ki en önemli nedeninin seçiciliğinin (%55,7) ile diğerlerinden daha düşük olmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu durum malign nodüllerde gösterdiği başarıyı benign nodülleri ayırt etmede gösteremediğini ifade edebilir. Russ G. Ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada EU-TIRADS'ın diğer sınıflandırmalarla kıyaslandığında maligniteyi tahmin etme açısından kolay ve yüksek doğruluk gösterdiğini bildirdiler. (58)

Amerikan Radyoloji Birliği ACR'nin yayınladığı TIRADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System) ultrasonografi paternlerini puanlayan bir sistemdir ve gereksiz biyopsi sayısını azaltmada diğerlerinden daha başarılıdır. Her bir US paterninin puanlandırıldığı ve çocuk hastalarda da kullanılabilen bu kılavuzda TIRADS 4 ve 5 lezyonlardan mutlaka TİİAB yapılır. (88)

Mng'li hastaların ağırlıkta olduğu hasta grubumuzda, ROC analizinde maligniteyi öngörmekte % 75 başarı elde etmiş olan ACR-TIRADS yüksek duyarlılık ve özellikle de seçicilik oranları ile diğer iki TIRADS sisteminin önüne geçtiğini düşündürmektedir. Literatürde; Dobruch-Sobczak K. ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında ACR-TIRADS sınıflandırmasının üstünlüğüne dair verileri mevcut. (89)

Shen Y. Ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise Kwak-TIRADS' ın malign tiroid nodüllerinin ayırt etmede en etkili sınıflandırma sistemi olduğu belirtilmiş. (86)

Karaağaç M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu endemik guatrli bölgede ACR TIRADS ın değerlendirilmesi ile literatür ile arasında ufak farklılıklardan bahsedilmiş.(90) Bu durum endemik guatr bölgelerinde kategorilerin kullanımı ve uygun yönetim konusunda revizyona ihtiyaç olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır;

- Tek merkezli olması,
- Çalışmanın malignite insidansının yüksek görüldüğü 3. Basamak bir merkezde yapılması,
- Tiroid nodüllerinin ana patolojisinin aydınlatılması için sadece cerrahi geçirmiş hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması ve cerrahi uygulanmayan hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır.
- Bu çalışmada malign nodüller ağırlıklı olarak papiller karsinom, benign nodüller ise hiperplastik nodüllerdir ve patolojik tipleri nispeten dardır. Bu nedenle gelecekte medüller karsinom, foliküler karsinom ve anaplastik karsinom için risk sınıflandırmasının etkinliğini değerlendirmek üzere daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Bu çalışmanın güçlü yönleri şunlardır;

- Çalışmamız prospektif bir çalışmadır.
- Çalışmamızda cerrahi yapılan hastaların ameliyatı yüksek klinik deneyime sahip tek bir endokrin cerrahı tarafından yapılmıştır.
- Görüntüleme ve biyopsi yüksek klinik deneyime sahip tek bir hekim tarafından yapılmıştır.
- TIRADS ın yeni bir modelite olması ve bu konu hakkında geliştirmelere açık olması bir avantajdır.

5.SONUÇ

Çalışmamızda; her üç TIRADS sınıflandırmasında da maligniteyi ön görmede benzer oranlar elde edildi. Multinodüler hastalığı olan hastaların yüksek olduğu hasta grubumuzda; literatürden daha düşük oranlarda seçicilik ve spesifite oranları elde ettik. Bu durum multiple nodülleri olan daha büyük hasta gruplarında TIRADS sınıflamaları için validasyon çalışmaları yapılması gerektiğinin düşündürmektedir. Çalışmamızda malignite öngörmede; daha yüksek seçicilik ve klinik uygulanabilirlik açısından mng'li hastalarda en uygun sınıflama sisteminin ACR-TIRADS olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Guth, S., et al., *Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination*. European journal of clinical investigation, 2009. 39(8): p. 699-706.
2. Singh Ospina, N., et al., *Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: systematic review and meta-analysis*. Endocrine, 2016. 53: p. 651-661.
3. Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Tiroid nodülü. Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; 2022 ocak
4. Kaplan ED. Thyroid and parathyroid. In: "Principles of Surgery". Editors, Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. New York, McGraw-Hill, Inc., Sixth Edition; 1994;1640-4.
5. Smith-Bindman, R., et al., *Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study*. JAMA internal medicine, 2013. 173(19): p. 1788-1795.
6. Ito, Y., et al., *An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid*. Thyroid, 2003. 13(4): p. 381-387.
7. Davies, L. and H.G. Welch, *Current thyroid cancer trends in the United States*. JAMA otolaryngology-head & neck surgery, 2014. 140(4): p. 317-322.
8. Ahn, H.S., H.J. Kim, and H.G. Welch, *Korea's thyroid-cancer "epidemic"—screening and overdiagnosis*. N Engl J Med, 2014. 371(19): p. 1765-1767.
9. Grant, E.G., et al., *Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee*. Journal of the American college of radiology, 2015. 12(12): p. 1272-1279.
10. Hoang, J.K., et al., *Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee*. Journal of the American College of Radiology, 2015. 12(2): p. 143-150.
11. Frates, M.C., et al., *Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement*. Radiology, 2005. 237(3): p. 794-800.
12. Park, J.-Y., et al., *A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma*. Thyroid, 2009. 19(11): p. 1257-1264.
13. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol 2017; 14:587–595
14. Hoang JK, Middleton WD, Tessler FN. Update on ACR TI-RADS: Successes, challenges, and future directions, from the AJR special series on radiology reporting and data systems., American Journal of Roentgenology, 2021; 216.3:570-578
15. Rosen, Ryan D., and Amit Sapra. "Embryology, Thyroid." (2019).
16. Henry, J., *Surgical Anatomy and Embryology Of The Thyroid And Parathyroid Glands And Recurrent and External Laryngeal Nerves" of Endocrine Surgery*. Clark, OH, Duh, QY. 1997, WB Saunders Company, Philadelphia. p. 8-14.
17. Shahid, Muhammad A., Muhammad A. Ashraf, and Sandeep Sharma. "Physiology, thyroid hormone." (2018).
18. Allen, Evan, and Abbey Fingeret. "Anatomy, head and neck, thyroid." (2017).
19. Jacobsen B, VanKampen N, Ashurst JV. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 25, 2022. Anatomy, Head and Neck, Thyroid Membrane.
20. Roman BR, Randolph GW, Kamani D. Conventional Thyroidectomy in the Treatment of Primary Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019 Mar;48(1):125-141.
21. Van Herler AJ, Ich P, Ljung BE, et al.: The Thyroid Nodule. Ann Intern Med. 1982; 96: 221-232.
22. Greenspan FS: The problem of the nodular goitre. Med Clin N Am 1991;1:195-209
23. Block MA: Fine Needle Aspiration and Lesions Of The Thyroid Int. Adv Surg Oncol 1982; 5: 1
24. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68:16
25. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Dec;22(6):901-11.
26. Cohen A, Rovelli A, Merlo DF, van Lint MT, Lanino E, Bresters D, Ceppi M, Bocchini V, Tichelli A, Socié G. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell

- transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2449-54.
27. Guth, S., et al., *Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination*. *European journal of clinical investigation*, 2009. 39(8): p. 699-706.) 1.
 28. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5723-9.
 29. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003 Feb 01;67(3):559-66.
 30. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55-68.
 31. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992 Oct;93(4):363-9.
 32. Mu, Chunyang, et al. "Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: a systematic review and meta-analysis." *Frontiers in Oncology* 12 (2022): 1029926.
 33. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc*. 1994 Jan;69(1):44-9.
 34. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017 Apr 04;317(13):1338-1348.
 35. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.
 36. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients. *World J Surg*. 2018 Mar;42(3):615-622.
 37. Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, Rubello D, Elisei R, Mariani G. Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol*. 2008 Dec;33(4):341-57.
 38. Ünal G, Çerçel A. Medüller Tiroid Kanseri İn: Ünal G ed. *Tiroid Hastalıkları*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000; 422- 35
 39. Burns DK, Kumar V. Endokrin sistem. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Temel patoloji*. Çeviri editörü:Çevikbaş U. 6. baskı. İstanbul:Nobel, 2000;64353
 40. Gharib h, papini e, garber jr, duick ds, harrell rm, hegedüs l, paschke r, valcavi r, vitti p; aace/ace/ame task force on thyroid nodules. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr pract*. 2016 may;22(5):622-39. Doi: 10.4158/ep161208.gl. Pmid: 27167915.
 41. Gharib, Hossein, et al. "American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update." *Endocr Pract* 22.5 (2016): 622-39.
 42. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133
 43. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:425-437
 44. Pusztazeri M, Rossi ED, Auger M, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed Modifications and Updates for the Second Edition from an International Panel. *Acta Cytol*. 2016;60:399-405

45. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid*. 2001;11(12):1147-51
46. Alexander E.K., Hurwitz S., Heering J. P. ve ark., Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med*, 2003; 138(4): 315-8
47. Valcavi R, Frasoldati A, Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract*, 2004; 10(3): 269-75
48. Bongiovanni M, Spitale, A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. (2012). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta cytologica*, 2012; 56(4), 333-339
49. Haksever M. Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Sitopatolog Klinisyon İletişimi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15(3)
50. 1. Basha M.A.A., Alnaggar A.A., Refaat R., El-Maghraby A.M., Refaat M.M., Elhamed M.E.A., Abdalla A.A.E.-H.M., Aly S.A., Hanafy A.S., Mohamed A.E.M., et al. The validity and reproducibility of the thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in categorization of thyroid nodules: Multicentre prospective study. *Eur. J. Radiol*. 2019;117:184–192. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.06.015.
51. Gharib H., Papini E., Paschke R. Thyroid nodules: A review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur. J. Endocrinol*. 2008;159:493–505. doi: 10.1530/EJE-08-0135.
52. Yang R., Zou X., Zeng H., Zhao Y., Ma X. Comparison of Diagnostic Performance of Five Different Ultrasound TI-RADS Classification Guidelines for Thyroid Nodules. *Front. Oncol*. 2020;10:598225. doi: 10.3389/fonc.2020.598225.
53. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid. Cooper D.S., Doherty G., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
54. Kim E.-K., Park C.S., Chung W.Y., Oh K.K., Kim D.I., Lee J.T., Yoo H.S. New Sonographic Criteria for Recommending Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid. *Am. J. Roentgenol*. 2002;178:687–691. doi: 10.2214/ajr.178.3.1780687.
55. Baş H., Üstüner E., Kula S., Konca C., Demirel S., Elhan A.H. Elastography and Doppler May Bring a New Perspective to TIRADS, Altering Conventional Ultrasonography Dominance. *Acad. Radiol*. 2021;13:1076. doi: 10.1016/j.acra.2021.02.011.
56. Horvath E., Majlis S., Rossi R., Franco C., Niedmann J.P., Castro A., Dominguez M. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94:1748–1751. doi: 10.1210/jc.2008-1724.
57. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;26:892-899
58. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur. Thyroid. J*. 2017;6:225–237. doi: 10.1159/000478927.
59. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:587–595
60. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96(2):329-49. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.002. PMID: 22443979; PMCID: PMC3575959.
61. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993;328(8):553–9.
62. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1994;154(16):1838–40.
63. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to non-palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226–31.
64. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764–71.
65. Lin JD, Chao TC, Huang BY, et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 2005;15(7):708–17.
66. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol*. 2006;17(2):165–73.
67. Shen Y, Liu M, He J, Wu S, Chen M, Wan Y, et al. Comparison of Different Risk Stratification Systems for the Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Front Oncol* [Internet].

- 2019 May 14;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00378/ful>
68. Kilfoy BA, et al. "International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973– 2002." *Cancer causes & control* 2009;20.5: 525-531
 69. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA, Kim MI, Larsen PR, Alexander EK. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec;100(12):4434-40. doi: 10.1210/jc.2015-3100. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26465395; PMCID: PMC4667162.
 70. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):229–238.
 71. Kamran SC, et al. "Thyroid nodule size and prediction of cancer." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013; 98.2 564-570.
 72. Brito JP, Gionfriddo, MR., Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014; 99, 1253–1263
 73. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and Distribution of Carcinoma in Patients with Solitary and Multiple Thyroid Nodules on Sonography. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Sep 1;91(9):3411–7.
 74. Na, Dong Gyu, et al. "Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity." *Thyroid* 26.4 (2016): 562-572.
 75. Papini, Enrico, et al. "Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87.5 (2002): 1941-1946.
 76. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH: Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation – multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762–770.
 77. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol* 2015; 12(12 Pt A):1272–1279 (Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:587–595
 78. Seo, Hyobin, et al. "Ultrasound-based risk stratification for malignancy in thyroid nodules: a four-tier categorization system." *European Radiology* 25 (2015): 2153-2162.
 79. Chng CL, Kurzawinski TR, Beale T. Value of sonographic features in predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm on cytology. *Clinical endocrinology*, 2015; 83(5), 711-716
 80. Nabahati M, Moazezi Z. Performance of European Thyroid Imaging Reporting and Data System in Stratifying Malignancy Risk of Thyroid Nodules: A Prospective Study. *J Med Ultrasound*. 2022 Sep 22;31(2):127-132. doi: 10.4103/jmu.jmu_19_22. PMID: 37576418; PMCID: PMC10413406.
 81. (Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Apr 1;99(4):1253–63.
 82. Cooper, D.S., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2009. 19(11): p. 1167-1214.
 83. Lumachi F, et al. "Usefulness of 99mTc-pertechnetate scintigraphy and fine-needle aspiration cytology in patients with solitary thyroid nodules and thyroid cancer." *Anticancer research* 2004;24.4 :2531-2534
 84. Bouhabel S, et al. "Are solitary thyroid nodules more likely to be malignant?." *Journal of Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 2012;41.2
 85. Ajarma KY, et al. "The risk of thyroid carcinoma in multinodular goiter compared to solitary thyroid nodules: A retrospective analysis of 600 patients." *medical journal armed forces india* 76.1 (2020): 23-29
 86. Shen Y, Liu M, He J, Wu S, Chen M, Wan Y, Gao L, Cai X, Ding J, Fu X. Comparison of Different Risk-Stratification Systems for the Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid

- Nodules. *Front Oncol.* 2019 May 14;9:378. doi: 10.3389/fonc.2019.00378. PMID: 31139568; PMCID: PMC6527759.
87. Dong W, Wu Y, Cai T, Wang X. Comparison of diagnostic performance and FNA management of the ACR-TIRADS and Chinese-TIRADS based on surgical histological evidence. *Quant Imaging Med Surg.* 2023 Mar 1;13(3):1711-1722. doi: 10.21037/qims-22-685. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36915304; PMCID: PMC10006137.
88. Uner C, Aydın S, Ucan B. Thyroid image reporting and data system categorization: effectiveness in pediatric thyroid nodule assessment. *Ultrasound Quarterly*; 2020 ; Mar;36(1):15-19. PubMed PMID: 31725067
89. Dobruch-Sobczak K, Adamczewski Z, Dedecjus M, Lewiński A, Migda B, Ruchała M, Skowrońska-Szcześniak A, Szczepanek-Parulska E, Zajkowska K, Żyłka A. Summary of Meta-analyses of Studies Involving TIRADS Classifications (EU-TIRADS, ACR-TIRADS, and K-TIRADS) in Evaluating the Malignant Potential of Focal Lesions of The Thyroid Gland. *J Ultrason.* 2022 Apr 27;22(89):121-129. doi: 10.15557/JoU.2022.0020. PMID: 35811588; PMCID: PMC9231519.
90. Karaagac, Mustafa, et al. "Evaluation of the Bethesda System and the ACR TIRADS in an Endemic Goiter Region." *Endocrine Research* 45.4 (2020): 226-232.
91. Chen Q, Lin M, Wu S. Validating and Comparing C-TIRADS, K-TIRADS and ACR-TIRADS in Stratifying the Malignancy Risk of Thyroid Nodules. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 17;13:899575. doi: 10.3389/fendo.2022.899575. PMID: 35784558; PMCID: PMC9247196.